

*На правах рукописи*

**ФЕДОРОВ ДМИТРИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ**

**ОПТИМИЗАЦИЯ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО  
ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ КАК ФАКТОР  
ПРОФИЛАКТИКИ ТРАНСКУТАННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ**

14.01.08 – педиатрия

14.01.10 – кожные и венерические болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Москва – 2021

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

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук  
доктор медицинских наук

**Макарова Светлана Геннадиевна**  
**Мурашкин Николай Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства

**Смолкин Юрий Соломонович**

Доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

**Тамразова Ольга Борисовна**

**Ведущая организация:**

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

Защита состоится «       » \_\_\_\_\_ 2021 года в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1 и на сайте: <http://www.nczd.ru/>

Автореферат разослан «       » \_\_\_\_\_ 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор РАН

**Винярская Ирина Валериевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Атопический дерматит (АтД) является мультифакториальным рецидивирующим хроническим воспалительным заболеванием кожи, характеризующимся наличием дисфункции эпидермального барьера и нарушением регуляции иммунного ответа (Maliyar K. et al., 2018). В настоящее время АтД является одним из наиболее встречающихся заболеваний, показатель распространенности которого в промышленно развитых странах вырос в три раза за последние 30 лет (Asher M.I. et al., 2006). По данным различных эпидемиологических исследований, распространенность АтД составляет от 10% до 30% в детской популяции (Sacotte R. et al., 2018). Распространенность атопического дерматита в различных регионах Российской Федерации по данным ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, 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 (Намазова-Баранова Л.С. и соавт., 2016).

Начавшийся в раннем детском возрасте АтД может служить началом формирования «атопического марша», представляющего собой типичную последовательность поэтапного развития аллергических заболеваний с вовлечением различных органов-мишеней, таких как кожа, желудочно-кишечный тракт и дыхательная система (Dharmage S.C. et al., 2013). Так, приблизительно 60% детей с ранним началом АтД имеют предрасположенность к развитию сопутствующих аллергических заболеваний по пути «атопического марша», что в значительной степени утяжеляет общее состояние пациентов и снижает качество их жизни (Kowalska-Oleđzka E. et al., 2019). В настоящее время укрепилось понимание того, что развитие и неконтролируемое течение атопического дерматита у детей первого года жизни приводит к более высокому риску развития

дополнительного аллергического заболевания за счет дисфункции эпидермального барьера и развития трансэпидермальной сенсibilизации, приводящими к формированию неадекватного, патологического иммунного ответа (Kelleher M.M. et al., 2016). Исследования указывают на то, что одним из наиболее ранних этапов развития аллергических заболеваний у детей, страдающих АТД, является возникновение пищевой аллергии вследствие формирования транскутанной сенсibilизации к пищевым аллергенам (Zheng T. et al., 2011, Lack G. et al., 2012). Как и в случае с АТД, последние эпидемиологические данные указывают на увеличении показателя распространенности пищевой аллергии за последнее десятилетие (Loh W. et al., 2018). Наличие стойкой, длительно протекающей сенсibilизации к пищевым аллергенам, определяющейся как обнаружение высокого уровня специфического IgE к одним и тем же аллергенам в течение первых двух лет жизни, в сочетании с отягощенным семейным анамнезом по atopическим патологиям предшествует более высокому риску развития аллергических заболеваний.

Именно поэтому крайне важно научно обосновать и внедрить в широкую педиатрическую и дерматологическую практику эффективный и наиболее оптимальный алгоритм наружного лечения АТД, направленный на вторичную профилактику транскутанной сенсibilизации, для детей первого года жизни, как наиболее подверженной для развития аллергических заболеваний в дальнейшем группе больных.

### **Степень разработанности темы**

Учитывая современное состояние проблемы в виде увеличения распространенности atopического дерматита и других аллергических патологий в детском возрасте, необходимо расширение понимания о происходящих патогенетических процессах формирования аллергических заболеваний у детей раннего возраста, страдающих atopическим дерматитом, и осуществление терапевтических мероприятий, направленных на быстрое

купирование симптомов основного заболевания, поддержание длительной ремиссии, восстановление эпидермального барьера и предотвращение развития транскутанной сенсибилизации как профилактики развития аллергических заболеваний в дальнейшем.

Несмотря на наличие многочисленных работ, посвященных оценке эффективности и безопасности различных терапевтических вмешательств при atopическом дерматите, отсутствуют исследования, затрагивающие влияние конкретных схем лечения на развитие сенсибилизации к различным пищевым и бытовым аллергенам (Luger T. et al., 2015, Sigurgeirsson B. et al., 2015). Поскольку в настоящее время нет научно обоснованного алгоритма с доказанной эффективностью, направленного как на лечение atopического дерматита, так и на профилактику транскутанной сенсибилизации у детей первого года жизни, то можно сделать вывод, что тема данной диссертационной работы является актуальной и практически значимой.

#### **Цель работы:**

Научно обосновать терапевтическую стратегию вторичной профилактики транскутанной сенсибилизации у детей первого года жизни, страдающих atopическим дерматитом.

#### **Задачи исследования:**

1. Выявить наличие и оценить степень выраженности сенсибилизации к спектру пищевых и бытовых аллергенов в динамике у детей первого года жизни с atopическим дерматитом методом ImmunoCAP;
2. Оценить клиническую эффективность стадийного алгоритма наружной терапии с использованием стероидных средств и топического ингибитора кальциневрина (1% пимекролимус) в снижении тяжести течения atopического дерматита у детей первого года жизни, основанную на данных показателя шкалы EASI;

3. Оценить эффективность стадийного алгоритма наружной терапии с использованием стероидных средств и топического ингибитора кальциневрина (1% пимекролимус) в профилактике развития транскутанной сенсibilизации к пищевым аллергенам у детей первого года жизни на основании оценки уровня сенсibilизации к пищевым аллергенам и клинических проявлений пищевой аллергии;
4. Оценить эффективность стадийного алгоритма наружной терапии с использованием стероидных средств и топического ингибитора кальциневрина (1% пимекролимус) в профилактике развития транскутанной сенсibilизации к бытовым аллергенам у детей первого года жизни на основании изменения показателей уровня специфического IgE в динамике;
5. Оценить клиническую значимость своевременного начала патогенетической наружной терапии атопического дерматита в аспекте тяжести течения кожного процесса и характера сенсibilизации.

#### **Научная новизна:**

Впервые проведен анализ эффективности применения топических глюкокортикостероидов и топических ингибиторов кальциневрина в профилактике развития транскутанной сенсibilизации у детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения;

Впервые проведен анализ безопасности применения топического ингибитора кальциневрина (1% пимекролимус) в качестве средства проактивной терапии, у детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения;

Впервые обоснована практическая значимость необходимости раннего выявления sIgE к пищевым и бытовым аллергенам методом ImmunoCAP и своевременного начала активной наружной терапии

атопического дерматита с последующим переходом на длительную поддерживающую терапию с целью профилактики развития транскутанной сенсibilизации у детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения;

Впервые разработана и научно обоснована терапевтическая тактика, направленная на профилактику транскутанной сенсibilизации у детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные в ходе проведения исследования результаты позволили научно обосновать и подтвердить эффективность предложенной терапевтической тактики, направленной на профилактику транскутанной сенсibilизации у детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения. Показано, что раннее назначение активной терапии топическими глюкокортикостероидами высокой активности и применением в качестве средства для длительной поддерживающей терапии топического ингибитора кальциневрина (1% пимекролимуса) оказывает не только значимое положительное влияние на течение кожного патологического процесса, но и уменьшает риск развития транскутанной сенсibilизации.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Основные положения диссертационной работы внедрены и используются в клинической практике НИИ Педиатрии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, клиники кожных и венерических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский

университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная детская клиническая больница» и государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, а также внедрены в учебный процесс на кафедре дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на кафедре факультетской педиатрии педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации и на кафедре дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

### **Методология и методы исследования**

Методология исследования включала определение аллерген-специфического IgE, класса сенсibilизации и тяжести атопического дерматита с помощью индекса EASI, а также сравнительную динамическую оценку данных показателей в исследуемых группах у детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения. Работа выполнена в дизайне наблюдательного (когортного)



исследования с использованием клинических и статистических методов с соблюдением принципов доказательной медицины.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения, имеется высокий риск развития транскутанной сенсibilизации в результате дисфункции эпидермального барьера.
2. Раннее начало патогенетической наружной терапии позволяет снизить транскутанное проникновение аллергенов и предотвратить множественную сенсibilизацию к пищевым и бытовым аллергенам.
3. Стадийный алгоритм наружной терапии атопического дерматита с использованием топических глюкокортикостероидов высокой активности в острый период заболевания и топических ингибиторов кальциневрина (1% пимекролимус) в качестве средства проактивной терапии является эффективным и безопасным методом контроля над заболеванием и риском развития множественной сенсibilизации к пищевым и бытовым аллергенам у детей первого года жизни.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность результатов диссертации определяется репрезентативностью выборки пациентов, спланированным дизайном исследования, соответствующим поставленным задачам. Результаты диссертационной работы подтверждаются использованием достаточного количества пациентов и выполнением достаточного объема клинико-лабораторных методов исследования. Использовались объективные инструменты оценки клинических данных и современные методы статистической обработки данных. Таким образом, полученные данные, сформулированные выводы и рекомендации статистически значимы.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов «Санкт-

Петербургские дерматологические чтения» (Санкт-Петербург, 2019, 2020 год), VI Научно-практической конференции «Дерматологические чтения в педиатрии» (Москва, 2020 год), научно-практической конференции педиатров и дерматовенерологов Южного федерального округа «Дерматологические чтения в педиатрии» (Ростов-на-Дону, 2020 год), научно-практической конференции дерматологов и педиатров Краснодарского края «Актуальные вопросы дерматологии детского возраста» (Краснодар, 2020 год).

### **Публикации по теме работы:**

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, 16 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; из них 6 – в журналах, входящих в базу цитирования SCOPUS.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 122 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 200 источников, среди которых 18 отечественных и 182 иностранных. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 26 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Объем и методы исследования**

Работа проводилась на базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии (заведующий отделением, д.м.н. Н.Н. Мурашкин) Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор, д.м.н., профессор

А.П. Фисенко). Проведение исследования было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 8 от 26.06.2020).

В исследование включено 108 детей возрастом до 4 месяцев, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого или тяжелого течения.

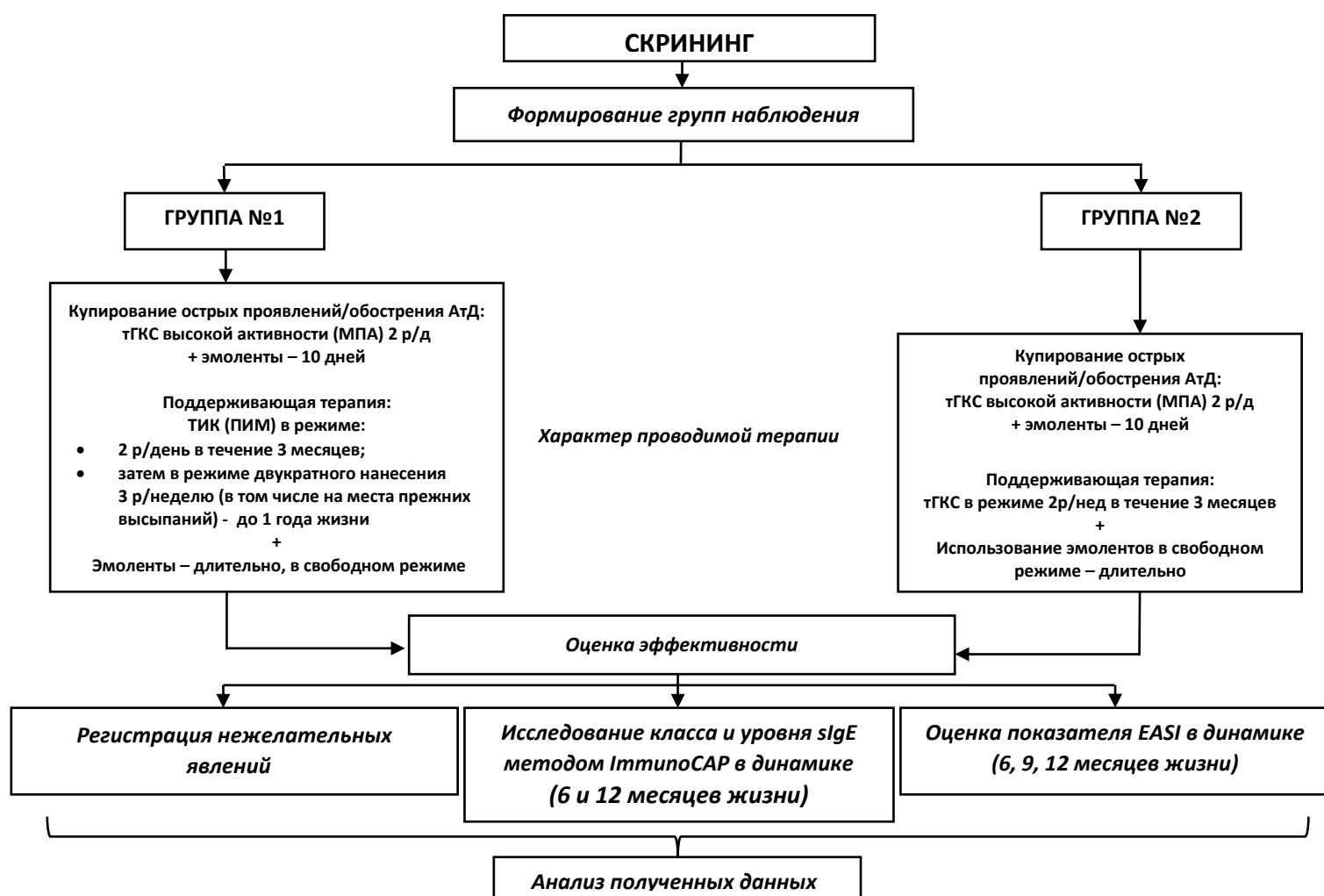
Критерии включения пациентов в исследование:

1. Степень тяжести атопического дерматита по индексу EASI (Eczema Area and Severity Index, индекс распространенности и тяжести экземы)  $>7$  баллов (среднетяжелое и/или тяжелое течение атопического дерматита);
2. Отягощенный семейный аллергологический анамнез (наличие хотя бы у одного из родителей атопического дерматита, пищевой аллергии, бронхиальной астмы и/или аллергического ринита);
3. Наличие у ребенка сенсibilизации к одному или нескольким исследуемым пищевым и бытовым аллергенам, определяемым на этапе скрининга методом ImmunoCAP: белок коровьего молока, белок куриного яйца, пшеница, соя, смесь бытовых аллергенов «домашняя пыль».

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Использование за последние 30 суток до включения в исследование топических ингибиторов кальциневрина (пимекролимус);
2. Сопутствующие тяжелые неврологические, эндокринологические, сердечно-сосудистые, печеночные и почечные заболевания в анамнезе;
3. Наличие острых бактериальных, вирусных инфекций;
4. Отсутствие у ребенка сенсibilизации к определяемым пищевым и бытовым аллергенам;
5. Клинически значимые изменения в общем анализе мочи, общем анализе крови, биохимическом анализе крови;
6. Отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании;
7. Невозможность наблюдения за пациентом на протяжении исследования.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



**Рис. 1. Дизайн исследования**

### Клинические методы обследования пациентов

У всех пациентов был проведён сбор анамнеза заболевания, включающего данные о дебюте болезни, отягощённости наследственности по аллергическим заболеваниям, особенностях клинического течения и данных о предшествующей терапии. Всем пациентам был проведён физикальный осмотр с описанием локального статуса кожного патологического процесса. Также всем пациентам проводилось комплексное клиничко-лабораторное обследование с целью исключения сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний: клинический анализ мочи, клинический анализ

крови, биохимический анализ крови, проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости.

Диагноз АтД устанавливали при наличии трех основных и не менее трех дополнительных диагностических критериев атопического дерматита по J.M. Hanifin и G. Rajka. Сенсibilизация к аллергенам определялась при помощи автоматизированного иммунологического анализатора ImmunoCAP250 (UniCAP System/Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция). После подтверждения диагноза ПА по результатам данных диетодиагностики и/или лабораторного тестирования ребенку и/или матери назначалась лечебная элиминационная диета продолжительностью 6-12 месяцев в соответствии с международными и отечественными клиническими рекомендациями по ведению детей раннего возраста с ПА.

### **Шкалы оценки степени тяжести**

Тяжесть течения атопического дерматита оценивалась по наиболее приемлемому и объективному методу оценки для данной возрастной группы – индексу EASI (Eczema Area and Severity Index, индекс распространенности и тяжести экземы), оцениваемому в следующих диапазонах: 0 – нет признаков болезни; 0,1–1 – почти чистая кожа; 1,1–7 – легкая степень тяжести; 7,1–21 – среднетяжелое течение; 21,1–50 – тяжелое течение; 50,1–72 – очень тяжелое течение.

### **Сбор и статистическая обработка данных**

Сбор первичных данных осуществлялся путем копирования сведений из историй болезней и индивидуальных карт динамического наблюдения за пациентом. Хранение, группировка и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с использованием персонального компьютера и программы для работы с электронными таблицами Microsoft Excel из состава офисного пакета приложения Microsoft Office для Windows (Microsoft, США).

Анализ данных выполнен с использованием многофакторного дисперсионного анализа при помощи пакета статистических программ STATISTICA v.10.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics v.23 (IBM, США). Описание количественных показателей произведено с указанием среднего арифметического, медианы, нижнего и верхнего квартилей (25-й; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей в независимых выборках осуществлено с применением LSD-теста (ANOVA), качественных показателей – с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера. Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрического метода оценки гипотез критерия t-Стьюдента.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Характеристика групп пациентов**

Всего в исследование было включено и обследовано 108 детей, которые были распределены в две группы наблюдения.

Первая группа состояла из 56 (51,85%) детей, страдающих АтД среднетяжелого или тяжелого течения, которые после окончания базовой терапии получали топический ингибитор кальциневрина — ПИМ в режиме 2 раза в сутки в течение 3 месяцев, а затем — в режиме двукратного нанесения (утром и вечером) 3 раза в неделю до 1 года жизни. 52 ребенка (48,15%) с АтД среднетяжелого или тяжелого течения были распределены во 2 группу, которая после окончания базовой терапии получала тГКС (МПА) — в режиме 2 раза в неделю в течение 3 месяцев, а затем повторный курс при обострении АтД. Распределение пациентов по группам наблюдения по возрасту и полу было однородным. Средний возраст пациентов в первой группе составил  $95 \pm 10$  дней, во второй —  $93 \pm 11$  дней; при этом в обеих группах большую часть составляли пациенты мужского пола. При анализе распределения пациентов групп наблюдения в зависимости от индекса EASI

статистически значимых различий выявлено не было ( $p>0,05$ ). Среднее арифметическое значение индекса EASI в первой группе составило  $33,3\pm 5,1$  балла, тогда как во второй группе –  $34,6\pm 3,7$  балла. Согласно критериям включения, все дети имели отягощенный наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям, чаще определяемый по материнской линии.

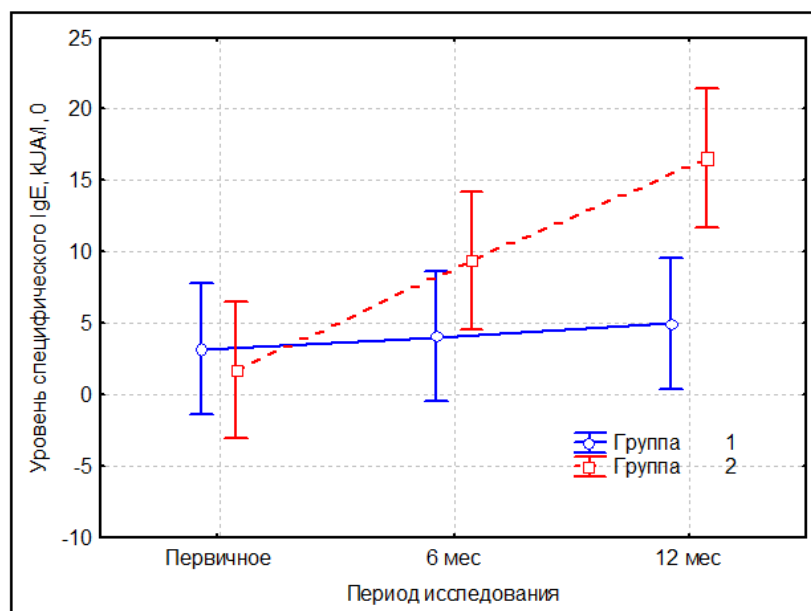
Первые симптомы пищевой аллергии возникали примерно в половине случаев (48,3%) в первые 3 месяца жизни, они чаще всего имели изолированный характер (65,4%) и выражались в виде кожных высыпаний (57,5%) или гастроинтестинальных симптомов (7,2%). Однако в 32,5% случаев впервые возникшие симптомы носили сочетанный характер.

Продолжительность исключительно грудного вскармливания оказалась практически одинаковой в обеих группах и составила 2,8 месяцев. Возраст назначения безмолочной диеты также оказался близким. В первой группе он составил  $2,6\pm 0,5$  месяцев жизни, а во второй –  $2,4\pm 0,6$  месяцев жизни ( $p>0,05$ ). Статистически значимые ( $p<0,01$ ) различия в группах показал возраст назначения индивидуальной диеты, который в первой группе составил  $3,3\pm 0,2$  месяцев жизни, а во второй –  $3,9\pm 0,1$  месяцев жизни. В момент включения в исследование грудное вскармливание получало 71,3% детей (77 пациентов); на смешанном вскармливании находилось 18,5% детей (20 пациентов); а полностью на искусственном 10,2% детей (11 пациентов). Распределение детей по количеству смесей, используемых для вскармливания, в исследовательских группах статистически значимых различий не показало ( $\chi^2=4,7$ ,  $p=0,19$ ). Однако следует отметить, что в первой группе несколько чаще прибегали к использованию двух смесей (42,9%), а во второй – трех смесей (44,7%).

### **Динамика уровня sIgE к белку коровьего молока**

При обследовании 108 детей у 36 (33%) было выявлено наличие специфических антител класса IgE к белку коровьего молока (БКМ). В

первой группе доля пациентов с определяемым sIgE к БКМ составила 19 человек, во второй – 17 человек. В момент включения в исследование наблюдались более высокие значения специфического IgE к БКМ в первой группе по сравнению со второй, так, среднее значение sIgE в первой группе составило 3,23 кЕд/л, а во второй – 1,76 кЕд/л.



**Рис. 2. Динамика sIgE к белку коровьего молока за период наблюдения**

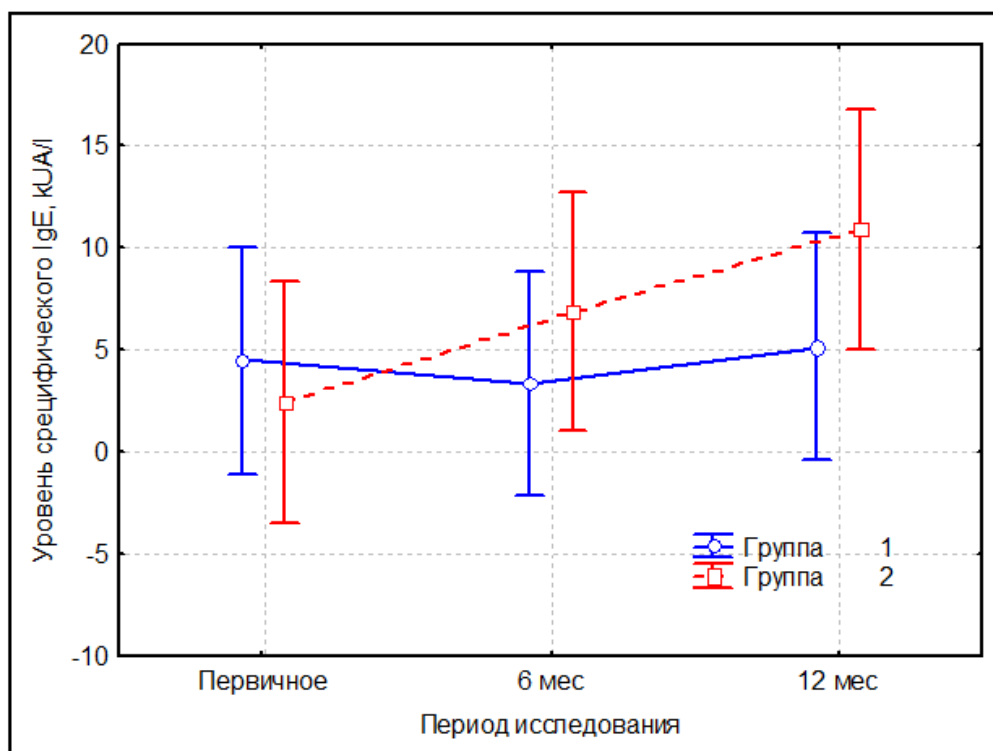
Однако в динамике в группе №1 отмечался более низкий уровень сенсibilизации к БКМ в 6 и 12 месяцев жизни относительно группы наблюдения №2; тогда как вторая группа, напротив, показала увеличение уровня специфического IgE к БКМ в динамике. Так, в конечной точке наблюдения (12 месяцев жизни) уровень сенсibilизации к БКМ в первой группе равнялся в среднем 5,0 кЕд/л, когда во второй группе наблюдения среднее значение этого же показателя составило 16,51 кЕд/л (рис. 2). Различия оказались статистически значимыми при сравнении в группах наблюдения значений sIgE к БКМ в 12 месяцев жизни ( $p < 0,05$ ).

### **Динамика уровня sIgE к белку куриного яйца**

Из 108 обследованных детей у 32 (30%) было выявлено наличие специфических антител класса IgE к белку куриного яйца. Доля пациентов с



определяемым специфическим IgE к белку куриного яйца в первой группе составила 17 человек, а во второй – 15 человек. Несмотря на более высокий показатель среднего значения специфического IgE к белку куриного яйца в группе №1, который составил 4,48 кЕд/л, по сравнению с группой 2, в которой среднее значение специфического IgE равнялось 2,45 кЕд/л (рис. 3).



**Рис. 3. Динамика sIgE к белку куриного яйца за период наблюдения**

В динамике в первой группе, получающей в качестве средства поддерживающей терапии крем 1% пимекролимус, показатель среднего значения специфического IgE к белку куриного яйца был ниже, чем во второй группе, и составлял на 6 месяце 3,35 кЕд/л, а к 12 месяцам жизни - 5,17 кЕд/л, тогда как во второй группе данные показатели достигали средних значений специфического IgE 6,90 кЕд/л на 6 месяце и 10,87 кЕд/л на 12 месяце соответственно. Однако, при сравнении в исследовательских группах значений уровней специфического IgE к белку куриного яйца в различные периоды наблюдения, результаты оказались статистически не значимыми ( $p > 0,05$ ).

### **Динамика уровня sIgE к сое**

При обследовании 108 детей в динамике только у 19 (18%) из них к 12 месяцам жизни было выявлено наличие специфических антител класса IgE к сое. Доля пациентов с определяемым sIgE к сое в группе 1 составила 8 пациентов, в группе 2 наличие сенсibilизации к сое к 12 месяцам жизни было выявлено у 11 пациентов. Статистически значимой разницы при сравнении групп наблюдения выявлено не было ( $p>0,05$ ).

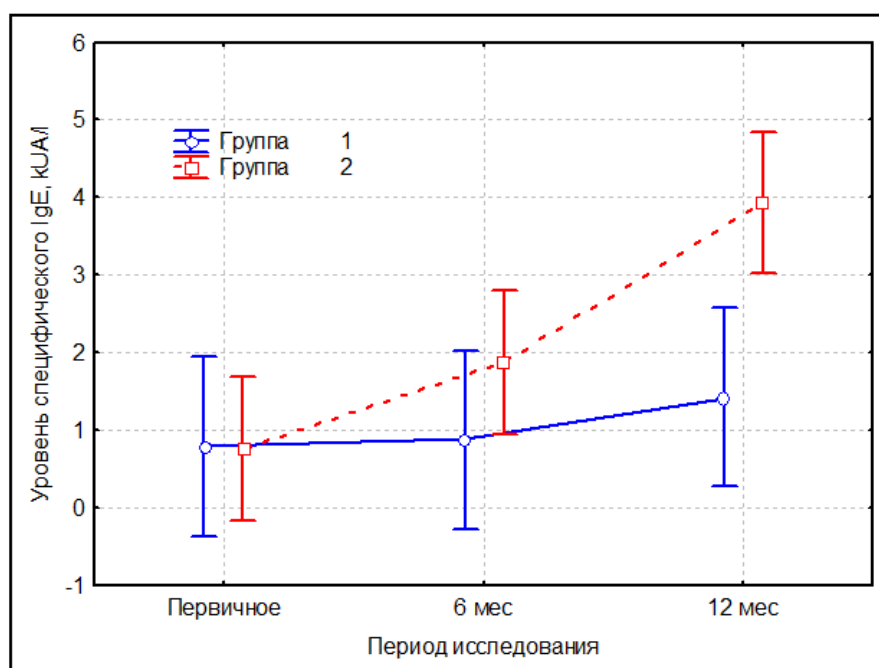
### **Динамика уровня sIgE к пшенице**

После анализа данных 108 детей в динамике наличие специфических антител класса IgE к пшенице к 12 месяцам жизни было выявлено у 20 (18%) пациентов. В первой группе сенсibilизация к пшенице в течение времени была обнаружена у 8 человек, тогда как во второй группе специфические антитела класса IgE к пшенице имелись у 12 пациентов. Несмотря на постепенное увеличение уровня sIgE к пшенице, не было обнаружено статистически значимой разницы данных показателей между исследуемыми группами во всех точках наблюдения ( $p>0,05$ ).

### **Динамика уровня sIgE к смеси бытовых аллергенов «домашняя пыль»**

Сенсibilизация к смеси бытовых аллергенов «домашняя пыль» была выявлена у 28 (26%) из 108 исследуемых пациентов. Доля пациентов с определяемым sIgE к «домашней пыли» в первой группе составила 11 человек, а во второй – 17. После статистического анализа данных и определения средних значений уровней sIgE к «домашней пыли» в исследуемых группах в момент включения в исследование было обнаружено, что в первой и второй группах наблюдения среднее значение уровня sIgE к «домашней пыли» оказалось практически одинаковым и составило 0,8 кЕд/л в первой группе и 0,77 кЕд/л во второй группе соответственно.

Статистически значимой разницы при сравнении групп наблюдения в момент включения в исследование выявлено не было ( $p>0,05$ ). В динамике, к 12 месяцам жизни вторая группа, применяющая тГКС в поддерживающей терапии, продемонстрировала статистически значимое ( $p<0,05$ ) увеличение уровня sIgE к «домашней пыли» (3,94 кЕд/л) по сравнению с первой группой наблюдения (1,42 кЕд/л), использующей в качестве средства поддерживающей терапии крем 1% пимекролимус (рис. 4).



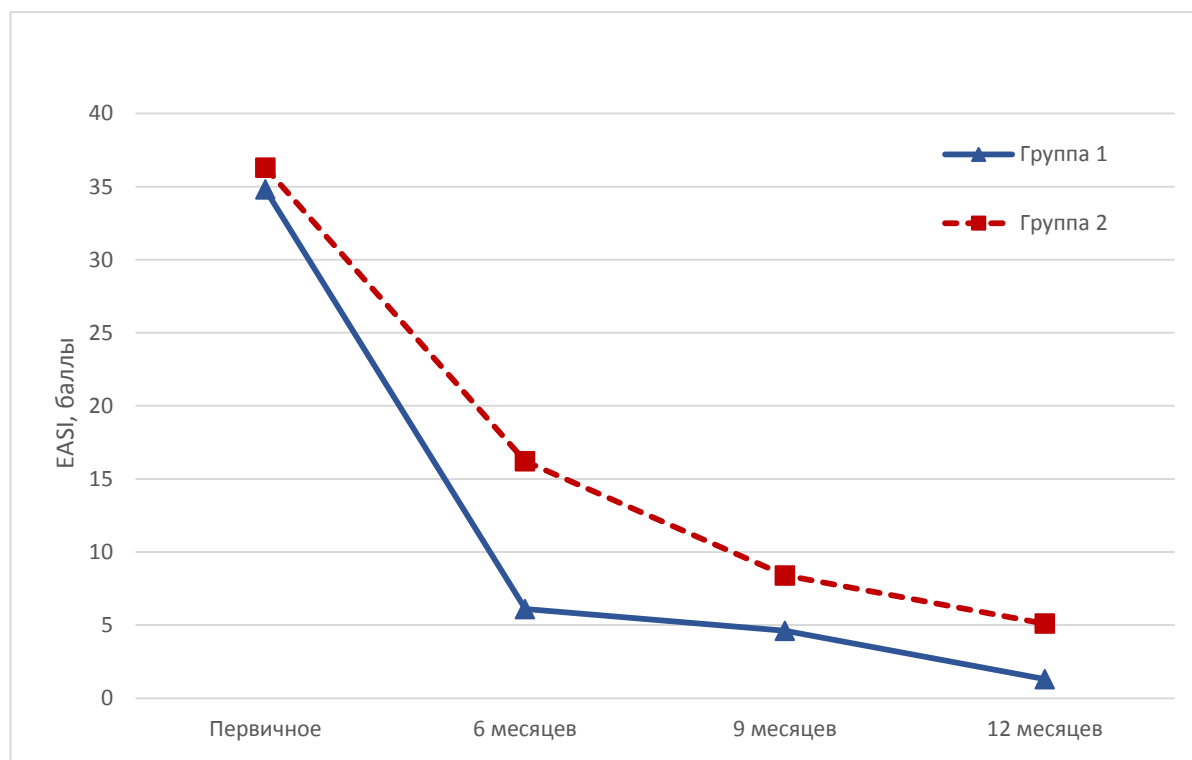
**Рис. 4. Динамика sIgE к смеси бытовых аллергенов «домашняя пыль» за период наблюдения**

#### **Анализ динамики показателя индекса EASI**

На рисунке 5 отражена динамика индекса EASI в обеих исследуемых группах в течение всего периода наблюдения. В начале исследования (при обследовании в момент включения) статистически значимой разницы индекса EASI между группами наблюдения выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Устойчивое статистически значимое ( $p<0,05$ ) снижение с течением времени показателя медианы значения EASI наблюдалось в двух группах наблюдения. Однако более быстрое и выраженное статистически значимое

( $p < 0,05$ ) улучшение степени тяжести АД, представленное снижением медианы показателя EASI через 6, 9 и 12 месяцев, наблюдалось в группе №1, применяющей в качестве средства поддерживающей терапии крем 1% пимекролимус, по сравнению с группой №2 (рис. 6).



**Рис. 5. Динамика показателя EASI за период наблюдения**



**Рис. 6. Регресс высыпаний атопического дерматита у пациента из группы наблюдения №1**

## ВЫВОДЫ

1. Частота сенсibilизации к пищевым аллергенам (белок коровьего молока, белок куриного яйца) и смеси клещей домашней пыли у детей с атопическим дерматитом к 6 месяцу жизни составила 45% и статистически значимо ( $p < 0,05$ ) увеличилась до 68% к 12 месяцам жизни;
2. Более значимое ( $p < 0,05$ ) снижение тяжести течения атопического дерматита, выразившееся в более активном и достоверном снижении показателя индекса EASI, у детей первого года жизни наблюдалось в группе детей, использующих в качестве средства поддерживающей терапии топический ингибитор кальциневрина – 1% пимекролимус;
3. В группе детей, получавших наружную терапию с использованием топического ингибитора кальциневрина (1% пимекролимус) отмечался статистически значимо ( $p < 0,05$ ) более низкий уровень сенсibilизации к белку коровьего молока в возрасте 12 месяцев в сравнении с детьми, получавшими проактивную терапию с использованием топических глюкокортикостероидов;
4. Средние уровни специфического IgE к белку куриного яйца не продемонстрировали статистически значимой разницы ( $p > 0,05$ ) показателей в зависимости от метода наружной терапии, составив к 12 месяцам 5,17кЕд/л и 10,87кЕд/л соответственно. Однако, установлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия в динамике показателей классов сенсibilизации, демонстрирующие большую степень алергизации к белку куриного яйца в группе, получавшей топические глюкокортикостероиды в качестве средства поддерживающей терапии;
5. Прирост уровней специфического IgE к сое и пшенице к 12 месяцу жизни был статистически незначимым и не отличался у детей обеих групп наблюдения;
6. Анализ степени сенсibilизации к аллергенам домашней пыли в динамике продемонстрировал, что к 12 месяцам жизни во второй группе, применявшей топические глюкокортикостероиды при поддерживающей терапии, отмечалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение уровня sIgE к домашней пыли (3,94кЕд/л) по сравнению с первой группой наблюдения (1,42кЕд/л), использовавшей в качестве средства поддерживающей терапии 1% крем пимекролимус.
7. Задержка в своевременном использовании топических средств с противовоспалительным действием обуславливает не только бóльшую тяжесть кожного патологического процесса, характеризующегося

высокими показателями индекса EASI, но и более частое и статистически значимое формирование множественной сенсibilизации к аллергенам.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С целью вторичной профилактики развития транскутанной сенсibilизации и уменьшения тяжести течения атопического дерматита необходимо как можно раньше начинать активное лечение основного заболевания, незамедлительно купировать возникающие обострения кожного патологического процесса и длительно соблюдать поддерживающую терапию с использованием топических ингибиторов кальциневрина.
2. При наличии у пациента сенсibilизации к пищевым аллергенам необходимо проведение коррекции рациона с назначением определенной элиминационной диеты и специализированных смесей.
3. Для лечения атопического дерматита в стадию острых проявлений/обострения заболевания у детей первого года жизни рекомендуется применение топических глюкокортикостероидов высокого класса активности в режиме 2 раза в сутки в течение 10 дней и проведением, по возможности, влажных обертываний с последующим назначением поддерживающей терапии.
4. С учетом полученной информации и анализа имеющихся данных, а также учитывая эффективность и хороший профиль безопасности применения топических ингибиторов кальциневрина у детей первого года жизни, рекомендуется проводить длительную поддерживающую терапию по следующей схеме: использовать 1% пимекролимус в режиме 2 раза в сутки в течение 3 месяцев после купирования обострения/острых проявлений с переходом на использование в режиме двукратного нанесения 3 раза в неделю до первого года жизни ребенка.
5. Применение эмолентов не менее 1-2 раз в сутки должно быть рекомендовано всем пациентам и может назначаться в сочетании с лечением как острых проявлений основного заболевания, так и в комбинации с поддерживающей терапией.

#### **Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. **Мурашкин Н.Н., Федоров Д.В., Амбарчян Э.Т. и соавт. Современные представления о структурно-функциональных особенностях кожи, правилах ухода и профилактике дерматологической патологии у**

- детей первого года жизни. Вопросы современной педиатрии. 2018. Т. 17. № 4. С. 341–345.
2. Мурашкин Н.Н., Федоров Д.В., Епишев Р.В. и соавт. Инновации в терапии атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией. Педиатрическая фармакология. 2018. Т. 15. № 4. С. 318–323.
  3. Мурашкин Н.Н., Федоров Д.В., Материкин А.И. и соавт. Дерматологические аспекты зуда. Педиатрия. Приложение к журналу *consilium medicum*. 2018. № 1. С. 121-125.
  4. Мурашкин Н.Н., Федоров Д.В., Опрятин Л.А. и соавт. Биологическая терапия среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2020. Т. 19. № 6. С. 432–443.
  5. Мурашкин Н.Н., Федоров Д.В., Опрятин Л.А. и соавт. Зуд при атопическом дерматите: от этиологических особенностей к терапевтической тактике. Вопросы современной педиатрии. 2020. Т. 19. № 6. С. 468–476.
  6. Мурашкин Н.Н., Федоров Д.В., Иванов Р.А. и соавт. Современные представления о возможностях вторичной профилактики «атопического марша» у детей с атопическим дерматитом. Вопросы современной педиатрии. 2020. Т. 19. № 6. С. 514–519.
  7. Мурашкин Н.Н., Федоров Д.В., Макарова С.Г. и соавт. Профилактика развития транскутанной сенсибилизации к белкам коровьего молока при атопическом дерматите у детей первого года жизни: когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2020. Т. 19. № 6. С. 538–544.
  8. Мурашкин Н.Н., Федоров Д.В., Иванов Р.А. и соавт. Роль эмолентов в предотвращении развития аллергических заболеваний на фоне атопического дерматита у детей. Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17. № 4. С. 334–339.
  9. Мурашкин Н.Н., Федоров Д.В., Епишев Р.В. и соавт. Синдром чувствительной кожи при атопическом дерматите у детей: особенности патогенеза и терапевтической тактики. Вопросы современной педиатрии. 2019. Т. 18. № 4. С. 285–293.
  10. Мурашкин Н.Н., Федоров Д.В., Савелова А.А. и соавт. Современные представления о роли эпидермального барьера в развитии атопического фенотипа у детей. Вопросы современной педиатрии. 2019. Т. 18. № 5. С. 386–392.
  11. Мурашкин Н.Н., Федоров Д.В., Иванов Р.А. и соавт. Роль эпидермального барьера в формировании пищевой аллергии у детей с генодерматозами. Педиатрическая фармакология. 2019. Т. 16. № 4. С. 234–240.
  12. Мурашкин Н.Н., Федоров Д.В., Иванов Р.А. и соавт. Особенности формирования эпидермального барьера и применение эмолентов у

- недоношенных и детей раннего возраста. Педиатрическая фармакология. 2019. Т. 16. № 4. С. 241–247.
13. Мурашкин Н.Н., Федоров Д.В., Опрятин Л.А. и соавт. Особенности микробиома кожи у детей с атопическим дерматитом и новые возможности для патогенетической терапии. Педиатрическая фармакология. 2019. Т. 16. № 5. С. 304–309.
14. Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Федоров Д.В. и соавт. Алгоритм наружной терапии атопического дерматита у детей первого года жизни. Фарматека. 2019. Т. 26. № 8. С. 83-87.
15. Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Федоров Д.В. и соавт. Аллергия к белкам коровьего молока у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Фарматека. 2019. Т. 26. № 8. С. 22-26.
16. Мурашкин Н.Н., Федоров Д.В., Макарова С.Г. и соавт. Стратегии выбора терапевтической тактики снижения риска развития транскутанной сенсibilизации у детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом: когортное ретроспективно-проспективное исследование. Педиатрическая фармакология. 2021. Т. 18. № 1. С. 8–16.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АтД – атопический дерматит  
БКМ – белок коровьего молока  
МПА – метилпреднизолон ацепонат  
ПА – пищевая аллергия  
ПИМ – 1% пимекролимус  
тГКС – топические глюкокортикостероиды  
ТИК – топические ингибиторы кальциневрина  
sIgE – специфический иммуноглобулин класса E