

На правах рукописи

Стадникова Антонина Сергеевна

**ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ
И КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ
ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ЭКЗЕМЫ У ДЕТЕЙ
С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов, профессор **Тамразова Ольга Борисовна**

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор кафедры детских инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, доцент **Чеботарева Татьяна Александровна**

Официальные оппоненты:

Заславский Денис Владимирович, доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры дерматовенерологии

Круглова Лариса Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор ФГБУ ДПО «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ, заведующая кафедрой дерматовенерологии, микологии и косметологии

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «23» мая 2018 года в 15:00 часов на заседании Диссертационного совета Д 212.203.26 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10а, аудитория № 331.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук,
доцент

Баткаева Надежда Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Герпетическая экзема (ГЭ) является проявлением генерализованной герпетической инфекции (инфекции, вызванной вирусом простого герпеса), осложняющей течение хронических дерматозов с эрозивно-язвенными поражениями кожи, среди которых ведущую роль играет атопический дерматит. В подавляющем большинстве случаев ГЭ вызывается вирусом простого герпеса I типа (ВПГ-1).

К началу исследования установлена причинная взаимосвязь атопического дерматита и первичной встречи с инфекцией ВПГ-1. Распространенность атопического дерматита в раннем детском возрасте в разных регионах России составляет от 46,2 до 65 %. По данным современных эпидемиологических исследований, к 15-летнему возрасту серопозитивны к ВПГ-1 около 75 % детей. Эпидемиология ГЭ в настоящее время неизвестна. Показатель распространенности ГЭ был определен лишь в одном исследовании, проведенном в США (4,03–7,30 на миллион госпитализированных детей в год), смертность среди детей составила 0,1 %. В России отсутствуют статистические данные.

Относительную редкость ГЭ можно объяснить тем, что герпетическая экзема является комплексным проявлением фенотипа при сочетанном воздействии множества негативных внешних и внутренних факторов, отражающем сложные взаимоотношения между кожей и иммунной системой (Beck et al., 2009). В настоящее время множество исследований посвящено установлению факторов риска развития герпетической экземы, где рассматривались гендерный, возрастные, анамнестические, эпидемиологические и генетические аспекты. Вместе с тем комплексного изучения проблемы не проводилось, полученные данные в ряде случаев носят противоречивый характер.

Вместе с тем определение предикторов развития ГЭ у пациентов с атопическим дерматитом (АД) будет способствовать прогнозу и ранней диагностике заболевания, значительно улучшит результаты специфической профилактики.

Клинические проявления этого заболевания впервые в 1883 г. описал F. Juliusberg и в 1899 г. – Moriz Kaposi. Описанная клиническая картина легла в основу диагностики герпетической экземы в настоящее время. Однако, по данным литературы, нет исследований, посвященных особенностям течения различных клинических вариантов за-

болевания у детей групп риска, что в настоящий момент является актуальным.

Часть работ посвящена механизмам, являющимся причинными факторами повышенной восприимчивости лиц с atopическим дерматитом к развитию ГЭ. Однако к моменту проведения исследования не выявлено лабораторно-иммунологических признаков герпетической экземы у детей групп риска, не оценена их прогностическая значимость в отношении развития ГЭ и тяжести заболевания. Углубленный анализ критериев позволит прогнозировать развитие заболевания и тяжесть течения. В связи с этим разработка алгоритма мониторинга детей с atopическим дерматитом со стратификацией предикторов на современном этапе является актуальной.

Цель исследования. Стратификация предикторов развития герпетической экземы и разработка алгоритма мониторинга детей с atopическим дерматитом на основании изучения эпидемиологических, клинико-anamnestических данных, показателей гуморального звена иммунитета и цитокинового профиля.

Задачи исследования:

1. Провести комплексное изучение предрасполагающих факторов развития герпетической экземы у больных atopическим дерматитом на основе клинико-демографических, anamnestических и эпидемиологических данных и определить группу риска.

2. Оценить клиническую характеристику герпетической экземы у детей групп риска по заболеванию.

3. Оценить прогностическую значимость лабораторно-иммунологических признаков герпетической экземы у детей групп риска в отношении прогноза развития и степени тяжести заболевания.

4. Разработать лабораторный критерий прогнозирования развития герпетической экземы у детей с atopическим дерматитом и тяжести ее течения.

5. На основании стратификации предикторов разработать алгоритм мониторинга детей с atopическим дерматитом по определению риска развития герпетической экземы и ее неблагоприятного течения.

Предмет исследования. Определение группы детей высокого риска по развитию ГЭ и тяжести ее течения на основе балльной оценки факторов риска заболевания и разработка алгоритма мониторинга детей группы риска.

Объект исследования. Дети с ГЭ, развившейся на фоне АД, в возрасте от 4 мес. до 18 лет и дети с атопическим дерматитом, не сочетающимся с ГЭ, в возрасте от 4 мес. до 18 лет.

Методология и методы исследования. Теоретической предпосылкой проведенного исследования явилось представление о том, что прогноз реализации ГЭ и тяжести течения заболевания зависит от факторов риска развития герпетической экземы, стратификация которых может лечь в основу алгоритма мониторинга пациентов с АД.

Методологическим обоснованием цели исследования является представление о том, что прогнозирование развития ГЭ и тяжести течения заболевания является мультифакториальным, требующим комплексной оценки эпидемиологических, клинико-анамнестических данных, показателей гуморального звена иммунитета и цитокинового профиля.

Научная новизна исследования:

1. Впервые проведено эпидемиологическое исследование, которое позволило установить распространенность ГЭ у детей, проживающих в мегаполисе, и достоверную взаимосвязь герпетической экземы с атопическим дерматитом.

2. Впервые установлены возрастные особенности частоты и клинического течения ГЭ при АД у детей.

3. Впервые доказано, что тяжесть течения АД является предиктором риска ГЭ у детей, специфичность которого увеличивается с возрастом пациентов.

4. Впервые установлена эпидемиологическая особенность ГЭ при АД, характеризующаяся осенне-зимней сезонностью, как предиктор заболевания.

5. Впервые были достоверно установлены клинические особенности течения герпетической экземы при атопическом дерматите с выделением признаков тяжелого течения заболевания.

6. Впервые стратифицированы предикторы риска ГЭ у детей с АД, позволяющие прогнозировать развитие заболевания, а также его тяжелое течение.

7. Впервые получено научное обоснование для выделения детей с высоким риском герпетической экземы в диспансерную группу наблюдения (дети с атопическим дерматитом с риском по ГЭ) с рекомендациями для неспецифической профилактики.

8. Впервые разработан алгоритм мониторинга детей с атопическим дерматитом групп риска ГЭ.

Практическая значимость работы. Комплексное клинико-демографическое, анамнестическое и эпидемиологическое обследование пациентов с герпетической экземой позволило выделить основные предикторы развития герпетической экземы у детей, страдающих атопическим дерматитом. Предложены научно обоснованные критерии прогноза ГЭ, что позволяет выделить детей в группу риска для диспансерного наблюдения.

Разработан алгоритм мониторинга детей групп риска по ГЭ с дифференцированным лечебным подходом к ведению детей при высоком риске тяжелого течения, характеризующегося высокой частотой наложения вторичной инфекции (стафилодермий) и обострениями АД после регресса основных клинических симптомов герпетической экземы.

Дано обоснование необходимости неспецифической профилактики ГЭ в семейном очаге инфекции, вызванном вирусом простого герпеса.

Разработаны интегральные лабораторные индексы прогноза развития и тяжести ГЭ на основе оценки показателей гуморального звена иммунитета и цитокинового профиля.

Разработанный алгоритм ведения больных АД из группы высокого риска развития герпетической экземы с учетом выявленных иммунологических нарушений внедрен в практическую деятельность государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Результаты проведенного исследования внедрены в учебно-образовательный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии «Центральной государственной медицинской академии» Управления делами Президента РФ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Основными предикторами развития герпетической экземы у пациентов с атопическим дерматитом являются: возраст до 1 года (в 3,5 раза чаще), ранняя манифестация атопического дерматита (достоверно в первые 3 месяца жизни, при наиболее высоком риске в первые 2 недели жизни, $p < 0,001$) и его среднетяжелое и тяжелое течение, осенне-зимний период года (в 2,5 раза чаще), наличие у родителей

атопического дерматита или поллиноза, что при сочетании не менее 3 признаков приводит к формированию группы детей с высоким риском по заболеванию и коррелирует с тяжестью его течения.

2. К лабораторно-иммунологическим признакам риска развития герпетической экземы у детей с атопическим дерматитом относятся: количество эозинофилов в сыворотке крови выше $3 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$); повышенный уровень ИЛ-8 при более чем 2-кратном отклонении у большинства пациентов от нормативной величины ($p < 0,001$).

3. К лабораторно-иммунологическим признакам тяжелого течения герпетической экземы относятся: повышение уровня общего IgE до 850 кЕ/л ($p = 0,017$); рост уровня ФНО α в сыворотке крови выше 2 пг/мл ($p < 0,001$).

4. При значении «индекса прогноза развития герпетической экземы» выше 5,0 и при наличии контакта с человеком, имеющим клинические проявления простого герпеса, высока вероятность развития герпетической экземы, детям с атопическим дерматитом рекомендовано проводить меры по неспецифической профилактике.

5. При значении «индекса прогноза тяжести герпетической экземы» меньше 400 высока вероятность тяжелого течения заболевания, детям с герпетической экземой рекомендована коррекция проводимой терапии.

Апробация работы. Состоялась 08.09.2017 на научной конференции сотрудников кафедры дерматовенерологии ФПК МР МИ РУДН.

Основные положения диссертации доложены на VIII Международном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва, 18–20 марта 2015 года); 1099-м заседании Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А. И. Пospelова (17 ноября 2015 года); IX Международном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва, 16–18 марта 2016 года); 1-й научно-практической конференции «Медицинская образовательная неделя: наука и практика – 2017» ФПКМР МИ РУДН (Москва, 2 декабря 2017 года).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 7 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 5 глав с изложением материалов

и результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Диссертация содержит 121 страницу текста, 8 таблиц, 27 рисунков. В библиографический указатель включено 148 источников, из них 21 отечественный и 127 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проспективное наблюдательное исследование с историческим контролем проводилось на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница имени З. А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы». В исследование было включено 150 детей в возрасте от 4 мес. до 18 лет, в том числе 113 детей с ГЭ при АД (основная группа) и 37 детей с АД, не сочетающимся с ГЭ (группа сравнения). Исследование детей с АД проводилось в период обострения заболевания.

Критериями включения детей с ГЭ в данное исследование явились: верифицированный диагноз атопического дерматита; клинико-лабораторное подтверждение активной ВПГ инфекции I и II типа; информированное согласие родителей (представителей) больных на участие в исследовании. К критериям невключения в исследование относились: первичный иммунодефицит; наличие сопутствующих соматических заболеваний тяжелого течения, кроме дерматозов; отрицательные результаты лабораторных исследований на наличие инфекции ВПГ. Диагностику герпесвирусной инфекции осуществляли определением ДНК-вируса простого герпеса I и II типа в сыворотке крови с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Степень тяжести АД на момент осмотра и в динамике наблюдения оценивали по системе SCORAD – шкале, предложенной Европейской группой экспертов. Значение индекса SCORAD от 0 до 20 соответствуют легкой (1) степени тяжести, от 20 до 40 – средней (2) степени, от 40 и выше – тяжелой (3) степени. Согласно классификации Н. П. Гундобина, дети были распределены на следующие возрастные группы: грудной возраст (6–12 мес.), ранний детский (от 12 мес. до 2 лет), дошкольный (от 2 до 5 лет), школьный (от 5 до 12 лет), подростковый возраст (от 12 до 18 лет).

В 100% у матерей в анамнезе отмечался факт наличия различной частоты эпизодов ВПГ-инфекции.

У большинства больных герпетическая экзема была связана с первичной инфекцией ВПГ, поскольку у 83 пациентов (73 %) были определены антитела первичного иммунного ответа к ВПГ – класса IgM, что позволяет в этих случаях говорить о первичном герпесе. У 30 пациентов (29 %) выявлялись антитела класса IgG, однако у 5 пациентов в возрасте от 4 мес. до 1 года это свидетельствовало о наличии внутриутробно переданных антител IgG к ВПГ, у остальных детей в зависимости от анамнеза по основному и инфекционному заболеванию герпес мог быть как первичным, так и рецидивирующим.

Таким образом, у 108 больных из 113 была диагностирована первичная форма герпетической экземы, а у 5 человек при наличии предшествующих эпизодов заболевания наблюдался рецидив ГЭ.

Нами было установлено достоверное преобладание прямого контакта с ближайшими родственниками (мама, отец), имеющими клинические проявления простого герпеса (66,4 %), над числом пациентов, контактирующих с больными родственниками второй линии родства (16,4 %) или другими контактирующими лицами, родственниками третьей линии родства, друзьями семьи ($p < 0,001$). Так как все дети с ГЭ при АД имели контакт с лицами, имеющими клинические проявления ВПГ инфекции, то данный признак рассматривался нами как причинный фактор.

Иммунологическое обследование детей включало: определение количества эозинофилов, уровня общего IgE и концентрации отдельных цитокинов в сыворотке крови. В клиническом анализе крови углубленно изучалось абсолютное значение эозинофилов. IgE определялся методом иммуноферментного анализа (ИФА). Определение уровня интерлейкинов (IL-4, IL-8, IL-10), интерферонов (IFN- α , IFN- γ) и ФНО- α (коммерческие наборы ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (г. Новосибирск, Россия)) в сыворотке проводилось методом иммуноферментного анализа (ELISA). Нижний пороговый уровень чувствительности, согласно заявленным производителем значениям, составлял для IL-4 $< 0,4$ пг/мл, для IL-8 < 2 пг/мл, для IL-10 $< 2,5$ пг/мл, для IFN- α < 5 пг/мл, для IFN- γ < 5 пг/мл, для ФНО- α < 2 пг/мл.

Из эпидемиологически значимых факторов, способных повлиять на развитие ГЭ у детей с АД, нами были рассмотрены: сезонность, наличие наследственной предрасположенности и спектр аллергических заболеваний у родственников, пусковой аллерген развития АД у ребенка. Из анамнестических данных особого интереса заслуживали

источник возможного заражения или реинфекции вирусом герпеса, а также характер вскармливания ребенка в течение 1-го года жизни. Клинические особенности АД у детей с ГЭ грудного и более старшего возраста оценивались по времени появления первых признаков заболевания (его продолжительности), тяжести течения атопического дерматита, способам его лечения.

В число анализируемых клинических проявлений ГЭ вошли: форма герпетической экземы (первичная, рецидивирующая); локализация процесса (кожа лица и верхних конечностей, кожа верхней половины туловища и лица, кожа туловища и конечностей, генерализованное распространение); наличие рубцов; наличие обострения атопического дерматита; развитие осложнений (распространение высыпаний на периорбитальную область, необходимость интенсивной терапии); тип лихорадки (пиретический, фебрильный, субфебрильный); длительность лихорадки (от 3 до 5 дней, от 5 до 7 дней, от 7 до 9 дней); длительность заболевания (менее 7 дней, от 7 до 9 дней, более 9 дней).

Для учета клинических данных использовался частотный анализ при сравнении показателей с использованием критерия χ^2 или критерия Фишера, а определение информативности отдельных факторов проводилось методом дисперсионного анализа. Достоверность полученных данных проверялась статистически с помощью программы ONE WAY ANOVA, с использованием критерия Фишера (F) и показателя вероятности различий p при его значениях $< 0,05$. Особенностью метода является не сравнение отдельных величин, а сопоставление распределения частотных данных по группам исследования, что позволяет использовать этот метод даже при единичной встречаемости признака в той или иной группе. Статистический анализ результатов генетического и иммунологического исследований проводился с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 21.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании установлено, что распространенность ГЭ составляет 0,1 на 1000 детей от 4 мес. до 18 лет: среди детей от 2 до 18 лет – 0,01, в раннем возрасте – 0,09.

Анализ половозрастных особенностей пациентов с ГЭ выявил, что частота встречаемости ГЭ при АД в возрастной категории до 1 года была в 3,6 раза выше, чем просто атопического дерматита, и составляла больше половины всех случаев данной патологии (рис. 1).

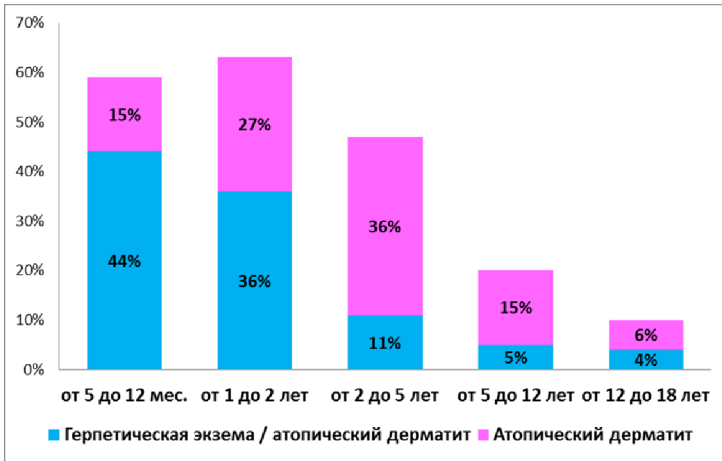


Рисунок 1 – Соотношение частоты встречаемости ГЭ по возрасту в группах сравнения

Результаты анамнестического анализа показали, что у большей части детей (87 %) сроки манифестации АД зарегистрированы на первом году жизни, чаще в первые 3 месяца (49 %). Нами была обнаружена достоверная статистическая связь между возрастом пациентов с ГЭ и возрастом начала АД: у 82 детей грудного и раннего детского возраста АД начался в период с первых недель жизни до года, у 10 детей дошкольного возраста – с первых месяцев жизни до 2 лет, у детей более старшего возраста – от года и старше. Коэффициент корреляции возраста и возраста начала АД равен 0,59 ($p < 0,001$).

Сопоставление больных по характеру развития вскармливания не выявило достоверных различий частоты развития ГЭ при атопическом дерматите при сравнении с группой АД.

Клинико-эпидемиологическими особенностями ГЭ при АД были сезонность и спектр аллергических заболеваний у родственников. Нами было установлено, что в осенне-зимний период года частота возникновения ГЭ на фоне АД была в 2,5 раза выше, чем просто АД: 35 % против 14 % соответственно, $p = 0,018$ (рис. 2). Также было выявлено, что у детей с АД в 1,7 раза чаще развивается ГЭ при наличии у ближайших родственников атопического дерматита: 24 % против 14 %, и в 2,5 раза чаще – при наличии поллиноза: 20 % против 8 % соответственно ($p = 0,007$).

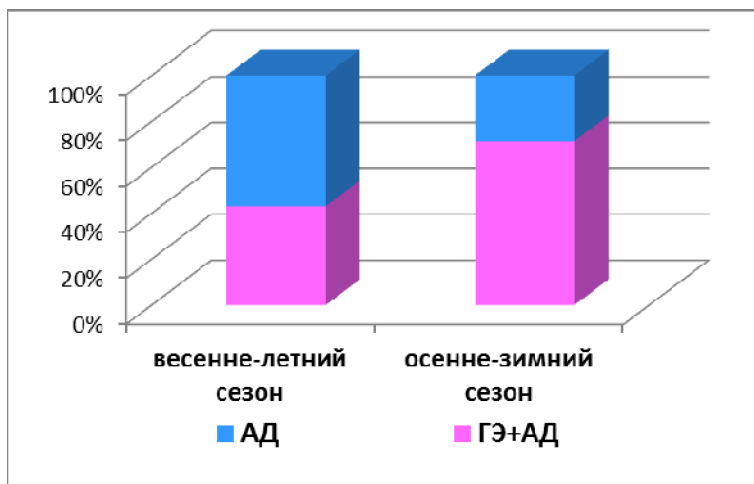


Рисунок 2 – Распределение больных в группах сравнения по сезонности

Из клинических особенностей АД у детей с ГЭ достоверные различия между группами сравнения были выявлены только по признаку тяжести течения АД. У детей ГЭ развивалась только в сочетании с АД среднетяжелого и тяжелого течения, при этом в случаях тяжелого течения герпетическая экзема регистрировалась в 1,2 раза чаще: 63 % против 34 % соответственно, $p < 0,001$.

По результатам проведенного анализа, в категорию факторов риска развития ГЭ у детей с АД вошли: возраст ребенка до 1 года, осенне-зимний период года, наличие у ближайших родственников atopического дерматита или поллиноза, а также среднетяжелая или тяжелая форма болезни. Нами была проведена интегральная оценка, при которой каждый из выявленных факторов мы оценили в 1 балл, что позволило определить риск развития ГЭ у детей с atopическим дерматитом.

В результате проведенного анализа нами было отмечено, что дети с оценкой риска в 3 или 4 балла встречались только в группе с герпетической экземой в сочетании с atopическим дерматитом, составляли 43 % от всех детей этой группы и были отнесены к группе риска (табл. 1).

Таблица 1 – Количественное распределение детей в соответствии с балльной шкалой факторов риска

Балл оценки риска	Частота встречаемости		ONE WAY ANOVA	
	Герпетическая экзема + атопический дерматит	Атопический дерматит	F	p
4 балла	14 чел. / 12 %	–	44,498	< 0,001 *
3 балла	35 чел. / 31 %	–		
2 балла	45 чел. / 40 %	14 чел. / 39 %		
1 балл	19 чел. / 17 %	19 чел. / 53 %		
0 баллов	–	3 чел. / 8 %		

Примечание – F – критерий Фишера распределения данных в группах сравнения, p – вероятность различий в группах сравнения, серым цветом обозначена достоверность различий при $p < 0,05$.

Нами был проведен анализ клинических проявлений герпетической экземы в группе риска (3–4 балла по предложенной нами шкале) и у остальных детей (0–2 балла) с сочетанием ГЭ и АД.

В ходе исследования были выявлены статистически достоверные различия между частотой встречаемости форм герпетической экземы и принадлежностью детей к группе риска, поскольку у всех детей группы риска была зарегистрирована первичная ГЭ. Все 5 человек с рецидивирующей формой заболевания оказались вне связи с группой риска. Было определено, что частота обострений атопического дерматита после регресса основных клинических симптомов ГЭ в группе риска была абсолютной и наблюдалась у всех больных ($p=0,003$). Во время проведения микробиологических исследований кожи было выявлено, что подавляющее большинство пациентов с ГЭ (84 %) имели вторичную кожную инфекцию, обусловленную таким патогеном, как золотистый стафилококк (рис. 3), что достоверно чаще (в 1,4 раза) регистрировалось в группе риска ($p=0,031$).



Рисунок 3 – ГЭ при АД на фоне вторичной инфекции

Остальные три признака, проанализированные с позиций выявления клинических особенностей герпетической экземы детей из группы риска и включающие тип и длительность лихорадки, длительность заболевания в целом, отчетливо демонстрировали более тяжелые клинические проявления ГЭ в группе риска. На фоне проводимой терапии пиретическая лихорадка сохранялась в течение 3–4 дней с последующим литическим снижением на 5-е сутки, что наблюдалось в 1,3 раза чаще в группе риска, при этом субфебрильный тип, в отличие от остальных детей, в группе риска не встречался вообще ($p=0,002$). В процессе исследования было отмечено, что у всех больных с ГЭ лихорадочный период совпадал с периодом высыпаний. У большинства больных лихорадочный период в среднем длился 5–7 дней при общей длительности заболевания в 7–9 дней, составляя 96 % и 94 % случаев в группе риска ($p=0,001$).

Было определено, что в группе риска развития герпетической экземы было связано с ее первичной формой и сопровождалось более тяжелым течением, клиническими признаками которого были: пиретический тип лихорадки, длительность лихорадки 5–7 дней при общей длительности заболевания 7–9 дней, наличие стафилодермий, обострение атопического дерматита после регресса герпесвирусной инфекции.

Третья задача включала анализ лабораторных данных с целью выделения лабораторно-иммунологических критериев и оценки их прогностической значимости в отношении развития герпетической экземы у детей с атопическим дерматитом и формирования различных клинических вариантов, степени тяжести заболевания.

По числу эозинофилов оба показателя достоверно отличались от данных по этому параметру в группе больных атопическим дерматитом без явлений герпетической экземы (для группы риска $p < 0,001$ *, для остальных детей – $p = 0,019$ *). По уровню IgE достоверность различий было получена только при сравнении показателя у больных детей ГЭ + АД, не принадлежащих к группе риска, и у больных АД ($p = 0,045$ *), а для группы риска ГЭ + АД и больных АД различия не были значимыми ($p = 0,089$).

Для уточнения характера этих различий для разных групп исследования оба показателя были проанализированы далее по 95 % доверительным интервалам. Для подтверждения прогностической точности показателей было выполнено построение ROC-кривых с расчетом AUROC (рис. 4 и 5).

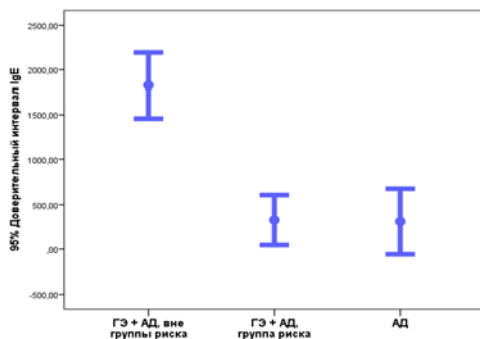


Рисунок 4 – 95 % доверительные интервалы уровня IgE у детей с ГЭ и АД при разных вариантах риска

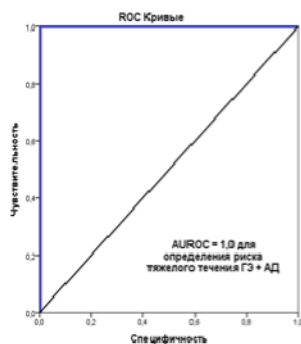


Рисунок 5 – ROC-кривые прогностической значимости уровня IgE для определения тяжести течения ГЭ при АД

На рисунке 4 видно, что при значениях уровня IgE меньше 850 кЕ/л можно прогнозировать, что у больного ребенка с сочетанием герпетической экземы и атопического дерматита первый будет протекать в более тяжелой форме. Рисунок 5 показывает, что прогностическая значимость этого теста очень высока и близка к абсолютной (AUROC = 1,0).

Число эозинофилов проявляло иные тенденции. На рисунках 6–7 видно, что у больных атопическим дерматитом при числе эозинофилов выше 3×10^9 /л можно предполагать развитие герпетической экземы при очень высокой прогностической значимости теста (AUROC = 0,964).

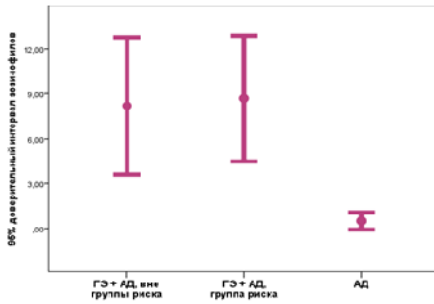


Рисунок 6 – 95 % доверительные интервалы числа эозинофилов у детей с ГЭ и АД при разных вариантах риска

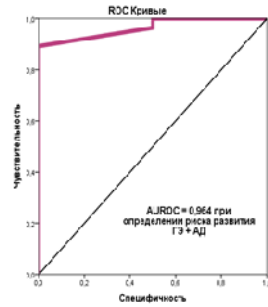


Рисунок 7 – ROC-кривые прогностической значимости числа эозинофилов для определения риска развития ГЭ при АД

Получена прогностическая значимость развития ГЭ по показателям цитокинового профиля. Достоверные различия между группой детей с ГЭ при АД и группой АД были получены для двух цитокинов сыворотки крови – ИФН- α и ИЛ-8. При построении 95 % доверительного интервала уровни ИФН α у больных АД при наличии и отсутствии герпетической экземы, действительно, отличаются друг от друга, однако степень таких различий, судя по ROC-кривой, не очень велика (AUROC=0,624). 95 % доверительные интервалы уровня ИЛ-8 у больных с сочетанием ГЭ и АД при сравнении с уровнем этого цитокина при atopическом дерматите также выявляют различия по данному показателю, при этом прогностическая значимость теста, выраженная в единицах AUROC = 0,782, является высокой.

Была получена прогностическая значимость тяжести течения ГЭ по показателям цитокинового профиля. Достоверные различия между группой детей с ГЭ при АД и группой АД были получены для цитокина ФНО α . При построении 95 % доверительного интервала было выявлено, что уровень ФНО α выше 2 пг/мл более характерен для группы риска при довольно высоком уровне AUROC, приближающемся к 0,8.

Было определено, что к лабораторно-иммунологическим предикторам риска развития герпетической экземы у детей с atopическим дерматитом вошли: количество эозинофилов в сыворотке крови $> 3 \times 10^9$ /л; повышенный уровень ИЛ-8 при более чем 2-кратном. К лабораторно-иммунологическим критериям с высокой прогностической значимостью риска тяжелого течения герпетической экземы относятся: значимо высокий (до 850 кЕ/л) уровень общего IgE; повышенный не менее чем в 2,5 раза уровень ФНО α .

При выполнении четвертой задачи нами разработаны интегральные количественные критерии прогноза развития и прогноза тяжести течения герпетической экземы у детей с atopическим дерматитом.

Для определения количественного критерия прогноза развития заболевания нами был проведен регрессионный анализ, при котором независимые переменные включали процент эозинофилов и уровень ИЛ-8, а в качестве зависимой переменной выступала сумма баллов, вычисленная по числу факторов риска развития ГЭ у детей с АД. Результатом регрессионного анализа послужило уравнение линейной регрессии, вычисляемое по формуле 1, решение которого было обозначено нами как «индекс прогноза герпетической экземы» (ИПГЭ):

$$\text{ИПГЭ} = 1,673 + 0,419 \times \text{Эоз} + 0,326 \times \text{ИЛ-8}, \quad (1)$$

где Эоз – процент эозинофилов среди лейкоцитов крови,

ИЛ-8 – уровень ИЛ-8 в пг/мл сыворотки крови.

При построении 95 % доверительного интервала было выявлено, что значения ИПГЭ выше 5,0 характерны только для сочетания герпетической экземы с atopическим дерматитом. Прогностическая значимость этого теста оказалась очень высока и приближалась по значениям AUROC к 1,0 (0,964), а сам тест с полным основанием может использоваться для прогнозирования развития ГЭ.

Для определения количественного критерия прогноза тяжести течения заболевания нами был проведен регрессионный анализ, при котором независимые переменные включали уровень IgE и провоспалительного цитокина ФНО α , а зависимая переменная включала набор клинических признаков тяжелого течения заболевания и принадлежность к группе риска по этим признакам. Результатом регрессионного анализа по заданным параметрам послужило уравнение регрессии (формула 2), а решение уравнения было обозначено как «индекс тяжести герпетической экземы» (ИТГЭ):

$$\text{ИТГЭ} = 2,357 + 0,391 \times \text{IgE} + 0,051 \times \text{ФНО}\alpha, \quad (2)$$

где IgE – уровень IgE в сыворотке крови в кЕ/л,

ФНО α – уровень ФНО α в сыворотке крови в пг/мл.

При построении 95 % доверительного интервала было выявлено, что значения индекса ИТГЭ ниже 400 встречаются только в группе риска. При этом прогностическая значимость теста чрезвычайно высока, поскольку AUROC=1,0, то есть распространяется на 100 % детей группы риска и позволяет прогнозировать неблагоприятное течение герпетической экземы в соответствии с уточненными нами клиническим критериям.

На основании всей совокупности полученных данных нами был разработан алгоритм мониторинга детей с атопическим дерматитом с выделением групп риска развития герпетической экземы и ее неблагоприятного течения (рис. 8).

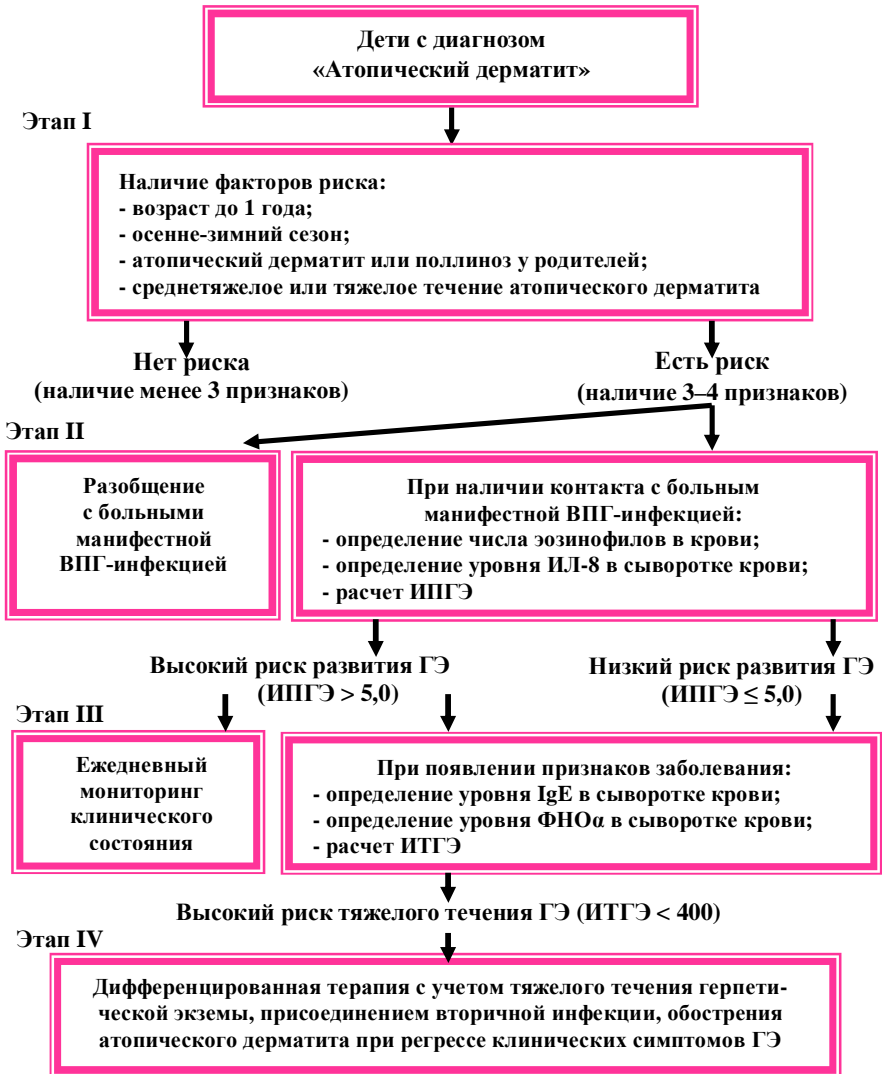


Рисунок 8 – Диагностико-прогностический алгоритм мониторинга детей с атопическим дерматитом

ВЫВОДЫ

1. У детей с атопическим дерматитом предикторами развития герпетической экземы являются возраст до 1 года, ранняя манифестация атопического дерматита и его среднетяжелое или тяжелое течение, осенне-зимний период года, наличие у родителей атопического дерматита или поллиноза, что при сочетании не менее 3 признаков и при наличии контакта с больным расценивается как высокий риск заболевания.

2. Для первичной формы герпетической экземы, в отличие от рецидивирующей формы, характерны: ассоциация с высоким риском заболевания, более тяжелое течение, более частое развитие лихорадки пиретического типа, длительность лихорадки свыше 5 дней, продолжительность заболевания свыше 7 дней, присоединение вторичной инфекции (стафилодермий), развитие обострения атопического дерматита после регресса герпетических высыпаний.

3. К лабораторно-иммунологическим предикторам риска развития герпетической экземы у детей с атопическим дерматитом относятся эозинофилия более $3 \times 10^9/\text{л}$; повышенный уровень ИЛ-8 более чем в 2 раза от нормативной величины; прогноза тяжелого течения герпетической экземы – повышение уровня общего IgE до 850 кЕ/л; рост уровня ФНО α в сыворотке крови выше 2 пг/мл.

4. На основе лабораторно-иммунологических предикторов риска развития герпетической экземы и тяжелого ее течения у детей с атопическим дерматитом разработаны «индекс прогноза герпетической экземы» (ИПГЭ), вычисляемый по формуле: $\text{ИПГЭ} = 1,673 + 0,419 \times [\text{число эозинофилов в крови}] + 0,326 \times [\text{уровень ИЛ-8 (пг/мл) в сыворотке крови}]$ и «индекс прогноза тяжести герпетической экземы» (ИТГЭ), вычисляемый по формуле: $\text{ИТГЭ} = 2,357 + 0,391 \times [\text{уровень IgE (кЕ/л) в сыворотке крови}] + 0,051 \times [\text{уровень ФНО}\alpha \text{ (пг/мл) в сыворотке крови}]$.

5. Стратификация предикторов риска развития герпетической экземы обосновывает алгоритм мониторинга детей с атопическим дерматитом, позволяющий при значениях $\text{ИПГЭ} > 5,0$ считать высоким риск развития герпетической экземы, а в случае наличия герпетической экземы при значениях $\text{ИТГЭ} < 400$ прогнозировать тяжелое течение этого заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с атопическим дерматитом при сочетании не менее 3 предикторов риска развития ГЭ (возраст до 1 года, ранняя манифестация атопического дерматита и его среднетяжелое или тяжелое течение, осенне-зимний период года, наличие у родителей атопического дерматита или поллиноза) целесообразно проводить меры неспецифической профилактики по снижению заболеваемости:

- разобщение с больными манифестной ВПГ-инфекцией.

2. Пациентам с ГЭ при АД из группы риска при контакте с людьми в стадии обострения латентной герпесвирусной инфекции целесообразно проводить исследование гуморального иммунитета и цитокинового профиля для расчета индекса прогноза герпетической экземы:

- абсолютное содержание эозинофилов крови;
- сывороточная концентрация ИЛ-8.

3. При наличии у ребенка с атопическим дерматитом высокого риска развития герпетической экземы ($ИПГЭ > 5,0$) необходим ежедневный мониторинг за клиническим состоянием больного. При развитии заболевания целесообразно проводить исследование отдельных гуморального иммунитета и цитокинового профиля для расчета индекса тяжести герпетической экземы:

- сывороточная концентрация общ IgE;
- сывороточная концентрация ФНО α .

4. При наличии у ребенка с герпетической экземой высокого риска неблагоприятного течения заболевания ($ИТГЭ < 400$) рекомендована терапия, дифференцированная с учетом тяжелого течения герпетической экземы, присоединением вторичной инфекции, обострения атопического дерматита при регрессе основных клинических симптомов герпетической экземы.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Новые представления об этиопатогенезе атопического дерматита и тактике ведения больных / А. С. Стадникова [и др.] // *Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.)*. – 2015. – № 1. – С. 64–69.

2. Особенности патогенеза экземы Капоши у пациентов с атопическим дерматитом / А. С. Стадникова [и др.] // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2015. – № 3. – С. 69–76.

3. Современные особенности течения герпетической инфекции у детей / А. С. Стадникова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – № 4. – С. 59–66.

4. Клинико-эпидемиологические особенности течения герпетической экземы в детском возрасте / А. С. Стадникова [и др.] // Вестник последипломного медицинского образования. Сборник тезисов. – 2016. – № 4. – С. 55.

5. Клинико-эпидемиологические особенности течения экземы Капоши у детей / А. С. Стадникова [и др.] // Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.). – 2016. – № 01. – С. 46–51.

6. Прединдикторы развития герпетической экземы у детей и подростков, страдающих atopическим дерматитом / А. С. Стадникова [и др.] // Рахмановские чтения: от дерматологии А. И. Поспелова до наших дней – 170 лет. Сборник тезисов. – 2016. – С. 93.

7. Особенности тяжелого течения герпесвирусной инфекции у пациентов с atopическим дерматитом / А. С. Стадникова [и др.] // IX Международный форум дерматовенерологов и косметологов. Сборник тезисов. – 2016. – С. 115.

8. Проблема герпесвирусных инфекций у детей / А. С. Стадникова [и др.] // Вестник Медси. Клинические рекомендации. – 2016. – № 28. – С. 60–67.

9. Роль генетических детерминант и нарушений в системном и местном иммунитете в этиологии и патогенезе герпетической экземы (экземы Капоши) / А. С. Стадникова [и др.] // Детские инфекции. – 2016. – № 3. – С. 42–45.

10. Случай герпетической экземы у ребенка с врожденным ихтиозом и atopическим дерматитом / А. С. Стадникова [и др.] // Детские инфекции. – 2017. – № 1. – С. 65–68.

11. Современные аспекты течения герпетической экземы у детей с atopическим дерматитом / А. С. Стадникова [и др.]. // XI Международный форум дерматовенерологов и косметологов. Сборник тезисов. – 2018. – С. 120–121.

Список сокращений

ГЭ – герпетическая экзема

АД – atopический дерматит

ВПГ – вирус простого герпеса

ИФН – интерферон

**Особенности эпидемиологии и клинико-иммунологической
диагностики герпетической экземы у детей
с атопическим дерматитом
Стадникова Антонина Сергеевна (Россия)**

Работа посвящена выявлению критериев развития герпетической экземы и тяжести ее течения у детей с атопическим дерматитом. Проведено комплексное изучение эпидемиологических, клинико-anamnestических, демографических, лабораторных данных (содержание эозинофилов, уровень общего IgE, ИЛ-8, ФНО α и др.) у пациентов с герпетической экземой при атопическом дерматите. Разработаны интегральные лабораторно-иммунологические признаки прогнозирования развития заболевания и степени тяжести течения. На основании стратификации предикторов разработан алгоритм мониторинга детей с атопическим дерматитом из группы высокого риска развития заболевания.

**Epidemiological features, clinical and immunological diagnosis
of Eczema herpeticum in children with atopic dermatitis
Stadnikova Antonina (Russia)**

Dissertation is devoted to the identification of criteria for the development of eczema herpeticum and the severity of its course in children with atopic dermatitis. A complex study of epidemiological data, clinical data, history, as well as demographic and laboratory data (eosinophil count, total IgE, IL-8, TNF α , etc.) in patients with herpetic eczema in atopic dermatitis was carried out. The integral laboratory and immunological signs of the prediction for the development of the disease and the severity of its course was developed. Based on the stratification of predictors, an algorithm of monitoring children with atopic dermatitis from the high-risk group was developed.

Стадникова Антонина Сергеевна

**ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ
И КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ
ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ЭКЗЕМЫ У ДЕТЕЙ
С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Подписано в печать 22.03.2018.
Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 1,40.
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman суг.
Печать лазерная. Тираж 100 экз. Заказ №

Отпечатано в