

На правах рукописи

Артемьева Наталья Олеговна

**ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПИТАНИЮ ПАЦИЕНТОВ
С ТОРПИДНЫМ ТЕЧЕНИЕМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Свечникова Елена Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Дворянкова Евгения Викторовна

(Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, ведущий научный сотрудник, г. Москва)

доктор медицинских наук, профессор

Монахов Константин Николаевич

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2019 г. в ____ : ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.06 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091 г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел. 8 (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091 г. Новосибирск, Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 229-10-83); <http://ngmu.ru/dissertation/456>)

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. В настоящее время атопический дерматит занимает от 5 % до 30 % в структуре кожных заболеваний. Атопический дерматит (АД) – это мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации, и морфологии очагов поражения. По данным разных авторов, частота атопического дерматита в России составляет 5,2 % – 15,5 %, а в различных популяциях Европы – от 15 % до 20 %. Количество посещений по поводу атопического дерматита прогрессивно растет с 1997 г. и к настоящему времени увеличилось в три раза.

Течение атопического дерматита разнообразно, с различной частотой и длительностью обострений. Когда процесс приобретает упорное течение с невыраженным эффектом от проводимой терапии и обострениями процесса до 3–4 в год с увеличением их длительности, то процесс становится вялотекущим (торпидным). Торпидное течение АД приводит больного к эмоциональной и физической дезадаптации, что снижает его качество жизни.

В последнее время большое внимание уделяется персонифицированной (индивидуализированной) медицине. Она представляет собой совокупность методов профилактики патологического состояния, диагностики и лечения в случае его возникновения, основанных на индивидуальных особенностях пациента, и позволяет рассматривать каждого как уникальную комбинацию факторов наследственности и приобретенных качеств.

От различных клинико-патогенетических вариантов атопического дерматита зависят подходы к его коррекции. В большинстве случаев атопический дерматит является заболеванием мультифакториальной природы с полигенным типом наследования. Основой его является комбинация генов, работа которых зависит от факторов внешней среды. Атопический дерматит может выступать как обособленное заболевание, а может являться следствием различных нозологий, к примеру, ферментопатий. Симптомы атопического дерматита часто прослеживаются у пациентов с нарушением обмена веществ или ферментопатиями. Другими причинами развития атопического дерматита могут быть дефекты барьерной функции кожи, а также дефекты врожденного иммунитета, либо приобретенные дефекты регуляции иммунитета. Несколько десятилетий назад активно отмечалось, что атопические симптомы связаны с семейным анамнезом. Если идет передача по линии матери, риск развития заболевания у ребенка повышается до 60–70 %, по линии отца – 18–22 %, а при наличии атопических заболеваний по двум линиям – 80 %. В конце XX столетия при помощи молекулярно-генетических методов была выявлена связь

атопического дерматита с дефектом гена, кодирующего белок филаггрин. Вследствие данного открытия была выделена моногенная форма заболевания. Учитывая, что гены ответственные за развитие бронхиальной астмы и atopического дерматита, расположены в одних и тех же локусах (5q31-33, 14q13 и 12q12-14), анамнез больного может быть отягощен такими заболеваниями, как atopический риносинусит и бронхиальная астма.

В классическом алгоритме лечения atopического дерматита есть указание на то, что больные данным дерматозом должны соблюдать гипоаллергенную диету, однако четких критериев подбора диеты детям и взрослым с atopическим дерматитом в рекомендациях различных сообществ не описано. В приказе Минздрава России по оказанию помощи больным с atopическим дерматитом от 28.12.2012 № 1613н рассматривается лечение только с назначением основного варианта стандартной диеты. Встречаются рекомендации по ограничению продуктов со ссылкой на общепринятый перечень гипераллергенных продуктов. Существует вариант применения стандартной диеты согласно приказу Минздрава России от 05.08.2003 № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации», но нет единого алгоритма его подбора. Как правило, пациенты лишь ограничивают себя в приёме пищи из предложенного им списка гипераллергенных продуктов.

Учитывая вышесказанное, представляется актуальным проведение исследований, направленных на разработку тактики персонализированного подхода к питанию пациентов с торпидным течением atopического дерматита, для повышения эффективности лечебных мероприятий у данной категории пациентов.

Степень разработанности темы диссертации. За последние десятилетия опубликовано множество научных работ по тематике atopического дерматита. Существенный вклад в изучение проблемы atopического дерматита внесли как зарубежные, так и отечественные авторы. К изучению данного заболевания проявляют интерес врачи таких специальностей как дерматовенерологи, педиатры, иммунологи и ряд других специалистов. Это объясняется полиморфизмом клинических проявлений atopического дерматита. Работа над изучением этиологии, патогенеза, совершенствование диагностики с atopическим дерматитом продолжается и в настоящее время. Однако до настоящего времени имеется проблема в том, что несмотря на применение всех современных методов и подходов к лечению, в большинстве случаев не удаётся добиться продолжительной и качественной ремиссии atopического дерматита. В отечественном и зарубежном подходах в лечении данного заболевания неотъемлемой частью является общая гипоаллергенная диета, но нет единого подхода к её подбору. Критерии для подбора персонализированного питания для этой группы больных вовсе не разработаны. В практической медицине применяется подход

проведения провокационных тестов и при доказанной пищевой аллергии исключаются определенные продукты. Однако это существенно оскудняет рацион пациента и может привести в дальнейшем к дефициту витаминов, макро- и микроэлементов. Таким образом, очевидно, что многие аспекты этого заболевания остаются дискуссионными и требуют решения с использованием современных знаний и технологий. В отечественной и зарубежной литературе не встречается подхода в виде комплексной идентификации патогенетического варианта развития атопического дерматита, а на основе выявленного патогенеза подбора персонифицированного питания, что и обусловило актуальность данного исследования.

Цель исследования. Разработать и обосновать персонифицированный подход к питанию пациентов с торпидным течением атопического дерматита на основе комплексной идентификации патогенетического варианта развития заболевания.

Задачи исследования

1. Разработать методику комплексной идентификации патогенетического варианта развития торпидного течения атопического дерматита с использованием клинико-генеалогического метода, определения мутаций гена филагтрина, анализа крови на специфический IgE и исследования мочи методом хроматографии.

2. Определить частоту мутации R2447X в гене FLG и вклад мутаций del_4, R501X, и R2447X в гене FLG в развитии торпидного течения атопического дерматита.

3. Сравнить эффективность применения персонифицированной диеты при различных патогенетических вариантах торпидного течения атопического дерматита: при носительстве мутаций в гене FLG, при детекции специфического IgE и при выявлении нарушений обмена веществ.

4. Сравнить риск развития обострений при торпидном течении атопического дерматита на фоне персонифицированного питания и общей гипоаллергенной диеты.

Научная новизна. Впервые определено, что у 18,1 % пациентов с торпидным течением атопического дерматита имеет место моногенная форма заболевания, обусловленная мутациями R501X, del_4 и R2447X в гене филагтрина, а частота встречаемости мутации R2447X в гене FLG составляет 2,9 %.

Впервые установлено, что при торпидном течении атопического дерматита доля пациентов с положительным результатом исследования на наличие специфического IgE составляет 33,1 %.

Впервые показано, что при торпидном течении атопического дерматита в 80,5 % случаев имеют место наследственные нарушения обмена, выявляемые методом хроматографического исследования мочи.

Установлено, что индивидуальный подбор питания способствует снижению относительного риска развития обострений при торпидном течении atopического дерматита в 2,3 раза, чем стандартная гипоаллергенная диета; а у детей младше 5 лет – в 4,1 раза.

Теоретическая и практическая значимость. Впервые был разработан и обоснован способ идентификации патогенетического варианта развития торпидного течения atopического дерматита с использованием клинико-генеалогического метода, определения мутаций в гене филаггрина, анализа крови на специфический IgE и исследования мочи методом хроматографии, что позволяет определить показания для подбора персонализированного питания пациентам с торпидным течением atopического дерматита.

Приведены примеры разработки индивидуальных рекомендаций по питанию при торпидном течении atopического дерматита в зависимости от результатов определения мутаций в гене филаггрина, анализа крови на специфический IgE и исследования мочи методом хроматографии.

Методология и методы диссертационного исследования. Основой методологии диссертационной работы явились данные научных исследований, проведенные как в России, так и зарубежом по патогенезу, клинической картине, лабораторной диагностике и нутритивной коррекции atopического дерматита. В настоящем исследовании применялись следующие методы: клинико-anamnestический, клинико-генеалогический, антропометрический, лабораторный и статистический. Лабораторные методы диагностики включали определение уровня IgE методом иммуноферментного анализа и хроматографическое исследование мочи. В ходе молекулярно-генетической части исследования применялись такие методы, как фенол-хлороформная экстракция ДНК, ПЦР с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов.

Положения, выносимые на защиту

1. Для подбора персонализированной диеты пациентам с торпидным течением atopического дерматита необходима идентификация патогенетического варианта развития торпидного течения atopического дерматита с использованием клинико-генеалогического метода, определения мутаций гена филаггрина, анализа крови на специфический IgE, исследования мочи методом хроматографии.

2. Общая частота выявленных мутаций R501X, del_4 и R2447X в гене FLG у пациентов с торпидным течением atopического дерматита составляет 18,1 %, а вклад R2447X составляет 2,9 %.

3. При торпидном течении atopического дерматита применение персонализированной диеты в течение 7–8 недель у носителей мутаций в гене FLG не влияло на динамику индекса SCORAD; у пациентов с повышенным уровнем специфического

IgE – приводило к снижению индекса SCORAD лишь за счет достоверно значимого уменьшения суммарной оценки субъективных симптомов, а при признаках нарушения обмена веществ индекс SCORAD снижался за счет достоверно значимого уменьшения показателей распространенности поражения кожи, интенсивности выраженности клинических симптомов заболевания и суммарной оценки субъективных симптомов.

4. На фоне персонифицированного питания в течение 6 месяцев относительный риск развития обострений при торпидном течении атопического дерматита в 2,3 раза меньше, чем на фоне стандартной гипоаллергенной диеты; а у детей младше 5 лет – в 4,1 раза.

Степень достоверности. Степень достоверности результатов диссертационной работы определяется достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, о чём свидетельствуют записи в индивидуальных картах пациентов, представленных на проверку первичной документации. Достоверность результатов настоящего исследования гарантирована формированием контрольной группы пациентов, использованием сертифицированных лабораторных методов диагностики и выбором адекватных методов статистической обработки полученных данных.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 7-м съезде Российского общества медицинских генетиков (Москва, 2015), на Международных форумах дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2015, 2016), на 18-й и 19-й Сибирских межрегиональных конференциях «Дерматовенерология Сибири: наука и практика» (Новосибирск, 2014, 2015).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Кожные и венерические болезни» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2019).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках темы «Клинико-патогенетическая характеристика наследственных, демиелинизирующих и сосудистых заболеваний центральной нервной системы, методы профилактики и лечения дегенеративных заболеваний нервной системы, в том числе, сопровождающихся когнитивными нарушениями», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910169-8.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного исследования, а именно, предложенный алгоритм подбора индивидуальной диеты для пациентов с торпидным течением атопического дерматита с учётом его патогенетического варианта развития используется в практической работе и предлагается в лечебном процессе при

оказании медицинской помощи пациентам с атопическим дерматитом ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии» (г. Москва) и ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (г. Новосибирск), а также результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 224 источниками, из которых 81 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 33 таблиц и 4 рисунков.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно проведен анализ литературы отечественных и зарубежных авторов, осуществлено формирование рабочей гипотезы, разработан дизайн исследования; осуществлен отбор пациентов, сбор жалоб и анамнеза; самостоятельно проведен клинический осмотр пациентов, антропометрические исследования, анализ и интерпретация результатов проведенных исследований, а также подбор персонализированного питания и общей гипоаллергенной диеты пациентам с торпидным течением атопического дерматита. Написание всех глав, статистическая обработка и оценка результатов настоящего исследования также проводились автором самостоятельно.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Базами для набора материала для настоящего исследования в период с 2013 по 2018 гг. были клинический диагностический центр Государственного бюджетного учреждения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1» (ГБУЗ НСО «ГКБ № 1») и клиника «Медицинский консультативный центр» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование мочи методом хроматографии выполнялось в лаборатории селективного скрининга, определение специфического иммуноглобулина Е (IgE) выполнялось в клинической лаборатории диагностического центра ГБУЗ НСО «ГКБ № 1». Определение мутаций гена филагтрина проводилось в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических

заболеваний Научно-исследовательский института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН).

Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Объектом для исследования послужили пациенты с торпидным течением АД. Торпидное течение констатировалось при распространенном характере поражения, с числом обострений до 3–4 в год с увеличением их длительности, с невыраженным эффектом от проводимой терапии или без ответа на стандартную терапию в течение более 6 месяцев (Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту, 2004 г.)

За 6 лет набора материала было включено в анализ 605 пациентов с торпидным течением АД. В соответствии с целью исследования и поставленными для ее решения задачами они были разделены на 2 группы:

1-я группа – основная, пациенты с торпидным течением АД ($n = 308$), которым была проведена дополнительная диагностика;

2-я группа – сравнения, пациенты с торпидным течением АД ($n = 297$), которые отказались от дополнительной диагностики или выполнили только часть анализов.

Среди пациентов основной группы и группы сравнения возрастной интервал пациентов составил от 1 года до 47 лет.

Общеклиническое обследование проводилось всем пациентам и включало:

- 1) клинико-генеалогический метод;
- 2) методы антропометрических исследований (расчет индекса массы тела);
- 3) методы клинических исследований (оценка тяжести клинических проявлений атопического дерматита у больных при помощи расчета индекса SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), который включает оценку распространенности кожного процесса – А, интенсивность клинических проявлений – В и субъективные симптомы – С (нарушение сна и интенсивность кожного зуда).

В основной группе пациентам с торпидным течением АД, составившей 308 человек, были проведены дополнительные методы диагностики:

- анализ крови на специфический иммуноглобулин Е (бытовые аллергены – 9 шт., пыльцевые – 5 шт., пищевые – 22 шт.);
- исследование мочи методом хроматографии (15 качественных и полуколичественных тестов углеводов, гликозаминогликанов, макро и микроэлементов; хроматография 12 аминокислот и 6 углеводов; электрофорез 4 гликозаминогликанов);

- определение мутаций гена филагтрина (FLG: 2282del4, R501X, R2447X).

В проекте исследования предполагалось три этапа.

Первый этап: на 1-м приёме, который проходил в 2 обращения для пациентов основной группы и 1 обращения для пациентов группы сравнения. При 1 обращении состояние больного оценивалось по разработанным критериям исследования. Пациентам группы сравнения было проведено назначение общего гипоаллергенного питания и даны рекомендации по питанию с учетом антропологических данных и возраста с соблюдением общих рекомендаций по лечению. Больным основной группы предлагалось пройти обследование. При 2-м обращении учитывались полученные изменения после проведения анализа крови на специфический иммуноглобулин Е и исследования мочи методом хроматографии. Результат наличия мутаций гена филагтрина фиксировался, но не влиял на формирования питания. Проводилась оценка характера употребляемой пищи и физиологических потребностей больного, был проведен персонифицированный расчет рациона питания с учетом его гипоаллергенности. Расчеты производились по таблицам для определения базового обмена и суточного расхода энергии пациентов от 1 года до 17 лет и от 18 до 47 лет. Всем 605, находящихся в основной и в группе сравнения пациентам, проводились антропометрические исследования и рассчитывались по формуле ИМТ среди возрастной категории старше 18 лет и по специальным расчетным таблицам у пациентов от года до 18 лет. В зависимости от полученного результата: дефицит ИМТ (менее 18,5 кг/м²), нормальный ИМТ (18,5–24,4 кг/м²), избыточный ИМТ (24,5–29,9 кг/м²) или при ожирении ИМТ (более 30 кг/м²), а также пол, физическая активность пациента, сопутствующие хронические заболевания.

На втором этапе пациент должен был выполнять рекомендации на протяжении 7–8 недель. На 2-м приёме, который проходил в 2 обращения для пациентов основной группы и 1 обращения для пациентов группы сравнения, осуществлялась оценка вклада питания в терапию при помощи сравнения индекса SCORAD до и после начала питания. Больным из основной группы было предложено пройти исследование мочи методом хроматографии. При 2-м обращении по полученным результатам принималось решение о коррекции диеты или ее оставлении. На втором этапе для подбора диеты у группы сравнения, составившей 297 пациентов с торпидным течением АД, которым не проводилась диагностика и подбор персонифицированного питания, была предложена программа общей и гипоаллергенной диеты по потребности питания в соответствии с Методическими рекомендациями «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» МР 2.3.1.2432-08, утвержденными руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и

благополучия человека, от 18.12.2008. Расчет калоража питания за счет соотношения белков, жиров и углеводов для пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет и для больных старше 18 лет проводился с целью подбора общего питания. Для его расчета у детей старше года, но до 18 лет была использована центильная таблица. В соответствии с рекомендациями, потребности пациентов были разделены на возрастные группы: преддошкольный (от 1 года до 3 лет); 2 дошкольный возраст: (от 3 до 7 лет), 3 школьный возраст: младший (от 7 до 11 лет), средний (от 11 до 14 лет), 4 подростковый возраст (от 14 до 18 лет).

На третьем этапе должен был выполнять рекомендации на протяжении 4 месяцев, исследуемый мог обращаться по мере необходимости. По их истечению он должен был явиться на 3-й приём, который проходил в 2 обращения для пациентов основной группы и 1 обращения для пациентов группы сравнения. Проводились мониторинг течения заболевания и оценка наличия или отсутствия обострений за весь период исследования. Для пациентов группы сравнения осуществлялось закрытие его участия в исследовании. Пациентам основной группы предлагалось пройти исследование мочи методом хроматографии. При 2-м обращении оценивался результат анализа и прекращения участия пациента в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета программ SPSS 11.5. Первым этапом определяли частоты генотипов изучаемых мутаций в гене FLG в основной группе больных. На следующем шаге анализировались ассоциации носительства мутаций с эндогенными параметрами, факторами риска развития АД, обострениями в период наблюдения. Сравнения уровня таких показателей, как рост, масса тела, индекс массы тела, возраст, индекс SCORAD, площадь поражения кожи по данным осмотра на первичном и вторичном приёмах, интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на первичном и вторичном приёмах, сумма баллов субъективных симптомов при опросе на первичном и вторичном приёмах, у носителей мутаций в гене FLG и лиц без мутаций, у пациентов с обострением и без него в период 6-месячного наблюдения, проводили после проверки нормальности распределения этих показателей по тесту Колмогорова – Смирнова. Если параметр отвечал критериям нормального распределения, то использовался однофакторный дисперсионный анализ. В случае если изучаемый параметр не удовлетворял критериям нормального распределения, сравнение уровня этого параметра в разных подгруппах проводилось с помощью теста Крускала – Уоллиса, достоверность различий между двумя подгруппами дополнительно проверялась с помощью теста Манна – Уитни для двух независимых выборок. Различия в долеотягощённого семейного анамнеза, частоте обострений между основной группой и группой сравнения проверялись с помощью таблиц сопряженности с использованием

критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырехпольных таблиц для сравнения групп применяли точный двусторонний критерий Фишера. Предварительная оценка относительного риска развития обострений АД в течение периода наблюдения, связанного с отдельными факторами, проводилась в процедуре Crosstabs статистического пакета программ SPSS 11.5. Для выявления независимых факторов риск развития обострений АД был выполнен логистический регрессионный анализ с построением оптимальной модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке клинических проявлений в основной группе АД у больных с торпидным течением использовался расчет индекса SCORAD коэффициент которого составил от $54,539 \pm 2,8207$ (таблица 2). Через 7–8 недель в конце второго этапа выполнения рекомендаций по индивидуальной диете он снизился до $12,487 \pm 2,3190$, в то время как во второй группе с общей гипоаллергенной диетой с $54,559 \pm 2,3190$ до $18,677 \pm 1,6856$ соответственно (таблица 1). Площадь поражения кожи по данным осмотра на первичном и вторичном приёмах уменьшилась с $(17,7 \pm 1,651) \%$ до $(2,86 \pm 1,35) \%$ в основной группе, с $(17,73 \pm 1,723) \%$ до $(6,78 \pm 2,436) \%$ в группе сравнения, что составило снижение в основной группе на 14,84 %, а в группе сравнения на 10,95 %. Различия между группами по площади поражения кожи на 2-м приёме высоко достоверны ($p < 0,001$, в тесте Манна – Уитни). При исходных равных значениях площади поражения среди пациентов основной группы и группы сравнения, на повторном приёме, улучшение кожной картины произошло на 83,8 % от исходного значения, в группе сравнения – на 61,8 %. Улучшение кожной картины отмечено среди пациентов основной группы после подбора персонифицированного питания. Результат превысил показатели в группе сравнения на 22 %.

Интенсивность клинических проявлений в 1-й и 2-й группах также снизилась от коэффициента $9,86 \pm 1,311$ до $2,66 \pm 1,572$ и $9,80 \pm 1,262$ до $3,45 \pm 1,411$ соответственно. Изменение в основной группе от коэффициента на 7,2, а в группе сравнения на 6,35. Интенсивность клинических проявлений среди пациентов основной группы была на 8 % ниже, чем среди пациентов группы сравнения.

Сумма баллов субъективных симптомов, оценивающая интенсивность зуда и качество сна в 1-й и 2-й группах, снизилась достоверно больше в основной группе от $14,25 \pm 0,690$ до $2,45 \pm 1,506$ в 1-й и от $14,23 \pm 0,683$ до $7,02 \pm 1,030$ во 2-й. Снижение в основной группе на 11,8 и на 7,21 в группе сравнения.

Таблица 1 – Средние показатели у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатели	Группа	n	Среднее	Станд. отклонение	p
SCORAD1	Осн	308	54,539	2,8207	0,937
	Сравн	297	54,559	2,837	
SCORAD2	Осн	308	12,487	2,319	< 0,001
	Сравн	297	18,677	1,685	
A1	Осн	308	17,70	1,651	0,756
	Сравн	297	17,73	1,723	
A2	Осн	308	2,86	1,350	< 0,001
	Сравн	297	6,78	2,436	
B1	Осн	308	9,86	1,311	0,632
	Сравн	297	9,80	1,262	
B2	Осн	308	2,66	1,572	< 0,001
	Сравн	297	3,45	1,411	
C1	Осн	308	14,25	0,690	0,589
	Сравн	297	14,23	0,683	
C2	Осн	308	2,45	1,506	< 0,001
	Сравн	297	7,02	1,030	
Примечания: A1 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на первичном приёме, B1 – интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на первичном приёме, C1 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на первичном приёме, A2 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на вторичном приёме, B2 – интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на вторичном приёме, C2 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на вторичном приёме.					

Таким образом, по всем 4-м параметрам, оцениваемым дважды, на 1-м и 2-м приёмах получены высоко достоверные различия между основной группой и группой сравнения ($p < 0,001$, в тесте Манна – Уитни), что свидетельствует о большей эффективности назначения индивидуальной диеты каждому пациенту с торпидным течением АД.

Таким образом, подбор персонифицированного питания у пациентов основной группы показал результативность в снижении субъективных симптомов на 33,2 % выше, чем среди пациентов группы сравнения на общем гипоаллергенном питании.

На основании полученных данных можно констатировать, что комплекс анализов: кровь на специфический IgE, исследование мочи методом хроматографии и определение мутаций гена филаггрина, – являются актуальными и могут быть использованы в практике врача дерматовенеролога, так как дает возможность понимание этиологического возникновения торпидного течения АД и, как следствие, выработать тактику лечения пациента.

После проведения сравнения эффективности персонифицированного питания у пациентов основной группы к группе сравнения на общем гипоаллергенном питании был проведен анализ эффективности персонифицированного питания внутри основной группы.

Наличиеотягощённого семейного анамнеза было одной из причин, по которой пациенты соглашались быть участниками основной группы (таблица 2). При применении у них клинико-генеалогического метода было отмечено, что в семьях, где 1, 2 родственника с atopическими заболеваниями в 2,2 раза повышается отношение шансов найти причину и повысить эффективность лечения. Если же в семейном анамнезе более 2 больных родственников, то отношение шансов повышается в 3,3 раза (95 % ДИ 2,2–4,9; $p < 0,001$).

Таблица 2 – Отягощенный семейный анамнез среди пациентов мужского и женского пола основной группы и группы сравнения

Количество родственников с atopией у мужчин	Группа			
	основная		сравнения	
	n	%	n	%
0	64	29,0 %	92	50,8 %
1	65	29,4 %	55	30,4 %
2 и больше	92	41,6 %	34	18,8 %
Достоверность различий, p	< 0,001			
Количество родственников с atopией у женщин	Группа			
	основная		сравнения	
	n	%	n	%
0	33	37,9 %	58	50,0 %
1	21	24,1 %	33	28,4 %
2 и больше	33	37,9 %	25	21,6 %
Достоверность различий, p	0,036			

Основная группа прошла дополнительные обследования, результаты которых представлены в таблице 3. Только у 4,9 % пациентов не было выявлено никаких отклонений.

Из этого следует, что использование предложенных методов диагностики позволяет выявить патогенетический вариант развития торпидного течения АД у 95,1 % пациентов. Столь высокий процент обусловлен особенностями формирования группы: в неё вошли только те пациенты, которые целиком выполнили программу обследования, то есть выборка является высокоселективной.

Таблица 3 – Количество пациентов с выявленными изменениями по результатам дополнительной диагностики среди больных основной группы (n = 308)

Название исследования	n	%
Количество пациентов с отдельными изменениями		
Хроматография мочи	249	80,5 %
ДНК диагностика мутаций в гене филагтрина	56	18,1
ИФА аллерген-специфический IgE в сыворотке крови	102	33,1
Количество пациентов с сочетанными изменениями		
Сочетание IgE и мутаций в гене FLG	14	4,5
Сочетание IgE и Хроматография мочи	74	24,0
Сочетание мутаций в гене FLG и Хроматография мочи	36	11,7
Сочетание 3-х нарушений	10	3,3
Количество пациентов с изменениями в виде монопризнака		
Хроматография мочи	149	48,4 %
ИФА аллерген-специфический IgE в сыворотке крови	24	7,8
ДНК диагностика мутаций в гене филагтрина	16	5,2
Без выявленных нарушений	15	4,9

У 249 пациентов были зафиксированы отклонения по результатам хроматографии мочи, что составляет 80,5 % от всей группы. Вторым по количеству больных с патологическим значением стал анализ ИФА аллерген-специфический IgE в сыворотке крови – 102 человека, что составило 33,1 %. Хотя сочетание по IgE и отклонениям в анализе хроматографии мочи было у 74 вошедших в исследование и встречалось в 24,0 %. При ДНК диагностике мутаций в гене филагтрина выявлено у 56 больных, что составило 18,1 %, это подтверждает тот факт, что моногенная форма АД широко представлена среди пациентов с торпидным течением АД. Сочетание изменения IgE и мутаций в гене FLG было выявлено только у 4,5 %, хотя по монопризнаку аллерген-специфический IgE составил 33,1 %, а мутаций в гене FLG выявлено у 18,1 %. Выявленных отклонений по измененным показателям в качестве монопризнака при хроматографии мочи было у 149 пациентов, что

составило 48,4 %. На втором месте по выявляемости как единственный признак находится метод ИФА аллерген-специфический IgE, в сыворотке крови специфические нарушения найдены у 24, что составило 7,8 %; ДНК диагностика мутаций в гене филагтрина как монопризнак занимает третье место (16 человек – 5,2 %).

В результате разработки и обоснования персонифицированного подхода к питанию пациентов с торпидным течением атопического дерматита на основе комплексной идентификации патогенетического варианта развития заболевания установлено, что:

- подбор персонифицированного питания у пациентов основной группы, показал результативность в снижении субъективных симптомов на 33,2 % выше, чем среди пациентов группы сравнения на общем гипоаллергенном питании;

- назначаемый в исследовании комплекс анализов: кровь на специфический IgE, исследование мочи методом хроматографии и определение мутаций гена филагтрина, – могут быть использованы в практике врача дерматовенеролога, так как дают возможность идентифицировать этиологию процесса для выработки тактики дальнейшего лечения пациента;

- подбор персонифицированной диеты с учетом выявленного специфического IgE у пациентов с торпидным течением АД позволяет снизить субъективные симптомы у пациентов при повышенном специфическим IgE;

- подтверждена целесообразность назначения метода хроматографии мочи пациентам с торпидным течением АД для идентификации нарушений обмена аминокислот, углеводного обмена и гиперэкскреции макроэлементов, и учитывать это при подборе персонифицированной диеты или подбора продуктов питания;

- подтверждено, что наличие мутации/мутаций в гене FLG у пациентов с торпидным течением АД не вносит вклад в динамику улучшения течения процесса при применении персонифицированной диеты.

Обострения АД фиксировались в течение 6 месяцев наблюдения в обеих группах, всего таких случаев было 67 (11,1 % от 605 человек). В основной группе обострения зафиксированы у 22 человек (7,1 %), в группе сравнения – у 45 человек (15,2 %), достоверность различий, $p = 0,002$. Относительный риск развития обострения АД на фоне персонифицированной коррекции диеты в 2,3 раза меньше, чем на стандартной гипоаллергенной диете (95 % ДИ ОР 1,4–4,0) (таблица 4).

Таблица 4 – Частота обострений в течение 6 месяцев наблюдения в основной группе и группе сравнения

Обострение	Группа			
	основная		сравнения	
	n	%	n	%
Нет	286	92,9	252	84,8
Да	22	7,1	45	15,2
Достоверность различий, p	0,002			
Относительный риск	2,3			
95 % ДИ ОР	1,4–4,0			

При разделении на возрастные подгруппы наиболее значимые различия получены у детей до 5 лет ($p = 0,006$). Персонализированная коррекция диеты у детей до 5 лет в 4,1 раза уменьшает риск развития обострения АД в течение 6-ти месяцев наблюдения (рисунок 1).

Полученные в результате исследования статистически достоверные данные убедительно доказывают актуальность подбора персонализированного питания у пациентов с торпидным течением атопического дерматита.

По проведенным данным исследования среди пациентов с изменениями по результатам проведенных исследований в рамках хроматографии мочи чаще встречалась большая площадь поражения в соотношении с пациентами без изменений по хроматографии мочи ($p = 0,045$). Наименьшая площадь поражения была у 30,5 % пациентов без метаболических нарушений и у 14,9 % пациентов с метаболическими нарушениями по результатам анализа хроматографии мочи. Таким образом, установлена обратная зависимость между большим процентом поражения кожи у пациентов с выявленными метаболическими нарушениями и низким процентом поражения кожи у пациентов без выявленных нарушений.

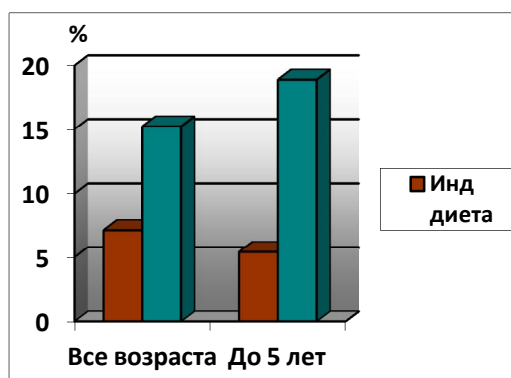


Рисунок 1 – Частота обострений в течение периода наблюдения у пациентов на персонализированной и стандартной диетах без разделения по возрасту и у детей до 5 лет

При анализе средних показателей между 149 пациентами с обнаруженными изменениями обмена аминокислот и 159 пациентами без обнаруженного изменения обмена аминокислот, соблюдавших персонафицированную диету, на втором приёме по сравнению с первым приёмом – индекс SCORAD у пациентов с обнаруженными изменениями обмена аминокислот уменьшился на 41,826, а у пациентов без изменений обмена аминокислот уменьшился на 42,265.

У пациентов с нарушениями обмена углеводов индекс SCORAD на 2-ом приёме оказался достоверно больше, чем у пациентов без нарушения обмена углеводов ($p = 0,035$), хотя сумма баллов субъективных симптомов при опросе на 2-ом приёме была меньше ($p = 0,002$). Других значимых отличий не обнаружено. Вероятно, изменения обмена углеводов несколько хуже поддаются коррекции назначением персонафицированной диеты, чем изменения обмена аминокислот у пациентов, с которыми таких изменений обнаружено не было.

У пациентов с гиперэкскрецией макроэлементов были меньше сумма баллов субъективных симптомов при опросе на 1-ом приёме ($p = 0,028$) и интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на 2-ом приёме ($p = 0,005$), чем у пациентов без нарушения обмена макроэлементов. Других значимых отличий не обнаружено.

Обследование пациентов основной группы в количестве 308 человек на мутации в гене филагтрина выявило 56 пациентов, у которых обнаружена хотя бы одна мутация в гетерозиготном состоянии. Это составило 18,2 % от исследуемой группы. Мутация 2282del4 в гетерозиготной форме обнаружена у 38 человек, гомозиготная мутация обнаружена у 3 человек. Мутация R501X обнаружена у 6 человек, R2447X – у 9 обследуемых с АД (таблица 5).

Таблица 5 – Частоты мутаций в гене FLG среди пациентов основной группы (n = 308 человек)

2282del4		
Нет мутации II	ID	DD
n = 267 человек	n = 38 человек	n = 3 человека
86,7 %	12,3 %	1 %
R501X		
Нет мутации	Мутация R501X	
n = 302 человек	n = 6 человек	
98,1 %	1,9 %	

Продолжение таблицы 5

R2447X	
Нет мутации	Мутация R2447X
n = 299 человек	n = 9 человек
97,1 %	2,9 %
Примечания: II – гомозигота по инсерции; ID – гетерозигота; DD – гомозигота по делеции, R501X и R2447X – гетерозиготы по мутации в виде замены аргинина на стоп-кодон.	

Учитывая, что мутация R2447X в гене *FLG* впервые исследовалась на территории НСО и была выявлена у 9 обследуемых с АД, можно сделать вывод, что 2,9 % случаев АД с торпидным течением обусловлено данной мутацией.

Пациентов с выявленной мутацией как монопризнак – 16 человек, что составляет 5,2 %, выявить вклад диеты в данном случае не представляется возможным, поэтому у этой категории пациентов оценивалась динамика в совокупности с персонифицированной диетой и постоянным применением эмоленгов.

Расчет индекса SCORAD у 252 человек основной группы без мутаций в гене *FLG* на втором приёме после соблюдения диетотерапии снизился по сравнению с первым приёмом на 42,05, а у 56 человек из основной группы с мутаций в гене *FLG* после соблюдения диетотерапии снизился по сравнению с первым приёмом на 42,06.

По другим оцениваемым параметрам оценки распространённости (площадь поражения кожи) по данным осмотра на первичном приёме, интенсивности выраженности клинических симптомов при анкетировании на первичном приёме, сумме баллов субъективных симптомов при опросе на первичном приёме отличий внутри основной группы среди пациентов с мутаций в гене *FLG* и без неё также зафиксировано не было.

Таким образом, можно сделать вывод, что наличие мутации/мутаций в гене *FLG* у пациентов с торпидным течением АД не вносит существенного вклада в динамику улучшения течения процесса при применении персонифицированной диеты.

При анализе средних показателей индекса SCORAD у пациентов с повышением специфического IgE до назначения персонифицированной диеты уменьшился на втором приёме по сравнению с первым приёмом на 42,23, а в группе без повышенного специфического IgE – на 41,95. По другим показателям: уменьшение на втором приёме по сравнению с первым приёмом, по распространённости (площадь поражения кожи) по данным осмотра у пациентов с повышением специфического IgE уменьшился на 14,9, а в группе без повышенного специфического IgE – на 14,82. Интенсивность выраженности клинических симптомов у пациентов с повышенным специфическим IgE снизилась на 7,26,

а у пациентов без повышенного специфического IgE – на 7,21. Сумма баллов субъективных симптомов у пациентов с повышенным специфическим IgE снизилась на 11,57, а у пациентов без повышенного специфического IgE – на 11,91, что является достоверным различием ($p = 0,045$). Таким образом, подбор персонифицированной диеты с учетом выявленного специфического IgE у пациентов с торпидным течением АД позволяет снизить субъективные симптомы у пациентов при повышенном специфическом IgE.

Результаты исследования показали, что у большинства пациентов с торпидным течением АД возможно достижение ремиссии в течение 7–8 недель и сохранение её в течение последующих 4-х месяцев при использовании подхода:

- 1) применение клинико-генеалогического метода (составление родословной, осмотр пробанда, сбор семейного анамнеза и осмотр родственников);
- 2) исключение/подтверждение носительства частых мутаций в гене филагтрина;
- 3) оценка нарушений обмена веществ с помощью хроматографического анализа мочи;
- 4) использование метода оценки аллергопроб на основе анализа специфического IgE;
- 5) подбор персонифицированной диеты пациентам с изменениями по результатам хроматографического анализа мочи и обнаружения специфического IgE;
- 6) подбор персонифицированной диеты с расчетом КБЖУ согласно веса, роста, возраста и пола пациента.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная методика с использованием клинико-генеалогического метода, определения мутаций гена филагтрина, анализа крови на специфический IgE и исследования мочи методом хроматографии позволила идентифицировать патогенетический вариант развития торпидного течения атопического дерматита в 95,1 % случаев.

2. Частота мутации R2447X в гене FLG у пациентов с торпидным течением атопического дерматита составила 2,9 %, а вклад мутаций del_4, R501X, и R2447X в гене FLG в развитие торпидного течения атопического дерматита – 18,1 %.

3. Соблюдение персонифицированной диеты в течение 7–8 недель не влияло на динамику индекса SCORAD у носителей мутаций в гене FLG; у пациентов с повышенным уровнем специфического IgE – приводило к снижению индекса SCORAD за счет достоверного уменьшения суммарной оценки субъективных симптомов, а при признаках нарушения обмена веществ индекс SCORAD снижался за счет достоверного снижения показателей распространенности поражения кожи, интенсивности выраженности клинических симптомов заболевания и суммарной оценки субъективных симптомов.

4. Персонифицированный подбор питания способствовал снижению относительного риска развития обострений при торпидном течении атопического дерматита

в 2,3 раза, чем стандартная гипоаллергенная диета (95 % ДИ ОР 1,4–4,0; $p = 0,002$), а у детей младше 5 лет – в 4,1 раза (95 % ДИ ОР 1,4–11,7; $p = 0,006$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При подборе рационального питания пациенту с торпидным течением атопического дерматита рекомендуется ориентироваться на результаты комплексного обследования с использованием клинико-генеалогического метода, определения мутаций в гене филагтрина, анализа крови на специфический IgE и исследование мочи методом хроматографии:

Мутации в гене филагтрина	Специфический IgE	«+» результаты хроматографии мочи	Рекомендации
обнаружены	не обнаружен	не обнаружен	общая гипоаллергенная диета
обнаружены	обнаружен	не обнаружен	общая гипоаллергенная диета
обнаружены	обнаружен	обнаружен	персонифицированное питание
не обнаружены	обнаружен	обнаружен	персонифицированное питание
не обнаружены	не обнаружен	обнаружен	персонифицированное питание

2. При подборе персонифицированного питания пациентов с торпидным течением атопического дерматита рекомендуется руководствоваться результатам оценки характера метаболических отклонений по результатам хроматографического анализа мочи.

3. Для снижения риска развития обострений атопического дерматита рекомендуется персонифицированную диету соблюдать на протяжении длительного времени (не менее 6 месяцев).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Опыт применения хроматографии мочи для коррекции диеты детей с атопическим дерматитом / Е. В. Свечникова [и др.; в том числе **Н. О. Артемьева**] // **Вестник последипломного медицинского образования**. – 2014. – № 4. – С. 61–62.

2. Симуляторы атопического дерматита: трудности диагностики на примере клинического случая / Е. В. Свечникова [и др.; в том числе **Н. О. Артемьева**] // **Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии**. – 2014. – том IX, № 2 (30). – С. 38–42.

3. Опыт применения количественных и полуколичественных тестов и хроматографии мочи для коррекции диеты детей с атопическим дерматитом / Е. В. Свечникова [и др.; в том числе **Н. О. Артемьева**] // **Кремлевская медицина. Клинический вестник**. – 2015. – № 2. – С. 146–151.

4. Применение хроматографии мочи для коррекции нарушений обмена веществ у детей с атопическим дерматитом / Е. В. Свечникова [и др.; в том числе **Н. О. Артемьева**] // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2015. – № 16. – С. 7–13.

5. Применение скрининга на наследственные заболевания обмена веществ для коррекции диеты детей с атопическим дерматитом / **Н. О. Артемьева** [и др.] // Тезисы 7-го съезда Российского общества медицинских генетиков // Медицинская генетика. – 2015. – № 2. – С. 11.

6. **Артемьева, Н. О.** Нутритивная коррекция пациентов с торпидным течением атопического дерматита / **Н. О. Артемьева** // АВИЦЕННА-2017 : материалы 8-й Российской (итоговая) науч.-практ. конф. с междунар. уч. студентов и молодых ученых, посвященной 120-летию со дня рождения профессора В. М. Константинова. – Новосибирск : ИПЦ НГМУ, 2017. – Т. 1. – С. 315–318.

7. **Артемьева, Н. О.** Особенности конституции у пациентов с атопическим дерматитом / **Н. О. Артемьева** // Медицинская наука: новые возможности : материалы 13-й научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Душанбе, 2018. – Т. 1. – С. 130–131.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– атопический дерматит
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГАГ	– гликозаминогликаны
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
Кбжу	– килокалории, белки, жиры, углеводы
МКБ	– Международная классификация болезней
НБО	– наследственные болезни обмена
РМАПО	– Российская медицинская академия последиplomного образования
ХС	– хондроитинсульфат
Acgh	– сравнительная геномная гибридизация на чипах (Array-basedComparativeGenomicHybridization)
CNV	– вариации числа копий (copynumbervariation)
FLG	– ген филаггрина (filaggrin)
GWAS	– полногеномное ассоциативное исследование (Genome Wide Association Study)
IL1RN	– ген антагониста рецептора интерлейкина
MONICA	– Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases
OMIM	– Online Mendelian Inheritance in Man
SCORAD	– Scoring of Atopic Dermatitis
TEWL	– трансэпидермальная потеря воды (transepidermal water loss)
VNTR	– различное число tandemных повторов (Variable Number Tandem Repeat)