



საქართველოს უნივერსიტეტი
ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლა
სადოქტორო პროგრამა: საზოგადოებრივი ჯანდაცვა

ხელნაწერის უფლებით

ქეთევან ხიშტოვანი

ინფექციურ აგენტებთან ასოცირებული ატოპური დერმატიტის განვითარების რისკ -
ფაქტორების შესწავლა

საზოგადოებრივი ჯანდაცვის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი ნაშრომის

სადისერტაციო მაცნე
(სპეციალობა- 0904 - საზოგადოებრივი ჯანდაცვა)

თბილისი

2022

სადისერტაციო ნაშრომი შესრულებულია საქართველოს უნივერსიტეტის ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლაში.

სადისერტაციო საბჭოს შემადგენლობა:

საბჭოს თავმჯდომარე: ვასილ ტყეშელაშვილი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

სამეცნიერო ხელმძღვანელი - გიორგი კამკამიძე, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

საბჭოს წევრი - თეიმურაზ სილაგაძე, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

შიდა ექსპერტი: თემურ მიქელაძე, მედიცინის აკადემიური დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი

გარე ექსპერტი : ია ფანცულაია, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი

გარე ექსპერტი : ნელი თოფურიძე, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, სდასუ მოწვეული პროფესორი

დისერტაციის დაცვა შედგება 2022 წლის, 31 ოქტომბერს, 15:00 საათზე.

მისამართზე: თბილისი, კოსტავას 77ა, საქართველოს უნივერსიტეტის მეოთხე კორპუსი;

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება საქართველოს უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში სადისერტაციო მაცნე დაიგზავნა 30 სექტემბერს.

სადისერტაციო საბჭოს მდივანი: სადოქტორო საფეხურისა და საკვალიფიკაციო ნაშრომების მენეჯერი: ნათია მანჯიკაშვილი

თემის აქტუალობა :

ატოპური დერმატიტი (AD) არის კანის ყველაზე გავრცელებული ქრონიკული ანთებითი დაავადება, რომელიც გავლენას ახდენს როგორც ბავშვების, ისე ზრდასრულების ჯანმრთელობაზე და აღიშნულ პოპულაციებში წარმოდგენილია 18% და 7%-იანი პრევალენტობით. AD-ით დაავადებული პაციენტები განიცდიან ცხოვრების ხარისხის დაქვეითებას, მათ შორის, ყოველდღიური აქტივობების დარღვევას სკოლაში და სამსახურში, ძილის დარღვევას, დეპრესიას და შფოთვისას. ამ გართულებების გარდა, AD-ის მქონე პაციენტებს აქვთ ინფექციებისადმი გაზრდილი რისკი. კანის და სისტემური ინფექციების გავრცელება AD-ის მქონე პაციენტებში მნიშვნელოვნად მაღალია ვიდრე პაციენტებში AD-ის გარეშე. AD-ის ინფექციური გართულებები მოიცავს კანისა და რბილი ქსოვილების ინფექციებს (SSTI), ჰერპესული ეგზემას (EH), ბაქტერიემიას, ოსტეომიელიტს, სეპტიურ ართრიტსა და ენდოკარდიტს. აღნიშნული გართულებები მნიშვნელოვნად ზრდის აღნიშნულ პათოლოგიაზე ჯანდაცვის სისტემის მხრივ გაწეულ ფინანსურ ხარჯს. ატოპური დერმატიტის განვითარებაში მრავალი ფაქტორი მონაწილეობს, ქვემოთ მიმოვიხილავთ ძირითად ასეთ ფაქტორებს.

კანის ბარიერის დაზიანება. AD პირდაპირ ასოცირდება კანის ბარიერის დაზიანებასთან, რაც ვლინდება ტრანსეპიდერმული წყლის დაკარგვით. AD-ით დაავადებულ პაციენტებს, ტერმინალური კერატინოციტების დიფერენციაციის ნაკლებობის გამო, აქვთ მნიშვნელოვნად თხელი რქოვანა შრე. კანის ბარიერის დეფექტების მოლეკულური საფუძველი განპირობებულია ცილებისა და ლიპიდების დეფიციტით, ბარიერული ფუნქციის დეფიციტით, კერძოდ ისეთი მოლეკულების ცვლის პროცესის დაზიანებით, როგორებიცაა ფილაგრინი, ინვოლუკრინი, კლაუდინი, კერამიდები, ქოლესტერინი და თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები. კანის ბარიერის დეფექტების გენეტიკური საფუძვლის პირველი მტკიცებულება იყო ფილაგრინის გენის ფუნქციის დაკარგვის (FLG LoF) აღმოჩენა. FLG LoF იწვევს კანის ჰიდრაციის დაქვეითებას და კანს მოწყვლადს ხდის გარემოს ფაქტორების, მათ შორის პათოგენებისა და ალერგენების, მიმართ. კანში ფილაგრინი, ჩვეულებრივ, იმლება ჰიგროსკოპიულ ამინომჟავებად, მათ შორის, უროკანის მჟავად და პიროლიდონ კარბოქსილის მჟავად, რომლებიც რქოვანას მჟავა pH-ს ინარჩუნებენ. მჟავა გარემო ჯანსაღ კანში ამცირებს სტაფილოკოკური ზედაპირული პროტეინის ექსპრესიას, რომლებიც უკავშირდებიან მასპინძელ პროტეინებს ციტოკერატინ 10-ს და ფიბრონექტინს. შესაბამისად, იმატებს pH-ის დონე, რაც ხელს უწყობს *Staphylococcus aureus*-ის პროლიფერაციას. FLG LoF ასოცირდება საწყისი სტადიის AD-თან და წარმოდგენილია ევროპული და აზიური წარმოშობის AD პაციენტთა დაახლოებით 25%-დან 30%-მდე ნაწილში. ბოლოდროინდელმა კვლევამ, სადაც გამოიყენეს ახალი თაობის სექვენირების მეთოდიკა (მასიური პარალელური სექვენირება), აღმოაჩინა, რომ FLG LoF პროფილი სხვადასხვა სიხშირით გვხვდება სხვადასხვა ეთნიკურ პოპულაციაში და დააფიქსირა შედარებით მაღალი გავრცელება (15.3%) აფრო-ამერიკელ ბავშვებში. FLG LoF მქონე პაციენტებს ჰქონდათ კანის ინფიცირების 7-ჯერ უფრო მაღალი რისკი ვიდრე პაციენტებს FLG LoF გარეშე, მათ 1 წლის

განმავლობაში უვითარდებოდათ ინფექციის 4 ან მეტი ეპიზოდი, რისთვისაც საჭიროებდნენ ანტიბიოტიკებით მკურნალობას. AD-ით დაავადებულ პაციენტებს აქვთ ცხიმოვანი მჟავების ელონგაზების ექსპრესიის დაქვეითებული უნარი, რასაც მივყავართ კანის ლიპიდების და ინტერლეიკინების IL-4 და IL-13-ის ცვლილებებისკენ, რომლებსაც აღნიშნულ ფერმენტებზე ინჰიბიტორული მოქმედება აქვთ. ფიზიკური ბარიერის დეფექტების გარდა, AD-ით დაავადებულ პაციენტებს აღნიშნებათ დეფიციტური ქიმიური ბარიერი, რაც მოიცავს თანდაყოლილი თავდაცვის მოლეკულების, მათ შორის b-defensin 2 და კათელიციდინის, დონის დისრეგულაციას.

იმუნური დისრეგულაცია

კერატინოციტები კანის ეპითელური უჯრედებია, რომლებიც ასრულებს კანის ბარიერულ ფუნქციებს და მნიშვნელოვანწილად განსაზღვრავს ადგილობრივ იმუნურ პასუხს. AD-ის მქონე პაციენტების კერატინოციტები წარმოქმნიან თიმუსის სტრომული ლიმფოპოეტინის, IL-33 და IL-25,2 გაზრდილ რაოდენობას, რომლებიც ააქტიურებენ თანდაყოლილ ლიმფოიდურ უჯრედებს (ILC2), რომლებიც, თავის მხრივ, ასინთეზებენ მე-2 ტიპის ციტოკინებს, მათ შორის IL-4, IL-5 და IL-13-ს. IL-4 და IL-13 კერატინოციტების ანტიმიკრობული პეპტიდების ექსპრესიისა და კანის ბარიერიერი ფუნქციის დათრგუნვას იწვევს და, ამდენად, განაპირობებს AD-ით დაავადებული პაციენტების კანის ინფექციებისადმი გაზრდილ მიდრეკილებას. კერატინოციტების გარდა, ენდოთელური უჯრედები, მაკროფაგები, მასტოციტები და ბაზოფილები წარმოადგენს IL-33-ის წყაროს. წინასწარ ჩამოყალიბებული IL-33 გროვდება აღნიშნული უჯრედების ბირთვში და მზადყოფნაში ანთებითი პროცესის სწრაფი განვითარებისათვის. ის ემაგრება ILC2-ის შესაბამის რეცეპტორს (ST2) და აქტივაციას უწევს IL-5-ისა და IL-13 გამომუშავებას. IL-25 მოქმედებს როგორც ILC2, ისე T უჯრედებზე, შესაბამის IL-17RB რეცეპტორზე მიერთების გზით. იგი IL-33-თან და თიმუსის სტრომულ ლიმფოპოეტინთან ერთად აძლიერებს ILC2-ის პროლიფერაციას და მათ მიერ ციტოკინის ექსპრესიას. როგორც IL-33, ისე IL-25 მკვეთრად ვლინდება AD-ით გამოწვეულ დაზიანებებში. დენდრიტული უჯრედების დეფექტები ასევე ხელს უწყობს AD-თან ასოცირებული ინფექციების მომატებულ რისკს. როგორც მიელოიდური, ასევე პლაზმოციტოიდური დენდრიტული უჯრედები AD-ით დაავადებულ პაციენტებში წარმოქმნიან მნიშვნელოვნად ნაკლებ ინტერფერონ-α-ს. ბოლოდროინდელი კვლევებით აღმოჩნდა, რომ ნატურალური კილერი უჯრედები დეფიციტურია AD-ით დაავადებულ პაციენტებში. ამგვარი დეფიციტი ხელს უწყობს მე-2 ტიპის ანთებითი პროცესის განვითარებას, ნატურალურ კილერებსა და მე-2 ტიპის ანთებას შორის კონტრ-რეგულატორული მექანიზმის არსებობის საფუძველზე.

ინფექციური აგენტების როლი

AD-ის მქონე პაციენტების 90% კოლონიზირებულია Staphylococcus aureus-ით. AD-სთვის, S aureus-ის ასეთი ტროპიზმი უნიკალურია ჯანმრთელ ადამიანებთან, ან ფსორიაზით დაავადებულ ადამიანებთან შედარებით. S aureus-ის დომინირება AD-ში განპირობებულია აღნიშნული ბაქტერიის ვირულენტულ

ფაქტორებით და ასევე მისი უნარით, აარიდოს თავი AD-ით დაავადებული პაციენტების კანის იმუნიტეტს. *S aureus*-ის ფიბრონექტინს განსაკუთრებული როლი აქვს მე-2 ტიპის ანთებითი პროცესის განვითარების თვალსაზრისით. *S aureus* ასევე გამოიმუშავებს ასევე სუპერანტიგენებს (ენტეროტოქსინებს), რომლებიც აზიანებს კანის ბარიერს და აძლიერებს მე-2 ტიპის ანთებით პროცესს. ისინი ასევე თრგუნავენ ინტერფერონ-გ-ს და სიმსივნური ნეკროზის ფაქტორის გამოიმუშავებას კანში. ორივე ეს ფაქტორი კი მნიშვნელოვანია უჯრედული იმუნური პასუხისათვის ბაქტერიული და ვირუსული ინფექციების წინააღმდეგ. იკვთება ის ფაქტიც, რომ მეთიცილინ-რეზისტენტული *S aureus* (MRSA) წარმოქმნის მნიშვნელოვნად მეტ სუპერანტიგენებს, ვიდრე მეთიცილინ-მგრძნობიარე *S aureus* (MSSA). სტაფილოკოკურმა D ტოქსინმა, შესაძლოა მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანოს და გამოიწვიოს AD ანთებითი პროცესი, გამოწვეული მასტის უჯრედების დეგრანულაციით.

კანის ფლორის დისბიოზი

ჯანსაღი კანის შენარჩუნება დამოკიდებულია მის მიკრობიომზე. კანის ნორმალური ფლორა გვხვდება ეპითელიუმის ზედაპირის მიღმა და მისი იმუნური დაცვის როლს უსვამს ხაზს. ყველაზე უხვადაა ისეთი მიკრობები, როგორებიცაა: *Cutibacterium acnes* (აღრე ცნობილი როგორც *Propionibacterium acnes*), *Corynebacterium* და კოაგულაზა-უარყოფითი *Staphylococcus* (CoNS). AD-ის მქონე პაციენტებს გააჩნიათ კომენსალური ბაქტერიების დეფიციტი, ეს კი ხელს უწყობს *S aureus*-ის ვირულენტობას. კომენსალური ბაქტერიების როლი შემდეგში გამოიხატება: (1) მათი უნარი, მოახდინოს მასპინძლის იმუნური სისტემის მოდულაცია, რათა შეამციროს ანთება და გაზარდოს დაცვა მიკრობული პათოგენებისგან; (2) უნარი, უშუალოდ გაუწიონ კონკურენცია მიკრობულ პათოგენებს, როგორიცაა *S aureus*. აღმოჩნდა, რომ CoNS, *S epidermidis* წარმოქმნის ალფალიპოის მჟავას, რომელსაც შეუძლია, თავიდან აიცილოს ტრავმით გამოწვეული და TLR-3-ით განპირობებული კანის ანთება TLR-2 ურთიერთქმედების საშუალებით. ანთების საწინააღმდეგო თვისების გარდა, *S epidermidis*-ს შეუძლია, დაარეგულიროს კერატინოციტების მიერ ანტიმიკრობული პეპტიდის წარმოება და დაიცვას მიკრობული პათოგენებისგან.

ბაქტერიული ინფექციები

იმპეტიგო, ცელულიტი და კანის აბსცესები ხშირია AD -ით დაავადებულ პაციენტებში. ინფექციების ძირითადი გამომწვევია *S aureus*-ით. კოქსაკით გამოწვეული ხელის გულის იმპეტიგო, როგორც წესი, ხასიათდება გამომშრალი ზედაპირით, რაც მას თაფლისებრ ქერქიან იერს აძლევს და გარშემორტყმულია ერითემატოზული ფუძით იმპეტიგენური დაზიანებები აგრეთვე შეიძლება გამოვლინდეს სითხით სავსე ბუშტუკების სახით (ბულოზური იმპეტიგო). არაჩირქოვანი SSTI-ები მოიცავს ერიზიპელეს და ცელულიტს. ეს ინფექციები, ჩვეულებრივ, იწყება კანის ფოკალურ მიდამოში, მაგრამ შეიძლება სწრაფად გავრცელდეს სხეულის ძირითად ნაწილებზე, როგორიცაა მკლავები, ფეხები, ან სახის არე. ფოკალური ერითემა, შემუპება, სიმბურვალე და მგრძნობელობა ამ ინფექციების დამხასიათებელი ნიშნებია. ასეთ პაციენტებს შეიძლება აღენიშნებოდეთ ცხელება და ბაქტერიემია. ჩირქოვანი SSTI ვლინდება კანის

აბსცესების სახით, რომლებიც შეიძლება იყოს ფლუქტუანტი, კვანძები ან პუსტულები, რომლებიც გარშემორტყმულია ერითემატოზული შეშუპებით. დაზიანების ზოგადი მიზეზია MRSA. გარდა ამისა, SSTI სტაციონარში მყოფ პაციენტებში AD-მა შეიძლება გამოიწვიოს სისტემური გართულებები, რომლებიც მოიცავს ბაქტერიემიას, ოსტეომიელიტს, სეპტიურ ართრიტს ან ბურსიტს, უფრო იშვიათად, ენდოკარდიტს და სტაფილოკოკით დაზიანებულ კანის სინდრომს, რომლის გამომწვევია სტაფილოკოკური ტოქსინები. მუდმივი ცხელება და სპეციფიკური ნიშნები, მათ შორის უსიამოვნო შესახედაობა, ლეთარგია (ბაქტერიემია), ძვლის კეროვანი მგრძნობელობა (ოსტეომიელიტი), სახსრების შეშუპება (სეპტიური ართრიტი/ბურსიტი), გულის შუილი (ენდოკარდიტი) და გავრცელებული დესკვამაცია (სტაფილოკოკური სინდრომი), მუდმივად მაღალი ანთებითი მარკერები, როგორცაა C-რეაქტიული ცილა ან ერითროციტების დალექვის სიჩქარე, კიდევ უფრო ზრდის ამ პათოგენის არსებობის ეჭვს ატოპური დერმატიტის მქონე პაციენტში. MSSA და MRSA თანაბარი პროპორციით იწვევენ ინფექციური გართულებებს (თითოეული 40%) AD-ით ჰოსპიტალიზირებულ ბავშვებში. AD SSTI-ისა და AD-ით გამოწვეული სისტემური დაავადებების მეორე ყველაზე გავრცელებული მიზეზია *Streptococcus pyogenes*. *S aureus*-თან ერთად, მან შესაძლოა, გამოიწვიოს ინფექციები AD-ით დაავადებულ პაციენტებში. კანის ეს ინფექციები ჩვეულებრივ ვლინდება პუსტულებით ან იმპეტიგოთი. დაზიანებები შეიძლება გამოვლინდეს ეროზიების სახით, დახრილი საზღვრებით. AD მძიმე ფორმის მქონე პაციენტებს აქვთ უფრო გენერალიზებული ნიშნები და სიმპტომები. ეს მოიცავს ერითემას, შეშუპებას, გამონაყარს. კვლევების მეტა-ანალიზი გვიჩვენებს, რომ ანტიბიოტიკები პაციენტებში არ აუმჯობესებს AD-ის სიმძიმეს. AD გამწვავების დროს, ანტიბიოტიკების გადაჭარბებული გამოყენების მთავარი პრობლემაა ბაქტერიული რეზისტენტობა და დისბიოზი. თუმცა, არსებობს პაციენტთა ქვეჯგუფი, ვინც AD გამწვავების დროს მიმართავს ანტიბიოტიკებს ინფექციების ან ინფექციური გართულებების პრევენციის მიზნით. AD მძიმე ფორმის მქონე ბავშვებს აღენიშნებათ C-რეაქტიული ცილის და ერითროციტების დალექვის მაღალი დონე.

ვირუსული ინფექციები

EH გამოწვეულია მარტივი ჰერპესის ვირუსული (HSV) ინფექციით, რომელიც AD-ით დაავადებული პაციენტების სიცოცხლისათვის საშიში ინფექციური გართულებაა. ბავშვების თითქმის მესამედი, რომლებიც ჰოსპიტალიზირებულნი არიან AD ინფექციური გართულებების გამო, EH-სთან არის დაკავშირებული. ახალგაზრდა ასაკისა და ფერადკანიანი რასის პოპულაციაში (აფროამერიკელები, აზიელები და ინდიელები) ფიქსირდება EH-ით გამოწვეული ჰოსპიტალიზაციის გაზრდილი რისკი. EH შეიძლება გამოვლინდეს კანის ქავილით, ტკივილით, ვეზიკულების ან ჰემორაგიული ქერქების სახით. სისტემური EH ინფექცია, შესაძლოა, გამოვლინდეს ცხელებით, სისუსტით, ვირემიით და სისტემური გართულებებით, მათ შორისაა კერატოკონიუნქტივიტი, ენცეფალიტი და სეპტიური შოკი. HSV-1-ის ზემოქმედება ზოგად პოპულაციაზე ხშირია. გვხვდება ზრდასრულთა 60%-ში და ბავშვების 20%-ში. AD და EH-ის მქონე პაციენტებს აღენიშნებოდათ ინტერფერონ-გ რეცეპტორ 1-ის ერთნუკლეოტიდიანი

პოლიმორფიზმი და შედეგად ინტერფერონ-გ შემცირებული წარმოება, რამაც შეიძლება ხელი შეუწყოს HSV-1-ზე იმუნური პასუხის დაქვეითებას. AD-ის მქონე პაციენტებში, EH-ის გაცილებით მძიმე ფორმა აქვთ მათ, რომლებსაც აქვთ სისხლის შრატში მაღალი შემცველობის იმუნოგლობულინი E და პერიფერიული ეოზინოფილები, აგრეთვე სხვა ატოპიური დაავადებებისადმი მიდრეკილება, როგორიცაა საკვებისმიერი ალერგია და ასთმა. ატოპური დერმატიტით დაავადებულ პაციენტებს, რომლებსაც აქვთ *S aureus* კანის ინფექციების ანამნეზი, აქვთ EH-ის განვითარების მაღალი რისკი. ასეთ პაციენტებში, კლინიკური დაკვირვებით, EH ხშირად ვითარდება *S aureus* კანის მეორადი ინფექციის პარალელურად. ეგზემა *coxsackium* (EC) გათვალისწინება აუცილებელია EH-ის დიფერენციალურ დიაგნოსტიკაში, რადგან მას შეუძლია გამოავლინოს ფართო ვეზიკულები და კანის ეროზია. EC ვირუსული ინფექციაა, გამოწვეულია კოქსაკის ვირუსებით, რომლებიც მიეკუთვნება ენტეროვირუსების ოჯახს. EC დაავადებულ ზოგიერთ პაციენტს შეიძლება ასევე ჰქონდეს ხელ-ფეხ-პირის დაავადების სიმპტომები, როგორიცაა პირის ღრუს წყლულები და პაპულები ხელებსა და ტერფებზე. სხვა შესაძლო სიმპტომებია - ცხელება, ყელის ტკივილი და დაქვეითებული მადა. EH-სგან განსხვავებით, EC არ არის სიცოცხლისთვის საშიში და მისი მართვა შესაძლებელია AD-ს სტანდარტული მკურნალობით. თუ დიაგნოზი EH-სა და EC-ს შორის გაურკვეველია, ენტეროვირუსული დაზიანების პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია შეიძლება მიღებულ იქნეს 2 ეტიოლოგიის დიფერენცირებით. EC უფრო მეტად ხშირია ბავშვებში, ვიდრე ზრდასრულებში. კონტაგიოზური მოლუსკი (MC) პოქსვირუსების ოჯახს მიეკუთვნება, კონკრეტულად, მოლუსკუმპოქსვირუსების ქვეოჯახს. თუმცა, განსხვავდება ვაქცინიის, ვარიოლას და ჩუტყვავილას ვაქცინით გამოწვეული ვირუსებისგან (Orthopoxvirinae გვარის ვირუსებისგან). კანის ბარიერის დაზიანება ატოპიური დერმატიტის მქონე პაციენტებში იწვევს MC რისკს, ნაკაწრები პროვოცირებს აუტონოკულაციის გზით გავრცელებას. AD დროს, MC ინფექცია დაკავშირებულია FLG LoF-თან. ეგზემა ვაქცინატუმში (EV), AD-ით დაავადებულ პაციენტებისთვის არის სიცოცხლისათვის საშიში ინფექცია, რომელიც გამოწვეულია ჩუტყვავილას ვაქცინაში ცოცხალი ვაქცინიის ვირუსით. 1971 წლიდან, რუტინული ვაქცინაციის შეწყვეტის შედეგად, EV შემთხვევები შემცირდა. იმის გამო, რომ ჩუტყვავილას ვირუსი შეიძლება გამოყენებულ იქნას ბიოტერორისტულ იარაღად, 2002 წლიდან, აშშ ვაქცინაციის ეროვნულ პროგრამაში გათვალისწინებული იქნა აშშ-ს სამხედროების სავალდებულო ვაქცინაცია. ჩუტყვავილის ვაქცინაციას აქვს უკუჩვენება იმ პაციენტებში, რომელთა ანამნეზში ფიქსირდება AD. 2002 წლიდან ავტონოკულაციის გზით გავრცელების რამდენიმე შემთხვევა დაფიქსირდა. ინფიცირებული პაციენტების უმრავლესობა იყო სამხედრო მოსამსახურე, ან მათთან ახლო კონტაქტში მყოფი პირი, ვისაც ჰქონდათ უახლოეს პერიოდში ჩატარებული ჩუტყვავილას ვაქცინაციის ისტორია.

ინფექციების პრევენცია ატოპური დერმატიტის დროს

AD-ის ინფექციის პრევენციული მიდგომები დამოკიდებულია ინფექციებისადმი მიდრეკილების ფაქტორებზე. კანის ყოველდღიური დატენიანება, მნიშვნელოვანია კანის ბარიერის ფუნქციის შესანარჩუნებლად. AD პაციენტებმა ყოველდღე უნდა მიიღონ თბილი წყლის შხაპი/აბაჯანა,

მნიშვნელოვანია, შემშრალეა მოხდეს ნაზად და ადგილობრივად მოხდეს დამატენიანებელი საცხის გამოყენება. დამატენიანებელი საცხის არჩევა უნდა ეფუძნებოდეს პაციენტის ან მშობლის პრეფერენციებსა და გამოცდილებას. ზოგადად, სქელი ან მალამოზე დაფუძნებული დამატენიანებელი (მაგ. ვაზელინი) უკეთესია, ვიდრე საცხი, მხოლოდ კანის ტენიანობის შესანარჩუნებლად. ვაზელინის გამოყენება სასარგებლოა ანტიმიკრობული პეპტიდების რეგულირებისთვის, ბარიერის დიფერენციაციის მარკერების ინდუცირებისთვის, როგორცაა - ფილაგრინი და ინვოლუკრინი. ანთების საწინააღმდეგო სტანდარტული ადგილობრივი მედიკამენტების გამოყენება, მათ შორის ადგილობრივი კორტიკოსტეროიდები (TCS) და ადგილობრივი კალცინურინის ინჰიბიტორების (TCI), აუმჯობესებს კანის ბარიერის ფუნქციებს, გამოწვეული ტრანსეპიდერმული წყლის დაკარგვით. გარდა ამისა, TCS და TCI დაფიქსირდა *S aureus*-ის კოლონიზაციის დაქვეითება. ანთების საწინააღმდეგო ადგილობრივი მკურნალობა დაკავშირებულია AD-ით გამოწვეულ დაზიანებებში მიკრობული მრავალფეროვნების გაზრდით. მიუხედავად იმისა, რომ მრავალმა შემთხვევამ, AD-ის დროს, გამოავლინა კავშირი EH-სა და ანთების საწინააღმდეგო მედიკამენტების გამოყენებას შორის, მულტიცენტრული კვლევებით მისი დადასტურება ვერ მოხერხდა. ავტორებმა დაადგინეს, რომ EH-ის განვითარებასთან TCS, TCI, სისტემური კორტიკოსტეროიდი ან ციკლოსპორინი არ იყო კავშირში. არაკონტროლირებადი AD ანთება სავარაუდოდ არის EH-ის (ან ბაქტერიული ინფექციების) ძირითადი რისკ-ფაქტორი. ამიტომ, აქტიური ინფექციის არარსებობის შემთხვევაში, ანთების საწინააღმდეგო მკურნალობამ AD პაციენტებში უნდა უზრუნველყოს ინფექციებისგან დაცვა. დუპილუმაბი, მონოკლონური ანტისხეული, რომელიც IL-4 რეცეპტორს იყენებს IL-4-ისა და IL-13-ის ეფექტების გასანიტრალეზად, ამცირებს *S aureus* კოლონიზაციას და, EH პლაცებოსთან შედარებით, ზრდის მიკრობულ მრავალფეროვნებას. დაკვირვებები შეესაბამება IL-4-ისა და IL-13-ის დამთრგუნველ ეფექტს კანის ბარიერის ფუნქციებზე, ენდოგენური ანტიმიკრობული პეპტიდების ექსპრესიას, რაც იწვევს AD-ის მქონე პაციენტების გაზრდილ რისკს ინფექციებისადმი. მიმდინარე უპრეცედენტო გლობალურმა პანდემიამ, რომელიც გამოწვეულია მწვავე რესპირატორული სინდრომით, კორონავირუსი 2 (SARS-CoV-2), გააჩინა გარკვეული შემფოთება იმის შესახებ, შეიძლება თუ არა AD-ის სისტემური ანთების საწინააღმდეგო მედიკამენტებმა, კერძოდ, დუპილუმამმა გაზარდოს ვირუსული ინფექციის რისკი. შემთხვევების სერია, ძირითადად იტალიიდან, ჯერჯერობით, გამორიცხავს SARS-CoV-2 ინფექციის გაზრდილ რისკს AD-ით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებიც დუპილუმაბით მკურნალობენ. AD-ის მქონე პაციენტები, რომლებიც იღებენ სისტემურ აგენტებს, მათ შორის, დუპილუმაბს, მათი SARS-CoV-2-ის რისკებისა და შედეგების მონიტორინგისთვის კლინიკისტებისთვის შეიქმნა ვებგვერდი (www.covidderm.org). *S aureus*-ის დეკოლონიზაციის მცდელობები ძირითადად ექსპერიმენტულია. არასაკმარისია მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ განზავებული ქლორის აბაზანა და ანტიბიოტიკები AD დაავადებულ პაციენტებში იწვევს *S aureus* დეკოლონიზაციას. განზავებული ქოლორი არ თრგუნავს *S aureus*-ის ზრდას ან ტოქსინების გამომუშავებას. AD მქონე პაციენტებში, ძმარმჟავა (ვაშლის სიდრი ძმარი) გამოიყენებოდა, როგორც ანტიმიკრობული აბაზანის დანამატი, თუმცა მისი ეფექტურობა, დათრგუნოს *S aureus* დადგენილი არ არის. სხვა კვლევამ აჩვენა, AD-ით დაავადებულ პაციენტებში, 0,5% ძმარმჟავას ყოველდღიურმა აბაზანამ

14 დღის განმავლობაში, არ გააუმჯობესა კანის ბარიერული ფუნქცია ან მჟავიანობა, ისევე როგორც ჩვეულებრივმა წყლის აბაზანამ. პირიქით, ზოგიერთ პაციენტში, დაფიქსირდა კანის გაღიზიანება. ამერიკის ინფექციურ დაავადებათა საზოგადოებამ, 2011 წელს, MRSA-ის მორეციდივე SSTI-ის მართვისთვის გაიდლაინები გამოაქვეყნა. მსგავსი პრინციპები ვრცელდება AD-ის მორეციდივე SSTI-ის მართვაზე. AD გამოწვეული ინფექციური გართულებების გამო, ჰოსპიტალიზებულ AD-ით დაავადებული ბავშვების 20%-ს ჰქონდათ ინვაზიური ბაქტერიული ინფექციები. პაციენტებს, რომლებსაც აქვთ სისტემური დაავადების ნიშნები და სიმპტომები, რეკომენდებულია ჰოსპიტალიზაცია და ემპირიული ინტრავენური ანტიბიოტიკებით მკურნალობა. ანტიბიოტიკების ემპირიულმა სქემამ უნდა უზრუნველყოფს *S aureus*-ის დაფარვა, რადგან აღნიშნული AD-ის ყველაზე ხშირად იდენტიფიცირებული ბაქტერიული პათოგენია. კრიტიკული პაციენტებისთვის MRSA და MSSA ვანკომიციინითა და ანტისტაფილოკოკური ბეტა-ლაქტამაზით დაფარვა მიზანშეწონილია, რადგან ვანკომიციინი უფრო ნაკლებად ეფექტურია, ვიდრე ნაფცილინი ან პირველი თაობის ცეფალოსპორინები სერიოზული MSSA ინფექციების სამკურნალოდ. მძიმე, მაგრამ სიცოცხლისთვის ნაკლებად საშიში ინფექციების შემთხვევაში, შესაძლებელია, ვანკომიციინის ცალკე გამოყენება, როგორც ემპირიული თერაპია. აგრეთვე, კლინდამიციინი, თუ არ არსებობს ენდოვასკულარული ინფექციის საფრთხე. *S aureus*-ით გამოწვეული ბაქტერიემია თავდაპირველად მოითხოვს ბაქტერიციდული ინტრავენური აგენტის გამოყენებას. MRSA-სთვის ვანკომიციინი ერთ-ერთი შერჩეული მედიკამენტია, როგორც ცეფაზოლინი და ნაფცილინი. თუმცა, ნაფცილინმა შესაძლოა, გამოიწვიოს ვენების შეშუპება. თერაპიის ხანგრძლივობა, საჭიროა, განისაზღვროს კლინიკური პასუხის მიხედვით, მაგრამ, როგორც წესი, რეკომენდებულია 7-დან 14 დღემდე. ინფექციური ენდოკარდიტი AD-ის იშვიათი გართულებაა. რეკომენდებულია გულის შუილის ფრთხილი აუსკულტაცია. AD-ის მქონე პაციენტები, რომელთაც არ აღენიშნებათ კანის ჩირქოვანი გართულება, ბეტა-ლაქტამური ანტიბიოტიკი, რომელიც მოიცავს როგორც *S aureus*-ს, ასევე b-ჰემოლიზურ სტრეპტოკოკებს (მაგ., ცეფაზოლინი ან ცეფაღლიქსინი) შეიძლება იყოს საკმარისი კლინიკური პასუხი, რა თქმა უნდა, ადგილობრივი ეპიდემიოლოგიისა და რეზისტენტობის ნიმუშების გათვალისწინებით. როგორც ბავშვებში, ასევე ზრდასრულებში, MRSA კანის ინფექციებისთვის, კლინდამიციინი, დოქსიციკლინი, ტრიმეტოპრიმ-სულფამეთოქსაზოლი და ლინზოლიდი ყველა მისაღები პერორალური ვარიანტია. აღსანიშნავია, რომ კლინდამიციინის რეზისტენტობის მაჩვენებლები მატულობს როგორც MRSA-ს, ასევე MSSA-ს შორის, როგორც ადგილობრივ დონეზე, აგრეთვე რეგიონალური მასშტაბით. AD-ით მქონე პაციენტები მცირე, ლოკალიზებული კანის ინფექციით, როგორიცაა იმპეტიგო, შეიძლება მკურნალობდნენ ადგილობრივი მუპიროცინის მალამოებით. თერაპიის ხანგრძლივობა, ჩვეულებრივ, მერყეობს 5-დან 10 დღემდე, კლინიკური პასუხის შესაბამისად. EH-ის საექმო გარემოების გამო, უნდა მოხდეს დაზიანებული HSV პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის გადაცემა. თუმცა, HSV ტესტის შედეგების მოლოდინის გამო, არ უნდა შეჩერდეს სისტემური ანტივირუსული საშუალებებით მკურნალობა. EH-თან ერთდოულად *S aureus*-ით გამოწვეული ინფექციის დროს, გასათვალისწინებელია ანტი *S aureus* ანტიბიოტიკით მკურნალობა. EH პაციენტებისთვის არ არსებობს ფორმალური გაიდლაინები ანტივირუსული საშუალებებით

მკურნალობის უპირატესობასა და/ან ჰოსპიტალიზაციასთან დაკავშირებით. 1 წელზე ნაკლები ასაკის პაციენტებისთვის, სისტემური დაავადებების ნიშნებით, გასათვალისწინებელია აციკლოვირის პარენტერალური მიღება. ცხელებასა და მსუბუქ სისტემურ სიმპტომებს ხშირად თან ახლავს ლორწოვანი HSV ინფექციები, განსაკუთრებით, საწყისი ეპიზოდის დროს. კლინიკური გაუმჯობესების შემდეგ, თერაპიის კურსის დასასრულებლად, მიზანშეწონილია, პერორალურ საშუალებებზე გადასვლა. მსუბუქ შემთხვევებში, პერორალური აციკლოვირი, შეიძლება ასოცირებული იყოს სწრაფი შეხორცების პროცესთან, ტკივილის შემსუბუქებასთან. ვალაცკლოვირის, აციკლოვირის L-ვალისლ ესტერების პროპრეპარატს, გააჩნია 3-5-ჯერ მეტი ბიოშეღწევადობა, ვიდრე პერორალურ აციკლოვირს. ადგილობრივ ანტივირუსულ საშუალებებს არ აქვთ შესამჩნევი სარგებელი EH-ით დაავადებულ პაციენტებში. პაციენტებმა, რომლებსაც აღენიშნებათ პერპეტუარი დაზიანებები თვალის ან თვალის გარშემო არეში, სწრაფად უნდა მიმართონ ოფთალმოლოგს. იშვიათ შემთხვევებში, EH გართულებად, შესაძლოა, გამოვლინდეს HSV მენინგოენცეფალიტი, რომლის მკურნალობა უნდა მოხდეს აციკლოვირის ინტრავენური ხანგრძლივი კურსით და მკურნალობის პროცესში ინფექციონისტთან ერთად, აუცილებელია ჩაერთოს ნევროლოგიც. AD-ის მორეციდივე EH-ის დროს, პაციენტებს შეუძლიათ, ისარგებლონ ხანგრძლივი სუპრესიული თერაპიით. მიმდინარე თერაპიის საჭიროება, აუცილებელია, შეფასდეს ხელახლა 6-დან 12 თვემდე ასაკობრივ ჯგუფში. EH-ის დროს, აციკლოვირის მიმართ რეზისტენტობის განვითარება იშვიათია, თუმცა რეციდიული EH-ის ან EH-ის ხშირი შემთხვევების დროს, მიუხედავად სუპრესიული თერაპიისა, აციკლოვირის რეზისტენტული HSV იზოლატები ასევე მდგრადია ვალაცკლოვირის მიმართ. EC-ის მკურნალობა ხელს უწყობს კანის რუტინულ მოვლას, AD მკურნალობის გაგრძელებას. MC კეთილთვისებიანია და უმეტეს შემთხვევაში, რეკომენდებულია დაკვირვება. ინფექციის გავრცელების თავიდან ასარიდებლად, აუცილებელი, ნაკაწრების მინიმუმამდე შემცირება. აღნიშნული მოიცავს კანის ყოველდღიურ მოვლას და ანთების საწინააღმდეგო მკურნალობას. დამამშვიდებელი, სწრაფი მოქმედების ანტიჰისტამინური საშუალებებით ნაკაწრების დამუშავება სასარგებლოა ძილის წინ. მკურნალობა, როგორცაა კიურეტაჟი, კრიოთერაპია, სალიცილის მჟავა, იმიქიმოდი და კანტარიდინი, ასოცირდება ტკივილთან, ნაწიბურების წარმოქმნის რისკთან. ბოლო პერიოდის რანდომიზებულმა, პლაცებოზე დაფუძნებულმა კვლევამ, პედატრიული MC-ის სამკურნალოდ კანტარიდინის გამოყენების ეფექტურობა აჩვენა. EV მიმართ ექვის გაზრდილი ინდექსი AD-ის მქონე პაციენტებში, პუსტულ-ვეზიკულური გამონაყარის შეფასებისას, გასათვალისწინებელია, მჭიდრო კონტაქტი იმ სამხედრო პერსონალთან, რომელთაც ანამნეზში უფიქსირდებათ უახლეს პერიოდში ჩატარებული ვაქცინაცია. საექვო შემთხვევების დროს, უნდა ეცნობოს დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრის გადაუდებელ ოპერაციულ განყოფილებას, რომ მოხდეს დაავადების დიაგნოსტიკა და მართვა.

კვლევის მიზანი

წინამდებარე კვლევის მიზანს წარმოადგენს ატოპური დერმატიტის განვითარებაში ბაქტერიული, ვირუსული და სოკოვანი ინფექციების წვლილის შესწავლა და ამ ინფექციების განვითარების ხელშემწყობი რისკ-ფაქტორების გამოვლენა .

კვლევის ამოცანებია :

1. ატოპური დერმატიტის კვლევების კრიტიკული ანალიზი
2. პედიატრიულ (<18 წლ) პაციენტებში ინფექციური აგენტების (ბაქტერიული , ვირუსული და სოკოვანი) არსებობის დადგენა და მათი პრევალენტობის განსაზღვრა შესწავლილ პოპულაციაში.
3. ეკზემის ინფექციური და არაინფექციური ვარიანტების ერთმანეთთან შედარება პაციენტის სხვა ფაქტორების (სქესი , ასაკი, თანმხლები დაავადებები , მკურნალობის ისტორია და ა.შ) გათვალისწინებით.
4. შერჩეულ პაციენტებში სხვადასხვა ჯგუფის ალერგენების მიმართ ჰიპერმგრძნობელობის პროფილების შესწავლა

ნაშრომის აპრობაცია

სადისერტაციო ნაშრომის ფრაგმენტები მოხსენიებულია მე7 კონფერენციაზე - INDERCOS, international dermatology and cosmetology congress.

ასევე გაკეთებულია შემდეგი პუბლიკაციები:

- 1) Infectious vs non-infectious atopic dermatitis – different patterns of causative agents and risk-factors / Ketevan Khishtovani, George Kamkamidze / Global Journal of Research Analysis, 2022 October (in press).
- 2) Risk-factors of the infection-associated atopic dermatitis / George Kamkamidze, Ketevan Khishtovani, Neli Topuridze, Maia Butsashvili / Allergy (European Journal of Allergy and Clinical Immunology), 2022. Volume 77, Issue 10 (in press).

კვლევის მეთოდოლოგია

სულ შევისწავლეთ 392 პედიატრიული პაციენტის მონაცემები, რომელთა კლინიკური სიმპტომებით აღენიშნებათ ატოპური დერმატიტის (ეგზემის) არსებობა. კვლევის დიზაინი იყო ჯვარედინ-სექციური კვლევის მეთოდი.

თითოეული პაციენტისთვის სამედიცინო ისტორიიდან სპეციალური კითხვარის გამოყენებით ვახდენდით დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მონაცემების ამოკრეფას. ყველა პაციენტისთვის კანის ანაფხეკის გამოკვლევა ხორციელდებოდა ბაქტერიული, სოკოვანი და ვირუსული გამომწვევების გამოსავლენად. ვერური სისხლის კვლევა ხორციელდება ალერგენების ნაკრების (პანელების) მიმართ ორგანიზმის ჰიპერმგრძნობელობის დასადგენად.

მონაცემთა შეყვანა და სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა სტატისტიკური პაკეტის SPSS 23.0 ვერსიის საშუალებით. გამოსავალი ცვლადი იყო ინფექციის არსებობა/არარსებობა (ორი ჯგუფი) და ყველა დანარჩენი შესწავლილი ფაქტორი გაანალიზებული იყო ამ გამოსავალ ცვლადთან მიმართებაში.

კვლევისთვის ვიყენებდით სპეციალურად შემუშავებულ კითხვარს, რომელიც მოიცავს შემდეგ პუნქტებს შესაბამისი რისკ-ფაქტორების შესწავლისთვის:

1. ასაკი და სქესი
2. საცხოვრებელი ადგილი (ქალაქი/ სოფელი/რეგონი)
3. დიეტა (ადრეულ ასაკში - ბუნებრივი/ხელოვნური/ შერეული: მოზრდილ ასაკში - ხორცის შემცველი , ვეგეტარიანული, სამარხვო და სხვ.)
4. სხეულის მასის ინდექსი, ფიზიკური დატვირთვის ინტენსივობა, სიგარეტის მოხმარება (თვითონ ან/და ოჯახში)
5. ეკონომიკური მდგომარეობა, გარემოს ჰიგიენური მდგომარეობა, შინაური ცხოველები
6. პარაზიტული ინფექციები და ვაქცინაცია
7. ანტიბიოტიკების გამოყენების ისტორია
8. პრე - და პრობიოტიკების გამოყენების ისტორია

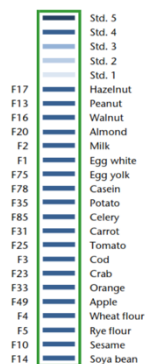
ყველა პაციენტისთვის კანის ანაფხეკის გამოკვლევა განხორციელდა ბაქტერიოლოგიური (ბაქტერიული და სოკოვანი გამომწვევებისთვის) და მოლეკულური (პოლიმერაზულ-ჯაჭვური რეაქციაზე დაფუძნებული ანალიზი ვირუსული გამომწვევებისთვის) მეთოდების გამოყენებით. ალერგოტესტები ჩატარდა ვენური სისხლის კვლევის საფუძველზე 20 ალერგენის პანელის მიმართ ან უფრო გაღრმავებული ტესტირების აუცილებლობის შემთხვევაში - 300 ალერგენის პანელის მიმართ. ორივე ტექნოლოგია დაფუძნებული იყო ალერგენ-სპეციფიური “ე “ იმუნოგლობულინის (IgE) რაოდენობრივ განსაზღვრაზე (ნახ 1.).

ნახ 1. ალერგენების მიმართ სენსიბილიზაციის შესწავლის მეთოდების გრაფიკული გამოსახულებები

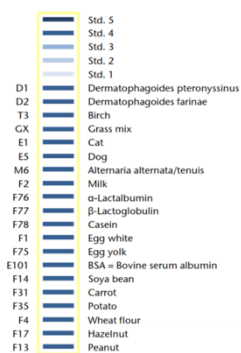


RIDA qLine ალერგოპანელები

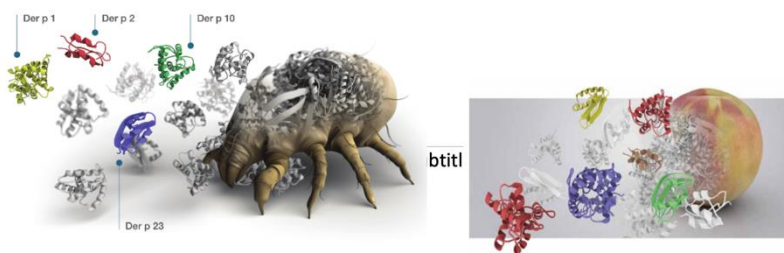
კვებითი პანელი



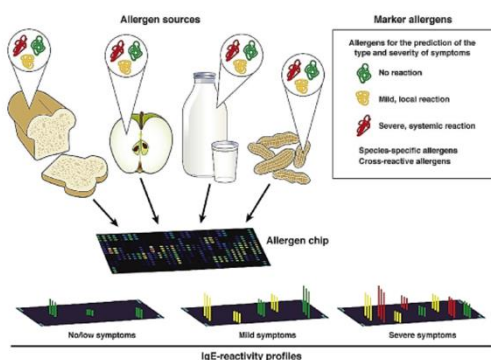
პედატრიული პანელი



მოლეკულური ალერგოგნოსტიკა



ალერგენების სპექტრის ასოციაცია ალერგიული რეაქციის სიმძიმესთან



მიღებული შედეგები

კვლევის ფარგლებში მოპოვებულ იქნა 392 პაციენტის მონაცემი. თითოეული პაციენტის მონაცემი შეყვანილია პროგრამა SPSS ის შაბლონით შექმნილ მონაცემთა ბაზაში.

ჩატარდა მონაცემების უნივარიაციული და ბივარიაციული ანალიზი. გამოყენებული იყო ხი-კვადრატ სტატისტიკური ტესტი. სტატისტიკური სარწმუნოების დონედ განისაზღვრა $P < 0.05$.

ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია სქესთან

ეგზემის გავრცელება სქესთან არის ასოცირებული: ზოგადად არაინფექციური ატოპური დერმატიტი მნიშვნელოვნად უფრო ხშირად გვხვდება გოგონებში, თუმცა ინფექციით განპირობებული ფორმის შემთხვევაში მნიშვნელოვანი განსხვავება არ ფიქსირდება.

სქესი	ინფექციური ეგზემა	არაინფექციური ეგზემა	სტატისტიკური სარწმუნოება p	შანსთა თანაფარდობა OR	95% სანდოობის ინტერვალი 95% CI
მდედრ.	67 (55.4%)	204 (75.3%)	<0.01	1.96	1.27-3.03
მამრ.	54(44,6%)	67(24.7%)			

ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ოჯახში ალერგიის ისტორიის არსებობასთან

არაინფექციური ატოპური დერმატიტი მნიშვნელოვნად არის განპირობებული ადამიანის გენეტიკური პროფილით. ამაზე მეტყველებს მისი სტატისტიკურად სარწმუნო ასოციაცია ოჯახის წევრებს შორის ალერგიული დაავადებების არსებობასთან. ინფექციური გენეზის ეგზემის შემთხვევაში ოჯახში ალერგიის არსებობას თანაბარი პროცენტული წილი უკავია.

ალერგია ოჯახის წევრებში	ინფექციური ეგზემა	არაინფექციური ეგზემა	სტატისტიკური სარწმუნოება p	შანსთა თანაფარდობა OR	95% სანდოობის ინტერვალი 95% CI
აღინიშნება	59 (48.7%)	201 (74.2%)	< 0.001	3.0	1.92 – 4.72
არ აღინიშნება	62 (51.3%)	70 (25.8%)			

ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია საცხოვრებელ ადგილთან

ინფექციური ეგზემის უპირატესი გავრცელება აღინიშნება სოფლის პოპულაციაში, მაშინ როდესაც არაინფექციური ეგზემა მნიშვნელოვნად უფრო მეტად გავრცელებულია ქალაქის პოპულაციაში.

საცხოვრებელი ადგილი	ინფექციური ეგზემა	არაინფექციური ეგზემა	სტატისტიკური სარწმუნოება p	შანსთა თანაფარდობა OR	95% სანდოობის ინტერვალი 95% CI
ქალაქი	80 (66.1%)	228 (84.1%)	< 0.001	2.71	1.64 – 4.47
სოფელი	41 (33.9%)	43 (15.9%)			

ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ანტიბიოტიკების ხშირ გამოყენებასთან

ანტიბიოტიკების ხშირი გამოყენებაც ასევე დაკავშირებულია ინფექციური გენეზის ეგზემის განვითარების გაზრდილ რისკთან.

ანტიბიოტიკების გამოყენება	ინფექციური ეგზემა	არაინფექციური ეგზემა	სტატისტიკური სარწმუნოება p	შანსთა თანაფარდობა OR	95% სანდოობის ინტერვალი 95% CI
საშუალოდ 2-ჯერ და მეტად წელიწადში	32 (26.4%)	37 (13.7%)	< 0.001	2.27	1.32 – 3.87
საშუალოდ 1-ელ და ნაკლებად წელიწადში	89 (73.6%)	234 (86.3%)			

ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ეკონომიკურ სტატუსთან

ოჯახის დაბალი ეკონომიკური სტატუსი ასოცირებულია ინფექციური ეგზემის უფრო მაღალ გავრცელებასთან, მაშინ როდესაც, არაინფექციური ატოპური დერმატიტი უფრო ხშირად გვხვდება მაღალი ეკონომიკური სტატუსის ოჯახებში.

ოჯახის ეკონომიკური სტატუსი	ინფექციური ეკზემა	არაინფექციური ეკზემა	სტატისტიკური სარწმუნოება P	შანსთა თანაფარდობა OR	95% სანდოობის ინტერვალი 95% CI
საშუალოდ < 1000 ლარი თვეში	65 (53.7%)	93 (34.3%)	< 0.001	2.22	1.43 – 3.44
საშუალოდ > 1000 ლარი თვეში	56 (46.3%)	178 (65.7%)			

ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ალერგიის დონის ლაბორატორიულ მაჩვენებელთან

ლაბორატორიულად დადასტურებული ალერგია (სისხლში საერთო IgE მაღალი დონე) ასოცირებულია ორივე - ინფექციური და არაინფექციურ გენეზის ეკზემის არსებობასთან, თუმცა არაინფექციური ვარიანტის შემთხვევაში მომატებული მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო ხშირად გვხვდება.

IgE დონე	ინფექციური ეკზემა	არაინფექციური ეკზემა	სტატისტიკური სარწმუნოება P	შანსთა თანაფარდობა OR	95% სანდოობის ინტერვალი 95% CI
> 100 U/ml	76 (62.8%)	202 (74.5%)	< 0.05	1.73	1.09-2.74
< 100 U/ml	45 (37.2%)	69 (25.5%)			

ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ალერგიის პროფილთან

ალერგენების პროფილების კვლევით ვლინდება, რომ ინფექციური გენეზის ატოპური დერმატიტი უფრო ხშირად ასოცირებულია ინჰალაციური ალერგენების მიმართ ორგანიზმის სენსიბილიზაციასთან, მაშინ როდესაც, არაინფექციური ეკზემა უპირატესად კვებითი ალერგენების მიმართ სენსიბილიზაციასთანაა ასოცირებული.

ალერგიის პროფილი	ინფექციური ეკზემა	არაინფექციური ეკზემა	სტატისტიკური სარწმუნოება P	შანსთა თანაფარდობა OR	95% სანდოობის ინტერვალი 95% CI
ინპალაციური ალერგენები	71 (72.5%)	82 (43.4%)	< 0.001	3.42	2.02-5.86
კვებითი ალერგენები	27 (27.5%)	107 (56.6%)			

ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ხშირ რესპირატორულ ინფექციებთან

ხშირი რესპირაციული ინფექციები პირდაპირპროპორციულ კორელაციაშია ინფექციურ ეკზემის უფრო მაღალ გავრცელებასთან.

რესპირატორული ინფექციების სიხშირე	ინფექციური ეკზემა	არაინფექციური ეკზემა	სტატისტიკური სარწმუნოება P	შანსთა თანაფარდობა OR	95% სანდოობის ინტერვალი 95% CI
2-ჯერ და მეტად წელიწადში	34 (34.7%)	42 (22.2%)	< 0.05	1.85	1.08-3.19
< 2-ჯერ წელიწადში	64 (65.3%)	147 (77.8%)			

დასკვნები

ეკზემის გავრცელება სქესთან არის ასოცირებული: ზოგადად არაინფექციური ატოპური დერმატიტი მნიშვნელოვნად უფრო ხშირად გვხვდება გოგონებში, თუმცა ინფექციით განპირობებული ფორმის შემთხვევაში მნიშვნელოვანი განსხვავება არ ფიქსირდება.

• არაინფექციური ატოპური დერმატიტი მნიშვნელოვნად არის განპირობებული ადამიანის გენეტიკური პროფილით. ამაზე მეტყველებს მისი სტატისტიკურად სარწმუნო ასოციაცია ოჯახის წევრებს შორის ალერგიული დაავადებების არსებობასთან. ინფექციური გენეზის ეკზემის შემთხვევაში ოჯახში ალერგიის არსებობას თანაბარი პროცენტული წილი უკავია.

• ინფექციური ეკზემის უპირატესი გავრცელება აღინიშნება სოფლის პოპულაციაში, მაშინ როდესაც

არაინფექციური ეკზემა მნიშვნელოვნად უფრო მეტად გავრცელებულია ქალაქის პოპულაციაში.

•ოჯახის დაბალი ეკონომიკური სტატუსი ასოცირებულია ინფექციური ეკზემის უფრო მაღალ გავრცელებასთან, მაშინ როდესაც, არაინფექციური ატოპური დერმატიტი უფრო ხშირად გვხვდება მაღალი ეკონომიკური სტატუსის ოჯახებში.

•ხშირი რესპირაციული ინფექციები პირდაპირპროპორციულ კორელაციაშია ინფექციურ ეკზემის უფრო მაღალ გავრცელებასთან.

•ანტიბიოტიკების ხშირი გამოყენებაც ასევე დაკავშირებულია ინფექციური გენეზის ეკზემის განვითარების გაზრდილ რისკთან.

•ლაბორატორიულად დადასტურებული ალერგია (სისხლში საერთო IgE მაღალი დონე) ასოცირებულია ორივე - ინფექციური და არაინფექციურ გენეზის ეკზემის არსებობასთან, თუმცა არაინფექციური ვარიანტის შემთხვევაში მომატებული მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო ხშირად გვხვდება.

ალერგენების პროფილების კვლევით ვლინდება, რომ ინფექციური გენეზის ატოპური დერმატიტი უფრო ხშირად ასოცირებულია ინჰალაციური ალერგენების მიმართ ორგანიზმის სენსიბილიზაციასთან, მაშინ როდესაც, არაინფექციური ეკზემა უპირატესად კვებითი ალერგენების მიმართ სენსიბილიზაციასთანაა ასოცირებული.

კვლევის სამეცნიერო სიახლე და პრაქტიკული ღირებულება

კვლევის სამეცნიერო ღირებულებას განსაზღვრავს ეპიდემიოლოგიური კვლევის საფუძველზე იმ რისკ-ფაქტორების შედარებითი ანალიზი, რომლებიც ხელს უწყობს ერთის მხრივ ინფექციასთან ასოცირებული და მეორეს მხრივ ინფექციისაგან დამოუკიდებელი ეკზემის განვითარებას.

ატოპური დერმატიტის სხვადასხვა ფორმების განვითარების რისკ-ფაქტორების იდენტიფიცირება მნიშვნელოვანია საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის კუთხით ამ მნიშვნელოვანი პათოლოგიის საწინააღმდეგო ოპტიმალური დიაგნოსტიკური, სამკურნალო და პრევენციული პროგრამების შემუშავებისათვის.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

რისკ-ფაქტორები, რომლებიც ასოცირებულია ინფექციებთან დაკავშირებული ატოპური დერმატიტის განვითარებასთან, მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული ამ დაავადების გავრცელების შემცირებისკენ მიმართული პრევენციული პროგრამების შემუშავების დროს.

ეკზემის მზარდი გავრცელების შეჩერების კუთხით მნიშვნელოვანია მისი ქვესახეობების იდენტიფიცირება და აღნიშნული ქვესახეობების საწინააღმდეგო სპეციფიკური ღონისძიებების შემუშავება.

აუცილებელია საზოგადოებრივი ჯანდაცვის პროგრამების ფარგლებში გათვალისწინებული იყოს იმ ინფექციური პათოგენების იდენტიფიცირების თანამედროვე მეთოდების დანერგვა, რომლებიც განაპირობებენ ეკზემის განვითარებას. ინფექციური აგენტის დრული გამოვლენა ატოპური დერმატიტის პრევენციის, დორული მკურნალობის და გართულებების თავიდან აცილების ეფექტური საშუალებაა.

აუცილებელია, ეკზემის გავრცელების საწინააღმდეგო პროგრამების შემუშავების დროს მულტიდისციპლინარული მიდგომის გათვალისწინება, რაშიც მოიაზრება დაავადების ინფექციური პროფილის გათვალისწინებაც, რაც გააუმჯობესებს ატოპური დერმატიტის, ამ კომპლექსური და საზოგადოებრივი ჯანდაცვისათვის მნიშვნელოვანი პრობლემის გადაჭრის შესაძლებლობებს

დისერტაციის თემაზე გაკეთებული მოხსენებებისა და გამოქვეყნებული სამეცნიერო შრომების სია:

მოხსენებები:

- 1) Ketevan Khishtovani, George Kamkamidze. Infections associated with eczema . INDERCOS - International Dermatology and Cosmetology Congress. 11-13 March 2022.
- 2) George Kamkamidze, Ketevan Khishtovani, Neli Topuridze, Maia Butsashvili Risk-factors of the infection-associated atopic dermatitis // Poster Presentation at the Annual Hybrid Congress of the European Academy of allergy and Clinical Immunology, 1-4 July, 2022, Prague, Czech Republic.

პუბლიკაციები:

- 1) Ketevan Khishtovani, George Kamkamidze. Infectious vs non-infectious atopic dermatitis – different patterns of causative agents and risk-factors / Global Journal of Research Analysis, October 2022 (in press).
- 2) George Kamkamidze, Ketevan Khishtovani, Neli Topuridze, Maia Butsashvili. Risk-factors of the infection-associated atopic dermatitis / Allergy (European Journal of Allergy and Clinical Immunology), 2022. Volume 77, Issue 10 (in press).



University of Georgia
School of Health Sciences
Doctoral Program: Public Health

with a right of manuscript

Ketevan Khishtovani

Study of risk factors for the development of atopic dermatitis associated with infectious agents

The thesis submitted for the academic degree of Doctor of Public Health

Dissertation bullet journal
(Specialty – 0904 – Public Health)

Tbilisi

2022

The thesis has been completed at the School of Health Sciences of the University of Georgia.

Composition of the Dissertation Committee:

Chairman: Vasil Tkeshelashvili

Scientific supervisor: George Kamkamidze, MD, PhD, Professor

Internal expert: Temur mikeladze, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

External expert :Ia pantsulaia, Doctor of medical Sciences, Associate professor

External expert :.Neli Topuridze , Doctor of medical Academic , Professor

Dissertation defense will be conducted at 31th of October,2022 At 15:00 o'clock.

The dissertation can be viewed in the library of the University of Georgia, the dissertation bulletin has been sent at 7th of October, , 2022.

**Secretary of the Dissertation Committee, manager of doctoral level and qualification theses:
Natia Manjikashvili.**

Actuality of the topic:

Atopic dermatitis (AD) is the most common chronic inflammatory skin disease that affects both children and adults with a prevalence of up to 18% and 7%, respectively. Patients with AD and their caregivers experience decreased quality of life, including disruption in daily activities at school and at work, sleep disturbance, depression, and anxiety. In addition to these complications, patients with AD are at increased risk for infections. The prevalence of cutaneous and systemic infections in patients with AD is significantly higher than those without AD. Infectious complications of AD include skin and soft tissue infections (SSTI), eczema herpeticum (EH), bacteremia,

osteomyelitis, septic arthritis, and endocarditis. These complications lead to significant financial burden on the health care system. The main factors associated with the development of AD are summarized below.

Skin Barrier Defects

AD is inherently associated with skin barrier defects, as measured by trans-epidermal water loss. Patients with AD have a significantly thinner stratum corneum owing to a lack of terminal keratinocyte differentiation. As a result of skin barrier abnormalities, AD is associated with increased trans-epidermal water loss, which is greatest in the patients with most severe AD. The molecular basis for skin barrier defects is due to a deficiency in proteins and lipids with barrier functions including filaggrin, involucrin, claudins, ceramides, cholesterol, and free fatty acids.

The filaggrin gene loss-of-function (*FLG* LoF) was the first evidence for the genetic basis of skin barrier defects in AD. *FLG* LoF leads to decreased skin hydration and renders AD susceptible to environmental insults including allergens and pathogens. In healthy skin, filaggrin is broken down into hygroscopic amino acids, including urocanic acid and pyrrolidone carboxylic acid, which maintain the acidic pH of the stratum corneum. The acidic environment in healthy skin decreases the expression of 2 staphylococcal surface proteins, clumping factor B and fibronectin-binding protein, which bind to host proteins cytokeratin 10 and fibronectin, respectively. Defects in filaggrin expression leads to decreased urocanic acid and pyrrolidone carboxylic acid levels and a rise in pH, which favors *Staphylococcus aureus* proliferation. *FLG* LoF is associated with early-onset AD and is present in approximately 25% to 30% of patients with AD of European and Asian descent. A more recent study using a newer sequencing method (massively parallel sequencing) also found a relatively high prevalence (15.3%) of *FLG* LoF among African American children with AD. This prevalence is significantly higher than the 5.8% that was previously reported. Patients with AD with *FLG* LoF had a 7-times higher risk of having 4 or more episodes of skin infections requiring antibiotics within 1 year than patients with AD without *FLG* LoF. *FLG* LoF also confers a significantly higher risk for EH in patients with AD. Lipids in the stratum corneum of patients with AD have been found to differ substantially in composition from those of healthy individuals. Patients with AD have decreased expression of fatty acid elongates that contribute to observed changes in skin lipids and interleukin (IL)-4 and IL-13, having an inhibitory effect on these enzymes. In addition to physical barrier defects, AD is also known to have a deficient chemical barrier that comprises innate defense molecules including b-defensin 2 and cathelicidin.

Immune Dysregulation

Keratinocytes are skin epithelial cells that contribute to the barrier functions and immune response. In patients with AD, keratinocytes produce an increased amount of thymic stromal lymphopoietin, IL-33, and IL-25, which activate innate lymphoid cells 2 (ILC2) to produce type 2 cytokines, including IL-4, IL-5, and IL-13. IL-4 and IL-13 have been indicated to suppress keratinocyte expression of antimicrobial peptides and skin barrier functions, thus predisposing patients with AD to have increased skin infections. In addition to keratinocytes, endothelial cells, macrophages, mast cells, and basophils are other cellular sources of IL-33. IL-33 is stored

performed in the nucleus of these cells and produced readily to exert its inflammatory effects. It attaches to its receptor (ST2) on ILC2 to activate the production of IL-5 and IL-13. IL-25 acts on both ILC2 and T cells by attaching to its receptor, IL-17RB. In combination with IL-33 and thymic stromal lymphopoietin, it enhances the proliferation and cytokine expression by ILC2. Both IL-33 and IL-25 are highly expressed in AD lesions. Defects in dendritic cells also contribute to increased infections in AD. Both myeloid and plasmacytoid dendritic cells in patients with AD produced significantly less interferon- α . Toll-like receptor-2 (TLR-2)-sensing of *S aureus* by Langerhans cells and inflammatory dendritic epidermal cells has also been found to be impaired in patients with AD. Natural killer cells have recently been found to be deficient in patients with AD. This deficiency may also contribute to increased type 2 inflammation owing to a potential counter-regulatory mechanism between the natural killer cells and type 2 inflammation.

The role of infection agents

Up to 90% of patients with AD are colonized with *S aureus*. This predominance of *S aureus* is unique to AD, as compared with healthy individuals and patients with another chronic inflammatory skin disease, psoriasis. The predominance of *S aureus* in AD may be attributed to the virulence factors of this bacteria and its ability to evade the cutaneous immunity of patients with AD. *S aureus* fibronectin has a special affinity for type 2 inflammation. In addition, *S aureus* produces enterotoxins (superantigens) that are known to break down the skin barrier and enhance type 2 inflammation. Superantigens also down-regulate the cutaneous production of interferon- γ and tumor necrosis factor- α , both of which are important mediators of cellular immunity against bacterial and viral infections. Methicillin-resistant *S aureus* (MRSA) has been found to produce significantly more superantigens than methicillin-sensitive *S aureus* (MSSA). Both superantigens and another staphylococcal toxin, the “a” toxin, may contribute to keratinocyte apoptosis and barrier defects in AD. Staphylococcal δ toxin may also contribute to AD inflammation by inducing mast cell degranulation.

Bacterial Infections

Impetigo, cellulitis, and skin abscesses are common SSTIs in AD. The most common cause of these infections is *S aureus*. Impetigo typically presents with oozing serum that has dried up, giving it a honey-crusted appearance surrounded by an erythematous base. Impetiginous lesions may also present with fluid-filled blisters (bullous impetigo), which may be mistaken for EH. No purulent SSTIs include erysipelas and cellulitis. These infections usually start in a focal skin area but may spread rapidly to cover the major parts of the body such as the arms, legs, trunk, or face. Focal erythema, swelling, warmth, and tenderness are signs of these infections. These patients may experience fever and bacteremia. Purulent SSTI presents as skin abscesses, which may be fluctuant or non-fluctuant nodules or pustules surrounded by an erythematous swelling. The lesions may be tender and warm. MRSA is a common cause of these lesions. In addition, SSTI in patients with AD may lead to systemic complications, which include bacteremia, osteomyelitis, septic arthritis, or bursitis, and, more rarely, endocarditis

and staphylococcal scalded skin syndrome, which is mediated by staphylococcal toxins. Persistent fever and specific signs including an ill-looking appearance, lethargy (bacteremia), focal point tenderness of the bone (osteomyelitis), joint swelling (septic arthritis/bursitis), heart murmur (endocarditis), and widespread desquamation (staphylococcal scalded skin syndrome) should raise suspicion for these infections. Persistent elevated inflammatory markers such as C-reactive protein or erythrocyte sedimentation rate further increase the index of suspicion for these contagiosa along with the flexural areas of a patient with atopic dermatitis infections. MSSA and MRSA cause an equal proportion of infectious complications (40% each) in hospitalized children with AD. These infection rates are consistent with that of the general pediatric inpatient populations across the United States. The second most common cause of SSTI and systemic infections in AD is *Streptococcus pyogenes*. *Str pyogenes* may cause infections in patients with AD by itself or in combination with *S aureus*. These skin infections typically present with pustules or impetigo. The lesions may appear as punched-out erosions with scalloped borders that mimic EH. Although SSTI and systemic infections in AD present with overt signs that facilitate diagnosis and antibiotic treatment, the so-called infected eczema associated AD exacerbation is not as clearly defined. Patients with severe AD exacerbation tend to have more generalized cutaneous signs and symptoms. These include erythema, swelling, oozing, and tenderness, all of which may also be signs of skin infections. However, Cochrane analysis indicates that antibiotics do not improve the severity of AD in these patients. The main concern with the overuse of antibiotics in AD exacerbation is the potential development of bacterial resistance and dysbiosis. However, apart from the outcome of AD severity, there may be a subset of patients with severe AD exacerbation who may benefit from antibiotics in terms of infections or the prevention of infectious complications. It has been proposed that these patients may be differentiated by a higher density of *S aureus* and the amount of tissue damage caused by *S aureus* host interaction. Children with severe AD exacerbation were found to have elevated C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate, although these levels were significantly less than that of patients with infectious complications. There may be a potential use in these inflammatory markers in identifying patients with AD who are at risk for severe infectious complications.

Viral Infections

EH is caused by infection with herpes simplex virus (HSV)e1, which is a potentially life-threatening infectious complication in patients with AD. Nearly a third of children who are hospitalized for AD infectious complications were related to EH. Younger age and non-White race (African Americans, Asians, and Native Americans) are at increased risk for hospitalization with EH. EH can manifest with skin pruritus or pain and presence of vesicles, punched-out erosions, or hemorrhagic crusts that can become more extensive. A local skin infection may progress to disseminated vesicles with skin breakdown. Systemic EH infection may present with fever, malaise, viremia, and complications including keratoconjunctivitis, encephalitis, and septic shock.

Exposure to HSV-1 is common in the general population and is present in 60% of adults and 20% of children. Immunologic and genetic elements likely contribute to the vulnerability of a subset of patients with AD, given that EH only affects 3% of patients with AD.

Patients with AD and EH have been reported to have interferon-g receptor 1 single nucleotide polymorphisms

and reduced interferon- γ production that may contribute to an impaired immune response to HSV-1. Patients with AD who develop EH tend to have more severe AD, earlier-onset AD, high total serum immunoglobulin E/peripheral eosinophils, and presence of other atopic diseases such as food allergies and asthma, as compared to their AD counterparts without EH. Patients with AD who have a history of *S aureus* skin infections are also at higher risk for developing EH. This is consistent with the clinical observation that EH frequently occurs concurrently with secondary *S aureus* skin infection in patients with AD. Eczema coxsackium (EC) should be considered as a differential diagnosis for EH because it can present with extensive vesicles and skin erosion. EC is a viral infection caused by coxsackie viruses in the enterovirus family. Some patients with EC may also have symptoms of the hand-foot-mouth disease, such as oral sores and papules involving hands and feet. Other possible symptoms include fever, sore throat, and poor appetite. In contrast to EH, EC is not life-threatening and can be managed with standard AD treatments. If the diagnosis between EH and EC is unclear, a sessional polymerase chain reaction for enterovirus can be obtained to differentiate between the 2 etiologies. Though more common in children, EC has also been described in adults. Molluscum contagiosum (MC) is a poxvirus that belongs to the Molluscipoxvirus subfamily, but it is distinct from vaccinia, variola, and cowpox viruses in the Orthopoxvirinae genus. MC infection in patients with AD may be diffused or along the AD distribution. Skin barrier defects predispose patients with AD to MC, and long-term scratching leads to the spread by autoinoculation. MC infection in AD has been associated with *FLG* LoF. Eczema vaccinatum (EV) is a life-threatening infection in patients with AD that is caused by a live vaccinia virus in smallpox vaccines. EV is reported to be rare since the discontinuation of routine smallpox vaccination in 1971. In 2002, owing to the concern that smallpox virus may be used as a weapon for bioterrorism, a national program began to vaccinate US military members, select laboratory researchers, and first responders with the smallpox vaccine. Pre-outbreak smallpox vaccine is contraindicated in persons with a history of AD or persons who are in close contact with patients with AD. With careful screening, there have only been a few cases of disseminated EV or EV by autoinoculation since 2002. Most of the affected patients have been either military members or close contacts of military members who had a recent history of smallpox vaccination. Although rare, an acute presentation of vesiculopustular/nodular rash in a patient with AD with a military background, or who had close contact with military should raise an index of suspicion for EV.

Prevention of Infections in AD

The approach in preventing infections in AD is based on addressing the predisposing factors for infections. Daily skin hydration and moisturization are recommended for patients with AD to maintain skin barrier function. Patients with AD should take a daily warm shower or bath, followed by gentle drying and application of a moisturizer or a prescribed topical medication. The choice of moisturizer should be based on the patient's or parent's preference and experience. In general, a thick or ointment-based moisturizer (e.g., petrolatum) is better than cream in retaining moisture in the skin. Application of petrolatum has been indicated to up-regulate antimicrobial peptides and induce key barrier differentiation markers such as filaggrin and involucrin, in patients with AD. The use of standard topical anti-inflammatory medications, including topical corticosteroids (TCS) and topical calcineurin inhibitors (TCI), have been reported to improve skin barrier functions based on trans epidermal water loss. Furthermore, TCS and TCI have been reported to decrease *S aureus* colonization in AD lesions. Topical anti-inflammatory treatments have been associated with increased microbial diversity in

AD lesions. Although multiple case reports have found an association between EH and the use of anti-inflammatory medications in AD, this was not supported by a recent multicenter study, which reviewed more than 200 cases of EH. The authors found that the use of TCS, TCI, systemic corticosteroid, or cyclosporine was not associated with the onset of EH. Uncontrolled AD inflammation is likely the primary risk factor for EH (or bacterial infections), rather than the anti-inflammatory treatment. Therefore, in the absence of an active infection, anti-inflammatory treatment should confer protection against infections in patients with AD. Dupilumab, a monoclonal antibody that targets the IL-4 receptor to neutralize the effects of IL-4 and IL-13, was found to decrease *S aureus* colonization and increase microbial diversity. Pooled analysis of dupilumab clinical trials revealed significant improvement in SSTI and EH as compared with placebo. These observations are consistent with the suppressive effects of IL-4 and IL-13 on skin barrier functions and endogenous antimicrobial peptide expression in AD lesions, predisposing patients with AD to increased infections. Because of the current unprecedented global pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), there has been some concern about whether systemic anti-inflammatory medications for AD including dupilumab may increase the risk of patients with AD for this viral infection. Case series, mainly from Italy, thus far, have not supported an increased risk of SARS-CoV-2 infection in patients with AD who are treated with dupilumab. A global web-based registry has been set up for clinicians to monitor the risks and outcomes of SARS-CoV-2 in patients with AD receiving systemic agents, including dupilumab (www.covidderm.org). Attempts to decolonize *S aureus* is largely experimental. There is insufficient evidence that diluted bleach bath and antibiotics result in sustained decolonization of *S aureus* in AD. Dilute bleach at 0.05% was not suppressive of *S aureus* growth or toxin production. Acetic acid (apple cider vinegar) has been used as an anti-microbial bathing additive for AD, although its efficacy in *S aureus* clearance in AD has not been established. Another study reported that 0.5% acetic acid daily bath for 14 days did not improve skin barrier function or acidity in patients with AD, as compared with plain water baths. In contrast, skin irritation was reported in some patients treated with dilute acetic acid. Chlorhexidine bath has been used in the decolonization of MRSA in the general population, but it has not been studied adequately in AD. A potential adverse effect of this antimicrobial agent is allergic contact dermatitis. The Infectious Diseases Society of America published guidelines for the management of recurrent SSTI because of MRSA in 2011. Similar principles apply to the management of recurrent SSTI in AD. Management of Infectious Complications in AD Approximately 20% of children with AD hospitalized for infectious complications had invasive bacterial infections. For patients with AD who have signs and symptoms of systemic illness, hospitalization and empirical intravenous antibiotics are recommended. The empirical antibiotic regimen should provide coverage against *S aureus* because this is the most frequently identified bacterial pathogen in AD. For critically ill patients, coverage for both MRSA and MSSA with vancomycin and an antistaphylococcal beta-lactam is appropriate because vancomycin is inferior to nafcillin or first-generation cephalosporins for the treatment of serious MSSA infections. For severe but non-life-threatening infections, vancomycin may be used alone as empirical therapy, pending culture results. Clindamycin can also be considered if there is no concern for an endovascular infection and the local prevalence of clindamycin resistance is less than 15%. Bacteremia because of *S aureus* requires the use of a bactericidal intravenous agent initially. For MRSA, vancomycin is the drug of choice. For MSSA, cefazolin and nafcillin are both acceptable first-line agents, though nafcillin can cause venous irritation and phlebitis when administered peripherally. As long as there are no concerns for ongoing bacteremia or an endovascular focus, completion of therapy with an oral agent to which the isolate is susceptible is appropriate in children with *S aureus* bacteremia.

Duration of therapy should be determined by the clinical response, but typically 7 to 14 days is recommended. Infective endocarditis is a rare complication of AD. Careful auscultation for a heart murmur is recommended. For patients with AD with uncomplicated, no purulent skin infection, a beta-lactam antibiotic that covers both *S aureus* and b- hemolytic streptococci (eg, cefazolin or cephalexin) may be sufficient pending clinical response or culture, considering local epidemiology and resistance patterns. In contrast, for patients with AD with a skin abscess, history of MRSA colonization, close contacts with a history of skin infections, or recent hospitalization, coverage for MRSA should be considered. Clindamycin, doxycycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, and linezolid are all acceptable oral options for MRSA skin infections in both children and adults, assuming the isolate is susceptible in-vitro. Of note, the rates of clindamycin resistance have been rising among both MRSA and MSSA nationally, though there is regional variation. Patients with AD with minor, localized skin infections such as impetigo may be treated with topical mupirocin ointment. The duration of therapy typically ranges from 5 to 10 days depending on clinical response. Lesional HSV polymerase chain reaction should be sent on suspicion of EH. However, treatment with systemic antiviral should not be withheld pending the results of HSV testing. Coinfection of EH with *S aureus* is also common and concurrent treatment with an anti-*S aureus* antibiotic should be considered. There are no formal guidelines regarding the preferred route of administration of antivirals or indications for hospitalization in patients with EH. For patients with extensive skin involvement, signs of systemic illness, and those less than 1 year of age, parenteral acyclovir should be considered initially. Fever and mild systemic symptoms often accompany mucocutaneous HSV infections, particularly with the initial episode. Once clinical improvement is reported, a transition to an oral agent to complete the course of therapy is appropriate. For mild cases, oral acyclovir can be considered and was associated with faster healing and resolution of pain in a randomized, placebo-controlled trial of 60 adults and adolescents with EH. Valacyclovir, the L-valyl ester prodrug of acyclovir, has a 3 to 5-fold greater bioavailability than oral acyclovir, which can be dosed less frequently, and with plasma concentrations are comparable with parenteral acyclovir. Topical antivirals do not have an appreciable benefit in HSV mucocutaneous disease and do not have a role in the treatment of EH. Patients with herpetic lesions on or around the eye should be emergently evaluated by an ophthalmologist. Rarely, EH can be complicated by HSV meningoencephalitis, which should be treated with a prolonged course of intravenous acyclovir and managed in conjunction with a neurologist and infectious disease specialist. Patients with AD with recurrent EH may benefit from long-term suppressive therapy, though this has not been studied. The need for ongoing therapy should be reassessed after 6 to 12 months. The development of resistance to acyclovir is rare in EH but may be suspected in cases of recalcitrant EH or frequent recurrences of EH despite suppressive therapy and good adherence to long-term therapy. Forscarnet is the recommended therapy for acyclovir-resistant HSV infections because acyclovir-resistant HSV isolates are also resistant to valacyclovir. The treatment for EC is supportive of the continuation of routine skin care and AD treatments, including TCS. MC is benign, and observation is recommended in most cases. An attempt should be made to minimize scratching that spreads the lesions. This includes daily skincare and topical anti-inflammatory treatments. Sedating fast-acting antihistamines may be helpful in decreasing scratch during sleep. Treatments such as curettage, cryotherapy, salicylic acid, imiquimod, and cantharidin (beetle juice) are associated with either pain, the risk for scarring, or mixed results of efficacy. However, a more recent randomized placebo-controlled trial has indicated efficacy in the use of cantharidin for the treatment of pediatric MC. When evaluating pustule-vesicular rash in patients with AD with a military background or a history of close contact with military personnel who had a recent vaccination, an index of suspicion for EV should be

raised. Suspected cases should be re-ported to the Centers for Disease Control and Prevention Emergency Operation Center for assistance in diagnosis and management. EV patients with systemic symptoms may require treatment with vaccinia immune globulin.

The aim of the study

The main goal of the present study was to examine the role of bacterial, viral and fungal infections in the development of atopic dermatitis and to identify risk factors contributing the progress of these infections.

The main tasks of the research

1. Critical analysis of atopic dermatitis research
2. Determining the presence of infectious agents (bacterial, viral, and fungal) in pediatric (<18 years) patients and identifying their prevalence in the studied population.
3. Comparison of infectious and non-infectious variants of eczema, considering other risk-factors of the patient (gender, age, concomitant diseases, history of treatment, etc.)
4. Study of hypersensitivity profiles to different groups of allergens in AD patients

Approbation of the work

Fragments of the thesis have been mentioned at the 7th conference – INDERCOS, international dermatology and cosmetology congress.

Publications:

- 1) Infectious vs non-infectious atopic dermatitis – different patterns of causative agents and risk-factors / Ketevan Khishtovani, George Kamkamidze / Global Journal of Research Analysis, October 2022 (in press).
- 2) Risk-factors of the infection-associated atopic dermatitis / George Kamkamidze, Ketevan Khishtovani, Neli Topuridze, Maia Butsashvili / Allergy (European Journal of Allergy and Clinical Immunology), 2022. Volume 77, Issue 10 (in press).

Materials and Methods

In total, we have studied the data of 392 pediatric patients whose clinical symptoms indicate the presence of atopic dermatitis (eczema). The study design was cross-sectional. For each patient, we collected demographic, clinical and laboratory data from the medical history using a special questionnaire. All patients were screened for bacterial, fungal,

and viral pathogens. A venous blood test was performed to determine the body's hypersensitivity to a set of allergens (panels).

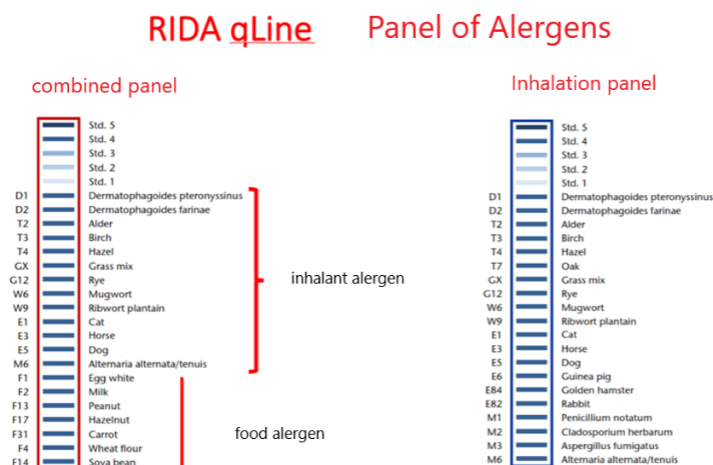
Data entry and statistical analysis have been performed using the statistical package SPSS version 23.0. The outcome variable is presence/absence of infection (two groups) and all other studied factors were analyzed in relation to this outcome variable. Chi-square statistical test was used for comparison of variables among the study groups. The statistical significance level was set at $p < 0.05$.

We have used a specially developed questionnaire for the study, which included the following sections to evaluate corresponding risk-factors:

1. Age and gender
2. Place of residence (city/village/region).
3. Diet (at an early age - breastfeeding/formula feeding/mixed: at an adult age - containing meat, vegetarian, fasting, etc.)
4. Body mass index, intensity of physical activity, cigarette consumption (self-consumption and/or in the family)
5. Economic condition, environmental conditions, domestic animals
6. Parasitic infections and vaccination
7. History of antibiotic use
8. History of pre - and probiotic use

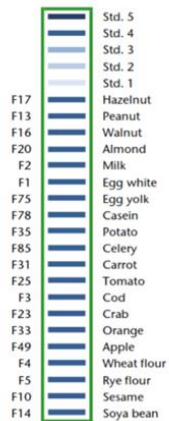
Skin scraping test was performed for all patients using bacteriological (for bacterial and fungal causes) and molecular (polymerase chain reaction-based analysis for viral causes) methods. Allergy tests were performed on the basis of a venous blood test against a panel of 20 allergens or, in case of the need for more in-depth testing, against a panel of 300 allergens. Both technologies were based on the quantitative determination of allergen-specific “E” immunoglobulin (IgE) (Fig.1).

Fig.1 Graphical presentation of methods for evaluation of sensitization to different allergen panels

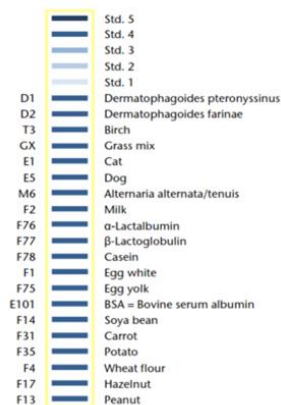


RIDA qLine panel of allergens

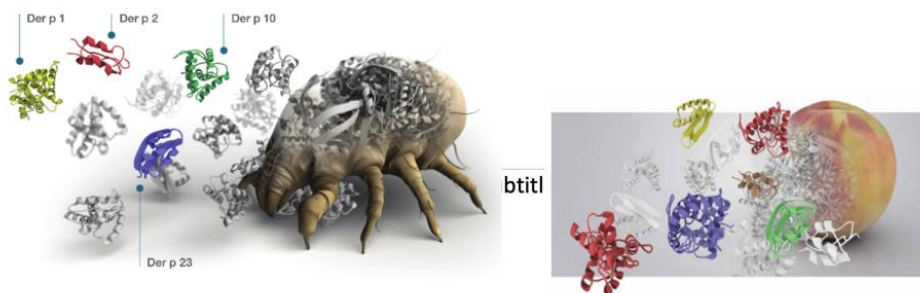
Food Panel



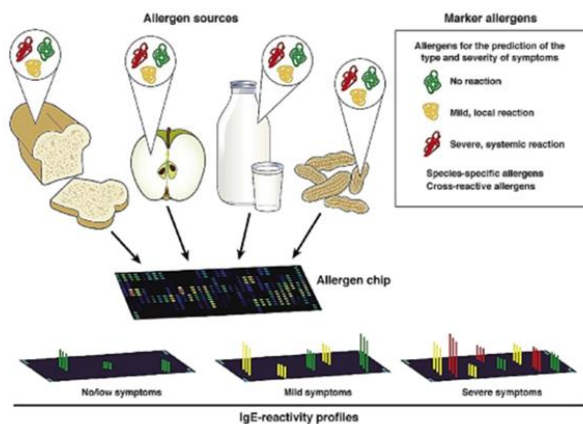
Pediatric Panel



Molecular-based allergy diagnostics



Allergens spectrum association towards severity of the allergic reactions



Results of the research

Data of 392 patients have been obtained within the scope of the study. Each patient's data is entered into a database created by the SPSS template. The results of the comparison of the study groups are presented below.

Association of infection-related eczema with gender.

The prevalence of eczema is associated with gender: Atopic dermatitis occurs significantly more often in girls however no significant difference is observed in the case of the form caused by infection.

Gender	Infectious eczema	Non-infectious eczema	Statistical reliability p	Odds ratio OR	95% Confidence interval 95% CI
Female	67 (55.4%)	204 (75.3%)	<0.01	1.96	1.27-3.03
Male	54(44,6%)	67(24.7%)			

Association of infection-related eczema with family history of allergy

Non-infectious atopic dermatitis is significantly influenced by a person's genetic profile. This is indicated by its statistically reliable association with the presence of allergic diseases among family members. In the case of infectious origin of eczema, the presence of allergies in the family has an equal percentage share.

Allergy in family members	Infectious eczema	Non-infectious eczema	Statistical reliability p	Odds ratio OR	95% Confidence interval 95% CI
Present	59 (48.7%)	201 (74.2%)	<0.001	3	1.92-4.72
Absent	62 (51.3%)	70(25.8%)			

Association of infection-related eczema with place of residence

Infectious eczema is more prevalent in the rural population, while non-infectious eczema is significantly more prevalent among the urban population.

Place of residence	Infectious eczema	Non-infectious eczema	Statistical reliability p	Odds ratio OR	95% Confidence interval 95% CI
City	80 (66.1%)	228(84.1%)	<0.001	2.71	1.64-4.47
Village	41(33.9%)	43(15.9%)			

Association of infection-related eczema with frequent use of antibiotics

Frequent use of antibiotics is also associated with an increased risk of developing infectious origin eczema.

Use of antibiotics	Infectious eczema	Non-infectious eczema	Statistical reliability p	Odds ratio OR	95% Confidence interval 95% CI
On average, more than 2 times a year	32 (26.4%)	37 (13.7%)	<0.001	2.27	1.32-3.87
On average 1 year or less	89 (73.6%)	234 (86.3%)			

Association of infection-related eczema with economic status

Low family economic status is associated with a higher prevalence of infectious eczema, whereas non-infectious atopic dermatitis occurs more frequently in families of higher economic status.

Family economic status	Infectious eczema	Non-infectious eczema	Statistical reliability p	Odds ratio OR	95% Confidence interval 95% CI
Average <100 GEL monthly	65 (53.7%)	93 (34.3%)	<0.001	2.22	1.43-3.44
Average >100 GEL monthly	56 (46.3%)	178 (65.7%)			

Association of Infectious-Related Eczema with Laboratory Levels of allergy

Laboratory-confirmed allergy (high level of total IgE in the blood) is associated with the presence of both - infectious and non-infectious genesis eczema, however in the case of the non-infectious variant, an elevated rate is statistically more likely to occur.

IgE level	Infectious eczema	Non-infectious eczema	Statistical reliability p	Odds ratio OR	95% Confidence interval 95% CI
>100 U /ml	76 (62.8%)	202 (74.5%)	<0.05	1.73	1.09-2.74
<100 U/ml	45 (37.2%)	69 (25.5%)			

Association of infection-related eczema with allergy profile

A study of allergen profiles reveals that infectious atopic dermatitis is more often associated with sensitization to inhaled allergens, whereas non-infectious eczema is predominantly associated with sensitization to food allergens.

Allergy profile	Infectious eczema	Non-infectious eczema	Statistical reliability p	Odds ratio OR	95% Confidence interval 95% CI
Inhalation allergens	71 (72.5%)	82 (43.4%)	<0.001	3.42	2.02-5.86
Food Allergens	27 (27.5%)	107 (56.6%)			

Association of infection-related eczema with frequent respiratory infections

Frequent respiratory infections correlate directly with a higher prevalence of infectious eczema.

Frequency of respiratory infections	Infectious eczema	Non-infectious eczema	Statistical reliability p	Odds ratio OR	95% Confidence interval 95% CI
More than 2 time a year	34 (34.7%)	42 (22.2%)	<0.05	1.85	1.08-3.19
Less than 2 times a year	64 (65.3%)	147 (77.8%)			

Conclusions

- The spread of eczema is associated with gender: in general, non-infectious atopic dermatitis occurs significantly more often in girls, however no significant difference is observed in the case of the form caused by infection.
- Non-infectious atopic dermatitis is significantly determined by a person's genetic profile. This is indicated by its statistically reliable association with the presence of allergic diseases among family members. In the case of infectious origin eczema, the presence of allergies in the family has an equal percentage share.
- Infectious eczema is more prevalent in the rural population, while non-infectious eczema is significantly more prevalent in the urban population.
- Low family economic status is associated with a higher prevalence of infectious eczema, whereas non-infectious atopic dermatitis is more common in families of high economic status.
- Frequent respiratory infections correlate directly with a higher prevalence of infectious eczema. Frequent use of antibiotics is also associated with an increased risk of developing eczema of infectious origin.
- Laboratory-confirmed allergy (high level of total IgE in the blood) is associated with the presence of eczema of both infectious and non-infectious origin, however in the case of the non-infectious variant, the higher rates is statistically more likely to occur.
- The study of allergen profiles reveals that atopic dermatitis of infectious origin is more often associated with sensitization of the body to inhalation allergens, while non-infectious eczema is predominantly associated with sensitization to food allergens.

Scientific novelty and practical value of the research

The scientific value of the research is determined by the comparative analysis of the risk factors based on the epidemiological study which contributes to the development of infection associated eczema on the one hand and on the other hand, the development of infection independent eczema.

The identification of risk factors for the development of different forms of atopic dermatitis is important in terms of public health forming an optimal diagnostic, treatment, and preventive programs against significant pathology.

Practical recommendations

Risk factors associated with the development of infection-related atopic dermatitis should be taken into consideration when developing prevention programs aimed at reducing the prevalence of this disease.

In terms of preventing the growing spread of eczema, it is important to identify its subspecies and develop specific measures against these subspecies.

In the framework of public health programs, it is necessary to consider the introduction of modern methods of identifying the infectious pathogens that lead to the development of eczema. Timely detection of an infectious agent is an effective way to prevent atopic dermatitis, treat it early, and avoid complications.

It is necessary to consider a multidisciplinary approach during the development of programs against the spread of eczema, including the infectious profile of the disease, which will improve the possibilities of solving complex and important problem of atopic dermatitis for public health

List of scientific publications on the topic of the thesis:

Presentations at the international conferences:

- 1) Ketevan Khishtovani, George Kamkamidze. Infections associated with eczema . INDERCOS - International Dermatology and Cosmetology Congress. 11-13 March 2022.
- 2) George Kamkamidze, Ketevan Khishtovani, Maia Butsashvili Risk-factors of the infection-associated atopic dermatitis // Poster Presentation at the Annual Hybrid Congress of the European Academy of allergy and Clinical Immunology, 1-4 July, 2022, Prague, Czech Republic.

Presentations in the international peer-reviewed journals:

- 1) Ketevan Khishtovani, George Kamkamidze. Infectious vs non-infectious atopic dermatitis – different patterns of causative agents and risk-factors / Global Journal of Research Analysis, October 2022 (in press).

- 2) George Kamkamidze, Ketevan Khishtovani, Maia Butsashvili. Risk-factors of the infection-associated atopic dermatitis / Allergy (European Journal of Allergy and Clinical Immunology), 2022. Volume 77, Issue 10 (in press).