

Д.В. Федоров¹, Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3, 4}, С.Г. Макарова¹, Р.А. Иванов¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУЗ ЦКБ РАН Минобрнауки, Москва, Российская Федерация

Стратегии выбора терапевтической тактики снижения риска развития транскутанной сенсibilизации у детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом: когортное ретроспективно-проспективное исследование

Автор, ответственный за переписку:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, руководитель Центра детской дерматологии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), заведующий отделом детской дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** m_nn2001@mail.ru

Обоснование. Одним из ключевых факторов развития атопического дерматита (АтД) является дисфункция эпидермального барьера, приводящая к проникновению через кожу патогенов и аллергенов с развитием сенсibilизации организма к ним. Подобное патологическое взаимодействие впоследствии может привести к формированию у ребенка различных аллергических заболеваний, которые не только ухудшают течение атопического дерматита, но и значительно снижают качество жизни таких пациентов. **Цель исследования** — оценить эффективность терапевтических подходов к лечению атопического дерматита в снижении риска развития транскутанной сенсibilизации у детей первого года жизни. **Методы.** В исследование были включены дети в возрасте от 1 до 4 мес с установленным диагнозом АтД среднетяжелого или тяжелого течения. Степень тяжести АтД оценивалась с помощью индекса EASI. Определение уровня специфического IgE к пищевым и бытовым аллергенам проводилось методом ImmunoCAP с применением специальных наборов реагентов, класс сенсibilизации устанавливался в зависимости от показателя slgE. Статистический анализ динамики изучаемых показателей и их сравнение между группами наблюдения проводились с использованием многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). **Результаты.** В исследование был включен 81 пациент. После проведения базовой терапии АтД с применением топических глюкокортикостероидов (тГКС) пациенты были разделены на две группы. Пациенты группы наблюдения № 1 получали поддерживающую терапию с помощью топического ингибитора кальциневрина (ТИК) (пимекролимус 1%; ПИМ) — длительно, тогда как пациенты группы № 2 в режиме проактивной терапии продолжали наносить тГКС. В результате анализа данных было обнаружено, что в группе № 1 уровень сенсibilизации к белку куриного яйца и к смеси бытовых аллергенов «домашняя пыль» к 12-му мес жизни был более низким по сравнению с группой наблюдения № 2. Также в группе № 1 наблюдалось более быстрое и выраженное снижение тяжести течения АтД по шкале EASI по сравнению с группой № 2. **Заключение.** Поддерживающая терапия АтД, включающая в себя применение ПИМ, является более эффективной в снижении тяжести течения АтД и профилактике развития транскутанной сенсibilизации у детей первого года жизни.

Ключевые слова: атопический дерматит, атопический марш, транскутанная сенсibilизация, slgE, ImmunoCAP, пимекролимус, тГКС, дети

Для цитирования: Федоров Д.В., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Иванов Р.А. Стратегии выбора терапевтической тактики снижения риска развития транскутанной сенсibilизации у детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом: когортное ретроспективно-проспективное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(1):8–16. doi: 10.15690/pf.v18i1.2219

ОБОСНОВАНИЕ

Атопический дерматит (АтД) представляет собой наиболее распространенное воспалительное заболевание кожи у детей, характеризующееся хроническим рецидивирующим течением и имеющее определенные особенности клинической картины в зависимости от возраста [1]. Различные эпидемиологические исследования и систематические обзоры демонстрируют, что показатель распространенности АтД варьирует от 10 до 30% в детской популяции, при этом наиболее подвержено развитию АтД население промышленно развитых и развивающихся стран, стоит также отметить, что показатель распространенности АтД в мире неуклонно нарастает [2, 3, 4]. АтД является мультифакторным заболеванием, патогенез которого складывается из взаимодействия множества факторов, как внешних, так и внутренних, на фоне генетической предрасположенности индивидуума, а в конечном итоге приводит к иммунной дисрегуляции, а также к нарушению функции и целостности эпидермального барьера [5]. Подобные изменения являются благоприятной основой для развития в дальнейшем различных аллергических заболеваний, таких как пищевая аллергия, бронхиальная астма и аллергический ринит [6]. Так, R. Кароор и соавт. продемонстрировали, что приблизительно 66% детей с тяжелым течением АтД уже к трем годам жизни имеют как минимум одно сопутствующее аллергическое заболевание [7]. В половине случаев первым диагностированным ато-

пическим заболеванием, возникающим на фоне тяжелого течения АтД, у детей раннего возраста является пищевая аллергия (ПА), которая, по мнению различных исследователей, является первым шагом на пути формирования каскада других аллергических заболеваний [7, 8]. Доказано, что механизм формирования аллергических заболеваний на фоне неконтролируемого тяжелого течения АтД обусловлен комплексным иммунологическим процессом в виде развития транскутанной сенсibilизации к антигенам внешней среды, проникающим через дефектный эпидермальный барьер в кожу, где происходит их взаимодействие с клетками иммунной системы [9, 10, 11]. Так, у младенцев и детей раннего возраста наиболее часто выявляется наличие сенсibilизации к таким продуктам, как коровье молоко, арахис и куриное яйцо, а к пятилетнему возрасту значимыми пищевыми аллергенами уже выступают соя и пшеница [6, 12]. Ко всему прочему, наличие длительно протекающей, стойкой сенсibilизации к пищевым аллергенам в сочетании с отягощенным семейным анамнезом по атопическим патологиям предшествует более высокому риску развития аллергических заболеваний у ребенка [13]. Стоит также отметить исследование С. Capristo и соавт., указывающее, что развитие сенсibilизации к бытовым аэроаллергенам «клещи домашней пыли» в раннем детском возрасте является одним из основных факторов развития бронхиальной астмы в будущем [14].

Dmitri V. Fedorov¹, Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3, 4}, Svetlana G. Makarova¹, Roman A. Ivanov¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation

Strategies for Selecting Therapeutic Tactics for Reducing Transcutaneous Sensibilisation Risk in Infants with Atopic Dermatitis: Cohort Retrospective Prospective Study

Background. One of the key aspects in the development of atopic dermatitis (AtD) is epidermal barrier dysfunction leading to the penetration of pathogens and allergens through the skin with further body sensibilisation to them. Such pathological interaction can later on lead to the development of various allergic diseases in the child which not only worsen the course of atopic dermatitis itself, but also significantly reduce the quality of life of these patients. **Objective. Aim of the study is to** estimate the efficacy of therapeutic approaches for treatment of atopic dermatitis in reducing the transcutaneous sensibilisation risk in infants. **Methods.** The study included children aged 1 to 4 months with established AtD from moderate to severe forms. The severity of AtD was estimated via the EASI index. The level of specific IgE (slgE) to food and domestic allergens was measured by the ImmunoCAP method using special reagents' sets. The sensibilisation class was established depending on the slgE index. Statistical analysis of the studied indexes shift and their comparison between the study groups was performed via multivariate analysis of variance (ANOVA). **Results.** The study included 81 patients. All patients were divided into two groups after basic AtD therapy with topical glucocorticosteroids (tGCS). Patients from study group № 1 received maintenance therapy with topical calcineurin inhibitor (TCI) (pimecrolimus 1%; PIM) for a long time, while patients from group № 2 continued to apply tGCS as proactive therapy. We have revealed that the level of sensibilisation to chicken protein and to the mixture of domestic allergens "domestic dust" was lower to the 12th month of life in group № 1 compared to group № 2 as a result of the data analysis. Children in group № 1 had faster and more significant decrease in the severity of AtD in comparison to group № 2 according to EASI index. **Conclusion.** Maintenance therapy including PIM is more efficient in reducing AtD severity and in prevention of transcutaneous sensibilisation in infants.

Keywords: atopic dermatitis, atopic march, transcutaneous sensibilisation, slgE, ImmunoCAP, pimecrolimus, topical glucocorticosteroids, children

For citation: Fedorov Dmitri V., Murashkin Nikolay N., Makarova Svetlana G., Ivanov Roman A. Strategies for Selecting Therapeutic Tactics for Reducing Transcutaneous Sensibilisation Risk in Infants with Atopic Dermatitis: Cohort Retrospective Prospective Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(1):8–16. doi: 10.15690/pf.v18i1.2219

В связи с вышеизложенным одной из важнейших задач современной дерматологии является поиск эффективного метода лечения АтД, направленного в то же время и на профилактику развития транскутанной сенсibilизации с целью предотвращения развития аллергических заболеваний и снижения качества жизни пациентов в перспективе. Ранее нашим коллективом авторов была проведена подобная работа, направленная на поиск терапевтической стратегии по профилактике развития транскутанной сенсibilизации к белкам коровьего молока (БКМ) при АтД у детей первого года жизни, в которой также отслеживалась динамика уровня показателей IgE и класса сенсibilизации в зависимости от получаемой терапии [15]. Настоящее исследование демонстрирует наши наблюдения относительно таких аллергенов, как белок куриного яйца, соя, пшеница, а также смеси бытовых аллергенов «домашняя пыль».

Цель исследования

Цель исследования — оценить эффективность терапевтических подходов к лечению atopического дерматита в снижении риска развития транскутанной сенсibilизации у детей первого года жизни.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное (когортное) ретроспективно-проспективное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование было проведено на базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии и лаборатории патологии кожи у детей ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в период с декабря 2017 по апрель 2020 г. Первый пациент был включен в исследование в декабре 2017 г., последний — в мае 2019. Отслеживание исходов у последнего включенного в исследование пациента завершено в марте 2020 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте от 2 до 4 мес с АтД;
- оценка тяжести АтД по шкале EASI (Eczema Area and Severity Index; индекс распространенности и тяжести экземы) ≥ 7 баллов;
- отягощенный семейный анамнез по аллергии (наличие хотя бы у одного из родителей АтД, пищевой аллергии, бронхиальной астмы и/или аллергического ринита);
- наличие сенсibilизации (выявление IgE методом ImmunoCAP) к белку куриного яйца, сое, пшенице и к смеси бытовых аллергенов «домашняя пыль».

Критерии не включения:

- использование в последние 30 сут до включения в исследование топических ингибиторов кальциневрина;
- сопутствующие тяжелые соматические заболевания в анамнезе;

- наличие острого инфекционного процесса на момент скрининга.

Критерии исключения

Не запланированы.

Описание критериев соответствия

Диагностика АтД

Диагноз АтД устанавливали при наличии 3 основных и не менее 3 дополнительных диагностических критериев atopического дерматита по J.M. Hanifin и G. Rajka [16].

Оценка тяжести АтД

Оценка тяжести течения АтД проводилась методом расчета индекса EASI, при котором учитывалась степень выраженности 4 клинических признаков болезни в виде эритемы, инфильтрации, эксфолиации и лихенификации для каждой из 4 локализаций по отдельности (голова/шея, туловище, верхние и нижние конечности) с помощью 4-балльной системы, где 0 — проявления отсутствуют, 1 — легкая степень, 2 — умеренная степень, а 3 — выраженные/тяжелые проявления. Для каждой локализации оценка тяжести болезни рассчитывалась как сумма баллов упомянутых клинических признаков. Оценка площади пораженной кожи также проводилась для каждой из 4 локализаций отдельно, по 6-балльной системе, где 0 — отсутствие пораженной кожи, 1 — поражение 1–9% поверхности кожи, 2 — 10–29%, 3 — 30–49%, 4 — 50–69%, 5 — 70–89%, 6 — $\geq 90\%$ поверхности кожи соответственно. После чего отдельно для каждой локализации перемножали полученные баллы выраженности клинических признаков с баллами площади пораженной поверхности и умножали на нормированный коэффициент для детей возрастом до 7 лет (для головы/шеи и верхних конечностей коэффициент равен 0,2; для туловища и нижних конечностей — 0,3). Полученные баллы для каждой из локализаций суммировали, получая тем самым конечный результат индекса EASI, диапазон значений которого варьирует от 0 до 72 баллов [17].

В соответствии со следующими нормированными диапазонами шкалы EASI устанавливалась степень тяжести АтД: 0 — нет признаков болезни; 0,1–1 — почти чистая кожа; 1,1–7 — легкая степень; 7,1–21 — среднетяжелое течение; 21,1–50 — тяжелое течение; 50,1–72 — очень тяжелое течение АтД [18].

Определение сенсibilизации к пищевым и бытовым аллергенам

Все лабораторные исследования были проведены на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Для определения наличия у пациента IgE -опосредованной сенсibilизации к исследуемым аллергенам осуществлялась процедура забора венозной крови с последующим проведением анализа ImmunoCAP полученной сыворотки крови.

Взятие образцов крови проводили из периферических вен в вакуумные пробирки с разделительным гелем и активатором свертывания объемом 3,5 мл (Vacutainer SST™ II Advance с желтой крышкой BD Hemogard™, BD, Великобритания). После забора образца пробирку пол-

ностью переворачивали несколько раз (не встряхивая) и приблизительно через 35–40 мин центрифугировали при скорости 1300–2000 об/мин в течение 10 мин при 25 °С. Полученные образцы сыворотки затем транспортировали в лабораторию в вертикальном положении в контейнере при комнатной температуре. При невозможности проведения анализа в день взятия крови образцы сыворотки хранились при температуре 2–8 °С (с максимальным сроком хранения при данных температурных условиях до 1 нед), в случае же большей задержки образцы сыворотки крови замораживали и хранили при температуре –20 °С. Стоит отметить, что все тесты были выполнены в течение не более 2 мес со дня взятия образца крови. После 3 мес хранения полученные образцы утилизировали.

Сенсибилизация к аллергенам устанавливалась при выявлении концентрации аллерген-специфического IgE в сыворотке крови > 0,35 кЕд/л (согласно инструкции производителя) методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием набора реагентов ImmunoCAP Specific IgE for Phadia 250 (Thermo Fisher Scientific, Швеция) для пищевых аллергенов и набора реагентов hх2 «Смесь домашней пыли: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *Blattella germanica*» (Hollister-Stier Laboratories LLC, США) для бытовых аллергенов. Порог аналитической чувствительности анализатора составляет 0,01 кЕд/л. Коэффициент вариации (coefficient of variation; CV) между партиями тест-системы ImmunoCAP составляет (согласно инструкции производителя) 3,9–6,6%.

Описание групп сравнения

Тактика ведения пациентов, включенных в исследование, определялась клинической ситуацией и мнением лечащего врача.

Лечение пациентов состояло из общей базовой терапии с последующим переходом на поддерживающую терапию с использованием тГКС или ТИК (пимекролимус 1%; ПИМ). При этом пациентам обеих групп было рекомендовано соблюдать базисную терапию, заключающуюся в постоянном, длительном, ежедневном нанесении эмоленов в режиме как минимум 1–2 раза в сутки.

Базовая терапия назначалась всем пациентам в период острых проявлений АтД и включала в себя применение тГКС — метилпреднизолона ацепоната (МПА) в режиме 1 раза в сутки в сочетании с использованием эмоленов в течение 10 сут; при необходимости проводились влажные обертывания.

Через 10 дней, после купирования острых воспалительных изменений, лечащим врачом назначалась поддерживающая терапия. В зависимости от назначенного средства проактивной терапии были сформированы две группы наблюдения, которые затем сравнивались между собой:

- пациенты группы № 1 в качестве средства поддерживающей терапии получали ТИК (ПИМ), который использовался в режиме нанесения в местах прежних и сохраняющихся высыпаний 2 раза в сутки в течение 3 мес. Затем, по истечении 3 мес, ПИМ наносился в местах прежних высыпаний в режиме двукратного нанесения (утро/вечер) 3 раза в неделю до 1 года жизни;

- пациенты группы № 2 в качестве средства поддерживающей терапии продолжили использовать тГКС (МПА) в режиме 1 раз в сутки 2 раза в неделю в течение 3 мес, а затем повторяли полный курс терапии тГКС в случае обострения АтД.

Топический ингибитор кальциневрина — ПИМ — разрешен для использования в РФ с 3-месячного возраста. Все пациенты группы № 1 во время назначения им ПИМ достигли возраста \geq 3 мес жизни. Для детей, не достигших 4-месячного возраста, назначение МПА проводилось по решению врачебной комиссии.

Также всем детям была назначена лечебная элиминационная диета в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по ведению детей с пищевой аллергией [19].

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Оценка эффективности профилактики транскутанной сенсибилизации в группах наблюдения проводилась на основании изучения динамики уровня sIgE и класса сенсибилизации к исследуемым пищевым и бытовым аллергенам в 6 и 12 мес жизни.

Класс сенсибилизации устанавливался в зависимости от выявленной концентрации аллерген-специфического IgE: I класс — при уровне sIgE в пределах от 0,35 до 0,7 кЕд/л; II — 0,71–3,5 кЕд/л; III — 3,51–17,5 кЕд/л; IV — 17,51–50 кЕд/л; V — 50,01–100 кЕд/л; VI — > 100 кЕд/л.

Дополнительные показатели исследования

Оценка тяжести течения АтД в динамике в группах наблюдения проводилась с помощью расчета индекса EASI при включении в исследование, а затем в возрасте 6, 9 и 12 мес жизни. Эффективным признавали лечение при оценке тяжести АтД по шкале EASI \leq 7 баллов (легкое течение, почти чистая кожа) [17].

Также врач-исследователь проводил плановый мониторинг развития нежелательных явлений на фоне наружной терапии, который осуществлялся при осмотре в 6, 9 и 12 мес жизни. Возможными нежелательными явлениями, перечисленными в инструкции используемых препаратов, являются развитие местных реакций (раздражение, зуд и покраснение кожи, появление высыпаний, шелушение, сухость, отечность), присоединение инфекции вирусной/бактериальной этиологии, возникновение аллергических реакций (крапивница, ангионевротический отек), изменение цвета кожи (гипопигментация, гиперпигментация), развитие атрофии кожи, телеангиэктазий, стрий, периорального дерматита, гипертрихоза. В экстренных случаях родители/законные представители связывались непосредственно с врачом-исследователем.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Анализ полученных данных выполнен с использованием многофакторного дисперсионного анализа

с помощью пакета статистических программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft Inc, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей в независимых выборках выполнено с применением LSD теста (ANOVA), качественных показателей — с помощью критерия Пирсона хи-квадрат.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 8 от 26.06.2020). Пациенты были включены в исследование на основе информированного добровольного согласия на участие в исследовании, подписанного законным представителем пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Процесс формирования выборки, отслеживание исходов представлены в виде блок-схемы дизайна исследования (см. рисунок).

Характеристики выборки (групп) исследования

Всего было обследовано 108 пациентов, из них 81 соответствовал критериям исследования, при этом у некоторых пациентов была выявлена сенсibilизация

к нескольким исследуемым аллергенам. Так, у 32 пациентов была обнаружена сенсibilизация к белку куриного яйца, у 28 — к смеси бытовых аллергенов «домашняя пыль», у 19 — к сое и у 20 — к пшенице. Характеристика групп наблюдения представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования

При анализе средних значений и медианы уровней $slgE$ к белку куриного яйца группа № 1 в динамике показала меньшую степень сенсibilизации, однако при сравнении полученных значений среднего арифметического между группами наблюдения статистически значимой разницы выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 2). Тогда как сравнительный анализ количественного распределения пациентов в зависимости от установленного класса сенсibilизации к белку куриного яйца демонстрирует статистически значимое преобладание ($p < 0,05$) пациентов с более низким классом сенсibilизации исследуемой группе № 1 в 6 и 12 мес жизни по сравнению с группой № 2 (табл. 3). Так, в группе № 1 у 58% пациентов установлены 0 и I классы сенсibilизации, тогда как в группе № 2 большее статистически значимое распределение пациентов приходится на II класс сенсibilизации и составляет 60% случаев.

Статистические значения (медиана и квартили, среднее арифметическое) уровней специфического IgE к сое и пшенице к 12-му мес жизни показали незначительное

Рис. Блок-схема дизайна исследования

Fig. Diagram of study design

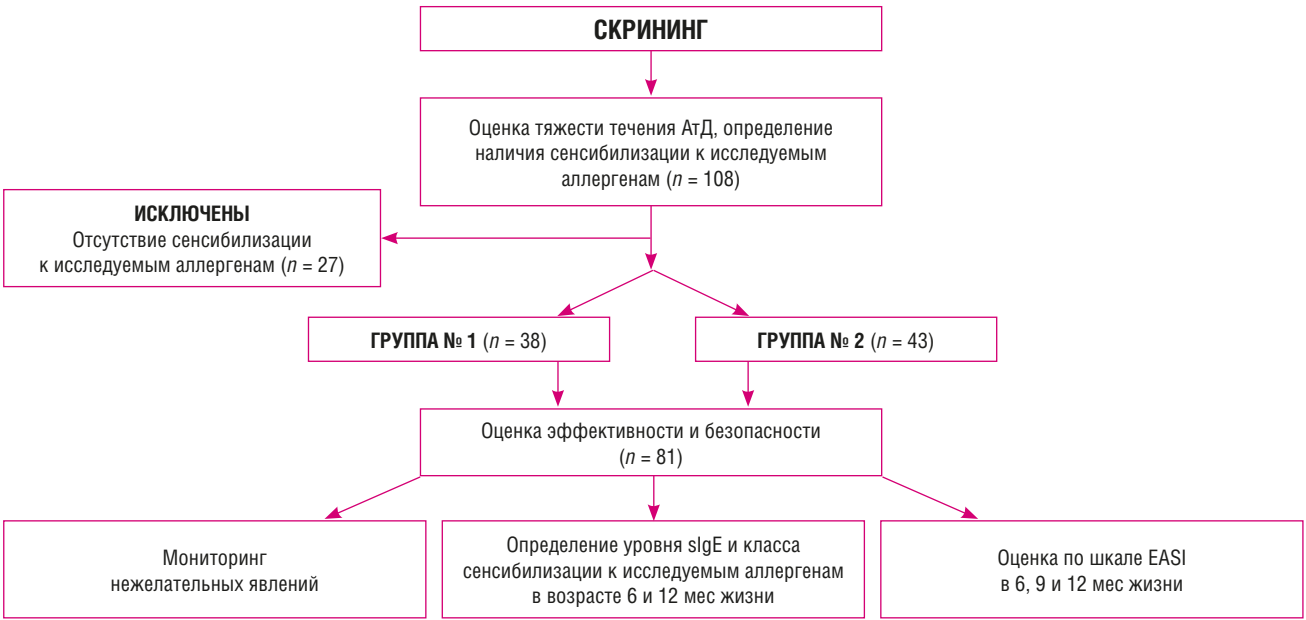


Таблица 1. Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании

Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель	Группа № 1, n = 38	Группа № 2, n = 43	p
Возраст, сут	87 ± 7,8	85 ± 8,3	0,237
Пол (мужской), абс. (%)	21 (55)	23 (53)	0,872
Индекс EASI в момент включения в исследование, баллы	30,6 ± 3,1	31,7 ± 3,6	0,154

Таблица 2. Динамика уровня концентрации sIgE к белку куриного яйца в исследовательских группах на фоне проводимой терапии
Table 2. Level dynamics of sIgE to chicken protein in study groups on treatment

Период исследования	sIgE к белку куриного яйца, кЕд/л				p
	Медиана и квартили Me [Q ₁ –Q ₃]		Среднее арифметическое (min ; max)		
	Группа		Группа		
	№ 1 (n = 17)	№ 2 (n = 15)	№ 1 (n = 17)	№ 2 (n = 15)	
В момент включения	1,9 [0,96–3,10]	0,90 [0,45–1,40]	4,48 (0,72 ; 17,84)	2,45 (0,39 ; 17,76)	0,331
6 мес жизни	0,82 [0,57–6,30]	2,50 [1,60–5,60]	3,35 (0,38 ; 15,71)	6,90 (0,92 ; 51,35)	0,328
12 мес жизни	0,50 [0,29–2,80]	2,60 [1,80–5,90]	5,17 (0,22 ; 51,13)	10,87 (1,43 ; 72,61)	0,321

Таблица 3. Динамика класса сенсibilизации к белку куриного яйца в исследовательских группах на фоне проводимой терапии
Table 3. Dynamics in class of sensibilisation to chicken protein in study groups on treatment

Класс сенсibilизации к белку куриного яйца в период исследования, I–VI		Группа		p
		№ 1 (n = 17)	№ 2 (n = 15)	
В момент включения	0	0	0	
	I	3	6	0,161
	II	10	7	0,490
	III	3	1	0,347
	IV	1	1	0,928
6 мес жизни	0	3	0	0,087
	I	4	0	0,044
	II	5	9	0,081
	III	5	5	0,810
	IV	0	0	
	V	0	1	0,280
12 мес жизни	0	5	0	0,022
	I	5	0	0,022
	II	4	9	0,035
	III	2	4	0,280
	IV	0	0	
	V	1	2	0,471

Таблица 4. Динамика уровня концентрации sIgE к сое в исследовательских группах на фоне проводимой терапии
Table 4. Level dynamics of sIgE to soya bean in study groups on treatment

Период исследования	sIgE к сое, кЕд/л				p
	Медиана и квартили Me [Q ₁ –Q ₃]		Среднее арифметическое (min ; max)		
	Группа		Группа		
	№ 1 (n = 8)	№ 2 (n = 11)	№ 1 (n = 8)	№ 2 (n = 11)	
В момент включения	0,22 [0,17–0,27]	0,40 [0,30–0,51]	0,23 (0,12 ; 0,38)	0,44 (0,26 ; 0,59)	0,002
6 мес жизни	0,36 [0,31–0,42]	2,40 [0,30–2,58]	0,66 (0,27 ; 0,95)	0,67 (0,28 ; 2,74)	0,973
12 мес жизни	0,42 [0,37–0,46]	2,50 [0,35–2,73]	0,78 (0,36 ; 1,42)	0,69 (0,35 ; 2,87)	0,835

увеличение, при этом статистически значимой разницы при сравнении значений среднего арифметического в группах наблюдения выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 4 и 5).

В табл. 6 приведены результаты анализа степени сенсibilизации к смеси бытовых аллергенов «домашняя пыль», которые в динамике продемонстрировали,

что к 12 мес жизни в группе № 2, применявшей в качестве средства поддерживающей терапии топические глюкокортикостероиды, отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$ для показателей среднего арифметического) увеличение уровня sIgE по сравнению с группой наблюдения № 1, использовавшей в качестве средства проактивной терапии 1% крем пимекролимус.

Таблица 5. Динамика уровня концентрации sIgE к пшенице в исследовательских группах на фоне проводимой терапии
Table 5. Level dynamics of sIgE to corn in study groups on treatment

Период исследования	sIgE к пшенице, кЕд/л				p
	Медиана и квартили Me [Q ₁ –Q ₃]		Среднее арифметическое (min ; max)		
	Группа		Группа		
	№ 1 (n = 8)	№ 2 (n = 12)	№ 1 (n = 8)	№ 2 (n = 12)	
В момент включения	0,22 [0,17–0,27]	0,38 [0,31–0,40]	0,31 (0,13 ; 0,48)	0,38 (0,27 ; 0,56)	0,103
6 мес жизни	0,31 [0,37–0,42]	0,68 [0,50–0,89]	0,82 (0,34 ; 1,32)	0,78 (0,44 ; 1,21)	0,886
12 мес жизни	0,37 [0,36–0,56]	0,90 [0,80–1,65]	1,22 (0,35 ; 1,86)	1,19 (0,73 ; 1,76)	0,941

Таблица 6. Динамика уровня концентрации sIgE к смеси бытовых аллергенов «домашняя пыль» в исследовательских группах на фоне проводимой терапии
Table 6. Level dynamics of sIgE to mixture of domestic allergens “domestic dust” in study groups on treatment

Период исследования	sIgE к смеси бытовых аллергенов (домашняя пыль), кЕд/л				p
	Медиана и квартили Me [Q ₁ –Q ₃]		Среднее арифметическое (min ; max)		
	Группа		Группа		
	№ 1 (n = 11)	№ 2 (n = 17)	№ 1 (n = 11)	№ 2 (n = 17)	
В момент включения	0,57 [0,42–0,67]	0,40 [0,45–0,68]	0,80 (0,38 ; 1,26)	0,77 (0,39 ; 1,21)	0,928
6 мес жизни	0,42 [0,32–1,40]	1,20 [0,60–2,20]	0,88 (0,21 ; 3,43)	1,88 (0,53 ; 4,68)	0,153
12 мес жизни	0,30 [0,13–3,60]	3,30 [1,60–5,50]	1,42 (0,17 ; 4,46)	3,94 (1,36 ; 7,39)	0,020

Таблица 7. Динамика класса сенсibilизации к смеси бытовых аллергенов «домашняя пыль» в исследовательских группах на фоне проводимой терапии
Table 7. Dynamics in class of sensibilisation to mixture of domestic allergens “domestic dust” in study groups on treatment

Класс сенсibilизации к смеси бытовых аллергенов (домашняя пыль) в период исследования, I–VI		Группа		p
		№ 1 (n = 11)	№ 2 (n = 17)	
В момент включения	0	1	0	0,204
	I	9	14	0,968
	II	1	3	0,528
	III	0	0	
6 мес жизни	0	4	0	0,007
	I	4	5	0,703
	II	2	10	0,034
	III	1	2	0,825
12 мес жизни	0	7	0	< 0,001
	I	0	1	0,412
	II	1	8	0,035
	III	3	8	0,293

Таблица 8. Динамика индекса EASI в исследовательских группах на фоне проводимой терапии
Table 8. EASI index dynamics in study groups on treatment

Период исследования	Индекс EASI, баллы		p
	Среднее арифметическое и стандартное отклонение		
	Группа 1 (n = 38)	Группа 2 (n = 43)	
В момент включения	30,6 ± 3,1	31,7 ± 3,6	0,154
6 мес жизни	9,2 ± 3,8	19,6 ± 4,3	< 0,001
9 мес жизни	6,4 ± 2,6	12,4 ± 2,9	< 0,001
12 мес жизни	1,9 ± 1,8	5,6 ± 2,1	< 0,001

При анализе количественного распределения пациентов в зависимости от установленного класса сенсibilизации к смеси бытовых аллергенов «домашняя пыль» в динамике к 12-му мес жизни было выявлено статистически значимое преобладание пациентов с 0 классом/отсутствием сенсibilизации в группе наблюдения № 1 по сравнению с исследовательской группой № 2, в которой у наибольшего числа пациентов был установлен II класс сенсibilизации (табл. 7).

Дополнительные результаты исследования

Динамика индекса EASI в исследуемых группах в течение всего периода наблюдения отражена в табл. 8. Изначально при сравнении индекса EASI исследуемых групп в момент включения в исследование статистически значимой разницы выявлено не было, группы были однородны. Однако с течением времени группа № 1 продемонстрировала более выраженное и быстрое, статистически значимое снижение индекса тяжести течения и распространенности АтД в 6, 9 и 12 мес жизни по сравнению с группой наблюдения № 2.

Нежелательные явления

В целом наблюдалась хорошая переносимость тГКС и ТИК (ПИМ), вышеперечисленных нежелательных явлений, связанных с применением препарата, зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Подтверждена клиническая эффективность терапевтической схемы длительной поддерживающей терапии с использованием ТИК (ПИМ) не только в профилактике развития транскутанной сенсibilизации, но и в снижении тяжести течения АтД по шкале EASI у детей первого года жизни. Пациенты группы наблюдения № 1 за более короткое время достигли выраженной и продолжительной ремиссии заболевания по сравнению с группой № 2. Значимыми аллергенами в развитии транскутанной сенсibilизации у детей первого года жизни, помимо традиционного аллергена «белок коровьего молока», явились белок куриного яйца и смесь бытовых аллергенов «домашняя пыль».

Ограничения исследования

Расчет показателя степени тяжести по шкале EASI проводился несколькими членами исследовательской группы, что могло привести к искажениям и отличиям результатов ввиду субъективности оценки. Исследование воспроизводимости такой оценки не проводилось. При увеличении выборки пациентов, вероятнее всего, увеличится риск развития нежелательных явлений, связанных с применением наружной терапии, что могло бы повлиять на конечный профиль безопасности.

Интерпретация результатов исследования

Полученные результаты демонстрируют, что назначение в качестве средства проактивной длительной наружной терапии ТИК (ПИМ) у детей первого года жизни, страдающих АтД среднетяжелого или тяжелого течения, имеет большую эффективность как в снижении тяжести заболевания, так и в предотвращении развития транс-

кутанной сенсibilизации по сравнению с тГКС, имея при этом хороший профиль безопасности.

Недавно было проведено похожее исследование Y. Miyaji и соавт., демонстрирующее уменьшение риска развития пищевой аллергии к двум годам жизни при условии раннего начала терапии с применением бетаметазона валерата в качестве средства для купирования острого активного воспаления и проактивной терапии. Однако при сравнении показателей уровней IgE в динамике к пищевым и бытовым аллергенам не было выявлено статистически значимой разницы между группой раннего лечения и отсроченного [20], что может подтверждать и косвенно указывать на важную роль использования ТИК в качестве проактивной терапии в снижении уровня IgE к пищевым и бытовым аллергенам.

Настоящее исследование также акцентирует внимание на необходимости скорейшего восстановления эпидермального барьера и подавления воспалительного процесса, что является главенствующими аспектами профилактики развития транскутанной сенсibilизации и формирования в дальнейшем аллергических заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определенно можно утверждать, что дисфункция эпидермального барьера и иммунная дисрегуляция, являющиеся основой патогенеза АтД, приводят к высокому риску возникновения дополнительных аллергических заболеваний у детей посредством развития транскутанной сенсibilизации, что в значительной степени снижает качество жизни пациента. Исходя из этого, крайне важной представляется разработка безопасных терапевтических алгоритмов, направленных не только на скорейшее подавление воспалительного процесса и обеспечение восстановления эпидермального барьера, но и на длительное поддержание ремиссии основного заболевания.

Исходя из результатов исследования, может быть предложена следующая схема длительной поддерживающей терапии для детей первого года жизни, страдающих АтД среднетяжелого или тяжелого течения с целью профилактики развития транскутанной сенсibilизации: рекомендовано после купирования острых проявлений заболевания незамедлительно начать использовать ТИК (ПИМ) в режиме 2 раза в сутки в течение 3 мес в местах прошлых и сохраняющихся высыпаний с последующим переходом на применение ПИМ в режиме двукратного нанесения 3 раза в неделю до первого года жизни ребенка. Вместе с этим всем пациентам необходимо рекомендовать постоянное длительное использование эмоленов не менее 1–2 раз в сутки.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis.

Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Д.В. Фёдоров

<https://orcid.org/0000-0001-9777-0156>

Н.Н. Мурашкин

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

С.Г. Макарова

<http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

Р.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):161–183. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.008
- Bylund S, von Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00160. doi: 10.2340/00015555-3510
- Larsen FS, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2002;22(1): 1–24. doi: 10.1016/s0889-8561(03)00066-3
- Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl 1):8–16. doi: 10.1159/000370220
- Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(2):84–92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202
- Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2013;69(1):17–27. doi: 10.1111/all.12268
- Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, et al. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):68–73. doi: 10.1016/j.jaad.2007.06.041
- Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(2):67–73. doi: 10.4168/aa.2011.3.2.67
- Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. *New Engl J Med*. 2015;372(9):803–813. doi: 10.1056/nejmoa1414850
- Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1187–1197. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.036
- Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Gray C, et al. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1111–1116.e8
- Kulig M, Bergmann R, Klettke U, et al. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(6):1173–1179. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70195-8
- Kulig M, Bergmann R, Tacke U, et al. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9(2):61–67. doi: 10.1111/j.1399-3038.1998.tb00305.x
- Capristo C, Romei I, Boner AL. Environmental prevention in atopic eczema dermatitis syndrome (AEDS) and asthma: avoidance of indoor allergens. *Allergy*. 2004;59(78):53–60. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00652.x
- Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Григорьев С.Г. и др. Профилактика развития транскутанной сенсибилизации к белкам коровьего молока при atopическом дерматите у детей первого года жизни: когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 6. — С. 538–544. [Murashkin NN, Makarova SG, Grigorev SG, et al. Prevention of Transcutaneous Sensitization to Cow Milk Proteins in Infants with Atopic Dermatitis: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(6):538–544. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v19i6.2152
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1980;92(Suppl):44–47. doi: 10.2340/00015555924447
- Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2001;10(1):11–18. doi: 10.1034/j.1600-0625.2001.100102.x
- 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):1353–1357. doi: 10.1111/bjd.13662
- Атопический дерматит у детей: клинические рекомендации. — Союз педиатров России; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2016. — 60 с. [Atopicheskii dermatit u detei: Clinical guideline. Union of Pediatricians of Russia; Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists; 2016. 60 p. (In Russ.)]
- Miyaji Y, Yang L, Yamamoto-Hanada K, et al. Earlier aggressive treatment to shorten the duration of eczema in infants resulted in fewer food allergies at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1721–1724.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.036

Статья поступила: 16.01.2020, принята к печати: 19.02.2021

The article was submitted: 16.01.2020, accepted for publication: 19.02.2021