

На правах рукописи



Кафарова Александра Игоревна

**Оценка клинико-иммунологической эффективности хромотерапии синим спектром у
детей с атопическим дерматитом**

3.1.21. Педиатрия

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ульяновский государственный университет»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Соловьева Ирина Леонидовна

доктор медицинских наук, профессор

Соколова Татьяна Вениаминовна

Официальные оппоненты:

Ревякина Вера Афанасьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, отделение аллергологии и диетотерапии, заведующий отделением

Матушевская Елена Владиславовна – доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации


Защита диссертации состоится «18» марта 2024 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д.19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 119034, г. Москва, Zubovskiy b-p, 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 202__ года

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

 **Чебышева Светлана Николаевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Атопический дерматит (АтД) – одно из самых частых заболеваний в детском возрасте [Намазова-Баранова Л.С., 2016; Ревякина В.А. и соавт., 2019; Sepiashvili R.I. et al., 2013 и др.]. В России по данным официальной статистики интенсивный показатель заболеваемости АтД в 2019 г. колебался от 304,8 (Северо-Кавказский Федеральный Округ (ФО)) до 1361,1 (Северо-Западный ФО). На региональные показатели оказывают влияние многочисленные факторы [Балханов Б.С., 2009; Кениксфест Ю.В., 2011; Narla S. et al., 2020 и др.]. В связи с этим актуален сравнительный анализ заболеваемости, в том числе и в Ульяновской области, Приволжском ФО и РФ в целом.

В настоящее время отмечено увеличение числа больных АтД, его персистенция и более тяжелое течение у подростков, что указывает на особую актуальность данной проблемы для здравоохранения [Малишевская Н.П. и соавт., 2011; Кохан М.М. и соавт. 2016; Соколова Т.В. и соавт., 2022]. АтД – результат сложного взаимодействия экзо- и эндогенных факторов (внешнесредовых, инфекционных, генетических, иммунологических и др.) [Балаболкин И.И. и соавт., 2017; Смирнова Г.И., 2017; Hanifin J.M., 2002; Boguniewicz M. et al., 2006 и др.]. Общепринято при оценке степени тяжести АтД использовать шкалу SCORAD, значение которой базируется на интенсивности зуда и нарушении сна, характеристике высыпаний и распространенности процесса. Многофакторный анализ зависимости индекса SCORAD от других параметров (наличие атопического марша, наследственной предрасположенности, уровня сенсibilизации, числа сопутствующих заболеваний, осложнений и др.), в том числе с учетом возрастных периодов, позволит расширить знания об особенностях течения заболевания в конкретном регионе.

В патогенезе АтД значимы иммунные нарушения, каскад которых достаточно сложный. Изучена роль ряда цитокинов в иммунопатологических процессах [Шандра А.А. и соавт., 2015; Koszy-Baron E. et al., 2012; Samochoki Z. et al., 2016 и др.]. В механизме тканевого повреждения принимают участие про- и противовоспалительные цитокины, в том числе интерлейкины-2, 8, 31 (IL-2, IL-8, IL-31), интерферон- γ (INF- γ), трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1) и васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF) [Черных В.В. и соавт, 2019; Leung D.Y.M. et al., 2003; Ferrara N., 2004]. В тоже время данные об их влиянии на клинические манифестации и взаимосвязь между собой противоречивы, что определяет актуальность данной проблемы.

Коморбидность сопутствующей патологии при АтД отягощает его течение [Кениксфест Ю.В., 2011; Тихомиров А.А., 2014; Соколова Т.В. и соавт., 2021 и др.], а необходимость ее лечения – одна из причин полипрагмазии [Соколова Т.В. и соавт., 2022; Guthrie B. et al., 2012], последствия которой многочисленны [Tiihonen J. et al., 2012; Fried T.R. et al., 2014; Molokhia M., Majeed A., 2017 и др.]. В соответствии с этим актуально дополнение традиционной терапии АтД,

особенно у детей, неинвазивными физиотерапевтическими методами, одним из которых является хромотерапия синим спектром, что позволит снизить лекарственную нагрузку и сократить сроки лечения. Механизм действия хромотерапии синим спектром базируется на противовоспалительном, бактерицидном, седативном эффекте не только на кожу и слизистые оболочки, но и на дыхательную, пищеварительную и центральную нервную системы [Долина И.В., 2010; Кирьянова В.В. и соавт., 2012; Москвин С.В., 2016]. Оценка динамики клинико-иммунологических показателей при сочетании традиционного лечения АтД у детей с хромотерапией синим спектром позволит объективизировать эффективность данного метода.

Степень разработанности темы исследования

Заболеваемость детей АтД по данным официальной статистики существенно отличается в различных регионах РФ. Сравнительный анализ данной проблемы в Ульяновской области, Приволжском ФО и РФ позволяет объективно оценить ситуацию. Ретроспективный анализ особенностей течения АтД у детей различных возрастных периодов направлен на выявление контингентов риска с целью оптимизации терапии. Использование иммунологических маркеров воспаления (IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1 и VEGF), выявление специфической сенсибилизации и проведение клинико-иммунологического мониторинга при АтД позволяют расширить знания об этиопатогенезе заболевания и обосновать необходимость включения хромотерапии синим спектром в стандартные схемы лечения данного заболевания.

Цель исследования

Изучить клинико-иммунологические параллели при АтД у детей и дать оценку эффективности хромотерапии синим спектром на фоне традиционного лечения.

Задачи исследования

1. Провести анализ показателей распространенности, заболеваемости АтД и диспансеризации в Ульяновской области, сравнить их с таковыми в РФ в целом и Приволжском ФО, выявить контингенты риска.
2. Изучить особенности течения АтД у детей с учетом возрастных периодов заболевания и определить факторы, влияющие на степень его тяжести по данным ретроспективного анализа историй болезни и амбулаторных карт.
3. Изучить патогенетическую взаимосвязь между клиническими и иммунологическими критериями, а также между различными вариантами последних при АтД у детей в возрастном периоде от 3 до 7 лет.
4. Провести клинико-иммунологический сравнительный анализ эффективности традиционной терапии АтД у детей и при ее сочетании с хромотерапией синим спектром.

Научная новизна

Эпидемиологическая значимость АТД в Ульяновской области базируется на максимальных средних значениях интенсивных показателей заболеваемости и распространенности у всех контингентов детского населения (до 14 лет, 15-17 лет и до 18 лет) по сравнению с РФ и Приволжским ФО. Более низкий показатель диспансеризации в Ульяновской области в 2019 г. зарегистрирован у детей до 14 лет по сравнению с подростками 15-17 лет (47,8% против 61,8%).

Дана количественная оценка клинических манифестаций заболевания у детей различных возрастных периодов АТД (младенческий, детский, подростковый). Более тяжелое течение преобладало в подростковом периоде: максимальное значение шкалы SCORAD ($39,8 \pm 6,71$); высокий показатель числа рецидивов (84,6%); наличие лихенификации (80,8%) с ее резкой выраженностью (42,3%); диффузный процесс (34,6%); осложнения (73,1%), в том числе бактериально-микотические (30,8%); максимальное число больных АТД в сочетании с бронхиальной астмой (19,2%), сопутствующей патологией (73,1%) и IgE-опосредованным процессом (100%).

Дана количественная оценка патогенетической связи между числом аллергенов, участвующих в специфической сенсибилизации и особенностями течения заболевания. При сенсибилизации к 1-3 аллергенам у трети пациентов регистрировался первичный эпизод АТД, а к 4, 5 и более – четверть больных имела непрерывное течение ($r=0,25$). Поливалентная сенсибилизация была сопряжена с более тяжелым течением АТД: высоким значением шкалы SCORAD ($r=0,32$), распространенным процессом ($r=0,43$), сильным зудом ($r=0,47$) и наличием осложнений бактериальной и/или микотической инфекцией ($r=0,31$).

Установлено, что уровень IL-8 сопряжен с непрерывным течением заболевания или с частыми его рецидивами ($r=0,35$); INF- γ – с формированием клинических форм с лихенификацией ($r=0,35$) и распространенного процесса ($r=0,31$); TGF- $\beta 1$ – с наследственной предрасположенностью ($r=0,32$) и частотой атопического марша ($r=0,37$). Число пациентов с этими характеристиками возрастало по мере повышения уровней перечисленных цитокинов.

Показано, что уровень IL-31 коррелирует с уровнем общего IgE ($r=0,32$), наличием специфической поливалентной сенсибилизации ($r=0,51$) и уровнем IL-8 ($r=0,72$). Высокий уровень VEGF носит однонаправленный характер с повышенными уровнями IL-8 ($r=0,57$) и INF- γ ($r=0,39$), что косвенным образом может указывать на их влияние в формировании более тяжелого процесса. Это свидетельствует об обмене информации клетками иммунной системы за счет выработки цитокинов.

Дана оценка клинической и иммунологической эффективности традиционной терапии в сочетании с хромотерапией синим спектром у детей с АТД (3-7 лет, $n=130$). Установлено

уменьшение степени тяжести по шкале SCORAD ($p < 0,001$) и интенсивности зуда ($p < 0,001$); преобладание пациентов с наступлением ремиссии ($p < 0,001$) и более ранние сроки ее регистрации ($p < 0,05$); удлинение межрецидивного периода ($p < 0,001$); более частая трансформация непрерывного течения в рецидивирующее и стойкую ремиссию ($p < 0,001$). Выявлено снижение уровня IL-8 ($p < 0,001$), являющегося маркером хронизации АтД, и коррелирующих с ним уровней IL-31 ($p < 0,001$) и VEGF ($p < 0,001$).

Теоретическая и практическая значимость работы

Максимальные значения интенсивных показателей заболеваемости и распространенности АтД в Ульяновской области у детей и подростков по сравнению с РФ и Приволжским ФО (2015-2019 гг.) и более низкий показатель диспансеризации детей до 14 лет по сравнению с подростками 15-17 лет (47,8% против 61,8%, соответственно) в 2019 г. указывают на актуальность проблемы АтД для практического здравоохранения в регионе.

Преобладание первичной манифестации АтД у детей в младенческом периоде (50,3%) и ее редкая регистрация в детском (19,9%) и подростковом (11,5%) периодах обосновывает целесообразность четкого следования принципам лечения, отраженным в Клинических рекомендациях. Высокая частота рецидивирующего течения АтД в детском (64,9%) и подростковом (84,6%) периодах указывает на необходимость исключения стереотипов, эмпирического подхода к выбору тактики лечения и использования новых, разрешенных в педиатрической практике методов терапии, в том числе физиотерапевтических.

Нормальный уровень общего IgE не является критерием, позволяющим считать АтД неIgE-опосредованным. Выявление повышенного уровня специфических IgE при нормальном уровне общего IgE позволило увеличить частоту IgE-опосредованного типа с 62,3% до 100%. Наличие у всех подростков (100%) IgE-опосредованного АтД и преобладание его тяжелого течения – важный критерий для выявления и эрадикации причинно-значимых аллергенов.

Определены референсные значения IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1, VEGF в сыворотке крови у условно здоровых детей в возрасте 3-7 лет ($n=20$) в Ульяновской области. У детей с АтД (3-7 лет; $n=130$) для каждого иммунологического показателя предложена индивидуальная градация уровней их повышения для оптимизации статистического анализа.

Увеличение уровня TGF- β 1 у больных АтД при отсутствии клинических манифестаций атопического марша – косвенный критерий возможности его формирования в дальнейшем. В патогенезе хронизации процесса значимую роль играет одновременная гиперпродукция IL-8 и VEGF.

Объективным показателем эффективности терапии АтД традиционным методом в сочетании с хромотерапией синим спектром является значимое снижение уровней IL-8 и коррелирующих с ним IL-31 и VEGF как маркеров хронизации процесса. Корреляция уровня IL-

31 с уровнем общего IgE и с числом выявленных аллергенов, снижение уровня этого цитокина после применения хромотерапии синим спектром указывает на возможность наличия десенсибилизирующего эффекта у данного физиотерапевтического метода. Уровень IL-2 не является критерием оценки эффективности терапии АтД. Отсутствие достоверных отличий в уровнях INF- γ в контрольной (КГ) и опытной (ОГ) группах до и после лечения указывает на необходимость поиска других патогенетических мишеней. Корреляция уровней TGF- β 1 с наличием наследственной предрасположенности и числом больных с атопическим маршем, отсутствие его снижения в КГ и ОГ, обосновывает целесообразность адекватного лечения клинических манифестаций других атопических заболеваний с участием смежных специалистов.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа базируется на анализе данных литературы, отражающей особенности течения АтД у детей, иммунопатологические процессы при данном заболевании, оценку эффективности локального метода физиотерапии в педиатрии – хромотерапии синим спектром. Для решения поставленных задач применены аналитический, клинический, иммунологический, статистический методы. При клинико-иммунологическом мониторинге использованы 11 клинических и 8 иммунологических критериев (определение в сыворотке крови пациентов общего и специфических IgE, IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1 и VEGF).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Максимальные значения интенсивных показателей заболеваемости и распространенности АтД в Ульяновской области у всех контингентов детского населения по сравнению с РФ и Приволжским ФО (2015-2019 гг.) свидетельствуют о значимости данного заболевания в регионе. Высокие показатели диспансеризации подростков 15-17 лет в этих регионах (2019 г.) – один из критериев качества медицинской помощи.

2. Ретроспективный анализ данных историй болезни и амбулаторных карт детей с АтД позволил объективизировать особенности его течения в Ульяновской области на основе количественной оценки клинических манифестаций и результатов лабораторного обследования больных с учетом возрастных периодов заболевания (младенческий, детский, подростковый), а также установить корреляцию степени тяжести АтД с многочисленными клиническими критериями, не входящими в шкалу SCORAD.

3. Наличие при АтД у детей 3-7 лет патогенетической взаимосвязи между различными вариантами клинических и иммунологических критериев является основой адекватного определения степени тяжести заболевания, выбора иммунологического метода обследования и объективной оценки эффективности лечения.

4. Хромотерапия синим спектром в сочетании со стандартными схемами лечения АтД у детей обладает высокой терапевтической эффективностью, доказанной с использованием

клинических и иммунологических критериев. Применение данного метода позволяет предупредить полипрагмазию и сократить сроки терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертации базируется на использовании интенсивных показателей распространенности и заболеваемости АД у детей, взятых из официальных «Статистических материалов МЗ РФ» (2015-2019 гг.). Проведен ретроспективный анализ 266 амбулаторных карт и 60 историй болезни детей с АД. Для определения референсных значений иммунологических показателей (IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1, VEGF) обследовано 20 условно здоровых детей (3-7 лет), составивших КГ. Клинико-иммунологический мониторинг и оценка эффективности комбинированной терапии выполнены на выборке, включающей 130 пациентов. Статистическая обработка материала проведена с использованием современных методов.

Материалы диссертации доложены на III Всероссийской научно-практической конференции «Импортозамещение в дерматологии» (М., 2019); Всероссийском конгрессе по медицинской микробиологии, эпидемиологии, клинической микологии и иммунологии (XXIII Кашкинские чтения) (СПб., 2020); научно-практической конференции «Избранные вопросы педиатрической практики» (Ульяновск, 2020); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы детского здоровья» (Узбекистан, Ташкент, 2021); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современная педиатрия. Достижения и перспективы. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Казахстан, Семей, 2021); научно-практической конференции с международным участием «Nexus Medicus: Актуальные проблемы современной медицины» (Ульяновск, 2021); II и III Межрегиональных Поволжских научно-практических конференциях «Подростковая медицина: достижения и перспективы» (Ульяновск, 2021, 2022); 57-ой межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Цифровые технологии на страже здоровья» (Ульяновск, 2022); Международной научно-практической конференции «Новое в диагностике, лечении и профилактике социально-значимых инфекций» (Уфа, 2022); VIII конференции студентов и молодых учёных «Педиатрические чтения» (М., 2022, II место); 58-ой научно-практической медицинской конференции «Здоровье в XXI веке – ответственность каждого» (Ульяновск, 2023).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры педиатрии Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» 10 июля 2023 года.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты научных исследований автора используются в учебном процессе кафедр кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ»;

кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ; дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ и ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ; педиатрии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; клинической медицины ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет». Внедрены в лечебную практику ГУЗ «Областной клинический кожно-венерологический диспансер» г. Ульяновск; ГУЗ «Ульяновская областная детская больница имени политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева»; ООО «Центр лазерной медицины» г. Ульяновск; ГБУЗ Псковской области «Детская областная клиническая больница».

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выполнении всех этапов научного исследования. Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, сформулированы цели и задачи, научная новизна и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Установлен личный контакт с клиническими базами. Для унификации исследования подготовлены авторские варианты двух индивидуальных регистрационных карт. Написаны статьи, тезисы, пособия для врачей, подготовлены презентации для научных конференций. Автором лично проведен ретроспективный анализ медицинской документации и клинико-иммунологическое обследование детей с АтД до и после лечения. Этот материал положен в основу формирования базы данных по ретроспективному и проспективному анализу результатов обследования и лечения больных АтД традиционным и комбинированным методами, проведена их качественная статистическая обработка и научный анализ.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 22 работы, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 3; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 1; кратких сообщений в журнале из Перечня ВАК при Минобрнауки России – 2; материалов международных конференций в журнале из Перечня ВАК при Минобрнауки России – 3 (тезисы); публикаций в иных изданиях – 6; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 2; пособия для врачей – 1; глав в учебных пособиях – 2; руководств для врачей – 1; для студентов, ординаторов, врачей-лаборантов, практикующих врачей – 1.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей:
3.1.21. Педиатрия (пункты: 1 – состояние функциональных систем детей в различные периоды

жизни; 3 – диагностика и лечение); 3.1.23. Дерматовенерология (пункты: 1 – эпидемиология (заболеваемость), 2 – патогенез, 3 – клиничко-лабораторный параллели, 4 – диагностика, 5 – совершенствование лечения). Область науки – 3. Медицинские науки; группа научных специальностей – 3.1. Клиническая медицина; наименование отрасли науки, по которой присуждаются ученые степени – медицинские.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 159 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований (4 главы), выводов, практических рекомендаций, заключения, списка сокращений и условных обозначений, приложений. Список литературы включает 276 источников: 140 отечественных и 136 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 55 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре педиатрии ФГБОУ ВО УлГУ в рамках кафедральной НИР «Атопический дерматит у детей» в период с 2019 по 2022 гг. Клинические базы: педиатрическое отделение ГУЗ УОДКБ, ООО «Центр лазерной медицины» (г. Ульяновск). Лабораторное исследование проведено на базе Научно-исследовательского технологического института им. С.П. Капицы ФГБОУ ВО УлГУ.

Методы исследования

Сравнение данных официальной статистики о распространенности и заболеваемости АтД всего населения, детей (0-14 лет), подростков (15-17 лет) и детей (0-18 лет) в РФ в целом, Приволжском Федеральном Округе (ПФО) и Ульяновской области (УЛО). Интенсивные показатели распространенности (ИПР) и заболеваемости (ИПЗ) на 100000 каждого контингента получены из Статистических материалов МЗ РФ за 2015-2019 гг. Показатель диспансеризации (ПД) больных АтД в 2019 г. вычисляли по формуле %:

$$100 - \frac{\text{ИПЗАтД} * 100}{\text{ИПРАтД}}$$

Ретроспективный анализ данных историй болезни и амбулаторных карт детей с АтД. Разработан авторский вариант индивидуальной регистрационной карты (ИРК). Разделение детей на возрастные периоды проведено по классификации АтД, принятой в дерматологии и педиатрии: младенческий (до 2 лет); детский (с 2 до 12); подростковый (с 12 до 18).

Клинический метод. Диагноз АтД ставился с учетом существующей классификации [Клинические рекомендации, 2021]. Использован авторский вариант ИРК, включающий 11

клинических критериев с их подразделением на подгруппы. Степень тяжести АтД оценивали по шкале SCORAD, интенсивность зуда и нарушение сна – по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Иммунологический метод включал определение общего и специфических IgE, IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1 и VEGF. Концентрации цитокинов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) (АО «Вектор-Бест», Россия и ThermoFisher Scientific «Invitrogen», США); концентрацию общего IgE – методом ИФА (АО «Вектор-Бест», Россия); специфических IgE – методом скарификационных кожных проб, или ИФА (АО «Вектор-Бест», Россия), или хемилюминесцентным методом с применением стандартных наборов аллергенов тест-системами «ImmunoCAP» (Pharmacia&Upjohn, Швеция).

Материалы исследования

Ретроспективный анализ базировался на изучении данных 60 историй болезни детей с АтД и 266 амбулаторных карт. Детей младенческого периода было 149 (45,7%), детского – 151 (46,3%), подросткового – 26 (8,0%). Клинико-иммунологические параллели при АтД изучены при комплексном обследовании лично автором 130 детей в возрасте от 3 до 7 лет в ООО «Центр лазерной медицины». Для определения референсных значений иммунологических показателей (IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1, VEGF) обследовано 20 условно здоровых детей, составивших КГ в УЛО. Для оценки эффективности метода ХСС сформированы две равные по численности группы: ОГ (n=65, традиционное лечение + ХСС), КГ (n=65, традиционное лечение).

Традиционная терапия проводилась в соответствии с Клиническими рекомендациями (2021) с учетом возраста пациентов, клинических манифестаций, наличия атопического марша и бактериально-микотических осложнений. Системная терапия включала при наличии зуда антигистаминные препараты I поколения: диметинден / хлоропирамин / хифенадин; при атопическом марше – II поколения: цетиризин / левоцетиризин. Наружная терапия при неосложненном АтД состояла в назначении метилпреднизолона ацепоната в виде 0,1% эмульсии, крема и мази; пиодермии – анилиновых красителей, комбинированного ТГКС гидрокортизона-17-бутират + неомицин + натамицин, и/или топического антибиотика 2% крема фузидовой кислоты; кандидоза кожи и малассезиоза – 2% крема сертаконазола. Коррекцию сопутствующей патологии проводили смежные специалисты.

ХСС проводилась на аппарате лазерной терапии «Матрикс» (тип – 4-х канальный). Регистрационный номер 402005, торговое удостоверение: ТУ 9444-004-72085060-2007 (год выпуска 2014), изготовитель ООО НИЦ «Матрикс». Использована матричная светодиодная головка непрерывного излучения МСО6 синего спектра с длиной волны 470 нм и мощностью излучения 15 мВт. Ежедневный сеанс состоял в двухминутной обработке каждого очага поражения, число которых было индивидуальным – от 2 до 10. Курс лечения – 10 дней.

Статистическая обработка материала выполнена лично автором и частично на кафедре биоинженерии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова с использованием программы «Statistica 10». Описательная статистика количественных признаков представлена средним со среднеквадратичным отклонением ($M \pm m$) и медианой (Me) с квартильными отклонениями (25%-75%; Q1-Q3). Используются критерии Колмогорова-Смирнова, Дункана, Крускала-Уоллиса, Пирсона (χ^2), U-критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Распространенность и заболеваемость АтД у детей в УЛО за 5 лет (2015-2019 гг.) изучены путем сравнения ИПР и ИПЗ у всего населения, детей до 18 лет, детей до 14 лет и подростков 15-17 лет с таковыми в РФ в целом и ПФО. Используются методы статистического анализа многомерных данных с применением критериев Колмогорова-Смирнова, Крускала-Уоллиса и Дункана, однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Установлена высокая эпидемиологическая значимость АтД для всех контингентов детского населения в УЛО. Средние значения ИПР и ИПЗ АтД у детей до 14 лет и подростков 15-17 лет в 2015-2019 гг. были максимальными в УЛО по сравнению с ПФО и РФ и составляли у детей до 14 лет $2691,2 \pm 143,1$ ($p < 0,05$) и $1557,1 \pm 169,0$ ($p < 0,05$), соответственно, у подростков 15-17 лет – $1465,0 \pm 181,8$ ($p = 0,009$) и $621,1 \pm 161,5$ ($p = 0,009$), соответственно.

Значения ИПР и ИПЗ напрямую связаны с качеством первичной регистрации и диспансеризации больных. ПД не отличался у детей до 14 (УЛО – 47,8%, ПФО и РФ по 52,5%) ($p > 0,05$). ПД подростков 15-17 лет был выше при отсутствии отличий в этих регионах ($p > 0,05$): УЛО (61,8%); ПФО (66,5%) и РФ (67,4%). Более низкий ПД детей по сравнению с подростками указывает на актуальность проблемы АтД для практического здравоохранения.

Многофакторный анализ особенностей течения АтД у детей. Ретроспективный анализ первичной документации ($n=326$) позволил провести сравнительный анализ особенностей течения АтД у детей младенческого ($n=149$), детского ($n=151$) и подросткового ($n=26$) периодов. Наследственная предрасположенность к атопии зарегистрирована у 166 (50,9%) детей, чаще по материнской линии родства (47,0%), реже – по отцовской (33,7%) и по обеим линиям (19,3%) ($\chi^2=28,699$; $p < 0,001$); коррелировала с возрастными периодами ($r=0,141$): в детском – 62,9%, младенческом – 40,9%, подростковом – 38,5%.

Рецидивирующее течение (44,5%) лидировало над непрерывным (33,1%) и первичным эпизодом заболевания (22,4%) ($\chi^2=35,788$; $p < 0,001$). Их частота коррелировала с возрастными периодами АтД ($r=0,366$). Первичный эпизод преобладал в младенческом (50,3%), и редко имел место в детском (19,9%) и подростковом (11,5%) периодах ($\chi^2=42,055$; $p < 0,001$). Частота непрерывного течения заболевания убывала по мере взросления детей от 32,9% (младенческий период) до 15,2% (детский) и до 3,9% (подростковый) ($\chi^2=29,823$; $p < 0,001$), а рецидивирующего,

наоборот, возрастала от 16,8% до 64,9% и до 84,6%, соответственно ($\chi^2=98,477$; $p<0,001$). Число рецидивов в год колебалось от 1 до 13 ($4,58\pm 2,27$) и коррелировало с возрастными периодами АтД ($r=0,489$). Треть пациентов (30,3%) имела более 5 рецидивов в год ($\chi^2=59,687$; $p<0,001$).

Частота клинических форм АтД коррелировала с возрастными периодами ($r=0,757$). В младенческом периоде лихенификация практически отсутствовала (2,7%), но преобладала экссудативная форма (71,1%) ($\chi^2=173,277$; $p<0,001$). В детском периоде эритематозно-сквамозную форму с умеренной лихенификацией в типичных местах (локтевые, подколенные сгибы, запястья) имела почти половина пациентов (47,0%) ($\chi^2=74,004$; $p<0,001$). У подростков лихенификация была в 80,8% случаев: при лихеноидной (42,3%) и эритематозно-сквамозной с лихенификацией (38,5%) формах ($\chi^2=60,81$; $p<0,001$). Процесс преобладал на верхней части тела с поражением кистей по типу экземы. В детском периоде очаги нередко напоминали микробную экзему. Распространенность кожно-патологического процесса коррелировала с возрастными периодами ($r=0,329$). У младенцев преобладал ограниченный процесс (65,1%) ($\chi^2=78,516$; $p<0,001$), у детей – распространенный (60,9%) ($\chi^2=63,301$; $p<0,001$), а у подростков одинаково часто регистрировались ограниченный (30,8%), распространенный (34,6%) и диффузный (34,6%) процессы ($\chi^2=0,433$; $p=0,806$).

В структуре осложнений преобладала пиодермия (46,6%), реже регистрировались поверхностный кандидоз кожи и/или слизистых оболочек (19,9%), малассезиоз (18,0%) и микст-инфекция (15,5%) ($\chi^2=54,153$; $p<0,001$). Частота осложнений увеличивалась по мере взросления детей от 31,5% (младенческий период) до 62,9% (детский) и до 73,1% (подростковый) ($r=0,323$; $\chi^2=38,126$; $p<0,001$), а встречаемость их вариантов отличалась ($r=0,344$). В младенческом (16,1%) ($\chi^2=14,598$; $p=0,003$) и детском (29,1%) ($\chi^2=18,573$; $p<0,001$) периодах преобладала пиодермия, в подростковом – микст-инфекция (30,8%) ($\chi^2=32,497$; $p<0,001$).

Атопический марш зарегистрирован у 74 (22,7%) детей. Бронхиальная астма в его структуре составляла 23,0%, аллергический ринит (АР) – 87,8%, аллергический конъюнктивит (АК) – 43,2%, а сочетание различных манифестаций – 40,5% больных ($\chi^2=57,669$; $p<0,001$). Частота бронхиальной астмы нарастала от 0,6% (младенческий период) до 7,3% (детский) и до 19,2% (подростковый) ($\chi^2=21,599$; $p<0,001$), а АК – от 2,7% до 14,6% и 23,1%, соответственно ($\chi^2=18,021$; $p<0,001$). Минимальное значение АР было в младенческом периоде (5,4%), а максимальное – в детском (33,1%) и подростковом (26,9%) ($\chi^2=24,793$; $p<0,001$) ($r=0,335$). Сопутствующая патология зарегистрирована только у 98 (30,1%) пациентов: младенческий период – 22,2%, детский – 30,5% и подростковый – 73,1% ($\chi^2=16,745$; $p<0,001$). Одно заболевание имели 62,2% детей, два – 19,4%, ≥ 3 – 18,4% ($\chi^2=55,316$; $p<0,001$), при среднем значении – $1,4\pm 0,9$. Лидировали патология желудочно-кишечного тракта (67,3%) и лор-органов (35,7%). Доля других систем составляла всего 33,7%, что свидетельствует о недостаточном обследовании детей.

Повышение общего IgE зарегистрировано у 203 (62,3%) детей ($\chi^2=39,264$; $p<0,001$) и коррелировало с возрастными периодами ($r=0,302$): младенческий (45,0%); детский (78,2%); подростковый (69,1%) ($\chi^2=25,579$; $p<0,001$). Специфическая сенсibilизация выявлена в 1,5 раза чаще (90,8%) ($\chi^2=73,862$; $p<0,001$) с высокой регистрацией во всех возрастных периодах: 83,2%; 94,7% и 100,0%, соответственно. Специфических IgE выше нормы выявлены у всех пациентов с повышением общего IgE и у 93 (75,6%) из 123 – с его нормальным уровнем.

Анализ тяжести АтД по шкале SCORAD свидетельствует об одинаковой частоте регистрации легкого и средне-тяжелого (по 43,2%) течения. Пациентов с тяжелым течением было мало (13,6%) ($\chi^2=86,586$; $p<0,001$). Степень тяжести АтД закономерно увеличивалась по мере взросления детей: от $19,9\pm 7,72$ (младенческий период) до $39,8\pm 6,71$ (подростковый) баллов ($r=0,337$; $p<0,05$). Встречаемость легкой степени уменьшалась по мере взросления от 62,4% (младенческий период) до 16,1% (подростковый) ($\chi^2=47,818$; $p<0,001$), а средне-тяжелой – возрастала от 29,5% до 65,4%, соответственно ($\chi^2=26,603$; $p<0,001$). Доля тяжелой степени была минимальной: 8,1% (младенческий); 15,4% (детский); 18,5% (подростковый).

Степень тяжести АтД по шкале SCORAD коррелировала не только с общепринятыми параметрами, но и с другими критериями:

1. Наследственной предрасположенностью ($r=0,323$). При ее наличии легкая степень зарегистрирована у 32,6% детей, средне-тяжелая – у 62,4%, а тяжелая – у 72,7%.

2. Числом рецидивов в год ($r=0,191$). Более 6 рецидивов в год при тяжелом течении АтД наблюдалось у 30% больных, а при легком и средне-тяжелом – только у 17,1% и 16,7%.

3. Возникновением высыпаний на коже (по анамнезу) после воздействия аллергенов, не выявленных лабораторно ($r=0,162$) у 40,2% пациентов. Частота этого феномена нарастала от 31,9% (легкая степень), до – 44,0% (средне-тяжелая), и до – 54,5% (тяжелая).

4. Частотой повышенного уровня общего IgE ($r=0,112$), которая достоверно увеличивалась от 56,7% (легкая) до 64,5% (средне-тяжелая) и до 72,7% (тяжелая).

5. Числом выявленных аллергенов ($r=0,315$). При легкой степени преобладала сенсibilизация к одному аллергену (48,9%), средне-тяжелой – к трем (22,0%), тяжелой – к 7 и более (25,0%).

6. Наличием атопического марша ($r=0,200$). Его встречаемость увеличивалась от 14,9% (легкая степень) до 24,1% (средне-тяжелая) и до 43,2% (тяжелая). По мере нарастания степени тяжести АтД уменьшалась встречаемость АР (легкая степень – 61,9%, средне-тяжелая – 52,9%, тяжелая – 21,1%), а АР + АК – увеличивалась (9,5%; 26,5%; 47,4%, соответственно) ($r=0,211$).

7. Наличием сопутствующей патологии различного генеза ($r=0,210$) и числом выявленных заболеваний ($r=0,234$). Регистрация сопутствующей патологии возрастала с увеличением тяжести АтД: легкая степень – 19,1%, средне-тяжелая – 36,9%, тяжелая – 43,2%. Три и более

сопутствующих заболевания преобладали при средне-тяжелой и тяжелой формах по сравнению с легкой (21,2% и 26,3% % против 7,4%, соответственно).

8. Наличием осложнений ($r=0,493$). При легкой степени АтД они выявлены у 22,0% пациентов, средне-тяжелой – у 66,0%, тяжелой – у 84,1%. В структуре осложнений пиодермия лидировала при средне-тяжелом течении (52,7%), кандидоз и малассезиоз – при легком (32,3% и 25,8%), а микст-инфекция – при тяжелом (18,9%) ($r=0,448$).

Клинико-иммунологические параллели при АтД у детей. Определены значения IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1, VEGF и общего IgE при АтД. В связи с отсутствием референсных значений этих показателей в возрастной группе 3-7 лет обследовано 20 условно здоровых детей (КГ). ОГ включала 130 детей возрастной группы 3-7 лет.

Клиническая характеристика больных (n=130). Девочек было 69 (53,1%), мальчиков – 61 (46,9%) ($p>0,05$). Средний возраст пациентов составлял $4,42\pm 1,07$ лет. Лидировали пациенты со средне-тяжелым течением заболевания (80/61,5%). Больных с тяжелым течением было 23,1% ($n=30$), с легким – 15,4% ($n=20$) ($\chi^2=90,6$; $p<0,001$). Зуд присутствовал у всех больных. Более половины пациентов имели рецидивирующее течение АтД ($n=75$; 57,7%); первичный эпизод заболевания зарегистрирован в 26,9% ($n=35$) случаев; а непрерывное течение – в 15,4% ($n=20$) ($\chi^2=56,0$; $p<0,001$). Эритематозно-сквамозная и эритематозно-сквамозная с лихенификацией формы АтД лидировали и выявлены практически у одинакового числа больных ($n=46$; 35,4% и $n=56$; 43,1%, соответственно). Лихеноидная форма наблюдалась редко ($n=19$; 14,6%), экссудативная – у единичных больных ($n=9$; 6,9%) ($\chi^2=60,3$; $p<0,001$). Распространенный процесс присутствовал у 100 (76,9%) детей, ограниченный процесс – у 30 (23,1%) ($\chi^2=75,4$; $p<0,001$). Осложнения АтД бактериально-микотической инфекцией выявлены у 84 (64,6%) пациентов ($\chi^2=22,2$; $p<0,001$), а сопутствующая патология – у 82 (63,1%) ($\chi^2=17,8$; $p<0,001$).

Диапазон уровня общего IgE в КГ составлял 0-65,85 МЕ/мл, а в ОГ – 0-687,15 МЕ/мл ($p<0,001$). В ОГ уровень IL-2 не превышал референсные значения ($p>0,05$). Повышенный уровень зарегистрирован у IL-8, IL-31, INF- γ , VEGF, TGF- β 1 ($p<0,001$), что связано с их постоянным синтезом при иммунопатологических процессах (Таблица 1). Размах минимальных и максимальных значений некоторых иммунологических показателей указал на целесообразность градации уровней их повышения, что объективизировало статистический анализ результатов исследования. Незначительное колебание показателей INF- γ и VEGF позволило выделить два уровня их повышения (легкий и высокий); большой разброс значений IL-8, IL-31 и общего IgE – три (легкий, умеренный и высокий), а для TGF- β 1 – четыре (легкий, умеренный, высокий и очень высокий).

Таблица 1 – Диапазон значений цитокинов у детей в возрасте от 3 до 7 лет

Цитокин	Диапазон значений цитокинов (ОГ, n=130)	Диапазон значений цитокинов (КГ, n=20)	Достоверность (ОГ/КГ)
IL-2 пг/мл	0-10,52	0-7,96	p>0,05
IL-8 пг/мл	0-391,18	0-10,15	p<0,001
IL-31 пг/мл	0-118,75	0-6,27	p<0,001
VEGF пг/мл	41,17-750,48	0-297,15	p<0,001
TGF- β 1 пг/мл	21,97-3815,25	0-13,92	p<0,001
INF- γ пг/мл	0-67,13	0-14,35	p<0,001

Взаимосвязь между иммунологическими показателями и клиническими параметрами

АтД (n=130).

IL-2 – белок острой фазы воспалительного процесса. Повышение его уровня зарегистрировано только у 51,4% детей с первичным эпизодом АтД, при рецидивирующем и непрерывном течении он был в норме. По мере увеличения числа сопутствующих заболеваний число детей с повышенным уровнем *IL-2* снижалось: от 22,9% (при их отсутствии) до 0 (3 и более), за счет его накопления в пораженных тканях ($r = -0,27$; $\chi^2=34,783$; $p<0,001$).

IL-8 – провоспалительный цитокин: способствует усилению зуда, тяжести заболевания и хронизации процесса. Преобладали дети с повышенным уровнем *IL-8* (58,5%) ($\chi^2=7,446$; $p=0,007$), с размахом значений – от 10,91 до 391,18 пг/мл. Выделены уровни его градации: нормальный уровень (0-10,15 пг/мл), легкий (10,16-29,99 пг/мл), умеренный (30-119,99 пг/мл) и высокий (≥ 120 пг/мл) уровни повышения. Выявлена положительная корреляционная связь уровня *IL-8* и хронизации АтД ($r=0,35$). По мере повышения его уровня число больных с хроническим процессом возрастало: 71,0% (легкий) – 75,0% (умеренный) – 100% (высокий) ($\chi^2=33,469$; $p<0,001$). В последнем случае все больные имели непрерывное течение АтД или хронический процесс с частыми рецидивами.

INF- γ – влияет на сохранность барьерной функции кожи, регулирует синтез кератиноцитов и керамидов, а также фагоцитарную активность. Уровень *INF- γ* коррелировал с распространенностью процесса ($r=0,31$) и клинической формой заболевания ($r=0,35$). При его нормальном уровне 68,3% детей имели распространенный процесс ($\chi^2=26,791$; $p<0,001$). А при повышении, независимо от градации (легкий и высокий уровни), – число пациентов с распространенным процессом возрастало до 83,3% и 88,0%, соответственно ($\chi^2=13,167$; $p=0,002$). При нормальном уровне *INF- γ* преобладали пациенты с эритематозно-сквамозной формой АтД (57,2%), а треть (33,3%) – имели лихенификацию ($\chi^2=51,194$; $p<0,001$). При повышении его уровня, независимо от градации (легкий и высокий) число пациентов с наличием лихенификации было максимальным и практически не отличалось (80,9% и 80,0%, соответственно). Таким образом, *INF- γ* можно считать одним из иммунологических показателей, влияющих на формирование хронического течения и клинических форм с лихенификацией.

TGF-β1 – медиатор фиброгенеза и восстановления тканей. Пациенты с генетическими нарушениями, ведущими к изменению передачи сигналов *TGF-β1*, склонны к atopическим заболеваниям. Не случайно, уровень *TGF-β1* у детей с АтД коррелировал с наличием наследственной предрасположенности ($r=0,32$) и atopического марша ($r=0,37$). Выделены следующие уровни повышения *TGF-β1* (пг/мл): легкий (13,93-99,99), умеренный (100-399,99), высокий (400-999,99) и очень высокий (≥ 1000). При повышении его уровня увеличивалось число пациентов с наследственной предрасположенностью к atopии: от 34,4% (легкий) до 83,9% (очень высокий) ($\chi^2=58,398$; $p<0,001$), а число больных с atopическим маршем – от 9,4% до 67,7%, соответственно ($\chi^2=90,862$; $p<0,001$).

Уровень общего *IgE* имел положительную корреляционную связь с тяжестью АтД по шкале SCORAD ($r=0,27$) и наличием atopического марша ($r=0,22$). Для общего *IgE* (МЕ/мл) были выделены легкий (100-199,99), умеренный (200-399,99) и высокий (≥ 400) уровни его повышения. Легкий и умеренный уровни коррелировали со средне-тяжелым течением АтД (58,9% ($\chi^2=44,905$; $p<0,001$) и 65,6% ($\chi^2=72,265$; $p<0,001$) случаев, соответственно), а высокий – со средне-тяжелым (43,5%) и тяжелым (52,2%) ($\chi^2=58,601$; $p<0,001$) ($r=0,27$). Число больных с atopическим маршем возрастало по мере повышения уровня общего *IgE*: от 20,6% (легкий) до 56,5% (высокий) ($r=0,22$; $\chi^2=29,442$; $p<0,001$). Отмечена взаимосвязь с числом причинно-значимых аллергенов ($r=0,52$). У всех больных, независимо от уровня общего *IgE*, выявлено наличие специфической сенсibilизации (100%). При легком уровне повышения преобладали пациенты с сенсibilизацией к 3-4 (58,8%) аллергенам ($\chi^2=46,91$; $p<0,001$); при умеренном и высоком – к 5 и более (53,1%; $\chi^2=37,165$; $p<0,001$ и 60,9%; $\chi^2=85,693$; $p<0,001$, соответственно), что подтверждает связь уровня общего *IgE* со специфической поливалентной сенсibilизацией. Число выявленных аллергенов у детей с АтД коррелировало с характером течения заболевания ($r=0,25$), интенсивностью зуда ($r=0,47$), степенью тяжести АтД по шкале SCORAD ($r=0,32$), распространенностью кожно-патологического процесса ($r=0,43$) и наличием осложнений данного заболевания, обусловленных бактериальной и микотической инфекцией ($r=0,31$).

Взаимосвязь между иммунологическими показателями при АтД ($n=130$). АтД – гетерогенное заболевание, сопровождающееся изменениями клеточного звена иммунитета с опосредованной активацией Th2 ответа и запуском каскада цитокиновых реакций.

IL-31 – мощный пруритоген, влияющий на тяжесть патологического процесса. Установлена корреляция уровня *IL-31* с уровнем общего *IgE* ($r=0,25$), числом выявленных аллергенов ($r=0,27$) и уровнем *IL-8* ($r=0,72$). По мере увеличения *IL-31* выявлено увеличение числа детей с повышенным уровнем *IgE* от 57,1% (нормальный уровень *IL-31*) до 95,2% (высокий уровень) ($\chi^2=41,842$; $p<0,001$) и с наличием поливалентной сенсibilизации к 4-м и более аллергенам – от 28,6% до 81,0%, соответственно ($\chi^2=95,566$; $p<0,001$). Не исключено

опосредованное влияние IL-31 на тяжесть АДД (клиническую форму, распространенность кожного процесса, интенсивность зуда). Динамики повышения уровней IL-31 и IL-8 совпадали.

Уровень IL-8 коррелировал с уровнем VEGF ($r=0,57$). Ранее установлено, что данные цитокины при АДД имеют ряд однонаправленных патогенетических механизмов: влияние на ангиогенез, проницаемость сосудов, усиление зуда. С другой стороны, повышение IL-8 – фактор хронизации процесса, а VEGF – критерий формирования гиперплазии эпидермиса, что клинически характеризуется лихенификацией. Показано, что число детей с высоким уровнем повышения VEGF возрастало по мере повышения уровня IL-8: от 8,5% (нормальный) до 62,5% (высокий) ($\chi^2=82,026$; $p<0,001$), что с определенной долей вероятности, свидетельствуют о хронизации АДД с формированием лихенификации за счет гиперпродукции VEGF.

Уровень VEGF коррелировал с уровнем INF- γ ($r=0,39$). По мере роста уровня VEGF от нормального до высокого число пациентов с высоким уровнем повышения INF- γ увеличивалось: от 6,3% до 14,7% и до 48,5% ($\chi^2=56,065$; $p<0,001$). Число пациентов с нормальным уровнем INF- γ , наоборот, снижалось: от 69,9% до 44,1% и до 12,1% ($\chi^2=68,820$; $p<0,001$). Таким образом, данные цитокины обоюдно потенцируют патологический процесс в коже.

Эффективность лечения АДД у детей методом ХСС. Мониторинг клинической эффективности ХСС у детей с АДД ($n=130$) проводился ежедневно, регистрировались сроки наступления ремиссии.

Степень тяжести АДД по шкале SCORAD у детей в КГ и ОГ до начала терапии не отличалась ($U=2019,0$; $p>0,05$). После лечения этот показатель в КГ снизился с $32,44\pm 10,44$ до $12,94\pm 9,63$ баллов, а в ОГ – с $31,86\pm 11,59$ до 0 (0-10,07) баллов. Более высокая эффективность зарегистрирована в ОГ ($U=38,5$; $p<0,001$).

Интенсивность зуда по ВАШ до начала терапии в КГ и ОГ была практически однозначной ($U=2084,5$; $p>0,05$), а после ее завершения – снизилась: в КГ с $6,15\pm 2,51$ до 2 (0-3) баллов, а в ОГ – с $6,14\pm 2,58$ до 0 (0-1) баллов. В ОГ интенсивность зуда снижалась активнее ($U=94,0$; $p<0,001$).

Полная ремиссия АДД после 10-дневного курса лечения в ОГ зарегистрирована в 2,6 раза чаще, чем в КГ (69,2% против 26,2%, соответственно) ($\chi^2=24,175$; $p<0,001$).

Длительность межрецидивного периода при наступлении ремиссии оценивалась в течение 9 мес. До лечения достоверные отличия в КГ и ОГ отсутствовали ($U=754,5$; $p>0,05$). После курса терапии длительность межрецидивного периода в КГ не изменилась ($3,58\pm 3,05$ против $4,23\pm 3,04$ мес.) ($U=482,0$; $p>0,05$), а в ОГ – увеличилась в 2 раза с $3,60\pm 2,50$ до $7,57\pm 3,60$ мес. ($U=305,5$; $p<0,001$).

Трансформация непрерывного течения после лечения ($n=20$). В ОГ трансформация в рецидивирующее течение наблюдалась в 4 раза чаще, чем в КГ (50,0% против 12,5%), стойкая

ремиссия (более 9 мес.) – в 2 раза чаще (25,0% против 12,5%). В КГ в 3 раза (75,0% против 25,0%) преобладали пациенты с неполной ремиссией ($\chi^2=51,7$; $p<0,001$).

Оценка эффективности ХСС у детей с АтД по динамике иммунологических показателей (n=130). Динамика лабораторных параметров изучена в начале и конце терапии.

Уровень IL-2 до лечения в КГ и ОГ был повышен только у 18 (13,8 %) из 130 детей. После проведенной терапии в обеих группах он был в пределах нормы.

Уровень IL-8 в КГ до лечения колебался от 0 до 391,18 пг/мл, при Me – 12,67 (5,66-67,89) пг/мл, а в ОГ: от 2,91 до 387,01 пг/мл, при Me – 21,23 (7,86-113,28) пг/мл ($U=1764,5$; $p>0,05$). После лечения в КГ отмечена тенденция спада его уровня в пределах от 1,21 до 53,15 пг/мл при Me – 8,94 (3,43-23,45) пг/мл ($U=1614,0$; $p<0,05$). В ОГ после лечения зарегистрировано снижение уровня IL-8: диапазон значений от 1,15 до 24,6 пг/мл при Me – 6,41 (4,15-10,08) пг/мл ($U=788,0$; $p<0,001$). Учитывая, что повышение уровня IL-8 является маркером хронизации АтД, его значительное снижение при использовании ХСС может быть одним из факторов, участвующих в трансформации непрерывного течения в рецидивирующее, удлинении межрецидивного периода и уменьшении числа рецидивов в год с формированием стойкой ремиссии.

Уровень IL-31 до лечения в КГ колебался от 0 до 120,42 пг/мл при Me – 5,67 (0-38,31) пг/мл; в ОГ – от 0 до 118,75 пг/мл при Me – 11,45 (0-50,42) пг/мл; в ОГ – от 0 до 101,5 пг/мл при Me – 22,33 (3,21-45,56) пг/мл, различия отсутствовали ($U=1905,0$; $p>0,05$). После лечения в КГ его уровень был в пределах от 0 до 78,75 пг/мл при Me – 3,11 (0-18,76) пг/мл ($U=1743,5,0$; $p>0,05$). В ОГ его уровень снизился (0 до 54,58 пг/мл) при Me – 3,21 (0-6,21) пг/мл ($U=1064,0$; $p<0,001$). Однонаправленный характер снижения коррелирующих между собой уровней IL-8, являющегося маркером хронизации АтД, и IL-31 после использования ХСС указывает на опосредованную роль последнего в формировании более длительной ремиссии. Корреляция уровней IL-31 с уровнями общего IgE и с числом выявленных аллергенов в сыворотке крови у детей с АтД, свидетельствующая о его опосредованном влиянии на тяжесть заболевания (клиническую форму, распространенность патологического процесса, интенсивность зуда), а также снижение уровня этого цитокина после комбинированной терапии с использованием ХСС, косвенным образом указывает на возможность десенсибилизирующего действия у данного метода лечения.

Уровень INF- γ до лечения в группах сравнения был сопоставим и не имел существенных различий ($U=1853,0$; $p>0,05$): в КГ колебался от 0 до 61,22 (19,78 \pm 14,74) пг/мл; в ОГ – от 0 до 67,13 (17,78 \pm 16,24) пг/мл. После лечения в КГ уровень данного цитокина колебался от 0 до 43,33 (14,64 \pm 10,40) пг/мл, а в ОГ – от 0 до 41,11 (11,96 \pm 10,51) пг/мл. Достоверные отличия в уровне INF- γ в КГ и ОГ до и после лечения отсутствовали ($p>0,05$), что может быть связано с медленным снижением его уровня при ликвидации воспалительного процесса.

Уровень VEGF до лечения был сопоставим в обеих группах: в КГ до лечения он колебался от 41,17 до 750,48 (341,21±178,95) пг/мл, а в ОГ – от 65,31 до 799,55 (325,64±158,14) пг/мл ($U=2069,0$; $p>0,05$). После проведенной терапии в КГ отмечена лишь тенденция снижения его уровня в пределах от 74,25 до 655,11 (280,20±139,91) пг/мл при отсутствии достоверных отличий ($U=1703,0$; $p>0,05$). В ОГ после проведенной терапии зарегистрировано достоверное снижение уровня VEGF: диапазон значений от 45,11 до 753,42 (212,77±112,51) пг/мл ($U=1170,5$; $p<0,001$). Как и в случае с IL-31 и IL-8, при использовании ХСС, зарегистрирован однонаправленный характер динамики коррелирующих между собой уровней двух указанных выше цитокинов, являющихся маркерами хронизации АтД, и VEGF.

Уровень TGF-β1 до лечения в группах был без достоверных отличий и колебался в очень широких пределах: до лечения в КГ – от 21,97 до 3815,25 пг/мл при Me – 324,56 (58,78-980,32) пг/мл; в ОГ – от 24,56 до 3186,56 (699,50±684,03) пг/мл ($U=2014,0$; $p>0,05$). После лечения в КГ уровень данного цитокина был в пределах от 5,67 до 3292,11 пг/мл при Me – 167,98 (54,33-841,54) пг/мл, а в ОГ – от 8,79 до 3186,56 пг/мл при Me – 211,31 (100,11-791) пг/мл. Отличия в уровне TGF-β1 в КГ и ОГ до и после лечения отсутствовали ($p>0,05$). Учитывая корреляцию уровня данного цитокина с наличием наследственной предрасположенности и числом больных с atopическим маршем, можно полагать что снижение его уровня зависит от лечения других atopических заболеваний. Не исключено, что отсутствие динамики уровня TGF-β1 связано также с его медленным снижением при разрешении воспалительного процесса в коже.

ВЫВОДЫ

1. Дети и подростки в Ульяновской области являются контингентами риска по АтД. Средние значения интенсивных показателей распространенности и заболеваемости АтД у детей до 14 лет и подростков 15-17 лет в 2015-2019 гг. были максимальными в Ульяновской области по сравнению с Приволжским ФО и РФ и составляли у детей до 14 лет 2691,2±143,1 и 1557,1±169,0, соответственно, у подростков 15-17 лет – 1465,0±181,8 и 621,1±161,5. Более низкий показатель диспансеризации в Ульяновской области в 2019 г. зарегистрирован у детей до 14 лет по сравнению с подростками 15-17 лет (47,8% против 61,8%) ($p=0,047$).

2. На основе ретроспективного многофакторного анализа клинических характеристик АтД у детей ($n=326$) младенческого, детского и подросткового периодов дана количественная оценка особенностей течения заболевания. По мере взросления детей увеличивались: степень тяжести по шкале SCORAD (19,9±7,72; 25,9±6,91 и 39,8±6,71 баллов); частота рецидивирующего течения (16,8%: 64,9% и 84,6%); осложнений (31,5%, 62,9% и 73,1%); бронхиальной астмы (0,6%, 7,3% и 19,2%); поллиноза (8,1%, 47,7% и 50,0%) и сопутствующей патологии (22,2%, 30,5% и 73,1%); У детей младенческого периода лидировала экссудативная форма (71,1%) и ограниченный процесс (65,1%); детского – эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией

(47,0%) и распространенный процесс (60,9%); подросткового – лихеноидная форма (42,3%) и распространенный (34,6%) или диффузный (34,6%) процесс. В младенческом (16,1%) и детском (29,1%) периодах в структуре осложнений преобладала пиодермия, в подростковом – микст-инфекция (30,8%). Дополнительными факторами, влияющими на степень тяжести АТД по шкале SCORAD, являются: наследственная предрасположенность ($r=0,323$); число рецидивов в год ($r=0,191$); наличие атопического марша ($r=0,200$); осложнений ($r=0,493$); сопутствующей патологии ($r=0,210$) и поливалентной сенсибилизации ($r=0,315$).

3. Клинико-иммунологические параллели при АТД у детей свидетельствуют о патогенетической взаимосвязи между клиническими и иммунологическими критериями, а также между различными вариантами последних.

а) Уровень общего IgE коррелирует с тяжестью АТД по шкале SCORAD, наличием атопического марша и уровнем специфической сенсибилизации. Число выявленных аллергенов коррелирует с тяжестью АТД по шкале SCORAD, характером течения заболевания, распространенностью процесса, интенсивностью зуда и наличием осложнений АТД бактериальной и/или микотической инфекцией.

б) Для обострения АТД характерно повышение IL-8, IL-31, INF- γ , VEGF, TGF- β 1. IL-8 является маркером хронизации процесса, а его высокий уровень сопряжен с непрерывным течением заболевания или с частыми его рецидивами. Повышение уровня INF- γ – маркер тяжести заболевания за счет формирования клинических форм с лихенификацией и распространенного процесса. Повышение уровня TGF- β 1 сопряжено с наследственной предрасположенностью и частотой атопического марша.

в) Корреляция между иммунологическими показателями подтверждает факт обмена информации клетками иммунной системы за счет выработки цитокинов. Уровень IL-31 связан с уровнем общего IgE, наличием специфической поливалентной сенсибилизации и уровнем IL-8. Высокий уровень VEGF сопряжен с повышением уровня IL-8. Повышение цитокинов VEGF и INF- γ носит однонаправленный характер, что косвенно подтверждает возможность формирования более тяжелого течения АТД.

4. Высокая эффективность традиционной терапии в сочетании с хромотерапией синим спектром (ОГ), по сравнению с традиционным методом базируется на положительной динамике клинико-иммунологических показателей. В ОГ зарегистрировано более значимое уменьшение степени тяжести по шкале SCORAD; снижение интенсивности зуда по ВАШ; преобладание пациентов с наступлением ремиссии в более ранние сроки и удлинение межрецидивного периода, а также больных с трансформацией непрерывного течения в рецидивирующее и в стойкую ремиссию; снижение коррелирующих между собой уровней IL-8, IL-31 и VEGF. Снижение уровня IL-31 и его сопряженность с уровнем общего IgE и с числом выявленных

аллергенов после применения хромотерапии синим спектром указывает на возможность наличия десенсибилизирующего эффекта у данного физиотерапевтического метода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам важно знать, что клинические проявления АтД в подростковом периоде нередко напоминают истинную экзему в области кистей, а в детском периоде – микробную экзему. Диагностические ошибки – одна из причин неэффективности терапии.

2. При непрерывном течении АтД, его частых рецидивах и низкой эффективности предшествующей терапии целесообразно проводить тщательное обследование детей с участием смежных специалистов для выявления сопутствующей патологии и ее коррекции. Увеличение степени тяжести АтД, частые рецидивы, непрерывное течение и выраженная лихенификация являются показанием для определения причинно-значимых аллергенов. Своевременная диагностика поливалентной сенсибилизации – основа повышения эффективности лечения.

3. Обострение АтД после контакта с предполагаемыми аллергенами по данным анамнеза не всегда можно подтвердить лабораторно. Это может быть связано с влиянием аллергенов, тестовые системы для которых не разработаны. Детальный анализ причин каждого эпизода обострения АтД расширяет диагностический поиск.

4. Определение региональных референсных значений IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1, VEGF в сыворотке крови у детей с АтД в возрасте 3-7 лет в Ульяновской области может использоваться в клинической практике и при выполнении научных исследований.

5. Для уточнения давности АтД можно использовать определение уровня IL-2 (белка острой фазы воспалительного процесса) в сыворотке крови, повышенный уровень которого – критерий первичного эпизода АтД. При поздней манифестации АтД повышенный уровень IL-2 позволяет объективизировать диагноз.

6. Индикативными показателями успешного лечения АтД являются IL-8, IL-31 и VEGF, которые можно использовать для оценки прогноза заболевания.

7. Метод хромотерапии синим спектром при АтД обладает доказанным противовоспалительным, бактерицидным, седативным, а также возможным десенсибилизирующим действием. Его использование позволяет предупредить полипрагмазию и сократить сроки терапии. Для этой цели можно использовать аппарат лазерной терапии «Матрикс» фирмы ООО НИЦ «Матрикс» со светодиодной головкой непрерывного излучения синего спектра. Курс – 10 дней.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Давиденко, М.С. Критерии выбора топических глюкокортикостероидов для лечения детей / М.С. Давиденко, Т.В. Соколова, А.И. Меньшикова (А.И. Кафарова) // Дерматология в России. – 2018. – Приложение 3. – С. 15-17.

2. Соколова, Т.В. Как правильно выбрать антигистаминные препараты для лечения аллергодерматозов у детей / Т.В. Соколова, **А.И. Меньшикова (А.И. Кафарова)**, М.С. Давиденко // Сборник тезисов XI Международного форума дерматовенерологов и косметологов. – 2018. – С. 119-120.

3. Давиденко, М.С. Топические глюкокортикостероиды при атопическом дерматите: клинические рекомендации, приоритеты врачей и ошибки при их назначении / М.С. Давиденко, Т.В. Соколова, **А.И. Меньшикова (А.И. Кафарова)** // Дерматология в России. – 2019. – С. 29-30.

4. Соколова, Т.В. Антигистаминные препараты при атопическом дерматите: за и против (ретроспективный анализ амбулаторных карт) / Т.В. Соколова, М.С. Давиденко, **А.И. Меньшикова (А.И. Кафарова)** // Дерматология в России. – 2019. – С. 45-46.

5. Топические кортикостероиды в педиатрической практике: пособие для врачей / под редакцией Т.В. Соколовой, И.Л. Соловьевой / Т.В. Соколова, И.Л. Соловьева, А.И. Кусельман, В.В. Гладько, А.П. Малярчук, Л.А. Сафонова, **А.И. Меньшикова (А.И. Кафарова)**, М.С. Давиденко. – Ульяновск: УлГУ, 2019. – 39 с.

6. Ситуационные задачи «Частная дерматовенерология»: учебное пособие / под редакцией профессоров Т.В. Соколовой, В.В. Гладько // Тема 2. Т.В. Соколова, Л.А. Сафонова, **А.И. Меньшикова (А.И. Кафарова)**. – М.: МГУПП, 2019. – 168 С.

7. Тестовый контроль по специальности «Дерматовенерология»: учебное пособие / под редакцией Т.В. Соколовой, В.В. Гладько, С.С. Земляковой // Тема 8. Т.В. Соколова, **А.И. Меньшикова (А.И. Кафарова)**. – М: МГУПП, 2019. – 232 с.

8. Атопический дерматит. Проблемы и их решение: руководство для врачей / под редакцией профессора Т.В. Соколовой // Т.В. Соколова, В.В. Гладько, И.Л. Соловьева, Л.А. Сафонова, **А.И. Меньшикова (А.И. Кафарова)**, М.С. Давиденко.–Ульяновск:УлГУ,2020.–196 с.

9. Давиденко, М.С. Критерии выбора антигистаминных препаратов при атопическом дерматите / М.С. Давиденко, Т.В. Соколова, **А.И. Меньшикова (А.И. Кафарова)** // Сборник тезисов XXXVII научно-практической конференция с международным участием «Рахмановские чтения». – 2020. – С. 21-22.

10. Соколова, Т.В. Атопический дерматит: использование антигистаминных препаратов у детей в амбулаторной клинической практике / Т.В. Соколова, М.С. Давиденко, **А.И. Меньшикова (А.И. Кафарова)** // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т.19. – №5. – С. 701-710. [Scopus].

11. **Меньшикова, А.И. (Кафарова, А.И.)** Атопический дерматит у детей: фокус на диагностические критерии / **А.И. Меньшикова**, Т.В. Соколова, М.С. Давиденко // Проблемы медицинской микологии. – 2020. – Т.22. – №3. – С. 104.

12. Интерпретация лабораторных данных у детей и взрослых: Руководство для студентов, ординаторов, врачей-лаборантов, практикующих врачей / под редакцией профессора

А.И. Кусельмана. В числе 16 соавторов – **А.И. Меньшикова (А.И. Кафарова)**. – 4-е, испр. и доп. – Ульяновск: УлГУ, 2020. – 329 с.

13. Соколова, Т.В. Современные механизмы этиопатогенеза атопического дерматита / Т.В. Соколова, Н.Г. Ихшнели, **А.И. Меньшикова (А.И. Кафарова)** // Сборник научных статей «Актуальные вопросы оказания амбулаторно-поликлинической помощи» ФГКУ «КДЦ Генерального штаба Вооруженных сил РФ». – 2021. – С. 11-16.

14. **Меньшикова, А.И. (Кафарова, А.И.)** Роль педиатрического стационара в выявлении этиологически значимых триггеров при атопическом дерматите у детей / **А.И. Меньшикова**, Т.В. Соколова, И.Л. Соловьева, Е.Г. Епифанова, В.А. Смирнова // Дерматология в России. – 2021. – Приложение 1. – С. 20.

15. **Кафарова, А.И.** Распространенность атопического дерматита у детей в Ульяновской области / **А.И. Кафарова**, Т.В. Соколова, И.Л. Соловьева, Л.А. Панченко, М.А. Магомедов // **Медицинский вестник МВД**. – 2022. – Т.СХVII. – №2. – С. 34-40.

16. **Кафарова, А.И.** Эффективность хромотерапии синего спектра при атопическом дерматите у детей / **А.И. Кафарова**, Т.В. Соколова, И.Л. Соловьева, В.А. Смирнова // Проблемы медицинской микологии. – 2022. – Т.24. – №2. – С. 80-81.

17. Соколова, Т.В. Атопический дерматит у детей: фокус на степень тяжести заболевания по шкале Scora / Т.В. Соколова, **А.И. Кафарова**, И.Л. Соловьева, Л.А. Панченко, В.А. Смирнова // Вестник МИНО. 2022. – Выпуск 4. – С. 8-12.

18. **Кафарова, А.И.** Возможности коррекции терапии атопического дерматита у детей / **А.И. Кафарова**, В.А. Смирнова, Т.В. Соколова, И.Л. Соловьева // Педиатрическая фармакология. – 2023. – Т.20. – №1. – С. 47-50.

19. Соловьева, И.Л. Клинико-иммунологический мониторинг при атопическом дерматите у детей в Ульяновской области / И.Л. Соловьева, **А.И. Кафарова**, Т.В. Соколова, Л.А. Панченко, В.А. Смирнова // **Иммунопатология, аллергология, инфектология**. – 2023. – №1. – С. 28-36.

20. **Кафарова, А.И.** Оценка эффективности хромотерапии у детей с атопическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией / **А.И. Кафарова**, В.А. Смирнова // Российский педиатрический журнал. – 2023. – Т. 4. – № 2. – С. 20

21. Соколова, Т.В. Многофакторный анализ особенностей течения атопического дерматита у детей в Ульяновской области / Т.В. Соколова, **А.И. Кафарова**, И.Л. Соловьева, Л.А. Панченко, В.А. Смирнова // **Мать и дитя в Кузбассе**. – 2023. – Т. 2. – № 93. – С. 34-41.

22. **Кафарова, А.И.** Клинико-иммунологические критерии эффективности хромотерапии при атопическом дерматите у детей / **А.И. Кафарова**, Т.В. Соколова, И.Л. Соловьева // Проблемы медицинской микологии. – 2023. – Т. 25. – № 2. – С. 121.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АК – Аллергический конъюнктивит
АР – Аллергический ринит
АтД – Атопический дерматит
ВАШ – Визуально-аналоговая шкала
ИПЗ – Интенсивный показатель заболеваемости
ИПР – Интенсивный показатель распространенности
ИРК – Индивидуальная регистрационная карта
ИФА – Иммуноферментный анализ
КГ – Контрольная группа
ОГ – Опытная группа
ПД – Показатель диспансеризации
ПФО – Приволжский Федеральный Округ
УлО – Ульяновская область
ФО – Федеральный Округ
ХСС – Хромотерапия синим спектром
IgE – Иммуноглобулин E
IL – Интерлейкин
INF – Интерферон
TGF – Трансформирующий фактор роста
VEGF – Васкуло-эндотелиальный фактор роста