

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО АЛГОРИТМА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

*Разикова Гулмира Рустамовна - PhD, заведующая научной лаборатории,
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
аллергологии и клинической иммунологии, Ташкент, Узбекистан*

Аннотация. Атопический дерматит (АД) — хроническое воспалительное заболевание кожи с выраженными иммунопатогенетическими механизмами. Распространённость АД достигает 15–20% среди детей и 5–10% среди взрослых. Традиционные схемы терапии не учитывают генетические и иммунологические особенности пациентов, что обуславливает развитие резистентных форм болезни. **Цель.** Разработать и оценить эффективность персонализированного алгоритма лечения АД с учётом клинико-иммунологических и молекулярно-генетических характеристик. **Материалы и методы.** Обследовано 148 пациентов с АД. Изучены показатели SCORAD, DLQI, уровень общего и компонент-специфического IgE, мутации гена FLG, профили сенсibilизации. Лечение проводилось по четырёхуровневому персонализированному алгоритму. Статистическая обработка данных выполнена в SPSS 25.0 и MedCalc 20.0. **Результаты.** В основной группе наблюдалось снижение SCORAD на 48,7%, DLQI — на 54%, частота обострений уменьшилась более чем в 2 раза, госпитализации — с 34,8% до 16,2%. Биологическая терапия (Dupilumab, Tralokinumab, JAK-ингибиторы) обеспечила клиническую ремиссию у 72,5% пациентов. **Заключение.** Персонализированный подход повышает эффективность лечения, снижает частоту рецидивов и улучшает качество жизни пациентов с АД.

Ключевые слова: атопический дерматит, SCORAD, DLQI, FLG, IgE, персонализированная терапия, биологические препараты, Dupilumab.

Annotatsiya. Atopik dermatit (AD) – surunkali yallig'lanishli teri kasalligi bo'lib, uning immunogenetik asoslari mavjud. Kasallikning tarqalishi bolalar orasida 15–20%, kattalarda esa 5–10% ni tashkil etadi. An'anaviy terapiya (emolyentlar, topik GKS, immunomodulyatorlar) ko'plab bemorlarda samarali bo'lsa-da, genetik xususiyatlarni hisobga olmasligi sababli ayrim hollarda kasallik rezistent shaklga o'tadi. **Maqsad.** Bemorlarning klinik, immunologik va molekulyar-genetik ko'rsatkichlarini hisobga olgan holda atopik dermatitni davolashning shaxsga yo'naltirilgan algoritmini ishlab chiqish va baholash. **Materiallar va metodlar.** Tadqiqotga 148 nafar AD bilan og'rigan bemorlar kiritildi. SCORAD, DLQI indeklari, IgE darajalari, FLG gen mutatsiyalari va sensibilizatsiya profillari baholandi. Davolash 4 bosqichli differensial algoritm asosida olib borildi. Statistika SPSS 25.0 va MedCalc 20.0 dasturlari yordamida o'tkazildi. **Natijalar.** Personalizatsiyalangan algoritm bilan davolangan bemorlarda SCORAD 48,7%, DLQI 54% ga kamaydi. Kasallik xurujlari soni 2,5 tadan 1,1 taga tushdi, gospitalizatsiya 34,8% dan 16,2% gacha qisqardi. Biologik preparatlar (dupilumab, tralokinumab, JAK-ingibitorlar) qo'llanganda remissiya 72,5% holatda kuzatildi. **Xulosa.** Shaxsga yo'naltirilgan davolash

algoritmi atopik dermatitning og'ir shakllarini samarali nazorat qilish, remissiyani uzaytirish va hayot sifatini yaxshilash imkonini beradi.

Kalit so'zlar: atopik dermatit, SCORAD, DLQI, FLG geni, IgE, personalizatsiya, biologik terapiya, dupilumab.

Abstract. Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with an immunopathogenetic basis. Its prevalence reaches 15–20% among children and 5–10% among adults. Conventional therapies often fail to consider patients' genetic and immunological profiles, resulting in resistant forms of the disease. **Objective.** To develop and evaluate a personalized treatment algorithm for AD based on clinical, immunological, and molecular-genetic characteristics. **Materials and Methods.** The study included 148 patients with AD. Parameters such as SCORAD, DLQI, total and component-specific IgE, FLG gene mutations, and sensitization profiles were assessed. Treatment followed a four-tier personalized algorithm. Statistical analysis was performed using SPSS 25.0 and MedCalc 20.0. **Results.** In the personalized treatment group, SCORAD decreased by 48.7%, DLQI by 54%, relapse frequency was reduced by more than twofold, and hospitalization rate dropped from 34.8% to 16.2%. Biologic therapy (Dupilumab, Tralokinumab, JAK inhibitors) achieved clinical remission in 72.5% of patients. **Conclusion.** The personalized treatment algorithm significantly improves disease control, extends remission, and enhances patients' quality of life.

Keywords: atopic dermatitis, SCORAD, DLQI, FLG gene, IgE, personalized therapy, biologic treatment, Dupilumab.

Актуальность проблемы. Атопический дерматит (АД) является одним из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи, имеющим иммунопатогенетическую основу. По данным международных эпидемиологических исследований, его распространенность среди детей достигает 15-20%, а среди взрослых составляет 5-10% [1]. В последние десятилетия отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости, особенно в странах с высоким уровнем урбанизации и индустриализации [2]. Заболевание имеет хронический рецидивирующий характер, сопровождается выраженным зудом, нарушением сна, психоэмоциональными расстройствами, снижением качества жизни, а в тяжелых случаях приводит к инвалидизации [3]. По индексу DLQI атопический дерматит входит в число дерматологических болезней, оказывающих наибольшее негативное влияние на социальную адаптацию, сопоставимое с псориазом и тяжелой акне [4].

Традиционные подходы к терапии АД основаны на применении базовых средств ухода за кожей (эмолентов), топических противовоспалительных препаратов (глюкокортикостероидов, ингибиторов кальциневрина), а также системных иммуномодуляторов при тяжелом течении [5]. Несмотря на их эффективность у значительной части больных, в ряде случаев заболевание приобретает персистирующий или резистентный характер, требующий поиска новых методов лечения. Более того, длительное использование ГКС сопровождается риском побочных эффектов (атрофия кожи, стероидозависимость), а системные цитостатики не всегда обеспечивают достаточную безопасность при длительной терапии [6].

Ключевым ограничением традиционной терапии является ее унифицированный характер, который не учитывает генетические и иммунологические особенности пациента. Между тем современные исследования показали, что наличие мутаций гена филаггрина (FLG), высокий уровень общего и компонент-специфического IgE, множественная сенсibilизация и цитокиновый дисбаланс (преобладание Th2-ответа)

напрямую влияют на тяжесть и течение заболевания [7]. Пациенты с подобными особенностями чаще нуждаются в эскалации терапии, включая назначение биологических препаратов [8].

Развитие молекулярной медицины и биотехнологий открыло новые перспективы в лечении АД. За последние годы в клиническую практику внедрены биологические препараты, таргетно блокирующие ключевые звенья патогенеза - интерлейкины IL-4, IL-13, IL-31, а также сигнальные пути JAK-киназ [9]. Эти средства доказали высокую эффективность при тяжелых и резистентных формах АД, демонстрируя значительное снижение SCORAD и улучшение DLQI, а также благоприятный профиль безопасности [10].

Однако доступность биологических препаратов ограничена, и их применение требует строгой селекции пациентов. В этой связи особое значение приобретает формирование персонализированного алгоритма лечения, который позволит, исходя из клинических и иммуногенетических характеристик, выбрать оптимальную терапевтическую стратегию. Такой алгоритм должен включать: стратификацию по тяжести заболевания (SCORAD, DLQI); учет молекулярного профиля сенсibilизации; оценку носительства FLG-мутаций; выбор терапии с учетом категории риска и предикторов резистентности.

Таким образом, высокая распространенность АД, хроническое рецидивирующее течение, ограниченные возможности традиционной терапии, а также доказанная роль молекулярных и генетических факторов в патогенезе заболевания обуславливают необходимость разработки персонализированного алгоритма лечения. Внедрение подобного подхода позволит не только повысить медицинскую эффективность терапии, но и уменьшить социальное и экономическое бремя заболевания.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности персонализированного алгоритма лечения пациентов с атопическим дерматитом, основанного на комплексном учёте клинических, иммунологических и молекулярно-генетических характеристик.

Исследование направлено на оптимизацию терапевтической тактики, повышение контроля над заболеванием и улучшение качества жизни больных путём индивидуального подбора лечебных мероприятий в зависимости от тяжести течения, уровня сенсibilизации и наличия мутаций гена FLG.

Материалы и методы. Настоящие методические рекомендации разработаны на основании клинко-иммунологического исследования, выполненного в многопрофильной клинике Ташкентского государственного медицинского университета в период с 2020 по 2024 годы. Целью работы являлась оценка эффективности персонализированного лечебного алгоритма при атопическом дерматите (АД) в зависимости от тяжести заболевания, клинко-иммунологических особенностей и профиля молекулярной сенсibilизации.

Характеристика клинической когорты. В исследование было включено 148 пациентов с АД в возрасте от 5 до 45 лет (средний возраст $24,1 \pm 6,7$ лет). Мужчины составили 44,6%, женщины - 55,4%. В соответствии с клинической картиной и индексом SCORAD пациенты были разделены на три подгруппы: легкое течение (SCORAD <25 баллов) - 36 человек (24,3%); среднетяжелое течение (25-40 баллов) - 59 человек (39,8%); тяжелое течение (>40 баллов) - 53 человека (35,9%).

Среди обследованных в 34,5% случаев заболевание дебютировало в возрасте до 5 лет, в 41,2% - в возрасте 6-12 лет, у 24,3% - в подростковом и взрослом возрасте. Длительность заболевания составляла от 2 до 28 лет (в среднем $12,4 \pm 4,5$ лет).

У значительной части больных имелась сопутствующая аллергическая патология: бронхиальная астма - у 31,7%, аллергический ринит - у 36,9%, пищевая аллергия - у 28,1%.

Наличие коморбидных заболеваний учитывалось при выборе тактики терапии.

Методы клинической оценки. Тяжесть АД определялась с использованием индекса SCORAD, включающего площадь поражения, интенсивность клинических симптомов и субъективные жалобы пациента (зуд, нарушение сна). Для оценки влияния заболевания на социальное функционирование и психоэмоциональное состояние применялся индекс DLQI.

В динамике оценивались: изменения SCORAD (в процентах и баллах); изменения DLQI; частота обострений (число рецидивов в год); потребность в системной терапии и госпитализациях; трудо- и учебноспособность пациентов.

Методы лабораторного и иммунологического обследования. У всех больных определялся уровень общего IgE и компонент-специфического IgE (ImmunoCAP, ThermoFisher). Особое внимание уделялось сенсibilизации к ключевым аллергенам: клещи домашней пыли (*Der p1, Der f1*), эпидермальные аллергены (*Fel d1, Can f1*), пищевые белки (*Ara h2, Bos d8, Ovotiscoid*), пыльцевые аллергены (*Bet v1, Phl p5*). У части пациентов ($n=62$) дополнительно исследовался генотип FLG с определением наиболее частых мутаций (*R501X, 2282del4, S3247X*).

Принципы лечебного вмешательства. Пациенты наблюдались по дифференцированному алгоритму, включающему четыре уровня терапии: базисная терапия (ежедневное применение эмоленов, уход за кожей, устранение контакта с триггерами); топическая терапия - назначение топических ГКС и ингибиторов кальциневрина (ИКТ) в зависимости от локализации и тяжести процесса; системная терапия (при среднетяжелых и тяжелых формах: антигистаминные препараты второго поколения, метотрексат, циклоспорин А, азатиоприн); персонализированные подходы - назначение АСИТ у больных с доказанной моно- или олигосенсibilизацией; использование биологических препаратов (*Dupilumab, Tralokinumab, JAK-ингибиторы*) у пациентов с высоким риском и резистентным течением.

Выбор уровня терапии осуществлялся в зависимости от степени риска, определенной по клинико-иммунологическим критериям (SCORAD, DLQI, IgE-профиль, FLG-мутации).

Методы статистической обработки. Статистический анализ включал методы описательной статистики, χ^2 -тест для сравнения категориальных переменных, *t*-тест для сравнения средних значений, корреляционный анализ (коэффициент Спирмена). Для оценки прогностической ценности различных подходов использовалась логистическая регрессия и ROC-анализ. Обработка данных проводилась в программах SPSS Statistics 25.0 и MedCalc 20.0. Уровень статистической значимости принимался равным $p<0,05$.

Этические аспекты. Все пациенты (или их законные представители) подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол был одобрен локальным этическим комитетом Ташкентского государственного медицинского университета и соответствовал Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Результаты и их обсуждение. Динамика индексов SCORAD и DLQI. Клиническое наблюдение за пациентами показало, что динамика показателей SCORAD и DLQI тесно зависела от применяемого подхода к терапии. В сравнительной группе, где лечение проводилось по традиционным схемам, снижение SCORAD через 6 месяцев составило в среднем (с $39,5\pm 11,7$ до $27,6\pm 9,8$ баллов). В основной группе, где использовался персонализированный алгоритм, снижение было более выраженным (с $41,2\pm 12,3$ до $21,1\pm 8,1$ баллов; $p<0,05$).

Аналогичные различия были выявлены по индексу качества жизни DLQI. В сравнительной группе DLQI снизился с $10,8\pm 4,2$ до $7,9\pm 3,4$ баллов, в основной - с $12,4\pm 4,6$ до $5,7\pm 2,9$ баллов. Таким образом, применение персонализированного алгоритма

обеспечивало почти двукратное преимущество в отношении улучшения качества жизни.

Эффективность стандартной терапии и ее ограничения. Анализ эффективности стандартного подхода показал, что традиционная ступенчатая терапия (эмоленты, топические ГКС/ИКТ, системные антигистаминные препараты) позволяет добиться частичного контроля заболевания, однако в ряде случаев оказывается недостаточной. Более чем у 1/3 пациентов сохранялись рецидивирующие обострения, требующие повторных курсов системной терапии. У 22% больных отмечались нежелательные явления, связанные с длительным применением топических ГКС: атрофия кожи, телеангиэктазии, стероидозависимость.

Кроме того, у пациентов с подтвержденными FLG-мутациями и множественной сенсibilизацией стандартная терапия демонстрировала низкую результативность, что проявлялось в недостаточном снижении SCORAD и высокой частоте рецидивов.

Результаты применения персонализированного алгоритма. В основной группе применение алгоритма, учитывающего молекулярно-генетический профиль, обеспечило достоверное улучшение исходов. Пациенты низкого риска (SCORAD <25, DLQI <5, без FLG-мутаций) эффективно контролировались средствами базисной и топической терапии.

У больных умеренного риска (SCORAD 25-40, DLQI 5-10, множественная сенсibilизация без FLG-мутаций) подключение АСИТ и фототерапии позволило снизить частоту обострений на 42% по сравнению с исходным уровнем.

У пациентов высокого риска (SCORAD >40, DLQI >10, наличие FLG-мутаций, сенсibilизация к Ara h2/Fel d1) применение таргетной биологической терапии (Dupilumab, JAK-ингибиторы) привело к выраженному снижению SCORAD (на 55,3%) и DLQI (на 61,5%), а также к нормализации сна и значительному уменьшению зуда.

Сравнительная оценка по частоте обострений и госпитализаций. В течение одного года наблюдения среднее число обострений на одного пациента в сравнительной группе составило $2,5 \pm 0,7$ случая, в основной - $1,1 \pm 0,4$ случая, что соответствует снижению более чем в 2 раза. Частота госпитализаций по поводу осложненных форм АД составила 34,8% в сравнительной группе и только 16,2% в основной ($p < 0,05$).

Кроме того, потребность в системных ГКС и цитостатиках в основной группе снизилась до 22,8% против 41,1% в сравнительной. Биологическая терапия применялась у 18,3% пациентов основной группы, при этом ее использование позволило достичь клинически значимой ремиссии у 72,5% больных этой категории.

Клиническая стратификация и алгоритм ведения пациентов. Результаты исследования подтвердили необходимость дифференцированного подхода к лечению атопического дерматита в зависимости от тяжести заболевания, сопутствующей патологии и иммуногенетических особенностей. Предложенный алгоритм основан на стратификации пациентов по трем клиническим категориям риска - легкое, среднетяжелое и тяжелое течение.

Легкое течение АД. Пациенты с индексом SCORAD менее 25 баллов и DLQI менее 5, как правило, не имели мутаций FLG и демонстрировали ограниченную сенсibilизацию. У данной категории больных в качестве Шага 1 рекомендовалась базисная терапия, включающая регулярное применение эмолентов, соблюдение принципов атопического ухода за кожей и устранение контакта с идентифицированными триггерами.

При появлении локальных обострений назначались топические ГКС низкой и средней активности или ингибиторы кальциневрина (пимекролимус, такролимус). Как показал клинический опыт, у большинства пациентов этого уровня риска такой подход обеспечивал контроль симптомов без необходимости в системной терапии.

Среднетяжелое течение АД. У пациентов с индексом SCORAD 25-40 и DLQI 5-10 отмечались более частые обострения и признаки множественной сенсibilизации,

нередко без FLG-мутаций. У данной группы в алгоритм включались дополнительные ступени.

Шаг 2. Помимо базисной терапии назначались топические ГКС и ИКТ в режиме проактивного применения (2 раза в неделю на проблемные зоны).

Шаг 3. При недостаточном эффекте добавлялись системные антигистаминные препараты второго поколения, а также рассматривалась возможность назначения фототерапии (УФ-В 311 нм).

Шаг 4. При наличии четко верифицированной моно- или олигосенсибилизации к бытовым аллергенам (Der p1, Der f1) проводилась аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), что в значительной части случаев обеспечивало пролонгированную ремиссию.

Тяжелое и резистентное течение АД. Пациенты с индексом SCORAD более 40, DLQI выше 10, множественной сенсибилизацией и/или носительством мутаций FLG характеризовались тяжелым, часто резистентным течением. Для этой категории алгоритм включал расширенные возможности системной и таргетной терапии.

Шаг 5. При недостаточном контроле на предыдущих ступенях назначались системные иммуномодулирующие и иммуносупрессивные препараты (метотрексат, циклоспорин А, азатиоприн).

Шаг 6. У пациентов с доказанной ролью IgE-опосредованной сенсибилизации рассматривалось назначение анти-IgE препаратов (омализумаб), что обеспечивало снижение частоты обострений и уменьшение потребности в ГКС.

Шаг 7. Наиболее значимые результаты показала таргетная биологическая терапия, в первую очередь препараты, блокирующие сигнальные пути Th2-воспаления. Применение Dupilumab (анти-IL-4R α), Tralokinumab (анти-IL-13) и JAK-ингибиторов (барицитиниб, упадацитиниб) приводило к снижению SCORAD более чем на 50% и значительному улучшению DLQI уже через 16 недель терапии.

Таким образом, предложенный алгоритм позволяет гибко адаптировать лечебную тактику в зависимости от клинического статуса пациента. Его внедрение обеспечивает рациональное использование ресурсов: у больных с легким течением предотвращает необоснованную эскалацию терапии, а у пациентов высокого риска позволяет своевременно подключать биологические препараты, что уменьшает вероятность осложненного течения и инвалидизации.

Оценка клинической и функциональной эффективности. Анализ эффективности предложенного персонализированного алгоритма лечения показал достоверные преимущества по сравнению с традиционным подходом.

Динамика индекса SCORAD. Через 6 месяцев наблюдения средний индекс SCORAD в основной группе снизился с $41,2 \pm 12,3$ до $21,1 \pm 8,1$ баллов, что соответствовало уменьшению тяжести заболевания на 48,7% от исходного уровня. В сравнительной группе снижение было менее выраженным - с $39,5 \pm 11,7$ до $27,6 \pm 9,8$ баллов ($p < 0,05$). При этом доля пациентов, у которых регистрировалось улучшение на $\geq 50\%$ по SCORAD (критерий EASI50), составила 62,5% в основной группе против 34,8% в сравнительной.

Динамика индекса DLQI. Качество жизни, оцениваемое по DLQI, также улучшилось значительно. В основной группе DLQI снизился с $12,4 \pm 4,6$ до $5,7 \pm 2,9$ баллов, что соответствовало снижению негативного влияния болезни на 54,0%. В сравнительной группе динамика была более скромной: с $10,8 \pm 4,2$ до $7,9 \pm 3,4$ баллов. Эти данные подтверждают, что персонализированный подход оказывает выраженное влияние не только на клинические проявления, но и на психоэмоциональное состояние больных.

Частота обострений и госпитализаций. Среднее число обострений в течение года у пациентов основной группы составило $1,1 \pm 0,4$ случаев на человека, в то время как в

сравнительной группе этот показатель достигал $2,5 \pm 0,7$ случаев. Таким образом, частота рецидивов снизилась более чем в 2 раза.

Госпитализации по поводу осложненных форм АД регистрировались у 16,2% пациентов основной группы против 34,8% в сравнительной. Особенно заметна разница была среди пациентов с тяжелым течением: применение биологических препаратов позволило сократить количество госпитализаций почти втрое.

Потребность в системной и биологической терапии. В основной группе потребность в системных глюкокортикостероидах снизилась до 22,8% (против 41,1% в сравнительной). При этом у 18,3% пациентов основной группы, которым были назначены биологические препараты, удалось достичь клинической ремиссии у 72,5% случаев, что сопровождалось значительным снижением SCORAD и нормализацией сна.

Социальная адаптация. Оценка социального функционирования показала, что доля пациентов, сохранивших или восстановивших полноценную учебную и трудовую активность без существенных ограничений, увеличилась в основной группе с 37,8% до 63,5% ($p < 0,01$). В сравнительной группе этот показатель вырос лишь с 39,2% до 48,7%. Пациенты основной группы чаще отмечали снижение зуда, улучшение сна и возможность вести социально активную жизнь.

Список литературы

1. Абдуллаев Ш.Ф., Якубов А.Р. Эффективность АСИТ у больных с атопическим дерматитом: региональный опыт // Вестник науки и образования. – 2022. – №9(3). – С. 114–120.
2. Асадова Д.Ш., Каримов Б.Ш. Персонализированный подход к терапии атопического дерматита у детей в Республике Узбекистан // Здоровоохранение Узбекистана. – 2023. – №2. – С. 51–58.
3. Каримов Б.Ш., Хамраев Н.У. Клинико-иммунологическая эффективность биологических препаратов у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом // Вестник ТГМУ. – 2024. – №3. – С. 48–55.
4. Княжеская Н.П., Ревякина В.А. Атопический дерматит: современный взгляд на лечение // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – №97(3). – С. 42–51.
5. Сайфутдинова А.Ф., Хасанова Д.Н. Опыт применения ингибиторов янускиназы при тяжелом атопическом дерматите // Практическая медицина. – 2022. – №7. – С. 68–72.
6. Чебуркин А.А., Федосеева Н.А. Современные подходы к системной терапии атопического дерматита // Российский аллергологический журнал. – 2021. – №4. – С. 37–44.
7. Beck L.A., Thaçi D., Hamilton J.D. et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis // N Engl J Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 130–139.
8. Drucker A.M., Ellis A.G., Bohdanowicz M. et al. Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: systematic review and network meta-analysis // BMJ. – 2020. – Vol. 367. – P. 1601.
9. Ohtsuki M., Morita A., Tani Y. et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with moderate-to-severe atopic dermatitis // J Dermatol. – 2020. – Vol. 47(5). – P. 391–400.
10. Wollenberg A., Howell M.D., Guttman-Yassky E. et al. Treatment of atopic dermatitis with biologics // J Allergy Clin Immunol. – 2020. – Vol. 145(2). – P. 364–376.