

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3, 4}, С.Г. Макарова^{1, 4}, С.Г. Григорьев^{6, 7}, Д.В. Фёдоров¹, Р.А. Иванов¹,
Э.Т. Амбарчян^{1, 2, 4}, Р.В. Епишев¹, А.И. Материкин¹, Л.А. Опрятин¹, А.А. Савелова³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁶ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Профилактика развития транскутанной сенсibilизации к белкам коровьего молока при атопическом дерматите у детей первого года жизни: когортное исследование

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, 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, 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

Статья поступила: 22.06.2020, принята к печати: 11.12.2020

Обоснование. Нарушение эпидермального барьера у детей с атопическим дерматитом (АтД) может стать причиной развития транскутанной сенсibilизации с последующим формированием аллергических болезней, что ухудшает течение АтД и значительно снижает качество жизни пациентов. **Цель исследования** — изучить влияние наружного лечения и поддерживающей терапии с применением крема пимекролимус 1% (ПИМ) и топических глюкокортикостероидов (ТГКС) у детей первого года жизни, страдающих АтД, на снижение риска развития транскутанной сенсibilизации с помощью определения уровня специфического IgE к белкам коровьего молока (БКМ) в течение времени, а также на снижение тяжести течения заболевания, определяемой по шкале EASI. **Методы.** В исследование включали детей в возрасте от 1 до 4 мес с ранними проявлениями АтД среднетяжелого и тяжелого течения. Оценка степени тяжести АтД проводили с помощью шкалы EASI с момента взятия под наблюдение, а затем в 6, 9 и 12 мес жизни. Определение класса и содержания специфического IgE к БКМ проводили методом ImmunoCAP в момент включения в исследование, в возрасте 6 и 12 мес. Статистический анализ динамики изучаемых показателей и их сравнение в исследовательских группах проводили с использованием многофакторного дисперсионного анализа. **Результаты.** В исследование включены 36 пациентов. Все пациенты получали базовую терапию ТГКС в сочетании с эмолентами (влажные обертывания) на протяжении 10 дней. После купирования острых воспалительных изменений назначали поддерживающую терапию, включавшую применение топического ингибитора кальциневрина ПИМ в режиме 2 раза/сут в течение 3 мес, а затем — в режиме двукратного нанесения (утро/вечер) 3 раза/нед до 1 года жизни (группа 1). Или проводили поддерживающую терапию, включавшую применение ТГКС в режиме 2 раза/нед в течение 3 мес, а затем — при обострении АтД (группа 2). Группа 1 продемонстрировала более низкий уровень сенсibilизации к БКМ в 6 и 12 мес жизни и выраженное уменьшение тяжести АтД по шкале EASI по сравнению с группой 2. **Заключение.** Лечение с применением ПИМ является эффективным в терапии АтД и профилактике развития транскутанной сенсibilизации у детей раннего возраста.

Ключевые слова: атопический дерматит, «атопический марш», дети, сенсibilизация, белки коровьего молока, IgE, ImmunoCAP, пимекролимус

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Григорьев С.Г., Фёдоров Д.В., Иванов Р.А., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А. Профилактика развития транскутанной сенсibilизации к белкам коровьего молока при атопическом дерматите у детей первого года жизни: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2020; 19 (6): 538–544. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2152

ОБОСНОВАНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — рецидивирующее хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся выраженным зудом и негативным влиянием на качество жизни больных [1]. Распространенность АтД в промышленно развитых странах за последние 30 лет выросла втрое [3]. По разным данным, признаки АтД обнаруживают у 10–30% детей и 2–10% взрослых [4]. Распространенность АтД в различных регионах Российской Федерации (РФ), по данным ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), варьирует от 6,2 до 15,5% и за последние годы в детской популяции выросла почти вдвое [5]. В 45% случаев симптомы АтД появляются в первые 6 мес жизни, у 60% больных — в возрасте до 1 года, у 85% — до пятилетнего возраста. Приблизительно у 60% детей АтД является первым клиническим признаком «атопического марша» с высоким риском развития других аллергических болезней в последующем [6]. При этом у 2/3 пациентов с АтД другое аллергическое заболевание развивается к трехлетнему возрасту, что ассоциировано с более тяжелым течением АтД и более низким уровнем качества жизни в дальнейшем [7].

На ранних этапах «атопического марша» высок риск возникновения пищевой аллергии на фоне АтД [8]. Так, S. C. Dharmage и соавт. показали, что у 50% детей с ранней стадией тяжелой экземы развивается аллергия на арахис, яйца или кунжут [2]. В исследовании LEAP (Learning Early About Peanut) G. Du Toit и соавт. продемонстрировали, что у детей раннего возраста с АтД средней и тяжелой степени

уже в возрасте 4 мес было отмечено увеличение содержания специфического IgE к обычным пищевым аллергенам, таким как яичный белок (у 50%), белки коровьего молока (у 28%) и арахис (у 21%) [9]. При этом сочетание АтД и пищевой аллергии ассоциировано с более высоким риском возникновения бронхиальной астмы и прогрессирования «атопического марша» в сравнении с таковым при изолированных АтД (44 против 19%) или пищевой аллергии (44 против 31%). Эта закономерность справедлива и в отношении развития аллергического ринита [10].

В настоящее время не вызывает сомнений, что развитие и неконтролируемое течение АтД у детей в возрасте 6 мес ассоциировано с более высоким риском развития пищевой аллергии по причине дисфункции эпидермального барьера и развития трансэпидермальной сенсibilизации, приводящих к формированию неадекватного патологического иммунного ответа [11, 12]. Индуцирующими факторами окружающей среды со всем разнообразием аллергенов, раздражителей и микроорганизмов [13]. Дисфункция эпидермального барьера может быть обусловлена патологическими вариантами нуклеотидной последовательности в генах, кодирующих филаггрин, лорикрин и другие важные для структурной целостности и нормального функционирования эпидермиса компоненты. Так, в своей работе S. Weidinger и соавт. указывают, что изменения в гене филаггрина с потерей его функции ассоциированы с развитием АтД, повышенным уровнем IgE и высоким риском развития транскутанной сенсibilизации [14]. A. De Benedetto

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3, 4}, Svetlana G. Makarova^{1, 4}, Stepan G. Grigorev^{6, 7}, Dmitri V. Fedorov¹, Roman A. Ivanov¹, Eduard T. Ambarchian^{1, 2, 4}, Roman V. Epishev¹, Alexander I. Materikin¹, Leonid A. Opryatin¹, Alena A. Savelova³

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

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov 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

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁶ Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁷ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

Prevention of Transcutaneous Sensitization to Cow Milk Proteins in Infants with Atopic Dermatitis: Cohort Study

Background. Malformations in epidermal barrier in children with atopic dermatitis (AD) can cause transcutaneous sensitization with further development of allergic diseases that can worsen the AD course and significantly reduces patients' quality of life.

Objective. The aim of the study was to determine the effect of topical treatment and maintenance therapy with pimecrolimus 1% cream (PIM) and topical glucocorticosteroids (tGCS) in infants with AD on reducing the risk of developing transcutaneous sensitization (due to the levels of specific IgE to the cow milk protein over time) and on reducing the disease severity (by the EASI scale).

Methods. The study included children aged from 1 to 4 months with early manifestations of moderate and severe AD. The severity of AD was estimated via the EASI scale at start of observation, then at 6, 9 and 12 months of life. The class and level of specific IgE to cow milk proteins (CMP) were determined by the ImmunoCAP method at the point of enrolment and at the ages of 6 and 12 months. Statistical analysis of studied indicators dynamics and their comparison in research groups was carried out using multifactorial dispersion analysis.

Results. The study included 36 patients. All patients have received standard tGCS therapy in combination with emollients (wet wrap) for 10 days. The maintenance therapy was prescribed in postacute period. It included topical calcineurin inhibitor PIM 2 times/day for 3 months, then double application (morning/evening) 3 times/week up to the age of 1 year old (group 1). Other group had maintenance therapy — tGCS 2 times/week for 3 months, and then at AD aggravation (group 2). Group 1 has shown lower level of sensitization to CMP at the age of 6 and 12 months and more significant decrease in AD severity according to EASI scale compared to group 2. **Conclusion.** The treatment with PIM is effective in therapy of AD and prevention of transcutaneous sensitization in infants.

Key words: atopic dermatitis, atopic march, children, sensibilization, cow milk proteins, IgE, ImmunoCAP, pimecrolimus

For citation: Murashkin Nikolay N., Makarova Svetlana G., Grigorev Stepan G., Fedorov Dmitri V., Ivanov Roman A., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Opryatin Leonid A., Savelova Alena A. 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. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2152

и соавт. показали, что в эпидермисе пациентов с АтД, особенно при наличии патологических аллелей гена *FLG*, наблюдаются дефицит и подавление экспрессии некоторых TJ-белков (Tight Junctions — плотные контакты зернистого слоя эпидермиса, являются компонентом эпидермального барьера), в т.ч. *Cldn-1*, *Cldn-8* и *Cldn-23* [15]. А. Kubo и соавт. также отметили, что нарушение функции TJ-барьера ведет к активации клеток Лангерганса и поглощению ими антигенов, которые прошли через уже измененный эпидермальный барьер или вызвали его дисфункцию [16].

Современные терапевтические средства, применяемые при АтД в детском возрасте, воздействуют на компоненты кожного барьера, вовлеченные в патологический процесс, с целью скорейшего восстановления их структурно-функциональной целостности и прерывания процессов транскутанной пенетрации аллергенов, обуславливающих патологическую активацию местных и системных иммунных реакций. Более того, показано, что раннее начало терапии эффективно в первичной профилактике АтД (показано на примере эмолентов [17]) и вторичной профилактике (показано на примере антигистаминной терапии [18]) других аллергических болезней. Однако роль противовоспалительных средств, в т.ч. топических ингибиторов кальциневрина, в снижении риска развития аллергических заболеваний и «атопического марша» в результате транскутанной сенсibilизации у детей раннего возраста, страдающих АтД, остается неизученной [18, 19].

Цель исследования — изучить влияние наружного лечения и поддерживающей терапии с применением пимекролимуса (ПИМ) 1% и топических глюкокортикостероидов (ТГКС) на снижение риска развития транскутанной сенсibilизации у детей первого года жизни, страдающих АтД, с помощью определения содержания специфического IgE к белкам коровьего молока (БКМ) в течение времени, а также на снижение тяжести течения заболевания по шкале EASI.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное исследование.

Условия проведения исследования

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

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте от 1 до 4 мес с АтД;

- оценка степени тяжести АтД по шкале EASI (Eczema Area and Severity Index, индекс распространенности и тяжести экземы) > 7 баллов;
- отягощенный семейный аллергологический анамнез (наличие хотя бы у одного из родителей АтД, пищевой аллергии, бронхиальной астмы и/или аллергического ринита);
- сенсibilизация к БКМ.

Критерии невключения:

- использование в последние 30 сут топических ингибиторов кальциневрина;
- сопутствующие тяжелые соматические заболевания в анамнезе;
- острая инфекция на момент скрининга.

Критерии исключения

Не запланированы.

Описание критериев соответствия

Диагностика АтД

Диагноз АтД устанавливали при наличии трех основных и не менее трех дополнительных диагностических критериев (табл. 1) [20].

Оценка степени тяжести АтД

При оценке тяжести АтД по шкале EASI учитывали выраженность четырех клинических признаков болезни (эритема, инфильтрация, эксфолиация и лихенификация) отдельно в четырех локализациях (голова/шея, туловище, верхние и нижние конечности) по 4-балльной системе (0 — отсутствует, 1 — легкая степень, 2 — умеренная степень, 3 — выраженные/тяжелые проявления) [21]. Для каждой локализации оценка степени тяжести болезни рассчитывается как сумма баллов выраженности упомянутых клинических признаков. Оценку площади поражения проводили для каждой из четырех локализаций 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 — ≥ 90% соответственно. Затем для каждой локализации баллы тяжести клинических проявлений АтД умножали на баллы площади пораженной кожи, далее умножали на нормированный с учетом локализации и возраста коэффициент (у детей в возрасте до 7 лет для головы/шеи и верхних конечностей коэффициент равен 0,2; для туловища и нижних конечностей — 0,3). В конечном итоге баллы, вычисленные для каждой локализации, суммировали и получали итоговую оценку по шкале EASI (диапазон значений 0–72 балла) [21].

Тяжесть АтД рекомендовано оценивать в следующих диапазонах шкалы EASI: 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 АтД [22].

Таблица 1. Критерии диагностики АтД (согласно [20] с изменениями)

Table 1. Diagnostic criteria of atopic dermatitis (according to [20] with changes)

Основные критерии	Дополнительные критерии
<ul style="list-style-type: none"> • чувство зуда • локализация высыпаний преимущественно в области лица и разгибательных поверхностей конечностей • хроническое рецидивирующее течение заболевания • наличие атопических заболеваний у пациента или его родственников 	<ul style="list-style-type: none"> • начало заболевания в раннем детском возрасте • ксероз кожного покрова • ихтиоз, фолликулярный гиперкератоз, гиперлинейность ладоней • IgE > 2000 МЕ/мл • экзема сосков • хейлит • симптом Денье–Моргана (дополнительная складка нижнего века) • белый дермографизм • обострение процесса под влиянием провоцирующих факторов (аллергены, пищевые продукты, стресс, ирританты)

Определение сенсibilизации к БКМ

Взятие образцов крови для теста проводили из вены в вакуумные пробирки с разделительным гелем и активатором свертывания объемом 3,5 мл (Vacutainer SST II Advance, BD, Великобритания). Сразу после сбора образца пробирку полностью переворачивали 5 раз (не встряхивая) и через 35 мин центрифугировали при скорости 1300–2000 об/мин в течение 10 мин при 25 °С. 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 °С не более 1 нед, в случае большей задержки образцы замораживали и хранили при температуре –20 °С. Все тесты выполнены в течение не более 2 мес со дня взятия образца крови.

Сенсibilизацию к БКМ определяли по уровню аллерген-специфических IgE в сыворотке крови методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием набора реагентов ImmunoCAP Specific IgE for Phadia 250 (Thermo Scientific, Швеция) при помощи автоматизированного иммунологического анализатора ImmunoCAP250 (UniCAP System/Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция). Порог аналитической чувствительности анализатора составляет 0,01 кЕд/л. Сенсibilизацию к БКМ устанавливали при концентрации специфических IgE в сыворотке крови > 0,35 кЕд/л (согласно инструкции производителя). Коэффициент вариации (coefficient of variation, CV) между партиями тест-системы ImmunoCAP, согласно инструкции производителя, составляет 4–9%.

Все лабораторные исследования проведены на базе НМИЦ здоровья детей.

Группы сравнения

Лечение пациентов, включенных в исследование, определялось клинической ситуацией и мнением лечащего врача. Базовая терапия в период острых проявлений АтД включала применение тГКС — метилпреднизолона ацетата (МПА) — 2 раза/сут в сочетании с эмолянтами (влажные обертывания) в течение 10 сут. После купирования острых воспалительных изменений назначали поддерживающую терапию, включавшую применение топического ингибитора кальциневрина или тГКС (МПА), по признаку которой формировали группы сравнения.

Топический ингибитор кальциневрина — 1% крем ПИМ (Элидел, Мулан, Франция), разрешенный в РФ для использования с трехмесячного возраста, назначали в режиме 2 раза/сут в течение 3 мес, а затем — в режиме двукратного нанесения (утро/вечер) 3 раза/нед до 1 года жизни. тГКС (МПА) — в режиме 2 раза/нед в течение 3 мес, а затем — при обострении АтД.

Все пациенты использовали эмолянты в режиме 1–2 раза/сут длительно. Также всем детям была назначена гипоаллергенная безмолочная диета в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по ведению детей с пищевой аллергией [23, 24]. При наличии грудного вскармливания гипоаллергенную безмолочную диету назначали и кормящей матери. При искусственном или смешанном вскармливании ребенку подбирали лечебную смесь на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот согласно существующим алгоритмам [23, 24].

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Оценивали содержание специфического IgE и класс сенсibilизации к БКМ в 6 и 12 мес жизни в группах больных АтД, получавших в качестве поддерживающей терапии топический ингибитор кальциневрина или тГКС. Метод определения IgE описан выше (см. разд. «Определение

сенсibilизации к БКМ»). Класс сенсibilизации к БКМ устанавливали по концентрации IgE: I класс — при уровне IgE 0,35–0,7 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

Исследовали тяжесть АтД в группах сравнения (больные, получающие топический ингибитор кальциневрина или тГКС в возрасте 6, 9 и 12 мес жизни). Оценка степени тяжести заболевания проводилась с помощью шкалы EASI сотрудниками лаборатории патологии кожи. Эффективным признавали лечение при оценке тяжести АтД по шкале EASI ≤ 7 баллов (легкое течение, почти чистая кожа) [21].

Сотрудниками лаборатории патологии кожи также проводился плановый мониторинг (в 6, 9 и 12 мес жизни) следующих нежелательных явлений: местные реакции (раздражение, зуд и покраснение кожи, появление высыпаний, шелушение, сухость, отечность); присоединение инфекции вирусной/бактериальной этиологии; возникновение аллергических реакций (крапивница, ангионевротический отек). В экстренных случаях родители или законные представители детей могли сообщать сотрудникам лаборатории о развитии нежелательных явлений по факту их возникновения.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с использованием многофакторного дисперсионного анализа при помощи пакета статистических программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей произведено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили). Сравнение количественных показателей в независимых выборках осуществлено с применением LSD-теста (ANOVA), качественных показателей — с помощью критерия Пирсона χ^2 .

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 8 от 26.06.2020). Пациентов включали в исследование на основе информированного добровольного согласия на участие в исследовании, подписанного одним из родителей или другим законным представителем ребенка.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Процесс формирования выборки и отслеживание исходов представлены на рисунке. Всего было обследовано 108 детей, 36 из них соответствовали критериям исследования, из них 19 пациентов в качестве поддерживающей терапии получали топический ингибитор кальциневрина, 17 — тГКС.

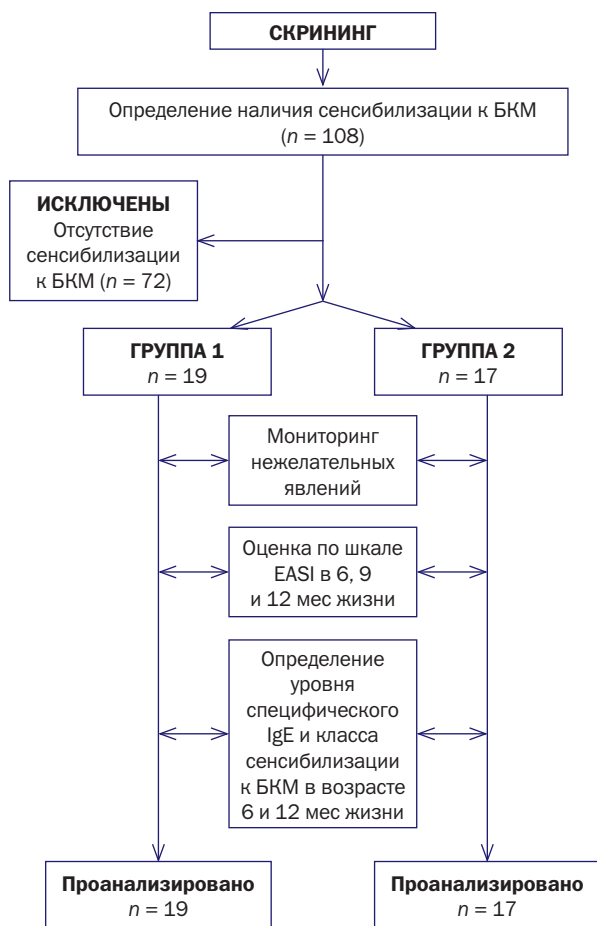
Характеристики групп исследования (табл. 2)

Основные результаты исследования

На фоне предложенного алгоритма лечения в группе 1 отмечались более низкие показатели уровня специфического IgE и класса сенсibilизации к БКМ, их снижение и стабилизация по сравнению с контрольной группой 2 с течением времени (в 6 и в 12 мес жизни, табл. 3).

Так, при изначально более высоких значениях медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR, $Q_1 + Q_3$) спе-

Рисунок. Схема исследования
Figure. Study flow diagram



Примечание. БКМ — белки коровьего молока, АтД — atopический дерматит, МПА — метилпреднизолона ацепонат, тГКС — топические глюкокортикостероиды. Группа 1 — пациенты, получавшие в качестве поддерживающей терапии топический ингибитор кальциневрина, группа 2 — дети, лечившиеся тГКС.
Note. БКМ — cow milk proteins, АтД — atopic dermatitis, МПА — methylprednisolone aceponate, тГКС — topical glucocorticosteroids. Group 1 — patients managed with topical calcineurin inhibitor as maintenance therapy, group 2 — patients managed with topical glucocorticosteroids.

цифического IgE к БКМ в основной группе 1 относительно контрольной группы 2 в момент включения пациента в исследование с течением времени наблюдалась обратная картина в виде более низких вышеперечисленных

значений в группе 1, получающей в качестве поддерживающей терапии ПИМ.

Данная закономерность имела место и при сравнении значения класса сенсибилизации к БКМ в данных группах (табл. 4). В основной группе зарегистрировано снижение класса сенсибилизации к БКМ на 6-м и 12-м мес жизни по сравнению с контрольной группой.

Дополнительные результаты исследования

По результатам лечения в группе 1 наблюдалось более выраженное улучшение течения АтД в виде снижения степени тяжести по шкале EASI, тогда как группа 2, получавшая в качестве поддерживающей терапии тГКС, напротив, продемонстрировала более продолжительное тяжелое течение заболевания (табл. 5).

Нежелательные явления

Наблюдалась хорошая переносимость ПИМ и МПА, нежелательных явлений, связанных с нанесением препарата, зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Подтверждена клиническая эффективность разработанного алгоритма с использованием ПИМ в качестве длительной поддерживающей терапии. Отмечено выраженное уменьшение тяжести течения АтД по шкале EASI, а также снижение и стабилизация показателей класса сенсибилизации и уровня специфического IgE к БКМ. Пациенты группы 1 раньше достигли более продолжительной ремиссии заболевания.

Ограничения исследования

Одним из ограничений исследования является его наблюдательный дизайн. Также в исследование было включено небольшое число больных. Возможно, при увеличении размера выборки могли бы быть зарегистрированы нежелательные явления, связанные с применением ПИМ или тГКС (МПА). Расчет показателя степени тяжести по шкале EASI проводился несколькими исследователями, что могло привести к искажениям и отличиям результатов ввиду субъективности оценки. Исследование воспроизводимости такой оценки нами не проводилось.

Интерпретация результатов исследования

Полученные данные свидетельствуют о том, что чем раньше и активнее начато лечение АтД, тем быстрее восстанавливаются барьерные свойства кожи и снижается риск перкутанной пенетрации аллергенов. Лечение кремом 1% ПИМ детей в возрасте от 1 до 12 мес показало хорошую переносимость, значительную эффективность и хороший профиль

Таблица 2. Характеристика пациентов при включении в исследование
Table 2. Patients' characteristics at study enrolment

Показатель	Группа 1 (n = 19)	Группа 2 (n = 17)	p
Возраст, сут	81 (76; 89)	84 (75; 93)	< 0,001
Пол (девочки), абс. (%)	8 (42)	8 (47)	0,764
Шкала EASI, баллы	18 (13; 24)	34 (19; 42)	< 0,001
Базовая терапия, абс.	19	17	< 0,001
Применение эмолентов, абс.	19	17	< 0,001
Гипоаллергенная безмолочная диета, абс.	19	17	< 0,001

Примечание. Группа 1 — больные, получавшие в качестве поддерживающей терапии топический ингибитор кальциневрина, группа 2 — пациенты, лечившиеся тГКС.

Note. Group 1 — patients managed with topical calcineurin inhibitor as maintenance therapy, group 2 — patients managed with topical glucocorticosteroids.

Таблица 3. Динамика содержания специфического IgE к белкам коровьего молока в группах в различные периоды исследования
Table 3. Specific IgE (to cow milk proteins) levels dynamics in groups at different stages of study

Группы	Содержание IgE, кЕд/л		
	Исходно	6 мес	12 мес
Группа 1 (n = 19)	1,7 (0,69; 2,80)	0,63 (0,42; 3,70)	0,40 (0,28; 3,20)
Группа 2 (n = 17)	0,64 (0,45; 0,90)	7,50 (4,50; 14,20)	11,9 (7,70; 17,80)
p	0,339	0,053	0,024

Таблица 4. Динамика класса сенсibilизации к БКМ в группах в различные периоды исследования (0–VI)
Table 4. Sensitization to cow milk proteins levels dynamics in groups at different stages of study (0–VI)

Класс сенсibilизации, I–VI	Группы		p	
	Группа 1 (n = 19)	Группа 2 (n = 17)		
Исходно, n	0	1	0	0,337
	I	5	11	0,020
	II	9	5	0,271
	III	3	0	0,087
	IV	1	1	0,936
6 мес, n	0	2	0	0,167
	I	9	0	0,001
	II	3	4	0,555
	III	4	11	0,008
	IV	1	2	0,483
12 мес, n	0	7	0	0,005
	I	7	0	0,005
	II	2	3	0,535
	III	1	9	0,001
	IV	1	3	0,238
	V	1	2	0,483

Таблица 5. Динамика степени тяжести по шкале EASI в группах в различные периоды исследования
Table 5. Severity dynamics according to EASI in groups at different stages of study

Группы	EASI, баллы			
	Исходно	6 мес	9 мес	12 мес
Группа 1 (n = 19)	18 (13; 24)	4 (3; 6)	2 (0; 3)	1 (0; 2)
Группа 2 (n = 17)	34 (19; 42)	13 (11; 18)	6 (4; 8)	3 (2; 5)
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

безопасности. Использование 1% крема ПИМ у детей первого года жизни является безопасным методом эффективного контроля над воспалением и состоянием барьеров кожного покрова, а также способствует уменьшению развития транскутанной сенсibilизации, а следовательно, и снижению риска развития и прогрессирования других проявлений «атопического марша» у детей с младенческой формой АТД. В настоящем исследовании мы акцентируем внимание на том, что именно восстановление барьерных свойств кожи и незамедлительное активное подавление воспалительного процесса являются основными аспектами профилактики развития транскутанной сенсibilизации и клинических проявлений «атопического марша».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая высокий риск развития транскутанной сенсibilизации с формированием пищевой аллергии и других аллергических болезней в рамках «атопического марша» у детей первого года жизни с АТД среднетяжелого/тяжелого течения, крайне важным является проведение активной терапии в ранние сроки от момента начала заболевания с помощью предложенного нами алгоритма с целью профилактики развития ранних форм аллергических патологий, а также поддержания длительной ремиссии АТД за счет восстановления эпидермального барьера и подав-

ления воспалительного процесса. Может быть рекомендован следующий алгоритм терапевтической тактики: для купирования острых проявлений и обострения АТД следует использовать тГКС высокой активности (МПА) 2 раза/день в сочетании с применением эмоленов (с проведением влажных обертываний) в течение 10 дней с последующим переходом на поддерживающую терапию ТИК (ПИМ) в режиме 2 раза/день в течение 3 мес, а затем в режиме 3 дня/нед 2 раза/день до 1 года жизни на места прежних высыпаний в сочетании с постоянным ежедневным использованием эмоленов в режиме 1–2 раза/день.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «Майлан Фарма».

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

The article has been funded by Mylan Pharma LLC.

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.

А. И. Материкин, Р. В. Епишев — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma.

Э. Т. Амбарчян — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Jansen, 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.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epihev — scientific consultants of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma companies.

Eduard T. Ambarchian — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Jansen, Amryt Pharma companies.

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

ORCID

Н. Н. Мурашкин

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

С. Г. Макарова

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

С. Г. Григорьев

<https://orcid.org/0000-0003-1095-1216>

Д. В. Фёдоров

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

Р. А. Иванов

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

Э. Т. Амбарчян

<http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Р. В. Епишев

<https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

А. И. Материкин

<http://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Л. А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

А. А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Maliyar K, Sibbald C, Pope E, Gary Sibbald R. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis. *Adv Skin Wound Care*. 2018; 31(12):538–550. doi: 10.1097/01.asw.0000547414.38888.8d.
- 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.
- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537): 733–743. doi: 10.1016/s0140-6736(06)9283-0.
- 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.
- Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А., и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 3. — С. 279–294. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA, et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15(3): 279–294. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
- Kowalska-Oledzka E, Czarnecka M, Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *J Drug Assess*. 2019;8(1):126–128. doi: 10.1080/21556660.2019.1619570.
- 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.
- 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.
- Turcanu V, Brough HA, Du Toit G, et al. Immune mechanisms of food allergy and its prevention by early intervention. *Curr Opin Immunol*. 2017;48:92–98. doi: 10.1016/j.coi.2017.08.009.
- Samady W, Warren C, Kohli S, et al. The Prevalence of Atopic Dermatitis in Children with Food Allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(6):656–657.e1. doi: 10.1016/j.anai.2019.03.019.
- 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. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1312.
- 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.
- Bergmann MM, Caubet J-C, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of Food Allergy in Patients with Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):22–28. doi: 10.1016/j.jaip.2012.11.005.
- Weidinger S, Illig T, Baurecht H, et al. Loss-of-function variations within the flaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):214–219. doi: 10.1016/j.jaci.2006.05.004.
- De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):773–786.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.018.
- Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, et al. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med*. 2009;206(13):2937–2946. doi: 10.1084/jem.20091527.
- Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):818–823. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.005.
- Han H, Roan F, Ziegler SF. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev*. 2017;278(1):116–130. doi: 10.1111/imr.12546.
- Lowe AJ, Leung DYM, Tang MLK, et al. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):145–151. doi:10.1016/j.anai.2017.11.023.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1980;92:44–47. 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. [Atopicheskii dermatit u detei: klinicheskie rekomendatsii. Soyuz pediatrov Rossii; Rossiiskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov; Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov; 2016. (In Russ).]
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией. Министерство Здравоохранения Российской Федерации; Союз педиатров России; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; 2015. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s pishchevoi allergiei. Ministerstvo Zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii; Soyuz pediatrov Rossii; Rossiiskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov; 2015. (In Russ).]