

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Соловьева Ирина Леонидовна

доктор медицинских наук, профессор

Соколова Татьяна Вениаминовна

Ульяновск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Факторы, влияющие на тяжесть атопического дерматита у детей.....	15
1.2. Роль некоторых звеньев иммунитета в патогенезе атопического дерматита.....	22
1.3. Патогенетические аспекты физиотерапевтических методов лечения.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	42
3.1. Распространенность и заболеваемость атопического дерматита у детей в Ульяновской области за 5 лет (2015-2019 гг.).....	42
3.2. Многофакторный анализ особенностей течения атопического дерматита у детей.....	53
3.3. Клинико-иммунологические параллели при атопическом дерматите у детей.....	72
3.4. Эффективность лечения атопического дерматита у детей методом хромотерапии синим спектром.....	90
3.4.1. Клиническая эффективность хромотерапии синим спектром у детей с атопическим дерматитом.....	91
3.4.2. Оценка эффективности хромотерапии синим спектром у детей с атопическим дерматитом по динамике иммунологических показателей.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	102
ВЫВОДЫ.....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

ПРИЛОЖЕНИЕ А Индивидуальная регистрационная карта «Ретроспективный анализ амбулаторных карт / историй болезни детей с атопическим дерматитом».....	143
ПРИЛОЖЕНИЕ Б Индивидуальная регистрационная карта «Сравнительный анализ клинико-иммунологических критериев у детей с атопическим дерматитом до и после лечения при использовании хромотерапии синим спектром».....	148
ПРИЛОЖЕНИЕ В Информированное согласие «Информационный листок пациента (для родителей) с формой информированного согласия».....	154

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Атопический дерматит (АтД) – одно из самых частых заболеваний в детском возрасте [6; 8; 248; 257]. 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 [12; 42; 218; 267]. 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 привносит особую актуальность данной проблемы для здравоохранения [3; 70; 111]. Атопический дерматит – результат сложного взаимодействия экзо- и эндогенных факторов (внешнесредовых, инфекционных, генетических, иммунологических и др.) [11; 105; 150; 178]. 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 сенсибилизации, 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 [132; 170; 202]. 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) [85; 172; 203]. В тоже время

данные об их влиянии на клинические манифестации и взаимосвязь между собой противоречивы, что определяет актуальность изучения данной проблемы.

Коморбидность сопутствующей патологии при АтД отягощает его течение [43; 110; 118], а необходимость ее лечения – одна из причин полипрагмазии [93; 259], последствия которой многочисленны [181; 214; 236]. 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 [32; 74; 127]. 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 сенсibilизации 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 результатов исследования.

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 лечения и после 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.

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 – клинико-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.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертации базируется на использовании интенсивных показателей распространенности и заболеваемости АтД у детей, взятых из официальных «Статистических материалов МЗ РФ» (2015-2019 гг.). Проведен ретроспективный анализ 266 амбулаторных карт и 60 историй болезни детей с АтД. 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).

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 клинко-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; руководства для врачей – 1; руководства для студентов, ординаторов, врачей-лаборантов, практикующих врачей – 1.

Объем и структура диссертации

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, список сокращений и условных обозначений, приложений. Список литературы включает 276 источников: 140 отечественных и 136 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 55 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Факторы, влияющие на тяжесть атопического дерматита у детей

АтД – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [50]. В тоже время консенсус дерматологов, аллергологов и иммунологов предлагает внести в определение АтД существенные дополнения: «Это *системное* мультифакториальное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи с признаками полиорганной патологии, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения» [124].

Для 21 столетия характерна персистенция впервые выявленного в детстве АтД у 45-60% взрослых пациентов [3], что связано с ухудшение здоровья детей и подростков [68]. Доля АтД в структуре кожной патологии у детей составляет 74%; а среди детей, взятых на диспансерный учет – 79% [83]. Дерматологов и педиатров волнует факт резкого увеличения числа больных АтД среди подростков и взрослых лиц [3; 20; 33; 87].

Этиопатогенез АтД базируется на воздействии на организм различных экзо- и эндогенных триггерных факторов. Установлено влияние на степень тяжести АтД состояние окружающей среды, выброса в атмосферу загрязняющих веществ из транспортных средств, отделочных материалов (бензол, оксиды азота и углекислый газ) [146; 164; 168; 205; 238]. Установлено, что в США у мигрантов заболеваемость АтД значительно ниже, чем у коренных городских жителей [238]. С этим согласуются данные специалистов из других стран [189; 264]. Считают, что больные АтД преобладают в странах с высоким уровнем цивилизации по сравнению с развивающимися странами [175]. Это легло в основу формирования «гигиенической» гипотезы, суть которой заключается в том, что воздействие на организм ребенка различных микроорганизмов в раннем детстве способствует

совершенствованию патогенетических механизмов иммунной системы и обеспечивает защиту от аллергических заболеваний [267]. Другие авторы считают этот факт спорным [231; 237; 242]. Существенную роль в патогенезе АтД играют многочисленные триггеры: состояние окружающей среды, климат, загрязнения воздуха, погрешности в диете, стрессы, здоровье кормящей мамы, патология микробиоты кожи и кишечника, применение различных лекарственных средств, различных бытовые факторы и т.п. [218; 249]. Наши исследования, посвященные сравнению интенсивных показателей распространенности (ИПР) и заболеваемости (ИПЗ) и показателей диспансеризации (ПД) АтД в Ульяновской области (УЛО), Приволжском Федеральном Округе (ПФО) и РФ свидетельствуют об их зависимости не только от деятельности медицинской службы, но и от других факторов (экологическая обстановка, состояние здоровья, экономическая составляющая семейного бюджета и др.) [95].

Анализ клинических случаев указывает на существование различных фенотипов АтД, что лежит в основе неоднозначного ответа на стандартную терапию. Причиной этого являются многообразные триггерные факторы, влияющие на течение заболевания и формирующие его индивидуальные особенности [147; 176]. Патология различных органов и систем часто регистрируется при АтД у детей раннего возраста и является предиктором формирования тяжелого течения дерматоза [252]. Особо настораживает факт раннего дебюта заболевания и высокого риска развития респираторной аллергии (бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР)) [8; 210].

Многочисленными исследованиями доказана роль генетических факторов в патогенезе АтД. Сведения о влиянии IgE сенсibilизации на тяжесть течения АтД противоречивы. Имеются данные свидетельствующие, что IgE – опосредованный АтД протекает тяжелее, чем не-IgE – опосредованный [26; 46; 223]. Однако американские специалисты в характеристике АтД исключили IgE-опосредованную чувствительность [103]. В тоже время наследственно обусловлены кожные механизмы формирования данного заболевания. К ним относятся избыточное накопление клеток Лангерганса, перемещение их в эпидермисе и повышение числа

высоко-аффинных рецепторов на их мембранах, нарушениями митотической активности и функций клеток рогового слоя. Генетически детерминированы эозинофилия, дефицит керамидов, полиненасыщенных жирных кислот, фермента ω -десатуразы. Значимым компонентом в патогенезе АтД является мутации гена филаггрина (FLG), участвующего в формировании целостности эпидермального барьера [141; 153; 159; 182; 199; 211; 258].

Важная роль в патогенезе АтД отводится инфекционным триггерам: сопутствующей бактериальной, грибковой, вирусной, паразитарной, протозойной инфекцией [4; 10]. Их наличие способствует более тяжелому течению заболевания и хронизации процесса. Среди бактериальных агентов лидирует *S. aureus*. Данный инфекционный антиген продуцирует энтеротоксины, которые снижают синтез противовоспалительных цитокинов, что приводит к повреждению барьера кожи и усилению воспаления [192; 227; 251]. *S. aureus* является причиной формирования пиодермии, клинические манифестации которой при АтД представлены импетиго, фолликулитом, фурункулами с частой локализацией на лице, туловище и конечностях [14]. АтД может осложняться бактериальной микс-инфекцией с формированием стрепто-стафилококкового импетиго. Лабораторно нередко высеваются *S. aureus* и β -гемолитический стрептококк группы А. Стрептодермия, как осложнение АтД, характеризуется возникновением ангулярного стоматита, эктим и рожистого воспаления. Осложнением АтД может быть многоформная эксудативная эритема, язвенно-некротические поражения, этиологическим фактором которых являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *E. coli* и др. [24; 81]. Нерациональная терапия пиодермии, резистентность к выбранным антибактериальным препаратам могут быть причиной bacteriemia, остеомиелита, септического артрита, бурсита, эндокардита, синдрома ошпаренной кожи и др. [30].

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* и липофильные дрожжи рода *Malassezia* достаточно часто отягощают течение АтД. [1; 4; 46; 109; 102; 133]. Доказана роль в патогенезе АтД вируса простого герпеса 1 типа, который часто регистрируется, как у взрослого, так и у детского контингента населения [49; 204]. Серьезным осложнением АтД является экзема Капоши [140]. В данном случае

заболевание характеризуется высокой температурой тела, мучительным зудом, буллезными высыпаниями с геморрагическим компонентом, обширными эрозиями, может осложняться кератонъюнктивитом, энцефалитом и септическим шоком [184; 271]. Больные АтД могут инфицироваться вирусами ветряной оспы, Эпштейна–Барр, Коксаки, респираторными вирусами и др. [4; 25; 67]. Доказано, что отягощать течение АтД могут гастриты, ассоциированные с *Helicobacter pylori* [21], заболевания лор-органов [33] и т.п. Это свидетельствует о его междисциплинарной значимости и указывает на целесообразность содружества смежных специалистов для своевременного и качественного лечения сопутствующей патологии для исключения полипрагмазии.

Заболевания различного генеза, сопутствующие АтД, являются значимыми триггерными факторами, отягощающими его течение [42; 118]. Влияние соматической патологии при АтД в последние годы широко изучается многими авторами [29; 47]. Например, доказана негативное влияние патологии желудочно-кишечного тракта на течение АтД. При данных заболеваниях нарушается баланс слизистых оболочек, в связи с этим снижается всасывание полезных микроэлементов и витаминов и повышается проходимость аллергенов и инфекционных агентов [79]. Психоневрологические расстройства на фоне стресса различного генеза, а также других заболеваний вегетативной и центральной нервной системы у больных с АтД – кофактор более тяжелого течения заболевания [71; 94]. Доказано увеличение тяжести процесса на фоне усиления бронхообструкции при патологии дыхательной системы [86].

Лечение коморбидной патологии при ее обострении и обострении АтД – частая причина полипрагмазии и повышения частоты нежелательных медикаментозных реакций. Проблемы коморбидности и полипрагмазии актуальны и при АтД. Они требуют от врача осуществлять персонифицированный, а не на ориентированный только на АтД подход к диагностике, лечению и профилактике АтД. Качество терапии АтД можно считать одним из экзогенных факторов, влияющих на его персистенцию. Не случайно полипрагмазии стали уделять пристальное внимание клинические фармакологи [51; 90; 177; 214; 239]. Врачи

различных специальностей аргументируют ее наличие коморбидностью патологии, что требует расширения спектра назначаемых лекарственных средств для лечения не только основного, но и нескольких сопутствующих заболеваний [18; 76; 134].

Общеизвестно, что течение АтД имеет существенные различия с учетом возрастных периодов заболевания. Согласно рабочей классификации АтД разделяется на младенческий, детский, подростковый и взрослый периоды заболевания [125]. Младенческий период охватывает возраст детей с рождения до двух лет. Характерными клиническими манифестациями является гиперемия, экссудация, мокнутие, отек и инфильтрация кожи, наличие везикул и папул. Преимущественное расположение очагов – лицо, промежность, разгибательная поверхность конечностей. Детский период АтД включает возрастной период от 2 до 12 лет. Очаги поражения представлены гиперемией, ксерозом, лихенификацией, папулами, эксфолиациями. Локализация очагов – лицо, шея, сгибательные поверхности конечностей, кисти, стопы, крупные складки. Для подросткового периода АтД (старше 12 лет) характерно наличие выраженной лихенификации, эксфолиаций, ксероза кожи и множественных папул. Расположение очагов соответствует детскому периоду заболевания. Данная периодизация АтД при выполнении научных исследований использована лишь в отдельных работах, выполненных, в основном педиатрами [39; 47; 69; 84; 126].

По характеру течения АтД выделяют экссудативную, эритематозно-сквамозную, эритематозно-сквамозную с лихенификацией, лихеноидную и пруригинозную формы. По распространенности различают ограниченный (площадь поражения 5-10%), распространенный (10-50%) и диффузный (более 50%) АтД. Тотальное поражение кожи при АтД носит название эритродермии Хилла [112]. Различают при АтД стадии обострения, неполной и полной ремиссии.

Следует учитывать, что степень тяжести АтД зависит от многочисленных факторов: возраста пациентов, расовой принадлежности, наследственной предрасположенности, воздействия инфекционных и неинфекционных аллергенов, наличия сопутствующей патологии различного генеза, психоэмоционального

статуса, а также ответа на терапию. Отечественные [17; 38; 43; 82; 117; 118; 119] и зарубежные специалисты [161; 228; 247] при изучении роли определенных факторов в патогенезе АТД для оценки степени тяжести заболевания используют шкалу SCORAD. Динамика ее значений при лечении АТД различными лекарственными средствами и методами немедикаментозной терапии – объективный критерий эффективности лечения. В Клинических рекомендациях «Атопический дерматит» РОДВК, а также Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Союза педиатров России, утвержденными (2021) шкалу SCORAD необходимо применять для количественной оценки степени тяжести заболевания. Уровень убедительности данного критерия – С (уровень достоверности доказательств – 5) [50]. Однако определение степени тяжести АТД по шкале SCORAD в амбулаторной практике практически неприемлемо из-за лимита рабочего времени. По мнению Американской академии дерматологии, в рутинной клинической практике при ведении больных с АТД не рекомендуется использование шкалы SCORAD, так как она разрабатывалась для проведения клинических, эпидемиологических и фармакоэкономических исследований [103]. В согласительном документе ассоциации детских аллергологов и иммунологов «Атопический дерматит у детей» отмечено, что в повседневной работе педиатра она практически не используется [107].

Шкала SCORAD позволяет определить интегральный показатель, включающий количественную оценку объективных симптомов: выраженность морфологических элементов сыпи в баллах (эритема, отек/папулы, корки/мокнутые, эксфолиации, лихенификация/шелушение, сухость кожи) и распространенность кожного процесса в процентах, а также двух субъективных критериев в баллах (интенсивность зуда и выраженность нарушений сна). Выраженность объективных симптомов оценивает врач при осмотре пациента, а субъективные симптомы выявляет путем опроса детей в возрасте старше 7 лет и взрослых. У детей младшего возраста ответы на эти вопросы дают родители. Степень выраженности оцениваемого субъективного признака должна соответствовать усредненному значению за последние трое суток [50]. Значения

степени тяжести АТД по шкале SCORAD могут варьироваться от 0 (нет заболевания) до 103 (максимально тяжелое течение АТД). Диапазон значений, характеризующий различные степени тяжести АТД, в клинических рекомендациях 2021 г. отличается от федеральных клинических рекомендаций РОДВК, утвержденных в 2016 г. [125]. В первом документе АТД легкой степени тяжести соответствует значению SCORAD <20 баллов, во втором <25 баллов; средней – от 20 до 40 и от 25 до 50 баллов; тяжелой – >40 и >50 соответственно.

В 1980 г. J. Hanifin и G. Rajka выделили основные и дополнительные диагностические значимые критерии АТД, которые оказали влияние на всемирную медицинскую практику [5; 179]. Эти критерии приводятся во всех российских учебниках, руководствах для врачей, монографиях, учебных пособиях, клинических рекомендациях. К основным критериям относятся: зуд; типичные высыпания и места их локализации (у детей это экзематозные высыпания на лице и в области разгибательных поверхностей конечностей, у взрослых – лихенификация и эксфолиации в области локтевых, подколенных, лучезапястных сгибов и на шее); хроническое рецидивирующее течение и атопия в анамнезе или наследственная предрасположенность к ней. Дополнительные критерии АТД: начало заболевания в раннем детском возрасте; сезонность обострений (ухудшение в холодное время года и улучшение летом); обострение процесса под влиянием провоцирующих факторов (аллергены, ирританты, пищевые продукты, эмоциональный стресс и т.д.); повышение содержания общего и специфических IgE в сыворотке крови; гиперлинеарность ладоней («складчатые») и подошв; фолликулярный гиперкератоз («роговые» папулы на боковых поверхностях плеч, предплечий, локтей); зуд при повышенном потоотделении; сухость кожи (ксероз); белый дермографизм; склонность к кожным инфекциям; локализация кожного процесса на кистях и стопах; экзема сосков; рецидивирующие конъюнктивиты; гиперпигментация кожи периорбитальной области; складки на передней поверхности шеи; симптом Dennie–Morgan (дополнительная складка нижнего века); хейлит; себорейная экзема и бледность/эритема лица. Для постановки диагноза АТД необходимо сочетание трех основных и не менее трех

дополнительных критериев. Оценка частоты регистрации критериев J. Hanifin и G. Rajka у детей в Московской области дана в нашей публикации [108].

В структуре атопического марша выделяют АтД, АР и/или конъюнктивит (АК) и БА. Первичная манифестация АР и АК приходится на 2 года, а БА – 6 лет жизни ребенка [63; 256].

При изучении клиники АтД очень важен особый подход. Разделение пациентов по возрастным периодам, тяжести течения по SCORAD, возможным осложнениям и др. недостаточно. Диагностические критерии Hanifin и Rajka на данный момент не могут отразить полную картину заболевания с учетом коморбидности. Для изучения данной проблемы необходимо провести корреляционный многофакторный анализ особенностей течения АтД в различные возрастные периоды заболевания.

Учитывая, что степень тяжести АтД по шкале SCORAD зависит не только от зуда, кожных клинических манифестаций АтД и распространенности процесса, актуален многофакторный анализ зависимости данного критерия от влияния на патологический процесс других факторов (сопутствующая патология, атопический марш, степень сенсibilизации, наличие осложнений и др.), индивидуальная оценка значимости каждого из которых представлена в многочисленных исследованиях дерматологов, педиатров, аллергологов и других специалистов. Многофакторный анализ частоты регистрации клинических характеристик АтД, а также результатов лабораторного обследования больных в нашей работе позволил определить ряд неучтенных ранее факторов, влияющие на степень его тяжести, оцененной по шкале SCORAD [7].

1.2. Роль некоторых звеньев иммунитета в патогенезе атопического дерматита

В патогенезе АтД важную роль играют иммунные процессы с вовлечением иммунокомпетентных клеток, среди которых лидируют: Th1, Th2, Th9, Th17, T-регуляторные клетки и др. [180; 266; 270; 274]. При АтД выделяют две формы

заболевания: IgE-опосредованную и неIgE-опосредованную [11; 148; 213; 261; 262]. Ведущим звеном в развитии АтД является первый механизм аллергической реакции (гиперчувствительность I типа), который обусловлен выработкой через высокоаффинный рецептор FcεRI на клеточной поверхности В-лимфоцитов общего и специфических IgE и высвобождением гистамина из тучных клеток [275]. Данная форма заболевания является IgE-опосредованной и встречается у большинства пациентов [52]. Доказано, что данная форма связана с тяжестью заболевания, мутацией в гене филлагрина и нарушением барьерной функции кожи [148; 262]. Активация аллерген-специфических Т-клеток значительно усиливается, когда аллергены представлены IgE, присутствующими на поверхности антигенпрезентирующих клеток, которые встречаются в коже. Фрагменты реактивных аллергенов вызывают экзематозное воспаление у сенсibilизированных пациентов с АтД [213]. Пептидный комплекс аллергенов улавливается Th2-клетками, вследствие чего активируется каскад иммунологических реакций с выработкой специфических цитокинов, вызывая тем самым увеличение количества IgE в сыворотке крови [52].

В свою очередь, неIgE-опосредованный механизм АтД обусловлен псевдоаллергической реакцией, при которой данный иммуноглобулин не вырабатывается [53]. Развитие патологического процесса на коже напрямую связано с действием триггерных факторов, которые поступают в организм человека (поллютанты, табачный дым, пищевые добавки, ксенобиотики и др.) [113]. НеIgE-опосредованный тип АтД регистрируется у небольшого числа пациентов, характеризуется клинически поздним началом заболевания, преобладанием более легкого течения, а иммунологически – более низкой экспрессией интерлейкинов (IL-4, IL-5, IL-13), но более высокой экспрессией интерферона-γ. Предполагается, что пациенты с данным типом АтД сенсibilизированы не белковыми аллергенами, индуцирующими Th2-ответы, а другими антигенами, которые на данный момент активно изучаются [261].

Установлена взаимосвязь между наличием неIgE-опосредованного и IgE-опосредованного типа АтД, с одной стороны, и временем появления клинических

манифестаций заболевания, с другой. При IgE-опосредованной пищевой аллергии симптомы проявляются через короткое время (от нескольких минут до двух часов), а при неIgE-опосредованной – время реакции колеблется от одного часа до семи дней. Кроме того, выделен смешанный тип АтД, при котором не на все выявленные аллергены вырабатывается IgE [152].

Важное место в патогенезе АтД принадлежит соотношению общего и специфических IgE. При IgE-опосредованных аллергических заболеваниях, в том числе АтД, зарегистрировано увеличение специфических антител к отдельным аллергенам (пищевым, грибковым, пыльцевым, эпидермальным, бытовым и т.п.) [73; 130; 187; 273]. Если сумма их уровней высокая, то уровень общего IgE повышен. Наше исследование свидетельствует, что нормальное значение общего IgE не является критерием, позволяющим считать АтД неIgE-опосредованным заболеванием. Определение специфических IgE позволяет увеличить практически до 100% число больных с IgE-опосредованным типом заболеванием [72].

Доказано, что Th2-клетки активируют В-клетки, который, в свою очередь, отвечают за выработку IgE. С возрастом происходит переключения с Th2 на Th1 путь, и уровень IgE может идти на спад, вплоть до нормальных значений. При хронизации и усилении тяжести АтД выявлено увеличение выработки аутоантител Е к грибкам рода *Malassezia*, бактериям *Staphylococcus aureus* и др. [28; 148; 158].

Тем не менее, уровень общего IgE может увеличиваться и при других патологических процессах: наличие гельминтов в организме [183], различных иммунодефицитных [212], злокачественных [169], острых инфекционных заболеваниях [122] и др. Повышение уровня общего IgE при отсутствии клинических манифестаций АтД, а также при неэффективности традиционной терапии, с определенной долей вероятности, может свидетельствовать об отсутствии аллергенспецифической сенсibilизации и указывает на необходимость более расширенной диагностики с целью выявления причинно-значимой патологии.

При АтД клеточное звено иммунитета, ответственное за активацию иммунного ответа при развитии аллергического процесса, связано с выработкой

каскада цитокинов определенного порядка. В их числе – про- и противовоспалительные цитокины: интерферон- γ (INF- γ), интерлейкины – 2, 4, 8, 13, 31 (IL-2, IL-4, IL-8, IL-13, IL-31) и др. [16; 52; 208; 142]. Цитокины – относятся к классу регуляторных пептидов, обеспечивают выполнение разных функций и в зависимости от запущенных механизмов патологического процесса могут оказывать как повреждающее действие, так и отвечать за процессы репарации тканей. Разные эффекты, такие как плеiotропность, каскадность, синергизм или антагонизм цитокинов, позволяют обеспечить межклеточные взаимодействия [149; 174; 197].

Роль цитокинов в иммунопатологических процессах при АтД изучена многими авторами [132; 170; 202; 254]. В механизме тканевого повреждения принимает участие секреция про- и противовоспалительных цитокинов клетками пограничных тканей. В составе провоспалительных цитокинов немаловажное значение имеют и низкомолекулярные цитокины – хемокины, которые ответственны за направление движения лейкоцитов. К ним относится IL-8 (CXCL8), который, в отличие от других интерлейкинов, может персистировать долгое время и провоцировать чрезмерную активацию лейкоцитов [128; 129]. IL-8 при воспалительной реакции играет значимую роль в ангиогенезе. Он усиливает движение иммунных клеток, таких как Т-лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, фагоциты и др. в очаг поражения. Возникает «порочный круг»: стойкая хронизация процесса в коже с усилением зуда приводит к появлению эскориаций и повреждению рогового слоя эпидермиса, начинают синтезироваться новые цитокины и медиаторы воспаления, поддерживая патологический процесс [31]. Выявлена корреляция клинической картины АтД с увеличением уровня IL-8. У здоровых людей концентрация IL-8 в сыворотке крови и роговом слое эпидермиса минимальная, а у пациентов с АтД его уровень повышается, увеличиваясь по мере роста тяжести заболевания. При адекватно подобранной терапии уровень IL-8 у больных АтД снижается до минимальных значений, что сопряжено с разрешением клинических манифестаций [155; 196; 200; 216].

IL-2 синтезируется Т-лимфоцитами, NK-клеткам и дендритными клетками, Он ответственен за индуцированную пролиферацию CD4+, которые в свою очередь способствуют развитию иммунного ответа по Th1 или Th2 типу, синтезу других цитокинов, главным образом ИФН- γ через активацию Т-регуляторных клеток [104]. IL-2 является короткодистантным медиатором (белком острой фазы воспалительного процесса), поэтому его системность не выражена. Повышение IL-2 в периферической крови наблюдается на начальной стадии заболевания и снижается до нормального уровня при формировании развернутой клинической картины, что обусловлено его накоплением в пораженных тканях [104]. В настоящее время данный цитокин активно используется в терапии онкологических больных, т.к. он в высокой концентрации обладает противоопухолевой активностью через NK-клетки [54; 245; 276]. Отмечено, что IL-2 является мощным пруритогеном. При его введении внутрикожно возникали зуд и покраснение кожи как у здоровых лиц, так и у пациентов с АтД [123]. Уровень IL-2 при АтД, оцененный разными авторами, неоднозначен. Одни авторы указывают на его увеличение в сыворотке крови у детей с АтД, более выраженное при тяжелой форме заболевания [253], другими авторами данный факт отрицается [53; 64; 200]. Имеются исследования свидетельствующие, что IL-2 значительно снижен у лиц с АтД по сравнению со здоровой группой [269]. Это указывает на целесообразность дальнейших исследований для изучения его роли в патогенезе АтД.

IL-31 – недавно обнаруженный Т-клеточный цитокин. Однако уже имеются публикации о его роли в патогенезе АтД. IL-31 – провоспалительный цитокин, индуцирующий секрецию других провоспалительных цитокинов в кожном покрове [217]. Установлено, что у детей с АтД он повышает продукцию других медиаторов воспаления (IL-1, IL-6, IL-18) и способствует стимуляции фагоцитирующих клеток, которые элиминируют аллергены [80]. Данный интерлейкин продуцируется преимущественно Т2-хелперными клетками и тесно связан с цитокинами группы IL-6. При Обострении АтД отмечается значительное повышение его уровня [190; 265]. IL-31 является провоспалительным цитокином и сильным пруритогеном. Это приводит к нарушению целостности кожного покрова,

его кератинизации и эозинофильному воспалению [157; 166; 188]. При экспериментальных исследованиях на животных доказана роль данного интерлейкина в возникновении различных кожных проявлений [13; 207]. После внутрикожного введения IL-31 млекопитающим возникал сильный кожный зуд, что сопровождалось интенсивным расчесыванием кожных покровов [166]. Отмечена связь уровня данного цитокина с усилением клинических проявлений, что свидетельствует о его влиянии на тяжесть АД [157; 171; 244]. Позднее наступление зуда после кожной провокации данным интерлейкином как у здоровых людей, так и у пациентов с АД свидетельствует, что IL-31 провоцирует возникновение зуда не через рецепторный аппарат кожи, а опосредованно через кератиноциты и вторичные медиаторы [194]. Имеется наблюдение, которое свидетельствует о влиянии IL-31 на возникновение алопеции и ухудшение тяжести АД, которые разрешились после введения человеческого моноклонального антагониста IL-31 [195]. Однако имеется исследование, свидетельствующее об отсутствии связи повышенного уровня IL-31 в сыворотке крови у пациентов с АД по сравнению со здоровой группой с тяжестью заболевания и интенсивностью зуда. Не исключено, что это связано с маленькой выборкой пациентов [250]. Этот факт подтвержден немецкими исследователями, обнаружившими повышение уровня мРНК IL-31 в образцах биопсии пациентов с АД независимо от тяжести заболевания и уровня IgE в сыворотке крови [167]. Противоречивые данные о роли данного интерлейкина в патогенезе АД указывают на целесообразность оценки его роли в других механизмах патологического процесса. В настоящем исследовании установлено снижение его уровня при лечении АД комбинированным методом, включающим традиционную терапию в сочетании с хромотерапией синим спектром (ХСС) [40].

INF- γ оказывает влияние на синтез кератиноцитов и керамидов, а нормальный его уровень обеспечивает сохранность барьерной функции кожи [151; 255]. Кроме того, INF- γ обладает антипролиферативным действием, повышает активность фагоцитов, участвует в переключении изотипов иммуноглобулинов и усиливает дифференцировку Th1-клеток [128]. Нормальное функционирование

данного цитокина защищает кожный покров от проникновения различных патогенов [151]. С помощью В-лимфоцитарного звена участвует в подавлении синтеза IgE и тем самым снижает риск возможной сенсибилизации и аллергических реакций [54]. При атопическом процессе у больных происходит дисбаланс данного провоспалительного цитокина. Его повышение может привести к развитию воспалительной реакции в коже, нарушению защитного барьера и, как следствие, ухудшению клинической картины заболевания [144; 151; 160]. Известно, что при длительно текущем АД сохранение хронического воспаления в коже связано с цитокинами, не только Th2-клеток, но и продуцируемыми почти всеми клонами Т-хелперов, врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2) [241]. В связи с этим при хроническом течении в коже повышены уровни IL-8, IL-12, IL-17, INF- γ [206]. Доказано негативное влияние повышения INF- γ на церамиды кожи у пациентов при АД и псориазе [193]. Понижение его уровня связано с нарушением целостности кожного покрова, что является предпосылкой для проникновения в кожу инфекции, главным образом *S. aureus* [151]. В этом плане интересны работы, свидетельствующие, что снижение уровня INF- γ в сыворотке крови у пациентов с АД – кофактор герпетических осложнений [185].

В механизмах зуда и воспалительного процесса при АД значимую роль играют различные иммунные клетки: тучные, макрофаги, эозинофилы, лимфоциты и др. [35; 131; 180]. Продуцируемые многими клетками TGF- β [272] и VEGF [34] вносят существенный вклад в патологический процесс.

TGF- β выступает, как правило, в роли противовоспалительного цитокина, участвует в клеточной пролиферации и дифференцировке эпителиальных клеток [85]. Он ингибирует пролиферацию В- и Т-клеток, дифференцировку и выработку антител, а также созревание и активацию макрофагов, подавляет активность НК-клеток и активированных лимфокинами клеток-киллеров, блокирует выработку провоспалительных цитокинов [104]. TGF- β способствует дифференцировке Т-регуляторных клеток (Treg), что приводит к выработке IL-10/TGF- β 1 и подавлению клеток Th1 и Th2, переключению класса В-клеток на IgA и ингибированию дегрануляции тучных клеток. Все это снижает клинические симптомы

аллергического заболевания. Однако, TGF- β может стимулировать дифференцировку и развитие Th9, Th17 и тучных клеток, тем самым участвуя в индукции и опосредовании провоспалительных и аллергических реакций. Существует три изоформы TGF- β (1-3). Каждая изоформа кодируется уникальным геном на разных хромосомах. Все они связываются с одними и теми же рецепторами и синтезируются большинством типов клеток и тканей. Клетки иммунной системы в основном экспрессируют TGF- β 1, который является ключевым медиатором в патофизиологии восстановления тканей и фиброгенеза человека. Данный цитокин вызывает фиброз во время восстановления тканей после повреждения, вызванного эпизодами аллергии. Пациенты с генетическими нарушениями, ведущими к изменению передачи сигналов TGF- β , имеют повышенную частоту atopических заболеваний [186; 272]. Исследования корейских ученых показали, что после стимулирования выработки TGF- β отмечено снижение IgE, гистамина, уменьшение эритемы и толщины эпидермиса у пациентов с IgE-опосредованным АтД [162; 263].

Особое место в патогенезе АтД занимает VEGF. Данный цитокин имеет важное значение в регуляции васкуло- и ангиогенеза [100; 172] в связи с чем активно изучается онкологами, так как способствует росту опухолей [15; 114; 163]. Расширение сосудов и периваскулярный отек при АтД, выявленные гистологически, могут формироваться как следствие изменения реактивности кожного покрова под воздействием различных иммунологических и не иммунологических факторов [145; 203]. При АтД происходит его увеличение и усиление патологических реакций в очаге [34; 202; 222]. Это объясняется тем, что он приводит к повышению проницаемости сосудов [170], удерживает воспалительную реакцию при данном заболевании и может привести к гиперплазии эпидермиса [268], а также к усилению зуда за счет своих нейтрофильских свойств [89]. При сравнении уровня VEGF у здоровых детей и пациентов с АтД зарегистрировано его повышение у последних. Отмечено увеличение его уровня с ростом тяжести заболевания и снижение – при увеличении его давности (более 2-3 лет) [34]. При АтД у 83 пациентов установлена

корреляционная связь ряда цитокинов с тяжестью АтД по шкале SCORAD и между собой. Доказано увеличение уровней VEGF и фактора некроза опухоли- α , а также снижение уровня IL-8, по сравнению с КГ. Установлена связь высокого уровня VEGF с тяжелым течением АтД [170].

Многофакторный анализ клинико-иммунологических параллелей – основа выявления патогенетических взаимосвязей между ними.

1.3. Патогенетические аспекты физиотерапевтических методов лечения

Совершенствование тактики лечения АтД – одна из актуальных проблем детской дерматологии. Специалисты различных медицинских специальностей постоянно акцентируют внимание на ухудшение состояния здоровья детского контингента населения, увеличение числа детей с заболеваниями различного генеза. Коморбидность патологии существенно влияет на выбор тактики лечения и имеет междисциплинарное значение [76; 134]. Проблема коморбидности актуальна и для АтД, т.к. сопутствующие заболевания не только ухудшают тяжесть его течения, влияют на его прогноз, но и являются причиной формирования полипрагмазии, возникновения нежелательных лекарственных реакций и увеличивают расходы на лечение [43; 118]. В соответствии с этими врачами необходимо осуществлять персонализированный подход к выбору тактики лечения, а качество терапии считать одним из экзогенных факторов, влияющих на его персистенцию [110].

В то же время стремление врачей повысить эффективность терапии нередко сопряжено с назначением пациенту одновременно большого числа лекарственных средств. В итоге полипрагмазия становится значимой проблемой здравоохранения [90]. В литературе систематизированы многочисленные последствия полипрагмазии [181; 214; 236]. Авторы отмечают, что побочные эффекты терапии могут даже расцениваться как самостоятельный симптом; возникают риск лекарственных взаимодействий и патоморфоз клинических манифестаций, необоснованное удлинение курса лечения и даже неэффективность терапии;

увеличивается ее стоимость; число срочных и повторных госпитализаций больного; расширяется диагностический поиск, увеличиваются материальные затраты; снижается приверженность к терапии; ухудшается качество жизни. В соответствии с этим все чаще стали появляться статьи анализирующие ошибки врачей в выборе лекарственных средств для лечения АД, базирующиеся на данных литературы и личном клиническом опыте [106; 110; 115; 165].

Это указало на целесообразность поиска и внедрения в практику эффективных немедикаментозных методов терапии. Физиотерапевтические методы лечения достаточно широко используются в педиатрической дерматологической практике, как в России, так и за рубежом [88; 137; 234]. Их применение у детей особенно актуально, т.к. они относятся, в основном, к неинвазивным методам, имеют минимум противопоказаний, отличаются хорошей эффективностью, что влияет на качество их жизни [65].

Наиболее активно используется лечение переменным магнитным полем низкой частоты [88; 92]; импульсными токами низкой частоты; токами надтональной частоты; низкоинтенсивным инфракрасным и красным спектрами лазерного излучения [44; 138]; с использованием ультразвуковых методик, а также фототерапевтическое лазерное лечение [23; 37; 45]. В дерматологической практике последнему методу уделяют особое внимание, так как он оказывает непосредственное влияние на кожный процесс, что способствует снижению тяжести заболевания за счет уменьшения интенсивности зуда, подавления воспалительной реакции в очаге поражения, что оказывает непосредственное влияние на скорость разрешения патологического процесса [36; 58].

Лазерная терапия в медицинской практике, в том числе и педиатрии, начала использоваться во многих странах в конце XX столетия [74; 173; 201; 225; 226; 246]. В структуре фототерапевтического лазерного воздействия различают 3 группы: инфракрасное (тепловое невидимое излучение с длиной волны 700-3000 нм), видимое (400-800 нм) и ультрафиолетовое (невидимое, с длиной волны 180-400 нм) [59]. Показано, что при лечении 65 детей с АД (средний возраст $8,0 \pm 2,9$ лет) сочетанное применение базисного лечения и низкоинтенсивного лазерного

облучения крови привело к коррекции цитокинового профиля крови и нарушений барьерной функции кожи, снижению частоты рецидивов заболевания, что свидетельствовало о преимуществе данного метода по сравнению с традиционной терапией [138].

В детской педиатрической практике при лечении различных заболеваний используют общее ультрафиолетовое облучение (УФО, 240-400 нм), средневолновую узкополосную фототерапию (УФВ, 311 нм) и ПУВА-терапию (320-400 нм) [91; 121; 154]. Терапевтический эффект общего УФО при хронических дерматозах у детей заключается в противовоспалительном и иммуномодулирующем действии. При этом данный вид физиотерапии имеет ряд побочных эффектов (фотодерматозы, ожоги при удлинении экспозиции и др.). Поэтому при выборе тактики лечения необходимо с осторожностью относиться к этому факту и отдать предпочтение менее агрессивным методикам [154].

Метод ПУВА-терапии оказывает выраженное антипролиферативное, иммуносупрессивное и иммуномодулирующее действие, приводит к снижению патологической кератинизации и подавлению синтеза провоспалительных цитокинов [56; 120; 215; 229]. Данный метод физиотерапии проводится с применением фотосенсибилизатора путем перорального (таблетки, капсулы) или топического (растворы, крема) применения. В детской практике имеется ограничение к ПУВА-терапии: противопоказано использование системных фотосенсибилизаторов, а также их нанесение на кожу до 12 лет [57; 232; 233; 243]. При применении топических фотосенсибилизаторов, из-за возможного развития гиперпигментации на внешне неизменной коже, а также фотодерматита, необходимо обрабатывать только очаги поражения [209].

УФВ-терапия в структуре представленных способов ультрафиолетового облучения является самым безопасным, но в тоже время достаточно эффективным методом лечения [143; 224]. Данный вид терапии обладает противовоспалительным, лимфопролиферативным, иммуномодулирующим действием [221; 240]. Использование этого метода приводит к снижению колонизации кожи золотистым стафилококком при лечении АД, осложненного

бактериальной инфекцией [191; 260]. УФВ-излучение стимулирует индукцию Т-клеточного апоптоза, что способствует более быстрому уменьшению высыпаний в виде бляшек при лечении пациентов с псориазом [219; 240]. Данный метод терапии разрешен в педиатрической практике и широко используется при лечении псориаза, АгД, красного плоского лишая, чесотки, парапсориаза, склеродермии, субкорниального пустулеза, гнездной алопеции, витилиго, себорейного дерматита и др. [57; 156; 198; 220; 230; 235; 243].

Селективному поляризованному видимому свету (хромотерапия желтым, синим, зеленым, красным и другими спектрами) отдается предпочтение при лечении кожных заболеваний у детей в связи с менее агрессивным действием [32; 78].

Красный спектр отвечает за теплообразование, стимуляцию иммунной системы, улучшает работу внутренних органов, таких как печень и почки, увеличивает тонус мускулатуры [32; 74; 75]. Данный цвет приводит к активации процессов мышления, обладает гипертензивным действием и повышает функциональную активность всех систем организма [135]. Хорошо изучено воздействие лазера красного цвета при лечении заболеваний кожи. Так, при лечении алопеции данным методом отмечено значительный регресс кожно-патологического процесса [27].

Желтый спектр повышает активность мышечного аппарата, оказывает расслабляющее действие на желудочно-кишечный тракт и орган зрения; усиливает седативное и стимулирующее действие на центральную нервную систему, способствуя улучшению памяти, активации мыслительных процессов, стабилизации психоэмоционального состояния [75; 135].

Зеленый спектр, за счет его седативного действия, применяют при хронических расстройствах нервной системы, а также при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Обладая сосудорасширяющим и гипотензивным действием, он улучшает микроциркуляцию в тканях [66]. Использование зеленого спектра способствует десенсибилизации и снижению уровня гистамина в организме при аллергических заболеваниях [37; 62]. Доказано положительное действие зеленого

света при лечении пациентов с БА. Установлено быстрое уменьшение бронхообструкции, что приводит к купированию приступов заболевания и улучшение спирометрических показателей [60; 61]. При сочетанном использовании хромотерапии синим и зеленым спектрами отмечено улучшение бронхиальной проходимости, функции миокарда, снижение артериального давления, ишемии, что оказывало положительное влияние на качества жизни пациентов с сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями [2; 55].

Синий спектр обладает многонаправленным механизмом действия. Ему свойственны противовоспалительное, бактерицидное, седативное, спазмолитическое действие на кожу, слизистые оболочки, дыхательную, пищеварительную и центральную нервную систему [32; 74; 75; 127]. При лечении гнойно-воспалительных заболеваний кожи синим спектром выявлены иммуностимулирующий, бактериостатический, анальгетический эффекты, что способствовало уменьшению экссудации и альтерации в процессе терапии [21; 58]. Лишь в одном исследовании, посвященном лечению данным методом небольшой выборки детей ($n=10$, возраст 2-15 лет) с легким и средне-тяжелым течением АД в стадии неполной клинической ремиссии наблюдалось разрешение клинических манифестаций, уменьшение зуда, площади очагов поражения, а также нормализация сна и психоэмоционального фона пациентов [37].

Вышеизложенное обосновало целесообразность сравнительной оценки эффективности традиционного метода лечения АД у детей в стадии обострения с комбинированной терапией, включающей ХСС, на статистически значимой выборке больных [22; 139]. Анализ динамики клинических и иммунологических показателей позволил доказать более высокую эффективность комбинированной терапии. Корреляция уровней IL-31 с уровнями общего IgE и с числом выявленных аллергенов и снижение уровня данного цитокина после применения ХСС указывает на возможность наличия десенсибилизирующего эффекта у данного физиотерапевтического метода. С другой стороны, однонаправленного снижения коррелирующих между собой уровней IL-8 ($p<0,001$), являющегося маркером

хронизации АД, IL-31 ($p < 0,001$) и VEGF ($p < 0,01$) свидетельствует об обмене информации между клетками иммунной системы за счет выработки цитокинов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре педиатрии ФГБОУ ВО Ульяновского государственного университета Института медицины, экологии и физической культуры Медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова в рамках кафедральной НИР «Атопический дерматит у детей» в период с 2019 по 2022 гг. Клиническими базами для набора материала были педиатрическое отделение ГУЗ УОДКБ им. политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева и 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 и подростков в РФ в целом, ПФО и УлО. Для проведения анализа использованы ИПР и ИПЗ АтД для каждого региона: всего населения, детей до 18 лет, детей до 14 лет, подростков 15-17 лет. ИПР и ИПЗ взяты из официальных документов Федеральной службы государственной статистики «Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи» за 2015-2016 гг., 2016-2017 гг., 2017-2018 гг. и 2018-2019 гг. [96-99]. ИПЗ и ИПР АтД принято учитывать на 100000 каждого контингента населения. ИПЗ – число больных АтД, впервые зарегистрированных в отчетном году. ИПР – число впервые зарегистрированных больных + число больных, состоящих на диспансерном учете. ПД больных АтД в 2019 г. вычисляли по формуле в %:

$$100 - \frac{\text{ИПЗ}_{\text{АтД}} * 100}{\text{ИПРА}_{\text{АтД}}}$$

Ретроспективный анализ данных историй болезни и амбулаторных карт детей с АтД проведен для изучения особенностей течения данного заболевания. Использована, разработанная автором индивидуальная регистрационная карта

(ИРК) «Ретроспективный анализ амбулаторных карт / историй болезни детей с атопическим дерматитом», включающая паспортные данные, результаты объективного осмотра пациентов, их лабораторного обследования, наличие консультаций смежных специалистов и др. (Приложение А). Разделение АтД на возрастные периоды проведено в соответствии с существующей классификацией заболевания [5; 50], в которой представлены 4 возрастных периода: младенческий (с 1 мес. до 1 года и 11 мес.); детский (с 2 до 11 лет и 11 мес.); подростковый (старше 12 лет); взрослый (старше 18 лет).

Перспективный метод исследования использован для изучения клинико-иммунологических параллелей при АтД у детей и оценки эффективности ХСС. Использован авторский вариант ИРК «Сравнительный анализ клинико-иммунологических критериев у детей с атопическим дерматитом до и после лечения при использовании хромотерапии синим спектром» (Приложение Б). Для пациентов было разработано информированное согласие «Информационный листок пациента (для родителей) с формой информированного согласия» (Приложение В). Для изучения данной проблемы были использованы клинический и иммунологический методы.

Клинический метод базировался на анализе 11 клинических критериев: характер течения заболевания, число рецидивов в год, наличие наследственной предрасположенности, клиническая форма АтД, степень тяжести по шкале SCORAD (в баллах) и интенсивность зуда (в баллах) до и после лечения, наличие атопического марша, осложнений АтД и их нозологические формы (пиодермия, кандидоз, малассезиоз и их сочетание); сопутствующих заболеваний различных органов и систем и их число. Также учитывались пол пациентов и место их проживания (город, сельская местность).

Клинический диагноз АтД ставился с учетом существующей классификации [50], включающей клиническую форму (экссудативная, эритематозно-сквамозная, эритематозно-сквамозная с лихенификацией, лихеноидная, пруригинозная; характер течения (первичный эпизод, рецидивирующее, непрерывное); стадию заболевания (обострение, неполная ремиссия, полная ремиссия); осложнение

основного заболевания; сопутствующие заболевания (БА, АР, АК, другие соматические заболевания).

Степень тяжести АДД по шкале SCORAD рассчитывали по формуле:

$$\frac{A}{5} + \frac{7B}{2} + C,$$

где А – распространенность процесса (правило девятки), В – сумма уровней интенсивности клинических симптомов (эритема, отек/папулы, корки/мокнутые, эскориации, лихенификация/шелушение, сухость кожи), С – интенсивность зуда и нарушение сна по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Больной указывал на 10-сантиметровой шкале значение его выраженности в течение 3-х последних суток. Каждый сантиметр обозначал один балл интенсивности симптома.

Иммунологический метод включал определение в сыворотке крови: общего и специфических иммуноглобулинов Е (IgE), интерлейкинов-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).

Для выявления концентрации цитокинов в сыворотке крови использовали стандартную тест-систему иммуноферментного анализа (ИФА) (АО «Вектор-Бест», Россия и ThermoFisher Scientific «Invitrogen», США). Чувствительность диагностических наборов составляла: IL-2, IL-8, INF- γ – не > 2 пг/мл, VEGF – не > 10 пг/мл, TGF- β 1 – не > 8,6 пг/мл, IL-31 – не > 1,0 пг/мл. Коэффициент вариации тест-систем IL-2, IL-8, INF- γ и VEGF не превышал 8%, TGF- β 1 – 4,9%, IL-31 – 3,6%. Процент «линейности» составлял 90-110%. Процент «открытия» составлял 90-110%.

Для выявления концентрации общего сывороточного IgE, использовали стандартную тест-систему сэндвич-варианта ИФА (АО «Вектор-Бест», Россия). Чувствительность диагностического набора общего IgE составляла – не > 2,5 МЕ/мл. Коэффициент вариации данной тест-системы не превышал 8%. Процент «линейности» составлял 90-110%. Процент «открытия» составлял 90-110%.

Определение специфических IgE проводилось с помощью скарификационных кожных проб, методом стандартной тест-системы сэндвич-

варианта ИФА (АО «Вектор-Бест», Россия) (единица измерения – МЕ/мл) и хемилюминесцентным методом с применением стандартных наборов аллергенов тест-системами «ImmunoCAP» (Pharmacia&Upjohn, Швеция) (единица измерения – PAU/l (Pharmacia Arbitrary Units/l)).

Забор крови для иммунологических исследований осуществляли из локтевой вены в процедурном кабинете с соблюдением правил асептики и антисептики. Кровь в количестве 5-8 мл помещали в чистую центрифужную пробирку и центрифугировали 10 минут при скорости 1000 оборотов в минуту. Допускалось хранение полученных образцов сыворотки при температуре 2-8°C в течение 1-2 суток или при –20°C – до 6 месяцев.

Материалы исследования

Ретроспективный анализ базировался на изучении данных 60 историй болезни детей с АтД, госпитализированных в педиатрическое отделение ГУЗ УОДКБ им. политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева и 266 амбулаторных карт детей, наблюдавшихся в ООО «Центр лазерной медицины» (г. Ульяновск), в 2019-2022 гг. Всего 326 источников. Детей младенческого периода было 149 (45,7%), детского – 151 (46,3%), подросткового – 26 (8,0%), что указывает на репрезентативность выборок.

Клинико-иммунологические параллели при АтД изучены при комплексном обследовании 130 детей с АтД в возрасте от 3 до 7 лет лично автором в ООО «Центр лазерной медицины».

Для оценки эффективности метода ХСС данный контингент детей разделен на 2, равные по численности группы: опытная группа (ОГ, n=65, традиционное лечение + ХСС), КГ (n=65, традиционное лечение). Перечисленные выше иммунологические показатели (ИмП) до и после лечения определены у всех пациентов.

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 регистрации атопического марша – 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 (КК) и/или слизистых оболочек (СО) и малассезиоза – 2% крема сертаконазола. Коррекцию сопутствующей патологии проводили смежные специалисты.

ХСС проводилась на аппарате лазерной терапии «Матрикс» (тип – 4-х каналный). Регистрационный номер 402005, торговое удостоверение: ТУ 9444-004-72085060-2007 (год выпуска 2014), изготовитель ООО НИЦ «Матрикс». Для лечения АтД использована матричная светодиодная головка непрерывного излучения МСО6 синего спектра с длиной волны 470 нм и мощностью излучения 15 мВт (рисунок 1). Ежедневный сеанс состоял в двухминутной обработке очага поражения, число которых было индивидуальным - от 2 до 10. Продолжительность курса – 10 дней.



Рисунок 1 – Аппарат лазерный терапевтический «Матрикс» с матричной светодиодной головкой непрерывного излучения МСО6 синего спектра

Статистическая обработка результатов диссертационной работы выполнена лично автором и частично на кафедре биоинженерии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова с использованием пакета статистических программ «Statistica 10».

1. Сравнительный анализ заболеваемости и распространенности АтД в РФ, ПФО и УЛО осуществлен методами статистического анализа многомерных данных

[116]. На первом этапе для проверки нормальности распределения исходных данных применялся одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. Результаты анализа показали, что гипотеза о нормальности распределения для каждой из рассматриваемых переменных (ИПР, ИПЗ) в каждом регионе (РФ, ПФО, УЛО) не отвергается при уровне значимости $\alpha=0,05$. Для определения влияния трехуровневой качественной переменной (регион) на количественные переменные (ИПР и ИПЗ) применялись как однофакторный дисперсионный анализ, ANOVA, так и непараметрический критерий Крускала-Уоллиса (Kruskal-Wallis test). Для множественного сравнения средних значений этих показателей за 5 лет (2015-2019 гг.) использовали критерий Дункана и непараметрический критерий Крускала-Уоллиса. Отметим, что результаты анализа, полученные с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Дункана подтверждены и непараметрическими методами.

2. Описательная статистика количественных признаков представлена средним со среднеквадратичным отклонением ($M \pm m$) и медианой (Me) с квартильными отклонениями (25%-75%; $Q1-Q3$). Для анализа нормально распределенных признаков применялся критерий Пирсона (χ^2) [136].

3. Корреляционный анализ Спирмена (Spearman's Rank Correlation) (r) использовали для изучения связи переменных внутри групп. Гипотеза зависимости изучаемой пары переменных не отвергалась при значимости $p < 0,05$ [77]. Непараметрический критерий U-критерий Манна-Уитни использовали для сравнения независимых выборок между собой и с контролем, достоверность различий считалась при $p < 0,05$ [136].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Распространенность и заболеваемость атопического дерматита у детей в Ульяновской области за 5 лет (2015-2019 гг.)

Формирование плана лечебно-профилактических мероприятий для каждого заболевания базируется на анализе эпидемиологической ситуации в конкретном регионе РФ и сравнении ее с таковой в стране в целом. Для изучения распространенности и заболеваемости АД в УЛО использованы данные официальной статистики. ИПР и ИПЗ взяты из документов Федеральной службы государственной статистики «Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи» за 2015-2016 гг., 2016-2017 гг., 2017-2018 гг. и 2018-2019 гг.

Проведен сравнительный анализ ИПР и ИПЗ АД в РФ в целом, ПФО и УЛО. Учитывались следующие контингенты: все население, дети до 18 лет, дети до 14 лет, подростки 15-17 лет. Выделение возрастного контингента 15-17 лет в РФ обусловлено его социальной значимостью. Юноши этого возраста подлежат обязательному освидетельствованию медицинской комиссией военкомата в период приписки перед призывом в Вооруженные Силы РФ.

Для решения поставленной задачи использовались методы статистического анализа многомерных данных. На первом этапе для проверки нормальности распределения исходных данных применялся одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. Результаты анализа показали, что гипотеза о нормальности распределения для каждой из рассматриваемых переменных (ИПР, ИПЗ) в каждом регионе (РФ, ПФО, УЛО) не отвергается при уровне значимости $\alpha=0,05$. Для определения влияния трехуровневой качественной переменной (регион) на количественные переменные (ИПР и ИПЗ) применялись как однофакторный дисперсионный анализ, ANOVA, так и непараметрический критерий Крускала-Уоллиса (Kruskal-Wallis test). Для множественного сравнения

средних значений этих показателей за 5 лет (2015-2019 гг.) использовали критерий Дункана и непараметрический критерий Крускала-Уоллиса. Отметим, что результаты анализа, полученные с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Дункана, приведенные ниже, подтверждаются и непараметрическими методами.

Сопоставление ИПР и ИПЗ АтД позволило рассчитать ПД детей различных возрастных групп в 2019 г. ПД вычислялся в % по формуле: $100 - \frac{\text{ИПЗ АтД} * 100}{\text{ИПР АтД}}$.

В таблицах 1, 3, 5, 7 приведены значения ИПР АтД на 100000 изучаемого контингента населения (2015-2019 гг.): 1 – все население в целом, 3 – дети до 18 лет, 5 – дети до 14 лет, 7 – подростки 15-17 лет. В таблицах 2, 4, 6, 8 – ИПЗ для тех же контингентов населения. На рисунках 2-9 приведены значения выборочных средних и 95% доверительные интервалы для средних переменных, рассматриваемых в каждом из трех районов.

Результат дисперсионного анализа показал, что регион (РФ, ПФО, УЛО) влияет на ИПР АтД ($p\text{-level} \ll \alpha = 0,05$) (рисунок 2; таблица 1).

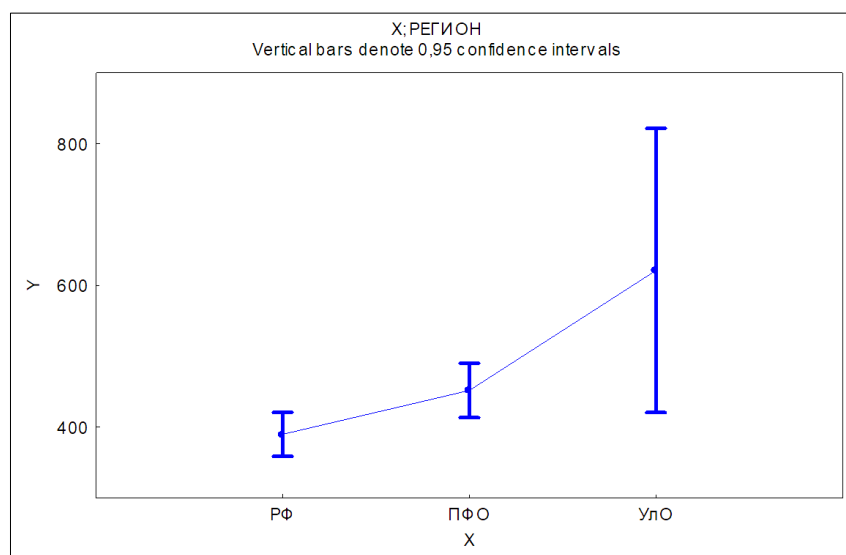


Рисунок 2 – Выборочные средние и 95% доверительные интервалы ИПР АтД в РФ, ПФО, УЛО

Результаты множественного сравнения средних значений ИПР АтД в трех регионах за 5 лет (рисунок 2; таблица 1) показали: средние значения в ПФО и УЛО

отличаются друг от друга статистически не значимо ($p\text{-level}=0,07 > \alpha=0,05$), а от среднего значения в РФ – статистически значимо ($p\text{-level} \ll \alpha=0,05$). Таким образом, среднее значение ИПР АтД населения в целом в РФ является минимальным.

Таблица 1 – ИПР АтД населения РФ, ПФО, УЛО

Годы	РФ	ПФО	УЛО
2015	435,8	553,1	578,2
2016	439,2	560,0	564,9
2017	435,1	550,9	603,3
2018	426,4	545,5	593,2
2019	426,8	525,8	513,4

Результат дисперсионного анализа показал, что регион влияет на ИПЗ АтД населения РФ ($p\text{-level} \ll \alpha=0,05$) (рисунок 3; таблица 2).

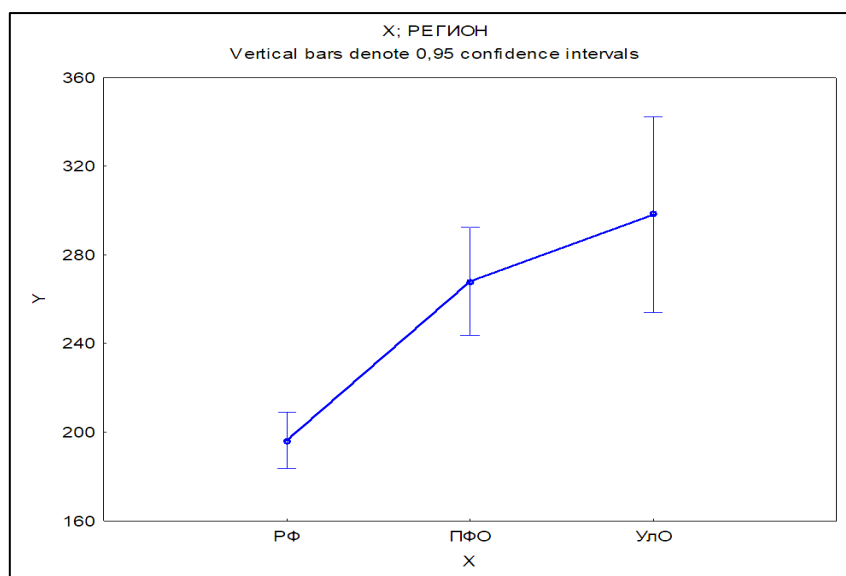


Рисунок 3 – Выборочные средние и 95% доверительные интервалы ИПЗ АтД в РФ, ПФО, УЛО

Результаты множественного сравнения средних значений ИПЗ АтД за 5 лет в трех регионах (рисунок 3; таблица 2) показали: средние значения в ПФО и УЛО отличаются друг от друга статистически не значимо ($p\text{-level}=0,115 > \alpha=0,05$) а от среднего значения в РФ – статистически значимо ($p\text{-level} \ll \alpha=0,05$). Таким

образом, среднее значение ИПЗ АтД населения в целом в РФ является минимальным.

Таблица 2 – ИПЗ АтД населения РФ, ПФО, УЛО

Годы	РФ	ПФО	УЛО
2015	209,4	286,8	325,1
2016	202,8	282,5	286,8
2017	196,5	269,2	325,9
2018	188,3	265,1	311,9
2019	184,9	236,9	241,0

Результат дисперсионного анализа показал, что регион влияет на ИПР АтД у детей в возрасте до 18 лет ($p\text{-level} \ll \alpha=0,05$) (рисунок 4; таблица 3).

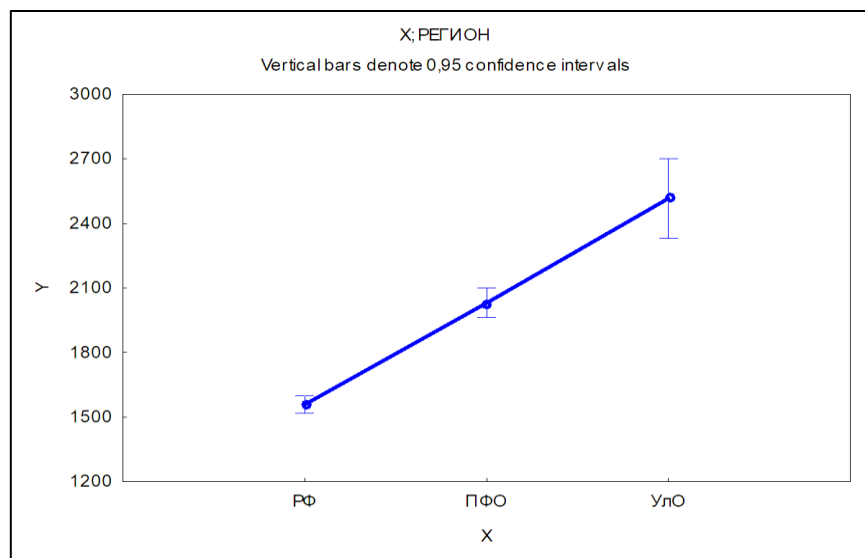


Рисунок 4 – Выборочные средние и 95% доверительные интервалы ИПР АтД у детей до 18 лет в РФ, ПФО, УЛО

Результаты множественного сравнения средних значений ИПР АтД за 5 лет (рисунок 4; таблица 3) показали: все средние значения статистически значимо отличаются друг от друга ($p\text{-level} \ll \alpha=0,05$). Таким образом, в РФ среднее значение ИПР АтД у детей в возрасте до 18 лет является минимальным, а в УЛО – максимальным.

Таблица 3 – ИПР АтД у детей до 18 лет в РФ, ПФО, УЛО

Годы	РФ	ПФО	УЛО
2015	1596,4	2103,0	2625,6
2016	1588,0	2060,9	2483,3
2017	1543,7	2011,4	2643,3
2018	1520,2	2021,3	2555,5
2019	1543,9	1955,3	2274,8

Результат дисперсионного анализа показал, что регион влияет на ИПЗ АтД у детей в возрасте до 18 лет ($p\text{-level} \ll \alpha=0,05$) (рисунок 5; таблица 4).

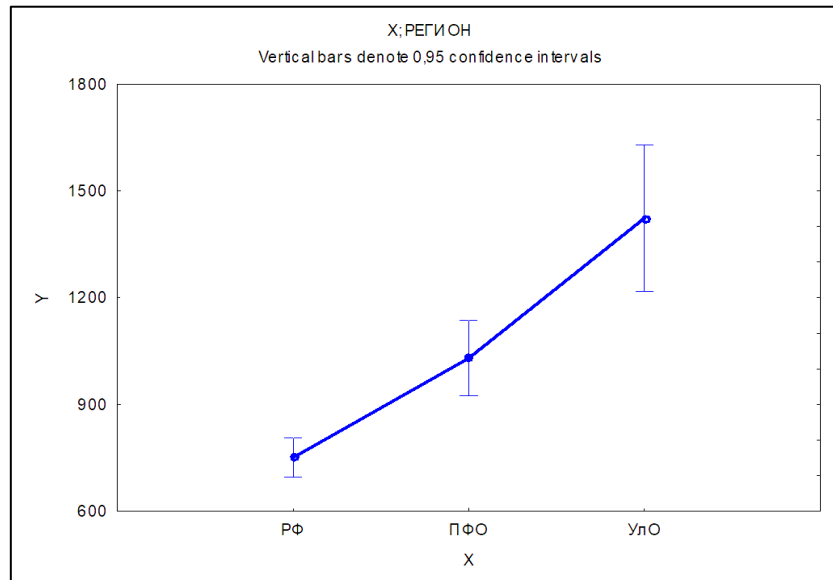


Рисунок 5 – Выборочные средние и 95% доверительные интервалы ИПЗ АтД у детей до 18 лет в РФ, ПФО, УЛО

Таблица 4 – ИПЗ АтД у детей до 18 лет в РФ, ПФО, УЛО

Годы	РФ	ПФО	УЛО
2015	815,2	1136,4	1565,3
2016	777,3	1070,4	1364,8
2017	737,5	1016,1	1548,1
2018	716,0	1023,7	1477,6
2019	709,5	904,5	1163,4

Результаты множественного сравнения средних значений ИПЗ АтД за 5 лет (рисунок 5; таблица 4) показали, что все средние значения статистически значимо

отличаются друг от друга ($p\text{-level} \ll \alpha=0,05$). Таким образом, в РФ среднее значение ИПЗ АтД у детей в возрасте до 18 лет является минимальным, а в УЛО – максимальным.

Результат дисперсионного анализа показал, что регион влияет на ИПР АтД у детей от 0 до 14 лет ($p\text{-level} \ll \alpha=0,05$) (рисунок 6; таблица 5).

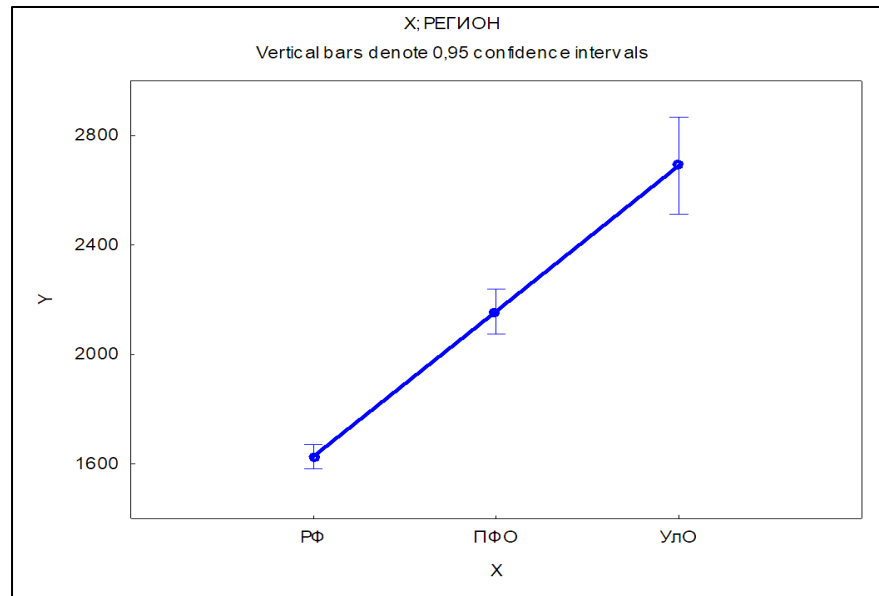


Рисунок 6 – Выборочные средние и 95% доверительные интервалы ИПР АтД у детей до 14 лет

Результаты множественного сравнения средних значений ИПР АтД за 5 лет (рисунок 6; таблица 5) показали, что все средние значения статистически значимо отличаются друг от друга ($p\text{-level} \ll \alpha=0,05$), Таким образом, среднее в РФ значение ИПР в РФ является минимальным, а в УЛО – максимальным.

Таблица 5 – ИПР АтД у детей до 14 лет в РФ, ПФО, УЛО

Годы	РФ	ПФО	УЛО
2015	1670,3	2251,3	2793,5
2016	1657,2	2192,4	2672,5
2017	1606,9	2117,6	2806,8
2018	1585,5	2148,0	2729,2
2019	1613,5	2080,3	2454,0

Результат дисперсионного анализа показал, что регион влияет на ИПЗ АтД у детей от 0 до 14 лет ($p\text{-level} \ll \alpha=0,05$) (рисунок 7; таблица 6). Результаты множественного сравнения средних значений ИПЗ АтД за 5 лет показали, что все средние значения статистически значимо отличаются друг от друга ($p\text{-level} \ll \alpha=0,05$). Таким образом, среднее значение ИПЗ в РФ является минимальным, а в УЛО – максимальным.

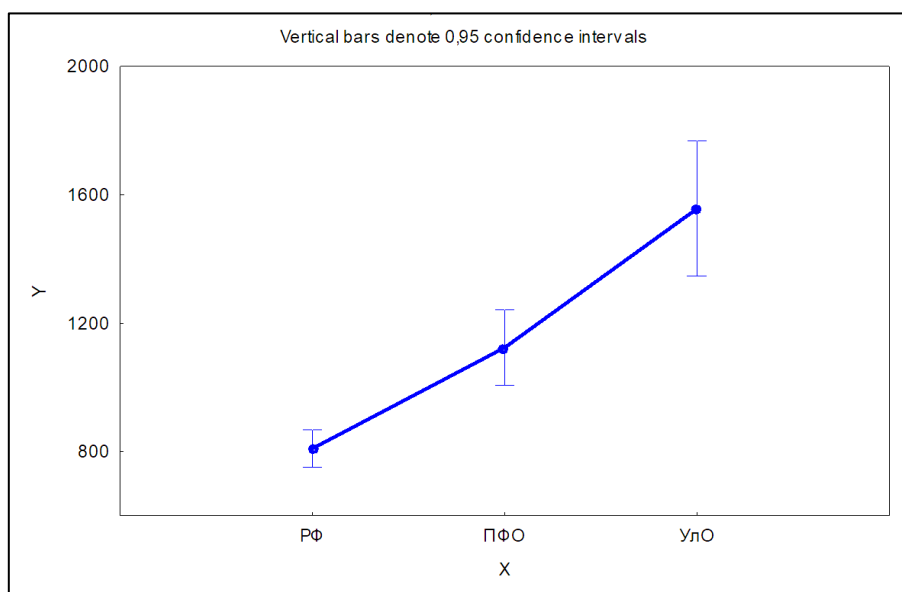


Рисунок 7 – Выборочные средние и 95% доверительные интервалы ИПЗ АтД у детей до 14 лет

Таблица 6 – ИПЗ АтД у детей до 14 лет в РФ, ПФО, УЛО

Годы	РФ	ПФО	УЛО
2015	878,7	1243,1	1690,6
2016	836,7	1170,0	1517,5
2017	793,6	1103,9	1680,8
2018	772,5	1115,8	1615,5
2019	766,0	987,5	1281,2

Результат дисперсионного анализа показал, что регион влияет на ИПР АтД у подростков 15-17 лет ($p\text{-level} \ll \alpha=0,05$) (рисунок 8; таблица 7).

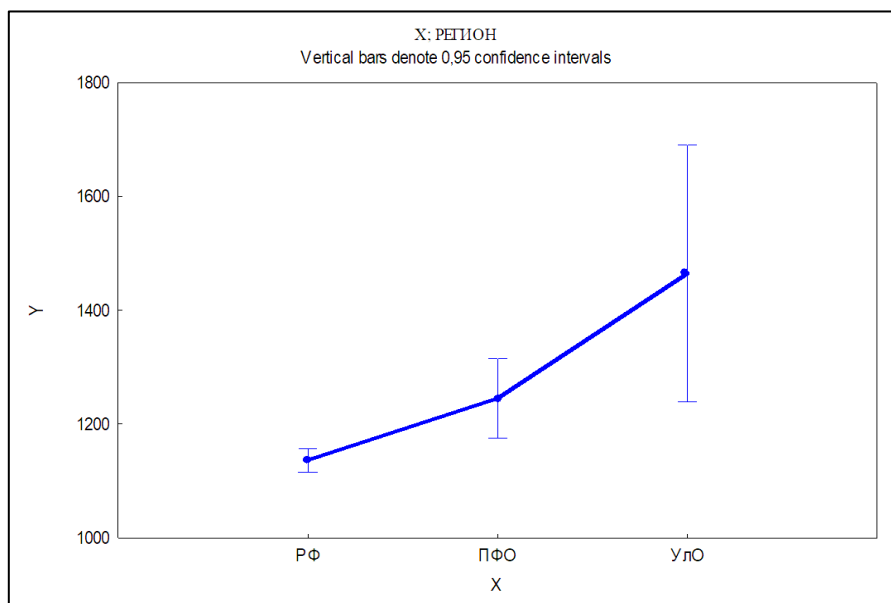


Рисунок 8 – Выборочные средние и 95% доверительные интервалы ИПР АтД у подростков 15-17 лет в РФ, ПФО, УЛО

Результаты множественного сравнения средних величин ИПР за 5 лет (рисунок 8; таблица 7) показали, что средние значения в РФ и ПФО отличаются друг от друга статистически не значимо ($p\text{-level}=0,147 > \alpha=0,05$), а от среднего значения в УЛО – статистически значимо ($p\text{-level}=0,009 < \alpha=0,05$). Таким образом, среднее значение ИПР АтД у подростков 15-17 лет в УЛО является максимальным.

Таблица 7 – ИПР АтД у подростков (15-17 лет) в РФ, ПФО, УЛО

Годы	РФ	ПФО	УЛО
2015	1140,6	1198,2	1626,5
2016	1159,4	1250,7	1352,2
2017	1142,8	1336,1	1625,1
2018	1119,2	1244,3	1512,1
2019	1121,4	1196,8	1209,0

Результат дисперсионного анализа показал, что регион влияет на ИПЗ АтД у подростков 15-17 лет ($p\text{-level} \ll \alpha=0,05$) (рисунок 9; таблица 8). Результаты множественного сравнения средних значений ИПЗ за 5 лет показали, что средние значения в РФ и ПФО отличаются друг от друга статистически не значимо ($p\text{-level} > \alpha=0,05$), а от среднего значения в УЛО – статистически значимо ($p\text{-level} < \alpha=0,05$). Таким образом, среднее значение ИПЗ АтД у подростков 15-17 лет в УЛО является максимальным.

level=0,147 > $\alpha=0,05$), а от среднего значения в УЛО – статистически значимо (p -level= 0,009 < $\alpha=0,05$).

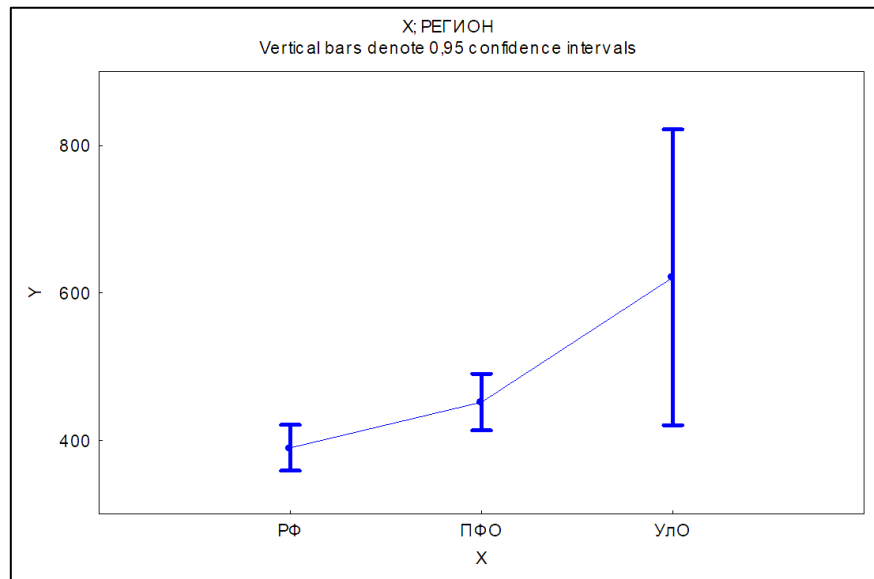


Рисунок 9 – Выборочные средние и 95% доверительные интервалы ИПЗ АтД у подростков 15-17 лет в РФ, ПФО, УЛО

Таким образом, среднее значение ИПЗ АтД у подростков 15-17 лет в УЛО является максимальным.

Таблица 8 – ИПЗ АтД у подростков 15-17 лет в РФ, ПФО, УЛО

Годы	РФ	ПФО	УЛО
2015	422,8	485,2	819,6
2016	409,1	457,1	451,8
2017	381,4	457,5	722,3
2018	369,3	458,6	649,4
2019	366,2	400,6	462,2

Обобщенные результаты проведенного анализа представлены в таблице 9. Данные свидетельствуют о высокой эпидемиологической значимости АтД для всех контингентов детского населения в УЛО (до 14 лет, до 18 лет и 15-17 лет). 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 $2691,2 \pm 143,1$ и $1557,1 \pm 169,0$, соответственно, у подростков 15-17 лет – $1465,0 \pm 181,8$ и $621,1 \pm 161,5$, соответственно.

Таблица 9 – Результаты множественного сравнения средних значений ИПР и ИПЗ АтД за пять лет (2015-2019 гг.) в РФ, ПФО, УЛО

ИПР/ИПЗ и контингент	Статистическ и значимые отличия отсутствуют	Статистически значимые отличия имеются	Регион с Min и Max значением
ИПР у населения в целом	ПФО и УЛО	РФ от ПФО и УЛО	Min РФ
ИПЗ у населения в целом	ПФО и УЛО	РФ от ПФО и УЛО	Min РФ
ИПР у детей до 18 лет	-	РФ, ПФО, УЛО	Min РФ Max УЛО
ИПЗ у детей до 18 лет	-	РФ, ПФО, УЛО	Min РФ Max УЛО
ИПР у детей до 14 лет	-	РФ, ПФО, УЛО	Min РФ Max УЛО
ИПЗ у детей до 14 лет	-	РФ, ПФО, УЛО	Min РФ Max УЛО
ИПР у подростков 15-17 лет	РФ и ПФО	УЛО от РФ и ПФО	Max УЛО
ИПЗ у подростков 15-17 лет	РФ и ПФО	УЛО от РФ и ПФО	Max УЛО

Значения ИПР и ИПЗ напрямую связаны с качеством первичной регистрации и диспансеризации больных АтД. Расчет ПД различных возрастных контингентов детей даст возможность, с определенной долей вероятности, оценить ситуацию в регионах (таблица 10).

Таблица 10 – ПД различных контингентов населения в РФ, ПФО, УЛО по данным за 2019 г.

Контингенты населения	РФ			ПФО			УЛО		
	ИПР	ИПЗ	ПД	ИПР	ИПЗ	ПД	ИПР	ИПЗ	ПД
Все население	426,8	184,9	56,7	525,8	236,9	54,9	513,4	241	55,5
Дети до 18 лет	1543,9	709,5	54,1	1955,3	904,5	53,7	2274,8	1163,4	48,9
Дети до 14 лет	1613,5	766,0	52,5	2080,3	987,5	52,5	2454,0	1281,2	47,8
Подростки от 15 до 17 лет	1121,6	366,2	67,4	1196,8	400,6	66,5	1209	462,2	61,8

ПД детей до 14 и до 18 лет в РФ, ПФО и УЛО был в пределах 50%. Диапазон колебаний его значений был незначительным ($p > 0,05$): для детей до 14 лет от 47,8% (УЛО) до 52,5% (РФ, ПФО). А для детей до 18 лет – от 48,9% (УЛО) до 53,7% (ПФО). Это свидетельствует о том, что в 2019 г. впервые зарегистрировано детей с АтД, столько же, сколько состояло на диспансерном учете. Интерпретировать данную ситуацию можно по-разному:

1. При первичном визите к дерматологу не все дети с АтД берутся на диспансерный учет. Возможно, что часть данного контингента состоит на диспансерном учете у смежных специалистов, особенно при наличии atopического марша (БА, АР и АК): педиатры, аллергологи, пульмонологи, оториноларингологи, офтальмологи.

2. У некоторых детей на протяжении 14-18 лет клинические проявления заболевания разрешаются. Эти дети снимаются с диспансерного учета.

3. Снятие с учета при неявке на диспансеризацию. Причиной может быть отсутствие эффекта от лечения по месту жительства и обращение больных в другие лечебные учреждения: НИИ, аллергологические центры, кафедры кожных и венерических болезней, частные клиники и т.д.

В тоже время ПД у детей 15-17 лет был выше и не отличался в различных регионах ($p > 0,05$): РФ (67,4%), ПФО (66,5%), УЛО (61,8%). Объяснить данную ситуацию можно с учетом нескольких точек зрения:

1. Необходимость получения медицинского заключения о наличии АтД по месту жительства в период приписки и призыва в армию.

2. Первичная постановка на диспансерный учет юношей приписного возраста, ранее лечившихся у других специалистов.

3. Выявление АтД у юношей призывного возраста дерматологами военкоматов.

4. Поздняя манифестация АтД у данного контингента населения.

5. Недостаточная эффективность лечения и, как следствие, персистенция заболевания у подростков 15-17 лет. Этот факт требует серьезного анализа в плане изучения эффективности фармакотерапии для лечения АтД.

Более низкий показатель диспансеризации детей по сравнению с подростками указывает на актуальность проблемы АТД для практического здравоохранения.

3.2. Многофакторный анализ особенностей течения атопического дерматита у детей

Особенности течения АТД в различные возрастные периоды заболевания в УЛО базируются на данных ретроспективного анализа 60 историй болезни детей, госпитализированных в педиатрическое отделение ГУЗ УОДКБ им. политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева и 266 амбулаторных карт детей, которые наблюдались в ООО «Центр лазерной медицины», в 2019-2022 гг. В соответствии с существующей классификацией возрастных периодов АТД проведен сравнительный анализ особенностей течения АТД у детей младенческого (с 1 мес. до 1 года и 11 мес., n=149); детского (с 2 до 11 лет и 11 мес., n=151) и подросткового (старше 12 лет, n=26) периодов. Городских пациентов зарегистрировано в 1,6 раз больше, чем сельских (61,0 и 39,0%, соответственно). В младенческом и детском периодах АТД лидировали городские жители (65,8 и 60,9%, соответственно), а у подростков – сельские (17/65,4%).

Статистическая обработка материала позволила выявить особенности течения различных возрастных периодов АТД у детей с учетом данных анамнеза, объективного и лабораторного обследования.

Данные анамнеза. Характер течения АТД, нередко, устанавливается анамнестически, особенно в случаях, когда больной впервые обращается к дерматологу по месту жительства, приходит на консультативный прием или госпитализируется в стационар. На рисунке 10 представлена частота регистрации различных вариантов течения АТД у детей в целом по выборке.

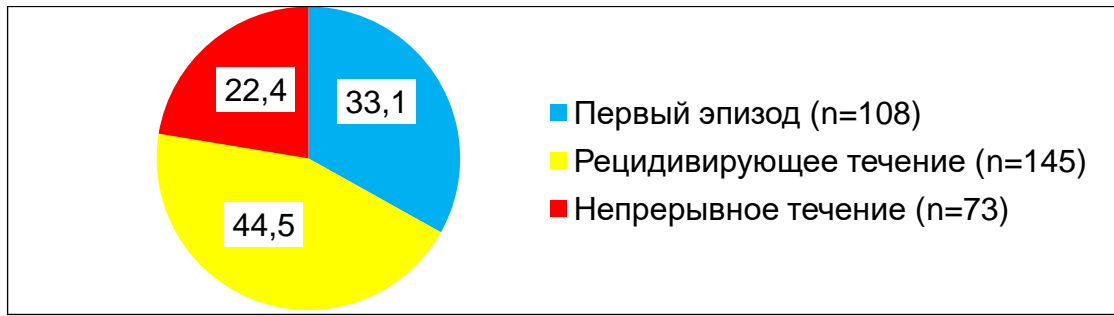


Рисунок 10 – Частота регистрации вариантов течения АтД у детей (n=326, %)

Данные рисунка 10 свидетельствуют, что у детей с АтД в целом по выборке преобладало рецидивирующее течение (44,5%), в 1,3 раза реже регистрировался непрерывный процесс (33,1%), и в 2 раза реже – первичный эпизод заболевания (22,4%) ($\chi^2=35,788$; $p<0,001$).

Однако частота различных вариантов течения АтД коррелировала с возрастными периодами заболевания ($r=0,366$, рисунок 11).

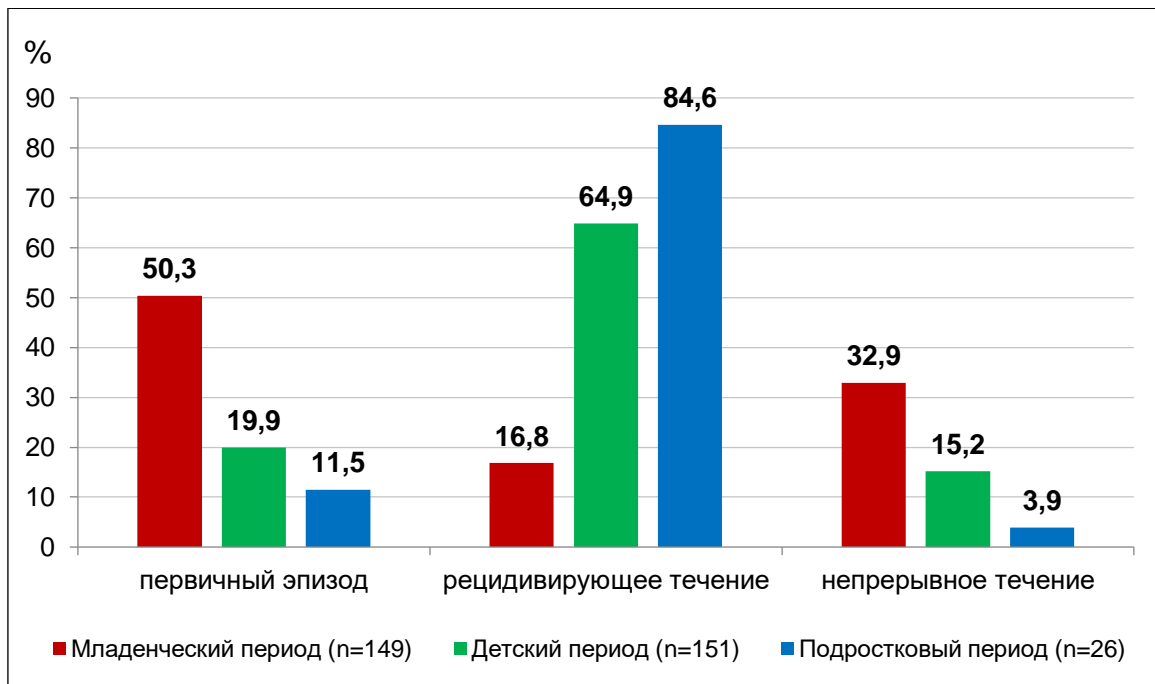


Рисунок 11 – Частота регистрации вариантов течения АтД с учетом возрастных периодов заболевания (n=326, %)

На рисунке 11 отчетливо видно, что первичный эпизод АтД, естественно, преобладал в младенческом периоде (50,3%), и редко, но практически одинаково часто имел место в детском (19,9%) и подростковом (11,5%) периодах ($\chi^2=42,055$;

$p < 0,001$). Следует отметить, что в последнем случае АтД у подростков выявлялся в период приписки в военкомате. Частота непрерывного (перманентного) течения заболевания достоверно убывала по мере взросления детей от 32,9% (младенческий период) до 15,2% (детский период) и до 3,9% (подростковый период) ($\chi^2=29,823$; $p < 0,001$). В тоже время частота рецидивирующего течения, наоборот, достоверно возрастала и была максимальной в подростковом периоде (84,6%); наблюдалась у 2/3 (64,9 %) в детском периоде и у единичных пациентов (16,8%) – в младенческом ($\chi^2=98,477$; $p < 0,001$).

Число рецидивов АтД у детей в течение года обычно определяется анамнестически, т.к. не при каждом эпизоде обострения заболевания имеется возможность посетить врача. Рецидивирующее течение АтД имели 145 (44,5%) детей, а число рецидивов в год колебалось от 1 до 13, составляя в среднем $4,58 \pm 2,27$. На рисунке 12 представлено распределение детей с АтД с учетом числа рецидивов за год.

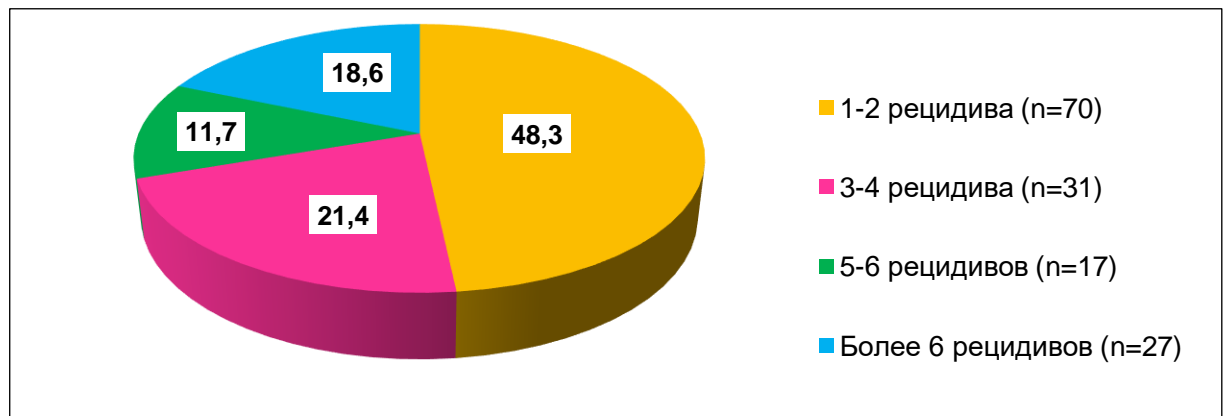


Рисунок 12 – Распределение детей с рецидивирующим течением АтД с учетом числа рецидивов за год (n=145, %)

Данные рисунка 12 наглядно свидетельствуют, что преобладали пациенты (48,3%) с 1-2 рецидивами в год. Каждый пятый ребенок имел 3-4 рецидива (21,4%). В тоже время нередко заболевание обострялось 5-6 (11,7%) и более (18,6%) раз в год ($\chi^2=59,687$; $p < 0,001$).

Корреляционный анализ свидетельствует, что число рецидивов в год зависело от возрастного периода АтД ($r=0,489$) (рисунок 13).

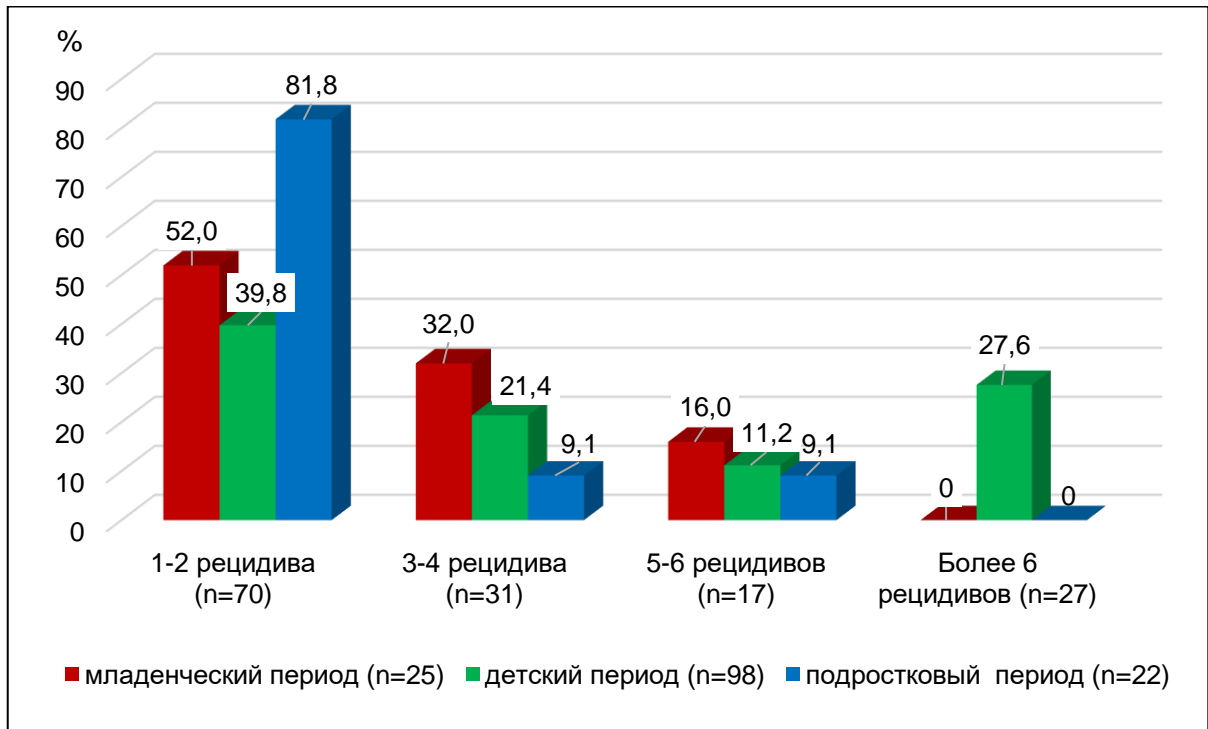


Рисунок 13 – Частота рецидивов в год у детей с АтД при различных возрастных периодах заболевания (n=145, %)

На рисунке 13 отчетливо видно, что в целом по выборке у большинства детей рецидивы АтД возникали 1-2 раза в год с максимальным значением в подростковом периоде (81,8%) ($\chi^2=38,293$; $p<0,001$). Регистрация рецидивов 3-4 раза в год уменьшалась по мере взросления детей от 32,0% до 9,1% ($\chi^2=15,927$; $p<0,001$) и имела тенденцию к спаду при наличии 5-6 обострений заболевания: от 16,0% до 9,1% ($\chi^2=2,352$; $p=0,309$). Существенно, что только в детском периоде АтД рецидивировал более 6 раз в год в 27,6% случаев ($\chi^2=60,793$; $p<0,001$).

Особенности течения АтД значимо влияют на выбор тактики лечения заболевания. Непрерывное течение и частые его рецидивы указывают на необходимость постоянно анализировать причины неэффективности терапии, проводить дополнительные методы исследования для выявления патогенетически значимых факторов, влияющих на течение процесса, с участием смежных специалистов, и проводить коррекцию терапии с использованием современных методов.

Анализ данных о наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям свидетельствует о ее наличии у 166 (50,9%) детей с АтД, чаще по

материнской линии родства (47,0%), в 1,4 раза меньше – по линии отца (33,7%), в 2,4 раза меньше – по обеим линиям (19,3%) ($\chi^2=28,699$; $p<0,001$). Результаты корреляционного анализа показали наличие взаимосвязи между частотой регистрации наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям и возрастными периодами АтД ($r=0,141$) (рисунок 14).

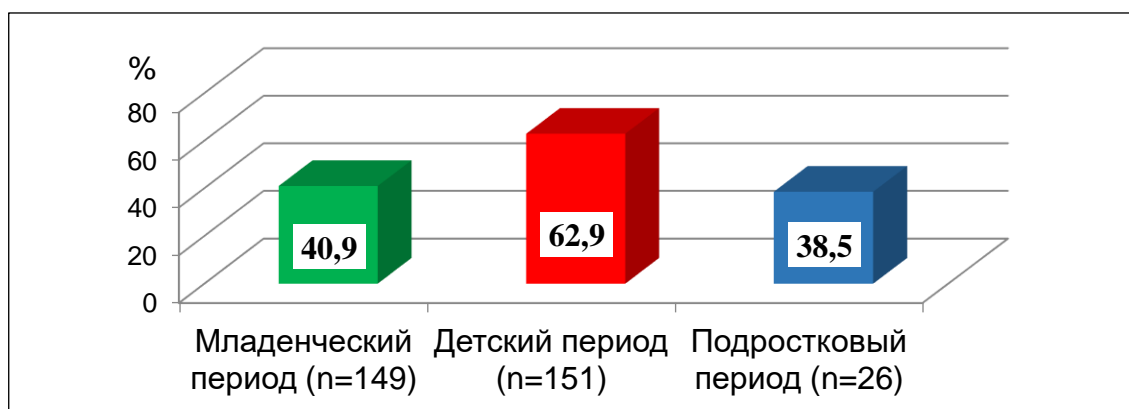


Рисунок 14 – Частота регистрации наследственной предрасположенности у детей с АтД к аллергическим заболеваниям по данным анамнеза с учетом возрастных периодов заболевания (n=326, %)

В соответствии с рисунком 14 частота наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям максимально зарегистрирована в детском периоде (62,9%) и была практически идентичной в младенческом (40,9%) и подростковом (38,5%) периодах ($\chi^2=14,506$; $p<0,001$). Данная ситуация, вероятно, связана с тщательной детализацией врачами данных анамнеза у родителей в возрастном периоде от 2 до 12 лет, учитывая частые рецидивы заболевания для выяснения их возможных причин. Более низкий показатель выявления наследственной предрасположенности (40,9%) в младенческом периоде, скорее всего, связан с отсутствием на момент первичного осмотра детей у некоторых мам сведений о состоянии здоровья родственников мужа. А невысокое значение этого показателя в подростковом периоде (38,5%) можно объяснить небольшой выборкой пациентов (n=26) и нередким обращением этого контингента к врачу самостоятельно или с родственниками, которые не всегда могли дать адекватный ответ на данный вопрос.

Данные объективного осмотра больных АтД. Клинические манифестации АтД – значимый критерий для выбора наружной терапии заболевания. В соответствии с этим изучена частота различных клинических проявлений заболевания у пациентов трех возрастных периодов.

В целом по выборке не выявлено достоверных отличий во встречаемости экссудативной (34,3%), эритематозно-сквамозной (31,9%) и эритематозно-сквамозной с лихенификацией (26,1%) форм заболевания. Редко встречалась только лихеноидная форма АтД (7,7%).

Однако данные корреляционного анализа свидетельствуют, что частота регистрации перечисленных выше клинических форм заболевания отличалась у пациентов с учетом возрастных периодов АтД ($r=0,757$) (рисунок 15).

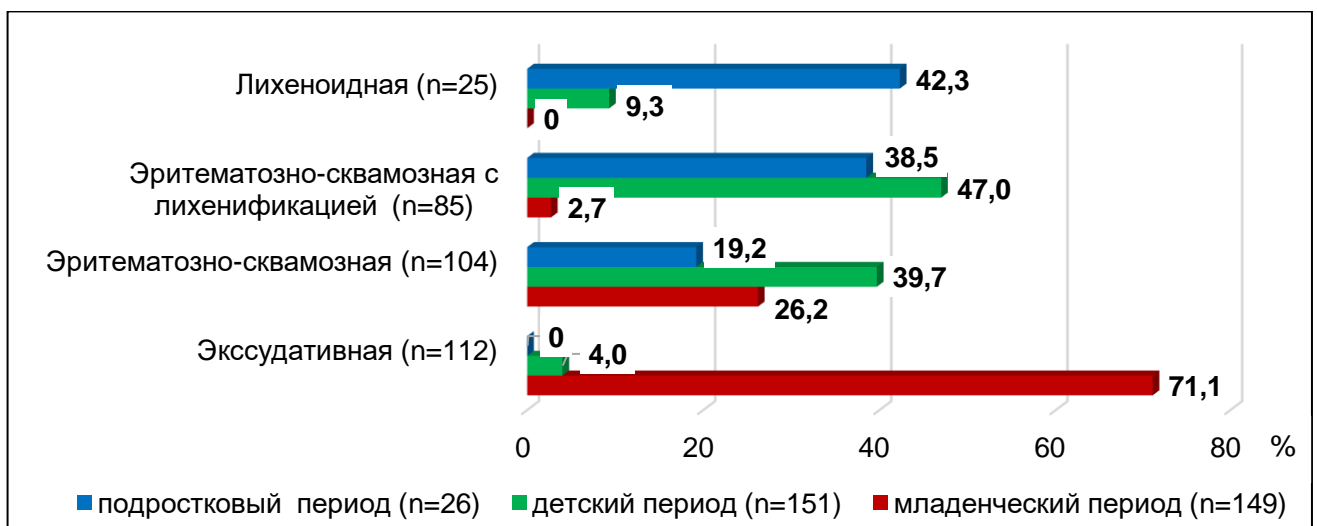


Рисунок 15 – Распределение детей с АтД с учетом частоты регистрации его клинических форм и возрастных периодов (n=326, %)

На рисунке 15 отчетливо видно, что в младенческом периоде лидировала экссудативная форма АтД почти у $\frac{3}{4}$ (71,1%) детей, у 26,2% – наблюдалась эритематозно-сквамозная форма, а наличие лихенификации практически отсутствовало (2,7%) ($\chi^2=173,277$; $p<0,001$). В детском и подростковом периодах при лидировании клинических манифестаций с наличием лихенификации наблюдались различия в степени ее выраженности и локализации процесса. У пациентов детского периода лидировала эритематозно-сквамозная форма с умеренной лихенификацией (47,0%) в местах типичной локализации последней

(локтевые, подколенные сгибы, запястья). Треть пациентов (39,7%) имели эритематозно-сквамозную форму с очагами поражения на лице, шее, туловище ($\chi^2=74,004$; $p<0,001$). А в подростковом периоде при наличии лихенификации у 80,8% больных часто регистрировались лихеноидная (42,3%) и эритематозно-сквамозная с лихенификацией (38,5%) формы ($\chi^2=60,81$; $p<0,001$). При этом процесс локализовался чаще на верхней части тела с поражением кистей по типу экзематозного процесса (рисунок 16).



Рисунок 16 – Поражение кистей у детей подросткового периода: 13 лет (а) и 16 лет (б) по типу экзематозного процесса

Установлено, что в структуре клинических манифестаций АтД в детском периоде имели место очаги поражения, напоминающие микробную экзему (рисунок 17). В данном клиническом примере у больного подтвержден высокий уровень общего IgE (324,00 ЕД/мл) и выявлена сенсibilизация к *S. aureus* (специфический IgE – 112,700 КЕ/л). Учитывая, что при обращении к врачу родители ребенка часто акцентировали внимание на наиболее выраженные проявления заболевания, то нередко вместо АтД ставился диагноз микробная экзема. Ошибки в диагностике отмечены у детей с первичной манифестацией

заболевания в 12 из 30 случаев. Неправильный диагноз – одна из причин неэффективности терапии.



Рисунок 17 – Пациент А., 6 лет: очаги, имитирующие микробную экзему при АтД в детском периоде заболевания

Распространенность высыпаний на коже коррелировала с возрастными периодами АтД ($r=0,329$). В младенческом периоде преобладал ограниченный процесс (65,1%) ($\chi^2=78,516$; $p<0,001$), в детском – распространенный (60,9%) ($\chi^2=63,301$; $p<0,001$), в подростковом одинаково часто регистрировались

ограниченный (30,8%), распространенный (34,6%) и диффузный (34,6%) процессы ($\chi^2=0,433$; $p=0,806$).

АтД нередко осложняется бактериальной и микотической инфекцией. Этому способствуют: нарушение целостности кожного покрова, нерациональная фармакотерапия, иммуносупрессия и другие факторы. Осложненный АтД в целом по выборке выявлен у половины детей ($n=161/49,4\%$). Чаще регистрировалась пиодермия (23,0%), реже – другие инфекционные триггеры: поверхностный КК и/или СО (9,8%), малассезиоз (8,9%) и инфекционная микст-патология (7,7%) ($\chi^2=46,336$; $p<0,001$).

Данные о структуре осложнений при АтД у детей представлены на рисунке 18.

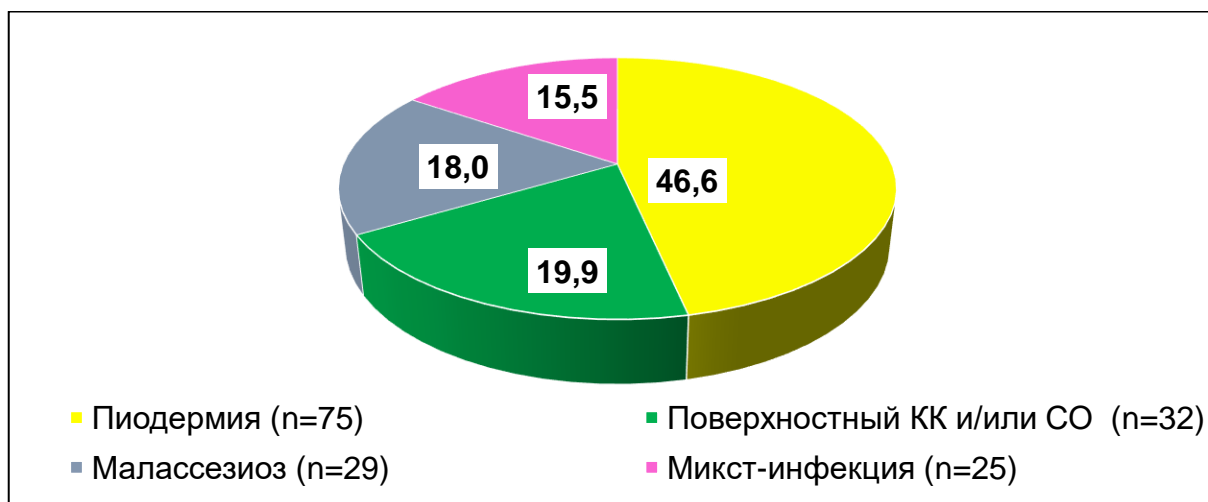


Рисунок 18 – Структура осложнений АтД у детей ($n=161$, %)

Данные рисунка 18 свидетельствуют, что в структуре осложнений при АтД у детей преобладала пиодермия (46,6%). Практически одинаково часто имели место поверхностный КК и/или СО (19,9%) и малассезиоз (18,0%). У ряда больных регистрировалась микст-инфекция (15,5%) ($\chi^2=54,153$; $p<0,001$).

Использование корреляционного анализа позволило выявить достоверные отличия в частоте регистрации осложнений с учетом возрастных периодов АтД ($r=0,323$) (рисунок 19). Данные рисунка 19 наглядно свидетельствуют, что частота осложнений АтД у детей достоверно увеличивалась по мере их взросления от

31,5% (младенческий период) до 62,9% (детский период) и была максимальной в подростковом периоде (73,1%) ($\chi^2=38,126$; $p<0,001$).

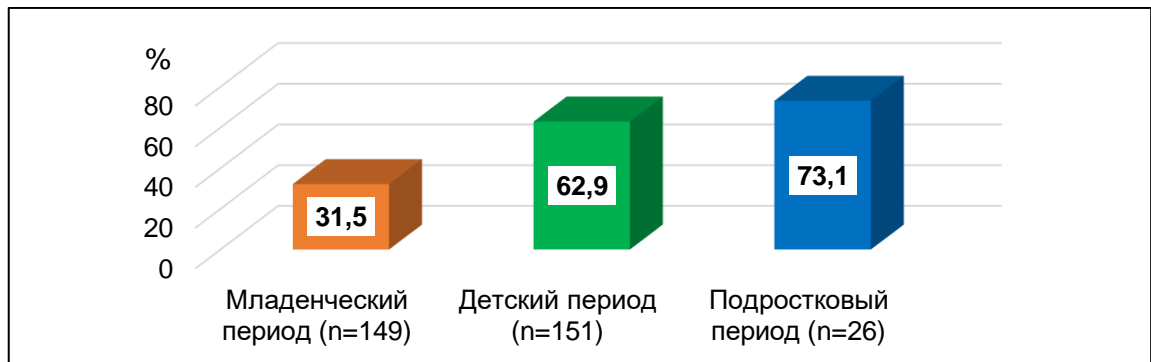


Рисунок 19 – Частота регистрации осложнений АтД с учетом его возрастных периодов (n=326, %)

Встречаемость клинических вариантов осложнений коррелировала с возрастными периодами АтД ($r=0,344$) (рисунок 20).

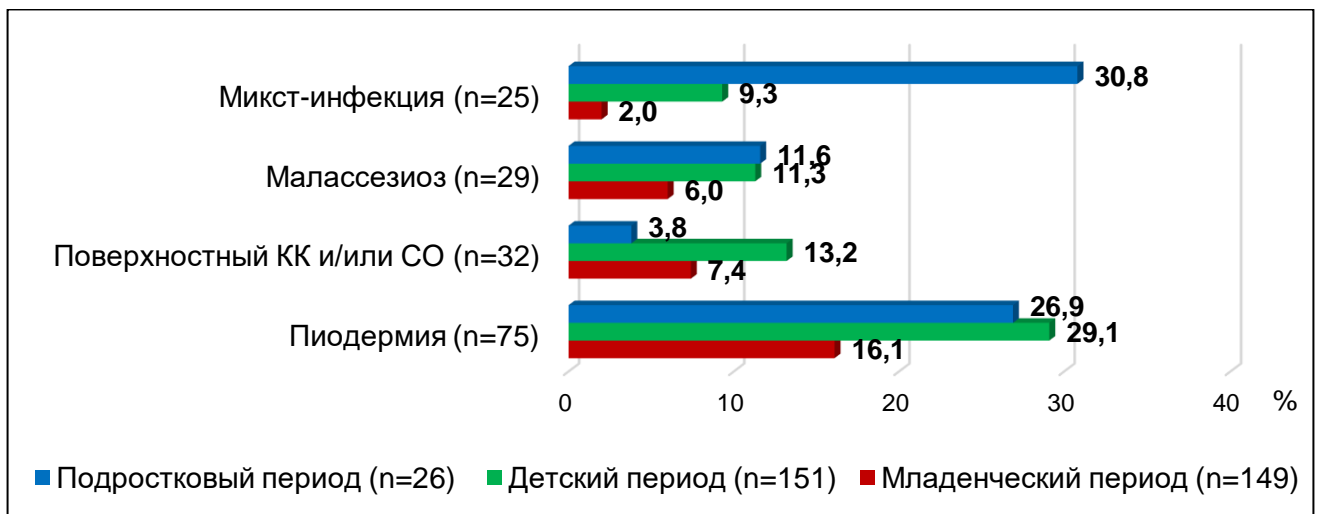


Рисунок 20 – Встречаемость вариантов осложнений АтД у детей различных периодов заболевания (n=326, %)

Данные рисунка 20 свидетельствуют, что 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%) ($\chi^2=32,497$; $p<0,001$). Максимальная регистрация микст-инфекции в подростковом периоде (30,8%) обусловлена более частым использованием методов иммунодиагностики для выявления

инфекционных триггеров, выявление которых и адекватная соответствующая терапия, как отмечено выше, уменьшали число рецидивов в год и способствовали трансформации непрерывного течения в рецидивирующее.

Клинические примеры манифестации осложнений АтД у детей различных возрастных периодов представлены на рисунках 21-25.



Рисунок 21 – а – АтД у пациента К., в возрасте 1,5 лет, осложненный буллезной стрептодермией; б – АтД у пациента Д., 5 лет, осложненный импетиго



Рисунок 22 – Пациент С., 17 лет. АтД, осложненный буллезной стрептодермией (в процессе системной антибиотикотерапии и топического использования аэрозоля пиритион цинка)



Рисунок 23 – а – Пациент Л., 2,5 года. АтД, осложненный кандидозом паховых складок, перианальной области, промежности, кандидозным вульвитом; б – Пациент В., 17 лет. АтД, осложненный кандидозным хейлитом и заедами



Рисунок 24 – Пациент Б., 17,5 лет. АтД, осложненный кандидозным хейлитом и заедами и малассезиозом

У пациента на рисунке 24 лабораторно выявлен уровень специфического IgE к грибам рода *Malassezia* (9,12 kU/l) и *Candida albicans* (2,55 kU/l).



Рисунок 25 – Пациент Л., 16,5 лет. АтД, осложненный сочетанной бактериальной и микотической инфекцией, наличие которой подтверждено культурально: а – кандидозный хейлит; б – кандидозный дерматит ладоней, кандидозные онихии и паронихии; в – стафилококковое импетиго на локте, г – остиофилликулиты на голени и эксфолиации

Атопический марш при АтД зарегистрирован у 74 (22,7%) детей. Часто его клинических манифестаций представлена на рисунке 26.

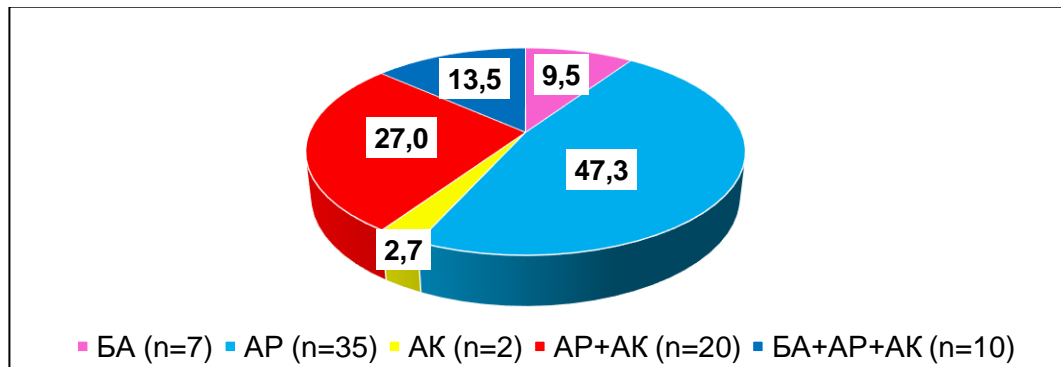


Рисунок 26 – Частота регистрации различных клинических манифестаций атопического марша у детей с АтД (n=74, %)

На рисунке 26 показано, что БА в структуре атопического марша (n=74) имели 17 (23,0%) детей, АР – 65 (87,8%), АК – 32 (43,2%), в том числе сочетание различных манифестаций – 30 (40,5%) ($\chi^2=57,669$; $p<0,001$).

Частота встречаемости атопического марша коррелировала с возрастными периодами АтД ($r=0,335$) (рисунок 27).

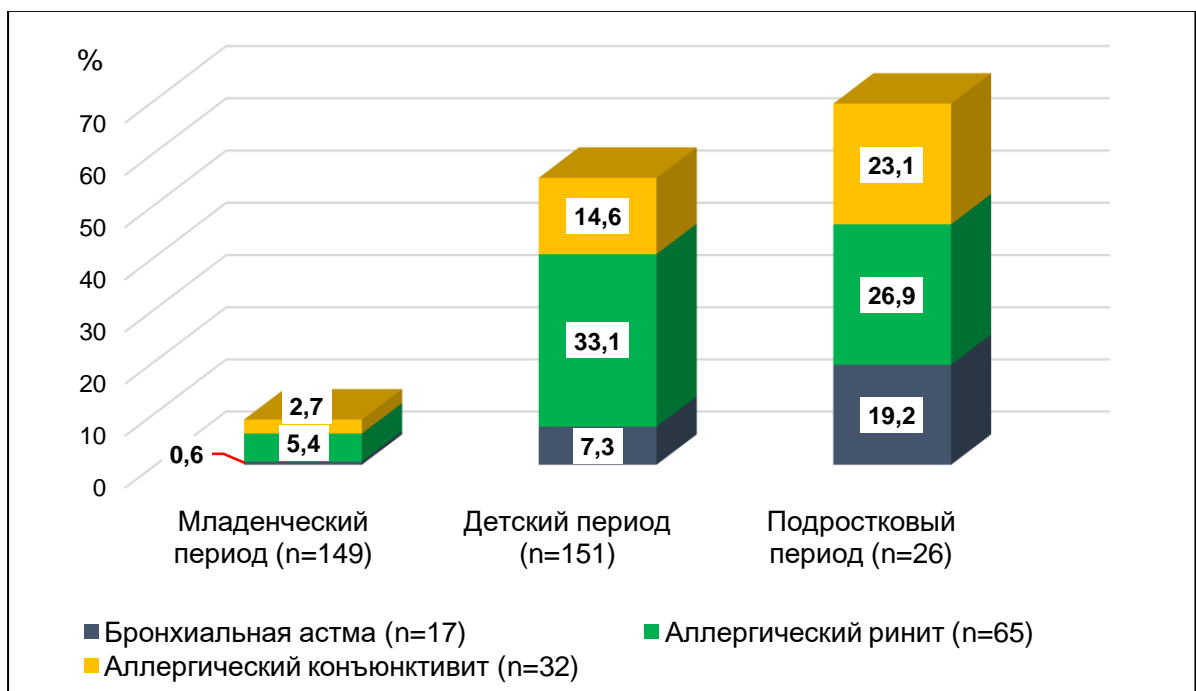


Рисунок 27 – Частота регистрации атопического марша у детей с учетом возрастных периодов АтД (n=326, %)

В соответствии с рисунком 27 регистрация клинических манифестаций атопического марша нарастала по мере взросления детей: БА 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% ($\chi^2=18,021$; $p<0,001$), соответственно. Встречаемость АР была минимальной в младенческом периоде (5,4%), максимальной в детском (33,1%) и подростковом (26,9%) периодах ($\chi^2=24,793$; $p<0,001$).

Изучена встречаемость сопутствующей патологии у детей с АтД. По данным ретроспективного анализа в целом по выборке она зарегистрирована только у 98 (30,1%) пациентов, в том числе в младенческом – у 33 (22,2%), детском – у 46 (30,5%) и подростковом – у 19 (73,1%) периодах ($\chi^2=16,745$; $p<0,001$). Существенно, что преобладали дети, имеющие только одно сопутствующее заболевание (62,2%), реже было зарегистрировано две (19,4%) и три и более (18,4%) нозологические формы ($\chi^2=55,316$; $p<0,001$). В среднем на 1 больного приходилось всего $1,4\pm 0,9$ сопутствующих заболеваний. Лидировали патологии желудочно-кишечного тракта (67,3%) и лор-органов (35,7%). На долю других 10 систем организма приходилось всего 33,7%. Полученные данные наглядно свидетельствуют о недостаточном обследовании детей для выявления сопутствующей патологии, как значимого фактора в патогенезе АтД, что говорит об актуальности союза детских дерматологов и смежных специалистов.

Данные лабораторного обследования. При АтД выделяют две формы заболевания: IgE-опосредованную и неIgE-опосредованную. Изучена частота регистрации общей и специфической сенсибилизации организма пациентов с АтД трех возрастных периодов.

Установлено, что число пациентов с повышенным уровнем общего и специфических IgE отличалось. Повышение общего IgE зарегистрировано у 203 (62,3%) детей с АтД ($\chi^2=39,264$; $p<0,001$) и коррелировало с возрастным периодом заболевания ($r=0,302$). Превышение его значения имел практически каждый 2-ой ребенок (45,0%) младенческого периода. В детском возрастном периоде этот

показатель был выше в 1,7 раза (78,2%), а подростковым – в 1,5 раза (69,1%) ($\chi^2=25,579$; $p<0,001$).

В то же время наличие специфической сенсибилизации в целом по выборке наблюдалось в 1,5 раза чаще, чем выявление общего IgE (90,8% против 62,3%) ($\chi^2=73,862$; $p<0,001$). Это связано с высокой частотой регистрации специфических IgE у больных всех трех возрастных периодов: 83,2%; 94,7% и 100,0%, соответственно. Важно отметить, что повышенный уровень специфических IgE зарегистрирован у всех пациентов с повышенным значением общего IgE и у 93 (75,6%) из 123 – с нормальным уровнем.

Важное значение у больных АтД играет выявление аллергенов, участвующих в патогенезе заболевания. Зачастую их эрадикация и проведение аллерген-специфической иммунотерапии существенно влияют на тяжесть течения АтД. Однако экономическая составляющая выбора панели для определения причинно-значимых аллергенов ограничивала возможность определения всего их спектра. В зависимости от данных анамнеза врач давал направление для выявления тех или иных аллергенов. Данный недостаток нивелирован при выполнении проспективного исследования.

Анализ степени тяжести АтД по шкале SCORAD у детей с различными возрастными периодами заболевания. При выполнении научных исследований степень тяжести АтД принято оценивать с использованием международной шкалы SCORAD. Анализ степени тяжести АтД по шкале SCORAD у детей в нашем исследовании в целом по выборке ($n=326$) свидетельствует об одинаковой частоте регистрации легкой (141/43,2%) и средне-тяжелой (141/43,2%) степеней заболевания. Пациентов с тяжелым течением АтД было в 3,2 раза меньше (44/13,6%) ($\chi^2=86,586$; $p<0,001$). Установлено, что у детей в целом по выборке среднее значение шкалы SCORAD ($25,1\pm 6,62$ балла) соответствовало средне-тяжелой степени заболевания, незначительно выходя за границы легкой степени (более 20 баллов). В таблице 11 представлены средние значения шкалы SCORAD в баллах у детей с учетом возрастных периодов АтД. Данные таблицы 11 свидетельствуют, что степень тяжести АтД отличалась с учетом возрастных

периодов и закономерно увеличивалась по мере взросления детей в 2 раза (младенческий период $19,9 \pm 7,72$, а подростковый период – $39,8 \pm 6,71$ баллов). Это подтверждено и данными корреляционного анализа ($r=0,337$) (рисунок 28).

Таблица 11 – Средние значения шкалы SCORAD у детей с учетом возрастных периодов АтД (n=326)

Значение шкалы M±m (баллы, p<0,05)	В целом по выборке	Возрастные периоды		
		Младенческий (n=149)	Детский (n=151)	Подростковый (n=26)
	$25,1 \pm 6,62$	$19,9 \pm 7,72$	$25,9 \pm 6,91$	$39,8 \pm 6,71$

Данные рисунка 28 наглядно свидетельствуют, что встречаемость легкой степени АтД уменьшалась в 3,9 раза по мере взросления детей от 62,4% (младенческий период) до 16,1% (подростковый период) ($\chi^2=47,818$; $p<0,001$), а средне-тяжелая степень, наоборот, возрастала в 2,2 раза (от 29,5% до 65,4%, соответственно) ($\chi^2=26,603$; $p<0,001$).

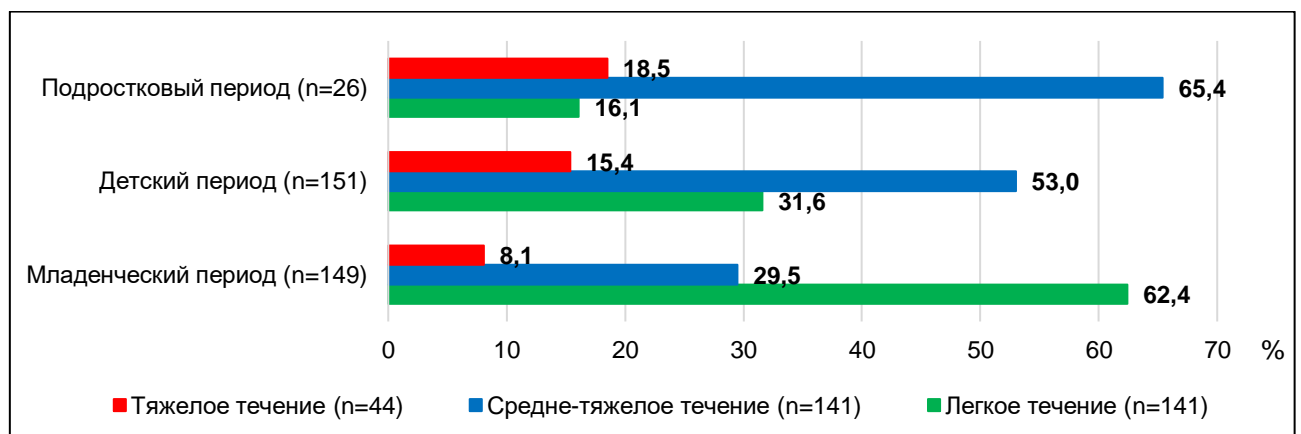


Рисунок 28 – Степень тяжести АтД по шкале SCORAD у детей с учетом возрастных периодов заболевания (n=326, %)

В то же время тяжелая степень в младенческом периоде была у единичных пациентов (8,1%), а в более поздние периоды возрастала: в 1,9 раза (15,4%) (детский период) и в 2,3 раза (18,5%) (подростковый период).

Степень тяжести АтД коррелировала с многочисленными параметрами:

1. Наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям ($r=0,323$). При ее наличии легкая степень зарегистрирована у трети пациентов (32,6%), средне-тяжелая – у 2/3 (62,4%), а тяжелая – почти у 3/4 (72,7%).

2. Наличием лихенификации ($r=0,448$). При легкой степени тяжести эритематозно-сквамозная с лихенификацией и лихеноидная формы выявлены у 14,1% пациентов, при средне-тяжелой – у 41,9%, при тяжелой – у 70,4%.

3. Числом рецидивов в год ($r=0,191$). При рецидивирующем течении АтД ($n=145$) у 30% пациентов с тяжелым течением заболевания зарегистрировано более 6 рецидивов в год, а при легком и средне-тяжелом течении – только 17,1% и 16,7%, соответственно.

4. Наличием кожных высыпаний после воздействия определенных аллергенов (по данным анамнеза) при отсутствии лабораторно верифицированной сенсибилизации к ним по результатам исследований ($r=0,162$). В целом по выборке данное явления имело место у 131(40,2%) пациента. С увеличением степени тяжести АтД значение этого показателя увеличивалось от 31,9% (легкая степень) до – 44,0% (средне-тяжелая) и до – 54,5% (тяжелая).

5. Частотой регистрации общего IgE у пациентов с АтД ($r=0,112$) (рисунок 29). Данные рисунка 29 наглядно свидетельствуют, что число детей с повышенным общим IgE достоверно увеличивалось: 56,7% (легкое течение) – 64,5% (средне-тяжелое) и 72,7% (тяжелое).

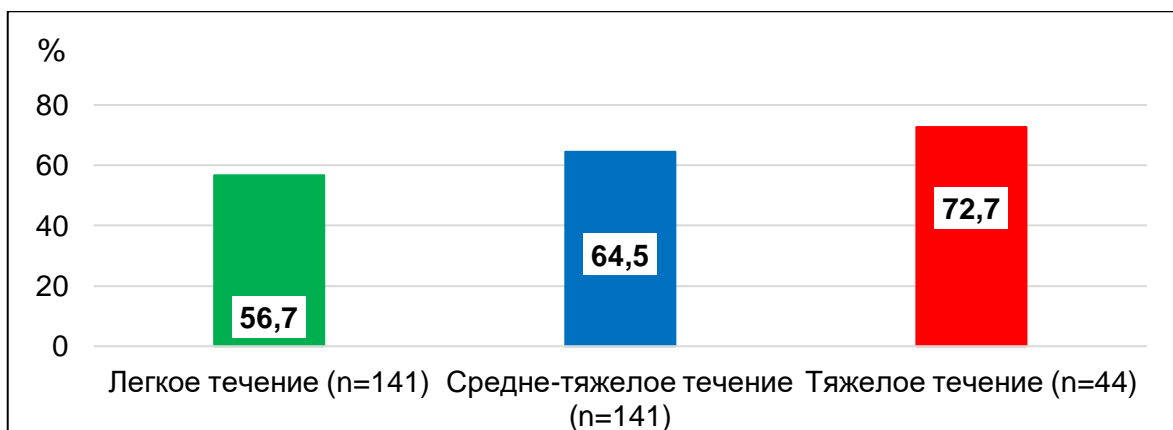


Рисунок 29 – Частота регистрации общего IgE в сыворотке крови у пациентов с АтД при различных степенях тяжести заболевания ($n=326$, %)

6. Числом аллергенов, вызывающих иммунологический ответ при постановке кожных проб больным АтД и/или выявленных в сыворотке крови методом ИФА и Иммунокап ($r=0,315$). При легком течении АтД у детей преобладала сенсibilизация к одному аллергену (48,9%), при средне-тяжелом – к трем (22,0%), при тяжелом – к 7 и более (25,0%).

7. Наличием атопического марша ($r=0,200$). В целом по выборке атопический марш наблюдался у трети больных (74/22,4%). Однако частота атопического марша при легкой степени АтД была минимальной (14,9%), при тяжелой – максимальной (43,2%), а промежуточное значение отмечено при средне-тяжелой степени (24,1%). Выявлена корреляция между степенью тяжести АтД и определенными клиническими манифестациями атопического марша ($r=0,211$). По мере нарастания степени тяжести АтД уменьшалась встречаемость АР (легкая степень – 61,9%, средне-тяжелая – 52,9%, тяжелая – 21,1%), а аллергического риноконъюнктивита, наоборот, увеличивалась (9,5%; 26,5%; 47,4%, соответственно).

8. Наличием сопутствующей патологии различного генеза ($r=0,210$) и числом выявленных заболеваний ($r=0,234$). Частота регистрации сопутствующей патологии существенно возрастала с увеличением тяжести АтД: легкая степень – 19,1%, средне-тяжелая – 36,9%, тяжелая – 43,2%. Три и более сопутствующих заболевания в 2,9 раза чаще имели место при средне-тяжелой форме АтД по сравнению с легкой (21,2% против 7,4%) и в 3,6 раза чаще – при тяжелой (26,3% против 7,4%).

9. Степень тяжести АтД коррелировала с наличием осложнений ($r=0,493$), которые зарегистрированы у 161/49,4%) пациентов. При легкой степени АтД осложнения выявлены у 22,0% пациентов, средне-тяжелой – у 66,0%, а тяжелой – у 84,1%. Среди детей с осложненным течением АтД регистрация пиодермии лидировала при средне-тяжелом течении (52,7%), кандидоза и малассезиоза – при легком течении (32,3% и 25,8%, соответственно), а микст-инфекции – при тяжелой степени заболевания (18,9%) ($r=0,448$).

3.3. Клинико-иммунологические параллели при атопическом дерматите у детей

Данный раздел диссертации базируется на выявлении корреляции между особенностями течения АТД у детей и некоторыми ИМП сыворотки крови: общий и специфический IgE; интерлейкины-2, 8, 31 (IL-2, IL-8, IL-31); интерферон- γ (INF- γ); трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1); васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF).

Обследовано 130 детей в возрасте от 3 до 7 лет, обратившихся на прием в многопрофильный Центр лазерной медицины г. Ульяновска. Использован авторский вариант индивидуальной регистрационной карты (ИРК), утвержденный на методической комиссии ИМЭиФК им. Т. З. Биктимирова ФГБОУ ВО УлГУ. ИРК включала 11 клинических критериев: характер течения заболевания, число рецидивов в год, наличие наследственной предрасположенности, клиническую форму АТД, степень тяжести по шкале SCORAD, интенсивность зуда по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), наличие атопического марша, осложнений АТД и их нозологические формы (пиодермия, кандидоз, малассезиоз и их сочетание); сопутствующих заболеваний различных органов и систем и их число. Также учитывались пол пациентов и место их проживания (город, сельская местность). Лабораторное исследование проведено на базе Научно-исследовательского технологического института им. С. П. Капицы УлГУ. Забор крови осуществлен у всех детей с АТД (ОГ – опытная группа, n=130) и у группы условно здоровых детей (КГ – контрольная группа, n=20). Соотношение детей по возрасту и полу в ОГ и КГ было репрезентативным. В сыворотке крови определяли: уровни общего IgE, IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1 и VEGF. Наличие специфических IgE диагностировали только у детей с АТД для установления причинно-значимых аллергенов (референсные значения: 0-100 МЕ/мл).

Клиническая характеристика больных (n=130). В целом по выборке 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 (персистирующее) 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 была у каждого седьмого пациента (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, в 3,3 раза реже регистрировался ограниченный процесс (n=30/23,1%) ($\chi^2=75,4$; $p<0,001$). Наследственная предрасположенность к атопическим заболеваниям выявлена у 82/63,1% пациентов (против n=48; 36,9%) ($\chi^2=17,8$; $p<0,001$), а атопический марш – у 90/69,2% (против n=40; 30,8%) ($\chi^2=38,5$; $p<0,001$). Регистрация осложнений АтД бактериально-микотической инфекцией составляла 64,6% (n=84) (против 35,4%; n=46) ($\chi^2=22,2$; $p<0,001$), а сопутствующей патологии различных органов и систем – 63,1% (n=82) (против 36,9%; n=48) ($\chi^2=17,8$; $p<0,001$).

Работа проводилась поэтапно:

1 этап – Определение референсных значений ИмП (IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1, VEGF) у условно-здоровых детей в возрасте от 3 до 7 лет (n=20),

2 этап – Определение значений общего IgE, IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , VEGF, TGF- β 1 у детей с АтД в возрасте от 3 до 7 лет (n=130),

3 этап – Градация уровней повышения IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , VEGF, TGF- β 1 и общего IgE у детей с АтД в возрасте от 3 до 7 лет (n=130),

4 этап – Определение взаимосвязи уровней IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1, VEGF с клиническими параметрами АтД (n=130),

5 этап – Определение взаимосвязи между ИмП (общий IgE, IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1, VEGF) при АтД (n=130).

1 этап

Для определения референсных значений ИмП (IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1, VEGF) обследовано 20 условно здоровых детей от 3 до 7 лет, составивших КГ. Исследование выполнено в связи с отсутствием общепринятых значений цитокинов для данной возрастной группы (таблица 12). Анализируя итоги проведенного исследования, было отмечено, что уровень общего IgE у условно здоровых детей составил 0-65,85 МЕ/мл. Для определения повышения уровня общего IgE учитывалась информация из инструкции по применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации общего IgE в сыворотке крови, в которой указано, что при его концентрации выше 100 МЕ/мл atopическое заболевание весьма вероятно.

Таблица 12 – Референсные значения цитокинов у детей контрольной группы (условно здоровые дети, n=20)

Цитокин	Значения цитокинов в КГ ¹	Цитокин	Значения цитокинов в КГ ¹
IL-2 пг/мл	0-7,96	VEGF пг/мл	0-297,15
IL-8 пг/мл	0-10,15	TGF- β 1 пг/мл	0-13,92
IL-31 пг/мл	0-6,27	INF- γ пг/мл	0-14,35

¹КГ – контрольная группа (условно здоровые дети)

Установленные референсные значения цитокинов у условно здоровых детей в Ульяновской области позволяют объективизировать результаты иммунологического исследования применительно к конкретному региону.

2 этап

Размах уровня общего IgE у детей с АД (3-7 лет) составил от 0 до 687,15 МЕ/мл. Диапазон значений цитокинов представлены в таблице 13. Установлено, что уровень IL-2 у детей с развернутой клинической картиной АД не превышает референсные значения ($p>0,05$). Данный цитокин выступает в роли основного фактора роста Т-лимфоцитов, действуя аутокринно и паракринно, а также является короткодистантным медиатором, поэтому его системность не выражена. Выявлено значимое повышение IL-8, IL-31, INF- γ , VEGF, TGF- β 1. Это объясняется

постоянным синтезом цитокинов, участвующих в иммунопатологических процессах в коже при АтД.

Таблица 13 – Диапазон значений цитокинов у детей в возрасте от 3 до 7 лет

Цитокин	Диапазон значений цитокинов (ОГ ¹ , n=130)	Диапазон значений цитокинов (КГ ² , 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-β1 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

¹ОГ – опытная группа (дети с АтД);

²КГ – контрольная группа (условно здоровые дети);

Значительный размах минимальных и максимальных значений некоторых ИмП свидетельствует о неоднородности выборки и необходимости расчета средних значений с использованием Медианы (Me) с квартильными отклонениями (25%-75%; Q1-Q3). Средние значения уровня общего IgE в нашем исследовании составили 167,94 (67,83-323,87) МЕ/мл. Средние значения цитокинов – представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Средние значения цитокинов при АтД у детей в возрасте от 3 до 7 лет в целом по выборке: Me (Q1-Q3)

Цитокин	Средние значения цитокинов	Цитокин	Средние значения цитокинов
IL-2 пг/мл	0,23 (0-2,16)	INF-γ пг/мл	15,34 (7,78-24,08)
IL-8 пг/мл	16,12 (5,84-110,1)	VEGF пг/мл	300,62 (208,42-499,86)
IL-31 пг/мл	18,53 (0-49,21)	TGF-β1 пг/мл	326,56 (139,2-980,32)

3 этап

На рисунке 30 представлена диаграмма размаха значений этих показателей при АтД у детей 3-7 лет, включающая: Me, нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили, минимальное и максимальное значение выборки и выбросы.

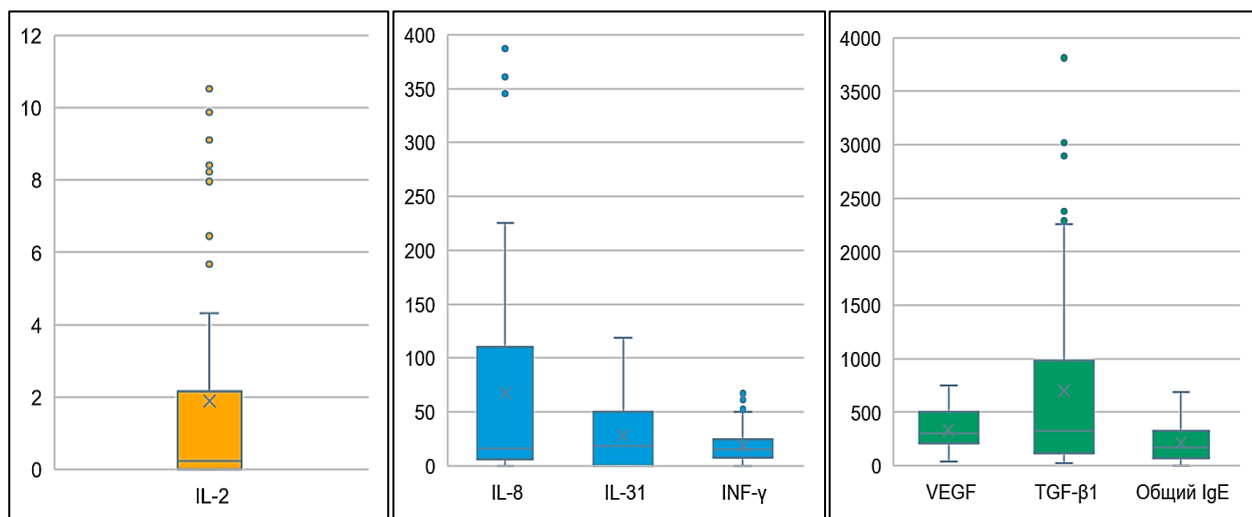


Рисунок 30 – Диаграмма размаха значений IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , VEGF, TGF- β 1 (пг/мл) и общего IgE (МЕ/мл) при АтД у детей 3-7 лет

Таблица 15 – Средние значения уровней повышения IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , VEGF, TGF- β 1 и общего IgE у детей с АтД

ИмП ¹	Градация уровней повышения ИмП ² у детей с АтД	Средние значения уровней повышения ИмП (M \pm m)
IL-2 пг/мл	повышение (более 7,96)	8,65 \pm 0,69
IL-8 пг/мл	легкий уровень повышения (10,16-29,99) умеренный уровень повышения (30-119,99) высокий уровень повышения (\geq 120)	16,60 \pm 5,75 73,88 \pm 35,89 246,84 \pm 92,26
IL-31 пг/мл	легкий уровень повышения (6,28-29,99) умеренный уровень повышения (30-59,99) высокий уровень повышения (\geq 60)	18,78 \pm 7,19 45,05 \pm 8,52 83,95 \pm 18,16
INF- γ пг/мл	легкий уровень повышения (14,36-29,99) высокий уровень повышения (\geq 30)	20,77 \pm 3,92 44,93 \pm 10,93
VEGF пг/мл	легкий уровень повышения (297,16-499,99) высокий уровень повышения (\geq 500)	358,37 \pm 59,13 590,65 \pm 79,78
TGF- β 1 пг/мл	легкий уровень повышения (13,93-99,99) умеренный уровень повышения (100-399,99) высокий уровень повышения (400-999,99) очень высокий уровень повышения (\geq 1000)	47,33 \pm 13,20 273,54 \pm 67,52 775,29 \pm 196,89 1938,18 \pm 587,93
Общий IgE МЕ/мл	легкий уровень повышения (100-199,99) умеренный уровень повышения (200-399,99) высокий уровень повышения (\geq 400)	146,10 \pm 32,14 286,41 \pm 63,77 509,98 \pm 89,89

¹ИмП – иммунологические показатели;

²Уровни градации условно разделены автором данной работы.

Данные рисунка 30 наглядно отражают значения, выбранных ИмП представленные в таблице 14. Незначительный диапазон колебаний показателей INF- γ и VEGF обосновал целесообразность выделения двух уровней их повышения (легкий и высокий); большой разброс значений IL-8, IL-31 и общего IgE – трех (легкий, умеренный и высокий), а у TGF- β 1 – четырех (легкий, умеренный, высокий и очень высокий). В таблице 15 приведены средние значения данных уровней повышения.

Применение данной градации позволило объективизировать статистический анализ результатов исследования.

4 этап

IL-2 является белком острой фазы воспалительного процесса. Повышение его уровня зарегистрировано только у 51,4% детей с первичным эпизодом АтД. У пациентов с рецидивирующим и непрерывным течением заболевания этот показатель был в норме. Данная ситуация объясняется тем, что повышение IL-2 в периферической крови наблюдается при начальной стадии заболевания и снижается до нормального уровня при формировании развернутой клинической картины, что обусловлено его накоплением в пораженных тканях. Данный факт подтвержден отрицательной корреляцией между уровнем IL-2 в сыворотке крови и наличием хронических сопутствующих заболеваний с учетом их числа ($r = -0,27$) (рисунок 31).

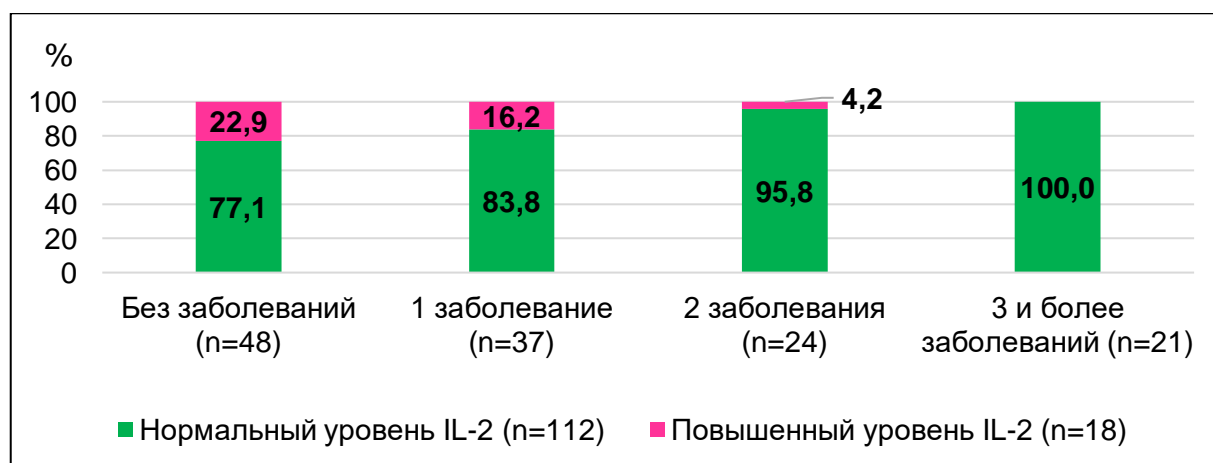


Рисунок 31 – Взаимосвязь между уровнем IL-2 в сыворотке крови и числом пациентов с наличием сопутствующих заболеваний при АтД у детей (n=130, %)

Повышенный уровень IL-2 в сыворотке крови зарегистрирован только у 18 (13,8%) пациентов. Данные рисунка 31 свидетельствуют, что 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) ($\chi^2=34,783$; $p<0,001$).

IL-8 является цитокином с выраженной провоспалительной активностью, обладает хемотаксическим и активирующим действием на лейкоциты, участвует в ангиогенезе и миграции фагоцитов в очаг воспаления, способствует усилению зуда, тяжести заболевания и хронизации процесса. Нормальное значение IL-8 имели 54 (41,5%) детей с АД, а повышенное – 76 (58,5%) ($\chi^2=7,446$; $p=0,007$). В последнем случае размах значений был существенным от 10,91 до 391,18 пг/мл, что указало на целесообразность выделить следующие уровни его градации: нормальный уровень IL-8: 0-10,15 пг/мл; легкий уровень повышения – 10,16-29,99 пг/мл; умеренный уровень повышения – 30-119,99 пг/мл; высокий уровень повышения – ≥ 120 пг/мл. Выявлена прямая положительная корреляционная связь между уровнем IL-8 с хронизацией процесса ($r=0,35$). По мере повышения уровня IL-8 число больных с хроническим процессом возрастало: 71,0% (легкий уровень повышения) – 75,0% (умеренный) – 100% (высокий) ($\chi^2=33,469$; $p<0,001$). Иными словами, при высоком уровне IL-8 все больные имели непрерывное течение заболевания или хронический процесс с частыми рецидивами.

INF- γ оказывает влияние на сохранность барьерной функции кожи, регулируя фагоцитарную активность, синтез кератиноцитов и керамидов. При АД происходит дисбаланс данного провоспалительного цитокина, что приводит к повышению его уровня, развивается воспалительная реакция в коже, нарушается защитный барьер и, как следствие, ухудшается клиническая картина заболевания. Результаты исследования свидетельствуют, что уровень INF- γ у детей с АД коррелировал с распространенностью процесса ($r=0,31$) (рисунок 32) и клинической формой заболевания ($r=0,35$) (рисунок 33).

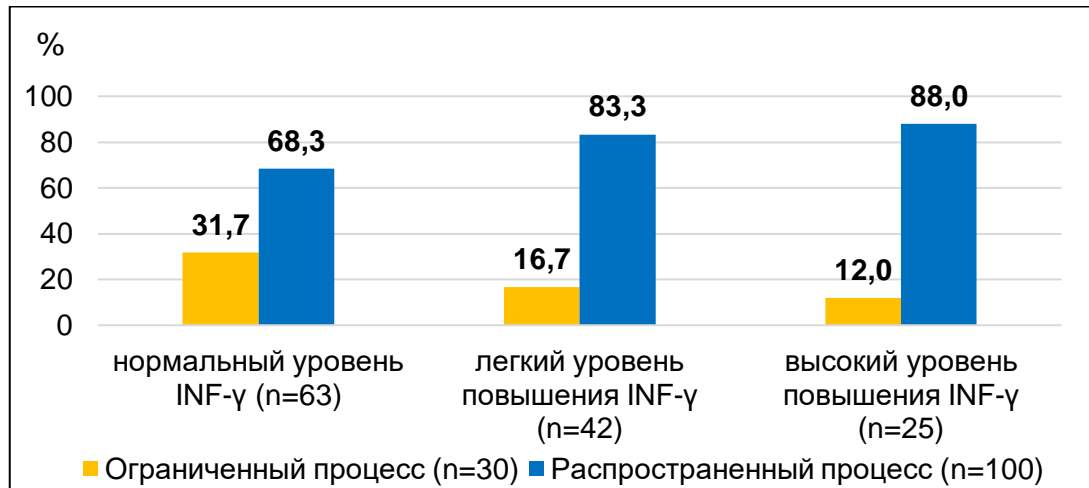


Рисунок 32 – Уровень INF-γ у детей с АтД в зависимости от распространенности кожного процесса (n=130, %)

В соответствии с рисунком 32 можно сделать заключение, что при нормальном уровне INF-γ 2/3 (68,3%) детей имели распространенный процесс ($\chi^2=26,791$; $p<0,001$). В то же время при повышении уровня данного цитокина, независимо от градации (легкий и высокий уровни повышения) число пациентов с распространенным процессом не отличалось и достоверно возросло по сравнению с нормальным уровнем в 1,2 (83,3%) и 1,3 раза (88,0%), соответственно ($\chi^2=13,167$; $p=0,002$). Иными словами, INF-γ можно считать одним из ИмП, влияющих на формирование распространенности процесса.

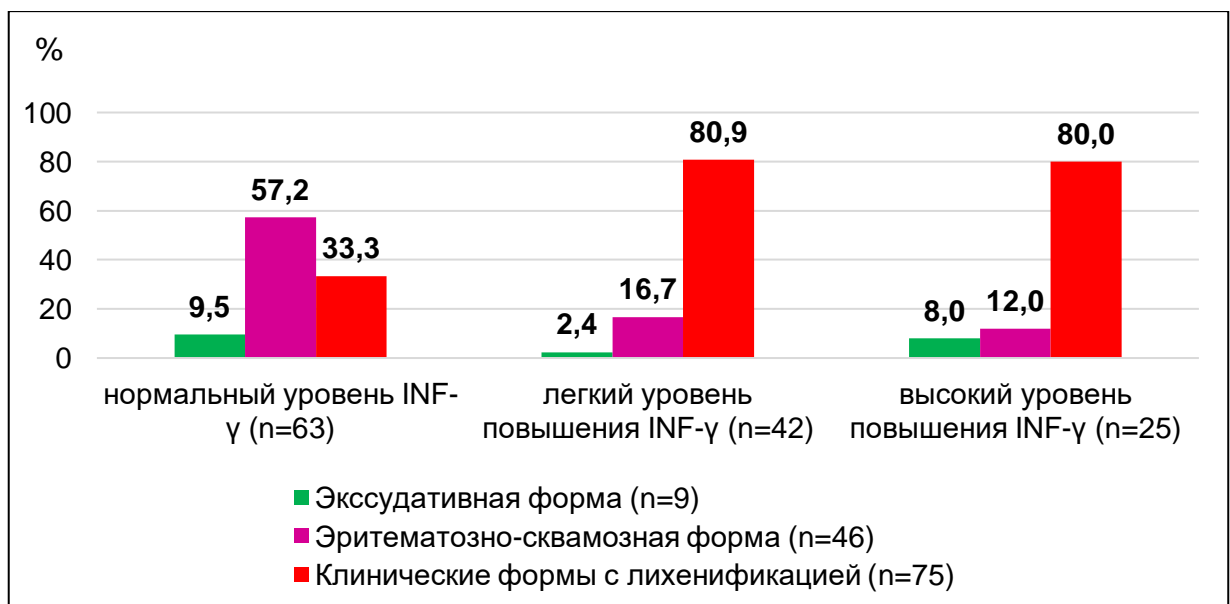


Рисунок 33 – Уровень INF-γ у детей с АтД в зависимости от клинической формы заболевания (n=130, %)

Данные рисунка 33 свидетельствуют о влиянии INF- γ на формирование клинических форм АтД у детей. Известно, что при длительно текущем АтД сохранение хронического воспаления в коже связано с цитокинами, не только Th2-клеток, но и продуцируемыми почти всеми клонами Т-хелперов, врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2). В связи с этим при хроническом течении АтД в коже повышаются уровни IL-8, IL-12, IL-17, IFN- γ . При нормальном уровне INF- γ преобладали пациенты с эритематозно-сквамозной формой АтД (57,2%), а треть пациентов (33,3%) – имели лихенификацию ($\chi^2=51,194$; $p<0,001$). Существенно, что при повышении его уровня, независимо от градации (легкий и высокий уровни повышения) 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 ИмП, влияющих на формирование клинических форм с лихенификацией.

TGF- β 1 является ключевым медиатором в патогенезе восстановления тканей и фиброгенеза человека. Пациенты с генетическими нарушениями, ведущими к изменению передачи сигналов TGF- β 1, склонны к atopическим заболеваниям. Стимуляция продукции TGF- β 1 способствует снижению IgE, гистамина, уменьшению эритемы и толщины эпидермиса у пациентов с IgE-опосредованным АтД. В нашем исследовании уровень TGF- β 1 у детей с АтД коррелировал с наличием наследственной предрасположенности ($r=0,32$) и atopического марша ($r=0,37$) (рисунок 34). Нами предложены следующие уровни повышения данного цитокина: легкий уровень – 13,93-99,99 пг/мл; умеренный – 100-399,99 пг/мл; высокий – 400-999,99 пг/мл и очень высокий – ≥ 1000 пг/мл.

На рисунке 34 видно, что при повышении уровня TGF- β 1 увеличивалось число пациентов с наличием наследственной предрасположенности к atopическим заболеваниям: от 34,4% (легкое повышение) до 83,9% (очень высокое повышение) ($\chi^2=58,398$; $p<0,001$) и число больных с atopическим маршем: от 9,4% до 67,7%, соответственно ($\chi^2=90,862$; $p<0,001$).

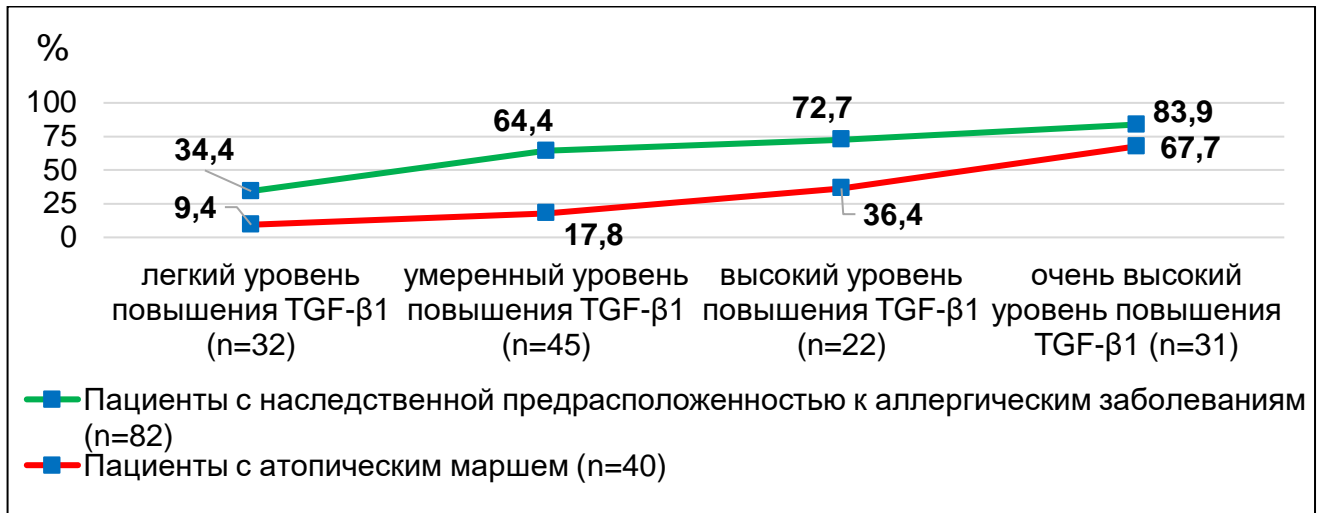


Рисунок 34 – Взаимосвязь уровней повышения TGF-β1 с наличием наследственной предрасположенности и атопического марша у детей с АтД (n=130, %)

Прямой корреляционной связи между уровнями IL-31 и VEGF с выбранными клиническими критериями не обнаружено, что указывает на необходимость изучения опосредованного влияния данных показателей на патологический процесс при АтД через взаимовлияние с другими цитокинами.

Про- и противовоспалительные цитокины регулируют взаимодействие клеток при атопических заболеваниях, в том числе и при АтД, что в свою очередь ведет к развитию аллергического воспаления через активацию Th2-клеток и преимущественному специфическому ответу на аллерген с выработкой IgE. Проведенный статистический анализ показал, что уровень общего IgE у детей с АтД имел положительную корреляционную связь с тяжестью по шкале SCORAD ($r=0,27$) и наличием атопического марша ($r=0,22$). Оценивая показатели общего IgE при АтД у детей, были выделены легкий (100-199,99 МЕ/мл), умеренный (200-399,99 МЕ/мл) и высокий (≥ 400 МЕ/мл) уровни его повышения.

Оценка степени тяжести АтД по шкале SCORAD включает несколько критериев: клиническую манифестацию, распространенность процесса и интенсивность зуда. Проведенный анализ показал, что при легком и умеренном уровнях повышения общего IgE имелась прямая корреляционная положительная связь со средне-тяжелым течением АтД в 58,9% ($\chi^2=44,905$; $p<0,001$) и 65,6% ($\chi^2=72,265$; $p<0,001$) случаев, соответственно, а при высоких значениях общего IgE

– со средне-тяжелым (43,5%) и тяжелым течением заболевания (52,2%) ($\chi^2=58,601$; $p<0,001$) ($r=0,27$) (рисунок 35).

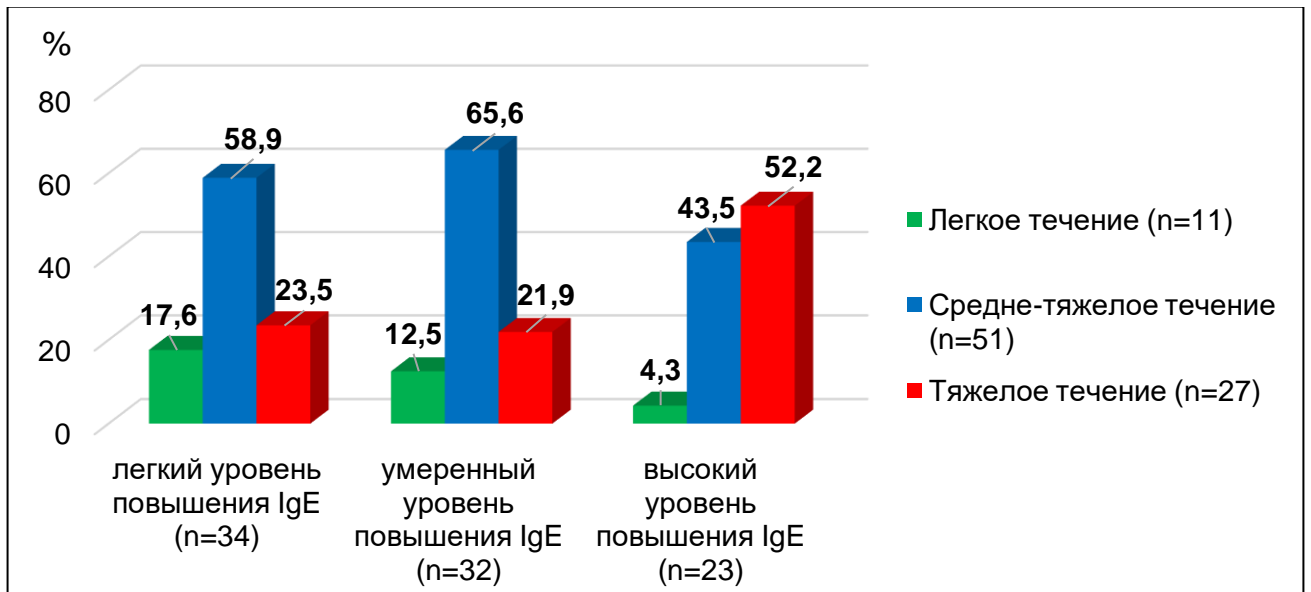


Рисунок 35 – Степень тяжести АтД по шкале SCORAD у детей с учетом различных уровней повышения общего IgE (n=89, %)

Установлено, что число больных с atopическим маршем возрастало по мере повышения уровня общего IgE в сыворотке крови: от 20,6% (100-199,99 ME/мл) до 31,3% (200-399,99 ME/мл) и до 56,5% (≥ 400 ME/мл) ($r=0,22$; $\chi^2=29,442$; $p<0,001$) (рисунок 36).

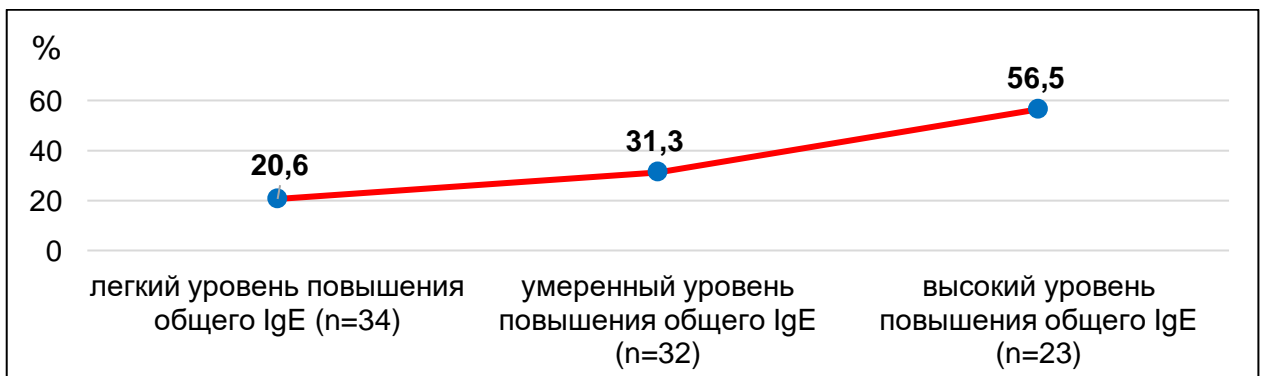


Рисунок 36 – Регистрация atopического марша у детей с АтД с учетом различных уровней повышения общего IgE (n=89, %)

При atopических заболеваниях уровень общего IgE формируется за счет наличия специфической сенсибилизации к различным аллергенам. Уровень общего

IgE коррелировал с числом выявленных аллергенов ($r=0,52$) (рисунок 37). У всех больных, независимо от уровня общего IgE, выявлено наличие специфической сенсибилизации (100%). Число больных с нормальным уровнем общего IgE уменьшалось по мере увеличения числа причинно-значимых аллергенов: 61,0% (1-2 аллергена), 31,7% (3-4 аллергена) и 7,3% (5 и более аллергенов) ($\chi^2=65,063$; $p<0,001$). При легком уровне повышения общего IgE преобладали пациенты с сенсибилизацией к 3-4 (58,8%) аллергенам ($\chi^2=46,91$; $p<0,001$). Важно отметить, что при умеренном уровне повышения общего IgE число больных с увеличением числа аллергенов существенно возрастало: от 12,5% (1-2 аллергена) до 34,4% (3-4 аллергена) и до 53,1% (5 и более аллергенов) ($\chi^2=37,165$; $p<0,001$). А при высоком уровне повышения – регистрировались пациенты только с сенсибилизацией к 3-4 (39,1%) и к 5 и более (60,9%) аллергенам ($\chi^2=85,693$; $p<0,001$). Полученные данные доказывают, что уровень общего IgE напрямую связан с наличием специфической поливалентной сенсибилизации.

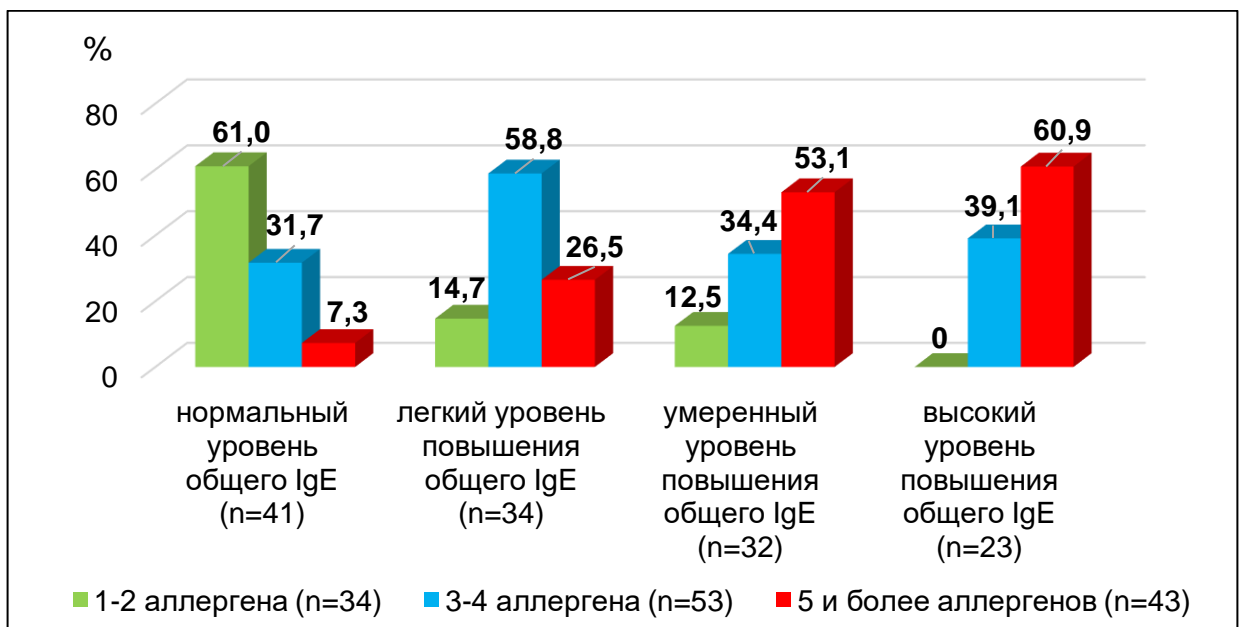


Рисунок 37 – Взаимосвязь уровня общего IgE с числом выявленных аллергенов (n=130, %)

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 ($r=0,31$).

При сенсibilизации к 1, 2 и 3 аллергенам у трети пациентов (29,4%; 35,3% и 39,4%, соответственно) регистрировался первичный эпизод заболевания, практически всегда аллергенами являлись пищевые продукты. При регистрации 4 и более причинно-значимых аллергенов каждый четвертый ребенок уже имел непрерывное течение (25,8%) ($r=0,25$).

Число причинно-значимых аллергенов достоверно коррелировало с интенсивностью зуда ($r=0,47$). По мере увеличения специфической сенсibilизации число пациентов с умеренным зудом уменьшалось: от 76,5% (1 аллерген) до 27,9% (5 и более) ($\chi^2=61,256$; $p<0,001$), а с сильным, наоборот, возрастало: от 29,5% (2 аллергена) до 67,4% (5 и более). У больных с наличием сенсibilизации к одному аллергену сильный зуд отсутствовал ($\chi^2=113,795$; $p<0,001$).

Взаимосвязь между числом выявленных аллергенов и степенью тяжести АтД по шкале SCORAD представлена на рисунке 38 ($r=0,32$).

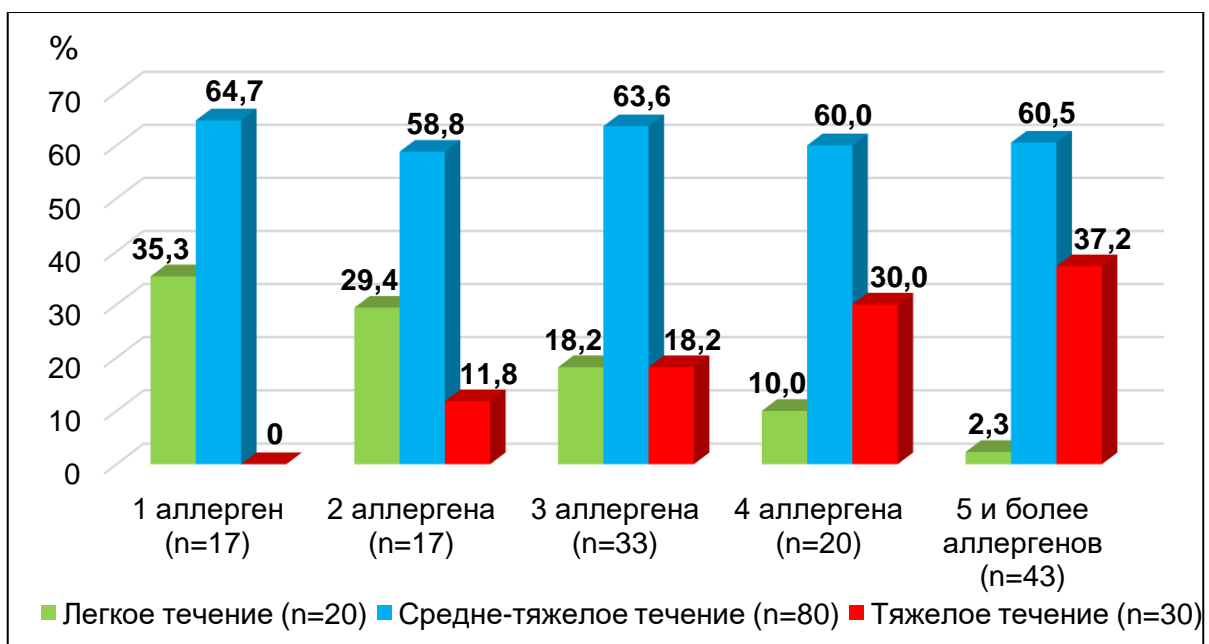


Рисунок 38 – Взаимосвязь между числом выявленных аллергенов и степенью тяжести АтД по шкале SCORAD (n=130, %)

На рисунке 38 видно, что число больных с легкой степенью тяжести АтД по шкале SCORAD убывало по мере увеличения числа причинно-значимых аллергенов: от 35,3% (1 аллерген) до 2,3% (5 и более) ($\chi^2=47,641$; $p<0,001$). Со средне-тяжелым течением заболевания различия в регистрации аллергенов отсутствовали. При тяжелом течении АтД число больных, наоборот, увеличивалось от 11,8% (2 аллергена) до 37,2% (5 и более). Существенно, что при наличии сенсibilизации к 1 аллергену больных с тяжелым течением не было ($\chi^2=55,217$; $p<0,001$).

Распространенность патологического процесса на коже у детей с АтД коррелировала с числом выявленных аллергенов ($r=0,43$) (рисунок 39). По мере увеличения числа причинно-значимых аллергенов число пациентов с распространенным процессом увеличивалось от 29,4% (1 аллерген) до 90,7% (5 и более), а с ограниченным процессом, наоборот, уменьшалось от 70,6% до 9,3%, соответственно ($\chi^2=113,217$; $p<0,001$).

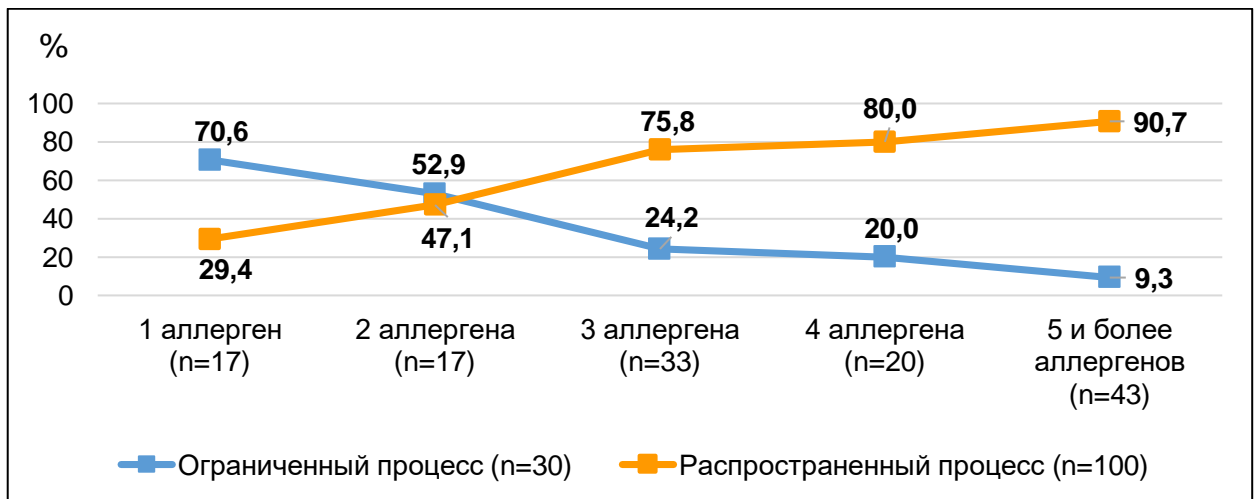


Рисунок 39 – Взаимосвязь между числом выявленных аллергенов и распространенностью кожно-патологического процесса АтД (n=130, %)

Между числом выявленных аллергенов и наличием осложнений АтД установлена положительная корреляционная связь ($r=0,31$) (рисунок 40). Данные рисунка 40 свидетельствуют, что число больных с осложненной формой АтД возрастало по мере увеличения специфической сенсibilизации от 35,3% (1

аллерген) до 83,7% (5 и более аллергенов) ($\chi^2=55,283$; $p<0,001$). Это закономерно, т.к. при АтД имеет место поливалентная сенсibilизация, в том числе и к антигенам: *S. aureus*, липофильным дрожжам рода *Malassezia*, дрожжеподобным грибам рода *Candida*, являющихся причиной пиодермии, малассезиоза и поверхностного КК и/или СО.

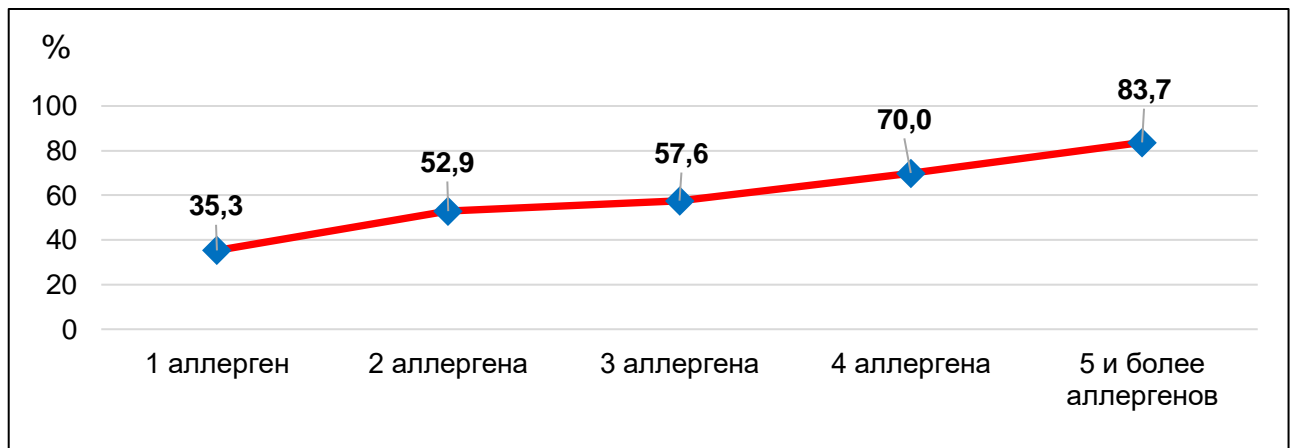


Рисунок 40 – Взаимосвязь между числом выявленных аллергенов и наличием осложнений АтД у детей (n=130, %)

5 этап

АтД является гетерогенным заболеванием, сопровождающимся помимо нарушений дифференцировки кератиноцитов значительными иммунологическими изменениями клеточного звена с опосредованной активацией Th2 ответа и запуском каскада цитокиновых реакций.

IL-31 является мощным прuritогеном и существенно влияет на тяжесть патологического процесса. В нашем исследовании уровень IL-31 коррелировал с уровнем общего IgE ($r=0,25$) (рисунок 41), числом выявленных аллергенов ($r=0,27$) (рисунок 42) и уровнем IL-8 ($r=0,72$) (рисунок 43).

Данные рисунка 41 наглядно свидетельствуют, что по мере увеличения IL-31, от нормального уровня до высокого уровня повышения, число детей с повышенным уровнем общего IgE существенно возрастало от 57,1% (нормальный уровень IL-31) до 95,2% (высокий уровень повышения) ($r=0,25$; $\chi^2=41,842$; $p<0,001$).

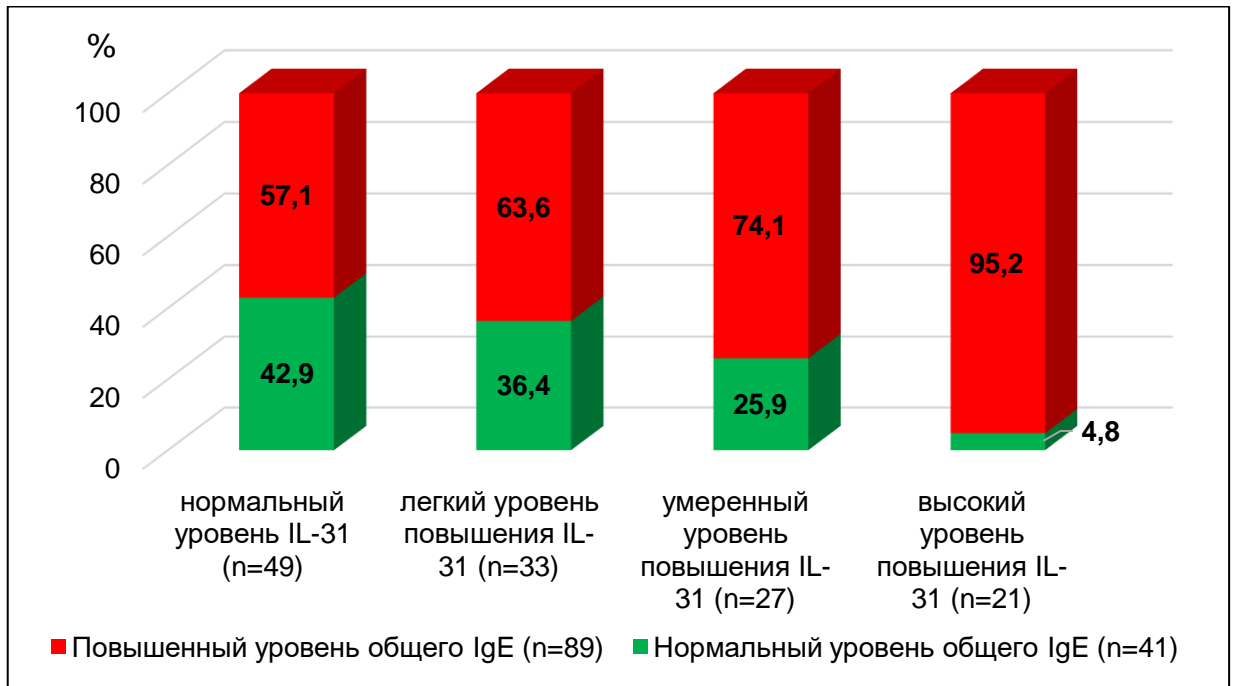


Рисунок 41 – Взаимосвязь уровня IL-31 (пг/мл) и уровнем общего IgE (МЕ/мл) в сыворотке крови у детей с АД (n=130, %)

Взаимосвязь между числом выявленных аллергенов и уровнем IL-31 представлена на рисунке 42 ($r=0,27$).

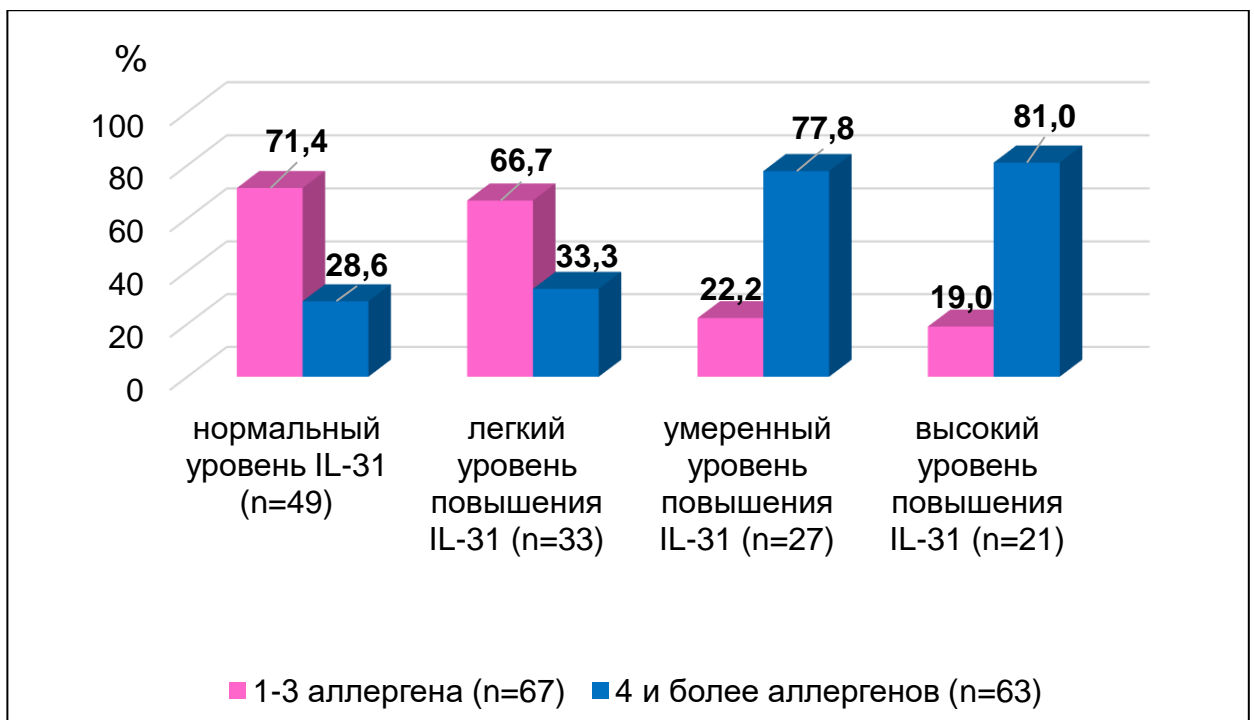


Рисунок 42 – Взаимосвязь уровня IL-31 (пг/мл) и числом выявленных аллергенов в сыворотке крови у детей с АД (n=130, %)

В соответствии с рисунком 42 можно утверждать, что при увеличении IL-31, от нормального уровня до высокого уровня повышения, число детей с наличием поливалентной сенсибилизации к 4-м и более аллергенам возрастало от 28,6% (нормальный уровень IL-31) до 81,0% (высокий уровень повышения) ($r=0,27$; $\chi^2=95,566$; $p<0,001$).

Корреляция уровней IL-31 с уровнями общего IgE и с числом выявленных аллергенов в сыворотке крови у детей с АтД с определенной долей вероятности свидетельствует о его опосредованном влиянии на тяжесть заболевания (клиническую форму, распространенность патологического процесса, интенсивность зуда).

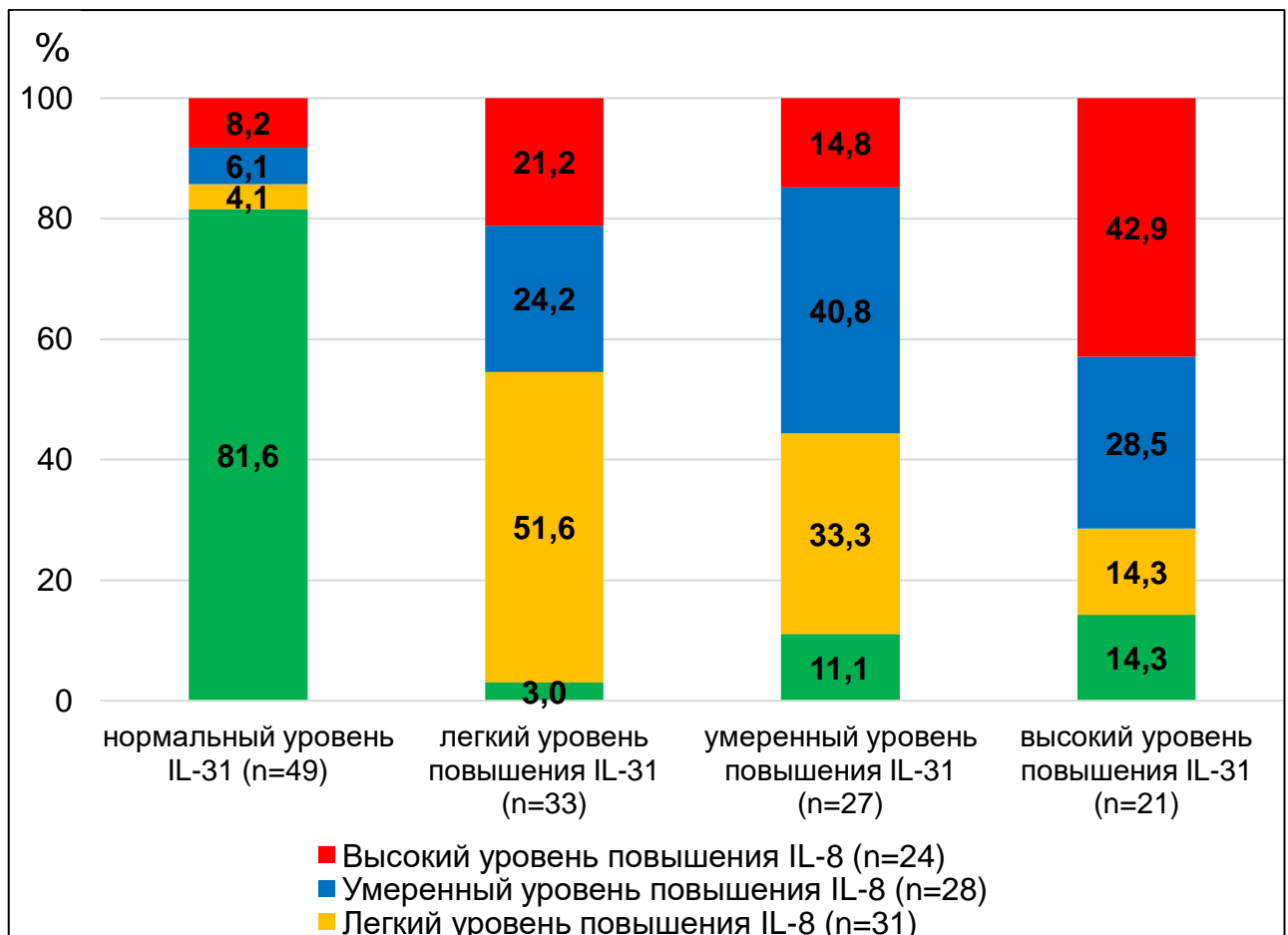


Рисунок 43 – Взаимосвязь между уровнями IL-31 (пг/мл) и IL-8 (пг/мл) у детей с АтД (n=130, %)

Как видно на рисунке 43, при нормальном уровне IL-31 практически у всех пациентов был нормальный уровень IL-8 (81,6%) ($\chi^2=228,257$; $p<0,001$). По мере

роста уровня IL-31 был отмечено увеличение уровня IL-8. При легком уровне повышения IL-31 преобладали пациенты с легким уровнем повышения IL-8 (51,6%) ($\chi^2=64,354$; $p<0,001$), при умеренном – с умеренным уровнем повышения IL-8 (40,8%) ($\chi^2=32,842$; $p<0,001$), а при высоком – с высоким уровнем повышения IL-8 (42,9%) ($\chi^2=29,954$; $p<0,001$) ($r=0,72$).

Уровень IL-8 коррелировал с уровнем VEGF ($r=0,57$). Данные литературы, с одной стороны, свидетельствуют, что IL-8 и VEGF имеют ряд однонаправленных патогенетических механизмов действия при АтД: влияние на ангиогенез, повышение проницаемости сосудов, усиление зуда. В то же время повышение уровня IL-8 – значимый фактор хронизации процесса, а повышение уровня VEGF играет роль в формировании гиперплазии эпидермиса, что клинически характеризуется лихенификацией.

В нашем исследовании число детей с нормальным уровнем VEGF снижалось по мере повышения уровня IL-8: от 76,6% (нормальный уровень) до 12,5% (высокий уровень повышения) ($\chi^2=95,806$; $p<0,001$), а с высоким уровнем повышения VEGF – постепенно нарастало: от 8,5% до 62,5%, соответственно ($\chi^2=82,026$; $p<0,001$), что совпадало с клиническими проявлениями АтД ($r=0,57$). Полученные данные свидетельствуют, что одним из факторов хронизации АтД является формирование лихенификации за счет гиперпродукции VEGF.

Уровень VEGF коррелировал с уровнем INF- γ ($r=0,39$). При АтД VEGF участвует в гиперплазии эпидермиса, ангиогенезе, усилении зуда и др., а INF- γ участвует в нарушении барьерной функции кожи, угнетая синтез кератиноцитов и церамидов. Все эти механизмы принимают участие в формировании воспалительной кожной реакции.

На рисунке 44 представлена взаимосвязь уровней VEGF и INF- γ у детей с АтД: 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% ($\chi^2=68,820$; $p<0,001$). Иными словами, данные цитокины обоюдно потенцируют патологический процесс в коже.

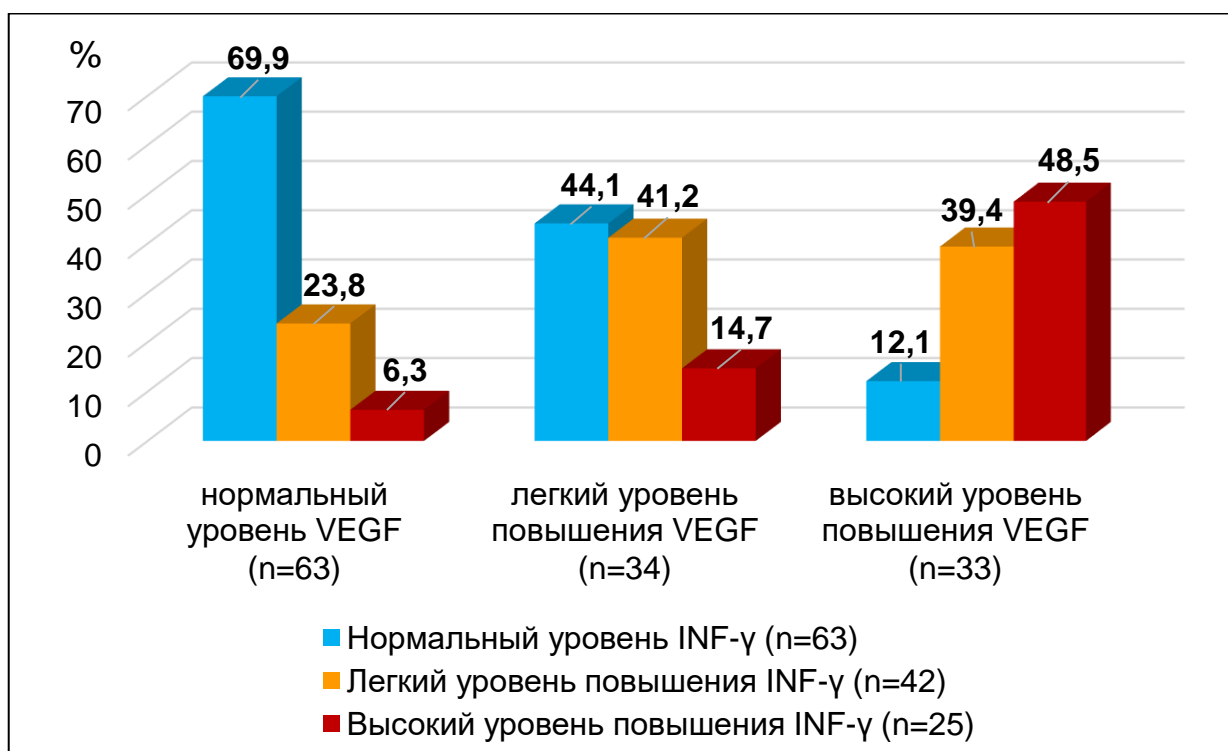


Рисунок 44 – Взаимосвязь уровней VEGF (пг/мл) и INF-γ (пг/мл) у детей с АД (n=130, %)

3.4. Эффективность лечения атопического дерматита у детей методом хромотерапии синим спектром

Для данного исследования все дети (n=130) были разделены на 2 равные группы: ОГ (n=65) – получала базисную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям совместно с ХСС; КГ (n=65) – только базисное лечение. Для объективизации исследования распределение пациентов в ОГ и КГ с учетом тяжести заболевания по шкале SCORAD было репрезентативным.

Тактика лечения АД и критерии оценки ее эффективности с использованием ХСС. Все дети были разделены на две равные по численности группы. Больные ОГ помимо традиционного лечения получали ХСС, которая 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». Для лечения АД 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 очага поражения, число которых было индивидуальным – от 2 до 10.

Длительность курсов терапии в ОГ и КГ составляла 10 дней. Мониторинг клинической эффективности терапии проводился ежедневно. Оценивались клиническая форма, распространенность процесса, тяжесть АД по шкале SDORAD, интенсивность зуда по ВАШ и время наступления ремиссии. Динамика ИмП (IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , VEGF, TGF- β 1) изучена в начале и конце курсов терапии.

При однородности выборок рассчитывали показатели вариационного ряда ($M \pm m$), а при неоднородности – медиану (Me) с квартильными отклонениями (25%-75%; Q1-Q3). Для сравнения независимых выборок между собой и с контролем использовали непараметрический критерий U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий считалась при $p < 0,05$.

3.4.1. Клиническая эффективность хромотерапии синим спектром у детей с атопическим дерматитом

Динамика тяжести АД по шкале SCORAD до и после лечения в ОГ и КГ представлены на рисунке 45 и в таблицах 16, 17.

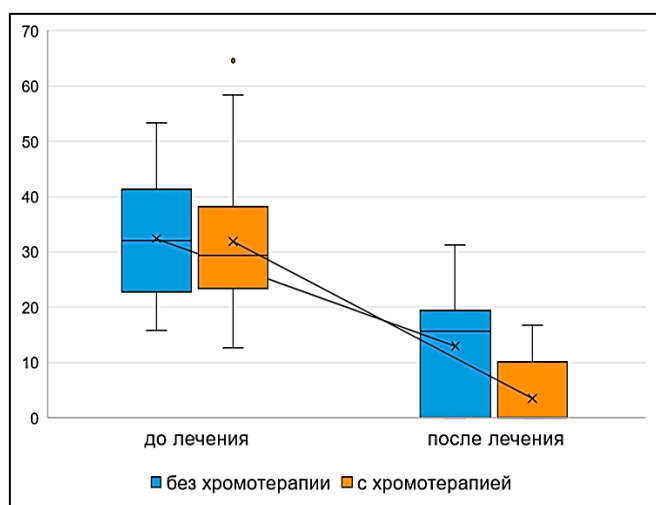


Рисунок 45 – Динамика тяжести АД по шкале SCORAD в контрольной (без хромотерапии) и опытной (с хромотерапией) группах до и после лечения (n=130, баллы)

Как видно на рисунке 45, до лечения тяжесть течения по шкале SCORAD в обеих группах была практически одинаковой, что свидетельствует о репрезентативности выборок по данному критерию. После лечения зарегистрировано улучшение процесса. В КГ тяжесть АД по шкале SCORAD снизилась, а в ОГ приблизилась к 0.

Таблица 16 – Значения тяжести АД по шкале SCORAD в контрольной и опытной группах (баллы)

Группа	до лечения	после лечения
КГ ¹	32,44±10,44	12,94±9,63
ОГ ²	31,86±11,59	0 (0-10,07)

¹КГ – контрольная группа (без хромотерапии);

²ОГ – опытная группа (с хромотерапией).

Данные таблицы 16 свидетельствуют, что в КГ тяжесть АД снизилась с 32,44±10,44 до 12,94±9,63 баллов, а в ОГ – с 31,86±11,59 до 0 (0-10,07) баллов, т.е. практически приблизилась к нулю.

Таблица 17 – Достоверность различий тяжести АД по шкале SCORAD в контрольной и опытной группах до и после лечения (U-критерий Манна-Уитни)

Достоверность между группами	U	Z _U	P
до лечения КГ ¹ /ОГ ²	2019,0	0,435	>0,05
после лечения КГ/ОГ	920,0	5,553	<0,001
до/после лечения КГ	329,0	8,305	<0,001
до/после лечения ОГ	38,5	9,657	<0,001

¹КГ – контрольная группа (без хромотерапии);

²ОГ – опытная группа (с хромотерапией).

Данные таблицы 17 указывают на отсутствие достоверных отличий степени тяжести АД по шкале SCORAD у детей в КГ и ОГ до начала терапии (U=2019,0; p>0,05) и их наличие после лечения в обеих группах (КГ: U=329,0; p<0,001; ОГ: U=38,5; p<0,001), более значимое в ОГ (U=920,0; p<0,001).

Сравнение данных по шкале SCORAD в КГ и ОГ указывает на значительное увеличение эффективности лечения при сочетании традиционной терапии с ХСС.

Динамика интенсивности зуда в ОГ и КГ представлены на рисунке 46 и в таблицах 18, 19. Интенсивность зуда рассчитывалась по ВАШ в баллах от 0 до 10.

Как видно на рисунке 46, до лечения интенсивность зуда по ВАШ в обеих группах была практически одинаковой, что свидетельствует о репрезентативности выборок по данному критерию. После лечения интенсивность зуда в КГ существенно снизилась, а в ОГ приблизилась к 0.

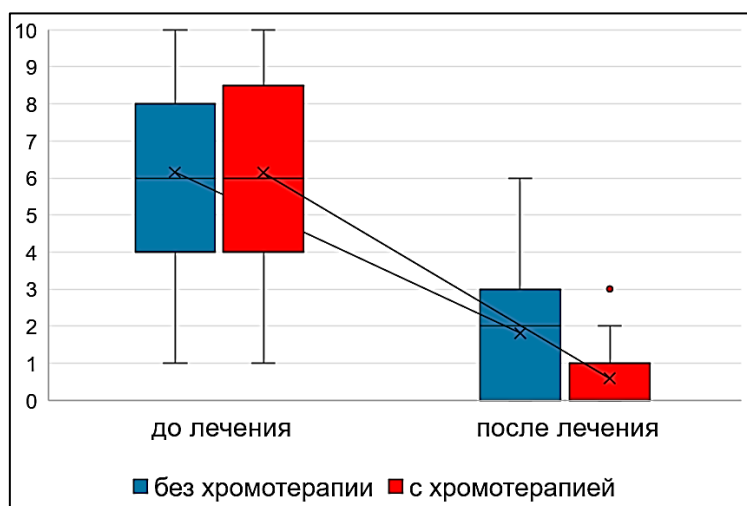


Рисунок 46 – Динамика интенсивности зуда по визуально-аналоговой шкале в контрольной (без хромотерапии) и опытной (с хромотерапией) группах до и после лечения (n=130, баллы)

Данные таблицы 18 свидетельствуют, что в КГ интенсивность зуда снизилась 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, т.е. практически приблизилась к нулю.

Таблица 18 – Значения интенсивности зуда по визуально-аналоговой шкале в контрольной и опытной группах (баллы)

Группа	до лечения	после лечения
КГ ¹	$6,15 \pm 2,51$	2 (0-3)
ОГ ²	$6,14 \pm 2,58$	0 (0-1)

¹КГ – контрольная группа (без хромотерапии);

²ОГ – опытная группа (с хромотерапией).

Данные таблицы 19 указывают на отсутствие отличий интенсивности зуда при АД у детей до начала терапии в КГ и ОГ ($U=2084,5$; $p>0,05$) и их наличие

после лечения в обеих группах (КГ: $U=379,0$; $p<0,001$; ОГ: $U=94,0$; $p<0,001$), более значимое в ОГ ($U=1322,5$; $p<0,001$).

Отсюда следует, что интенсивность зуда по ВАШ в ОГ снижалась активнее при сочетании традиционной терапии с ХСС.

Таблица 19 – Достоверность различий интенсивности зуда по визуально-аналоговой шкале в контрольной и опытной группах (U-критерий Манна-Уитни)

Достоверность между группами	U	Z_U	P
до лечения КГ ¹ /ОГ ²	2084,5	0,130	>0,05
после лечения КГ/ОГ	1322,5	3,678	<0,001
до/после лечения КГ	379,0	8,071	<0,001
до/после лечения ОГ	94,0	9,399	<0,001

¹КГ – контрольная группа (без хромотерапии);

²ОГ – опытная группа (с хромотерапией).

Динамика наступления ремиссии в ОГ и КГ представлены на рисунках 47, 48.

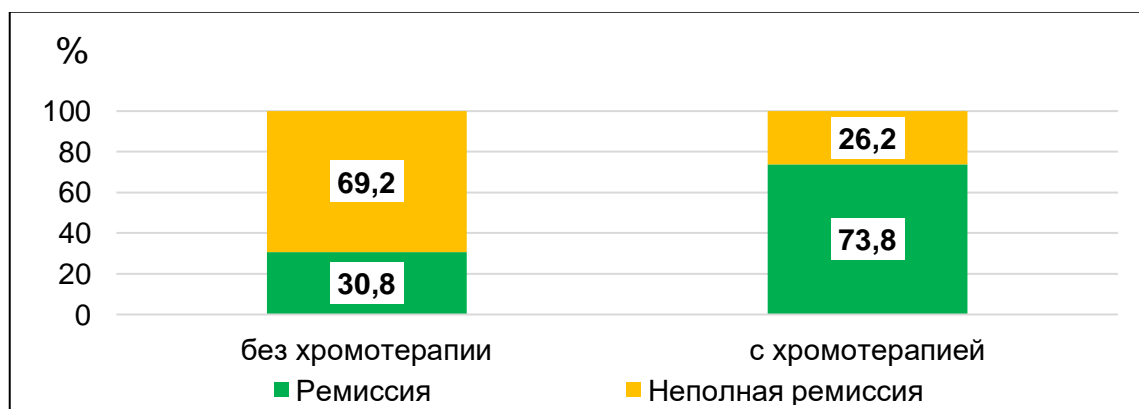


Рисунок 47 – Частота регистрации ремиссии в контрольной (без хромотерапии) и опытной (с хромотерапией) группах после лечения (n=130, %)

В соответствии с рисунком 47, полная ремиссия заболевания после проведенной терапии в течение 10 дней в ОГ зарегистрирована в 2,6 раза чаще, чем в КГ (69,2% против 26,2%, соответственно) ($\chi^2=24,175$; $p<0,001$).

Важно отметить (рисунок 48), что в ОГ зарегистрированы более ранние сроки наступления ремиссии (5 день; 21,5%). Максимальное число пациентов с наступившей ремиссией в данной группе зарегистрировано на 9 день от начала

терапии (73,8%). В КГ на 9 день число пациентов с ремиссией было лишь 23,1%, а к 10 дню увеличилось всего до 30,8% ($\chi^2=12,4$; $p<0,05$).

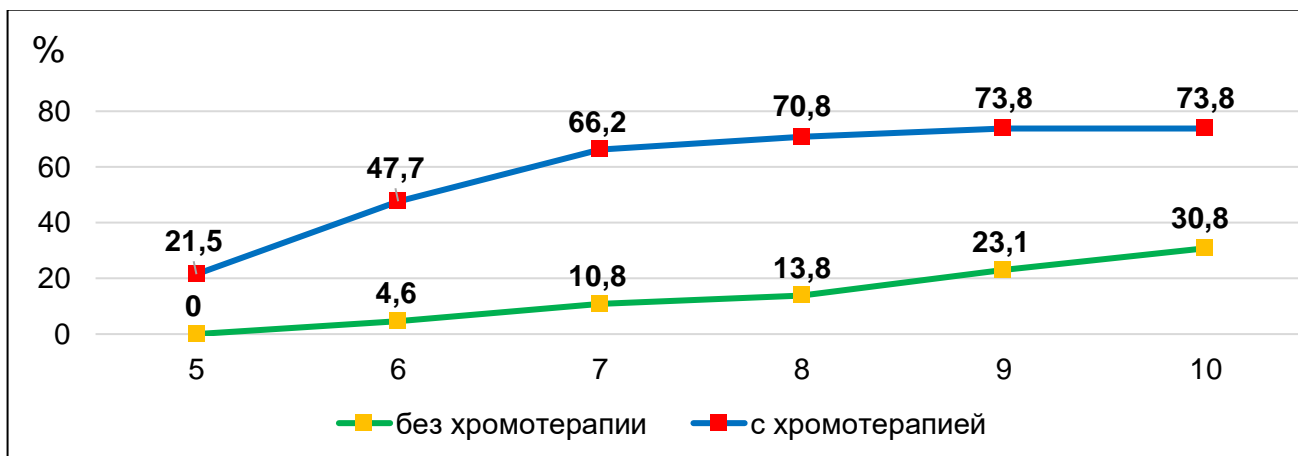


Рисунок 48 – Динамика наступления ремиссии (по дням) в контрольной (без хромотерапии) и опытной (с хромотерапией) группах после лечения (n=130, %)

Длительность межрецидивного периода в ОГ и КГ отслеживалась в течение 9 месяцев после завершения терапии у пациентов с наступившей ремиссией путем ежемесячного обзвона и/или вызова на прием для осмотра в медицинский центр.

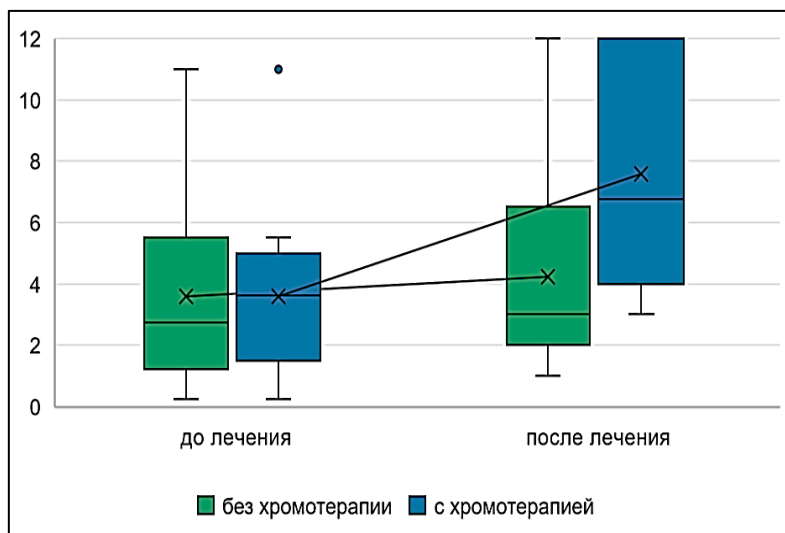


Рисунок 49 – Длительность межрецидивного в контрольной (без хромотерапии) и опытной (с хромотерапией) группах до и после лечения (месяцы)

На рисунке 49 видно, что до лечения длительность межрецидивного периода в обеих группах была практически одинаковой, что свидетельствует о репрезентативности выборок. В КГ продолжительность межрецидивного периода

не изменилась, в ОГ – значительно увеличилась, а у 16 пациентов была более длительной (>9 мес.).

Таблица 20 – Значения длительности межрецидивного периода в контрольной и опытной группах до и после лечения (месяцы)

Группа	до лечения	после лечения
КГ ¹	3,58±3,05	4,23±3,04
ОГ ²	3,60±2,50	7,57±3,60

¹КГ – контрольная группа (без хромотерапии);

²ОГ – опытная группа (с хромотерапией).

Данные таблицы 20 свидетельствуют, что в КГ длительность межрецидивного периода до и после лечения практически не изменилась (3,58±3,05 против 4,23±3,04 мес.), а в ОГ – значительно увеличилась в 2 раза с 3,60±2,50 до 7,57±3,60 мес.

Таблица 21 – Достоверность различий длительности межрецидивного периода в контрольной и опытной группах до и после лечения (U-критерий Манна-Уитни)

Достоверность между группами	U	P
до лечения КГ ¹ /ОГ ²	754,5	>0,05
после лечения КГ/ОГ	204,0	<0,001
до/после лечения КГ	482,0	>0,05
до/после лечения ОГ	305,5	<0,001

¹КГ – контрольная группа (без хромотерапии);

²ОГ – опытная группа (с хромотерапией).

Проведенные исследования показали, что в сравниваемых группах до начала лечения временной интервал межрецидивного периода был сопоставим как в КГ, так и в ОГ (U=754,5; p>0,05). Комбинированное лечение с использованием ХСС позволило увеличить срок межрецидивного периода вдвое у пациентов ОГ (U=305,5; p<0,001) в сравнении с КГ (U=482,0; p>0,05). Также отмечена достоверная разница в длительности межрецидивного периода после лечения между исследуемыми группами (U=204,0; p<0,001) (таблица 21).

Вышеизложенные данные свидетельствуют, что комбинация традиционной терапии с использованием ХСС способствует удлинению межрецидивного периода.

Варианты трансформации непрерывного течения АД в КГ и ОГ после проведенного лечения представлены на рисунке 50. Отмечено положительное действие комбинированного лечения с использованием ХСС на характер течения АД. Так, после проведенной терапии в ОГ достоверно чаще (в 4 раза) происходила трансформация непрерывного течения в рецидивирующее, чем в КГ (50,0% против 12,5%). Также получен положительный ответ по длительности ремиссии. Отмечено, что длительность ремиссии (более 9 месяцев) была в 2 раза чаще в ОГ (25,0% против 12,5%). С другой стороны, в КГ в 3 раза больше (75,0% против 25,0%) преобладали пациенты с неполной ремиссией ($\chi^2=51,7$; $p<0,001$).

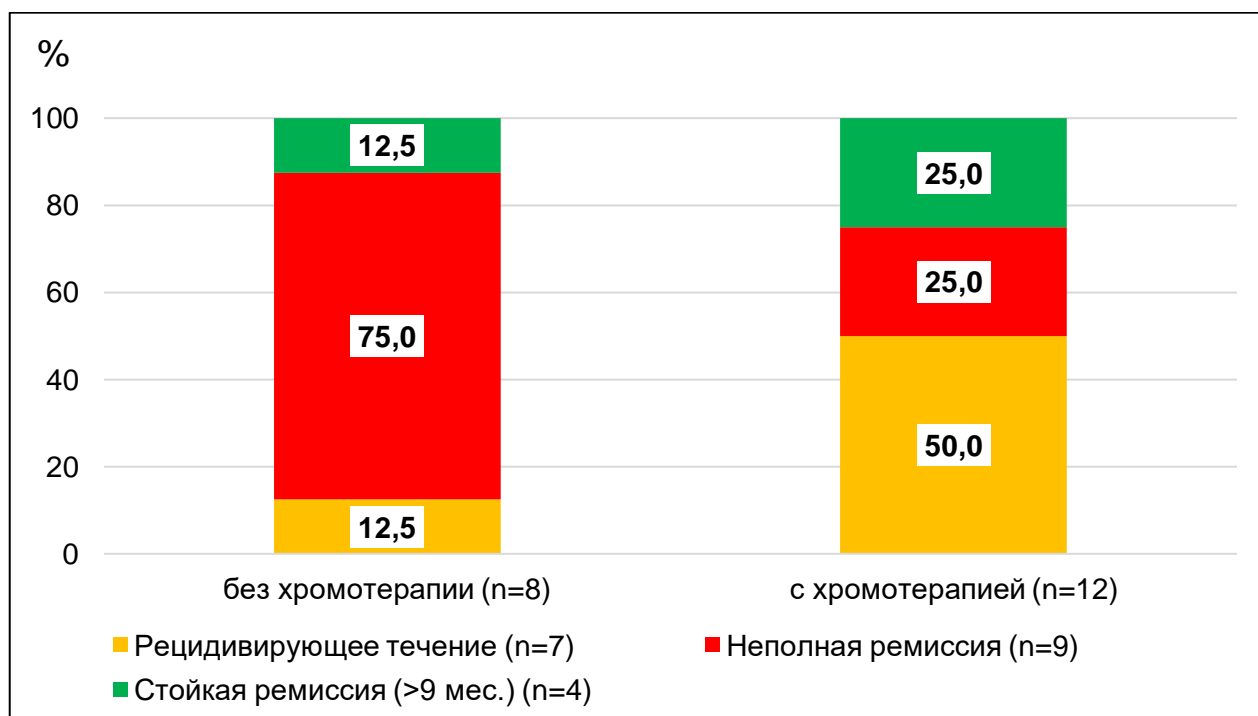


Рисунок 50 – Варианты трансформации непрерывного течения АД в контрольной (без хромотерапии) и опытной (с хромотерапией) группах после лечения (n=20, %)

3.4.2. Оценка эффективности хромотерапии синим спектром у детей с атопическим дерматитом по динамике иммунологических показателей

Исходно, уровень IL-2 при АД 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 при АтД до лечения в исследуемых группах был сопоставим и составил в КГ 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 проведенной терапии в КГ отмечено снижение уровня данного цитокина 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 проведенной терапии зарегистрировано более интенсивное снижение уровня IL-8: колебание значений от 1,15 до 24,6 пг/мл при среднем значении – 6,41 (4,15-10,08) пг/мл ($U=788,0$; $p<0,001$). При определении достоверности между уровнями данного цитокина в исследуемых группах после лечения отмечено лидирование комбинированного подхода с сочетанием ХСС ($U=1667,5$; $p<0,05$).

Учитывая данные клинико-иммунологических параллелей, что повышение уровня IL-8 является маркером хронизации АтД, можно полагать, что его значительное снижение при использовании ХСС может быть одним из факторов, участвующих в трансформации непрерывного течения в рецидивирующее, удлинении межрецидивного периода и, как следствие, в уменьшении числа рецидивов в год с формированием стойкой ремиссии заболевания.

Уровень IL-31 до лечения в группах сравнения был сопоставим и не имел достоверных различий. Так, в КГ данный цитокин имел диапазон значений 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 со средним значением 22,33 (3,21-45,56) пг/мл. После лечения в КГ уровень данного цитокина был в пределах от 0 до 78,75 пг/мл при Me – 3,11 (0-18,76) пг/мл, а в ОГ – от 0 до 54,58 пг/мл при Me – 3,21 (0-6,21) пг/мл.

Динамика уровня IL-31 в КГ и ОГ до и после лечения представлена на рисунке 51 и в таблице 22.

Данные рисунка 51 наглядно свидетельствуют, что различия в уровне IL-31 в КГ и ОГ до лечения отсутствовали, а после лечения зарегистрировано снижение уровня в обеих группах, более значимое в ОГ ($U=1064,0$; $p<0,001$). Оценка достоверности различий этих показателей представлена в таблице 22.

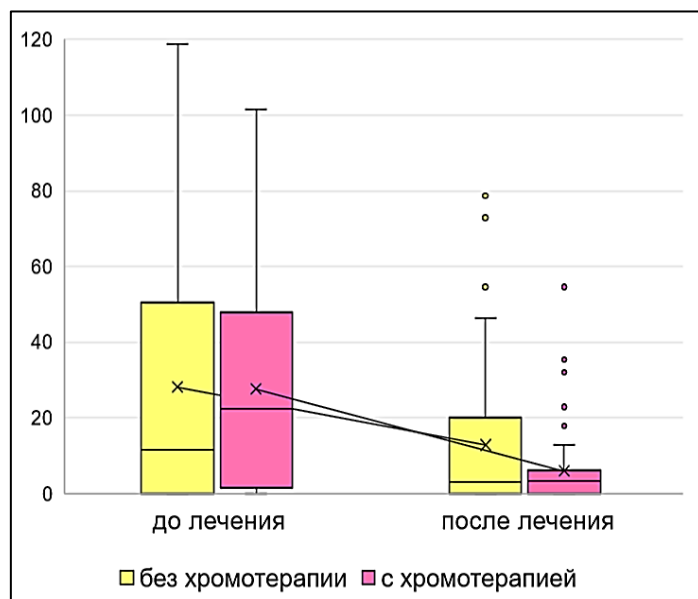


Рисунок 51 – Динамика уровня IL-31 в контрольной (без хромотерапии) и опытной (с хромотерапией) группах до и после лечения (n=130, пг/мл)

Исходя из данных таблицы 22, можно сделать заключение, что различий в уровне IL-31 в КГ и ОГ до лечения не установлено ($U=1905,0$; $p>0,05$). В КГ после проведенной базисной терапии изменения в уровне данного цитокина также отсутствовали ($U=1743,5$; $p>0,05$). Существенно, что достоверное снижение уровня IL-31 отмечено только в ОГ после комбинированного лечения в сочетании с ХСС ($U=1064,0$; $p<0,001$).

Таблица 22 – Достоверность различий уровня IL-31 в контрольной и опытной группах (U-критерий Манна-Уитни)

Достоверность между группами	U	Z_U	P
до лечения КГ ¹ /ОГ ²	1905,0	0,966	>0,05
до/после лечения КГ	1743,5	1,718	>0,05
до/после лечения ОГ	1064,0	4,882	<0,001

¹КГ – контрольная группа (без хромотерапии);

²ОГ – опытная группа (с хромотерапией).

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 наличия десенсибилизирующего и противовоспалительного эффекта у данного физиотерапевтического метода.

Кроме того, однонаправленный характер снижения коррелирующих между собой уровней IL-8, являющегося маркером хронизации АтД, и IL-31 после использования ХСС указывает на роль последнего в формировании более длительной ремиссии.

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. Несмотря на спад уровня INF- γ достоверные отличия в КГ и ОГ до и после лечения отсутствовали ($p>0,05$), что может быть связано с медленным снижением уровня данного цитокина в процессе ликвидации воспалительного процесса.

Уровень VEGF при АтД до лечения был сопоставим в обеих группах: в КГ он колебался от 41,17 до 750,48 ($341,21\pm 178,95$) пг/мл, а в ОГ – от 65,31 до 799,55 ($325,64\pm 158,14$) пг/мл ($U=2069,0$; $p>0,05$). После проведенной терапии в КГ отмечена тенденция снижения уровня данного цитокина с колебаниями от 74,25 до 655,11 ($280,20\pm 139,91$) пг/мл при отсутствии достоверных отличий ($U=1703,0$; $p>0,05$). В ОГ после проведенной терапии зарегистрировано достоверное снижение уровня VEGF: колебание значений от 45,11 до 753,42 ($212,77\pm 112,51$) пг/мл ($U=1170,5$; $p<0,001$). При определении достоверности между уровнями данного цитокина в исследуемых группах после лечения отмечено лидерство комбинированного подхода с сочетанием ХСС ($U=1518,0$; $p<0,01$) (рисунок 52). Как и в случае с IL-31 и IL-8, при использовании комбинированного лечения с применением ХСС, зарегистрирован однонаправленный положительный характер динамики коррелирующих между собой уровней двух указанных выше цитокинов, являющихся маркерами хронизации АтД, и VEGF.

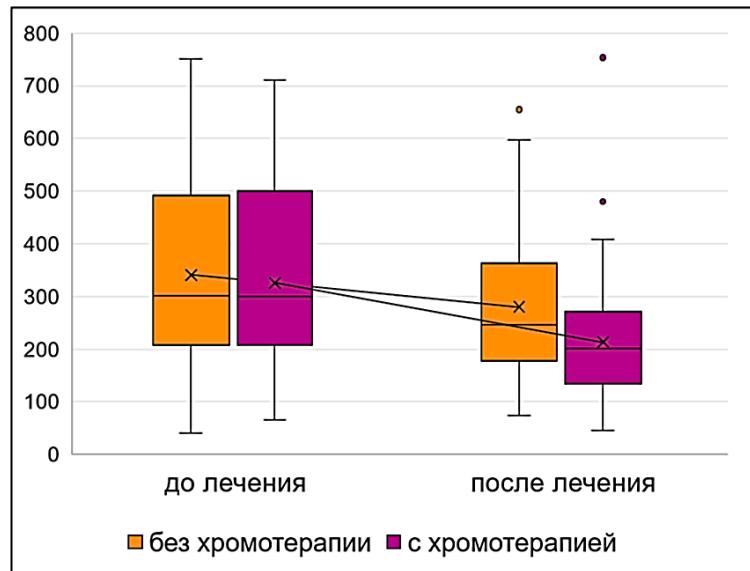


Рисунок 52 – Динамика уровня VEGF в контрольной (без хромотерапии) и опытной (с хромотерапией) группах до и после лечения (n=130, пг/мл)

Уровень TGF- β 1 до лечения в исследуемых 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 \pm 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. Достоверные отличия в уровне TGF- β 1 в КГ и ОГ до и после лечения отсутствовали (p>0,05). Учитывая выше указанную корреляцию уровня данного цитокина с наличием наследственной предрасположенности и числом больных с атопическим маршем, можно полагать что снижение его уровня зависит от лечения клинических манифестаций других атопических заболеваний. Не исключено, что отсутствие динамики уменьшения уровня TGF- β 1 в сыворотке крови связано также с медленным снижением уровня данного цитокина при разрешении воспалительного процесса в коже.

Таким образом, индикативными показателями при комбинированном лечении, включающим ХСС, являются IL-8, IL-31 и VEGF, которые можно назначать при оценке прогноза заболевания во время терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АтД – одно из самых частых заболеваний в детском возрасте. В России по данным официальной статистики ИПЗ АтД в 2019 г. колебался от 304,8 (Северо-Кавказский ФО) до 1361,1 (Северо-Западный ФО). На региональные показатели оказывают влияние многочисленные факторы. В связи с этим нами была поставлена задача – провести анализ распространенности и заболеваемости АтД в УЛО, сравнить ее с таковой в РФ в целом и ПФО и выявить контингенты риска. Доказано, что максимальные средние значения ИПР и ИПЗ АтД в УЛО у различных контингентов детей (до 14 лет; до 18 лет; позднего периода подросткового возраста – 15-17 лет) при сравнении с таковыми в РФ и ПФО свидетельствуют об эпидемиологической значимости данного дерматоза в регионе [95]. В тоже время практически однозначные значения ПД в РФ, ПФО, УЛО, с определенной долей вероятности, позволяют думать, что заболеваемость АтД зависит не только от деятельности медицинской службы, но и от других факторов (экологическая обстановка, состояние здоровья, экономическая составляющая семейного бюджета, приверженность к терапии и др.).

Одной из причин высокого уровня заболеваемости детей позднего подросткового возраста (15-17 лет), кроме перечисленных выше, может быть нерациональная фармакотерапия АтД. Необходимость постоянно соблюдать тактику лечения, отраженную в клинических рекомендациях, – основная причина стереотипности и единообразия терапии, а индивидуальный подход к лечению АтД при неэффективности предшествующей терапии сводится до минимума. Заболевание рецидивирует, формируются тяжелые формы и, как следствие, больные и/или их родственники решают лечиться не по месту жительства, а в частных клиниках, медицинских центрах, НИИ и т.п. Клинические рекомендации в амбулаторной практике ограничивают возможность использования достижений науки, полученных в процессе непрерывного медицинского образования [9].

В настоящее время увеличение числа больных АтД, его персистенция и более тяжелое течение у подростков является актуальной проблемой для

здравоохранения. АтД – результат сложного взаимодействия экзо- и эндогенных факторов (внешнесредовых, инфекционных, генетических, иммунологических 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. Поэтому, для расширения знаний об особенностях течения заболевания в УЛО, актуальным было проведение многофакторного анализа зависимости индекса SCORAD от других параметров (наличие атопического марша, наследственной предрасположенности, уровня сенсибилизации, числа сопутствующих заболеваний, осложнений и др.), в том числе с учетом возрастных периодов [72]. Количественная оценка клинических манифестаций АтД у детей свидетельствует о преобладании тяжелого течения в подростковом периоде, что базируется на максимальном значении шкалы SCORAD ($39,78 \pm 5,71$); высоком показателе рецидивирующего течения (84,6%); наличии лихенификации (80,8%) с ее резкой выраженностью (42,3%); диффузном процессе (34,6%); преобладании осложнений (73,1%), в том числе вызванных сочетанной бактериальной и микотической инфекцией (30,8%); максимальной регистрации БА (19,2%), АК (23,1%), сопутствующей патологии различного генеза (73,1%) и IgE-опосредованного процесса (100% случаев) путем определения не только общего, но и специфических IgE. 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. А высокая частота регистрации рецидивирующего течения дерматоза в детском (64,9%) и подростковом (84,6%) периодах указывает на необходимость исключения стереотипов и эмпирического подхода к выбору тактики лечения детей, что достигается при использовании новых, разрешенных для применения в клинической практике у детей, методов терапии. Наличие клинических проявлений, напоминающих экзематозный процесс в подростковом периоде и микробную экзему в детском периоде – одна из причин диагностических ошибок как результат осмотра не всего кожного покрова и неполноценной терапии.

Нормальное значение общего IgE не является критерием, позволяющим считать АтД не-IgE-опосредованным заболеванием. Определение специфических IgE позволяет увеличить число больных с IgE-опосредованным типом заболеванием с 62,3% до 90,8%, а у подростков до 100%. Редкая регистрация сопутствующей патологии у детей с АтД (30,1%) и преобладание пациентов только с одним заболеванием (62,2%) – показатель недостаточного обследования данного контингента с целью выявления триггерных факторов, играющих роль в патогенезе дерматоза.

В патогенезе АтД значимы иммунные нарушения, каскад которых достаточно сложный. Изучена роль ряда цитокинов в иммунопатологических процессах. В механизме тканевого повреждения принимают участие про- и противовоспалительные цитокины, в том числе IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1 и VEGF. В тоже время данные об их влиянии на клинические манифестации и взаимосвязь между собой противоречивы. В соответствии с этим клинко-иммунологический мониторинг позволил дать ответы на некоторые вопросы [48]. Определение региональных референсных значений IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1, VEGF в сыворотке крови детей с АтД в возрасте 3-7 лет и индивидуальная градация уровней их повышения – основа объективного статистического анализа полученных данных. Для обострения АтД у детей характерно значимое 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. У всех детей с АтД выявляются специфические IgE к различным аллергенам. При этом у каждого третьего ребенка (31,5%) уровень общего IgE оказался нормальным. Поливалентная сенсibilизация влияет на формирование тяжелого течения АтД и имеет корреляционную зависимость от интенсивности зуда, частоты регистрации непрерывного течения заболевания, распространенности патологического

процесса на коже и наличия осложнений, обусловленных бактериальной и микотической инфекцией. Установленная корреляция между ИмП свидетельствует об обмене 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. А повышение цитокинов VEGF и INF- γ носит однонаправленный характер, что способствует усилению тяжести АтД.

Коморбидность сопутствующей патологии при АтД отягощает его течение, а необходимость ее лечения – одна из причин полипрагмазии, последствия которой многочисленны [101]. Нередко смежные специалисты не обращают внимание на уже получаемые больным лекарственные средства. В соответствии с этим актуально дополнение традиционной терапии АтД, особенно у детей, неинвазивными физиотерапевтическими методами, одним из которых является ХСС [22; 40; 41]. Механизм ее действия базируется на противовоспалительном, бактерицидном, седативном эффекте не только на кожу и слизистые оболочки, но и на дыхательную, пищеварительную и центральную нервную системы. В следствие этого была поставлена задача – оценить клинико-иммунологическую эффективность комбинированного лечения (традиционная терапия + ХСС) АтД у детей. Комбинирование традиционной терапии с ХСС при АтД позволило повысить ее эффективность, что базируется на клинических данных и динамике уровней IL-8, IL-31 и VEGF. ХСС является эффективным, безопасным и доступным методом, который можно рекомендовать как дополнение к стандартному лечению АтД у детей [40; 139].

Диссертационное исследование позволило доказать, что тяжесть АтД, оцененная по шкале SCORAD с использованием 4 критериев (интенсивность зуда, степень нарушения сна, выраженность клинических манифестаций на коже и распространенность процесса) зависит также от неучтенных еще 8 параметров (наследственная предрасположенность; число рецидивов в год; возникновение высыпаний на коже (по анамнезу) после воздействия аллергенов, не выявленных лабораторно; высокое значение уровня общего IgE; число выявленных аллергенов;

наличие атопического марша; число выявленных сопутствующих заболеваний различного генеза; наличие бактериально-микотических осложнений) [7]. Междисциплинарное сотрудничество врачей различного профиля (педиатров, дерматологов, аллергологов-иммунологов, лор-врачей, офтальмологов, гастроэнтерологов и др.) – залог повышения качества оказания медицинской помощи детям с АтД.

Клинико-иммунологический мониторинг, позволивший установить влияние некоторых цитокинов на клинические параметры указывает на целесообразность их определения с целью прогнозирования хронизации процесса, частоты рецидивов, формирования непрерывного течения заболевания, атопического марша, наличия не выявленной сопутствующей патологии и т.д. [48]. Наличие корреляции между ИмП свидетельствует об обмене информации клетками иммунной системы за счет выработки цитокинов и указывает на целесообразность научных исследований в данном направлении. В частности, снижение уровня IL-31 и его сопряженность с уровнем общего IgE и с числом выявленных аллергенов после применения ХСС указывает на возможность наличия десенсибилизирующего эффекта у данного физиотерапевтического метода, что требует более глубокого изучения этой проблемы.

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 $2691,2 \pm 143,1$ и $1557,1 \pm 169,0$, соответственно, у подростков 15-17 лет – $1465,0 \pm 181,8$ и $621,1 \pm 161,5$. 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 ($19,9 \pm 7,72$; $25,9 \pm 6,91$ и $39,8 \pm 6,71$ 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 сенсibilизации ($r=0,315$).

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 АД 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АК** – Аллергический конъюнктивит
- АР** – Аллергический ринит
- АтД** – Атопический дерматит
- БА** – Бронхиальная астма
- ВАШ** – Визуально-аналоговая шкала
- ИмП** – Иммунологические показатели
- ИПЗ** – Интенсивный показатель заболеваемости
- ИПР** – Интенсивный показатель распространенности
- ИРК** – Индивидуальная регистрационная карта
- ИФА** – Иммуноферментный анализ
- КГ** – Контрольная группа
- КК** – Кандидоз кожи
- ОГ** – Опытная группа
- ПД** – Показатель диспансеризации
- ПФО** – Приволжский Федеральный Округ
- СО** – Слизистые оболочки
- 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активность фагоцитоза у больных атопическим дерматитом с подтвержденной контаминацией кожи дрожжами рода *Candida spp.* / М. В. Тарасова, И. В. Елистратова, О. Б. Иванченко [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64, № 1. – С. 47-53.
2. Алиева, Н. А. Эффективность селективной хромотерапии в оптимизации комплексного лечения артериальной гипертензии у работников стрессовых профессий / Н. А. Алиева, Т. В. Кулишова, И. В. Осипова // Перспективы развития санаторно-курортной помощи и реабилитации в Сибирском регионе. – 2012. – С. 25-26.
3. Анализ методов наружной терапии распространенных дерматозов в оказании специализированной медицинской помощи по профилю «Дерматовенерология» / М. М. Кохан, А. В. Самцов, Ю. Н. Перламутров, Е. В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – Т. 92, № 6. – С. 79-93.
4. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей : диагностика, лечение и профилактика. Пособие для врачей / А. А. Баранов, В. А. Ревякина, Н. Г. Короткий [и др.] – Москва : ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2004. – 104 с.
5. Атопический дерматит и экзематозные расстройства / Под редакцией Д. Рудикоффа, С. Р. Козна, Н. Шайнфельда; пер. с англ. под ред.: Н. Н. Потекаева, А. Н. Львова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 384 с.
6. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии / Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов, А. А. Кубанова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, №3. – С. 279-294.
7. Атопический дерматит у детей: фокус на степень тяжести заболевания по шкале Scord / Т. В. Соколова, А. И. Кафарова, И. Л. Соловьева [и др.] // Вестник МИНО. – 2022. – Вып. 4. – С. 8-12.
8. Атопический дерматит, современная стратегия в терапии / В. А. Ревякина, А. В. Таганов, Е. Д. Кувшинова [и др.] // Лечащий врач. – 2019. – № 5. – С. 32-37.

9. Атопический дерматит. Проблемы и их решение. Руководство для врачей / Т. В. Соколова, В. В. Гладько, И. Л. Соловьева, Л. А. Сафонова, А. И. Меньшикова, М. С. Давиденко ; под редакцией профессора Т. В. Соколовой. – Ульяновск : УлГУ, 2020: – 196 с.
10. Атопический дерматит: инфекционная отягощенность как фактор хронизации заболевания / М. С. Давиденко, Т. В. Соколова, И. А. Дьячек, Н. В. Ельцова // Дерматология в России. – 2018. – № S2. – С. 10-12.
11. Балаболкин, И. И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии / И. И. Балаболкин, В. А. Булгакова, Т. И. Елисеева // Педиатрия. – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 128-135.
12. Балханов, Б. С. Оптимизация медицинской помощи детям с аллергическими заболеваниями в системе муниципального здравоохранения городского округа (на примере г. Улан-Уде) : специальность 14.00.33 «Общественное здоровье и здравоохранение» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Балханов Баир Содномович ; ФГУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Москва, 2009. – 26 с.
13. Бережная, Н. М. Интерлейкины в патогенезе атопических аллергических заболеваний / Н. М. Бережная, Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15, № 3. – С. 169-176.
14. Бишарова, А. С. Инфекционные осложнения атопического дерматита / А. С. Бишарова, И. Н. Сормолотова // Лечащий врач. – 2011. – № 5. – С. 48-48.
15. Борзилова, Ю. А. Васкулоэндотелиальные факторы роста (VEGF): роль и место в патологических процессах / Ю. А. Борзилова, Л. А. Болдырева, И. В. Шлык // Вестник офтальмологии. – 2016. – № 4. – С. 98-103.
16. Варламов, Е. Е. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита / Е. Е. Варламов, А. Н. Пампура, В. С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 1. – С. 28-33.
17. Ващенко, М. С. Рациональный подход к фармакотерапии атопического дерматита у детей в амбулаторной практике с учетом течения заболевания и

- предшествующей терапии : 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ващенко Маргарита Сергеевна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 25 с.
18. Верткин, В. Л. Коморбидность в клинической практике. / В. Л. Верткин, А. С. Скотников // Архив внутренней медицины. – 2011. – № 2. – С. 16-20.
19. Влияние на течение atopического дерматита у взрослых инфекции *Helicobacter pylori* и схемы ее эрадикации / Т. В. Соколова, И. И. Ахметов, Т. Я. Тарарак [и др.] // Consilium Medicum (приложение). – 2004. – № 1. – С. 3-6.
20. Влияние озонотерапии на неспецифический противомикробный иммунитет у детей с atopическим дерматитом / Е. В. Сулова, И. Г. Суетина, Н. В. Хлебникова, Я. Ю. Иллек // Вятский медицинский вестник. – 2020. – № 3 (67). – С. 35-39.
21. Влияние синего света (470 нм) на клетки врожденного (нейтрофилы) и адаптивного (Т- и В-лимфоциты) иммунитета больных фурункулами лица / А. В. Батраков, В. В. Кирьянова, А. В. Васильев, Н. В. Шабашова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2011. – № 3. – С. 28-31.
22. Возможности коррекции терапии atopического дерматита у детей / А. И. Кафарова, В. А. Смирнова, Т. В. Соколова, И. Л. Соловьева // Педиатрическая фармакология. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 47-50.
23. Возможности реабилитации больных atopическим дерматитом и профилактики обострений нелекарственными методами / И. В. Кошелева, О. А. Биткина, Н. А. Кливитская, Л. И. Шадыжева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2017. – Т. 94, № 4. – С. 35-42.
24. Воронина, В. Р. Особенности микробиоценоза кожи больных atopическим дерматитом и терапия его осложнений / В. Р. Воронина, А. Н. Пампура, Е. С. Феденко // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 3-11.
25. Ганиев, А. Г. Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций у детей младшего возраста с atopическим дерматитом / А. Г. Ганиев, А. А. У. Абдурашидов // Проблемы современной науки и образования. – 2021. – Т. 5-1, № 162. – С. 34-38.

26. Гиперчувствительность к грибам рода *Malassezia* у больных атопическим дерматитом / М. А. Мокроносова, А. М. Глушакова, Е. В. Смольникова, И. Ю. Чернов // Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 28-31.
27. Готовский, М. Ю. Цветовая светотерапия в лечении алопеции / М. Ю. Готовский // Традиционная медицина. – 2021. – № 3. – С. 4-10.
28. Гуморальный иммунный ответ при атопическом дерматите у детей / О. П. Гурина, Е. А. Дементьева, А. Е. Блинов [и др.] // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 177-182.
29. Давлетбаева, Г. Р. Иммунные нарушения у детей с атопическим дерматитом в сочетании с хроническими заболеваниями / Г. Р. Давлетбаева // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 56-64.
30. Дворянкова, Е. В. Инфекционные осложнения атопического дерматита / Е. В. Дворянкова, М. И. Дениева, Г. А. Шевченко // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 3. – С. 18-24.
31. Динамика интерлейкинов при атопическом дерматите в период обострения и ремиссии / И. В. Петрищева, Н. Н. Цыбиков, Е. В. Фефелова, П. П. Терешков // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 4. – С. 101-104.
32. Долина, И. В. Интенсивная светотерапия / И. В. Долина // Военная медицина. – 2010. – № 2. – С. 118-122.
33. Дьячек, И. А. Роль триггерных факторов в хронизации атопического дерматита у юношей приписного возраста : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни», 14.01.04 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дьячек Ирина Александровна ; ГОУ ПДО «Государственный институт усовершенствования врачей Минобороны России». – Москва, 2010. – 31 с.
34. Значение фактора роста эндотелия сосудов в патогенезе атопического дерматита у детей / А. А. Лебеденко, О. Е. Семерник, Е. О. Кислов [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2018. – Т. 3, № 67. – С. 121-123.

35. Иммунопатология и биохимические основы терапии атопических состояний / И. В. Манина, А. Ю. Сергеев, И. Н. Григорьева, Е. В. Кудрявцева // Лечащий врач. – 2012. – № 4 – С. 5-10.
36. Инновационные технологии светотерапии в медицинской реабилитации детей / М. А. Хан, К. В. Котенко, Е. Л. Вахова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2016. – Т. 6, № 76. – С. 1-6.
37. К вопросу о возможности применения селективной хромотерапии при аллергических заболеваниях у детей / И. В. Погонченкова, Н. А. Лян, М. А. Хан [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2020. – Т. 97, № 4. – С. 37-43.
38. Казарин, С. В. Методы совершенствования специализированной помощи детям и подросткам, больным атопическим дерматитом, в крупном промышленном центре : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Казарин Сергей Владимирович ; ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии». – Екатеринбург, 2012. – 24 с.
39. Карпова, Е. Б. Особенности течения атопического дерматита у детей с дисплазией соединительной ткани и его прогнозирование : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Карпова Елена Борисовна ; ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Иваново, 2008. – 22 с.
40. 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.
41. 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.

42. Кениксфест, Ю. В. Атопический дерматит у детей: клинико-патогенетический подход к оптимизации комплексной терапии и совершенствование специализированной медицинской помощи : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Кениксфест Юлия Владимировна ; ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» МЗ и социального развития РФ. – Екатеринбург, 2011. – 41 с.
43. Кениксфест, Ю. В. Состояние специализированной медицинской помощи, оказываемой детям и подросткам, больным атопическим дерматитом / Ю. В. Кениксфест // Уральский медицинский журнал. – 2011. – Т. 86, № 8. – С. 7-28.
44. Кирьянова, В. В. Применение светового излучения инфракрасного и видимого спектра в клинической практике / В. В. Кирьянова ; – Санкт-Петербург, 2008. – 154 с.
45. Кирьянова, В. В. Фототерапия в медицине / В. В. Кирьянова // Перспективы использования светолечения в клинической практике : материалы научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 19-20.
46. Кливитская, Н. А. Особенности течения атопического дерматита, ассоциированного с дрожжевой флорой : специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни», 14.00.36 «Иммунология и аллергология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кливитская Нина Александровна ; «Государственный институт усовершенствования врачей» МО РФ. – Москва, 2009. – 26 с.
47. Клинико-anamnestическая характеристика детей с атопическим дерматитом / Р. М. Файзуллина, З. А. Шангареева, А. В. Санникова [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – № 1. – С. 36-38.
48. Клинико-иммунологический мониторинг при атопическом дерматите у детей в Ульяновской области / И. Л. Соловьева, А. И. Кафарова, Т. В. Соколова [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2023. – № 1. – С. 28-36.
49. Клинические проявления инфекции простого герпеса у детей, страдающих атопическим дерматитом / О. Б. Тамразова, Т. А. Чеботарева, А. С. Стадникова,

А. В. Таганов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 6. – С. 15-22.

50. Клинические рекомендации «Атопический дерматит» Российского общества дерматовенерологов и косметологов, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Союза педиатров России. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2. Дата публикации: 26.08.2021.

51. Ключников, С. О. Полипрагмазия: пути решения проблемы / С. О. Ключников // Детские инфекции. – 2014. – № 4. – С.36-41.

52. Кобец, А. А. Динамика цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4 и индексов крови у детей с атопическим дерматитом с учётом уровня IgE в сыворотке крови / А. А. Кобец // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 17, № 2 (66). – С. 65-67.

53. Кобец, Т. В. Влияние функциональных нарушений в билиарной системе на развитие и течение атопического дерматита у детей / Т. В. Кобец, Е. В. Гостищева // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2012. – Т. 2, № 1-2 (5-6). – С. 53-57.

54. Ковальчук, Л. В. Система цитокинов : учебное пособие / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Э. И. Рубакова. – Москва: РГМУ, 2000. – 64 с.

55. Королев, Д. В. Немедикаментозные технологии в профилактике артериальной гипертензии у диспетчеров гражданской авиации / Д. В. Королев, В. В. Яменсков // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 392-395.

56. Круглова, Л. С. Дифференцированное применение фототерапии при псориазе / Л. С. Круглова, Е. С. Понич // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2015. – № 6. – С. 41-47.

57. Круглова, Л. С. Оценка эффективности применения локальных ПУВАванн при псориатических ониходистрофиях с учетом изменений ультраструктуры матрикса / Л. С. Круглова, А. А. Шахнович, Е. И. Финешина // Физиотерапевт. – 2015. – № 3. – С. 3-7.

58. Круглова, Л. С. Полихроматический поляризованный свет: опыт применения при хронических дерматозах / Л. С. Круглова, Е. С. Понич, Р. Н. Левшин // Главный врач юга России. – 2016. – Т. 4, № 51. – С. 53-54.

59. Круглова, Л. С. Физиотерапия кожных болезней / Л. С. Круглова ; – Москва : СВК-Полиграфф, 2007. – 206 с.
60. Крючкова, А. В. Влияние светодиодной хромотерапии на качество жизни больных бронхиальной астмой / А. В. Крючкова, Н. М. Семынина // Научный альманах. – 2015. – Т. 1, № 3. – С. 104-109.
61. Крючкова, А. В. Светодиодная хромотерапия в комплексном лечении больных бронхиальной астмой : специальность 14.00.43 «Пульмонология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Крючкова Анна Васильевна ; ГОУВПО «Воронежская государственная медицинская академия». – Воронеж, 2006.- 113 с.
62. Крючкова, А. В. Современные представления о вопросе светолечения больных бронхиальной астмой: обзор литературы / А. В. Крючкова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, № 2. – С. 289-293.
63. Ксензова, Л. Д. Атопический марш. Риск развития аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом / Л. Д. Ксензова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – Т. 4, № 55. – С. 25-29.
64. Курамшина, Д. В. Цитокины при атопическом дерматите / Д. В. Курамшина, С. В. Сенников, В. А. Козлов // Российский иммунологический журнал. – 2007. – Т. 1(10), № 2. – С. 107-115.
65. Лян, Н. А. Технологии медицинской реабилитации детей с атопическим дерматитом / Н. А. Лян, М. А. Хан, Т. А. Филатова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2017. – Т. 1, № 48. – С. 4-8.
66. Макконен, К. Ф. Цветотерапия заболеваний различной этиологии / К. Ф. Макконен, А. Б. Султангареева, Е. Н. Филатова // Фундаментальные и прикладные научные исследования. – 2018. – С. 253-356.
67. Максимова, А. В. Герпетические инфекции и аллергические заболевания у детей / А. В. Максимова, Ю. С. Смолкин // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2020. – № 4. – С. 43-50.
68. Максимова, В. Б. Совершенствование планирования численности медицинского персонала детских консультативно-диагностических центров

федерального подчинения : специальность 14.00.33 «Общественное здоровье и здравоохранение» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Максимова Валентина Борисовна ; ГУ «Национальный научно-исследовательский институт общественно здоровья РАМН». – Москва, 2008. – 25 с.

69. Маланичева, Т. Г. Атопический дерматит у детей – современные особенности течения и диагностики / Т. Г. Маланичева, С. Н. Денисова, С. Н. Вахрамеева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 2. – С. 109-117.

70. Малишевская, Н. П. Эпидемиологические и медико-социальные аспекты заболеваемости хроническими дерматозами / Н. П. Малишевская, М. В. Пазина // Уральский медицинский журнал. – 2011. – Т. 86, № 8. – С. 20-26.

71. Медико-биологические технологии в клинике : сборник научных статей. – Тула : ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», ТРО МОО «Академия медико-технических наук», 2018. – 138 с. – ISBN 978-5-6040947-0-9.

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

73. Монастырский-Аккари, М. Анализ результатов определения сывороточного аллерген-специфического IgE детской экземе / М. Монастырский-Аккари // Молодые учёные России: материалы X Всероссийской научно-практической конференции. – Пенза, 2021. – С. 279-282.

74. Москвин С. В. Основы лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия» / С. В. Москвин ; – Москва – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2016. – Т. 1. – 896 с. – 192 ил.

75. Москвин, С. В. Эффективность лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия» / С. В. Москвин ; – Москва – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – Т. 2. – 896 с. – 202 ил.; ISBN 978-5-94789-636-7.

76. Надаль-Гинард, К. Когда одно мешает другому – коморбидность на злобе дня / К. Надаль-Гинард // Новая медицина тысячелетия. – 2012. – № 6. – С. 22–24.

77. Наследов, А. Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных / А. Д. Наследов. – Санкт-Петербург : Речь, 2012. – 392 с.
78. Научные основы применения полихроматического поляризованного света в детской физиотерапии / М. А. Хан, М. А. Рассулова, Е. Л. Вахова, Н. А. Лян // Физиотерапевт. – 2016. – № 4. – С.55-61.
79. Некоторые клинико-эпидемиологические аспекты течения атопического дерматита на территории Пензенской области / В. Л. Мельников, С. Б. Рыбалкин, Н. Н. Митрофанова, А. В. Агейкин // Медицинские науки. Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С. 936-940.
80. Нишева, Е. С. Влияние интерлейкина-31 на макрофаги у детей с атопическим дерматитом / Е. С. Нишева, Н. Б. Платонова, Н. Н. Каплин // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2011. – № 3. – С. 48.
81. Нобл, У. К. Микроэкология кожи человека / У. К. Нобл ; пер. с англ. ; – Москва : «Медицина», 1986. – 493 с.
82. Олисова, О. Ю. К вопросу современной терапии атопического дерматита / О. Ю. Олисова, Е. К. Мураховская // Поликлиника. – 2013. – № 3-2. – С. 68-70.
83. Организация специализированной медицинской помощи детям, больным атопическим дерматитом: методические рекомендации / Н. В. Кунгуров, Н. П. Торопова, Н.П. Малишевская [и др.]. – Екатеринбург : «УрНИИДВиИ», 2011. – 14 с.
84. Особенности клинического течения атопического дерматита у детей раннего возраста / Э. В. Дудникова, Н. Н. Кобзева, Е. С. Приходская [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 3. – С. 44-47.
85. Особенности содержания трансформирующих факторов роста–бета 1, 2, 3 (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) во внутриглазной жидкости при первичной открытоугольной глаукоме / В. В. Черных, В. И. Коненков, Н. Б. Орлов [и др.] // Офтальмохирургия. – 2019. – № 2. – С. 13-17.
86. Оценка эффективности дезлоратадина в лечении острых обструктивных бронхитов на фоне атопического дерматита / Н. М. Шавазы, М. В. Лим,

А. Б. Алланазаров [и др.] // Достижения науки и образования. – 2020. – Т. 14, № 68. – С. 76-78.

87. Панкратова, Е. В. Объективизация диагностики атопического дерматита у мужчин призывного возраста с учетом анализа заболеваемости: специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Панкратова Елена Владимировна ; ГОУ ПДО «Государственный институт усовершенствования врачей Минобороны России». – Москва, 2010. – 26 с.

88. Перспективные направления применения магнитотерапии в педиатрии / М. А. Хан, М. А. Рассулова, А. В. Иванов [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2016. – № 3. – С. 126-129.

89. Перспективы изучения патогенеза воспаления и зуда при атопическом дерматите и псориазе / А. Н. Львов, О. Р. Катунина, Л. Ф. Знаменская [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 3. – С. 22-29.

90. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога / Д. А. Сычев, В. А. Отделенов, Н. М. Краснова, Е. С. Ильина // Терапевтический архив. – 2016. – № 12. – С. 94-102.

91. Пономаренко, Г. Н. Общая физиотерапия: учебник / Г. Н. Пономаренко ; – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 368 с.

92. Применение магнитотерапии в лечении и медицинской реабилитации атопического дерматита у детей и подростков / А. С. Искра, Е. Л. Искра, Г. А. Сулова, Д. В. Заславский // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022. – Т. 99, № 3. – С. 66-74.

93. Проблема полипрагмазии в клинической практике / Т. В. Соколова, Э. З. Маев, В. В. Гладько, А. П. Малярчук // Медицинский вестник МВД. – 2022. – Т. СХХІ, № 4. – С. 75-78.

94. Психоневрологические расстройства у детей с атопическим дерматитом / Т. С. Петренко, К. Ю. Ретюнский, А. С. Филиппова [и др.] // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 3. – С. 109-113.

95. Распространенность атопического дерматита у детей в Ульяновской области / А. И. Кафарова, Т. В. Соколова, И. Л. Соловьева [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2022. – Т. СХVII, № 2. – С. 34-40.
96. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2015-2016 годы. Статистические материалы / Г. А. Александрова, А. А. Кубанов, Л. Е. Мелехина [и др.]. – Москва, 2017. – 210 с.
97. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2016-2017 годы. Статистические материалы / А. В. Поликарпов, Г. А. Александрова, А. А. Кубанов [и др.]. – Москва, 2018. – 213 с.
98. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2017-2018 годы. Статистические материалы / Г. А. Александрова, Л. Е. Мелехина, Е. В. Богданова [и др.]. – Москва, 2019. – 208 с.
99. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2018-2019 годы. Статистические материалы / Г. А. Александрова, Л. Е. Мелехина, Е. В. Богданова [и др.]. – Москва, 2020. – 208 с.
100. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза / В. П. Чехонин, С. А. Шейн, А. А. Корчагина, О. И. Гурина // Вестник РАМН. – 2012. – №2. – С. 23–34.
101. Роль педиатрического стационара в выявлении этиологически значимых триггеров при атопическом дерматите у детей / А. И. Меньшикова, Т. В. Соколова, И. Л. Соловьева [и др.] // Дерматология в России. – 2021. – Приложение 1. – С. 20.

102. Самохин, С. О. Терапевтические подходы к лечению малассезия-ассоциированных дерматозов / С. О. Самохин, Р. Ю. Жаворонков // Известия. – 2022. – Т. 41, № S2. – С. 363-366.
103. Самцов, А. В. Рекомендации по лечению атопического дерматита (атопической экземы) Американской академии дерматологии, Европейской академии дерматовенерологии и Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Мнение экспертов / А. В. Самцов, Е. В. Соколовский, Е. А. Аравийская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 6. – С. 11-16.
104. Симбирцев, А. С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека / А. С. Симбирцев ; – Санкт-Петербург : Фолиант, 2018. – 512 с. – ISBN 978-5-93929-283-2.
105. Смирнова, Г. И. Актуальный атопический дерматит: проблемы и перспективы / Г. И. Смирнова // Российский аллергологический журнал. – 2017. – № 4-5. – С. 30-39.
106. Смолкин, Ю. С. Десять заблуждений, или распространенные ошибки в лечении атопического дерматита у детей / Ю. С. Смолкин, К. В. Сердобинцев, О. Ю. Смолкина // Consilium Medicum. Педиатрия (приложение). – 2016. – № 3. – С.116-120.
107. Согласительный документ ассоциации детских аллергологов и иммунологов «Атопический дерматит у детей». – Москва : АДАИР, 2019. – Самара : ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», 2019. – 222 с.
108. Соколова, Т. В. Атопический дерматит у детей: фокус на диагностические критерии / Т. В. Соколова, А. И. Меньшикова, М. С. Давиденко // Проблемы медицинской микологии. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 104.
109. Соколова, Т. В. Кандидоз кожи и слизистых оболочек как медикаментозное осложнение терапии при атопическом дерматите у детей / Т.В. Соколова, М. С. Давиденко, Е. Н. Саверская // Проблемы медицинской микологии. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 141-141.
110. Соколова, Т. В. Коморбидность патологии при атопическом дерматите как фактор формирования полипрагмазии / Т. В. Соколова, В. В. Гладько,

М. С. Давиденко // Вестник медицинского института непрерывного образования. – 2021. – № 1. – С. 14-19.

111. Соколова, Т. В. Особенности течения атопического дерматита у юношей приписного возраста (15-17 лет) в клинической амбулаторной практике // Т. В. Соколова, М. С. Давиденко, В. В. Гладько // Медицинский вестник МВД. – 2022. – Т. 116, № 1. – С. 56-59.

112. Соколова, Т. В. Особенности течения и лечения атопической эритродермии Хилла (случаи из практики) / Т. В. Соколова, Л. А. Сафонова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 3. – С. 129-139.

113. Соколова, Т. В. Этиопатогенетические аспекты экзогенной и эндогенной форм атопического дерматита. Случаи из практики и диагностические ошибки / Т. В. Соколова, Л. А. Сафонова, Е. В. Панкратова // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 76-84.

114. Спринджук, М. В. Ангиогенез / М. В. Спринджук // Морфология. – 2010. – Т. 4, № 3. – С. 4-13.

115. Суворова, К. Н. Трудности и ошибки в диагностике и лечении атопического дерматита у детей / К. Н. Суворова, К. Л. Барданян // Лечащий врач. – 2005. – № 7. – С. 34-38.

116. Теория вероятностей и математическая статистика. Математические модели / В. Д. Мятлев, Л. А. Панченко, Г. Ю. Ризниченко, А. Т. – Москва : Юрайт, 2017. – 321 с.

117. Тихомиров, А. А. Кишечная микробиота при атопическом дерматите у детей: нарушения и пути коррекции в составе комплексной терапии / А. А. Тихомиров, Н.М. Наринская, С.В. Бельмер, М. Д. Ардатская // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 12. – С. 31-34.

118. Тихомиров, А. А. Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к терапии тяжелых форм атопического дерматита у детей : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Тихомиров

Александр Александрович ; ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. – Москва, 2014. – 50 с.

119. Торопова, Н. П. Атопический дерматит детей и подростков-эволюция взглядов на патогенез и подходы к терапии / Н. П. Торопова, К. Н. Сорокина, Т. С. Лепешкова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – Т. 17, № 6. – С. 50-59.

120. Турбовская, С. Н. Опыт применения ПУВА-ванн при торпидно протекающем псориазе у пациентов детского возраста / С. Н. Турбовская, Л. С. Круглова, Н. Б. Корчажкина // Физиотерапевт. – 2016. – № 2. – С. 40-46.

121. Турбовская, С. Н. Ультрафиолетовая терапия в лечении распространенных кожных заболеваний у детей. Обзор литературы / С. Н. Турбовская, Л. С. Круглова, Н. Б. Корчажкина // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2016. – № 4. – С. 70-77.

122. Уровень общего иммуноглобулина Е у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями / Т. А. Дружинина, Н. Ю. Алексеева, Б. А. Молотилев [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 23-27.

123. Феденко, Е. С. Как преодолеть симптом зуда при атопическом дерматите? / Е. С. Феденко // Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии. Избранные лекции по аллергологии в педиатрии. – 2004. – № 24. – С. 3-8.

124. Феденко, Е. С. Роль экзогенных аллергенов в патологии атопического дерматита. Лекция // Е. С. Феденко. 2023. URL: <http://www.dermatology.ru>; <http://www.pediatr-russia.ru>.

125. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : Деловой экспресс, 2016. – 768 с. – ISBN 978-5-89644-123-6.

126. Фокина, Р. А. Особенности течения атопического дерматита в условиях Якутии у детей и подростков в сравнительном аспекте / Р. А. Фокина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С.18-19.

127. Фототерапия и фотохромотерапия в комплексном лечении больных с астенодепрессивным синдромом при невротических расстройствах /

- В. В. Кирьянова, И. Н. Бабурин, В. Г. Гончарова, А. Б. Веселовский // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2012. – Т. 89, № 1. – С. 3-6.
128. Хаитов, Р. М. Иммунология. Атлас / Р. М. Хаитов, Ф. Ю. Гариб. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 416 с. – ISBN 978-5-9704-5525-8.
129. Хаитов, Р. М. Иммунология: учебник / Р. М. Хаитов ; – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 520 с. – ISBN 978-5-9704-6398-7.
130. Чжуанчжуан, С. Анализ влияющих факторов на детскую экзему и контрмеры к их возникновению в здравоохранения / С. Чжуанчжуан // Тибетская медицина. – 2019. – № 1. – С. 147-148.
131. Чурина, Е. Г. Особенности иммунопатологических проявлений атопического дерматита : специальность 14.00.16 «Патологическая физиология», 14.00.36 «Аллергология и иммунология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Чурина Елена Георгиевна ; ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава. – Томск, 2007. – 23 с.
132. Шандра, А. А. Атопический дерматит и взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем / А. А. Шандра, В. В. Шухтин // Дерматология и венерология. – 2015. – Т. 2, № 68. – С. 30-41.
133. Шипачева, А. В. Бактериально-грибковые ассоциации у пациентов с атопическим дерматитом и особенности резистентности их к противомикробным препаратам / А. В. Шипачева // Forcipe. – 2020. – Т. 3. – С. 491-492.
134. Ширинский, В. С. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины / В. С. Ширинский, И. В. Ширинский // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 7-12.
135. Шоров, Б. М. Использование хромотерапии в медицине / Б. М. Шоров // Тенденции развития науки и образования. – 2022. – Т. 89, № 4. – С. 109-112.
136. Шорохова, И. С. Статистические методы анализа : учебное пособие / И. С. Шорохова, Н. В. Кисляк, О. С. Мариев. – Екатеринбург : Издательство Уральского университета, 2015. – 300 с.

137. Эффективность комбинированной лазерной терапии в комплексном лечении атопического дерматита / С. В. Москвин, С. Р. Утц, Д. А. Шнайдер, О. П. Гуськова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 396-400.
138. Эффективность лазеротерапии в коррекции цитокинового статуса и барьерной функции кожи у детей с атопическим дерматитом / Е. В. Донцова, И. И. Иванова, Л. А. Новикова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – № 8. – С. 56-60.
139. 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.
140. Ярилина, Л. Г. Этиология и патогенез атопического дерматита / Л. Г. Ярилина, Е. С. Феденко, Т. В. Латышева // *Materia Medica*. – 2000. – Т. 1, № 25. – С. 3-18.
141. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis / J. Esparza-Gordillo, S. Weidinger, R. Fölster-Holst [et al.] // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41, № 5. – P. 596-601.
142. A molecular mechanism for IL-4 suppression of loricrin transcription in epidermal keratinocytes: implication for atopic dermatitis pathogenesis / L. Bao, G. C. Mohan, J. B. Alexander [et al.] // *Innate Immun.* – 2017. – Vol. 23, № 8. – P. 641-647.
143. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis / P. M. Gordon, B. L. Diffey, J. N. Matthews, P. M. Farr // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1999. – Vol. 41, Is. 5, Pt. 1. – P. 728-732.
144. A single intradermal injection of IFN- γ induces an inflammatory state in both non-lesional psoriatic and healthy skin / L. M. Johnson-Huang, M. Suárez-Fariñas, K. C. Pierson [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2012. – Vol. 132, Is. 4. – P. 1177-1187.
145. Are Podoplanin Gene Polymorphisms Associated with Atopic Dermatitis in Koreans? / J-H. Namkung, E. Kim, Y-D. Park [et al.] // *Ann Dermatol.* – 2015. – Vol. 27, Is. 3. – P. 275-282.
146. Association between indoor renovation activities and eczema in early childhood / O. Herbarth, G. J. Fritz, M. Rehwagen // *Int J Hyg Environ Health.* – 2006. – Vol. 209, Is. 3. – P. 241-247.

147. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities / C. G. Mortz, K. E. Andersen, C. Dellgren [et al.] // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70, Is. 7. – P. 836-845.
148. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies / M. Furue, T. Chiba, G. Tsujii [et al.] // *Allergology International*. – 2017. – Vol. 66, Is. 3. – P. 398-403.
149. Bao, L. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis / L. Bao, H. Zhang, L. S. Chan // *Jak-Stat*. – 2013. – Vol. 2, № 3. – P. e24137.
150. Boguniewicz, M. Atopic dermatitis / M. Boguniewicz, P. Schmid-Grendelmeier, D. Y. M. Leung // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 118. – P. 40-43.
151. Brar, K. Recent considerations in the use of recombinant interferon gamma for biological therapy of atopic dermatitis / K. Brar, D. Y. M. Leung // *Expert Opin Biol Ther*. – 2016. – Vol. 16, № 4. – P. 507-514.
152. Clinical and Laboratory Characteristics of Patients with Food Allergy: Single-Center Experience / C. Can, N. Altinel, L. Bülbül [et al.] // *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. – 2019. – Vol. 53, № 3. – P. 296-299.
153. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis / C. N. A. Palmer, A. D. Irvine, A. Terron-Kwiatkowski [et al.] // *Nat. Genet*. – 2006. – Vol. 38, Is. 4. – P. 441-446.
154. Comparison of broadband UVB, narrowband UVB, broadband UVA and UVA1 on activation of apoptotic pathways in human peripheral blood mononuclear cells / C. Tuchinda, H. W. Lim, F. M. Strickland [et al.] // *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. – 2007. – Vol. 23, № 1. – P. 2-9.
155. Content of vascular endothelial growth factor in stratum corneum well correlates to local severity of acute inflammation in patients with atopic dermatitis / T. Amarbayasgalan, H. Takahashi, I. Dekio, E. Morita // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2012. – Vol. 157, № 3. – P.251-258.

156. Cordoro, K. M. Management of childhood psoriasis / K. M. Cordoro // *Adv. Dermatol.* – 2008. – № 24. – P. 125-169.
157. Correlation of serum interleukin-31 with pruritus and blood eosinophil markers in children with atopic dermatitis / J. H. Byeon, W. Yoon, S. H. Ahn [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2020. – Vol. 41, № 1. – P. 59-65.
158. Current insights into immunology and novel therapeutics of atopic dermatitis / H. A. Kader, M. Azeem, S. A. Jwayed [et al.] // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, Is. 6. – P. 1392.
159. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression / M. D. Howell, B. E. Kim, P. Gao [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 124, № 3, Suppl. 2. – P. R7-R12.
160. Di Bari, F. Atopic dermatitis and alpha-chemokines / F. Di Bari // *Clin Ter.* – 2015. – Vol. 166, № 3. – P. e182-187.
161. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review / E. E. Brenninkmeijer, M. E. Schram, M. M. Leeftang [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2008. – Vol. 158, № 4. – P. 754-765.
162. Docosahexaenoic acid alleviates atopic dermatitis by generating Tregs and IL-10/TGF- β -modified macrophages via a TGF- β -dependent mechanism / S. C. Han, D. H. Koo, N. J. Kang [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2015. – Vol. 135, Is. 6. – P. 1556-1564.
163. Dual EGFR-VEGF pathway inhibition: a promising strategy for patients with EGFR-Mutant NSCLC / X. Le, M. Nilsson, J. Goldman [et al.] // *J Thorac Oncol.* – 2021. – Vol. 16, Is. 2. – P. 205-215.
164. Effects of prenatal and perinatal exposure to fine air pollutants and maternal fish consumption on the occurrence of infantile eczema / W. Jedrychowski, F. Perera, U. Mauger [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 155, № 3. – P. 275-281.
165. Eigenmann, P. A. Skin barrier defects in atopic dermatitis: new treatments? / P. A. Eigenmann, C. Hauser, M. C. Brüggen // *Rev. Med. Suisse.* – 2011. – Vol. 7, № 321. – P. 2453-2456.

166. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis / M. Furue, K. Yamamura, M. Kido-Nakahara [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 73, № 1. – P. 29-36.
167. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis / M. M. Neiss, B. Peters, A. Dreuw [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2006. – Vol. 118, Is. 4. – P. 930–937.
168. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated / I. Hanski, L. von Hertzen, N. Fyhrquist [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2012. – Vol. 109, № 21. – P. 8334-8339.
169. Epithelial damage and tissue $\gamma\delta$ T cells promote a unique tumor-protective IgE response / G. Crawford, M. D. Hayes, R. C. Seoane [et al.] // *Nat Immunol*. – 2018. – Vol.19, № 8. – P. 859-870.
170. Expression of vascular endothelial growth factor and other cytokines in atopic dermatitis, and correlation with clinical features / Z. Samochocki, J. Bogaczewicz, A. Sysa-Jędrzejowska [et al.] // *International Journal of Dermatology*. – 2016. – Vol. 55, Is. 3. – P. e141-146.
171. Ezzat, M. H. M. Serum measurement of interleukin-31 (IL-31) in paediatric atopic dermatitis: elevated levels correlate with severity scoring / M. H. M. Ezzat, Z. E. Hasan, K. Y. A. Shaheen // *JEADV*. – 2011. – Vol. 25, Is. 3. – P. 334-339.
172. Ferrara, N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress / N. Ferrara // *Endocr. Rev.* – 2004. – Vol. 25, Is. 4. – P. 581-611.
173. Finsen, N. R. Ueber die bedeutung der chemischen strahlen des lichtes für medicin und biologie: drei abhandlungen. / N. R. Finsen ; – Leipzig : Verlag von F. C. W. Vogel, 1899. – 91 p.
174. Gandhi, N. A. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases / N. A. Gandhi, G. Pirozzi, N. M. H. Graham // *Expert Rev Clin Immunol*. – 2017. – Vol. 13, № 5. – P. 425-437.
175. Garg, N. Epidemiology of childhood atopic dermatitis / N. Garg, J.I. Silverberg // *Clin Dermatol*. – 2015. – Vol. 33, Is. 3. – P. 281-288.

176. Gustaffson, D. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age / D. Gustaffson, O. Sjöberg, T. Foucard // *Allergy*. – 2000. – Vol. 55, № 3. – P. 240-245.
177. Guthrie, B. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010 // B. Guthrie, B. Makubate, V. Hernandez-Santiago, T. Dreischulte. // *BMC Medicine*. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 74.
178. Hanifin, J. M. Atopiform dermatitis: do we need another confusing name for atopic dermatitis? / J. M. Hanifin // *Br J Dermatol*. – 2002. – Vol. 147, № 3. – P. 430-432.
179. Hanifin, J. M. Diagnostic features of atopic dermatitis / J. M. Hanifin, G. Rajka // *Acta Derm Venereol*. – 1980. – Vol. 92. – P. 44-47.
180. Harris, V. R. Atopic dermatitis: the new frontier / V. R. Harris, A. J. Cooper // *Med J*. – 2017. – Vol. 207, Is. 8. – P. 351-356.
181. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review / T. R. Fried, J. O'Leary, V. Towle [et al.] // *J Am Geriatr Soc*. – 2014. – Vol. 62, Is. 12. – P. 2261-2272.
182. Heimall, J. Filaggrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics // J. Heimall, J. M. Spergel // *Expert Rev Clin Immunol*. – 2012. – Vol. 8, № 2. – P. 189-97.
183. Helminths and malaria co-infections are associated with elevated serum IgE / A. Mulu, A. Kassu, M. Legesse [et al.] // *Parasit Vectors*. – 2014. – Vol. 7. – P. 240.
184. Hsu, D. Y. Epidemiology of eczema herpeticum in hospitalized U.S. children: analysis of a nationwide cohort / D. Y. Hsu, K. Shinkai, J. I. Silverberg // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2018. – Vol. 138, № 2. – P. 265-272.
185. Human atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum is associated with abnormalities in IFN- γ response / D. Y. M. Leung, P. S. Gao, D. N. Grigoryev [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – Vol. 127, Is. 4. – P. 965-973.
186. Human TGF beta1 ELISA Kit User Guide. – 2018. – № MAN0016624. – Rev. A.0, 30. – 8 p.
187. IgE in the diagnosis and treatment of allergic disease / T. A. E. Platts-Mills, A. J. Schuyler, E. A. Erwin [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2016. – Vol. 137, Is. 6. – P. 1662-1670.

188. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models / C. Cornelissen, Y. Marquardt, K. Czaja [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 129, № 2. – P. 426-433.
189. Incidence of respiratory and allergic symptoms in Italian and immigrant children / A. Marcon, L. Cazzoletti, M. Rava [et al.] // *Respir Med.* – 2011. – Vol. 105, № 2. – P. 204-210.
190. Increased frequencies of IL-31-producing T cells are found in chronic atopic dermatitis skin / K. Szegedi, A. E. Kremer, S. Kezic [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2012. – Vol. 21, № 6. – P. 431-436.
191. Influence of narrow-band UVB phototherapy on cutaneous microbiota of children with atopic dermatitis / S. H. Silva, A. C. M. Guedes, B. Gontijo [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2006. – Vol. 20, Is. 9. – P. 1114-1120.
192. Interactions between atopic dermatitis and *Staphylococcus aureus* infection: clinical implications / J. Kim, B. E. Kim, K. Ahn, D. Y. M. Leung // *Allergy, Asthma & Immunology Research.* – 2019. – Vol. 11, № 5. – P. 593-603.
193. Interferon- γ decreases ceramides with long-chain fatty acids: possible involvement in atopic dermatitis and psoriasis / C. Tawada, H. Kanoh, M. Nakamura [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2014. – Vol. 134, Is. 3. – P. 712-718.
194. Interleukin-31 does not induce immediate itch in atopic dermatitis patients and healthy controls after skin challenge / T. Hawro, R. Saluja, K. Weller [et al.] // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69, Is. 1. – P. 113-117.
195. Interleukin-31 pathway and its role in atopic dermatitis: a systematic review / M. D. Saleem, E. Oussedik, V. D'Amber, S. R. Feldman // *Journal of Dermatological Treatment.* – 2017. – Vol. 28, Is. 7. – P. 591-599.
196. Interleukin-8 content in the stratum corneum as an indicator of the severity of inflammation in the lesions of atopic dermatitis / T. Amarbayasgalan, H. Takahashi, I. Dekio, E. Morita // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2013. – Vol. 160, № 1. – P. 63-74.
197. Investigation of cytokine levels and their association with SCORAD index in adults with acute atopic dermatitis / E. Vakirlis, E. Lazaridou, T. G. Tzellos [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2011. – Vol. 25, Is. 4. – P. 409-416.

198. Kanwar, A. J. Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children / A. J. Kanwar, S. Dogra // *Clin Exp Dermatol.* – 2005. – Vol. 30, № 4. – P. 332-336.
199. Kendall, A. C. Bioactive lipid mediators in skin inflammation and immunity / A. C. Kendall, A. Nicolaou // *Prog Lipid Res.* – 2013. – Vol. 52, № 1. – P.141-164.
200. Kimata, H. Detection of plasma interleukin-8 in atopic dermatitis / H. Kimata, I. Lindley // *Archives of Disease in Childhood.* – 1994. – Vol. 70, № 2. – P. 119-122.
201. King, P. R. Low level laser therapy: a review / P. R. King // *Lasers in Medical Science.* – 1989. – Vol. 4, № 2. – P. 141-150.
202. Koczy-Baron, E. Increased plasma concentration of vascular endothelial growth factor in patients with atopic dermatitis and its relation to disease severity and platelet activation / E. Koczy-Baron, J. Jochem, A. Kasperska-Zajac // *Inflammation Research.* – 2012. – Vol. 61, Is. 12. – P. 1405-1409.
203. Leung, D. Y. M. Atopic dermatitis / D. Y. M. Leung, T. Bieber // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361, Is. 9352. – P.151-160.
204. Leung, D. Y. M. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? / D. Y. M. Leung // *Antiviral research.* – 2013. – Vol. 98, № 2. – C. 153-157.
205. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children / C. Pénard-Morand, C. Raheison, D. Charpin [et al.] // *Eur Respir J.* – 2010. – Vol. 36, Is. 1. – P. 33-40.
206. Malik, K. An update on the pathophysiology of atopic dermatitis / K. Malik, K. D. Heitmiller, T. Czarnowicki // *Dermatol Clin.* – 2017. – Vol. 35, Is. 3. – P. 317-326.
207. Marsella, R. Investigation of the correlation of serum IL-31 with severity of dermatitis in an experimental model of canine atopic dermatitis using beagle dogs / R. Marsella, K. Ahrens, R. Sanford // *Vet Dermatol.* – 2018. – Vol. 29, Is. 1. – P. 69-e28.
208. Matsunaga, M. C. IL-4 and IL-13 inhibition in atopic dermatitis / M. C. Matsunaga, P. S. Yamauchi // *J Drugs Dermatol.* – 2016. – Vol. 15, Is. 8. – P. 925-929.
209. McClelland, P. B. Fundamentals of phototherapy : guide to phototherapy / P. B. McClelland ; San Francisco : National Psoriasis Foundation, 2008.

210. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march / I. Marenholz, J. Esparza-Gordillo, F. Rüschenhoff [et al.] // *Nat. Commun.* – 2015. – Vol. 6, № 6. – P. 8804-8810.
211. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis / L. Paternoster, M. Standl, C-M. Chen [et al.] // *Nat. Genet.* – 2011. – Vol. 44, № 2. – P.187-192.
212. Methods to detect MHC-specific IgE in mice and men / A. M. Weijler, J. Mucha, A. M. Farkas [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – № 11. – P. 586856.
213. Molecular aspects of allergens in atopic dermatitis / R. Campana, S. Dzoro, I. Mittermann [et al.] // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 17, № 4. – P. 269-277.
214. Molokhia, M. Current and future perspectives on the management of polypharmacy / M. Molokhia, A. Majeed // *BMC Fam Pract.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 70-73.
215. Murase, J. E. Effect of ethnicity on the risk of developing nonmelanoma skin cancer following long-term PUVA therapy // J. E. Murase, E. E. Lee, J. Koo // *Int. J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 44, Is. 12. – P. 1016-1021.
216. Murata, S. Interleukin-8 levels in the stratum corneum as a biomarker for monitoring therapeutic effect in atopic dermatitis patients / S. Murata, S. Kaneko, E. Morita // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2021. – Vol. 182, Is. 7. – P. 592-606.
217. Nakashima, C. Interleukin-31 and interleukin-31 receptor: New therapeutic targets for atopic dermatitis / C. Nakashima, A. Otsuka, K. Kabashima // *Exp Dermatol.* – 2018. – Vol. 27, Is. 4. – P. 327-331.
218. Narla, S. The role of environmental exposures in atopic dermatitis / S. Narla, J. I. Silverberg // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2020. – Vol. 20, Is. 12. – P. 74.
219. Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis: three times or five times weekly treatment? / R. S. Dawe, N. J. Wainwright, H. Cameron, J. Ferguson // *Br. J. Dermatol.* – 1998. – Vol. 138, № 5. – P. 833-839.
220. Narrowband TL-01 phototherapy for patch-stage mycosis fungoides / C. Clark, R. S. Dawe, A. T. Evans [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2000. – Vol. 136, № 6. – P. 748-752.

221. Narrowband UVB phototherapy in skin conditions beyond psoriasis / T. Gambichler, F. Breuckmann, S. Boms [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2005. – Vol. 52, № 4. – P. 660-670.
222. Peculiarities of vascular endothelial growth factor of oral cavity in atopic condition VEGF of oral cavity in atopic condition / R. Nazaryan, L. Kryvenko, V. Gargin // *Interventional Medicine and Applied Science.* – 2021. – Vol. 11, Is. 4. – P. 207-212.
223. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions / M. J. Cork, D. A. Robinson, Y. Vasilopoulos [et al.] // *J Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 118, № 1. – P. 3-21.
224. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study / M. Weischer, A. Blum, F. Eberhard [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2004. – Vol. 84, Is. 5. – P. 370-374.
225. Ohshiro, T. History of LLLT. Congress Abstracts IPTA 6th Nice 2015 / T. Ohshiro // *Laser Therapy.* – 2015. – Vol. 24, № 2. – P. 124.
226. Ohshiro, T. Light and life a review of low reactive-level laser therapy, following 13 year's experience in over 12000 patients / T. Ohshiro // *Laser Therapy.* – 1993. – Vol. 5, № 1. – P. 5-22.
227. Ong, P. Y. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review / P. Y. Ong, D. Y. M. Leung // *Clinical reviews in allergy & immunology.* – 2016. – Vol. 51, Is. 3. – P. 329-337.
228. Oranje, A. P. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score / A. P. Oranje // *Curr Probl Dermatol.* – 2011. – № 41. – P. 149-155.
229. Osorio, F. Phototherapy and photopheresis: old and new indications / F. Osorio, S. Magina // *Expert. Rev. Dermatol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 613-623.
230. Paediatric psoriasis – narrowband UVB treatment / P. Zamberk, D. Velázquez, M. Campos [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2010. – Vol. 24, Is. 4. – P. 415-419.

231. Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies / C. Pelucchi, C. Galeone, J-F. Bach [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2013. – Vol. 132, Is. 3. – P. 616-622.e7.
232. Phototherapy in childhood / S. Ersoy-Evans, A. Altaykan, S. Sahin, F. Kölemen // *Pediatr. Dermatol.* – 2008. – Vol. 25, № 6. – P. 599-605.
233. Phototherapy in pediatric patients / A. Pasic, R. Ceovic, J. Lipozencic [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* – 2003. – № 20. – P. 71-77.
234. Physiotherapy for children with functional constipation: a pragmatic randomized controlled trial in primary care / J. J. G. T. van Summeren, G. A. Holtman, B. J. Kollen [et al.] // *J Pediatr.* – 2020. – Is. 216. – P. 25-31.e2.
235. Pityriasis lichenoides: the differences between children and adults / S. Wahie, E. Hiscutt, S. Natarajan, A. Taylor // *Br. J. Dermatol.* – 2007. – Vol. 157, Is. 5. – P. 941-945.
236. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia / J. Tiihonen, J. T. Suokas, J. M. Suvisaari [et al.] // *Arch Gen Psychiatry.* – 2012. – Vol. 69, № 5. – P. 476-483.
237. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis / C. Roduit, J. Wohlgensinger, R. Frei [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 127, Is. 1. – P. 179-185.
238. Prevalence of allergic disease in foreign-born American children / J. I. Silverberg, E. L. Simpson, H. G. Durkin, R. Joks // *JAMA Pediatr.* – 2013. – Vol. 167, № 6. – P. 554-560.
239. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population / R. Payne, A. J. Avery, M. Duerden, C. L. Saunders // *European Journal of Clinical Pharmacology.* – 2014. – Vol. 70, № 5. – P. 575-581.
240. Produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B / T. R. Coven, L. H. Burack, R. Gilleaudeau [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 1997. – Vol. 133, № 12. – P. 1514-1522.

241. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis / J. K. Gittler, A. Shermer, M. Suárez-Fariñas [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 130, № 6. – P. 1344-1354.
242. Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments-the GABRIEL Advanced Studies / S. Illi, M. Depner, J. Genuneit [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 129, Is. 6. – P. 1470-1477.e6.
243. Pugashetti, R. Phototherapy in pediatric patients: choosing the appropriate treatment option / R. Pugashetti, J. Koo // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2010. – Vol. 29, № 2. – P. 115-120.
244. Rabenhorst, A. Interleukin-31: a novel diagnostic marker of allergic diseases / A. Rabenhorst, K. Hartmann // *Current Allergy and Asthma Reports.* – 2014. – Vol. 14, № 4. – P. 423.
245. Rosenberg, S. A. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer / S. A. Rosenberg // *J Immunol.* – 2014. – Vol. 192, Is. 12. – P. 5451–5458.
246. Rounds, D. E. The laser as a potential tool for cell research / D. E. Rounds, R. S. Olson, F. M. Johnson // *J Cell Biol.* – 1965. – Vol. 27, № 1. – P. 191-197.
247. Scoring atopic dermatitis in infants and young children: distinctive features of the SCORAD index / N. Pucci, E. Novembre, M. G. Cammarata [et al.] // *Allergy.* – 2005. – Vol. 60, № 1. – P. 113-116.
248. Sepiashvili, R. I. Spectrum and prevalence of allergic diseases in the Commonwealth of Independent States (CIS) Countries / R. I. Sepiashvili, T. A. Slavyanskaya // *International Journal Immunorehabilitation.* – 2011. – Vol. 13, № 2. – P. 123-126.
249. Silverberg, J. I. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States / J. I. Silverberg, J. Hanifin, E. L. Simpson // *J Invest Dermatol.* – 2013. – Vol. 133, Is. 7. – P. 1752-1759.
250. Siniewicz-Luzeńczyk, K. Correlation between serum interleukin-31 level and the severity of disease in children with atopic dermatitis / K. Siniewicz-Luzeńczyk, A. Stańczyk-Przyłuska, K. Zeman // *Postepy Dermatol Alergol.* – 2013. – Vol. 30, Is. 5. – P. 282–285.

251. Staphylococcal enterotoxins modulate the effector CD4⁺ T cell response by reshaping the gene expression profile in adults with atopic dermatitis / R. L. Orfali, F. S. Y. Yoshikawa, L. M. D. S. Oliveira [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 13082.
252. Study of the atopic march: development of atopic comorbidities / L. Schneider, J. Hanifin, M. Boguniewicz [et al.] // *Pediatr Dermatol*. – 2016. – Vol. 33, Is. 4. – P. 388-398.
253. Szczepański, M. The level of interleukine-2 (IL-2) in blood serum in children with food sensitive atopic dermatitis / M. Szczepański, M. Kaczmarek // *Rocz. Akad. Med. Białymst.* – 1995. – Vol. 40, Is. 3. – P.692-695.
254. Takakashi, H. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions / H. Takakashi, M. Shibuya // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2005. – Vol. 109, Is. 3. – P. 227-241.
255. Th1 cytokines accentuate but Th2 cytokines attenuate ceramide production in the stratum corneum of human epidermal equivalents: an implication for the disrupted barrier mechanism in atopic dermatitis / E. Sawada, N. Yoshida, A. Sugiura, G. Imokawa // *J Dermatol Sci*. – 2012. – Vol. 68, № 1. – P. 25-35.
256. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma / T. Zheng, J. Yu, M. H. Oh, Z. Zhu // *Allergy, asthma & immunology research*. – 2011. – Vol. 3, № 2. – P. 67-73.
257. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis / J. Mallol, J. Crane, E. von Mutius, J. Odhiambo // *Allergologia et Immunopathologia*. – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 73-85.
258. The persistence of atopic dermatitis and filaggrin (FLG) mutations in a US longitudinal cohort / D. J. Margolis, A. J. Apter, J. Gupta [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2012. – Vol. 130, № 4. – P. 912-917.
259. The rising tide of polypharmacy and potentially serious drug interactions 1995-2010: repeated cross sectional analysis of dispensed prescribing in one region / B. Guthrie, B. Makubate, V. Hernandez-Santiago, T. Dreischulte // *Primary Health Care Research & Development*. – 2012. – Vol. 13, № 1. – P. 45-48.

260. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy / T. H. Clayton, S. M. Clark, D. Turner, V. Goulden // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2007. – Vol. 32, № 1. – P. 28-33.
261. Tokura, Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis / Y. Tokura // *Journal of Dermatological Science.* – 2010. – Vol. 58, № 1. – P. 1-7.
262. Tokura, Y. Subtypes of atopic dermatitis: from phenotype to endotype / Y. Tokura, S. Hayano // *Allergology International.* – 2022. – Vol. 71, № 1. – P. 14-24.
263. Treatment with phosphodiester CpG-ODN ameliorates atopic dermatitis by enhancing TGF- β signaling / W. K. Ham, E. J. Lee, M. S. Jeon [et al.] // *BMB Rep.* – 2021. – Vol. 54, Is. 2. – P. 142-147.
264. Trends in specific morbidity prevalence in male adolescents in Israel over a 50 year period and the impact of recent immigration / A. Farfel, M. S. Green, T. Shochat [et al.] // *Isr Med Assoc J.* – 2007. – Vol. 9, Is. 3. – P. 149-152.
265. TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis / U. Nygaard, M. Hvid, C. Johansen [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2016. – Vol. 30, Is. 11. – P. 1930-1938.
266. Type 2 helper T-cell cytokines induce morphologic and molecular characteristics of atopic dermatitis in human skin equivalent / M. Kamsteeg, M. Bergers, R. de Boer [et al.] // *Am J Pathol.* – 2011. – Vol. 178, № 5. – P. 2091–2099.
267. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans / T. Vatanen, A. D. Kostic, E. d'Hennezel [et al.] // *Cell.* – 2016. – Vol. 165, № 4. – P. 842-853.
268. VEGF signaling mediates bladder neuroplasticity and inflammation in response to BCG / M. R. Saban, C. A. Davis, A. Avelino [et al.] // *BMC Physiology.* – 2011. – № 11. – P. 16.
269. Vitamin K2 suppresses proliferation and inflammatory cytokine production in mitogen-activated lymphocytes of atopic dermatitis patients through the inhibition of mitogen-activated protein kinases / M. Zhang, T. Miura, S. Suzuki [et al.] // *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* – 2021. – Vol. 44, Is. 1. – P. 7-17.

270. Wang, A-X. New insights into T cells and their signature cytokines in atopic dermatitis / A-X. Wang, N. Xu Landén // *IUBMB Life*. – 2015. – Vol. 67, № 8. – P. 601-610.
271. Wang, V. Antibiotic choice and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rate in children hospitalized for atopic dermatitis / V. Wang, M. Keefer, P. Y. Ong // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2019. – Vol. 122, № 3. – P. 314-317.
272. Weissler, K. A. Genetic evidence for the role of transforming growth factor- β in atopic phenotypes / K. A. Weissler, P. A. Frischmeyer-Guerrero // *Current Opinion in Immunology*. – 2019. – Vol. 60. – P. 54-62.
273. Wilson, J. M. Home environmental interventions for house dust mite / J. M. Wilson, T. A. E. Platts-Mills // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2018. – Vol. 6, Is. 1. – P. 1-7.
274. Yamasaki, K. Antimicrobial peptides in human skin disease / K. Yamasaki, R. L. Gallo // *Eur J Dermatol*. – 2008. – Vol. 18, Is. 1. – P. 11-21.
275. Yang, T. B. Clinical Review: Pruritus in Allergy and Immunology / T. B. Yang, B. S. Kim // *J Allergy Clin Immunol*. – 2019. – Vol. 144, № 2. – P. 353-360.
276. Yang, Y. Immunomodulatory effects of IL-2 and IL-15; implications for cancer immunotherapy / Y. Yang, A. Lundqvist // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 3586.

ПРИЛОЖЕНИЕ А**Индивидуальная регистрационная карта «Ретроспективный анализ амбулаторных карт / историй болезни детей с атопическим дерматитом»**

1. Ф.И.О. больного: _____
2. Пол: 1 – м, 2 – ж
3. Возраст (полных лет, вписать): _____
4. Возрастной период атопического дерматита: 1 – младенческий, 2 – детский, 3 – подростковый
5. Социальный статус: 1 – неорганизованные дети, 2 – посещают садик, 3 – школьники, 4 – студенты, 5 – работает, 6 – прочее (вписать) _____
6. Место жительства: 1 – город, 2 – село
7. В каком лечебном учреждении получает лечение: 1 – стационар, 2 – медицинский центр
8. Цель лечения (можно обвести несколько пунктов): 1 – для постановки диагноза и назначения лечения, 2 – коррекция терапии в связи с торпидностью процесса, 3 – обострение заболевания после ремиссии, 4 – постановка на диспансерный учет по месту жительства (чаще для лиц призывного и приписного возраста), 5 – представление заключения от смежных специалистов, 6 – плановая стационарная госпитализация, 7 – прочее (вписать) _____
9. В каком возрасте впервые поставлен диагноз: 1 – до 6 мес., 2 – от 6 мес. до года, 3 – от 1 года до 3 лет, 4 – от 3 до 7 лет, 5 – позднее (вписать возраст):

10. Давность заболевания (вписать): _____
11. Кем поставлен диагноз впервые: 1 – педиатром, 2 – дерматологом, 3 – аллергологом, 4 – врачом военкомата, 5 – др. специалистом (вписать):

12. Характер течения заболевания: 1 – первая манифестация, 2 – рецидивирующее, 3 – непрерывное


13. Если рецидивирующее течение, то число рецидивов в год _____ и длительность межрецидивного периода: _____
14. Причины обострения заболевания (обвести, можно несколько пунктов и вписать провоцирующие факторы (при наличии)): 1 – пищевые аллергены _____, 2 – грибковые аллергены _____, 3 – пыльцевые аллергены _____, 4 – бытовые аллергены _____, 5 – эпидермальные аллергены _____, 6 – инфекционные аллергены _____, 7 – химические и/или лекарственные вещества _____, 8 – стрессы, 9 – прочее (вписать) _____
15. Сезонность: 1 – зима, 2 – весна, 3 – лето, 4 – осень, 5 – весна + осень, 6 – осень + зима, 7 – внесезонное течение.
16. Наследственная предрасположенность: 1 – да, 0 – нет. Если да, то кто из родственников болен и чем (вписать): _____
17. Возрастной период: 1 – младенческий (с 1 мес. до 1 года и 11 мес.), 2 – детский (с 2 до 11 лет и 11 мес.), 3 – подростковый (от 12 до 17 лет и 11 мес)
18. Стадия течения: 1 – обострение, 2 – неполная ремиссия, 3 – стойкая ремиссия
19. Клиническая форма: 1 – экссудативная, 2 – эритематозно-сквамозная, 3 – эритематозно-сквамозная с лихенификацией, 4 – лихеноидная, 5 – пруригинозная
20. Тяжесть течения: 1 – легкое течение, 2 – средне-тяжелое течение, 3 – тяжелое течение
21. Распространенность процесса: 1 – ограниченный, 2 – распространенный, 3 – диффузный, 4 – универсальный
22. Клинико-этиологические варианты: 1 – пищевая сенсibilизация, 2 – грибковая сенсibilизация, 3 – бытовая сенсibilизация, 4 – пыльцевая сенсibilизация, 5 – эпидермальная сенсibilизация, 6 – инфекционная сенсibilизация, 7 – без сенсibilизации, 8 – другое (вписать) _____
23. Status localis (состояние кожи на момент поступления, вписать): _____
-
24. Оценка тяжести процесса по индексу SCORAD (рисунок А.1): 1 – легкая (до 20 баллов), 2 – средняя (от 20 до 40 баллов), 3 – тяжелая (более 40 баллов)

SCORAD European task force on atopic dermatitis

Фамилия _____ Имя _____ Лечебное учреждение: _____

Дата рождения _____ ФИО врача: _____

Дата обследования _____



A: Распространенность укажите площадь поражения _____

B: Интенсивность _____

Критерий	Выраженность	Способ расчета
Экзема		Усреднение
Отек / папулезные элементы		0 — отсутствует 1 — слабая 2 — умеренная 3 — сильная
Корки / мокнутие		
Экскориации		
Лихенификация		
Сухость кожи *		

C: Субъективные симптомы зуд + нарушение сна _____

C: Субъективная оценка симптомов A/5+7B/2 _____

SCORAD A/5+7B/2 _____

Визуальная аналоговая шкала (средний показатель за последние 3 дня (или ночи)) Зуд (от 0 до 10) _____
Нарушение сна (от 0 до 10) _____

Рисунок А.1 – Подсчет индекса SCORAD

25. Клинические диагностические критерии:

- а) основные (обвести, можно несколько): 1 – зуд, 2 – типичные высыпания и места их локализации. у детей это экзематозные высыпания на лице и в области разгибательных поверхностей конечностей, у взрослых – лихенификация и экскориации в области локтевых, подколенных, лучезапястных сгибов и на шее, 3 – хроническое рецидивирующее течение, 4 – атопия в анамнезе или наследственная предрасположенность к ней, 5 – начало заболевания в раннем детском возрасте
- б) дополнительные (обвести, можно несколько): 1 – сезонность обострений (ухудшение в холодное время года и улучшение летом), 2 – обострение процесса под влиянием провоцирующих факторов (аллергены, ирританты, пищевые продукты, эмоциональный стресс и т.д.), 3 – повышение содержания общего и специфических IgE в сыворотке крови, 4 – эозинофилия в периферической крови, 5 – гиперлинеарность ладоней («складчатые») и подошв, 6 – фолликулярный гиперкератоз («роговые» папулы на боковых поверхностях плеч, предплечий, локтей), 7 – зуд при повышенном потоотделении, 8 – сухость кожи (ксероз), 9 – белый дермографизм, 10 – склонность к кожным инфекциям, 11 – локализация кожного процесса на кистях и стопах, 12 – экзема сосков, 13 – рецидивирующие конъюнктивиты, 14 – гиперпигментация кожи периорбитальной области, 15 – складки на передней поверхности шеи, 16 – симптом Dennie–Morgan

(дополнительная складка нижнего века), 17 – хейлит, 18 – другое
(вписать) _____

26. Локализация высыпаний (обвести, можно несколько): 1 – лицо, 2 – шея, 3 – локтевые сгибы, 4 – подколенные ямки, 5 – кисти, 6 – прочее
(вписать) _____

27. Интенсивность зуда до лечения: 1 – слабый, 2 – умеренный, 3 – выраженный, 0 – нет зуда

28. Наличие «атопического марша»: 1 – бронхиальная астма, 2 – аллергический ринит, 3 – аллергический конъюнктивит, 4 – аллергический риноконъюнктивит, 5 – нет

29. В каком возрасте впервые зарегистрирован «атопический марш» (вписать):

30. Осложнения атопического дерматита: 1 – бактериальное, 2 – кандидоз, 3 – малассезиоз, 4 – прочее (вписать): _____

31. Сопутствующая соматическая патология на момент госпитализации (вписать):

32. Лабораторные диагностические критерии (вписать): _____

33. Инструментальные диагностические критерии (вписать): _____

34. Сопутствующая соматическая патология на момент выписки (вписать): _____

35. Консультация смежных специалистов (вписать): _____

36. Системная терапия атопического дерматита, назначенная ранее (вписать):

37. Наружная терапия атопического дерматита, назначенная ранее: _____

38. Системная терапия атопического дерматита, назначенная во время лечения
(вписать): _____

39. Наружная терапия атопического дерматита, назначенная во время лечения (вписать): _____

40. Лекарственные препараты, выписанные другими врачами (вписать): _____

41. Status localis (состояние кожи на момент выписки, вписать): _____

42. Интенсивность зуда после лечения: 1 – слабый, 2 – умеренный, 3 – выраженный, 0 – нет зуда

43. Динамика от лечения: 1 – ремиссия, 2 – неполная ремиссия, 3 – ухудшение процесса, 5 – без динамики.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б**Индивидуальная регистрационная карта «Сравнительный анализ клинико-иммунологических критериев у детей с атопическим дерматитом до и после лечения при использовании хромотерапии синим спектром»**

1. Ф.И.О. больного: _____
2. Пол: 1 – м, 2 – ж
3. Возраст (полных лет, вписать): _____
4. Социальный статус: 1 – неорганизованные дети, 2 – посещают садик, 3 – школьники, 4 – прочее (вписать) _____
5. Место жительства: 1 – город, 2 – село
6. Цель лечения (можно обвести несколько пунктов): 1 – для постановки диагноза и назначения лечения, 2 – коррекция терапии в связи с торпидностью процесса, 3 – обострение заболевания после ремиссии, 4 – постановка на диспансерный учет по месту жительства (чаще для лиц призывного и приписного возраста), 5 – представление заключения от смежных специалистов, 7 – прочее (вписать) _____
7. В каком возрасте впервые поставлен диагноз: 1 – до 6 мес., 2 – от 6 мес. до года, 3 – от 1 года до 3 лет, 4 – от 3 до 7 лет
8. Давность заболевания (вписать): _____
9. Кем поставлен диагноз впервые: 1 – педиатром, 2 – дерматологом, 3 – аллергологом, 4 – врачом военкомата, 5 – др. специалистом (вписать): _____
10. Характер течения заболевания: 1 – первая манифестация, 2 – рецидивирующее, 3 – непрерывное
11. Если рецидивирующее течение, то число рецидивов в год _____ и длительность межрецидивного периода: _____
12. Причины обострения заболевания (обвести, можно несколько пунктов и вписать провоцирующие факторы (при наличии)): 1 – пищевые аллергены _____

13. _____, 2 – грибковые аллергены _____, 3 – пыльцевые аллергены _____, 4 – бытовые аллергены _____, 5 – эпидермальные аллергены _____, 6 – инфекционные аллергены _____, 7 – химические и/или лекарственные вещества _____, 8 – стрессы, 9 – прочее (вписать) _____

14. Сезонность: 1 – зима, 2 – весна, 3 – лето, 4 – осень, 5 – весна + осень, 6 – осень + зима, 7 – внесезонное течение.

15. Наследственная предрасположенность: 1 – да, 0 – нет. Если да, то кто из родственников болен и чем (вписать): _____

16. Стадия течения: 1 – обострение, 2 – неполная ремиссия, 3 – стойкая ремиссия

17. Клиническая форма: 1 – экссудативная, 2 – эритематозно-сквамозная, 3 – эритематозно-сквамозная с лихенификацией, 4 – лихеноидная, 5 – пруригинозная

18. Тяжесть течения: 1 – легкое течение, 2 – средне-тяжелое течение, 3 – тяжелое течение

19. Распространенность процесса: 1 – ограниченный, 2 – распространенный, 3 – диффузный, 4 – универсальный

20. Клинико-этиологические варианты: 1 – пищевая сенсibilизация, 2 – грибковая сенсibilизация, 3 – бытовая сенсibilизация, 4 – пыльцевая сенсibilизация, 5 – эпидермальная сенсibilизация, 6 – инфекционная сенсibilизация, 7 – без сенсibilизации, 8 – другое (вписать) _____

21. Status localis (состояние кожи до лечения, вписать): _____

22. Клинические диагностические критерии:

а) основные (обвести, можно несколько): 1 – зуд, 2 – типичные высыпания и места их локализации. у детей это экзематозные высыпания на лице и в области разгибательных поверхностей конечностей, у взрослых – лихенификация и эскориации в области локтевых, подколенных, лучезапястных сгибов и на шее, 3 – хроническое рецидивирующее течение, 4 – атопия в анамнезе или наследственная предрасположенность к ней, 5 – начало заболевания в раннем детском возрасте

б) дополнительные (обвести, можно несколько): 1 – сезонность обострений (ухудшение в холодное время года и улучшение летом), 2 – обострение процесса под влиянием провоцирующих факторов (аллергены, ирританты, пищевые продукты, эмоциональный стресс и т.д.), 3 – повышение содержания общего и специфических IgE в сыворотке крови, 4 – эозинофилия в периферической крови, 5 – гиперлинеарность ладоней («складчатые») и подошв, 6 – фолликулярный гиперкератоз («роговые» папулы на боковых поверхностях плеч, предплечий, локтей), 7 – зуд при повышенном потоотделении, 8 – сухость кожи (ксероз), 9 – белый дермографизм, 10 – склонность к кожным инфекциям, 11 – локализация кожного процесса на кистях и стопах, 12 – экзема сосков, 13 – рецидивирующие конъюнктивиты, 14 – гиперпигментация кожи периорбитальной области, 15 – складки на передней поверхности шеи, 16 – симптом Dennie–Morgan (дополнительная складка нижнего века), 17 – хейлит, 18 – другое (вписать) _____


23. Оценка тяжести процесса по индексу SCORAD до лечения (рисунок Б.1): 1 – легкая (до 20 баллов), 2 – средняя (от 20 до 40 баллов), 3 – тяжелая (более 40 баллов)

SCORAD European task force on atopic dermatitis

Фамилия _____ Имя _____ Лечебное учреждение: _____

Дата рождения _____ ФИО врача: _____

Дата обследования _____



A: Распространенность укажите площадь поражения _____

B: Интенсивность _____

C: Субъективные симптомы зуд + нарушение сна _____

Критерий	Выраженности	Способ расчета
Эритема		Интенсивность эритемы
Отек / папулезные элементы		0 — отсутствует 1 — слабая 2 — умеренная 3 — сильная
Корки / мокнутие		
Экскориации		
Лишенификация		
Сухость кожи*		

C: Субъективная оценка симптомов A/5+7B/2 _____

SCORAD A/5+7B/2 _____

Визуальная аналоговая шкала (средний показатель за последние 3 дня (или ночи)) Зуд (от 0 до 10) _____ 0 ————— 10

Нарушение сна (от 0 до 10) _____

Рисунок Б.1 – Подсчет индекса SCORAD до лечения

24. Локализация высыпаний (обвести, можно несколько): 1 – лицо, 2 – шея, 3 – локтевые сгибы, 4 – подколенные ямки, 5 – кисти, 6 – прочее (вписать) _____

25. Интенсивность зуда до лечения: 1 – слабый, 2 – умеренный, 3 – выраженный, 0 – нет зуда

26. Наличие «атопического марша»: 1 – бронхиальная астма, 2 – аллергический ринит, 3 – аллергический конъюнктивит, 4 – аллергический риноконъюнктивит, 5 – нет

27. В каком возрасте впервые зарегистрирован «атопический марш» (вписать): _____

28. Осложнения атопического дерматита: 1 – бактериальное, 2 – кандидоз, 3 – малассезиоз, 4 – прочее (вписать): _____

29. Сопутствующая соматическая патология до лечения (вписать): _____

30. Уровень общего IgE в сыворотке крови до лечения (вписать): _____

31. Уровень IL-2 в сыворотке крови до лечения (вписать): _____

32. Уровень IL-8 в сыворотке крови до лечения (вписать): _____

33. Уровень IL-31 в сыворотке крови до лечения (вписать): _____

34. Уровень INF- γ в сыворотке крови до лечения (вписать): _____

35. Уровень TGF- β 1 в сыворотке крови до лечения (вписать): _____

36. Уровень VEGF в сыворотке крови до лечения (вписать): _____

37. Дополнительные лабораторные диагностические критерии (вписать): _____

38. Инструментальные диагностические критерии (вписать): _____

39. Сопутствующая соматическая патология после лечения (вписать): _____

40. Консультация смежных специалистов (вписать): _____

41. Системная терапия атопического дерматита, назначенная ранее (вписать): _____

42. Наружная терапия атопического дерматита, назначенная ранее: _____

43. Системная терапия атопического дерматита, назначенная во время лечения (вписать): _____

44. Наружная терапия атопического дерматита, назначенная во время лечения (вписать): _____

45. Лекарственные препараты, выписанные другими врачами (вписать): _____

46. Хромотерапия синим спектром: 1 – да, 0 – нет

47. Status localis (состояние кожи по дням лечения, вписать):

1 день: _____

2 день: _____

3 день: _____

4 день: _____

5 день: _____

6 день: _____

7 день: _____

8 день: _____

9 день: _____

10 день: _____

48. Уровень общего IgE в сыворотке крови после лечения (вписать): _____

49. Уровень IL-2 в сыворотке крови после лечения (вписать): _____

50. Уровень IL-8 в сыворотке крови после лечения (вписать): _____

51. Уровень IL-31 в сыворотке крови после лечения (вписать): _____

52. Уровень INF- γ в сыворотке крови после лечения (вписать): _____

53. Уровень TGF- β 1 в сыворотке крови после лечения (вписать): _____

54. Уровень VEGF в сыворотке крови после лечения (вписать): _____


55. Оценка тяжести процесса по индексу SCORAD после лечения (рисунок Б.2): 1 – легкая (до 20 баллов), 2 – средняя (от 20 до 40 баллов), 3 – тяжелая (более 40 баллов)

SCORAD European task force on atopic dermatitis

Фамилия _____ Имя _____ Лечебное учреждение: _____

Дата рождения _____ ФИО врача: _____

Дата обследования _____



A: Распространенность укажите площадь поражения _____

B: Интенсивность _____

C: Субъективные симптомы зуд + нарушение сна _____

Критерий	Выраженность	Способ расчета
Эритема		Выраженность эритемы
Отек / папулезные элементы		0 — отсутствует
Корки / мокнутие		1 — слабая
Экскориации		2 — умеренная
Лишефикация		3 — сильная
Сухость кожи *		* Сухость, оцениваемая по шкале от 0 до 3, где 0 — нет признаков сухости, а 3 — выраженная сухость.

C: Субъективная оценка симптомов A/5+7B/2 _____

SCORAD A/5+7B/2 _____

Визуальная аналоговая шкала (средний показатель за последние 3 дня /или/ ночи)

Зуд (от 0 до 10) _____

Нарушение сна (от 0 до 10) _____

Рисунок Б.2 – Подсчет индекса SCORAD после лечения

56. Интенсивность зуда после лечения: 1 – слабый, 2 – умеренный, 3 – выраженный, 0 – нет зуда

57. На какой день произошло исчезновение зуда (вписать): _____

58. Динамика от лечения: 1 – ремиссия, на какой день (вписать): _____, 2 – неполная ремиссия, 3 – ухудшение процесса, 5 – без динамики

59. Длительность межрецидивного периода при наступлении ремиссии (вписать): _____

ПРИЛОЖЕНИЕ В**Информированное согласие «Информационный листок пациента (для родителей) с формой информированного согласия»**

Название исследования: «Оценка клинико-иммунологической эффективности хромотерапии синим спектром у детей с атопическим дерматитом».

Врач-исследователь: Кафарова Александра Игоревна.

Место выполнения исследования: кафедра педиатрии Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» РФ, ООО «Центр лазерной медицины», г. Ульяновск.

Адрес учреждения здравоохранения: г. Ульяновск, ул. Радищева 42, ул. Гончарова, 3.

Уважаемый (ая) _____

Вашему ребенку _____ предлагается принять участие в научном исследовании. Врач-исследователь подробно расскажет Вам о порядке проведения научного исследования. Информация об исследовании представлена также в настоящей форме согласия. После того, как Вы ознакомитесь с информацией о научном исследовании, у Вас будет возможность задать врачу-исследователю возникшие у Вас вопросы и получить дополнительные разъяснения. Ваше согласие на участие Вашего ребенка в исследовании является полностью добровольным. Вы свободны в своем выборе и можете, как согласиться участвовать в исследовании, так и отказаться от участия в исследовании. После того, как Вы дали согласие участвовать Вашему ребенку в исследовании, Вы в любой момент можете без объяснения причины прекратить в нем свое участие. Ваше решение о прекращении участия в исследовании или отказ от исследования не повлияют на объем и качество получаемой вами медицинской помощи.

Возможно, этот документ содержит медицинские термины или фразы, которые Вам непонятны. В таком случае, пожалуйста, обратитесь за разъяснением непонятных

для вас выражений к врачу-исследователю. Если у Вас остались другие вопросы, пожалуйста, задайте их. Просим вас не торопиться при обдумывании решения об участии в исследовании. Перед тем, как принять решение, Вы можете забрать неподписанную копию формы согласия домой обдумать полученную информацию и обсудить ее с членами семьи, друзьями или вашим врачом. Если Вы согласитесь принимать участие в данном научном исследовании, Вам необходимо будет подписать настоящую форму согласия. Эта процедура определяется как получение **информированного согласия**.

Информация об исследовании

При атопическом дерматите происходит ряд серьезных иммунных нарушений с выработкой различных медиаторов воспаления, среди которых значимую роль играют про- и противовоспалительные цитокины. В тоже время данные об их влиянии на клинические проявления заболевания и взаимосвязь между собой противоречивы. В соответствии с этим клинико-иммунологический мониторинг позволит дать ответ на некоторые вопросы. В настоящее время разработаны современные методы лечения атопического дерматита. Наличие сопутствующей патологии и необходимость одновременного использования нескольких лекарственных средств зачастую приводит к ухудшению состояния пациента. Использование комбинированного лечения, включающего безопасный неинвазивный физиотерапевтический метод – хромотерапию синим спектром, позволит в более ранние сроки добиться наступления ремиссии и окончания приема лекарственных препаратов. Соответственно с Вашей помощью будет изучены влияние иммунологических параметров на клинические проявления заболевания и возможность наступления ремиссии атопического дерматита в более ранние сроки.

Процедуры исследования

Участие Вашего ребенка в исследовании будет продолжаться в течение 10 дней. С этой целью врач-исследователь (дерматолог) будет обследовать Вашего ребенка на определенных этапах этого лечения. Отсчет времени начнется после того, как вы примете решение участвовать в исследовании. На первом визите с помощью

специальных опросников и клинического осмотра будет произведена оценка клинического состояния Вашего ребенка. В первый и десятый дни лечения будет проведен забор крови для иммунологических исследований. Вам будет предоставлен выбор тактики лечения: традиционный метод лечения или комбинированный метод, включающий хромотерапию синим спектром. При комбинированном методе будет произведена ежедневная двухминутная обработка каждого очага поражения кожи на аппарате лазерной терапии «Матрикс» с использованием светодиодной головки непрерывного излучения МСО6 синего спектра с длиной волны 470 нм и мощностью излучения 15 мВт. Ежедневно (в течение 10 дней) будет проводиться оценка клинического состояния Вашего ребенка с фиксацией очагов поражения. При наступлении ремиссии врач-исследователь будет в течение 9 месяцев держать контакт с Вами для регистрации длительности межрецидивного периода.

Если Вы примете решение участвовать в исследовании, то после того, как вы получите ответы на все интересующие вопросы, Вам будет предложено письменно подтвердить свое согласие и поставить свою подпись на последней странице данной формы. Никакое обследование не может быть проведено до тех пор, пока вы не подпишете форму информированного согласия.

После того, как вы подпишете форму информированного согласия, будет проведено первичное обследование. Обследование будет продолжаться приблизительно в течение одного часа. Оно будет включать сбор медицинского анамнеза, физикальный осмотр, оценку жизненно-важных функций, забор крови для иммунологических исследований. На данном визите будет расписана схема лечения. При выборе комбинированного метода лечения – будет произведен первый сеанс хромотерапии синим спектром.

Врач-исследователь обменяется с Вами телефонами для осуществления дальнейшего контакта, и Вы сможете при необходимости в любое приемлемое для Вас время сообщить ему об изменении Вашего состояния или задать ему интересующий Вас вопрос. В течение всего исследования вам необходимо сообщать врачу-исследователю обо всех изменениях здоровья Вашего ребенка,

независимо от того, насколько они, по вашему мнению, связаны с участием в исследовании. На каждом визите вам будет необходимо перечислить медицинские препараты (если таковые имеются), которые Ваш ребенок принимает с момента начала участия в исследовании.

Возможные риски, побочные реакции и недомогания.

Обследование, которое будет проводиться врачом-исследователем (дерматологом) безопасно. В ходе исследования Вам необходимо сообщать врачу-исследователю обо всех побочных реакциях, которые возникают у Вашего ребенка при лечении. Вам также необходимо будет оценивать переносимость этого лечения и держать в курсе самочувствия Вашего ребенка врача-исследователя.

Препараты, запрещенные для использования: в ходе нашего исследования, не будут применяться новые лекарственные препараты, физиотерапевтические методы лечения или пищевые добавки неизвестного действия.

Возможные преимущества от участия Вашего ребенка в данном исследовании.

Участие в данном исследовании означает, что Вы будете находиться под наблюдением дерматолога, который будет стараться предотвратить или воздействовать на побочные эффекты основного лечения. Наше воздействие не может отрицательно повлиять на состояние здоровья Вашего ребенка. Целью данного исследования является изучение возможности повышения эффективности лечения атопического дерматита.

Стоимость. Вам не придется оплачивать предложенное обследование.

Право на выбывание из исследования. Участие Вашего ребенка в данном научном исследовании является добровольным. В любое время вы можете принять решение о прекращении участия в исследовании. Это не повлечет за собой никаких штрафных санкций. Ваше решение прекратить участие в исследовании никоим образом не повлияет на порядок предоставления Вам медицинской помощи и отношение к Вам врачей медицинского центра.

Со своей стороны, врач-исследователь также имеет право прекратить участие Вашего ребенка в исследовании в тех случаях, когда это соответствует Вашим интересам, а именно: при ненадлежащем выполнении Вами инструкций. Если Вы

обдумываете или приняли решение досрочно прекратить участие Вашего ребенка в данном исследовании, то желательно сообщить об этом врачу-исследователю. В случае принятия Вами решения досрочно прекратить участие в исследовании, врач-исследователь может обратиться к Вам с просьбой посетить медицинский центр ООО «Центр лазерной медицины» для проведения окончательного обследования и регистрации показателей безопасности, а также рекомендаций для последующего лечения.

Конфиденциальность. Несмотря на то, что для защиты личной информации и обеспечения конфиденциальности записей будут предприниматься все необходимые меры, полная конфиденциальность гарантирована не будет. Результаты исследования могут быть опубликованы в медицинской литературе или журналах и представлены на научных конференциях, а также использованы в образовательных целях. Однако никакая личная информация в материалах, предназначенных для обучения или презентации широкому кругу лиц, раскрыта не будет. Ваши медицинские записи, касающиеся исследования, будут в соответствии с законодательством храниться в течение, как минимум, 25 лет.

Одна копия данного документа будет храниться в медицинском центре ООО «Центр лазерной медицины» вместе с записями, касающимися исследования. Вторая копия будет храниться у Вас.

Подпись. У меня была возможность прочитать информацию, представленную выше, и обсудить все аспекты исследования, включая риски и преимущества, с врачом-исследователем. На все мои вопросы были получены ответы на понятном мне языке. Я осведомлен, что при возникновении у меня в дальнейшем любых вопросов, я могу обращаться к **Кафаровой Александре Игоревне** в любое время. Мне было дано достаточное количество времени для принятия решения об участии или отказе от участия в исследовании.

Подписывая данный документ, я добровольно даю свое согласие на участие моего ребенка в исследовании. Я подтверждаю, что одна из копий данной формы согласия будет передана мне. Моя подпись, поставленная ниже, выражает мою готовность участвовать в исследовании.

ФИО пациента _____

ФИО законного представителя _____

Подпись законного представителя _____

Контакты законного представителя _____

Дата _____

Подпись врача-исследователя _____/А. И. Кафарова/

Дата _____

Контакты врача-исследователя: телефон: +79272720542; электронная почта:

Kafarova_Aleksandra@mail.ru.