

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Абдулридха Али Хуссейн Абдулридха

**Оптимизация комбинированной иммуносупрессивной терапии больных
тяжелым атопическим дерматитом**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Кочергин Николай Георгиевич

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Атопический дерматит: эпидемиология, клинические проявления	16
1.2. Традиционные и современные подходы к лечению атопического дерматита.....	29
1.3. Фототерапия в лечении атопического дерматита: механизмы действия и клиническое применение.....	36
1.4. Ингибиторы JAK-киназы в лечении атопического дерматита: механизмы действия и клиническое применение аброцитиниба	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Общая характеристика пациентов	46
2.2. Общеклинические методы исследования	47
2.2.1. Оценка степени тяжести атопического дерматита по индексу SCORAD	48
2.2.2. Оценка распространенности кожных проявлений по шкале EASI.....	49
2.2.3. Оценка общей степени тяжести атопического дерматита по шкале IGA	51
2.2.4. Оценка качества жизни пациентов по шкале DLQI	52
2.3. Лабораторные методы исследования	53
2.4. Методы лечения пациентов.....	54
2.5. Статистические методы исследования	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	58
3.1. Характеристика участников исследования.....	58
3.2. Динамика лабораторных показателей крови и циркулирующих цитокинов в крови в процессе лечения.....	66
3.3. Анализ клинической эффективности	72
3.3.1. Динамика индекса SCORAD	72
3.3.2. Динамика индекса EASI	78
3.3.3. Динамика индекса IGA	80

3.4. Анализ клинической безопасности	90
3.5. Оценка качества жизни пациентов с атопическим дерматитом.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Атопический дерматит — распространённое хроническое, иммуновоспалительное, зудящее заболевание кожи, которое наносит значительный ущерб здоровью людей во всём мире и негативно влияет на качество жизни. Регистрируется повсеместно, болеют как мужчины, так и женщины, преимущественно молодого работоспособного возраста. Однако, в детском возрасте распространённость атопическим дерматитом несколько выше – 20%. Региональная заболеваемость и распространённость атопического дерматита не одинаковы [50].

Для атопического дерматита характерен регресс основных клинических проявлений заболевания к 30-40 годам, однако у части пациентов симптомы заболевания сохраняются и в более позднем возрасте. Общее благополучие пациентов при атопическом дерматите значительно ухудшается, заболевание доставляет пациентам выраженный психоэмоциональный дискомфорт, связанный с постоянным зудом и изменениями кожных покровов. Часто заболевание приводит к инвалидизации больных уже в молодом возрасте [88].

В патогенезе атопических заболеваний важное место занимает генетическая предрасположенность. Аллергия у ближайших родственников является фактором риска развития атопического дерматита у ребенка. Если у матери и отца имеется аллергическое заболевание, риск развития атопического дерматита у ребенка достигает 82% [79].

Помимо генетических факторов, в патогенезе заболевания играет роль аномальный эпителиальный иммунный ответ, который проявляется в виде активированного адаптивного иммунитета и барьерной дисфункции кожи, обусловленной аномальным липидным составом и микробным дисбиозом. Эти механизмы тесно взаимосвязаны. Наблюдается тесная взаимосвязь между

адаптивными иммунными реакциями, опосредованными иммунными клетками, и дисфункцией барьера, что приводит к аномальному липидному составу кожи и микробному дисбиозу, которые способствуют сенсibilизации, формируя петлю положительной обратной связи и каскадные сенсibilизирующие эффекты/воспалительные реакции.

При атопическом дерматите эпидермальный кожный барьер нарушается, отчасти из-за мутаций в гене, кодирующем филаггрин. Филаггрин необходим для формирования кожного барьера и увлажнения, так как он объединяет кератиновые волокна в кератиноцитах и способствует расщеплению на естественные увлажняющие факторы. Дефицит или нарушение функции филаггрина приводит к повышенной проницаемости кожи и снижению способности удерживать влагу [102]. Это приводит к повышенной трансэпидермальной потере влаги и сухости кожи.

Защитная функция эпидермального барьера в первую очередь зависит от структурных белков и липидов, таких как холестерин, триглицериды, свободные жирные кислоты и церамиды [96, 132]. Церамиды играют важную роль в формировании барьера проницаемости в коже. Церамиды — это сфинголипиды, выполняющие различные физиологические функции. В коже церамиды и другие липиды играют важную роль в формировании барьера проницаемости в роговом слое, предотвращая чрезмерную потерю влаги и проникновение вредных веществ из окружающей среды. У пациентов с атопическим дерматитом количество и состав церамидов в роговом слое кожи изменены [132]. Это говорит о том, что нарушения в составе церамидов участвуют в патогенезе атопического дерматита. Механизм, лежащий в основе нарушений липидного обмена при атопическом дерматите, до сих пор полностью не изучен, но предполагается участие цитокинов Th2 и Th1. Смягчающие средства с преобладанием церамидов благотворно влияют на барьерную функцию кожи, поэтому они одобрены в качестве вспомогательного средства для восстановления барьера при атопическом дерматите [136].

В последние годы представления о патогенетических механизмах атопического дерматита расширились, и теперь признано, что дисрегуляция иммунной системы Th2 играет ключевую роль в патогенезе атопического дерматита. Иммунная дисрегуляция при атопическом дерматите характеризуется смещением в сторону иммунных реакций Т-хелперов 2-го типа (Th2), особенно в острых фазах заболевания. Кератиноциты повреждённого эпидермального барьера выделяют цитокины, такие как TSLP, IL-25 и IL-33, которые запускают иммунную защиту и способствуют смещению иммунного ответа в сторону 2-го типа. Клетки Th2 выделяют ключевые цитокины, такие как IL-4, IL-13 и IL-31 [128]. Прикрепляясь к рецептору IL-4R α , IL-4 может образовывать рецепторный комплекс 1-го типа с общей гамма-цепью или рецепторный комплекс 2-го типа с рецептором IL-13R α 1. Рецепторный комплекс 2-го типа формируется при помощи рецептора IL-13R α 1, который способствует притоку IL-4R α . Те в свою очередь вступают в реакции с IL-13. Это процессы являются первопричиной повышенного синтеза иммуноглобулина E (IgE). Как известно, IgE обладает повышенной адгезией к тучным клеткам и базофилам. Реакции между IgE и данными клетками приводят к мощному выбросу медиаторов воспаления, в частности гистамина, что и приводит к воспалительным процессам в кожных покровах. Эти же процессы поддерживают постоянный зуд кожи у пациентов с атопическим дерматитом [117].

Th2-клетки синтезируют IL-13, представляющий собой антагонист цитокинов, в особенности ИФН- γ Th1-цитокинового профиля. Роль IL-13 также заключается в ингибировании ответа Т-клеток на антигены, тем самым снижая выработку ФНО, IL-6 и IL-1 β . Известно, что IL-10 играет важную роль в иммунном ответе при атопическом дерматите, которая заключается в участии в процессах выработки иммуноглобулинов, в частности выработке IgE.

Важное место в патогенезе атопического дерматита занимают внешние раздражители: аллергены, загрязненная внешняя среда, инфекции, отсутствие грудного вскармливания, агрессивная косметика или моющие средства [45]. В результате взаимодействия различных генетических факторов с врожденными и

адаптивными иммунными факторами, формируются фенотипы атопического дерматита.

Таким образом, нарушения структуры эпидермиса и связанная с ней дисфункция эпидермального барьера, изменения в клеточно-опосредованных иммунных реакциях и гиперчувствительность, связанная с иммуноглобулином E приводят к развитию атопического воспалительного процесса в кожных покровах.

Заболевание характеризуется широким спектром клинических проявлений, включая сильный зуд и рецидивирующие экзематозные поражения, и демонстрирует значительную неоднородность в своём течении, с различными фенотипами и эндотипами. Атопический дерматит часто коморбидно ассоциирован с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой [122].

Лечение атопического дерматита в первую очередь направлено на восстановление кожного барьера, устранение зуда и уменьшение воспаления. Смягчающие средства необходимы для поддержания целостности кожи [96]. Местные методы лечения, такие как кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, ингибиторы янус-киназы (руксолитиниб) и ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (кризаборол и рофлумиласт), используются для лечения лёгких случаев или в сочетании с системными методами лечения для терапии случаев средней и тяжёлой степени, а также обострений, облегчая зуд и воспаление [57, 75]. Фототерапия и традиционные системные иммуносупрессивные методы лечения в течение многих лет использовались в качестве средств первой линии для лечения пациентов со средней и тяжёлой формой заболевания, хотя их ограниченная эффективность и долгосрочная токсичность привели к необходимости разработки новых методов лечения [105].

За последние несколько лет появилось множество новых терапевтических стратегий, ориентированных на конкретные цитокины, их рецепторы или внутриклеточные сигнальные пути [108, 112]. В настоящее время одобренные методы лечения направлены на подавление активности интерлейкина (IL) 4 (IL-4), IL-10, IL-13 и сигнального пути JAK. К ним относятся дупилумаб, блокирующий

IL-4 и IL-13; тралокинумаб и лебрикизумаб, нацеленные на IL-13; аброцитиниб и упадацитиниб, нацеленные на JAK1; и барицитиниб, ингибирующий JAK1 и JAK2 сигнальные пути [110, 123].

Ингибиторы янус-киназ, воздействующие на сигнальный путь JAK-STAT, участвующий в передаче сигналов цитокинов, представляют собой многообещающую новую терапевтическую стратегию, расширяющую возможности лечения атопического дерматита средней и тяжёлой степени. Системная терапия используется для лечения пациентов с заболеванием средней и тяжёлой степени при неэффективности стандартных методов лечения.

Аброцитиниб — это пероральный селективный ингибитор киназы 1 (JAK1), принимаемый один раз в день, который показан в качестве препарата для лечения атопического дерматита. Селективное ингибирование JAK1 с помощью аброцитиниба модулирует передачу сигналов IL-4, IL-13 и других цитокинов (например, IL-31, IL-22 и тимического стромального лимфопоэтина), участвующих в патогенезе атопического дерматита и зуда, при этом не ингибируя JAK2 и сводя к минимуму риск нейтропении и анемии. Также было показано, что ингибирование нейронных путей JAK1 облегчает зуд [41, 54].

В настоящее время в дерматологии все чаще применяются физиотерапевтические методы лечения. Фототерапия является одним из основных физиотерапевтических методов лечения в дерматологии и оказывает значительное влияние на течение различных кожных заболеваний, включая АД. В последнее время в терапии кожных заболеваний все чаще используются узкие спектры УФ излучения. Их применение особенно оправдано при терапии дерматозов в детском возрасте, так как узкие спектры избирательно влияют на различные структуры кожи и в связи с этим характеризуются минимальными побочными реакциями [44].

УФБ-311 нм современный метод физиотерапии больных хроническими дерматозами, среди которых терапевтическая эффективность методики наиболее ярко проявляется при атопическом дерматите. Применяется УФБ-терапия у больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, благодаря которой

стало возможным продление ремиссии до 5 месяцев и более [47]. Применение УФБ 311 нм в комплексной терапии атопического дерматита может иметь высокую терапевтическую эффективность, позволяя сокращать сроки лечения и продлевая ремиссию.

Таким образом, растущая распространенность атопического дерматита не только среди детского населения, но и среди трудоспособного возраста, обуславливает поиск адекватных методов профилактики и лечения данного заболевания. Атопический дерматит может протекать в тяжелой форме и часто бывает устойчив к проводимой терапии согласно клиническим рекомендациям, что обуславливает необходимость поиска новых методов лечения данного заболевания. Разработка методики комбинированной терапии атопического дерматита может быть эффективной и безопасной для среднетяжелых и тяжелых пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Атопический дерматит характеризуется ростом распространенности. Современный образ жизни, условия жизни и питания являются факторами риска развития атопического дерматита. Все это приводит к необходимости поиска новых методов лечения среднетяжелых и тяжелых форм заболевания, а также методов эффективной профилактики данного дерматоза [48]. Современные научные данные позволили установить роль гиперфункции иммунной системы в механизмах формирования атопического процесса [60, 62]. В связи с этим внедрение оптимальной иммуносупрессивной терапии больных атопическим дерматитом может стать решением данной проблемы.

Представляется целесообразным углубленное изучение механизмов, лежащих в основе патогенеза атопического дерматита, изучение роли иммунной системы в этом процессе, разработка методов дифференцированного подхода к

диагностике и лечению АтД с учетом тяжести атопического дерматита и иммунологического статуса пациентов с атопическим дерматитом.

Цель и задачи исследования

На основании результатов сравнительного клинического исследования и иммунологического мониторинга разработать методику комбинированного применения УФБ-311 нм и аброцитиниба для лечения больных среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом.

Задачи исследования:

1. Изучить сравнительную клиническую эффективность применения аброцитиниба в комбинации с фототерапией УФБ-311 нм и монотерапии УФБ-311 нм у больных среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом с учетом динамики показателей индексов SCORAD, EASI и IGA.

2. Изучить динамику показателей сывороточного IgE, ИЛ-4 и ИЛ-13 на фоне проводимого сравнительного исследования эффективности аброцитиниба в комбинации с фототерапией УФБ-311 нм у больных среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом.

3. Проанализировать динамику показателей ДИКЖ у больных среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом на фоне комбинированного применения аброцитиниба и УФБ-311 нм в сравнении с монотерапией УФБ-311 нм.

4. Оценить клиническую безопасность и риски побочных эффектов с разработкой показаний и противопоказаний к комбинированной методике аброцитиниба и УФБ-311 нм для больных среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом с возможностью применения аброцитиниба.

Научная новизна

В данной работе разработан новый способ комплексного лечения больных атопическим дерматитом современным препаратом аброцитинибом в комбинации с фототерапией УФБ-311 нм.

Впервые показана клиническая эффективность и безопасность аброцитиниба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита.

Впервые показана клиническая эффективность и безопасность комбинированного применения фототерапии УФБ-311 нм и аброцитиниба в лечении больных атопического дерматита.

Впервые изучена динамика уровня цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-13, IgE) у больных атопическим дерматитом в процессе лечения аброцитинибом в сочетании с УФБ-терапией 311 нм и доказан иммуносупрессивный эффект этой комбинированной терапии в виде нормализации уровней исследуемых провоспалительных цитокинов, которые коррелировали с положительной кожной динамикой.

В работе впервые продемонстрировано достоверное улучшение качества жизни тяжелых больных атопическим дерматитом в результате лечения методикой комбинированного применения УФБ-311 нм в сочетании с аброцитинибом

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования позволили установить, что атопический дерматит средней тяжести и тяжелого течения значительно снижает качество жизни пациентов с данным заболеванием.

Клинико-лабораторные данные пациентов на фоне терапии аброцитинибом и УФБ-311 нм, а также наблюдаемая в результате исследования динамика уровня цитокинов пациентов позволило внедрить в практическое здравоохранение современный комбинированный метод терапии больных атопическим дерматитом,

терапевтическая эффективность которой проявляется на патогенетическом уровне заболевания.

Комбинированная терапия аброцитиниба с УФБ-311 нм является более эффективной, чем монотерапия УФБ-311 нм и за более короткие сроки позволяет достигнуть клиническую ремиссию, тем самым сократив сроки лечения и восстановив трудоспособность больного. Комбинированная методика позволяет количество процедур УФБ-311 нм, необходимых для достижения клинической ремиссии заболевания.

Впервые показано, что применение комбинированной терапии аброцитинибом и УФБ-терапией 311 нм обладают выраженными иммуносупрессивными эффектами, что показано на примере пациентов с атопическим дерматитом: снижение уровня цитокинов IL-4, IL-13 и IgE в крови.

Впервые показано, что комбинированная терапия аброцитинибом и УФБ-терапией 311 нм [41] значительно улучшает качество жизни больных атопическим дерматитом средней тяжести и тяжелого течения, что проявляется в выраженном снижении ДИКЖ пациентов, получающих данную терапию.

По результатам исследования предложены дополнения для внедрения в существующие клинические рекомендации и стандарты лечения больных атопическим дерматитом средней тяжести и тяжелого течения. Внедрение в практику комбинированного метода лечения атопического дерматита средней тяжести и тяжелого течения аброцитинибом и УФБ-терапией 311 нм позволит значительно сократить время лечения, экономические затраты на лечение, а также позволит улучшить качество жизни пациентов в более короткие сроки.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное контролируемое сравнительное исследование с целью оценки динамики тяжести атопического дерматита, цитокинового иммунологического профиля больных и влияния на качество жизни пациентов с

атопическим дерматитом, а также эффективности комбинированной терапии аброцитинибом и УФБ-терапией 311 нм. С этой целью проводился анализ анамнестических данных, антропометрических показателей, отдельных лабораторных показателей и анкетирования с использованием опросника ДИКЖ. Статистические методы использовались в соответствии с принципами доказательной медицины.

Положения, выносимые на защиту

1. Комбинированный метод с использованием ингибитора янус-киназ (аброцитиниб) и УФБ-лучей 311 нм для лечения больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени, является высокоэффективным и безопасным, о чем свидетельствует снижение средних значений индексов IGA, EASI, SCORAD [41].

2. Аброцитиниб в сочетании с УФБ-терапией 311 нм оказывает системное иммунокорректирующее действие, способствующее нормализации или тенденции к нормализации уровня исследуемых циркулирующих цитокинов (IL-4, IL-13, IgE), что является важным патогенетическим обоснованием применения этого метода [41].

3. В процессе комбинированного метода лечения [41] больных атопическим дерматитом аброцитинибом и фототерапией УФБ-311 нм получено выраженное положительное влияние на общее благополучие организма и повышение качества жизни пациентов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 3.1.23. Дерматовенерология. Область исследований при атопическом дерматите соответствует пунктам 1-5. Пункт 1 - Особенности эпидемиологии дерматозов в различных регионах Российской Федерации. Особенности дерматозов у детей,

подростков и взрослых. Пункт 2 - Этиология и патогенез дерматозов. Пункт 3 - Вариабельность клинических проявлений дерматозов. Пункт 4 - Диагностика дерматозов с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования. Пункт 5 - Совершенствование и разработка новых методов лечения дерматозов [2].

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов, обоснованность научных выводов и положений подтверждаются большим объемом клинико-лабораторного материала, использованием адекватных поставленным задачам информативных методов исследования, а также применением современных методов статистической обработки анализируемых данных [2].

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты и рекомендации успешно используются в лечебной работе клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) [41].

Результаты исследования применяются в педагогическом процессе как на додипломном, так и последипломном уровнях на кафедре кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) [41].

Личный вклад автора

Личный вклад автора осуществлялся на всех этапах работы в форме планирования, постановки цели и задач, анализа отечественной и зарубежной

литературы, набора пациентов, участия в осуществлении их клинического, инструментального и лабораторного обследования, а также обобщения и анализа полученных результатов, их обсуждения в научных публикациях и внедрения в практику [45].

Публикации по теме диссертации

По теме исследования опубликовано 7 научных работ, в том числе: 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, обсуждения полученных результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 136 источников (50 - на русском и 86 - на иностранных языках) [45]. Работа иллюстрирована 23 рисунками, 19 таблицами [3].

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Атопический дерматит: эпидемиология, клинические проявления

Атопический дерматит представляет собой иммуновоспалительное, зудящее заболевание кожи [3], для которого характерно хроническое рецидивирующее течение с периодами ремиссий и обострений. Относится к наиболее распространенным заболеваниям кожных покровов с частотой в их структуре до 20%-40%). Заболевание регистрируется повсеместно, болеют как мужчины, так и женщины преимущественно детского и молодого взрослого возраста. Среди детского населения заболевание регистрируется с распространенностью до 20% и до 8% среди взрослого населения [50].

Исследования и наблюдения показывают, что к третьему десятку жизни у многих больных заболевание самостоятельно проходит. Другие больные могут длительно ходить с признаками заболевания, которое значительно ухудшает качество их жизни. Характеризуется заболевание длительным течением с выраженными клиническими проявлениями, что доставляет пациентам дискомфорт.

Заболевание характеризуется широким разнообразием клинических проявлений, которое касается не только признаков атопического дерматита, но и степени выраженности симптомов дерматоза у конкретного больного [24]. Зачастую атопический дерматит приводит к инвалидизации больных уже в молодом возрасте.

Согласно статистическим данным, распространенность атопического дерматита в 2021 г. составила 390,4, а заболеваемость – 155,4 на 100 000 населения в год. Наиболее высокие показатели заболеваемости атопическим дерматитом отмечаются в детском возрасте, причем с возрастом эти показатели уменьшаются [50, 127].

На фоне атопического дерматита у больных часто развиваются бронхиальная астма и аллергический ринит. Согласно литературным данным, 30-80% больных атопическим дерматитом подвержены риску развития этих заболеваний [87]. Согласно исследованиям, у 29,5% детей с атопическим дерматитом в возрасте 6 лет и старше имеется сопутствующая бронхиальная астма [122]. Аллергический ринит диагностирован у 48,4% больных атопическим дерматитом [64].

Имеются данные, что риск развития бронхиальной астмы и поллиноза повышается у детей с пищевой аллергией и атопическим дерматитом [64, 127]. В ходе исследования установлено, что развитие пищевой аллергии до двухлетнего возраста у больных атопическим дерматитом значительно повышало риски развития бронхиальной астмы к школьному возрасту [69]. У 80% больных атопическим дерматитом имеется сопутствующая пищевая аллергия [122]. Отмечено, что наличие у ребенка первых месяцев жизни вплоть до годовалого возраста повышенной сенсibilизации к пище значительно повышает риски развития у них атопического дерматита [76, 85]. В ходе исследований установлено, что аэроаллергены не имели связи с риском развития атопического дерматита, что имеет несколько противоречивые взгляды на мнение других ученых, утверждающих обратное [72]. Стоит отметить, что дебют атопического дерматита в возрасте до двух лет повышает риски развития других атопических заболеваний к 6-летнему возрасту [71].

В развитии атопического дерматита и других заболеваний атопического генеза важное место занимает генетическая предрасположенность. Аллергия в анамнезе является высоким фактором риска развития у ребенка в будущем атопического дерматита. Чем ближе степень родства, тем выше риск развития данного заболевания. Причем, при наличии отягощенного аллергического анамнеза со стороны обоих родителей, риск развития атопического дерматита у ребенка увеличивается вдвое [63].

Помимо пищевых и ингаляционных аллергенов, триггерными факторами могут быть бактериальные, вирусные, грибковые инвазии, стрессы, лекарственные

аллергены, сезонные и климатические факторы [38, 45, 56]. С алиментарной аллергией [45] связаны около 35% всех форм атопического дерматита. Как правило, алиментарная аллергия свойственна детям раннего возраста [29]. По мере роста ребенка к пищевой аллергии присоединяются другие виды аллергенов (инфекционные, аэроаллергены). Чаще всего у пациентов с атопическим дерматитом отмечается непереносимость белка коровьего молока, куриных яиц, злаковых культур [32].

Патогенез развития атопического дерматита включает взаимодействия между генетическими, иммунными и внешними факторами [37]. Наиболее важными факторами развития атопического дерматита являются: генетические нарушения, дефект эпидермального барьера, измененный иммунный ответ и нарушенный микробиологический пейзаж кожи [119]. Согласно современным данным, атопический дерматит развивается у людей, имеющих определенный набор генов предрасположенности, которые детерминируют процессы нарушения иммунитета, патологии барьерной функции. В основе патологических процессов лежит нарушение иммунных реакций в виде дисбаланса Th1/Th2-лимфоцитов с преобладанием Th2-лимфоцитов. Это приводит к выработке цитокинов и повышению IgE в крови, что приводит к развитию воспалительных процессов в кожных покровах [40, 91, 104].

Важное место в патогенезе атопического дерматита занимают внешние раздражители: аллергены, загрязненная внешняя среда, инфекции, отсутствие грудного вскармливания, агрессивная косметика или моющие средства [107]. В результате взаимодействия различных генетических факторов с врожденными и адаптивными иммунными факторами, формируются фенотипы атопического дерматита [120].

Дефект эпидермального барьера, изменения в клеточно-опосредованных иммунных реакциях и гиперчувствительность, связанная часто с иммуноглобулином E приводят таким образом к развитию атопического воспалительного процесса в кожных покровах [125].

В регуляции иммунной системы участвуют около 80 генов. Большинство из них в той или иной степени могут участвовать в развитии atopического процесса [126]. Наиболее важными являются гены, кодирующие структурные и функциональные белки эпидермиса, и гены, кодирующие белки, регулирующие врожденный и приобретенный иммунный ответ [129]. Стоит отметить, что отсутствие мутировавших генов не гарантирует отсутствие atopического заболевания [118], что говорит о том, что atopические заболевания могут быть связаны не только с генными мутациями [78].

Самой популярной мутацией является мутация гена белка филаггрина [33]. Стоит отметить, что данная мутация может быть обнаружена и у бессимптомных носителей, а отсутствие мутации этого гена не гарантирует отсутствие atopического дерматита в будущем. Роль филаггрина заключается в поддержании формы кератиноцитов, эластичности эпидермиса за счет выработки молекул, удерживающих воду [111]. Кроме того, дефицит филаггрина приводит к нарушению формы и функции кератиноцитов, что сопровождается нарушением эпидермального барьера, в результате чего открываются входные ворота для экзогенного проникновения патогенных молекул в эпидермис [77]. Снижение функции белка филаггрина при atopическом дерматите приводит к нарушению процессов кератинизации [102]. Дефицит филаггрина может приводить к запуску Th2- и Th17-опосредованных иммунных реакций в организме, что способствует развитию atopического воспалительного процесса [77, 102]. Есть предположения, что мутации гена белка филаггрина могут влиять на повышенный уровень IgE и развитие atopического марша у больных atopическим дерматитом [122].

Роль генотипа в формировании atopических заболеваний до сих пор мало изучена. Исследования последних десятилетий позволили установить, что геном человека имеет свойства меняться под действием факторов внешней среды. При этом возникающие внешние изменения не меняют информацию генома [89]. Так, потенциально обратимые и не связанные с нуклеотидной последовательностью, факторы развития atopического дерматита называются эпигенетическими.

Особенности метилирования ДНК позволяют судить об экспрессии генов. Формирование и поддержание эпигенетических изменений зависит от метилирования ДНК [74, 130]. Процесс метилирования представляет собой способность молекулы ДНК изменяться с сохранением последовательности нуклеотидов в цепи ДНК. Способность к метилированию ДНК сохраняется на протяжении всей жизни человека.

Особенности метилирования ДНК при atopическом дерматите впервые оценили в 2005 г. в Японии. Авторы установили, что у лиц с IgE-зависимой и IgE-независимой atopией диагностируется показатель ДНК-метилтрансферазы-1 (DNMT-1) мРНК в мононуклеарных клетках периферической крови значительно ниже, чем в контрольной группе. Эти данные позволили предположить, что подавление активности ДНК-метилтрансферазы-1 (DNMT-1) мРНК может быть одной из причин развития atopического дерматита, вероятность чего увеличивается при высоком уровне IgE в крови [65].

Имеются предположения, что гиперреактивность Th2-клеток к аллергенам может быть связана с медленными процессами метилирования ДНК в организме [103]. Так, имеются исследования, подтверждающие, что гипометилирование ДНК приводит к повышенной выработке IgE В-клетками и росту уровня сывороточных IgE у больных atopическим дерматитом.

Было установлено, что при IgE-зависимом atopическом дерматите важную роль играет находящийся на поверхности клеток Fc-рецептор (FcεRI) IgE. С открытием этих рецепторов появилась возможность судить об уровне аллергенов в крови, которые могут, взаимодействуя с эффекторной клеткой, вызывать аллергические реакции. От уровня этого иммунного рецептора зависит, какое количество аллергенспецифического IgE свяжется с эффекторной клеткой, в результате чего реализуется аллергическая реакция. В Китае было проведено исследование с целью оценки уровня экспрессии FcεRI на моноцитах и дендритных клетках больных с atopическим заболеванием, которое показало, что в их

моноцитах наблюдаются процессы общего метилирования, причем степень метилирования гена обратно пропорциональна его экспрессии [106].

Определенную роль в развитии иммунного ответа играют регуляторные Т-лимфоциты (Т-супрессоры, Т-регуляторные клетки) [101]. Главная роль этих клеток заключается в управлении продолжительностью и силой иммунного ответа посредством Т-эффекторных клеток (Т-цитостатики и Т-хелперы). Под действием Т-лимфоцитов происходит выработка FOXP3 – фактора, ответственного за дифференцировку Т-клеток. Эти клетки, наряду с цитокинами и другими факторами иммунного ответа принимают участие в развитии иммуновоспалительных реакций [101].

Недавно было проведено исследование с целью оценки влияния пренатальных факторов на риски развития atopических заболеваний и уровень Т-регуляторных клеток в крови. Материалами для исследований были кровь женщины на 34-й неделе беременности и пуповинная кровь плода. Т-регуляторные клетки определяли деметилированием ДНК в специфическом регионе гена FOXP3 – TSDR. В годовалом возрасте у детей проводили диагностику общего и специфических IgE в крови. Также в ходе исследования определяли выработку цитокинов Th1, Th2, Th17 у матерей. Авторы установили, что при наличии отягощенного atopического анамнеза у родителей, в особенности наличия бронхиальной астмы у отца, у плода отмечались низкие показатели Т-регуляторных клеток в пуповинной крови. Наличие в крови IL-13, IL-17E и IFN- γ , а также активное курение матери во время беременности также было связано с низкими показателями Т-регуляторных клеток [97, 114]. Было установлено, что дети, рожденные с низкими значениями Т-регуляторных клеток, имели более высокие риски развития atopического дерматита в будущем [133]. Данное исследование стало дополнительным подтверждением о высокой роли наследственности в развитии atopии.

Значимость тимического стромального лимфопоэтина (TSLP) в патогенезе atopического дерматита с недавних пор привлекает внимание многих ученых [60,

65]. Этот цитокин приводит к запуску иммунных реакций с участием клеток Лангерганса. Имеются данные о роли TSLP в регуляции T-клеточного иммунитета и развитии atopического дерматита и бронхиальной астмы [65]. Установлено, что у больных atopическим дерматитом TSLP вырабатываются клетками кожи и в острой, и в хронической фазе заболевания. С целью оценки степени влияния уровня TSLP на atopические процессы, были изучены биоптаты кожи больных atopическим дерматитом. В материалах исследования определяли уровень мРНК и уровень белка TSLP методом ПЦР. Было установлено, что мРНК и белок TSLP в образцах кожи больных atopическим дерматитом в сравнении с образцами кожи здоровых лиц были значительно выше [61].

Во многих исследованиях, посвящённых изучению роли клеток Лангерганса в патогенезе atopического дерматита, было установлено, что они связаны со всеми основными механизмами патофизиологии данной болезни [68]. Клетки Лангерганса являются первыми клетками, которые реагируют на внедрение чужеродного агента в структуры кожи. Только после активации этих клеток отмечается усиленный приток других иммунных клеток. За счет налаженной работы клеток Лангерганса производится защита кожных покровов иммунной системой от любых болезнетворных агентов, инфекций и повреждений [30]. Клетки Лангерганса участвуют также в поддержании целостности кожного барьера, влияя на межклеточные связи. Клетки Лангерганса являются важными клетками в нейроиммунных реакциях кожи [68, 70].

В здоровом эпидермисе клетки Лангерганса являются наиболее распространёнными иммунными клетками, составляя 2–5% от всех клеток эпидермиса. Примечательно, что у женщин клеток Лангерганса больше, чем у мужчин. У обоих полов количество клеток Лангерганса снижается с возрастом. Лангерин-экспрессирующие дендритные клетки также можно обнаружить в слизистой оболочке носа, полости рта и шейки матки, в крайней плоти, миндалинах, языке, верхних дыхательных путях и кишечнике [68].

Установлено, что дефицит церамида 1, входящего в состав межклеточного матрикса, может быть причиной развития атопического дерматита [132]. Церамиды являются основным липидным компонентом межклеточных пространств рогового слоя (наряду с холестерином, свободными жирными кислотами и другими компонентами) и принимают участие в формировании барьера эпидермиса [14]. Изменения молекулярных масс церамидов характерны для кожных заболеваний, таких как атопический дерматит, псориаз, ксероз, протекающих с нарушением барьерных функций [15]. Известно, что церамиды могут участвовать в регуляции клеточных функций, включая апоптоз, дифференцировку и деление клеток, и было продемонстрировано, что изменение метаболизма церамидов способствовало развитию воспалительного процесса в коже [14].

Как известно, при атопическом дерматите происходит нарушение иммунной регуляции [57, 82]. Выделяют две главные теории патогенеза атопического дерматита [107]. Согласно первой теории, воспалительные изменения в результате воздействия патогенных раздражителей приводят к развитию защитных барьеров кожи [87]. Согласно второй теории, потеря защитных свойств кожи и ее сухость становятся причиной развития воспалительных изменений кожи [87].

Поиск и изучение не IgE-связанных причин развития атопического дерматита привел к тому, что начали различать IgE-зависимый, связанный с сенсибилизацией организма аллергенами и повышением уровня иммуноглобулина (IgE) в крови, и IgE-независимый, в патогенезе которого участвуют преимущественно неаллергические компоненты и отмечаются нормальные уровни IgE в крови [66]. К IgE-независимому варианту атопического дерматита относится от 10 до 40% всех случаев заболевания. Для IgE-независимого атопического дерматита не характерна связь с другими атопическими заболеваниями, развивается АД в более позднем возрасте, для него не характерна пищевая аллергия и заболевание протекает в сравнительно более легкой форме [66].

Несомненно, уже доказана роль генетических факторов в развитии атопического дерматита [13, 18]. Однако реализация генетических

предрасположенностей осуществляется при взаимодействии с другими дополнительными факторами как внешней, так и внутренней среды, такими как патология внутренних органов, обменные, гормональные нарушения, неблагоприятные факторы внешней среды и множество других факторов [20].

Для атопического дерматита характерно раннее развитие, чаще всего в возрасте до 2 лет [61]. Атопический дерматит имеет хроническое рецидивирующее течение, что проявляется периодами активного воспалительного процесса и ремиссий [30]. При отсутствии адекватной терапии и ухода, повторяющиеся обострения атопического дерматита могут длиться годами [28].

Кроме того, установлено, что клиническая картина атопического дерматита связана с сезонностью: в зимний период заболевание протекает с яркой клинической картиной, в летний период отмечается улучшение или уменьшение клинических проявлений [12]. Обострения атопического дерматита могут быть связаны с различными провоцирующими факторами (стрессы, пищевые аллергены, химические раздражители и др.) [56].

Для атопического дерматита характерны возрастные особенности течения. Атопический дерматит, приобретенный ребенком в первые три месяца его появления на свет, соответственно возрасту его дебюта называют младенческим [59]. Для атопического дерматита этого возраста характерно активное течение, сыпь имеет экссудативный характер. Отмечается вовлечение в патологический процесс несколько анатомических зон [67]. Сыпь располагается симметрично в виде эритематозных, папуло-везикулезных экссудативных высыпаний с переходом в чешуйки и корочки [25]. По мере прогрессирования заболевания сыпь распространяется на предплечья, голени, туловище, ягодицы, голени. Также для атопического дерматита характерно расположение сыпи в области естественных складок. Для данного периода характерен ярко-красный или смешанный дермографизм. Ко второму году жизни проявления атопического дерматита в 60% случаев постепенно угасают и младенческий период атопического дерматита завершается клиническим выздоровлением пациента. До 60% пациентов с

младенческого периода к детскому периоду поправляются, воспалительный процесс постепенно нивелирует.

Атопический дерматит детского периода протекает не так активно. Сыпь менее выражена. Степень поражения кожных покровов также выражена меньше. Для сыпи характерна симметричность, элементы сыпи локализованы в основном на сгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, стопах. Высыпания на лице редко можно обнаружить [25]. Как отмечалось ранее, лицо и волосистая часть головы редко поражаются в детском периоде атопического дерматита, в связи с чем видимые участки кожных покровов детей в данном возрасте не сильно страдают [22].

В подростковом периоде атопический дерматит все так же характеризуется симметричностью высыпаний. У пациентов наблюдаются шелушение, эскориации, лихенификации, инфильтрации. На коже пациентов часто отмечаются трещины. Постепенно выраженность высыпаний уменьшается, основной локализацией сыпи становится сгибательная поверхность локтей и коленей. В местах сыпи остаются гипер- или гипопигментированные участки кожи [135].

У больных атопическим дерматитом подросткового или взрослого периода наблюдаются выраженная сухость кожных покровов, характерно наличие хейлитов, экзем сосков, специфичных складок под нижним веком – линии Денни-Моргана. Дермографизм у пациентов, как правило, белый или смешанный. Основной жалобой пациентов является постоянный интенсивный зуд, редко зуд может носить приступообразный характер.

Часто у пациентов с подростковым или взрослым периодом заболевания наблюдается лихеноидная форма атопического дерматита, при котором отмечается выраженная сухость кожных покровов, подчеркнутый кожный рисунок, крупные, сливающиеся очаги лихенификации. Пациенты предъявляют жалобы на стойкий выраженный зуд в очагах поражения.

Значительно реже встречается пруригинозная форма атопического дерматита, при которой на коже пациентов наблюдаются множественные изолированные отечные папулы. Очаги могут быть локализованы на любых участках кожных покровов, однако чаще всего локализуются на коже верхних и нижних конечностей.

Эритродермия считается наиболее тяжелой формой атопического дерматита. При эритродермии поражается полностью вся кожа с выраженными проявлениями инфильтрации. Кожные покровы шелушатся, теряется способность к терморегуляции. Описанные симптомы быстро приводят к интоксикации организма и присоединению вторичных инфекций, что значительно отяжеляет течение основного заболевания [125].

В стадии неполной ремиссии атопического дерматита клиническая картина заболевания выражена значительно меньше, могут сохраняться участки инфильтрации, сухости, шелушения. При полной ремиссии все признаки заболевания отсутствуют.

При легком течении атопического дерматита клинические признаки выражены умеренно, зуд слабой интенсивности, носит не постоянный характер. Обострения, как правило, не чаще двух раз в течение года. Высыпания на коже носят ограниченный характер. Периоды ремиссии длительные, достигают 10 месяцев. Обострения имеют среднюю продолжительность около месяца и заболевание характеризуется хорошим и быстрым ответом на проводимую терапию.

При средней тяжести течения атопического дерматита высыпания на коже носят разлитой характер. Ремиссия достигается тяжело, сохраняется на непродолжительное время. Лекарственная терапия зачастую имеет низкую эффективность [3, 131].

Тяжелый атопический дерматит характеризуется частыми обострениями, длительными и стойкими рецидивами, ремиссия которых не достигается или достигается на непродолжительное время. Упорная терапия сопровождается

кратковременным эффектом или вовсе его отсутствием [113, 115]. Больных беспокоит интенсивный зуд кожных покровов, который нередко становится причиной отсутствия качественного сна.

В результате ряда исследований показано, что при атопическом дерматите страдает не только кожа, но и другие органы и системы [36, 39, 45]. Эпидемиологические исследования показывают, что у 80% пациентов с атопическим дерматитом отмечается патология желудочно-кишечного тракта [36]. В ряде исследований атопический дерматит и заболевания пищеварительной системы описываются как коморбидные патологии [127], что говорит о тесной связи этих патологий и их влиянии друг на друга.

Наиболее часто встречающимися симптомами дисфункции желудочно-кишечного тракта у пациентов первого года жизни с атопическим дерматитом являются срыгивания (24%), метеоризм (48%), боли в животе (57%), нарушения моторики кишечника (89%). С трехмесячного возраста одной из самых частых проблем пациентов с атопическим дерматитом становится склонность к метеоризму и вздутию кишечника [7, 18].

В подростковом возрасте проблемы с желудочно-кишечным трактом наблюдаются в 85% случаев атопического дерматита [1]. Чаще всего пациентов беспокоят дисбиоз кишечника (91,5%), гастродуоденит (58,3%), дискинезии желчевыводящих путей (23,7%). Часто проявления желудочной дисфункции коррелируют с гастродуоденальными проявлениями [18]. Ряд исследований подтвердили, что атопический дерматит коррелирует с атрофией желудка, которая может протекать с проявлениями диспепсии, различными проблемами пищеварения [18].

Нередкое явление при атопическом дерматите вторичное инфицирование. Высокому риску вторичных инфекций при атопическом дерматите способствует ряд факторов: нарушенный кожный барьер и сниженные защитные свойства кожи. Самыми частыми патогенными агентами на коже при атопическом дерматите становятся стрептококки и стафилококки. Реже отмечается присоединение

грибковой флоры [19]. Грибковые инфекции значительно ухудшают прогноз терапии, приводят к снижению эффективности лечения. Клиническая картина грибковой инфекции может проявляться не сразу, а постепенно по мере роста из колоний. Характерны для грибковой флоры очаги в виде фестонов с четко очерченными контурами, расположенные в естественных складках больных, околоушной области [43].

Больные atopическим дерматитом нередко являются вирусоносителями, среди которых чаще всего выявляются вирус герпеса. На фоне активации вируса герпеса atopический дерматит может приобретать злокачественное течение, нередко с развитием герпетической экземы Капоши. Заболевание быстро прогрессирует, отличается обширным везикулезным поражением кожных покровов, что приводит к гипертермии, присоединению бактериальных инфекций и развитию сепсиса.

Диагностика atopического дерматита проводится применением диагностических критериев J.M. Hanifin и G. Rajka [15, 135], которые опираются на выявлении у пациента основных и дополнительных критериев диагностики. Основными диагностическими критериями atopического дерматита, согласно авторам, являются характерная сыпь, зуд, рецидивирующее течение и наличие отягощенного анамнеза по atopическим заболеваниям.

Таким образом, atopический дерматит встречается повсеместно и характеризуется ростом распространенности. Заболевание ухудшает качество жизни больных, в связи с чем является социально-значимой патологией. Клиническая картина atopического дерматита складывается из высыпаний и зуда, доставляющих пациентам выраженный дискомфорт. Своевременная диагностика и лечение atopического дерматита позволяет значительно улучшать состояние больных и восстанавливать трудоспособность населения.

1.2. Традиционные и современные подходы к лечению атопического дерматита

Лечение пациентов с атопическим дерматитом проводится с учетом сложного патогенеза заболевания, включением комплекса лечебных- и профилактических мероприятий. Наряду с применением медикаментозных методов терапии, мероприятия по лечению атопического дерматита основаны на исключении триггерных факторов и аллергических раздражителей. Важное место в лечении и профилактике обострений занимает правильный уход за кожными покровами таких пациентов [35].

Несмотря на то, что в последние годы появились новые данные о патогенезе атопического дерматита и отсутствии необходимости строгих элиминационных диет, тем не менее, основой лечебной тактики остается исключение физических и психологических факторов и коррекция образа жизни пациентов с данным заболеванием. Если раньше пациентов с атопическим дерматитом заставляли придерживаться строгих гипоаллергенных диет, то в настоящее время это лечебное питание, строящееся согласно возрасту пациента, клиническим особенностям атопического дерматита, функциональных возможностей желудочно-кишечного тракта, а также степени аллергической сенсibilизации и спектра аллергенов.

Атопический дерматит чаще всего лечится топическими кортикостероидами, однако некоторые формы заболевания нуждаются в биологической терапии [41]. При выборе препарата важно учитывать не только течение основного заболевания, по поводу которого назначается терапия, но и другие факторы, в частности, индивидуальные особенности пациента, сопутствующая патология и другие.

Наружная терапия атопического дерматита осуществляется с учетом стадии и тяжести течения заболевания, сопутствующей патологии, возраста пациента, морфологии сыпи. Основными целями назначения является уменьшение зуда,

устранение признаков воспаления, улучшение барьерных свойств кожи, улучшение качества жизни пациентов [34].

Терапия атопического дерматита должна проводиться непрерывно, поэтапно, с адекватным подбором местных и системных методов лечения, что позволяет качественно корригировать патологию в кожных покровах. Арсенал методов лечения атопического дерматита постепенно становится все шире, однако не существует стандартизованных методов терапии атопического дерматита, которые могли бы полностью разрешить проблему данного заболевания у каждого больного [52]. Применяется метод «ступенчатой терапии», когда лечение пациентов с атопическим дерматитом проводится поэтапно.

Топические препараты базисного лечения все еще остаются основными препаратами терапии. К ним относятся гормональные препараты, эмоленты, ингибиторы кальциневрина, ингибиторы фосфодиэстеразы-4, кризаборол (в настоящее время не зарегистрированный на территории России) [9, 115]. Базисные препараты для лечения атопического дерматита применяются на всех стадиях заболевания, в том числе и в периоде ремиссии [134].

Базисные препараты в виде смягчающих и увлажняющих средств являются основой лечения всех пациентов с атопическим дерматитом. Этими препаратами больные вынуждены пользоваться даже в период полного отсутствия клинических проявлений заболевания [121]. Это связано с тем, что даже при отсутствии видимых признаков заболевания в период полной ремиссии в коже больных атопическим дерматитом происходят скрытые воспалительные процессы.

Смягчающие и увлажняющие препараты делятся на 4 класса: восстановители белка, окклюзивные средства, эмоленты, хумектанты [109]. Несмотря на то, что каждая группа препаратов имеет свои особенности, все они объединяются под общим названием эмоленты. Компоненты в составе эмолентов встраиваются в структуру липидного матрикса и восстанавливают барьерную функцию кожи [17]. Так, установлено, что применение у пациентов с атопическим дерматитом крема на основе псевдоцерамидов значительно увеличивает влажность кожных покровов,

снижает необходимость применения топических препаратов на основе глюкокортикостероидов.

В составе большинства эмолентов имеется сквален, роль которого заключается в защите кожных покровов [116]. Роль хумектантов заключается в увлажнении кожи притягиванием к ней жидкости из глубоких тканей. Они притягивают молекулы воды в эпидермис из глубжележащих тканей. Препараты данной группы играют ключевую роль в восстановлении и поддержании оптимальной влажности кожных покровов при атопическом дерматите. С этой целью применяются препараты на основе мочевины, глицерина, пропиленгликоля. Нужно отметить, что пропиленгликоль и мочевина не рекомендуются к назначению у детей раннего возраста в связи с выраженным раздражающим действием [136].

К окклюзионным препаратам относятся препараты на основе вазелина, силикона, минеральных масел, ланолина. Их механизм действия заключается в блокаде процессов трансэпидермальной потери влаги в результате формирования при нанесении на кожу гидрофобного слоя. Из препаратов данного класса наиболее выраженным терапевтическим эффектом обладает вазелин. Концентрация вазелина в 5% позволяет снизить показатели трансэпидермальной потери влаги до 98% [86]. Препараты этого класса имеют ряд ограничений в применении, связанный с ощущением жирности после их нанесения, характерным запахом, а также высокой аллергенностью.

В фазе обострения атопического дерматита высокую эффективность имеет применение топических глюкокортикостероидов (ГКС). Их назначение позволяет с первых дней снизить самый главный признак заболеваний – зуд. Кроме противозудного эффекта, ГКС оказывают выраженный противовоспалительный, противоаллергический, сосудосуживающий и антипролиферативный эффекты. Гормональные препараты наносят только на очаги высыпаний и применяются короткими курсами. В связи с выраженным побочным действием топические

кортикостероиды не подходят для длительного применения и при достижении видимого улучшения состояния кожных покровов отменяются.

Основными побочными эффектами препаратов является атрофия кожных покровов, повторные рецидивы после отмены препарата, телеангиоэктазии, гипертрихоз, утяжеление течения атопического дерматита и другие. При подборе топических кортикостероидов необходимо учитывать возраст пациента, локализацию очагов высыпаний, активность препарата, способ нанесения [83].

Назначение топических глюкокортикостероидов у детей раннего возраста несет дополнительные риски развития побочных реакций в виде угнетения гипоталамо-гипофизарной системы, задержки роста, синдрома Иценко-Кушинга и других состояний [53]. Связано это с повышенной абсорбцией кожей младенцев лекарственных препаратов, которая возрастает при распространенном поражении кожи. Также возможно развитие аллергических реакций вследствие индивидуальной непереносимости глюкокортикостероидов некоторыми пациентами. Местные ГКС предпочтительнее наносить в утренние часы, согласно естественным биоритмам выработки гормонов в организме. При объемах поражения кожных покровов более 20% решается вопрос о системной терапии атопического дерматита.

Наиболее часто применяемыми препаратами для лечения среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита являются кортикостероиды. Однако длительное применение их недопустимо вследствие риска развития стероидорезистентности, атрофии кожных покровов и ряда других нежелательных реакций [10].

В связи с рядом ограничений по длительности применения гормональных препаратов, возникала необходимость в поиске новых методов длительной терапии атопического дерматита, что привело к разработке ингибиторов кальциневрина. Препараты данного класса хорошо исследованы и имеют прогнозируемые риски побочных и нежелательных эффектов, в связи с чем разрешены к применению у детей от 2 лет. Благодаря изобретению препаратов этого класса стало возможным лечение атопического дерматита без гормонов. Препараты лишены тех побочных

эффектов, которыми обладают кортикостероиды и подходят для длительного применения.

Такролимус рекомендуется также в качестве профилактического средства для продления ремиссии заболевания. Исследования показали, что его применение два раза в неделю продлить ремиссию до года. Из всех препаратов данного класса, в качестве такой длительной терапии разрешен только такролимус. Остальные препараты группы ингибиторов кальциневрина не показали необходимый уровень безопасности при использовании продолжительное время. Топические средства с такролимусом позволяют достичь длительного контроля над обострениями атопического дерматита, снизить частоту рецидивов и тяжесть течения заболевания.

В более тяжелых случаях и при недостаточной эффективности наружной терапии назначается фототерапия, азатиоприн, циклоспорин А, микофенолата мофетил, метотрексат [11, 57]. Перечисленные препараты обладают высокой терапевтической эффективностью, однако имеют массу побочных явлений, в связи с чем их применение весьма ограничивается. Необходимость в назначении иммуносупрессивной терапии имеет около 10% всех случаев атопического дерматита.

Как известно, кожа пациентов с атопическим дерматитом становится восприимчивой к присоединению вторичных инфекций. Кроме того, наблюдается нарушение микробиома не только кожи, но и кишечника. На сегодняшний день определение состава микрофлоры кожи и кишечника, а также видовая идентификация возбудителей инфекции при данном заболевании не всегда проводится, без чего коррекция микробиологических нарушений, адекватная оценка степени нарушений микробиома кожи и кишечника становятся невозможными [18, 19].

В связи с возникшими новыми возможностями определения микробного состава кишечника в терапии атопического дерматита начали применять пробиотики [21]. Назначение пробиотиков в комплексной терапии IgE-зависимого

атопического дерматита позволяет повысить устойчивость к экзогенным аллергенам, что является перспективным направлением в терапии atopического дерматита. Большинство недавних исследований подтверждает роль пробиотиков в профилактике обострений atopического дерматита [99].

Имеются исследования, которые показали эффективность пробиотиков в профилактике atopических заболеваний. Так, применение пробиотиков во время беременности и после рождения ребенка значительно снизило риски развития atopического дерматита у ребенка в будущем [90]. Данные подтверждены в результате наблюдения за 5000 детей, матери которых во время беременности регулярно принимали пробиотики. У наблюдаемых детей редко регистрировались atopические заболевания, экзема, в связи с чем была установлена роль пробиотиков в их профилактике.

Чаще всего в период обострений atopического дерматита возникает необходимость в назначении препаратов с противомикробной активностью, так как известно, что кожа пациентов часто колонизируется *S. aureus* и другими патогенными агентами [58, 113]. Если местные антибактериальные препараты в составе кремов и мазей неэффективны, или степень поражения кожных покровов обширна, решается вопрос о системной антибиотикотерапии.

Топические антибиотики показывают хорошие результаты при лечении atopического дерматита, однако растущая антибиотикорезистентность золотистого стафилококка имеет ряд ограничений для широкого класса топических антибактериальных препаратов. Применение их часто не дает ожидаемых результатов и не позволяет добиться полной элиминации золотистого стафилококка, в связи с чем зачастую наблюдается реинфицирование кожных покровов после завершения курса местной антибиотикотерапии [31].

Системная терапия проводится при недостаточном эффекте топических средств, обширности воспалительного процесса, связанного с тяжелым течением заболевания. Схема лечения каждого пациента также строится строго индивидуально, общепринятых стандартных схем лечения таких пациентов нет.

Атопический дерматит часто лечится антигистаминными препаратами. Возможность беспрепятственного проникновения через гематоэнцефалический барьер дает возможность антигистаминным препаратам оказывать также и седативное действие, особенно важное у пациентов с длительно текущим зудящим дерматозом. Однако применение антигистаминных препаратов первого поколения, у которых выражен седативный эффект, имеет ряд ограничений, связанный с серьезными побочными эффектами. В связи с этим, в комплексной терапии атопического дерматита применяются антигистаминные препараты второго и последующих поколений, хорошо зарекомендовавшие себя в устранении основных симптомов атопического дерматита [8].

Для терапии атопического дерматита может применяться аллерген-специфическая иммунотерапия. Исследования показали высокую эффективность препаратов данного класса в лечении заболеваний, связанных с аэрогенной аллергией. Ряд авторов исследовали их эффективность при атопическом дерматите и установили, что данная терапия может быть рекомендована всем пациентам, имеющим атопический дерматит с высоким уровнем IgE [84, 92].

Поиски более эффективных и безопасных методов терапии, новые познания в патогенезе данного заболевания, что позволило установить высокую роль в нем интерлейкинов, в частности IL-4, IL-10, IL-13, послужило разработке новых препаратов для терапии атопического дерматита [95, 98]. На основе современных представлений о патогенезе данного заболевания изобретен Дупилумаб и другие биологические препараты [80, 81]. Биологическая терапия назначается строго по показаниям при тяжелом, а также среднетяжелом атопическом дерматите.

Недавние исследования позволили установить, что в очагах воспаления снижена активность Toll-подобных рецепторов (TLR-2). Эти клетки укрепляют связи между кератиноцитами, что повышает защитные свойства кожи, способности удерживания влаги. В связи с этим возникли мнения, что атопический дерматит может лечиться активаторами этих рецепторов. Важное место в терапии атопического дерматита занимают мероприятия, направленные на восстановление

микробного состава кожных покровов, а также восстановление кишечной микробиоты.

Известно, что в патогенезе атопического дерматита основную роль играют иммунные реакции Т-хелперов 2-го типа. С этим связан особый интерес ученых к препаратам, ингибирующим IL-4, IL-5 и IL-13. К препаратам таргетной терапии атопического дерматита относится дупилумаб, который блокирует эффекты IL-4 и IL-13 [93, 94]. Препарат показал высокую эффективность при лечении тяжелых форм атопического дерматита. Согласно имеющимся исследованиям, препарат допущен к назначению взрослым и детям старше 6 лет. Эффективность и безопасность у детей более раннего возраста еще не полностью исследована, в связи с чем детям до 6 лет пока не рекомендован. В настоящее время ведутся активные исследования других препаратов данной группы, однако опубликованных данных их безопасности и эффективности нет.

1.3. Фототерапия в лечении атопического дерматита: механизмы действия и клиническое применение

Фототерапия является основным эффективным методом физиотерапевтического лечения в дерматологии и оказывает значительное влияние на течение различных кожных заболеваний. Она состоит из контролируемого воздействия на кожу неионизирующего излучения, которое включает ультрафиолетовую часть электромагнитного спектра. В последнее время в терапии кожных заболеваний все чаще используются узкие спектры излучения. Их применение особенно оправдано при терапии дерматозов в детском возрасте, так как узкие спектры избирательно влияют на различные структуры кожи и, в связи с этим характеризуются минимальными побочными реакциями [124].

Данный вид лечения может назначаться как в качестве монотерапии, так и в комплексе с другими методами терапии, однако проведение базисных мероприятий по уходу за кожей пациентов с атопическим дерматитом является обязательным при любом способе терапии. Для атопического дерматита характерно улучшение состояния в летнее время, в зимние месяцы заболевание, как правило, обостряется. Это связано с подавляющим воздействием ультрафиолетовых (УФ) лучей на продукцию медиаторов воспаления [46].

УФБ-терапия с применением лучей спектра 311 нм является наиболее часто используемой методикой лечения в современной дерматологической службе. Исследования показали, что УФБ-терапия 311 нм позволяет значительно продлить ремиссию у больных атопическим дерматитом, зачастую периоды ремиссии достигают более 5 месяцев.

В ходе недавних исследований показано, что узкополосная терапия обладает максимальной терапевтической эффективностью при минимальной эритемности. УФБ-терапия 311 нм показала высокую эффективность при лечении таких заболеваний, как псориаз, атопический дерматит, крапивница, полиморфный солнечный дерматоз, почесуха, красный плоский [16]. В ряде исследований при сравнении эффективности селективной фототерапии с узкополосной фототерапией последняя показала более высокие показатели эффективности и безопасности [4].

Узкополосная (311 нм) фототерапия оказывает пролиферативное действие на клеточные элементы кожных покровов, восстанавливает поврежденные клеточные элементы, восстанавливает целостность эпидермиса. За больными вели наблюдения в течение четырех лет после проведенной узкополосной фототерапии для оценки отдаленных побочных реакций. За наблюдаемый период не было выявлено случаев малигнизации и других побочных явлений в результате терапии [4], что позволяет судить о безопасности данной методики [26].

УФБ-терапия оказывает иммуностимулирующее и противовоспалительное влияние. УФ-лучи на длине волны 311 нм замедляют экспрессию CD11⁺-клеток, по причине низкой концентрации CD11b макрофагов в эпидермисе и дерме

повышаются антигены главного комплекса гистосовместимости HLA-DR+ эпидермальных макрофагов. Под воздействием узкополосной фототерапии в эпидермисе активизируются процессы связывания субстанции Р, а в дерме активизируется ICAM-1 и ингибируется E-селектина эндотелиальными клетками [4, 11].

Помимо местного противовоспалительного эффекта, УФБ-терапия может оказывать системное иммунопротективное действие, повышая активность естественных киллеров, реакции цитокинов лимфопролиферативную активность. Известно, что узкополосная УФБ-терапия проявляет антимикробные свойства, что выражается в подавлении антигенов золотистого стафилококка. Кроме всего перечисленного, следует отметить, что УФБ-терапия замедляет процессы апоптоза клеток. За счет перечисленных свойств УФБ-терапии повышается эффективность сопутствующей терапии atopического дерматита.

Для лечения пациентов с atopическим дерматитом может применяться сочетанное применение длинноволнового (УФА) и средневолнового (УФБ) методов фототерапии. Такая методика позволяет облучать не только дерму с эпидермисом, но и подкожно-жировую клетчатку [16].

Установлено, что УФ-излучение благотворительно влияет на иммунную систему. В основном УФ-лучи действуют через клетки Ларгерганса, которые перемещаясь из эпидермиса в дерму, формируют иммунную защиту организма.

В ходе исследования с участием 120 пациентов проводилось сравнение эффективности средневолновой узкополосной фототерапии в лечении пациентов с atopическим дерматитом. Было установлено, что узкополосная фототерапия показала положительную динамику у всех участников исследования в виде выраженного снижения высыпаний уже на 8-12-й сеанс. Побочных явлений и нежелательных реакций на фоне фототерапии среди участников исследования не наблюдалось, только у 3 (2,7%) пациентов была выявлена кратковременная эритема, которая самостоятельно купировалась и не требовала отмены терапии [105].

УФБ-терапия имеет узкий перечень противопоказаний, проводится и взрослым, и детям без ограничений по возрасту. Существует несколько методик УФБ-терапии, однако большинством авторов принято проведение узкополосной терапии 3 или 4 раза в неделю более эффективным. Так, согласно результатам исследований, более частые сеансы процедур не значимо сокращают сроки достижения полного клинического улучшения, приводят к повышению кумулятивной дозы облучения, возникновению эритемогенных нежелательных реакций, а более редкие сеансы процедур удлиняют сроки лечения и отдаляют время достижения клинической ремиссии заболевания [124].

Начальная доза облучения подбирается индивидуально с учетом множества факторов и варьирует от 180 до 400 мДж/см². Большинство специалистов сходятся во мнении, что малое повышение дозировки между сеансами более эффективно. Благодаря плавному дозированному переходу к более высоким дозировкам удается добиться максимально возможного терапевтического действия от лечения [46].

Эффект от лечения, развитие побочных эффектов, переносимость методики пациентами определяется правильным подбором доз облучения. Не менее важное значение имеют фототипы кожи, если они определены не верно, ожидаемый эффект от лечения можно не получить. Важна также техника проведения процедуры [47]. Фототипы кожи определяются в соответствии с классификацией Т.Б. Фитцпатрика. Существует также методика определения фоточувствительности биодозиметром Дальфельда – Горбачева. На участке кожи, не подвергавшейся загару, проводится фототестирование для выявления минимальной эритемной дозы (МЭД). Результаты исследования информативны ровно через 24 часа с момента проведения тестирования [16].

По результатам МЭД определяется начальная доза облучения, которая рассчитывается в размере 50-70% от МЭД [16]. Проводится терапия по методике 3-5-разового облучения в течение недели. Повышение дозы облучения проводится при хорошей переносимости процедуры и отсутствии эритемы кожных покровов.

Некоторые УФ-лампы оснащены датчиками интенсивности излучения, которые автоматически определяют интенсивность излучения и в соответствии с дозой облучения подбирают время воздействия.

Главную роль в развитии клинических проявлений атопического дерматита играют клеточно-опосредованные реакции. Длительная миграция в организме CD45RO+T-лимфоцитов приводит к развитию и поддержанию хронического воспаления [6]. К развитию атопического дерматита может также приводить персистенция в организме CLA+T-лимфоцитов. Такие же результаты были получены в другом исследовании, где показано, что в коже пациентов с атопическим дерматитом статистически значимо повышается уровень CD45RO+T- и CLA+T-лимфоцитов. Исследования показали, что УФБ-терапия приводит к выраженному уменьшению их количества [11].

Имеются предположения, что узкополосное УФ-облучение способно влиять и на другие звенья персистенции Т-лимфоцитов в воспалительные участки кожи. Имеются данные эффективности УФБ-терапии в сочетании с топическими средствами для ухода за кожей пациентов с атопическим дерматитом всех возрастных периодов [16].

Широкую популярность узкополосная УФБ-терапия получила в связи с тем, что терапевтическая эффективность достигается за меньшее количество сеансов, после проведения УФБ-терапии отмечается более длительная ремиссия с минимальным количеством нежелательных реакций. Узкополосную терапию легко сочетать с другими видами терапии, что делает данную методику удобной в проведении. Важно отметить, что согласно недавним исследованиям, канцерогенность УФБ-терапии в сравнении с другими видами фототерапии гораздо ниже.

1.4. Ингибиторы JAK-киназы в лечении atopического дерматита: механизмы действия и клиническое применение аброцитиниба

С появлением на рынке новых препаратов ингибиторов янус-киназ достигнуты большие успехи в лечении таких иммуноопосредованных заболеваний, как ревматоидный артрит, atopический дерматит, псориатический артрит и др. Это препараты нового класса, имеющие маленький молекулярный вес (менее 1 кДа), благодаря чему их также называют малыми молекулами. Отличительной особенностью препаратов данного класса от ГИБП является их способность благодаря своему маленькому весу проникать внутрь клетки и оказывать целенаправленное действие на причину воспаления. Препараты умеют блокировать пути передачи внутриклеточных сигналов. В случае иммуновоспалительных заболеваний это сигналы от провоспалительных цитокинов к ядрам клеток [5].

JAK представляют собой белки-энзимы молекулярной массой 120-130 кДа. В их составе имеется тирозинкиназный домен, от которого зависит активность JAK. Янус-киназы включают в себя 4 субтипа: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназа 2 (TYK 2). Янус-киназы являются структурными компонентами сигнальной системы JAK-STAT. Попадание цитокинов на рецепторы I и II JAK запускает сигнальные молекулы STAT. Последние попадая в ядра клеток запускают транскрипцию тех генов, которые связаны с данным цитокином. Таким образом, STAT-белки участвуют в передаче сигналов от более чем 60 цитокинов, факторов роста, гормонов, которые отвечают за клеточные процессы в органах и тканях человека [2].

Именно система JAK-STAT регулирует иммунные реакции организма. Внедрение в лечение иммуновоспалительных заболеваний ингибиторов JAK стало настоящей эволюцией в терапии заболеваний данной группы. Ингибиторы JAK – это синтетические базисные пероральные препараты, эффективность которых во

многим схожа с препаратами биологической терапии. Ингибиторы янус-киназ обладают способностью подавлять внутриклеточные механизмы воспалительных процессов. Однако, в отличие от генно-инженерных препаратов, они не имеют белковую природу [51]. Ингибиторы JAK не характеризуются иммуногенностью, в связи с чем не могут способствовать выработке нейтрализующих антител, которые сами по себе приводят к снижению терапевтической эффективности препаратов.

Ингибиторы JAK блокируют сигнальный путь JAK-STAT, в результате чего прекращается передача дальнейшей информации цитокинами. Это приводит не только к угнетению активности провоспалительных цитокинов, но и снижению других медиаторов воспаления. Основной целью назначения ингибиторов янус-киназ является их способность обратимого ингибирования активности изоферментов, не блокируя полностью активность системы JAK – STAT [73].

Важной особенностью ингибиторов янус-киназ является их селективность в отношении разных изоформ фермента: блокада JAK1 и JAK3 приводит к подавлению активности провоспалительных цитокинов, в связи с этим препараты, обладающие способностью ингибировать эти изоформы, применяются при лечении иммуновоспалительных заболеваний. Подавлением активности JAK2 достигается снижение влияния повышенной выработки факторов роста (эритропоэтин и др.). По этой причине ингибиторы JAK2 применяются в гематологии для лечения заболеваний крови.

По селективным свойствам ингибиторы JAK делятся на селективные и неселективные. К неселективным ингибиторам JAK относятся тофацитиниб и барицитиниб, ингибирующие все 4 субтипа JAK [55]. Ингибирующее действие тофацитиниба более выражено в отношении JAK1, JAK2, JAK3, а барицитиниб влияет преимущественно на JAK1 и JAK2 [49]. В настоящее время продолжают развиваться селективные ингибиторы янус-киназ, так как их применение связано с меньшими рисками развития нежелательных реакций, и возможностью управляемого ингибирования каждого из субтипов JAK [49].

Селективность янус-киназ обладает специфичностью и зависима от ряда сопутствующих факторов. Она зависит от дозы препарата, его концентрации в крови, проникающей способности лекарственного препарата, методики анализа, генетики и других факторов. К примеру, селективный ингибитор JAK1 при увеличении дозировки в небольшой степени может ингибировать и другие субтипы JAK, так как его селективность также связана и с особенностями распределения препарата в каждом конкретном организме.

Лечение пациентов атопическим дерматитом до 2021 г. было ограничено вышеприведенными методами.

Аброцитиниб для лечения дерматологических пациентов одобрен в августе 2022 г. Препарат является ингибитором JAK 1 и рекомендован для терапии пациентов старше 12 лет, нуждающихся в системной терапии атопического дерматита [100]. Решение о необходимости терапии ингибиторами JAK-киназ решается при неэффективности проводимой ранее терапии и соответствующей тяжести течения атопического дерматита [100]. Аброцитиниб вместе с упадацитинибом являются единственными пероральными JAK-киназами, разрешенными для назначения пациентам в возрасте 12-17 лет.

В недавно проведенном исследовании осуществлена оценка эффективности аброцитиниба в лечении атопического дерматита в дозировке 100 и 200 мг. Участники исследования были рандомизированы на 4 группы: первая группа принимала аброцитиниб 200 мг, вторая группа – аброцитиниб 100 мг, третья группа – дупилумаб, четвертая группа – плацебо. Авторы установили, что аброцитиниб 200 и 100 мг показали более высокую эффективность, чем дупилумаб. Уже ко второй неделе на фоне приема аброцитиниба отмечалось значительное уменьшение зуда. Уже на 12 и 16 неделях отмечалось выраженное уменьшение симптомов атопического дерматита при приеме 200 и 100 мг аброцитиниба соответственно [23, 27].

В другом исследовании оценивалась эффективность аброцитиниба в сравнении с плацебо при атопическом дерматите средней и тяжелой степени [100].

Препарат показал высокую клиническую эффективность при приеме в дозировке 200 мг, вызывая раннее уменьшение признаков воспаления и зуда у пациентов с атопическим дерматитом. За участниками исследования наблюдали в течение 26 недель, за период наблюдения серьезных побочных эффектов или нежелательных реакций выявлено не было [100].

Недавно было проведено сравнение эффективности и безопасности трех препаратов из группы янус-киназ друг с другом: аброцитиниба, барицитиниба и упадацитиниба при атопическом дерматите средней и тяжелой степени тяжести. Авторы установили, что все три препарата имеют высокий профиль эффективности и безопасности при приеме у пациентов с атопическим дерматитом [45, 73]. На фоне аброцитиниба у более 55% пациентов не наблюдалось обострений атопического дерматита в течение 40 недель [45, 73].

В связи с тем, что атопический дерматит протекает с периодами ремиссий и обострений, лечение его имеет свои особенности. В другом исследовании оценили эффективность аброцитиниба при отмене препарата и повторном назначении у тех же пациентов при обострении атопического дерматита. Авторы пришли к выводу, что поддерживающая терапия аброцитинибом эффективна и безопасна. Повторное назначение аброцитиниба при последующих обострениях атопического дерматита в сочетании с местной терапией было также эффективно.

Таким образом, доказанная многочисленными исследованиями клиническая эффективность монотерапии аброцитиниба при атопическом дерматите с очевидностью предполагает дальнейшее изучение этого препарата уже в комплексном составе с другими видами лечения больных атопическим дерматитом, включая и фототерапию УФБ-311.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась в [41] Первом Московском государственном медицинском университете имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) с 2022 по 2025 гг. на базе клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова УКБ №2 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ [41]. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

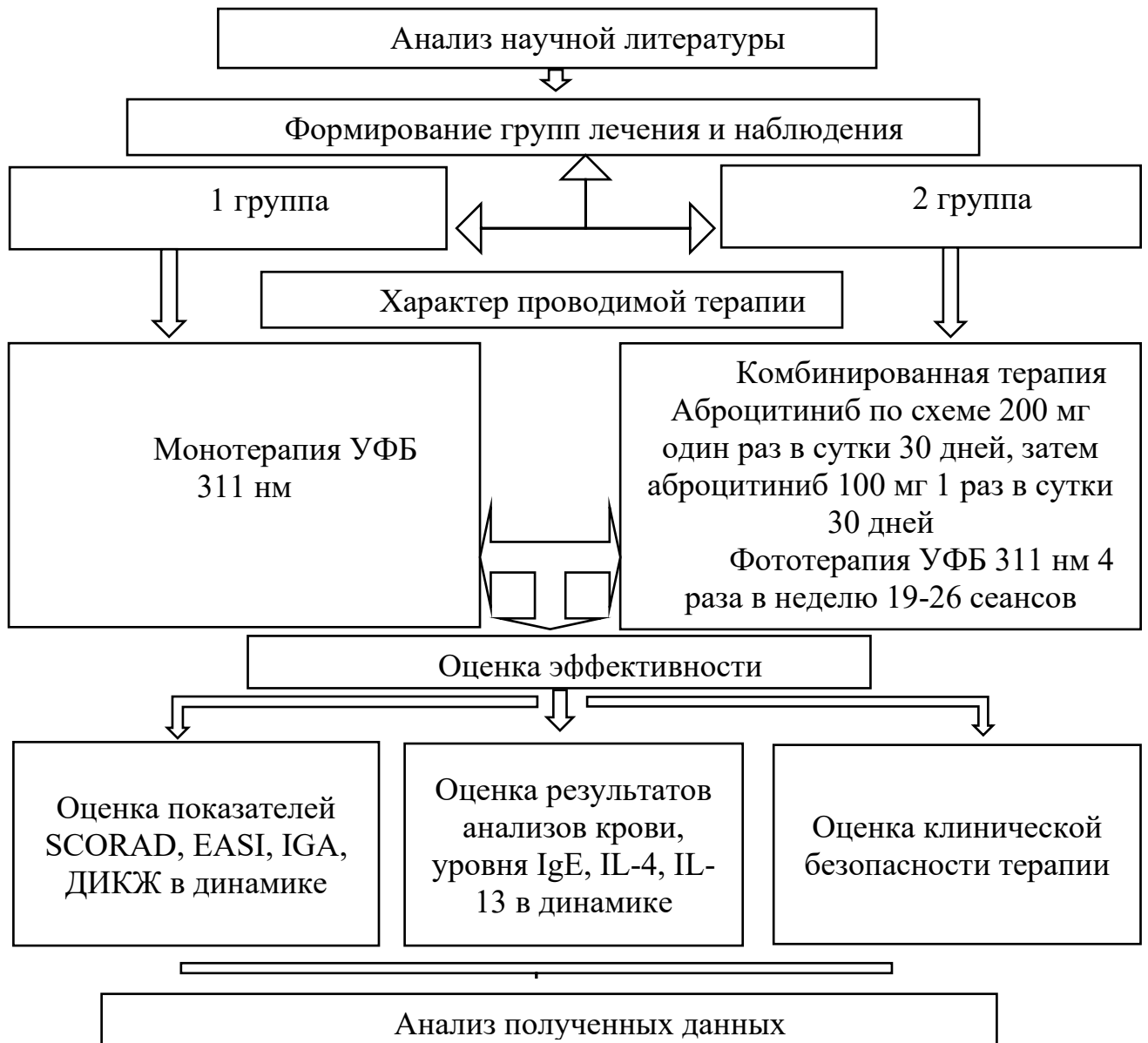


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Цель и задачи исследования привели к разработке дизайна исследования, который состоит из следующих этапов:

- 1 этап – поиск актуальной современной литературы по теме исследования и ее анализ;
- 2 этап – формирование группа наблюдения и лечения, подбор пациентов;
- 3 этап – оценка эффективности терапии;
- 4 этап – анализ полученных данных.

На первом этапе проводилось изучение и анализ современных литературных источников по теме исследования. На втором этапе проводился клинический анализ пациентов с атопическим дерматитом для определения степени тяжести заболевания и особенностей клинического течения. На третьем этапе проводилась клиническая и лабораторная оценка эффективности терапии атопического дерматита. На четвертом этапе проводилась оценка результатов исследования, подведение итогов, описание результатов исследования.

2.1. Общая характеристика пациентов

В исследовании приняли участие 50 пациентов с установленным диагнозом атопический дерматит, набранные из числа пациентов клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова УКБ №2 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава [41] РФ.

Дизайн работы – проспективное клиническое сравнительное исследование в группах с использованием эпидемиологических, клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов исследования.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет;
- наличие атопического дерматита;

- отсутствие системной терапии на протяжении последнего полугодия;
- пациенты, подписавшие добровольное согласие.

Критерии невключения:

- несоответствие возрасту 18-60 лет;
- сопутствующие заболевания в стадии обострения или декомпенсации;
- беременность и кормление грудью;
- отсутствие добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- нарушения режима лечения [14];
- побочные эффекты на фоне лечения, требующие отмены терапии.

После рандомизации методом случайных чисел участники исследования были разделены на две группы: первая группа – 25 пациентов, получавших УФБ-311 нм [41], вторая группа – 25 пациентов, получавших аброцитиниб в комбинации с УФБ-311 нм.

2.2. Общеклинические методы исследования

Проводился полный клинический осмотр всех участников исследования. у всех участников исследования на первичном приеме изучался анамнез жизни и заболевания. При сборе анамнеза жизни обращали внимание на условия проживания, факторы риска, вредные привычки. Изучался наследственный анамнез, есть ли у ближайших родственников аллергические и атопические заболевания в анамнезе.

Особое внимание уделялось детскому возрасту: как протекал период новорожденности, характер вскармливания, был ли на грудном вскармливании, когда введено искусственное питание, когда введен прикорм, какие отмечались в детстве аллергические заболевания. Выясняли, были ли на первом году жизни проявления

атопического дерматита, беспокоили ли проблемы с кожей, приходилось ли пользоваться специальными средствами по детскому уходу для профилактики высыпаний.

Анамнез заболевания включал в себя выявление времени дебюта атопического дерматита, частоты обострений, продолжительности ремиссий. Анализировали эффективность предшествующей терапии, ее переносимость.

У всех участников исследования тщательно анализировалась клиническая картина заболевания: какой характер сыпи, какие особенности течения воспалительного процесса, какова локализация сыпи и интенсивность высыпаний. Все данные пациентов фиксировались в амбулаторных картах и переносились в табличный редактор для статистического анализа.

Тщательно проводился физикальный осмотр с оценкой локального дерматологического статуса пациентов. Клинический статус участников исследования определялся в соответствии с критериями оценки тяжести течения атопического дерматита.

Оценка тяжести кожного процесса проводилась по индексам SCORAD, EASI, IGA. Оценка качества жизни пациентов проводилась по Дерматологическому индексу качества жизни ДИКЖ (DLQI).

2.2.1. Оценка степени тяжести атопического дерматита по индексу SCORAD

Индекс SCORAD представляет собой наиболее распространенную методику оценки высыпаний на коже. Суть методики заключается в комплексной оценке характера сыпи у пациентов с атопическим дерматитом, которая включает распространенность (А) сыпи, ее интенсивность (В) и субъективные ощущения (С) больных.

Расчет значений индекса производится по формуле:

$$\text{SCORAD} = A/5 + 7B/2 + C.$$

Так, по данной методике у пациента может быть самое высокое значение, равное 103 баллам. При значении SCORAD до 25 баллов говорят о легком течении atopического дерматита. при значениях 25-50 баллов средняя степень тяжести заболевания. О тяжелом течении atopического дерматита свидетельствует значение SCORAD выше 50 баллов.

2.2.2. Оценка распространенности кожных проявлений по шкале EASI

В EASI поверхность тела разделена на четыре области, и распространенность очагов atopического дерматита оценивают в каждой области отдельно, определяя процент поражения каждой области тела. Кроме того, для каждой области определяют индекс активности заболевания по таким показателям, оцениваемым исследователем, как эритема, лихенификации, эксфолиации и инфильтрация/папулезные элементы по 4-балльной системе:

- 0 – отсутствует;
- 1 – легкая степень;
- 2 – умеренная степень;
- 3 – выраженные/тяжелые проявления.

Оценку площади поражения проводили для каждой из четырех локализаций по 6-балльной системе:

- 0 – отсутствие пораженной кожи;
- 1 – поражение 1–9% поверхности кожи;
- 2 – 10–29%;
- 3 – 30–49%;
- 4 – 50–69% [31];

- 5 – 70–89%;
- 6 – $\geq 90\%$ соответственно.

Затем для каждой локализации баллы тяжести клинических проявлений АД умножали на баллы площади пораженной кожи, далее умножали на нормированный с учетом локализации и возраста коэффициент. В конечном итоге баллы, вычисленные для каждой локализации, суммировали и получали итоговую оценку по шкале EASI с диапазоном значений от 0 до 72 баллов (Таблица 1) [31].

Таблица 1 – Расчет индекса EASI для пациентов старше 8 лет [31]

Область тела	Голова / шея	Туловище	Верхние конечности	Нижние конечности
Эритема	(+	(+	(+	(+
Инфильтрация / папулы	+	+	+	+
Экскориации	+	+	+	+
Лихенификация	+	+	+	+
Индекс площади поражения	x	x	x	x
Коэффициент	0,1	0,3	0,2	0,4
Индекс				

Тяжесть АД рекомендовано оценивать в следующих диапазонах шкалы EASI (Таблица 2).

Таблица 2 – Тяжесть течения атопического дерматита [49]

№	Баллы	Тяжесть АД
1	0	Нет признаков болезни
2	0,1-1	Почти чистая кожа
3	1,1-7	Легкая степень тяжести
4	7,1-21	Средняя степень тяжести
5	21,1-50	Тяжелое течение
6	50,1-72	Крайне тяжелое течение АД

Безопасность [49] проводимой терапии оценивалась по выявлению и документальному подтверждению у участников исследования нежелательных реакций и побочных эффектов на проводимую терапию.

Безопасность проводимой терапии оценивалась по выявлению и документальному подтверждению у участников исследования нежелательных реакций и побочных эффектов на проводимую терапию.

2.2.3. Оценка общей степени тяжести атопического дерматита по шкале IGA

Шкала IGA также является одной из методик оценки тяжести течения атопического дерматита. Определение тяжести по шкале IGA позволяет проводить оценку эффективности терапии, своевременно корректировать лечение при отсутствии должного эффекта, сравнивать результаты разных методик оценки состояния кожных покровов для более полной картины кожной сыпи.

Согласно методике определения тяжести атопического дерматита, врач проводит не только визуальный осмотр кожных покровов, но и проводит пальпаторное исследование участков высыпаний. Такое обследование кожных покровов позволяет получить более полную картину воспалительного процесса кожи.

Для методики определена пятибалльная шкала, согласно которой атопический дерматит имеет 5 степеней тяжести. Минимальный балл 0 – соответствует отсутствию высыпаний, на кожных покровах элементов сыпи нет. Максимальная оценка 4 балла – выставляется при тяжелом атопическом дерматите, когда кожные имеют глубокие и обширные поражения.

Оценка по шкале IGA включает в себя описание эритемы, утолщения, шелушения. Методика не включает оценку состояния кожи головы, ладоней и подошвы (Таблица 3).

Таблица 3 – Оценка общей степени тяжести атопического дерматита по шкале IGA

Баллы	Категория	Описание
0	Чистая кожа	Практически чистая кожа за исключением остаточных признаков депигментации
1	Практически чистая кожа	Имеются единичные признаки атопического дерматита, очаги светлые, еле заметные, без признаков экссудации или струпьев
2	Легкая степень	Высыпания светло-красного цвета, контуры четко выраженные, дифференцируются расчесы, поверхностные повреждения кожных покровов
3	Средняя степень	Участки высыпаний легко дифференцируются при пальпации, высыпания красного цвета, выделяются над кожей, имеются единичные участки эскориации/струпьев
4	Тяжелая степень	Глубокие поражения кожных покровов, очаги темно-красного цвета, твердые возвышающиеся над кожными покровами с явлениями экссудации и струпьев выраженного характера

Согласно результатам оценки состояния кожи по данной шкале, атопический дерматит делится на 5 степеней тяжести, среди которых минимальные 0 баллов оцениваются как чистая кожа, а максимальные 4 балла – тяжелая степень атопического дерматита.

2.2.4. Оценка качества жизни пациентов по шкале DLQI

Оценка качества жизни участников исследования проводилась по шкале DLQI (The Dermatology Life Quality Index или ДИКЖ (Дерматологический индекс качества жизни)). Данная шкала используется в большинстве стран для диагностики силы влияния дерматозов на социальное благополучие больного. Шкала позволяет выявлять отрицательное влияние на различные параметры жизни больного, что, в целом, определяет качество его жизни. Индекс позволяет при помощи специальных вопросов из опросника, на которые отвечает сам же пациент, выявлять психосоматические особенности течения дерматоза. Данная оценка является важной составляющей диагностики атопического дерматита, так как зуд,

выраженные высыпания на видимых частях кожных покровов оказывают выраженное негативное влияние на социальное благополучие больного. Анкета-опросник включает в себя 10 вопросов, на которые отвечал каждый участник исследования. каждый вопрос имел свое балльное значение от 0 до трех, где 0 – никак не влияет на заболевание, а 3 – очень сильно влияет. При окончании опроса можно набрать итоговый балл от 0 до 30 баллов (Таблица 4).

Таблица 4 – Трактовка значения индекса DLQI

Значение индекса	Влияние на качество жизни
0-1	Отсутствие влияния
2-5	Незначительное
6-10	Умеренное
11-20	Сильное
21-30	Чрезвычайно сильное

Анкета для определения индекса DLQI предназначена для пациентов старше 16 лет. Вопросы анкеты DLQI адресованы непосредственно пациенту, поэтому отвечать на них должен он сам. Чем выше итоговое значение, полученное в результате анкетирования, тем сильнее негативное влияние заболевания на качество жизни пациентов.

По показаниям проводилась консультация специалистов (пульмонолог, оториноларинголог, терапевт).

2.3. Лабораторные методы исследования

Все пациенты перед началом исследования проходили комплексное исследование, в рамках которого проводились анализы крови и мочи [2], с определением основных показателей биохимического состояния пациентов. Особое внимание уделяли на те параметры, которые по анализам крови

отклонялись от референсных значений. Общий анализ мочи проводился с соблюдением всех требований сбора мочи.

У всех участников исследования до, в процессе лечения, а также после терапии определяли общий IgE в крови. Определялся IgE применением специальных реагентов. Результаты исследования выражались в МЕд/мл.

Также всем участникам исследования перед началом исследования, в процессе терапии, и по окончании исследования определяли уровень цитокинов в крови – IL-4, IL-13. Результаты исследований выражались в пг/мл. Референсные значения этих цитокинов брались из инструкции производителя к реактивам.

2.4. Методы лечения пациентов

Для лечения пациентов первой группы применялась методика УФБ 311 в сочетании со стандартной терапией согласно Клиническим рекомендациям. УФБ-облучение проводилась в кабине Waldmann 7001 (Германия).

УФБ-терапия 311 нм проводилась 4 раза в неделю. Начальная доза облучения 0,1 Дж/см². Максимальная доза облучения – 1,5 – 3,7 Дж/см². Общий курс терапии – 19-26 сеансов облучения. Общая кумулятивная доза 35,3±5,9 Дж/см².

Во второй группе участники исследования получали УФБ 311 нм в комбинации с аброцитинибом и в сочетании со стандартной терапией согласно Клиническим рекомендациям.

Препарат аброцитиниб представляет собой ингибитор Янус-киназ. Применяется при лечении атопического дерматита среднего и тяжелого течения у взрослых и детей 12-18 лет, которым показана системная терапия. Прием лекарства не связан с приемом пищи, принимать его следует в одно определенное время в течение суток [41].

При лечении аброцитинибом согласно инструкции возможны нежелательные реакции и побочные эффекты:

- герпес-ассоциированные инфекции;
- венозная тромбоэмболия;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- тошнота;
- рвота;
- боль в верхней части живота.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение.

Со стороны лабораторных показателей: часто - повышение активности КФК; нечасто - тромбоцитопения, лимфоцитопения, гиперлипидемия.

Перед включением в исследование пациентам проводили полное разъяснение предстоящего плана лечения, наблюдения. Объяснялось, какие препараты будут получать, какие возможны последствия терапии, какие побочные эффекты и риски. Пациенты были предупреждены, что назначения врача нужно в строгости согласно плану выполнять, и что при нарушении условий договора их придется исключить из исследования. Подбор дозы для УФБ-терапии осуществлялся индивидуально с учетом особенностей кожи каждого пациента и по фототипу кожи.

Схема дозирования для УФБ 311 нм представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Схема дозирования УФБ-311 нм [46]

Этапы	Описание	Оценка через 24 ч	Действия
1	Определение МЭД	Начальная доза терапии	50–70% от МЭД
2	Начало терапии	Отсутствие эритемы Минимальная эритема	Увеличение дозы на 30% Увеличение на 20% (15% после 2 сеансов)
3	Следующие сеансы терапии по 3–5 раз в неделю	Сохраняющаяся бессимптомная эритема Болезненная эритема с отеком или без него либо образование волдырей	Не увеличивать Не проводить облучения до исчезновения симптомов
4	Возобновление курса терапии	После исчезновения симптомов	Уменьшить последнюю дозу на 50%, затем увеличить на 10%

Чтоб УФБ-терапия не имела побочных эффектов, а терапевтический эффект был выше, расчет дозировки необходимо проводить точно.

Эффективность и безопасность УФБ-терапии напрямую зависят от правильно подобранной дозы терапии, соблюдения правил выполнения процедуры, дозированной ступенчатости повышения дозы облучения.

фототерапии и безопасность ее применения зависят от определения реакции кожи на солнечное (ультрафиолетовое) излучение, т. е. определения фототипа кожи, контроля за дозой УФ-излучения, методики лечения, контроля интенсивности излучения ультрафиолетовых ламп в аппаратах для фототерапии [46]. Факторы риска и побочные эффекты фототерапии представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Факторы риска и побочные эффекты при УФБ 311 нм-терапии [46]

Побочные эффекты	УФБ
Фототоксические проявления, связанная с применением слишком высоких дозировок	Высокий риск
Фототоксическая реакция, связанная с непреднамеренным приемом фотосенсибилизаторов	Небольшой риск
Конъюнктивит при некачественной защите органов зрения	Высокий риск
Фотодерматозы	Значительный риск
УФ-лентиго	Значительный риск
Поражение кожных покровов светом	Высокий риск
Доброкачественные и злокачественные образования	Значительный риск
Меланомы	Возможно, но данные отсутствуют [46]

Выявление побочных реакций на фоне УФБ-терапии является показанием для прерывания терапии или ее прекращения. Перед каждой процедурой и по ее окончании пациенты осматривались специалистом на переносимость процедуры и выявление нежелательных реакций.

2.5. Статистические методы исследования

Все данные пациентов заносились в табличный редактор Microsoft Excel и там систематизировались. Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программы Statistica 10 [2]. Обработка результатов исследования проводилась с применением современных методов статистического анализа.

Обработку результатов исследования начинали с определения нормальности распределения применением критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. У величин с нормальным распределением считали средние и относительные величины с расчетом стандартной ошибки каждого из них [45]. У величин с распределением, отличающимся от нормального, статистический анализ проводили непараметрическими методами. При этом проводилось определение оценки Me, квартилей Q1 и Q3 и верхних и нижних границ min и max.

Описывались абсолютные значения и процентные значения изучаемых данных. Проводился подсчет границ 95% доверительного интервала. Номинальные данные сравнивались определением χ^2 Пирсона [15, 45]. Результаты считались статистически значимыми при значении уровня значимости (p) меньше 0,05.

Все использованные в исследовательской работе методы статистической обработки результатов, дизайн исследования проводились в соответствии с методами современной доказательной медицины. Примененные методы исследования были научно-обоснованными и корректными для данного исследования.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика участников исследования

В исследовании принимали участие 50 больных атопическим дерматитом, из них 28 (56%) мужчин и 22 (44%) женщин, отмечалось небольшое преобладание мужчин ($\chi^2 = 3,12$, $OR = 2,97$, $Q = 0,27$, $p < 0,05$). Возрастной диапазон участников исследования составил от 18 до 60 лет (средний возраст $38,2 \pm 4,34$ лет) (Рисунок 2).

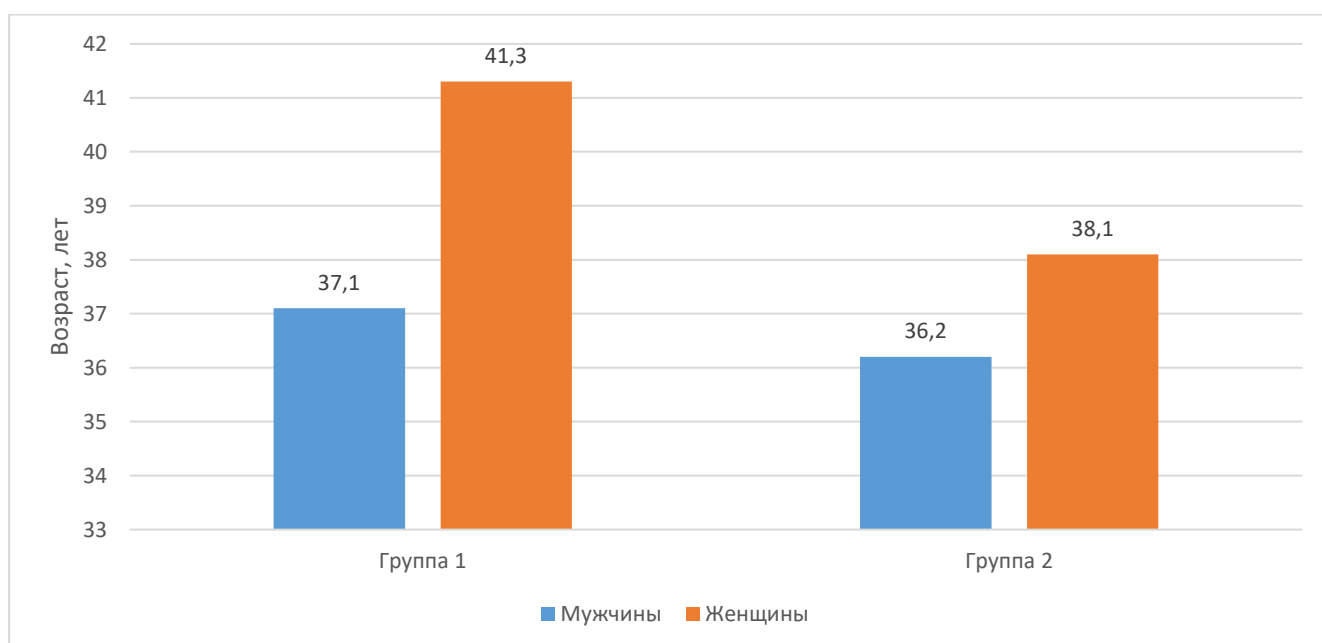


Рисунок 2 – Возрастное распределение участников исследования

Распределение участников исследования по группам проводилось методом случайных чисел на равное количество. Первая исследовательская группа получала фототерапию УФБ-311, вторая исследовательская группа – УФБ-311 нм в комбинации с аброцитинибом. Средний возраст пациентов первой группы составил $39,2 \pm 0,3$ лет, пациентов 2 группы – $37,1 \pm 0,4$ лет. Распределение пациентов по возрасту и полу в 1 исследовательской группе приведено в Таблице 7.

Таблица 7 – Возрастное и гендерное распределение участников исследования первой исследовательской группы

Интервал возраста	Мужчины		Женщины		Всего	
	N	%	N	%	N	%
18-24	2	4	4	8	6	12
25-29	2	4	2	4	4	8
30-34	0	0	0	0	0	0
35-39	2	4	1	2	3	6
40-44	0	0	1	2	1	2
45-49	1	2	2	4	3	6
50 лет и старше	4	8	4	8	8	16

Возрастное и гендерное распределение участников исследования второй исследовательской группы представлено в Таблице 8.

Таблица 8 – Возрастное и гендерное распределение участников исследования второй исследовательской группы

Интервал возраста	Мужчины		Женщины		Всего	
	N	%	N	%	N	%
18-24	1	2	1	2	2	4
25-29	3	6	4	8	7	14
30-34	2	4	1	2	3	6
35-39	0	0	2	4	2	4
40-44	1	2	2	4	3	6
45-49	2	4	2	4	4	8
50 лет и старше	1	2	3	6	4	8

Как видно из Таблиц 7, 8 и Рисунка 2, распределение участников по группам было однородным.

Дебют атопического дерматита в обеих группах состоялся в среднем в возрасте $5,4 \pm 0,6$ лет. Возраст дебюта заболевания в исследовательских группах приведен на Рисунке 3.

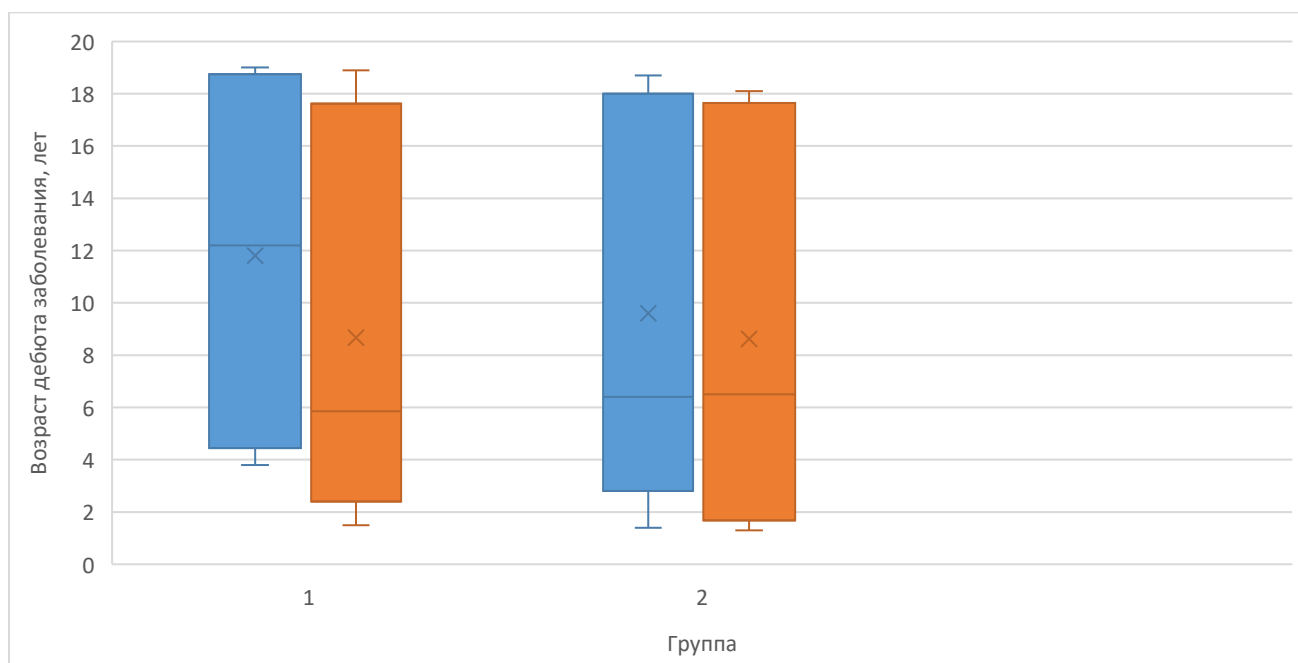


Рисунок 3 – Возраст дебюта атопического дерматита в группах исследования

Как видно из Рисунка 3, дебют заболевания отмечается как в детском возрасте, так и в более старшем возрасте. Минимальный возраст дебюта заболевания среди участников исследования был 1,3 года, максимальный возраст – 19 лет.

При анализе анамнестических данных установлены вероятные факторы риска манифестации заболевания (Таблица 9).

Таблица 9 – Факторы и условия, предрасполагающие к развитию атопического дерматита у пациентов

Параметры	Всего участников исследования	
	Кол-во, n	%
Отягощенная наследственность	38	76
Алиментарные факторы	28	56
Частые инфекционные заболевания	16	32
Медикаментозная терапия	38	76
Стрессовые факторы	7	14
Вредные привычки	14	28
Неустановленные факторы	3	6

Изучение наследственного анамнеза позволило установить, что у большинства участников исследования имелся отягощенный семейный анамнез по atopическому дерматиту. Так, у 18 (36%) участников исследования имелись аллергические заболевания у матери, у 6 (12%) atopические заболевания у отцов, у 14 (28%) отмечались аллергические заболевания у обоих родителей. Как известно, наличие atopических и аллергических заболеваний в анамнезе у обоих родителей в несколько раз увеличивает риски развития atopических заболеваний у их детей.

Пищевое поведение, характер кормления в новорожденном и детском периоде является важным элементом в профилактике развития atopического дерматита. Анамнестические данные позволили установить, что 39 (78%) участников исследования получали смешанное вскармливание на первом году жизни, а 24 (48%) участника исследования и вовсе находились на искусственном кормлении. Вредные привычки в виде курения и/или злоупотребления спиртными напитками отмечали 14 (28%) участников исследования.

Частые инфекционные заболевания в анамнезе имелись у 16 (32%) участников исследования, что приводит к снижению защитных сил организма.

Медикаментозную терапию по поводу сопутствующих заболеваний получали или получают 38 (76%) участников исследования, что также является фактором, отягчающим течение atopического дерматита.

Частые стрессовые факторы в анамнезе отмечались у 7 (14%) участников исследования, что также является одним из факторов риска развития atopического дерматита. Кроме того, на фоне стрессовых факторов заболевание протекает тяжелее, эпизоды обострений могут быть чаще.

У 3 (6%) пациентов в ходе изучения анамнеза не было выявлено факторов риска.

Установлено, что средняя длительность atopического дерматита $21,29 \pm 2,35$ лет; у 35 (70%) пациентов длительность превышала 18 лет (Рисунок 4).

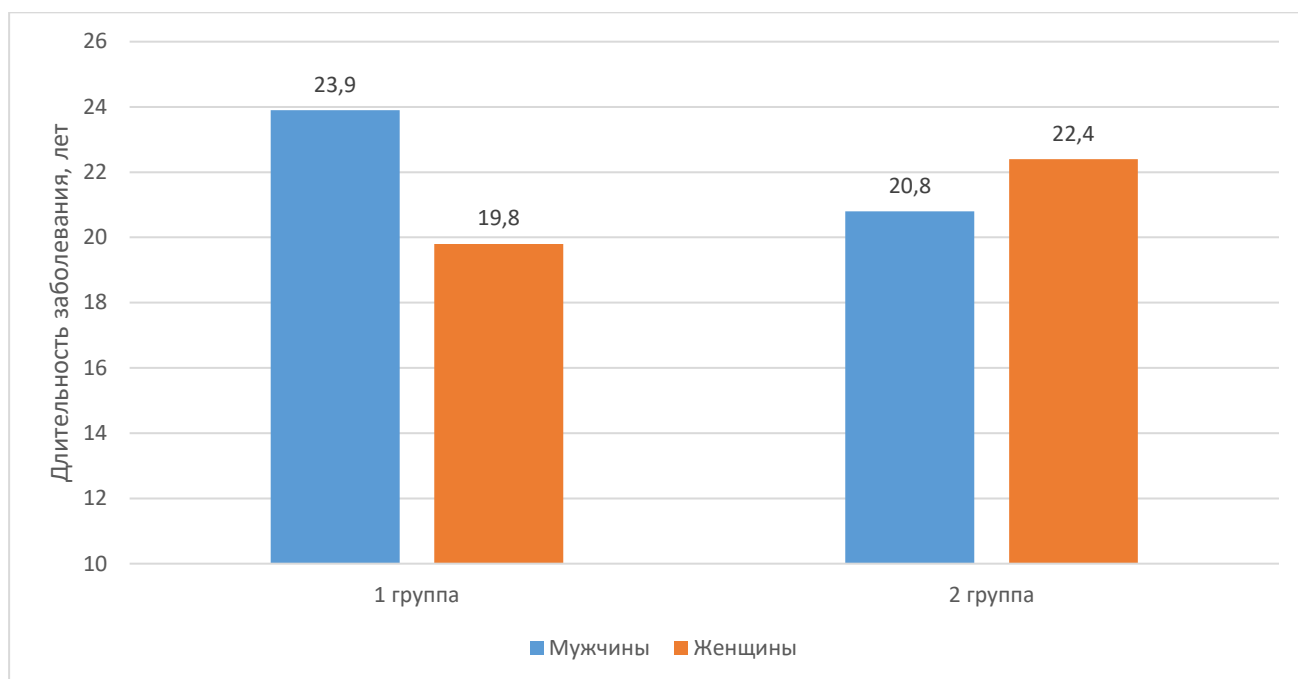


Рисунок 4 –Длительность атопического дерматита в группах исследования

Дебют атопического дерматита состоялся в возрасте от 1 до 5 лет ($1,3 \pm 3,19$) у 26 (60%) участников исследования, у 24 (40%) участников исследования дебют атопического дерматита отмечается в более старшем возрасте.

Анализ частоты рецидивов атопического дерматита показало, что средний показатель частоты рецидивов составлял – $3,2 \pm 0,4$. У 43 (86%) больных рецидивы заболевания возникли чаще 2 раз в год.

Атопический дерматит средней степени тяжести был у 27 (54%) пациентов, тяжелая степень у 23 (46%) (Рисунок 5).

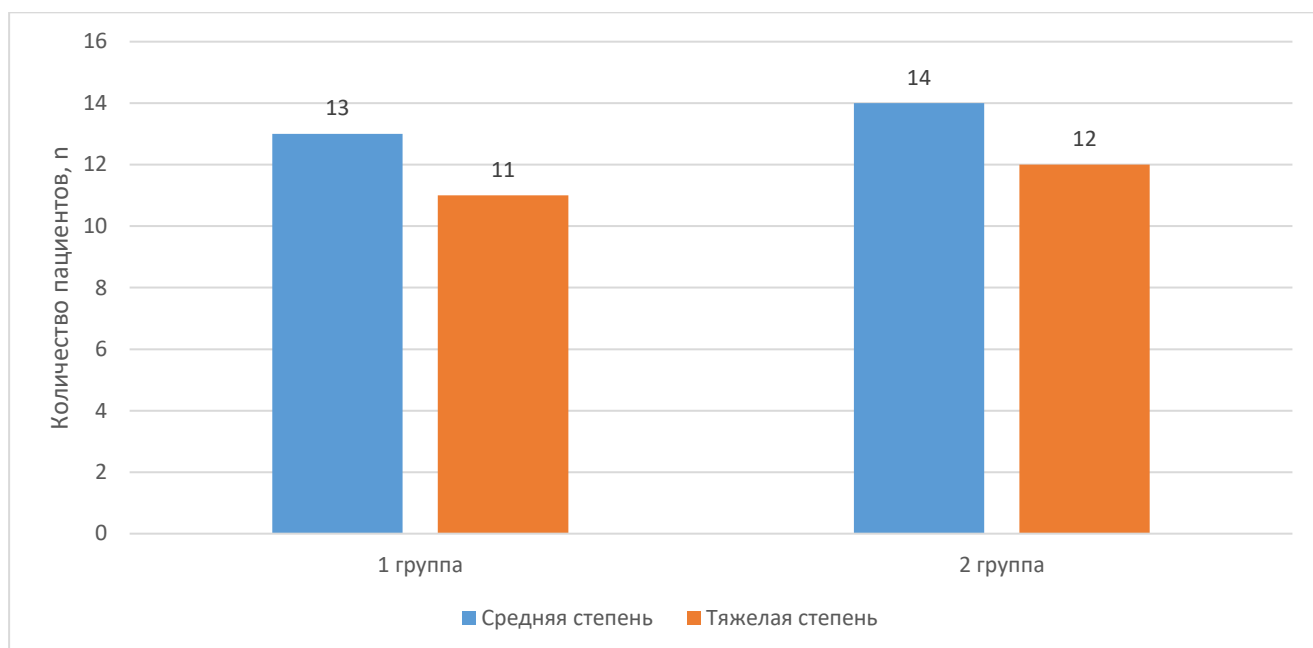


Рисунок 5 – Степень тяжести атопического дерматита в группах исследования

У всех участников определяли индексы тяжести течения атопического дерматита – SCORAD, EASI, IGA. Среднее значение SCORAD составило $55,6 \pm 7,4$, EASI - $22,75 \pm 3$ и среднее значение IGA – $2,7 \pm 0,5$ балла.

Большинство участников исследования отмечали, что тяжело переносят периоды смены погоды и сезонные колебания погодных условий – 39 (78%) участников исследования. У 34 (68%) участников исследования отмечается обострение заболевания в осенне-зимний период. Остальные 16 (32%) участников исследования отметили, что чувствуют улучшение в весенне-летний период, когда признаки заболевания значительно снижаются. У 14 (28%) участников исследования заболеваний носило непрерывно-рецидивирующий характер. Признаки атопического дерматита беспокоили пациентов большую часть времени года, обострения были длительными, не наблюдалось улучшение в теплое время года. 42% (21 пациент) пациентов отмечали рецидивы, связанные с бытовыми аллергенами, 12% (6 пациентов) связывали рецидивы с перепадами атмосферного давления.

У большинства пациентов имелась сопутствующая патология в стадии ремиссии. Преобладали заболевания пищеварительной системы, в частности,

хронический гастрит у 70%, панкреатит у 66%, холецистит у 32%. Сердечно-сосудистые заболевания встречались в меньшей степени: гипертоническая болезнь у 38%, ишемическая болезнь у 32%, аритмии у 6%. У части пациентов отмечался сахарный диабет – 18%, тонзиллитом хроническим страдали 8%, синуситом – 16%. Кроме того, остеоартроз был в анамнезе 26%, артриты 18%, железодефицитная анемия – 6%. Исследование показало, что пациенты с atopическим дерматитом чаще всего страдают гастритом, панкреатитом, гипертонической болезнью, однако связь этих заболеваний с atopическим дерматитом не прослеживается.

Как известно, для atopического дерматита характерно наличие у пациентов других иммуновоспалительных коморбидных заболеваний. Так, у участников исследования были установлены заболевания, приведенные в Таблице 10.

Таблица 10 – Коморбидность в группах исследования

Заболевание	1 группа			2 группа		
	Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Всего
Аллергический ринит	6	8	14	9	4	13
Бронхиальная астма	3	4	7	2	3	5
Аллергический конъюнктивит	5	2	7	4	1	5
Очаговая алопеция	1	1	2	2	2	4
Целиакия	2	0	2	1	2	3

Диагностика их не вызывает трудности, а клиническая картина чаще всего классическая. Так, в первой группе были установлены такие формы коморбидных состояний: аллергический ринит – 28%, конъюнктивит – 14 %, бронхиальная астма – 14%, очаговая алопеция – 2%, целиакия – 4% пациентов. Во второй группе встречались ринит у 26%, конъюнктивит у 10%, бронхиальная астма у 10%, очаговая алопеция у 8%, целиакия у 6% пациентов. Таким образом, встречаемость коморбидной патологии в обеих группах была сравнимой.

Распределение участников исследования по частоте встречаемости инфекций верхних дыхательных путей в течение года до начала исследования показало, что

статистически значимых различий между группами по данному признаку не было. В обеих исследовательских группах преобладали пациенты, которые перенесли более трех случаев инфекций верхних дыхательных путей в течение года, предшествовавшего началу исследования.

Все участники исследования находились в стадии обострения атопического дерматита. У 21 (42%) участника исследования была диагностирована эритематозно-сквамозная форма атопического дерматита. Распределение участников исследования по форме атопического дерматита представлена на Рисунке 6.

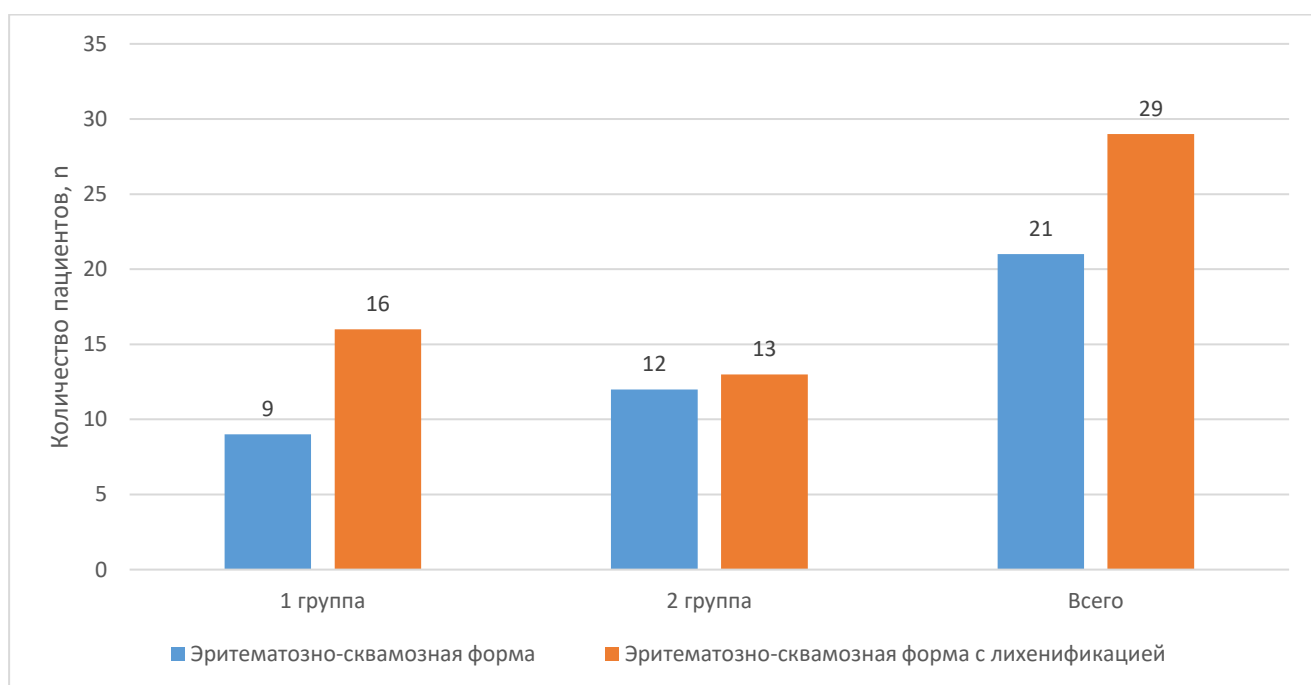


Рисунок 6 – Распределение пациентов в группах исследования по форме атопического дерматита

У остальных 29 (58%) участников исследования отмечалась эритематозно-сквамозная с лихенификацией форма атопического дерматита.

Анализ анатомических особенностей локализации патологических очагов показал распространенность сыпи в типичных для локализации участках кожных покровов. Лицо и шея были поражены у 12 (24%) пациентов, сыпь отмечалась на коже верхних конечностей у 33 (66%) участников исследования, на туловище у 15

(30%) участников исследования, на нижних конечностях у 22 (44%) участников исследования.

Таким образом, исследовательские группы по основным половозрастным, анамнестическим и клиническим признакам существенно не различались, в соответствии с чем должно быть обеспечено адекватное решение поставленных целей и задач.

Изучение эффективности проводимой ранее терапии показало, что атопический дерматит участников исследования характеризуется устойчивостью к предыдущей терапии. Было установлено, что все пациенты проходили курсы системной и местной терапии, однако достичь клинической ремиссии не удалось. Лечились пациенты мазями с гормонами, антибиотиками, инъекциями гормонов соблюдали все предписания врачей по уходу за кожными покровами, но атопический дерматит все равно прогрессировал снова и снова. Кроме того, 84% пациентов получали физиолечение в виде ПУВА-терапии, однако, было отмечено снижение эффективности проводимых мероприятий, в связи с чем возникла необходимость в подборе других методов лечения.

3.2. Динамика лабораторных показателей крови и циркулирующих цитокинов в крови в процессе лечения

В ходе лабораторного исследования анализов крови участников исследования выявлены незначительные изменения, не соответствующие референсным значениям, которые не требовали отмены терапии или исключения их из исследования. В одном случае среди участника исследования первой группы (2%) и двух случаях среди участников исследования второй группы (4%) выявлен низкий гемоглобин. Высокий уровень лейкоцитов был диагностирован в трех случаях среди участников исследования (6%) первой группы и в трех случаях среди

участников исследований второй группы (6%). В двух случаях среди участников исследования первой группы было диагностировано повышение уровня лимфоцитов в крови (4%). Также были выявлены изменения нормальных значений уровня эозинофилов в крови в сторону их увеличения: в семи случаях среди участников исследования первой группы (14%) и в пяти случаях среди участников исследований второй группы (10%). Ни у одного из участников исследования первой группы не было выявлено отклонений от нормальных значений в уровне тромбоцитов, однако в трех случаях среди участников исследования второй группы было выявлено высокое значение уровня тромбоцитов в крови – 6%. У большинства участников исследования обеих групп скорость оседания эритроцитов (СОЭ) была в пределах референсных значений, только у двоих участников исследования первой группы было выявлено повышение – 4%.

Биохимические анализы крови участников исследования были без выраженных патологических изменений. Исследование показало, что 10 участников первой группы имели высокие уровни глюкозы натощак – 20%. Однако дальнейшее исследование не подтвердило наличие у пациентов сахарного диабета и высоких уровней глюкозы в крови. У 9 участников исследования данной группы также была диагностирована умеренная гиперхолестеринемия – 18%. Биохимический анализ крови участников второй исследовательской группы показал высокие уровни глюкозы в 6 случаях – 12%. Среди участников исследования второй группы была диагностирована гиперхолестеринемия в 6 случаях – 12%.

После 8 недель терапии повторные исследования анализов крови не выявили статистически значимых изменений у пациентов обеих групп. Все исследованные показатели общего и биохимического анализов крови были в пределах допустимых значений в обеих группах.

Одной из задач настоящего исследования является определение динамики уровня цитокинов у взрослых пациентов с атопическим дерматитом на фоне терапии. С этой целью определяли концентраций сывороточных уровней IL-4 и IL-

13, а также уровень IgE в крови участников исследования. За референсные значения приняты уровни, предлагаемые производителем реагентов для определения их уровня в сыворотке крови: IL-4 – 0-4 пг/мл, IL-13 – 0-31 пг/мл, IgE – 0-100 Ед/мл.

Установлено, что у пациентов с атопическим дерматитом оказались высокие уровни IL-4 и IL-13 в крови, а также повышенный уровень IgE. Динамика уровня цитокинов IL-4 и IL-13, а также динамика IgE в сыворотке крови отражены в Таблице 11.

Таблица 11 – Статистическая характеристика сывороточного уровня IL-4, IL-13, IgE в крови участников исследования за период наблюдения 8 недель

Группа	Неделя	IL-4 (пг/мл), $\mu\pm$	IL-13 (пг/мл), $\mu\pm$	IgE (Ед/мл), $\mu\pm$
1	2	3	4	5
1	0	8,9±2,1	42,5±1,9	268,6±4,7
	2	6,2±1,8	39,2±2,5	202,7±5,9
	P	>0,05	<0,05	>0,05
	4	4,9±1,6	34,9±1,3	179,3±6,2
	8	3,8±1,5	31,2±1,7	96,5±4,3
	P	<0,05	<0,05	<0,01
2	0	9,2±1,9	43,9±2,6	261,2±6,1
	2	7,3±1,6	37,2±1,8	184,3±4,9
	P	<0,05	<0,05	<0,05
	4	4,6±1,8	31,3±1,6	115,8±4,2
	8	3,2±1,4	24,2±1,9	89,5±3,7
	P	<0,01	<0,001	<0,01

Перед началом исследования среднее значение IL-4 в первой исследовательской группе было равно 8,9±2,1 пг/мл, во второй исследовательской группе – 9,2±1,9 пг/мл. Разница между группами была статистически не значимой ($p > 0,05$). Через 2 недели среднее значение IL-4 составило 6,2±1,8 пг/мл, во второй группе – 7,3±1,6 пг/мл. Динамика индекса в первой исследовательской группе была статистически не значимой ($p > 0,05$). Во второй исследовательской группе динамика средних значений уровня IL-4 в сыворотке крови была статистически значимой ($p < 0,05$). Через 4 недели на фоне терапии динамика значений уровня IL-4 в сыворотке крови показала статистически значимые изменения в обеих группах – $p < 0,05$ в первой группе и $p < 0,01$ во второй исследовательской группах (Рисунок 7).

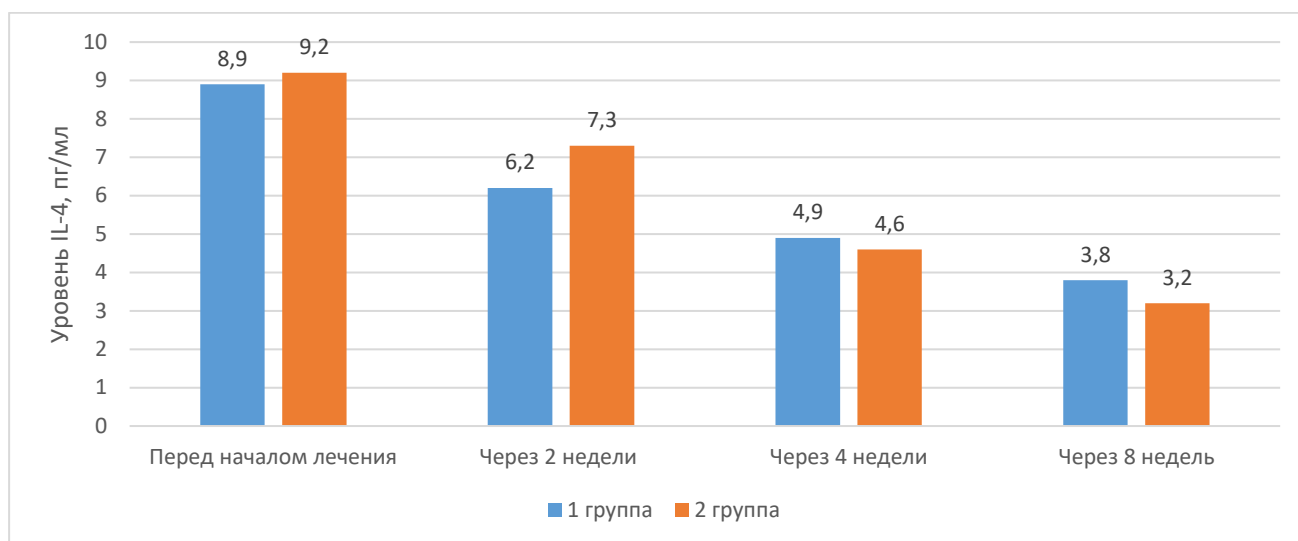


Рисунок 7 – Динамика уровня IL-4 в сыворотке крови в исследовательских группах за период наблюдения 8 недель

Как видно из Рисунка, более низкие показатели уровня IL-4 в крови достигнуты у участников исследования второй группы, которым проводилась комбинированная терапия аброцитиниба и УФБ 311 нм.

В первых анализах крови средние показатели уровня IL-13 среди участников исследования первой группы составили $42,5 \pm 1,9$ пг/мл, среди участников исследования второй группы - $43,9 \pm 2,6$ пг/мл. Разница между группами была статистически не значимой ($p > 0,05$). Через две недели на фоне терапии повторно определили уровень цитокинов в крови. уровень IL-13 снизился в обеих группах исследования. В первой исследовательской группе среднее значение уровня IL-13 в крови оказалось равным $39,2 \pm 2,5$ пг/мл, во второй исследовательской группе – $37,2 \pm 1,8$ пг/мл. В обеих группах динамика уровня цитокина была статистически значимой ($p < 0,05$). Через 4 недели среднее значение уровня IL-13 в крови оказалось равным $34,9 \pm 1,3$ пг/мл, во второй исследовательской группе – $31,3 \pm 1,6$ пг/мл. Через 8 недель повторно определили уровень IL-13 в крови, в первой группе среднее его значение оказалось равным $31,2 \pm 1,7$ пг/мл ($p < 0,05$), во второй группе - $24,2 \pm 1,9$ пг/мл ($p < 0,001$) (Рисунок 8).

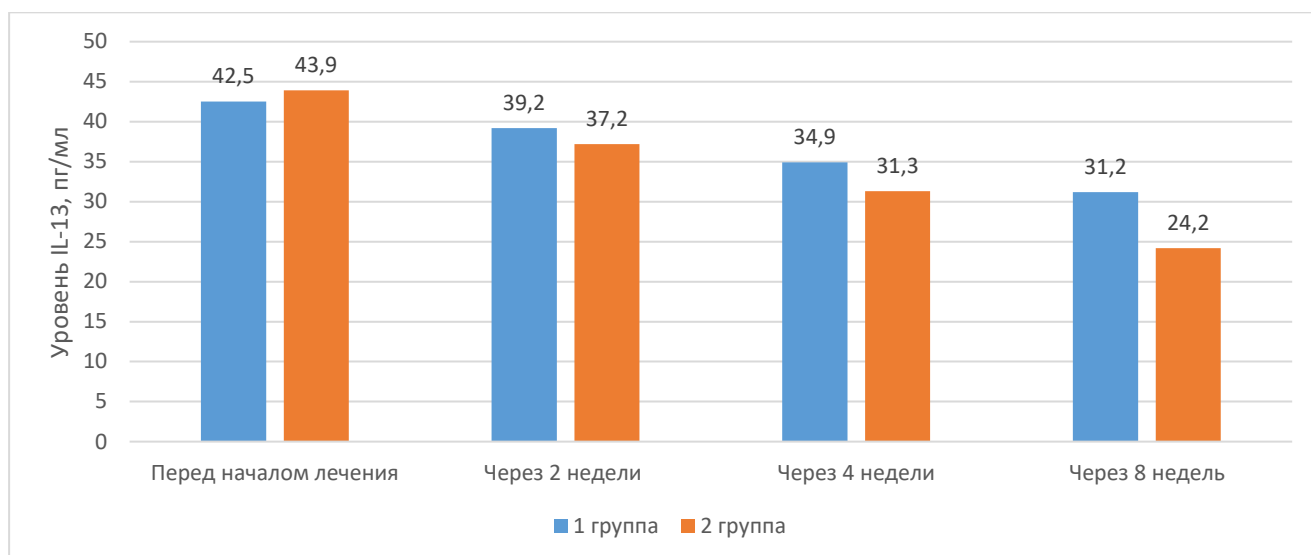


Рисунок 8 – Динамика среднего уровня IL-13 в крови в группах исследования за период наблюдения 8 недель

Таким образом, уровень IL-13 статистически значимо ниже оказался во второй исследовательской группе, получавшей комбинированную терапию аброцитиниба с УФБ 311 нм. В первой исследовательской группе среднее значение уровня IL-13 находится выше уровня референсных значений, во второй группе среднее значение уровня IL-13 находится в пределах референсных значений.

Среднее значение уровня IgE в сыворотке крови участников исследования обеих групп перед началом исследования было выше референсных значений. Среднее значение уровня IgE в крови у пациентов первой группы оказалось равным $268,6 \pm 4,7$ ед/мл, среди участников исследования второй группы - $261,2 \pm 6,1$ ед/мл ($p > 0,05$). В обеих группах через 14 дней анализ показал умеренное уменьшение данного показателя – в первой группе среднее значение стало равным $202,7 \pm 5,9$ ед/мл, во второй группе – $184,3 \pm 4,9$ ед/мл. Статистическая обработка результатов показала, что данное значение статистически не значимо для участников исследования первой группы ($p > 0,05$) и статистически значимо для участников исследования второй группы, в которой УФБ терапию комбинировали с аброцитинибом ($p < 0,05$).

Исследование уровня IgE в крови повторили через 28 дней. Среднее значение уровня IgE среди участников исследования первой группы оказалось еще ниже и

составляло $179,3 \pm 6,2$ ед/мл, у пациентов второй группы – $115,8 \pm 4,2$ ед/мл. Через 8 недель средние значения уровня IgE в крови в обеих исследовательских группах оказались еще ниже. В первой исследовательской группе среднее значение уровня IgE составило $96,5 \pm 4,3$ ед/мл, во второй исследовательской группе – $89,5 \pm 3,7$ ед/мл (Рисунок 9).

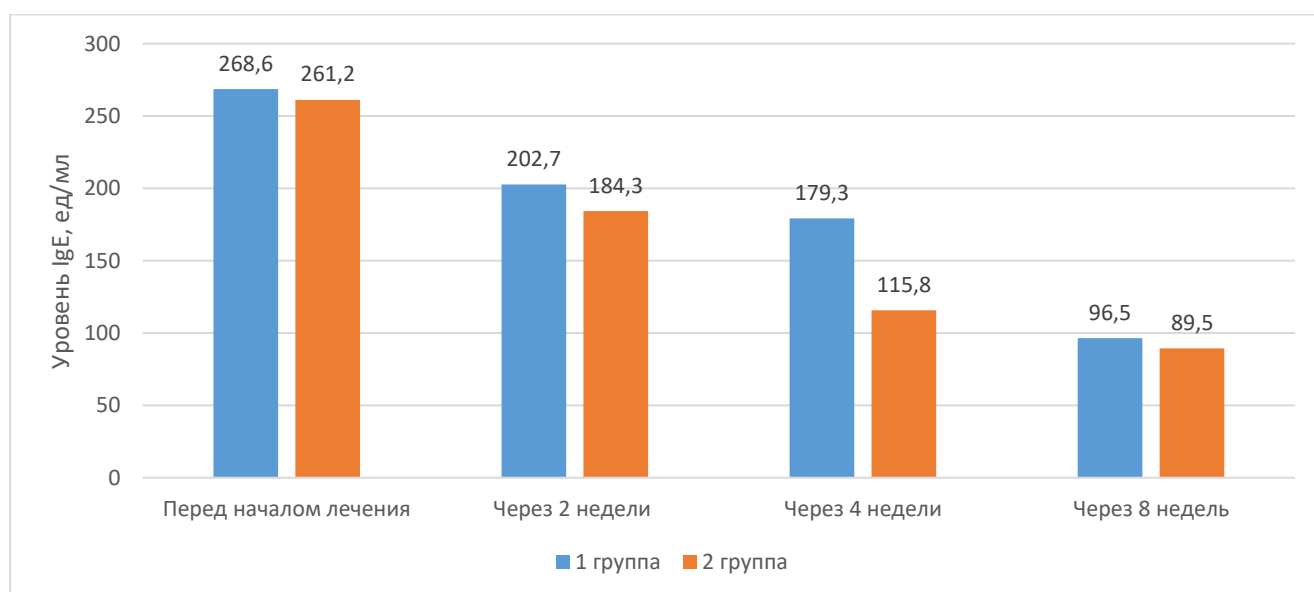


Рисунок 9 – Динамика уровня IgE в крови у пациентов с атопическим дерматитом за период наблюдения 8 недель

Динамика уровня IgE в обеих группах оказалась статистически значимой ($p < 0,01$). Как видно из Рисунка, более низкие значения уровня IgE в крови достигнуты у пациентов второй группы, получавших аброцитиниб в комбинации с УФБ 311 нм.

Таким образом, анализ динамики уровня цитокинов IL-4 и IL-13, а также уровня IgE в сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом показал, что обе схемы терапии обладают иммунологической эффективностью. Однако, при комбинированном лечении аброцитинибом с УФБ 311 нм гораздо быстрее был достигнут клиничко-иммунологический эффект. Динамика уровня IL-4 и IL-13, а также уровня IgE в крови показала, что более низкие уровни их достигаются при комбинированном лечении аброцитинибом с УФБ 311 нм.

3.3. Анализ клинической эффективности

Перед началом исследования у всех участников определяли индексы тяжести течения атопического дерматита – SCORAD, EASI, IGA. Значения индексов SCORAD, EASI и IGA приведены в Таблице 12.

Таблица 12 – Средние значения индексов SCORAD, EASI и IGA перед началом лечения в исследовательских группах

Группа	SCORAD	EASI	IGA
1	53,8±8,9	22,1±3,4	2,8±0,5
2	56,7±8,4	23,4±2,6	2,7±0,6

Таким образом, по средним значениям индексов для определения степени тяжести атопического дерматита участники исследования распределены одинаково.

3.3.1 Динамика индекса SCORAD

Среднее значение показателя индекса SCORAD среди участников исследования на первичном приеме составило 55,3±7,6 баллов, оно располагалось в диапазоне от самого меньшего значения в 41,3 балла до самого высокого значения в 65,2 балла.

Среднее значение показателя индекса SCORAD среди участников исследования второй группы оказалось равным – 53,8±8,9 баллов; у участников исследования второй группы – 56,7±8,4 баллов.

Различия в показателях SCORAD между первой и второй группой были статистически не значимыми ($p > 0,05$). Значение показателя SCORAD в исследовательских группах больных во время первого визита перед началом исследования показана в Таблице 13.

Таблица 13 – Статистическая характеристика индекса SCORAD в исследовательских группах перед началом исследования

Группа	Среднее значение SCORAD	Стандартная ошибка среднего значения	Минимальное значение	Максимальное значение
1	53,8±8,9	1,57	41	64
2	56,7±8,4	1,29	42	65
Всего	55,3±7,6	1,03	41,3	65,7

Через 2 недели от начала лечения средние значения индекса SCORAD уменьшились в обеих группах, состояние пациентов заметно улучшилось.

У пациентов первой группы среднее значение SCORAD составило через две недели от начала терапии 41,3±5,7 баллов, у пациентов второй группы – 39,9±6,1 баллов. Динамика индекса SCORAD в обеих исследовательских группах оказалась статистически значимой с надежностью более 99% ($p < 0,001$, Рисунок 10).

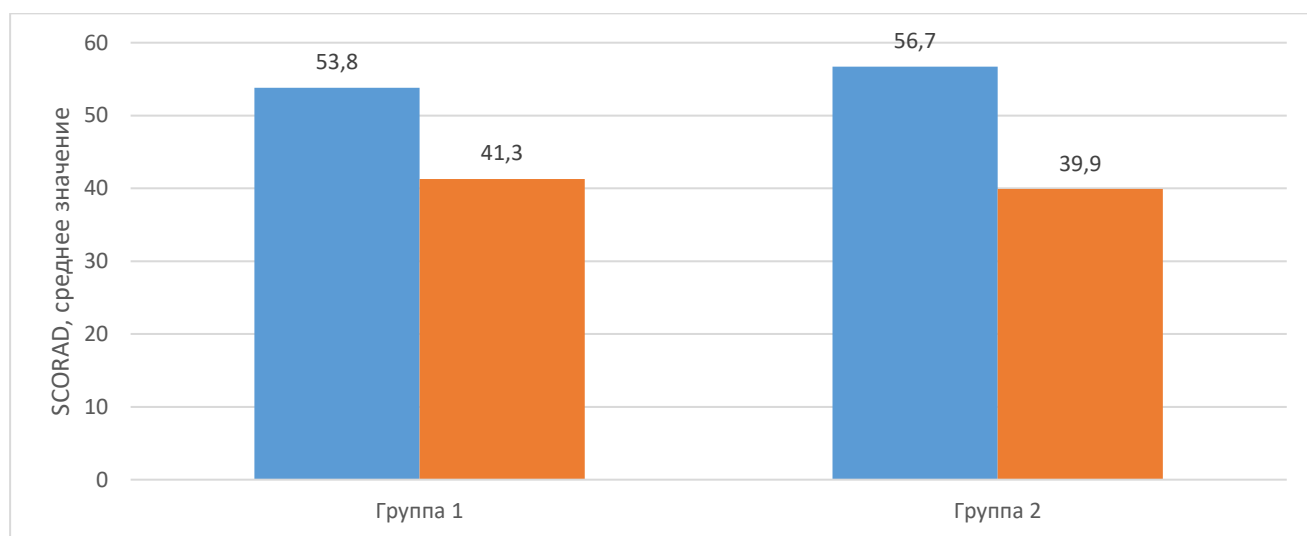


Рисунок 10 – Динамика индекса SCORAD в исследовательских группах через две недели от начала терапии

Различия между группами оказались статистически не значимыми ($p > 0,05$). Минимальное значение индекса в первой исследовательской группе равно 38 баллов, максимальное – 48 баллов. Во второй исследовательской группе

минимальное значение SCORAD составило 36 баллов, максимальное – 43 балла (Таблица 14).

Таблица 14 – Статистическая характеристика индекса SCORAD в исследовательских группах через две недели от начала терапии

Группа	Среднее значение SCORAD	Стандартная ошибка среднего значения	Минимальное значение	Максимальное значение
1	41,3±5,7	1,21	38	48
2	39,9±6,1	1,14	36	43
Всего	40,6±6,2	0,93	37,4	46,7

Через 4 недели от начала терапии показатели индекса SCORAD в обеих исследовательских группах снизились почти в два раза (Рисунок 11).

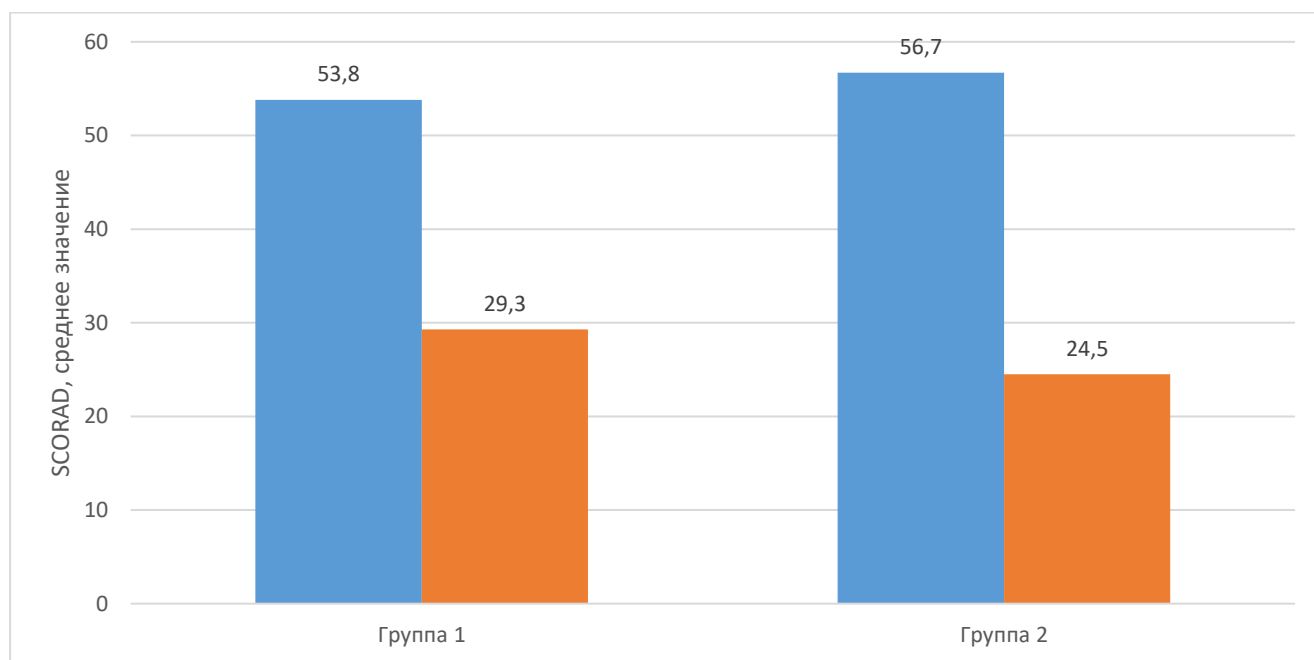


Рисунок 11 – Динамика индекса SCORAD в исследовательских группах через 4 недели от начала терапии

Снижение индекса SCORAD в обеих исследовательских группах было статистически значимым ($p < 0,01$). Среднее значение SCORAD у участников первой группы оказалось равным $29,3 \pm 3,6$ баллам, у участников второй группы –

24,5±4,1 баллам. Анализ показал, что данные результаты статистически значимы при уровне значимости $p < 0,01$.

Наименьшее значение SCORAD среди участников исследования первой группы составило 23 балла, наибольшее – 37 баллов. Во второй исследовательской группе минимальное значение индекса SCORAD было равно 19 баллов, максимальное – 33 балла (Таблица 15).

Таблица 15 – Статистическая характеристика индекса SCORAD в исследовательских группах через четыре недели от начала терапии

Группа	Среднее значение SCORAD	Стандартная ошибка среднего значения	Минимальное значение	Максимальное значение
1	29,3±3,6	0,96	23	37
2	24,5±4,1	0,75	19	33
Всего	26,9±3,8	0,53	22,4	35,8

Через 8 недель среднее значение индекса SCORAD снизилось значительно (Рисунок 12). Отмечалось выраженное улучшение состояния пациентов обеих групп, однако у пациентов второй группы показатели индекса SCORAD оказались ниже.

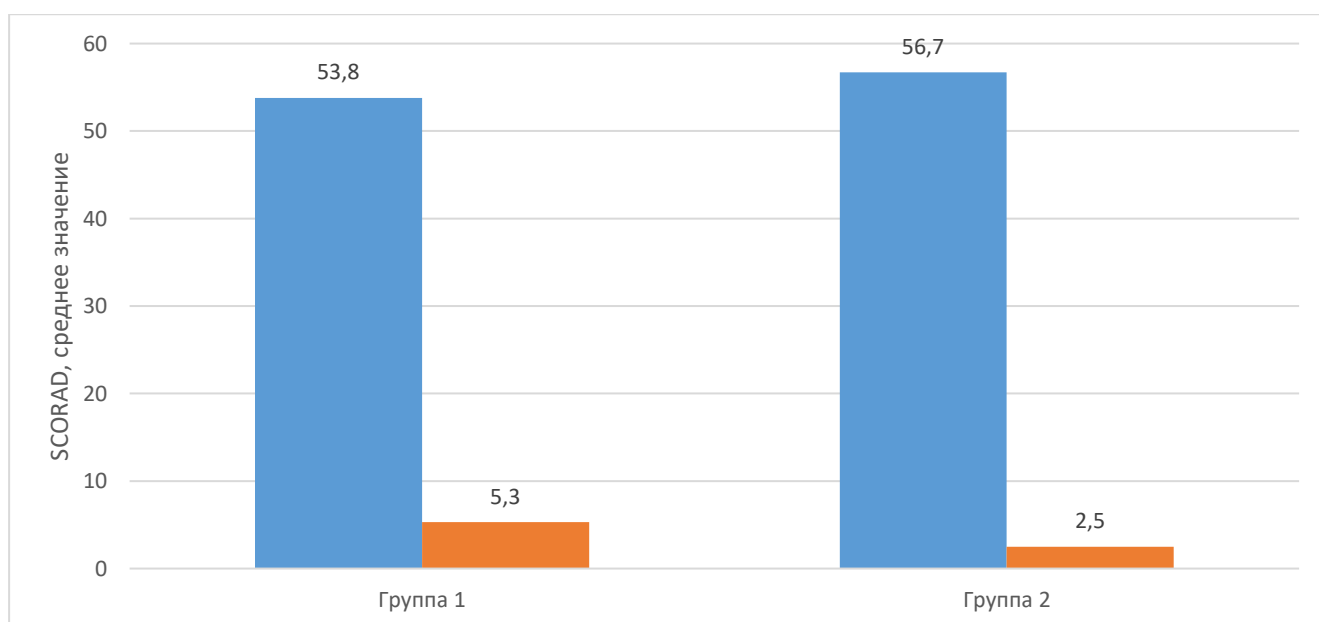


Рисунок 12 – Динамика индекса SCORAD в исследовательских группах через 8 недель

Среди участников исследования обеих групп к концу второго месяца наблюдения и лечения отмечалось улучшение состояния кожных покровов. SCORAD продолжал снижаться в обеих группах. Так, его средний показатель среди участников первой группы составил $5,3 \pm 1,3$ балла, среди участников второй группы – $2,5 \pm 1,4$ балла. Различия оказались статистически значимыми ($p < 0,001$). Минимальное значение индекса SCORAD в первой исследовательской группе оказалось равным 3, максимальное значение – 7 баллов (Таблица 16). Во второй исследовательской группе минимальное значение индекса SCORAD оказалось равным 1 баллу, а максимальное значение – 4 балла.

Таблица 16 – Статистическая характеристика индекса SCORAD в исследовательских группах через восемь недель от начала терапии

Группа	Среднее значение SCORAD	Стандартная ошибка среднего значения	Минимальное значение	Максимальное значение
1	$5,3 \pm 1,3$	0,43	3	7
2	$2,5 \pm 1,4$	1,12	1	4
Всего	$3,9 \pm 1,2$	0,53	2,9	6,1

Обобщенные данные динамики показателя SCORAD в исследовательских группах на протяжении периода наблюдения 8 недель приведены на Рисунке 13.

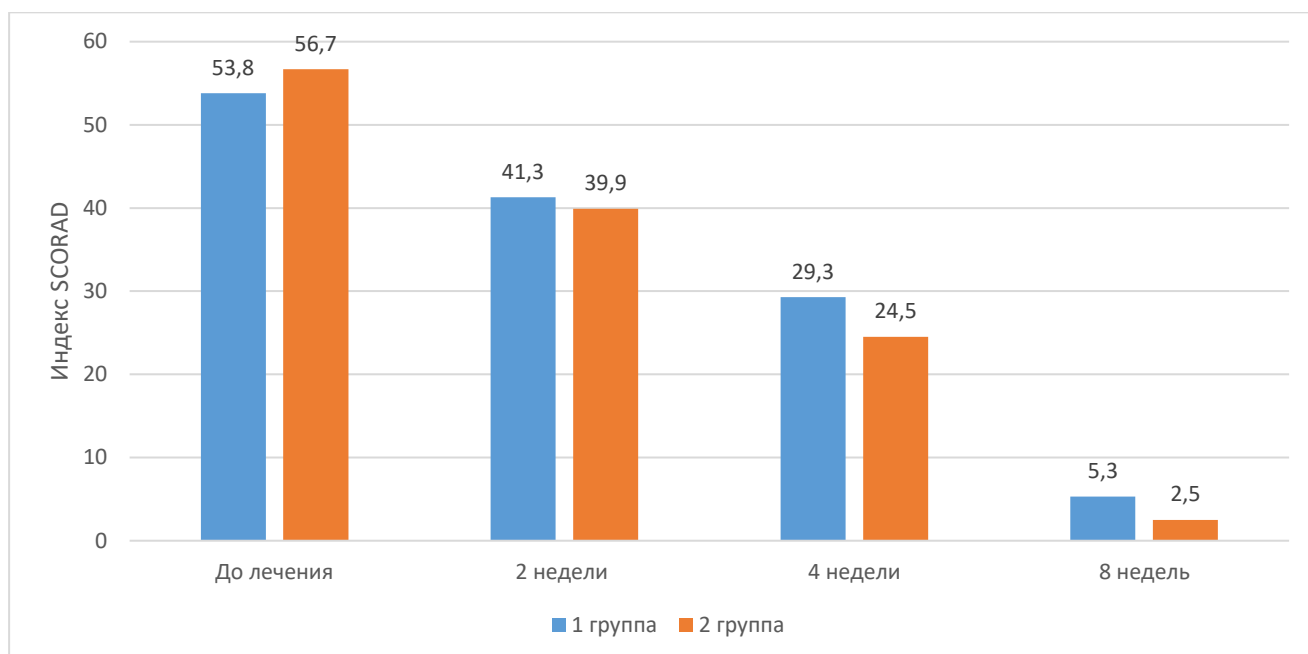


Рисунок 13 – Динамика индекса SCORAD в течение 8 недель наблюдения в исследовательских группах

В обеих группах наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение среднего значения индекса SCORAD за время наблюдения. Во второй исследовательской группе, получавшей комбинированную терапию аброцитиниб и УФБ 311 нм наблюдалось наиболее интенсивное снижение индекса SCORAD с $56,7 \pm 8,4$ баллов до $2,5 \pm 1,4$ балла. В Таблице 17 приведены сводные данные по динамике индекса SCORAD в группах исследования.

Таблица 17 – Статистическая характеристика динамики индекса SCORAD в группах исследования за период наблюдения

Группа	Неделя	Среднее значение индекса SCORAD	Стандартная ошибка среднего значения
1	0	$53,8 \pm 8,9$	1,17
	2	$41,3 \pm 5,7$	
	4	$29,3 \pm 3,6$	
	8	$5,3 \pm 1,3$	
2	0	$56,7 \pm 8,4$	1,12
	2	$39,9 \pm 6,1$	
	4	$24,5 \pm 4,1$	
	8	$2,5 \pm 1,4$	

Приведенные данные свидетельствуют о большей эффективности лечения atopического дерматита комбинированной терапией аброцитиниба с УФБ 311 нм.

3.3.2. Динамика индекса EASI

Исследуя значение индекса EASI у пациентов с atopическим дерматитом при первичном обследовании и в динамике в течение 8 недель наблюдения, установлено, что данный показатель также характеризовался снижением. В начале лечения показатель индекса EASI среди участников исследования первой группы был равным $22,1 \pm 3,4$ балла, среди участников исследования второй группы – $23,4 \pm 2,6$ баллов. Данные результаты были при уровне значимости $p > 0,05$ были статистически не значимыми. Результаты динамики индекса EASI за период наблюдения 8 недель приведен на Рисунке 14.

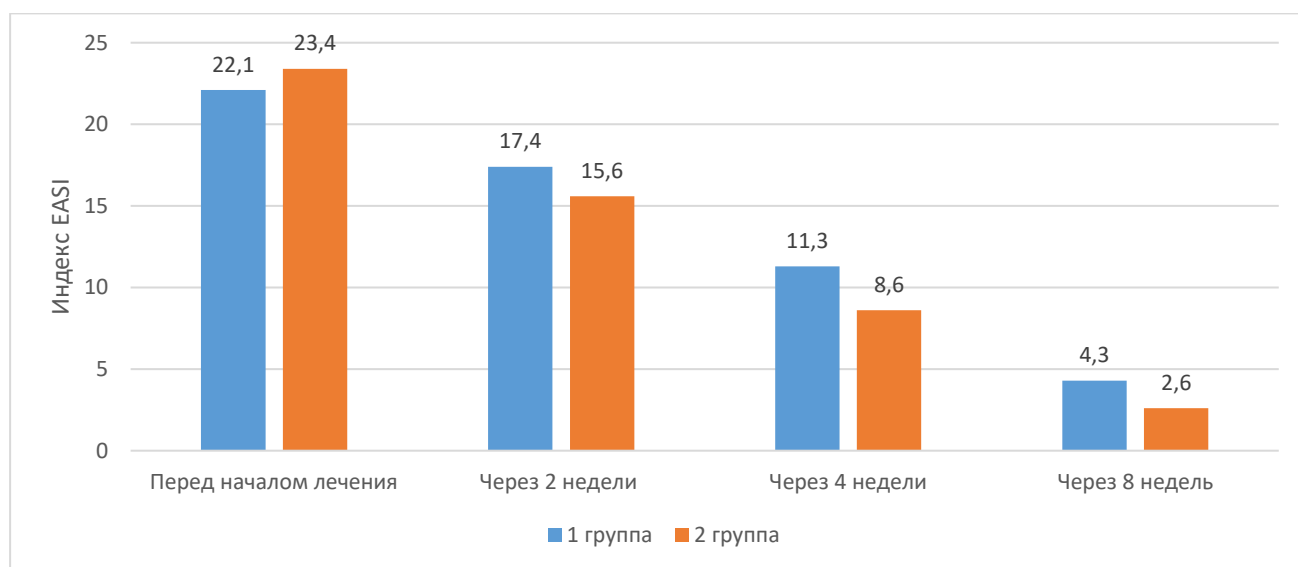


Рисунок 14 – Динамика индекса EASI в группах исследования за период наблюдения 8 недель

Через две недели от начала терапии среднее значение индекса EASI составило в первой исследовательской группе $17,4 \pm 2,8$ баллов. Во второй

исследовательской группе среднее значение составило – $15,6 \pm 1,9$ баллов. Динамика индекса EASI в обеих группах была статистически значимой ($p < 0,05$). Минимальное значение индекса EASI в первой исследовательской группе оказалось равным 14 баллам, максимальное – 21 балл. Среди участников исследования второй группы наименьший показатель EASI был равен 13 баллам, наибольший – 17 баллам.

EASI в исследовательских группах характеризовался умеренным снижением на фоне терапии. Через месяц терапии среди участников первой группы зарегистрировали показатель, равный $11,3 \pm 3,3$ баллам, среди участников второй группы – $8,6 \pm 2,2$ баллам. При этом, при статистическом анализе установили, что данные изменения при уровне значимости $p < 0,01$ являются статистически значимыми. Следует отметить, что показатель индекса EASI в обеих группах характеризовался широкой вариабельностью, его наименьшее значение среди пациентов первой группы был равен 8 баллам, среди пациентов второй группы – 5 баллов. Наибольшее значение данного индекса среди пациентов первой группы было равным 12 баллам, а среди пациентов второй группы – 9 баллов. Так видно, что показатель EASI среди пациентов второй группы ниже.

Сводные данные по динамике индекса EASI в группах исследования за период наблюдения в 8 недель приведены в Таблице 18.

Таблица 18 – Статистическая характеристика динамики индекса EASI в группах исследования за период наблюдения

Группа	Неделя	Среднее значение индекса EASI	Стандартная ошибка среднего значения
1	0	$22,1 \pm 3,4$	1,18
	2	$17,4 \pm 2,8$	
	4	$11,3 \pm 3,3$	
	8	$4,3 \pm 1,3$	
2	0	$23,4 \pm 2,6$	1,11
	2	$15,6 \pm 1,9$	
	4	$8,6 \pm 2,2$	
	8	$2,6 \pm 2,4$	

На 8 неделе отмечалось значительное улучшение показателей индекса EASI у пациентов обеих групп. В первой группе среднее значение индекса EASI составило $4,3 \pm 1,3$ балла. Во второй группе среднее значение индекса EASI составило $2,6 \pm 2,4$ балла. Динамика индекса EASI во второй исследовательской группе оказалась статистически значимой ($p < 0,01$). В первой исследовательской группе динамика индекса была статистически не значимой ($p > 0,05$). Через 2 месяца терапии нами были получены схожие с предыдущими результаты, что позволило установить устойчивое снижение EASI в обеих группах, однако более выраженное снижение наблюдалось во второй группе.

3.3.3. Динамика индекса IGA

Анализируя значения индексов IGA у пациентов с атопическим дерматитом перед началом исследования и в течение 8 недель на фоне терапии установлено, что достигнута хорошая клиническая эффективность по данным индекса IGA. В начале исследования нами были зарегистрированы значения индекса IGA среди участников исследования обеих групп. Так, в результате подсчета показателей установили средний IGA среди участников исследования первой группы $2,8 \pm 0,5$ баллов, среди участников исследования второй группы - $2,7 \pm 0,6$ баллов. Отличия значений показателя IGA перед началом лечения в группах исследования были статистически не значимыми ($p > 0,05$). Минимальное значение индекса IGA в обеих исследовательских группах оказалось 1 балл, максимальное значение индекса – 4 балла. Динамика показателя IGA отражена на Рисунке 15.

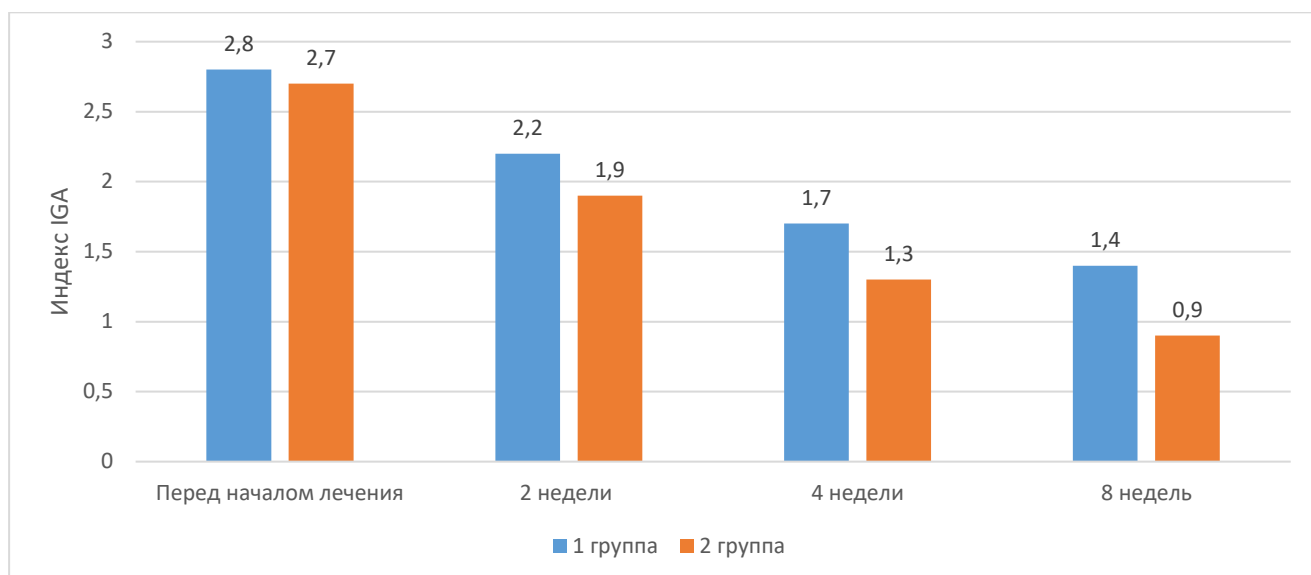


Рисунок 15 – Динамика средних значений индекса IGA в группах исследования за период наблюдения 8 недель

В течение 14 дней лечения в обеих группах отмечился выраженный клинический эффект терапии. Нами установлено снижение индекса IGA среди пациентов обеих групп. Показатель IGA среди участников первой группы снизился с $2,8 \pm 0,5$ баллов до $2,2 \pm 0,4$ баллов. Среди участников исследования второй группы снизился с $2,7 \pm 0,6$ баллов до $1,9 \pm 0,4$ баллов. В первой группе изменения не были статистически значимы ($p > 0,05$). Во второй группе изменения индекса IGA были статистически значимыми, $p < 0,05$ (Таблица 19).

Таблица 19 – Статистическая характеристика динамики индекса IGA в исследовательских группах за период наблюдения 8 недель

Группа	Неделя	Среднее значение индекса IGA	Стандартная ошибка среднего значения
1	0	$2,8 \pm 0,5$	2,61
	2	$2,2 \pm 0,4$	
	4	$1,7 \pm 0,6$	
	8	$1,4 \pm 0,5$	
2	0	$2,7 \pm 0,5$	1,13
	2	$1,9 \pm 0,4$	
	4	$1,3 \pm 0,3$	
	8	$0,9 \pm 0,4$	

Через 4 недели среднее значение индекса IGA в первой исследовательской группе составило $1,7 \pm 0,6$ баллов, во второй исследовательской группе $1,3 \pm 0,3$ баллов, изменения во второй группе были статистически значимы ($p < 0,01$).

Через 8 недель среднее значение индекса IGA оказалось равным в первой исследовательской группе $1,4 \pm 0,5$ баллов, во второй исследовательской группе – $0,9 \pm 0,4$ баллов. Изменения индекса IGA во второй группе пациентов, получавших комбинированную терапию аброцитиниба с УФБ 311 нм оказались статистически значимо выше, чем у пациентов первой группы, получавших монотерапию УФБ-311.

Приводим клинический случай пациента с атопическим дерматитом, получавшего монотерапию аброцитинибом.

Клинический пример № 1

Пациент К., мужчина, 1994 г.р. госпитализирован в ККВБ имени В.А. Рахманова 22.01.2024 г. с жалобами на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, зуд. Диагноз при поступлении «Атопический дерматит».

Анамнез заболевания. Болеет сколько себя помнит. Неоднократно проводилась терапия топическими кортикостероидами, с временным положительным эффектом. Ремиссии после терапии были недолгими, обострения становились более длительными. Поступил в ККВБ им. В.А. Рахманова для комплексного лечения.

Локальный статус при поступлении. Поражения кожи носят характер хронического воспаления. Сыпь локализована симметрично на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей. Представлена очагами гиперемии, эрозиями, чешуйками, эскориациями, отрубевидным шелушением. SCORAD – 43, IGA -3, ДИКЖ - 17. (Рисунок 16).



а
б
Рисунок 16 – Пациент К., диагноз «Атопический дерматит», состояние кожных покровов до назначения терапии: а – лицо, шея; б – грудь, верхние конечности

Результаты общеклинических и биохимических анализов крови и мочи были в пределах референсных значений.

Исследование цитокинового профиля:

IL-4 = 8,7 пг/мл

IL-13 = 41,2 пг/мл

IgE = 271,4 Ед/мл

На основании жалоб больного, анамнеза и клинической картины выставлен диагноз атопический дерматит, средняя степень тяжести. Назначен аброцитиниб в дозировке 200 мг 1 раз в день ежедневно 30 дней, затем 100 мг 1 раз в день ежедневно 30 дней.

Через два месяца после терапии наблюдался значительный регресс кожных проявлений (Рисунок 17).



а



б

Рисунок 17 – Пациент К., диагноз «Атопический дерматит», состояние кожи через 8 недель на фоне терапии: а – лицо, шея; б – грудь, верхние конечности

Исход лечения. Отмечалось снижение интенсивности окраски, рассасывание лихенификации, отсутствие шелушения, субъективно: зуд купирован.

Через 8 недель после терапии SCORAD – 19, IGA – 2, ДИКЖ – 9. Лабораторные показатели также имели тенденцию к снижению: IL-4 = 5,1 пг/мл, IL-13 = 32,5 пг/мл, IgE – 137,2 Ед/мл.

На фоне проведенного лечения состояние пациента через два месяца значительно улучшилось, лечение необходимо продолжить для достижения полной клинической ремиссии.

Ниже приводим клинические случаи пациентов с атопическим дерматитом, получавших комбинированную терапию аброцитиниба по схеме и УФВ-терапию 311 нм.

Клинический пример № 2

Пациент П., 42 года. Состоит на учете у дерматолога с диагнозом атопический дерматит.

Анамнез жизни. Коренной москвич. По профессии мастер машиностроения. Работает в данной сфере более 15 лет. Вредных привычек нет. Проживает с женой и двумя детьми. У матери аллергический ринит. Других аллергических заболеваний у близких родственников не установлено.

Анамнез заболевания. Заболел в возрасте полутора лет. Заболевание протекало с периодами ремиссий и обострений. До 30 лет пользовался мазью Акридерм, с 2021 года отмечает ухудшение кожного процесса. В период с 2021 по 2024 год применялись разные методы терапии согласно клиническим рекомендациям, полной ремиссии достигнуто не было, в связи с чем обратился в ККВБ им. В.А. Рахманова для получения комплексного лечения в условиях стационара.

Жалобы на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, головы, сопровождающиеся выраженным зудом.

Локальный статус. Сыпь хронического воспалительного характера. Высыпания локализуются на коже туловища, верхних и нижних конечностей, головы. Элементы сыпи представлены крупными диффузными эритематозно-сквамозными очагами с нечёткими контурами, симметричным расположением, мелкопластинчатым шелушением на поверхности. SCORAD – 52 балла, IGA – 3 балла, ДИКЖ – 18 (Рисунок 18).



а



б



в

Рисунок 18 – Пациент П., состояние кожи до терапии: а – грудь; б – спина; в – нижние конечности

Уровень IL-4 в сыворотке крови составлял 7,3 пг/мл, уровень IL-13 – 39,7 пг/мл, IgE – 238,3 ед/мл.

Диагноз. На основании жалоб больного, анамнеза и клинической картины выставлен диагноз атопического дерматита тяжёлой степени.

Лечение. Назначена комбинированная терапия УФБ-311 нм с аброцитинибом. УФБ-311 нм проводилась по методике четырёхразового облучения в неделю с начальной дозой излучения 0,1 Дж/см². Аброцитиниб назначался в дозировке 200 мг каждый день в течение 1 месяца с последующим переходом на 100 мг в день, также в течение 1 месяца.

Исход лечения. Через месяц терапии наблюдался значительный регресс кожных проявлений (Рисунок 19): значительное снижение интенсивности окраски кожных покровов, отсутствие шелушения и процессов лихенификации. Зуд купирован, состояние больного улучшилось. Индекс SCORAD уменьшился в 2,2 раза, и составил 21 балл, IGA – 2 балла.

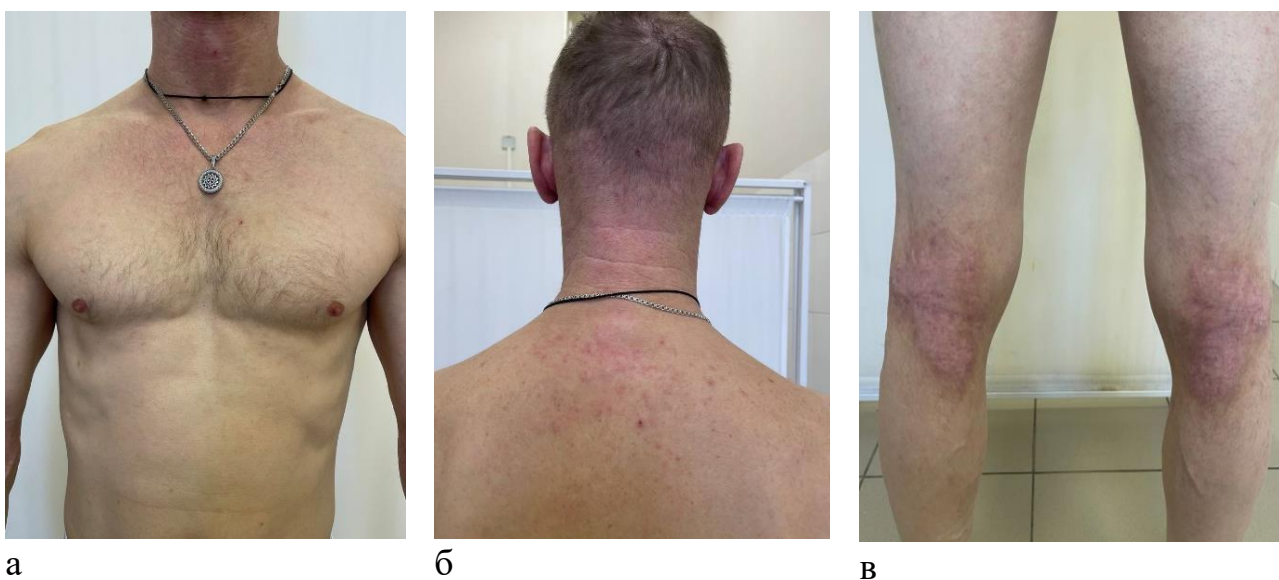


Рисунок 19 – Пациент П., диагноз «Атопический дерматит», состояние кожи через 4 недели на фоне терапии: а – шея и спина спереди; б – шея и спина сзади; в – нижние конечности

Уровень IL-4 к 4 неделе терапии составлял 4,5 пг/мл, уровень IL-13 – 30,2 пг/мл, уровень IgE – 116,7 ед/мл.

Через 8 недель терапии отмечается выраженный регресс клинических признаков заболевания, состояние пациента значительно улучшилось: SCORAD 2 балла, IGA – 1 балл, ДИКЖ – 1 балл.

Уровень IL-4 в сыворотке крови составил 3,2 пг/мл, уровень IL-13 – 24,8 пг/мл, IgE – 89,7 ед/мл.

Пациент полностью удовлетворен эффективностью терапии.

На фоне комбинированной терапии аброцитиниба с УФБ 311 нм у пациента П. отмечается значительное улучшение состояния кожных покровов уже через 4 недели терапии. Побочных эффектов на фоне терапии за это время не наблюдалось. Достигнуты хорошие результаты в показателях крови в виде снижения уровня цитокинов IL-4 и IL-13, а также уровня IgE. Больной продолжает терапию согласно схеме.

Клинический пример №3

Пациент Ч., мужчина, 1984 года рождения, госпитализирован в ККВБ им. В.А.Рахманова 12.12.2023 года с жалобами на высыпания в области локтевых сгибов, на шее, области груди, сопровождающиеся зудом. Диагноз при поступлении «Атопический дерматит».

Анамнез. Считает себя больным последние 3-4 года, когда начал отмечать появление упорных воспалительных очагов в паховых областях, в области кистей, ягодиц, тыльных поверхностей стоп. Хотя прежде такие высыпания изредка возникали, они носили кратковременный и слабовыраженный характер, не приводя больного к врачу. После проведения фототерапии в медицинском центре было зарегистрировано обострение с поражением кожи груди, спины (фототип - I по Фицпатрику). В последствии высыпания распространились на другие участки кожи. Проводилось лечение натрий тиосульфатом, озонированным раствором натрия хлорида, местное применение дермовейта со слабовыраженным положительным эффектом и ремиссией, не превышающей 2 месяцев. В 2022 году наблюдался в

ККВБ им. В.А.Рахманова. Была проведена стандартная терапия с местным применением тетрадерма, дермовейта, тридерма с кратковременным эффектом. В дальнейшем неоднократно наблюдался и получал лечение в разных клиниках (дексаметазон, преднизолон, антибиотики, антигистамины, системная кислородо-озоновая терапия), наступающие частичные ремиссии были непродолжительными. При поступлении 12.12.2023 года физиотерапевтом клиники была назначена пробная фототерапия (УФБ-311 нм, 15 секунд), приведшая к обострению кожного процесса в виде увеличения яркости окраски высыпаний, появления шелушения, сухости и усиления зуда.

Из семейного аллергологического анамнеза выявлена пищевая аллергия у матери больного.

Status localis при поступлении: Поражение кожи хронического воспалительного характера. Высыпания обильные, островоспалительные, с локализацией на коже подмышечных впадин, шеи, в области локтевых сгибов, груди и живота. На фоне инфильтрированной островоспалительной кожи указанных областей высыпания представлены диффузными эритематозными очагами. Дифференцировались папулезные высыпания с корочками. Также, имеются точечные и линейные эксфолиации, неглубокие трещины и точечные эрозии на поверхности с покрытием желто-коричневыми корками. На коже в области локтевых сгибов, вокруг шеи имеются очаги лихенификации с шелушением на поверхности. Дермографизм на видимо неизменной коже белый. Субъективно беспокоит сильный зуд в очагах поражения. SCORAD – 58, IGA – 3 балла, ДИКЖ – 19 (Рисунок 20).



а

в

Рисунок 20 – Пациент Ч., диагноз «Атопический дерматит», состояние кожи до назначения терапии; а – шея, грудь; в – задняя поверхность шеи

Уровень IL-4 в сыворотке крови составлял 7,9 пг/мл, уровень IL-13 – 42,3 пг/мл, IgE – 242,3 ед/мл.

На основании жалоб больного, анамнеза и клинической картины выставлен диагноз атопический дерматит, тяжелая степень.

Лечение. С учетом тяжести и распространенности воспалительного процесса, резистентности к проводимой ранее терапии, снижения качества жизни, назначена комбинированная терапия УФБ-311 нм с аброцитинибом. УФБ-311 нм проводилась по методике четырехразового облучения в неделю с начальной дозой излучения 0,1 Дж/см². Аброцитиниб назначался в дозировке 200 мг каждый день в течение 1 месяца с последующим переходом на 100 мг в день, также в течение 1 месяца.

Исход и результаты последующего наблюдения. Через месяц терапии наблюдался значительный регресс кожных проявлений (Рисунок 21): значительное снижение интенсивности окраски кожных покровов, отсутствие шелушения и процессов лихенификации. Зуд купирован, состояние больного улучшилось. Индекс SCORAD уменьшился в 2,3 раза, и составил 20 баллов, IGA – 1 балл.



а

б

Рисунок 21 – Пациент Ч., состояние кожи на фоне комбинированной терапии через 1 месяц: а – шея, грудь; б – задняя поверхность шеи

Уровень IL-4 в сыворотке крови составил 3,1 пг/мл, уровень IL-13 – 25,9 пг/мл, IgE – 88,6 ед/мл.

Пациент полностью удовлетворен эффективностью терапии.

Таким образом, динамика индексов SCORAD, IGA показала более высокую эффективность комбинированного лечения аброцитинибом с УФБ-терапией 311 нм, чем только УФБ-311. На примере клинических случаев показано, что комбинированная терапия аброцитиниба с УФБ-терапией 311 нм позволяет достичь клинической ремиссии в более короткие сроки.

3.4. Анализ клинической безопасности

Переносимость терапии у пациентов групп исследования была хорошей. Только у 6 (12%) пациентов второй исследовательской группы отмечались кратковременные побочные эффекты, которые купировались самостоятельно или медикаментозно. Фотодерматит был зафиксирован в одном случае – 2 %, головная боль и субфебрильная температура в двух случаях – 4%, диарея в одном случае – 1%.

У пациентов первой группы отмечались такие побочные эффекты, как тошнота у 1 (2%) пациента, головная боль у 3 (6%) пациентов, герпетическая инфекция на губах у 1 (2%) пациента. Побочные эффекты от терапии, наблюдаемые в обеих группах, приведены на Рисунке 22.

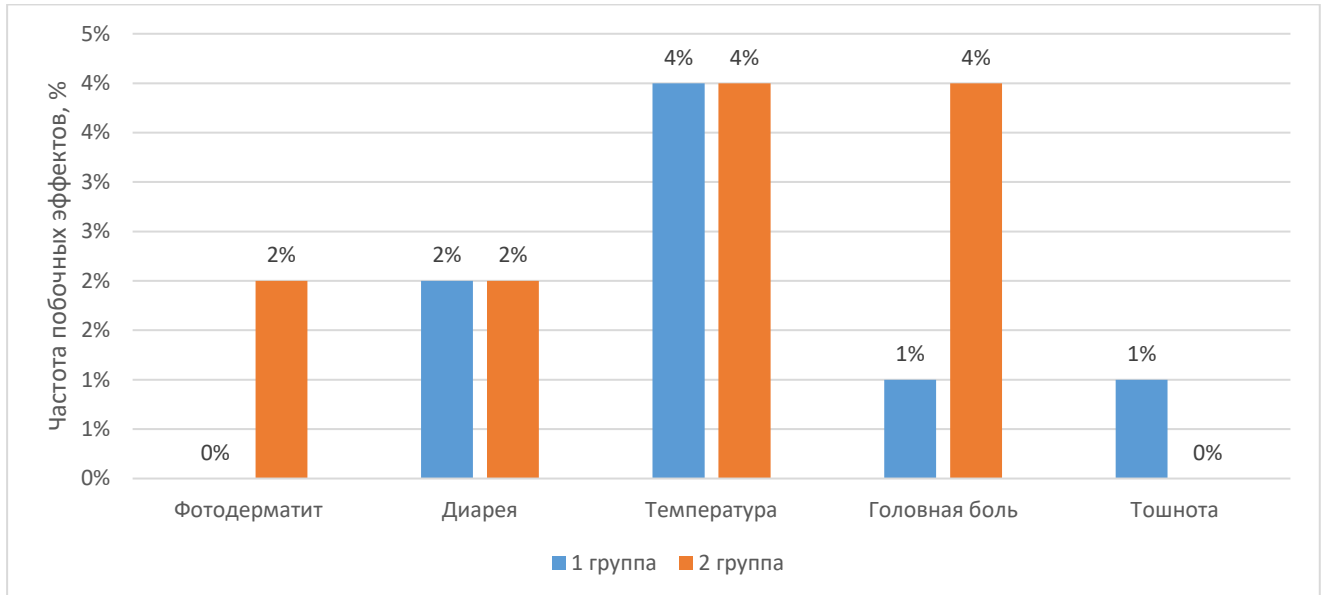


Рисунок 22 – Побочные эффекты от терапии, наблюдаемые в обеих группах исследования (%)

Таким образом, учитывая минимальное количество побочных эффектов и нежелательных явлений на фоне комбинированной терапии аброцитинибом с УФБ 311 нм, можно сделать вывод о безопасности данной схемы терапии. Лечение легко переносилось пациентами, они охотно посещали сеансы фототерапии и к концу периода наблюдения достигнуты хорошие клинические результаты.

3.5. Оценка качества жизни пациентов с атопическим дерматитом

Для оценки качества жизни пациентов с атопическим дерматитом, все участники исследования до, в процессе терапии и после лечения заполняли анкеты-опросники Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) [20].

Исследование показало, что заболевание значительно снижает качество жизни больных. В начале исследования значение ДИКЖ среди участников исследования первой группы было равно $24,8 \pm 2,4$ баллов. В процессе лечения через 4 недели значение ДИКЖ составило в первой группе $14,2 \pm 2,7$ баллов, через 8 недель $7,2 \pm 3,3$ баллов ($p < 0,01$). Во второй группе в начале лечения ДИКЖ был равен $25,6 \pm 3,1$ баллов, через 4 недели значение ДИКЖ составило $13,1 \pm 2,5$ баллов, через 8 недель – $3,6 \pm 2,8$ баллов ($p < 0,01$), что являлось статистически значимым и соответствовало выраженному улучшению качества жизни пациентов (Рисунок 23).

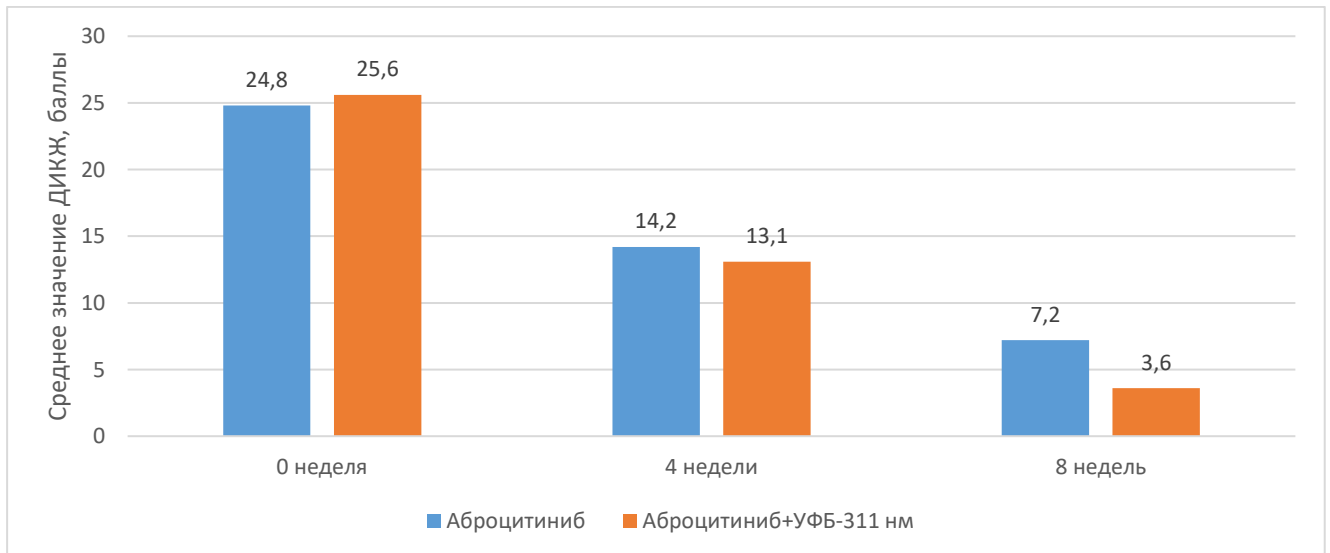


Рисунок 23 –Динамика показателей ДИКЖ у пациентов с атопическим дерматитом обеих исследовательских групп

Таким образом, установлено выраженное улучшение качества жизни пациентов, получавших комбинированную терапию аброцитиниба и УФБ 311 нм. Среди участников исследования второй группы снижение показателя ДИКЖ

составило на 87,1%, а среди участников исследования первой группы - 69,2%. Эти результаты подтверждаются также улучшением общего состояния пациентов и уменьшением сыпи и зуда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит всегда привлекал внимание медицинского сообщества, как он это делает и все последние десятилетия. Заболевание характеризуется неуклонным ростом и регистрируется повсеместно. Если раньше данная патология считалась преимущественно детской, то сегодня все больше внимания обращается на взрослых больных. Распространенность атопического дерматита среди взрослого населения варьирует, по данным различных источников, от 1-3 до 8% в некоторых популяциях. Распространенность заболевания среди детского населения составляет около 20%, в некоторых популяциях достигая до 40% [50]. В связи с тем, что территориальная распространенность атопического дерматита значительно различается, изучение факторов риска, методов профилактики и лечения атопического дерматита остается актуальной задачей современной медицины.

Первые признаки заболевания, как правило, проявляются в детском возрасте. Часто атопический дерматит становится первым признаком проявления атопии в детском возрасте, с последующей возможностью реализации клинических проявлений респираторной аллергии. Согласно исследованиям, у 29,5% детей с атопическим дерматитом в возрасте 6 лет и старше имеется сопутствующая бронхиальная астма [3, 64, 127]. Аллергический ринит диагностирован у 48,4% больных атопическим дерматитом [20].

Как показывают исследования, атопический дерматит имеет наследственную предрасположенность. При наличии близких родственников с атопией в анамнезе, риск развития атопических заболеваний возрастает. Триггерными факторами могут быть пищевые, ингаляционные, бактериальные, вирусные, грибковые инвазии, стрессы, лекарственные аллергены, сезонные и климатические факторы [104]. С алиментарной аллергией [45] связаны около 35% всех форм атопического дерматита. Как правило, алиментарная аллергия свойственна детям раннего

возраста [66]. По мере роста ребенка к пищевой аллергии присоединяются другие виды аллергенов (инфекционные, аэроаллергены). Чаще всего у пациентов с атопическим дерматитом отмечается непереносимость белка коровьего молока, куриных яиц, злаковых культур.

Тем не менее, наличие только лишь генетической предрасположенности не приводит к развитию атопического дерматита. Согласно мнению ученых, для развития атопического дерматита необходимо взаимодействие между генетическими, иммунными и внешними факторами. Патопфизиология атопического дерматита сложна и включает в себя нарушение эпидермального барьера, изменения в микробиоме кожи и дисрегуляцию иммунной системы [79].

При атопическом дерматите эпидермальный барьер нарушается, отчасти из-за мутаций в гене, кодирующем филаггрин, который необходим для формирования кожного барьера и увлажнения, так как он объединяет кератиновые волокна в кератиноцитах и способствует расщеплению на естественные увлажняющие факторы. Дефицит или нарушение функции филаггрина приводит к повышенной проницаемости кожи и снижению способности удерживать влагу. Эти явления способствуют более легкому проникновению аллергенов, раздражителей и патогенов, что приводит к воспалительным реакциям.

В основе патологических процессов лежит нарушение иммунных реакций в виде дисбаланса Th1/Th2-лимфоцитов с преобладанием Th2-лимфоцитов. Это приводит к выработке провоспалительных цитокинов и повышению IgE в крови, что обеспечивает развитие воспалительных процессов в кожных покровах [87].

Ключевую роль в развитии атопического дерматита, а также других заболеваний аллергической природы, занимают IL-4, IL-13 и IgE. IL-4 играет важную роль в воспалении, дисфункции эпидермального барьера, зуде и восприимчивости к инфекции при атопическом дерматите. Роль IL-4 и IL-13 подтверждается и клиническими исследованиями, которые указывают на благоприятное влияние препаратов, ингибирующих эти цитокины, на купирование кожных симптомов атопического дерматита. Оказалось, что IL-4 и IL-13 связывают

сигнальный путь JAK/STAT за счет общей α -субъединицы рецептора IL-4 - IL-4Ra. Еще одной важной способностью IL-4, IL-13 и других цитокинов, является активация сенсорных нейронов, поэтому их часто рассматривают как мощные проуритогены [88].

Было установлено, что при IgE-зависимом atopическом дерматите важную роль играет находящийся на поверхности клеток Fc-рецептор (FcεRI) IgE. С открытием этих рецепторов появилась возможность судить об уровне аллергенов в крови, которые могут, взаимодействуя с эффекторной клеткой, вызывать аллергические воспалительные реакции.

В результате ряда исследований показано, что при atopическом дерматите страдает не только кожа, но и другие органы и системы. Раннее начало atopического дерматита часто сопряжено с дисфункцией желудочно-кишечного тракта. В ряде исследований atopический дерматит и заболевания пищеварительной системы описываются как коморбидные патологии [102], что говорит о тесной связи этих патологий и их влиянии друг на друга.

Атопический дерматит имеет возрастные особенности течения. различают младенческий, дебют которого состоялся в 2-3 месяца жизни ребенка, детский, подростковый и взрослый atopический дерматит [104].

Актуальность проведенного исследования объясняется ростом заболеваемости atopическим дерматитом не только среди детского населения, но и среди лиц трудоспособного возраста, повышением доли пациентов с тяжелой степенью и рефрактерной формой дерматоза, резистентных к различным видам терапии, что влияет на качество жизни и, соответственно, социально-экономический статус больных [3].

Перспективным в лечении atopического дерматита в настоящее время является применение малых молекул [41] - ингибиторов янус-киназ, препаратов нового класса, имеющие малый молекулярный вес. Препараты обладают способностью проникать внутрь клетки и целенаправленно блокировать передачу сигналов от провоспалительных цитокинов к ядрам клеток.

Препараты обладают широким профилем эффективности и безопасности, а также простотой применения преимущественно перорально. Ярким представителем данного класса является аброцитиниб, применяемый в настоящее время для лечения атопического дерматита средней тяжести и тяжелого течения при отсутствии эффекта от предыдущего лечения.

Согласно результатам многих исследований, хорошо зарекомендовали себя в лечении дерматозов физиотерапевтические методы. Из них при атопическом дерматите обладает высокой эффективностью и безопасностью фототерапия УФБ-311 нм. Суть метода состоит в контролируемом воздействии на кожу излучения, которое включает ультрафиолетовую часть электромагнитного спектра. При УФБ-терапии 311 нм применяются ультрафиолетовые лучи спектра Б без использования фотосенсибилизаторов [105, 124].

УФБ-311 нм оказывает пролиферативное действие на клетки кожных покровов, восстанавливает поврежденные клеточные элементы, восстанавливает целостность эпидермиса. Кроме того, УФБ-терапия может оказывать системное иммуномодулирующее действие, повышая активность естественных киллеров, реакции цитокинов, лимфопролиферативную активность.

На основании вышеизложенного, целью нашего исследования явилось изучение эффективности и безопасности при атопическом дерматите комбинированной терапии аброцитинибом и УФБ-терапией 311 нм с учетом [41] клинических проявлений заболевания, динамики лабораторных показателей, а также с учетом цитокинового профиля.

Под нашим наблюдением находилось 50 пациентов в возрасте 18-60 лет, из них 28 (56%) мужчин и 22 (44%) женщин, с небольшим преобладанием мужчин ($\chi^2 = 3,12$, OR = 2,97, Q = 0,27, $p < 0,05$).

Изучение наследственности позволило выявить, что у большинства участников исследования имелся отягощенный семейный анамнез по атопическому дерматиту. Так, у 18 (36%) участников исследования имелись

аллергические заболевания у матери, у 6 (12%) атопические заболевания у отцов, у 14 (28%) отмечались аллергические заболевания у обоих родителей.

При тщательном сборе анамнеза установлено, что 39 (78%) участников исследования получали смешанное вскармливание на первом году жизни, а 24 (48%) участника исследования и вовсе находились на искусственном кормлении. Вредные привычки в виде курения и/или злоупотребления спиртными напитками отмечали 14 (28%) участников исследования.

Длительность течения заболевания на момент проведения исследования составила в среднем $21,29 \pm 2,35$ лет (от 3 до 14 лет); у 35 (70%) пациентов длительность атопического дерматита составляла более 18 лет. Средний возраст дебюта атопического дерматита в обеих группах был близок – $6,3 \pm 0,6$ лет ($p > 0,05$). Дебют атопического дерматита состоялся в возрасте от 1 до 5 лет ($1,3 \pm 3,19$) у 26 (60%) участников исследования, у 24 (40%) участников исследования дебют атопического дерматита отмечается в более старшем возрасте. В среднем количество рецидивов в год – $3,2 \pm 0,4$. У 43 (86%) больных отмечалось по 2-3 рецидива в течение года.

У 27 (54%) участников исследования была средняя степень, у 23 (46%) участников исследования – тяжелая степень атопического дерматита. 39 (78%) участников исследования тяжело переносили периоды смены погоды и сезонные колебания погодных условий. У 34 (68%) участников исследования отмечается обострение заболевания в осенне-зимний период. Остальные 16 (32%) участников исследования чувствовали улучшение в весенне-летний период. У 14 (28%) участников исследования заболеваний носило непрерывно-рецидивирующий характер. У 21 (42%) участника исследования была установлена связь обострений атопического дерматита с бытовыми аллергенами. Частые инфекционные заболевания в анамнезе имелись у 16 (32%) участников исследования, что приводит к снижению защитных сил организма. Частые инфекционные заболевания в анамнезе имелись у 16 (32%) участников исследования, что приводит к снижению защитных сил организма. Медикаментозную терапию по поводу сопутствующих

заболеваний получали или получают 38 (76%) пациентов. Частые стрессовые факторы в анамнезе отмечались у 7 (14%) участников исследования, что также является одним из факторов риска развития атопического дерматита.

Перед началом исследования у всех участников исследования определили индексы тяжести атопического дерматита: SCORAD, EASI и IGA. Среднее значение SCORAD составило $55,6 \pm 7,4$, среднее значение EASI – $22,9 \pm 2,8$, среднее значение IGA – $2,7 \pm 0,5$.

У большинства пациентов имелась сопутствующая патология в стадии ремиссии. Преобладали заболевания пищеварительной системы, в частности, хронический гастрит у 70%, панкреатит у 66%, холецистит у 32%. Сердечно-сосудистые заболевания встречались в меньшей степени: гипертоническая болезнь у 38%, ишемическая болезнь у 32%, аритмии у 6%. У части пациентов отмечался сахарный диабет – 18%, тонзиллитом хроническим страдали 8%, синуситом – 16%. Кроме того, остеоартроз был в анамнезе 26%, артриты 18%, железодефицитная анемия – 6%. Исследование показало, что пациенты с атопическим дерматитом чаще всего страдают гастритом, панкреатитом, гипертонической болезнью, однако связь этих заболеваний с атопическим дерматитом не прослеживается.

Как известно, для атопического дерматита характерно наличие у пациентов других иммуновоспалительных коморбидных заболеваний. Для больных атопическим дерматитом характерна коморбидность. Так, среди участников исследования отмечались такие коморбидные заболевания, как аллергический ринит, конъюнктивит, бронхиальная астма, очаговая алопеция, целиакия. Диагностика их не вызывает трудности, а клиническая картина чаще всего классическая. Так, в первой группе были установлены такие формы коморбидных состояний: аллергический ринит – 28%, конъюнктивит – 14 %, бронхиальная астма – 14%, очаговая алопеция – 2%, целиакия – 4% пациентов. Во второй группе встречались ринит у 26%, конъюнктивит у 10%, бронхиальная астма у 10%, очаговая алопеция у 8%, целиакия у 6% пациентов.

На момент начала исследования все 50 пациентов находились в стадии обострения атопического дерматита. У 21 (42%) участника исследования была диагностирована эритематозно-сквамозная форма атопического дерматита. У 29 (58%) участников исследования отмечалась эритематозно-сквамозная с лихенификацией форма атопического дерматита. Очаги атопического дерматита располагались на лице и шее у 12 (24%) участников исследования, на коже верхних конечностей у 33 (66%) участников исследования, на туловище у 15 (30%) участников исследования, на нижних конечностях у 22 (44%) участников исследования.

Все участники исследования ранее неоднократно лечились стационарно и амбулаторно. Со временем было отмечено снижение эффективности проводимых мероприятий, в связи с чем возникла необходимость в подборе других методов терапии.

Следующей задачей данного исследования являлось оценка клинической эффективности комбинированной методики лечения больных атопическим дерматитом с применением аброцитиниба и УФБ 311 нм.

Все пациенты были распределены на две исследовательские группы. Распределение участников исследования по группам проводилось методом случайных чисел на равное количество. Пациенты первой исследовательской группы получали УФБ-терапию по методике 4-разового облучения в неделю [44]. Начальная доза облучения $0,1 \text{ Дж/см}^2$. Максимальная доза облучения – $1,5 - 3,7 \text{ Дж/см}^2$. Общий курс терапии – 19-26 сеансов облучения. Общая кумулятивная доза $35,3 \pm 5,9 \text{ Дж/см}^2$. Пациенты второй исследовательской группы получали комбинированную терапию аброцитиниба с УФБ-терапией 311 нм. Аброцитиниб по схеме 200 мг один раз в день 4 недели с переходом на дозировку 100 мг один раз в день еще 4 недели [3].

Перед началом исследования среднее значение SCORAD среди участников исследования первой группы составляло $53,8 \pm 8,9$, среди участников второй исследовательской группы - $56,7 \pm 8,4$. EASI среди участников первой

исследовательской группы составляло $22,1 \pm 3,4$, среди участников второй группы – $23,4 \pm 2,6$. Среднее значение IGA среди участников первой группы составляло $2,8 \pm 0,5$, среди участников второй группы – $2,7 \pm 0,6$.

В обеих группах наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение среднего значения индекса SCORAD за время наблюдения 8 недель. Во второй исследовательской группе, получавшей комбинированную терапию аброцитиниб и УФБ 311 нм наблюдалось наиболее интенсивное снижение индекса SCORAD с $56,7 \pm 8,4$ баллов до $2,5 \pm 1,4$ балла.

На 8 неделе отмечалось значительное улучшение показателей индекса EASI у пациентов обеих групп. В первой группе среднее значение индекса EASI составило $4,3 \pm 1,3$ балла. Во второй группе среднее значение индекса EASI составило $2,6 \pm 2,4$ балла. Динамика индекса EASI во второй исследовательской группе оказалась статистически значимой ($p < 0,01$). В первой исследовательской группе динамика индекса была статистически не значимой ($p > 0,05$).

За период наблюдения 8 недель среднее значение индекса IGA оказалось равным в первой исследовательской группе $1,4 \pm 0,5$ баллов, во второй исследовательской группе – $0,9 \pm 0,4$ баллов. Изменения индекса IGA во второй группе пациентов, получавших комбинированную терапию аброцитиниба с УФБ 311 нм оказались статистически значимо выше, чем у пациентов первой группы ($p < 0,01$).

На примере клинических случаев, приведенных в исследовательской работе показана клиническая эффективность изучаемых методов лечения. Пациенты, получающие комбинированную терапию аброцитиниба с УФБ-терапией 311 нм значительно быстрее достигают клинической ремиссии.

Следующей задачей данного исследования было оценить динамику лабораторных показателей на фоне комбинированной терапии аброцитинибом и УФБ-терапии 311 нм.

Перед началом исследования в одном случае среди участника исследования первой группы (2%) и двух случаях среди участников исследования второй группы

(4%) выявлен низкий гемоглобин. Высокий уровень лейкоцитов был диагностирован в трех случаях среди участников исследования (6%) первой группы и в трех случаях среди участников исследований второй группы (6%). В двух случаях среди участников исследования первой группы было диагностировано повышение уровня лимфоцитов в крови (4%). Также были выявлены изменения нормальных значений уровня эозинофилов в крови в сторону их увеличения: в семи случаях среди участников исследования первой группы (14%) и в пяти случаях среди участников исследований второй группы (10%). Ни у одного из участников исследования первой группы не было выявлено отклонений от нормальных значений в уровне тромбоцитов, однако в трех случаях среди участников исследования второй группы было выявлено высокое значение уровня тромбоцитов в крови – 6%. У большинства участников исследования обеих групп скорость оседания эритроцитов (СОЭ) была в пределах референсных значений, только у двоих участников исследования первой группы было выявлено повышение – 4%.

Биохимические анализы крови участников исследования были без выраженных патологических изменений. Исследование показало, что 10 участников первой группы имели высокие уровни глюкозы натощак – 20%. Однако дальнейшее исследование не подтвердило наличие у пациентов сахарного диабета и высоких уровней глюкозы в крови. У 9 участников исследования данной группы также была диагностирована умеренная гиперхолестеринемия – 18%. Биохимический анализ крови участников второй исследовательской группы показал высокие уровни глюкозы в 6 случаях – 12%. Среди участников исследования второй группы была диагностирована гиперхолестеринемия в 6 случаях – 12%.

После 8 недель терапии повторные исследования анализов крови не выявили статистически значимых изменений у пациентов обеих групп. Все исследованные показатели общего и биохимического анализов крови были в пределах допустимых значений в обеих группах.

Таким образом, было установлена хорошая переносимость проводимой терапии. У пациентов обеих групп не было выявлено статистически значимых изменений в анализах крови. Все исследованные показатели общего и биохимического анализов крови были в пределах допустимых значений в обеих группах.

Одной из задач настоящего исследования является определение динамики уровня цитокинов у взрослых пациентов с атопическим дерматитом на фоне терапии. С этой целью определяли концентраций сывороточных уровней IL-4 и IL-13, а также уровень IgE в крови участников исследования. Перед началом исследования среднее значение IL-4 в первой исследовательской группе было равно $8,9 \pm 2,1$ пг/мл, во второй исследовательской группе – $9,2 \pm 1,9$ пг/мл. Разница между группами была статистически не значимой ($p > 0,05$). Через 8 недель на фоне терапии в первой исследовательской группе среднее значение IL-4 составляло $3,8 \pm 1,5$, во второй исследовательской группе – $3,2 \pm 1,4$ ($p < 0,01$), разница между группами оказалась статистически значимой.

Перед началом исследования среднее значение уровня IL-13 в крови оказалось $42,5 \pm 1,9$ пг/мл в первой исследовательской группе и $43,9 \pm 2,6$ пг/мл во второй исследовательской группе. Разница между группами была статистически не значимой ($p > 0,05$). Через 8 недель среднее значение IL-13 в первой группе оказалось равным $31,2 \pm 1,7$ пг/мл ($p < 0,05$), во второй группе - $24,2 \pm 1,9$ пг/мл ($p < 0,001$).

Уровень IL-13 статистически значимо ниже оказался во второй исследовательской группе, получавшей комбинированную терапию аброцитиниба с УФБ 311 нм. В первой исследовательской группе среднее значение уровня IL-13 находится выше уровня референсных значений, во второй группе среднее значение уровня IL-13 находится в пределах референсных значений.

Среднее значение уровня IgE в сыворотке крови участников исследования обеих групп перед началом исследования было выше референсных значений. Среднее значение уровня IgE в крови у пациентов первой группы оказалось равным

268,6±4,7 ед/мл, у пациентов второй исследовательской группы – 261,2±6,1 ед/мл. Разница между группами была статистически не значимой ($p>0,05$). Через 8 недель средние значения уровня IgE снизились: его значение составило 96,5±4,3 ед/мл среди участников первой группы и 89,5±3,7 ед/мл среди участников второй группы. Динамика уровня IgE в обеих группах оказалась статистически значимой ($p < 0,01$).

Таким образом, анализ динамики уровня цитокинов IL-4 и IL-13, а также уровня IgE в сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом показал, что обе схемы терапии обладают клинической эффективностью. Однако, при комбинированном лечении аброцитинибом с УФБ 311 нм гораздо быстрее был достигнут клинический эффект. Динамика уровня IL-4 и IL-13, а также уровня IgE в крови показала, что более низкие уровни их достигаются при комбинированном лечении аброцитинибом с УФБ 311 нм.

Следующей задачей данного исследования было оценить клиническую безопасность предложенной методики комбинированного лечения с аброцитинибом и УФБ-терапией 311 нм.

Только у 6 (12%) пациентов второй исследовательской группы отмечались кратковременные побочные эффекты, которые купировались самостоятельно или медикаментозно. Фотодерматит был зафиксирован в одном случае – 2 %, головная боль и субфебрильная температура в двух случаях – 4%, диарея в одном случае – 1%.

У пациентов первой группы отмечались такие побочные эффекты, как тошнота у 1 (2%) пациента, головная боль у 3 (6%) пациентов, герпетическая инфекция на губах у 1 (2%) пациента.

Учитывая минимальное количество побочных эффектов и нежелательных явлений на фоне комбинированной терапии аброцитинибом с УФБ 311 нм, можно сделать вывод о безопасности данной схемы терапии. Лечение легко переносилось пациентами, они охотно посещали сеансы фототерапии и к концу периода наблюдения были достигнуты хорошие клинические результаты.

Следующей задачей данного исследования было оценить качество жизни пациентов с атопическим дерматитом. Исследование показало, что заболевание значительно снижает качество жизни больных. В начале исследования значение ДИКЖ среди участников исследования первой группы было равно $24,8 \pm 2,4$ баллов. В процессе лечения через 4 недели значение ДИКЖ составило в первой группе $14,2 \pm 2,7$ баллов, через 8 недель $7,2 \pm 3,3$ баллов ($p < 0,01$). Во второй группе в начале лечения ДИКЖ был равен $25,6 \pm 3,1$ баллов, через 4 недели значение ДИКЖ составило $13,1 \pm 2,5$ баллов, через 8 недель – $3,6 \pm 2,8$ баллов ($p < 0,01$), что являлось статистически значимым и соответствовало выраженному улучшению качества жизни пациентов.

Среди участников исследования второй группы снижение показателя ДИКЖ составило на 87,1%, а среди участников исследования первой группы - 69,2%. Эти результаты подтверждаются также улучшением общего состояния пациентов и уменьшением сыпи и зуда.

Полученные данные свидетельствуют о том, предложенная комбинированная терапия является клинически эффективной и безопасной методикой. Монотерапия УФБ-311 также показала клиническую эффективность и хорошую переносимость, однако проведение фототерапии на фоне приема аброцитиниба позволяет значительно сократить сроки лечения и улучшить состояние пациентов в более короткие сроки. За время наблюдения ни у одного из участников исследования не было выявлено побочных эффектов и нежелательных реакций, требующих отмены терапии. Была отмечена хорошая приверженность пациентов обеих групп к терапии, все рекомендации пациентами соблюдались и процедуры фототерапии посещались регулярно и своевременно.

Выраженная положительная динамика уровня цитокинов в крови показала, что эффективность предложенной методики проявляется не только в уменьшении внешних признаков заболевания, но и подавлении внутренних иммунных механизмов, способствующих поддержанию хронического воспаления в кожных покровах.

На фоне приема препарата аброцитиниб, а также на фоне фототерапии не было замечено обострений коморбидной патологии, а также сопутствующих заболеваний, что также подтверждает безопасность предложенного метода лечения atopического дерматита.

Таким образом, больные atopическим дерматитом, заболевание которых протекает в среднетяжелой и тяжелой форме, может быть назначена комбинированная терапия аброцитинибом и УФБ-терапией 311 нм, являющаяся эффективной и безопасной методикой терапии данного заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированный метод лечения пациентов с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени с применением аброцитиниба и УФБ-терапией 311 нм является клинически высоко эффективным и позволяет достичь значительного улучшения: к концу 8 недельного наблюдения от момента начала терапии среднее значение индекса SCORAD редуцировало с $55,6 \pm 7,4$ до $2,5 \pm 1,4$ балла ($p < 0,05$), среднее значение индекса EASI – с $22,9 \pm 2,8$ до $2,6 \pm 2,4$ балла ($p < 0,01$), среднее значение IGA – с $2,7 \pm 0,5$ до $0,9 \pm 0,4$ баллов ($p < 0,01$).

2. Изучение иммунологического профиля наблюдаемых больных показало, что примененная комбинированная терапевтическая методика аброцитиниб и УФБ-311 обладает выраженным иммуносупрессивным действием, что лежит в основе ее высокого терапевтического эффекта у больных атопическим дерматитом: к концу срока наблюдения средний уровень IL-4 снизился с $9,2 \pm 1,9$ пг/мл до $3,2 \pm 1,4$ ($p < 0,01$), IL-13 - с $43,9 \pm 2,6$ пг/мл до $24,2 \pm 1,9$ пг/мл ($p < 0,001$), а среднее значение уровня IgE снизилось с $261,2 \pm 6,1$ ед/мл до $89,5 \pm 3,7$ ед/мл. ($p < 0,01$).

3. При анализе динамики показателей качества жизни наблюдаемых больных атопическим дерматитом установлено их значительное снижение: среднее значение ДИКЖ перед началом исследования в $25,6 \pm 3,1$ баллов редуцировало за 8 недель до $3,6 \pm 2,8$ ($p < 0,01$), что говорит о существенном улучшении качества жизни наблюдаемых больных атопическим дерматитом в результате комбинированного лечения аброцитинибом и фототерапией УФБ-311. Оценка выраженности зуда по шкале SCORAD также продемонстрировала достоверный противозудный эффект примененной комбинированной методики лечения.

4. Анализ динамики лабораторных показателей на фоне комбинированной терапии аброцитинибом с УФБ-терапией 311 нм показал ее высокую безопасность: наблюдаемые лимфопении (2%) и тромбоцитопении (4%)

оказались статистически незначимы, а другие показатели клинических анализов крови были в пределах нормы. При исследовании биохимических показателей крови отмечено некоторое повышение уровня общего холестерина у отдельных пациентов на комбинированной терапии ($5,68 \pm 0,32$), которое, однако, не было критичным и могло быть связано с сопутствующей патологией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед началом терапии для выявления противопоказаний к назначению аброцитиниба и УФБ-терапии 311 нм рекомендовано проведение клинико-лабораторного обследования пациентов с атопическим дерматитом, осмотр гинеколога/уролога, флюорография, ЭКГ, а при необходимости УЗИ органов брюшной полости и консультации других профильных специалистов.
2. Абсолютные противопоказания для УФБ-терапии 311 нм – злокачественные новообразования, в том числе рак кожи. Относительные противопоказания - I фототип по В.В. Владимирову, фотодерматозы, болезни почек и печени, заболевания сердечно-сосудистой системы, беременность и другие состояния. Противопоказанием для назначения аброцитиниба являются: индивидуальная непереносимость препарата, беременность и период лактации.
3. С целью достижения клинической ремиссии у пациентов с атопическим дерматитом рекомендовано применение аброцитиниба в комбинации с фототерапией УФБ-311 нм. Аброцитиниб рекомендован по схеме 200 мг в день в течение 4 недель, затем по 100 мг в день еще 4 недели.
4. УФБ-терапия рекомендуется по методике 4-разового облучения в неделю. Начальная доза облучения 0,1 Дж/см². Максимальная доза облучения – 1,5 – 3,7 Дж/см². Общий курс терапии – 19-26 сеансов облучения. Общая кумулятивная доза 35,3±5,9 Дж/см².

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия
- АтД – атопический дерматит
- ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИЛ - интерлейкины
- мРНК – матричная Рибонуклеиновая кислота
- МЭД – минимальная эритемная доза
- ПУВА-терапия – методика фотохимиотерапии
- УФА – длинноволновая терапия
- УФБ-терапия – фототерапия с применением ультрафиолетовых лучей спектра Б (средневолновая)
- IgE – иммуноглобулин E
- TLR - Toll-подобные рецепторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные проблемы патофизиологии : сборник научных статей научно-практической конференции, Чита, 03 ноября 2021 года. – Чита: Читинская государственная медицинская академия, 2021. – 102 с.
2. Алави, М. А. М. ПУВА-терапия и высокочастотный импульсный синусоидальный ток высокого напряжения и малой силы в лечении больных с псориазической ониходистрофией : специальность 3.1.23 «Дерматовенерология» : : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Алави Мохаммад Али Мохаммад ; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». – Москва, 2024. – 151 с.
3. Арсентьев, Н. С. Общая аэрокриотерапия в сочетании с узкополосной фототерапией при атопическом дерматите с учетом коморбидностей и зуда : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Арсентьев Николай Сабирович ; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». – Москва, 2019. – 104 с.
4. Асатрян, С. Г. Эффективность и безопасность применения узкополосной средневолновой, дальней длинноволновой фототерапии в лечении различных дерматозов / С. Г. Асатрян, Н. Ю. Зеленова // Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты : Сборник материалов, Самара, 12 апреля 2017 года. – Самара: Самарский государственный медицинский университет. 2017. – С. 29-30.
5. Атопический дерматит : клинические рекомендации / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России, Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов. – Москва, 2023. – 57 с.

6. Атопический дерматит / А. А. Кубанов, Л. С. Намазова-Баранова, Р. М. Хаитов [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18. – № 3. – С. 44-92.
7. Аун, Р. Ю. Оптимизация терапии больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами атопического дерматита у детей с применением лекарственного препарата, связывающего рецепторы интерлейкина-4 : специальность 3.1.23 «Дерматовенерология» : автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Аун Рами Юсефович ; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». Москва, - 2023. – 25 с.
8. Бакуров, Е. В. Современные подходы к лечению атопического дерматита: обзор литературы / Е. В. Бакуров // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2021. – Т. 24. – № 4. – С. 375-385.
9. Влияние крема для сухой и чувствительной кожи с модулятором активности филаггрина на объективные показатели барьерной функции кожи и индексы тяжести заболевания у пациентов детского возраста с атопическим дерматитом лёгкой и средней степени тяжести / Д. В. Заславский, А. Н. Барина, С. Л. Плавинский [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 25-39.
10. Влияние различных способов лечения на барьерную функцию кожи у детей с атопическим дерматитом / Е. В. Донцова, И. И. Иванова, Л. А. Новикова [и др.] // Врач. – 2022. – Т. 33, № 3. – С. 82-87.
11. Влияние сочетанной фототерапии и регуляторного полипептида селанк на цитокиновый профиль крови больных атопическим дерматитом / Е. В. Донцова, Л. А. Новикова, Л. Н. Борзунова, Н. А. Воронькова // Медицинский алфавит. – 2020. – № 24. – С. 24-28.
12. Габитова, А. А. Атопический дерматит у детей в младенческом возрасте / А. А. Габитова, Л. Т. Иштакбаева, Е. В. Чащевая // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – № S1. – С. 518-524.

13. Ганиев, А. Г. Связь пищевой аллергии и атопического дерматита у детей / А. Г. Ганиев, Д. Н. Холматов, З. У. Мирзаева // *Re-Health Journal*. – 2020. – № 2-3 (6). – С. 93-97.
14. Горский, В.С. Современные представления о патогенезе атопического дерматита / В. С. Горский, В. А. Блюмина // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2022. – № 3. – С. 70-76.
15. Глухова, Е. А. Роль прогностических моделей персистенции тяжелого течения атопического дерматита у детей в обосновании биологической терапии : специальность 3.1.21 «Педиатрия», 3.1.23 «Дерматовенерология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Глухова Евгения Александровна ; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». – Москва, 2024. – 127 с.
16. Жилова, М.Б. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия в лечении атопического дерматита: механизмы действия, методология проведения / М. Б. Жилова, П. В. Городничев // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2021. Т. 97. – № 6. – С. 44-53.
17. Зайнуллина, О. Н. Современные возможности комплексного подхода к диагностике и лечению атопического дерматита у детей : специальность 3.1.21 «Педиатрия», 3.1.23 «Дерматовенерология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Зайнуллина Олеся Николаевна ; ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет». – Уфа, 2021. – 235 с.
18. Замятина, Ю. Е. Атопический дерматит и заболевания желудочно-кишечного тракта / Ю. Е. Замятина, В. П. Новикова, И. Ю. Мельникова // *Медицина: теория и практика*. – 2020. – Т. 5. – № 1. – С. 40-49.
19. Изменённый микробиом кожи - важнейший признак атопического дерматита / О. Б. Тамразова, Е. А. Глухова, А. В. Тамразова [и др.] // *Российский аллергологический журнал*. – 2021. – Т. 18. – № 4. – С. 107-115.

20. Ингибитор янус-киназы в комбинированной терапии атопического дерматита / О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин, А.Х. Абдулриджа [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2024. – Т. 27. – № 5. – С. 516-525.
21. Кандрашкина, Ю. А. Особенности течения атопического дерматита у беременных с учетом нейроиммунологических нарушений и оптимизация терапии : специальность 3.2.7 «Иммунология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кандрашкина Юлия Андреевна ; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного образования». – Пенза, 2024. – 128 с.
22. Келехсаева, А. А. Атопический дерматит. Классификация и методы лечения / А. А. Келехсаева // Тенденции развития науки и образования. – 2023. – № 96-7. – С. 24-27.
23. Ковалева, Ю. С. Селективный обратимый ингибитор JAK1 в терапии среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита / Ю. С. Ковалева, М. В. Оробей, Н. К. Зяблицкая // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 3. – С. 103-110.
24. Колхин, П. В. Разработка эндотипической классификации хронической спонтанной крапивницы на основании изучения комплекса биомаркеров с персонифицированным подходом к терапии : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Колхин Павел Владимирович ; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». – Москва, 2015. – 322 с.
25. Кочергин, Н. Г. Аллергический контактный дерматит / Н. Г. Кочергин // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 1. – С. 73-79.
26. Кочергин, Н. Г. Ретроспективная оценка эффективности и безопасности фототерапии УФБ-311 при атопическом дерматите / Н. Г. Кочергин, А. Х. Абдулриджа // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2024. – Т. 27. – № 2. – С. 201-208.

27. Кочергин, Н.Г. Опыт применения аброцитиниба при atopическом дерматите / Н. Г. Кочергин, А. Х. Абдулриджа, К.А. Мызина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2024. – Т. 27. – № 4. – С. 399-408.
28. Ларькова, И. А. Эффективность и безопасность иммунобиологической терапии atopического дерматита у детей / И. А. Ларькова, Е. А. Глухова, В. А. Ревякина // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 25. – № 1. – С. 46-51.
29. Максимов, И. С. Клинико-микробиологические особенности онихопатий у больных псориазом : специальность 3.1.23 «Дерматовенерология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Максимов Иван Сергеевич ; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». – Москва, 2024. – 129 с.
30. Мигачева, Н. Б. Эволюционные аспекты эпидемиологии, лечения и профилактики atopического дерматита : специальность 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Мигачева Наталья Бегиевна ; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет». – Самара, 2019. – 283 с.
31. Микробиологическая оценка эффективности стандартной терапии при atopическом дерматите / О. Ю. Олисова, О. А. Свитич, А. В. Поддубиков [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2023. – Т. 99. – № 3. – С. 44-52.
32. Милькото, Н. А. Современные представления об особенностях патогенеза atopического дерматита / Н. А. Милькото // Медицинские новости. – 2020. – № 4 (307). – С. 21-26.
33. Мутации гена филаггрина и полиморфизм генов цитокинов у sibсов с atopическим дерматитом / М. С. Новикова, Н. В. Кох, Д. А. Микаилова, И. Г. Сергеева // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20. – № 3. – С. 43-50.

34. Новые возможности в фармакотерапии атопического дерматита / Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская, А. О. Ляпон, Т. В. Айвазова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 3. – С. 68-75.
35. Нормализация эпидермального барьера как способ патогенетической терапии атопического дерматита у детей / Д. В. Заславский, А. В. Соболев, С. В. Скрек [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97. – № 5. – С. 52-65.
36. Олисова, О. Ю. Новые возможности в лечении атопического дерматита / О. Ю. Олисова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – Т. 18. – № 6. – С. 38-41.
37. Орлова, Е. А. Нейроиммунные взаимодействия в патогенезе атопического дерматита: современное состояние проблемы / Е. А. Орлова, Ю. А. Кандрашкина, Е. М. Костина // Фарматека. – 2021. – Т. 28. – № 8. – С. 27-33.
38. Особенности иммунопатогенеза атопического дерматита / О. О. Побежимова, А. В. Жестков, О. С. Сидорова, В. В. Кулагина // Российский аллергологический журнал. – 2020. – Т. 17. – № 2. – С. 74-80.
39. Потапова, М. Б. Иммуотропная коррекция микробиома кожи у больных атопическим дерматитом : специальность 3.1.23 «Дерматовенерология», 3.2.7 «Иммунология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Потапова Мария Борисовна ; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». – Москва, 2024. – 119 с.
40. Профилактика развития транскутанной сенсбилизации к белкам коровьего молока при атопическом дерматите у детей первого года жизни: когортное исследование / Н. Н. Мурашкин, С. Г. Макарова, С. Г. Григорьев [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 538-544. – DOI 10.15690/vsp.v19i6.2152. – EDN WYDDBZ.
41. Свистунова, Д. А. Эффективность комбинированной терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза с учетом цитокинового профиля и патоморфологических изменений в коже : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук /

- Свистунова Дарья Андреевна ; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». – Москва, 2020. – 158 с.
42. Селективное ингибирование JAK1 в лечении атопического дерматита: особенности назначения и опыт применения упадацитиниба / Л. С. Круглова, А. В. Миченко, А. Н. Львов, А. А. Хотко // Медицинский алфавит. – 2022. – № 8. – С. 35-40.
43. Силина, Л. В. Видовой состав микрофлоры кожи при атопическом дерматите / Л. В. Силина, Т. В. Бибичева, Н. И. Мятенко // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17. – № 3. – С. 80-84.
44. Талыбова, А. М. П. Ближайшие и отдаленные результаты фототерапии средневолновым ультрафиолетовым излучением 311 нм с учетом изучения иммунного статуса и морфофункционального состояния кожи больных псориазом : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Талыбова Алия Мамед Паша кызы ; ГОУВПО «Российский государственный медицинский университет». – Москва, 2011. – 117 с.
45. Тихомиров, Т. А. Методы комбинированной терапии атопического дерматита, отягощенного стафилококковой инфекцией, у детей и подростков : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Тихомиров Тимур Александрович ; ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова». – Москва, - 2018. – 134 с.
46. Турбовская, С. Н. Узкополосная (311нм) фототерапия хронических дерматозов у детей / С. Н. Турбовская, Л. С. Круглова, Н. Б. Корчажкина // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 60-65.
47. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия больных атопическим дерматитом: эффективность и безопасность / А. А. Кубанов, В. В. Чикин, А. Э. Карамова, Е. С. Мончаковская // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022. – Т. 99. – № 6. – С. 79-88.

48. Факторы риска возникновения атопического дерматита у детей и пути персонального прогнозирования / О. Ю. Милушкина, Е. А. Дубровина, М. И. Тимерзянов, Л. А. Хаертдинова // Российский вестник гигиены. – 2021. – № 4. – С. 36-41.
49. Федоров, Д. В. Оптимизация наружной терапии атопического дерматита у детей первого года жизни как фактор профилактики транскутанной сенсибилизации : специальность 14.01.08 «Педиатрия», 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Федоров Дмитрий Валерьевич ; ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей». – Москва, 2021. – 122 с.
50. Федеральная служба государственной статистики : офиц. сайт Москва. URL: <https://rosstat.gov.ru> (дата обращения: 10.02.2024).
51. Хасанова, А. Р. Значение сывороточных уровней и генетических особенностей интерлейкинов 4, 10 и 13 для прогноза течения и эффективности терапии больных атопическим дерматитом : специальность 3.1.23 «Дерматовенерология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Хасанова Алина Рашидовна ; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». – Москва, 2021. – 125 с.
52. A review of IL-36: an emerging therapeutic target for inflammatory dermatoses / J. Hwang, J. Rick, J. Hsiao, V. Y. Shi // Journal of Dermatological Treatment. – 2022. – Vol. 33. – № 6. – P. 2711-2722.
53. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis / H.H. Lee, K.R. Patel, V. Singam [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2019. – № 80. – P.1526-1532.
54. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial / A. Blauvelt, J. I. Silverberg,

- Ch. W. Lynde [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2022. – Vol. 86. – № 1. – P. 104-112.
55. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis / T. Bieber, D. Thaçi, E. L. Simpson [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384. – № 12. – P. 1101-1112.
56. Allergen immunotherapy in atopic dermatitis / E. Ridolo, I. Martignago, G. G. Riario-Sforza, C. Incorvaia // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 14. – № 1. – P. 61-68.
57. Alsabbagh, M. The role of cytokines in atopic dermatitis: a breakthrough in immunopathogenesis and treatment / M. Alsabbagh, A. Ismaeel // *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. – 2022. – Vol 31. – № 1. – P. 13-31.
58. Alvarenga, J.M. Emerging Biologic Therapies for the Treatment of Atopic Dermatitis / J.M. Alvarenga, T. Bieber, T. Torres // *Drugs*. – 2024. – Vol. 84. – № 11. – P. 1379-1394.
59. Andersen, L. Increasing severity of atopic dermatitis is associated with a negative impact on work productivity among adults with atopic dermatitis in France, Germany, the U.K. and the U.S.A. / L. Andersen, M.E. Nyeland, F. Nyberg // *Br J Dermatol*. – 2020. – Vol. 182. – № 4. – P. 1007-1016.
60. Anti-TSLP antibodies: Targeting a master regulator of type 2 immune responses / S. Nakajima, H. Kabata, K. Kabashima, K. Asano // *Allergology International*. – 2020. – Vol. 69. – № 2. – P. 197-203.
61. Arruda, L. K. Atopic Dermatitis: Aiming for Total Disease Control / L. K. Arruda, J. J. Koplin // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2021. – Vol. 9. – № 4. – P. 1508-1509.
62. Atopic dermatitis and risk of autoimmune conditions: Population-based cohort study / S. De Lusignan, H. Alexander, C. Broderick [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2022. – Vol. 150. – № 3. – P. 709-713.

63. Atopic dermatitis and risk of autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis / Z. Lu, N. Zeng, Y. Cheng [et al.] // *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2021/ – Vol. 17. – № 1. – P. 96.
64. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020 / M. Aw, J. Penn, G.M. Gauvreau [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 181. – № 1. P. 1-10.
65. Associations among phthalate exposure, DNA methylation of TSLP, and childhood allergy / W.R. Wang, N.T. Chen, N.Y. Hsu [et al.] // *Clin Epigenetics.* – 2021. – Vol. 13. – № 1. – P. 76.
66. Aycin, G. D. Food Allergy and Filaggrin Mutation in Children with Atopic Dermatitis / G. D. Aycin // *European Journal of Therapeutics.* – 2022. – Vol. 28. – № 1. – P. 57-61.
67. Biomarkers in atopic dermatitis—a review on behalf of the International Eczema Council / Y. Renert-Yuval, J. P. Thyssen, R. Bissonnette [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2021. – Vol. 147. – № 4. – P. 1174-1190.e1.
68. Brand, A. Langerhans cells in the skin and oral mucosa: Brothers in arms? / A. Brand, A. H. Hovav, B. E. Clausen // *European Journal of Immunology.* – 2023. – Vol. 53. – № 7.
69. Burden of Atopic Dermatitis in Adults and Adolescents: a Systematic Literature Review / A. N. Fasseeh, B. Elezbawy, N. Korra [et al.] // *Dermatology and Therapy.* – 2022. – Vol. 12. – № 12. – P. 2653-2668.
70. Burden of illness in adults with atopic dermatitis: Analysis of National Health and Wellness Survey data from France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom / L. Eckert, S. Gupta, A. Gadkari [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2019. – Vol. 81. – № 1. – P. 187-195.
71. Chovatiya, R. Atopic Dermatitis (Eczema) / R. Chovatiya // *JAMA.* – 2023. – Vol. 329. – № 3. – P. 268.

72. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? / T. Bieber, A.M. D'Erme, C.A. Akdis // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 139. – № 4. P. 58-64.
73. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis / H. Wan, H. Jia, T. Xia, D. Zhang // *Dermatologic Therapy.* – 2022. – Vol. 35. – № 9.
74. Computational recognition of regulator genes and signature for ferroptosis with implications on immunological properties and clinical management of atopic dermatitis / L. Xu, W. Guo, H. Hao [et al.] // *Front Immunol.* – 2024. – Vol. 15. – № 1412382.
75. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II / A. Wollenberg, S. Barbarot, T. Bieber [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2018. – Vol. 32. – № 6. – P. 850-878.
76. Domínguez, O. Relationship Between Atopic Dermatitis and Food Allergy / O. Domínguez, A. M. Plaza, M. Alvaro // *Current Pediatric Reviews.* – 2020. – Vol. 16. – №2. – P. 115-122.
77. Drislane, C. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease / C. Drislane, A. D. Irvine // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* – 2020. – Vol. 124. – № 1. – P. 36-43.
78. Epigenetic control of inflammation in Atopic Dermatitis / S. Akhtar, R.K. M E Alsayed, F. Ahmad [et al.] // *Semin Cell Dev Biol.* – 2024. – Vol. 154. – P. 199-207.
79. Epigenetic Dysregulation in Autoimmune and Inflammatory Skin Diseases / F. Gibson, A. Hanly, N. Grbic [et al.] // *Clinical Reviews in Allergy and Immunology.* – 2022. – Vol. 63. – № 3. – P. 447-471.
80. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial / K. Reich, Ja. P. Thyssen, A. Blauvelt [et al.] // *The Lancet.* – 2022. – Vol. 400. – № 10348. – P. 273-282.

81. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials / A. Blauvelt, Ja. P. Thyssen, E. Guttman-Yassky [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2023. – Vol. 188. – № 6. – P. 740-748.
82. Effectiveness of Specific Sublingual Immunotherapy in Korean Patients with Atopic Dermatitis / H.S. You, M.Y. Yang, G.W. Kim [et al.] // *Ann Dermatol*. – 2017. – Vol. – 29. – № 1. – P. 1 - 5.
83. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy / A. Wollenberg, M. Kinberger, B. Arents, [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2022. – Vol. 36. – № 9. – P. 1409-1431.
84. Fagundes, B. O. Gamma-delta ($\gamma\delta$) T cell-derived cytokines (IL-4, IL-17, IFN- γ and IL-10) and their possible implications for atopic dermatitis development / B.O. Fagundes, T.R. de-Sousa, J.R. Victor // *Int J Dermatol*. – 2023. – Vol. 62. – № 4. – P. 443-448.
85. Gao, H. Mechanisms for initiation of food allergy by skin pre-disposed to atopic dermatitis / H. Gao, A. E. Kosins, J. M. Cook-Mills // *Immunological Reviews*. – 2024. – Vol. 326. – № 1. – P. 151-161.
86. Gatmaitan, J. G. Challenges and Future Trends in Atopic Dermatitis / J.G. Gatmaitan, J.H. Lee // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol. 24. – № 14. – №11380.
87. Genetic and epigenetic aspects of atopic dermatitis / B. Nedoszytko, M. Trzeciak, M. Lange [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 18. – P. 1-18.
88. Genetics and epigenetics of atopic dermatitis: An updated systematic review / M. J. Martin, M. Estravís, A. García-Sánchez [et al.] // *Genes*. – 2020. – Vol. 11. – № 4. – P. 442.
89. Genomic control of inflammation in experimental atopic dermatitis / Ya. Liu, J. Zienkiewicz, H. Qiao [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 18891.

90. Han, X. Advances and novel developments in mechanisms of allergic inflammation / X. Han, J.W. Krempski, K. Nadeau // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75. – № 12. – P. 3100-3111.
91. Heterogeneous origin of IgE in atopic dermatitis and psoriasis revealed by B cell receptor repertoire analysis / L. Luo, Ya. Luo, J. Xu [et al.] // *Allergy*. – 2022. – Vol. 77. – № 2. – P. 559-568.
92. Identification of novel hub genes and immune infiltration in atopic dermatitis using integrated bioinformatics analysis / Y. Zhou, Y. Zhou, S. Zhang [et al.] // *Sci Rep*. – 2024. – Vol. 14. – № 1. P. 23054.
93. ILC2 activation by keratinocyte-derived IL-25 drives IL-13 production at sites of allergic skin inflammation / J.M. Leyva-Castillo, C. Galand, S. Mashiko [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2020. – Vol. 145. – № 6. – P. 1606-1614.
94. Imai, Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis / Y. Imai // *J Dermatol Sci*. – 2019. – Vol. 96. – № 1. P. 2-7.
95. Immunological Roles of NLR in Allergic Diseases and Its Underlying Mechanisms / M. S. M. Tsang, T. Hou, B. Ch. L. Chan [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 4. – P. 1507.
96. Inborn Errors of Immunity Presenting with Early-Onset Severe Atopy / N. Chuleerarux, N. Makkoukdji, T. Satnarine [et al.] // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. – 2025. – Vol. 61. – № 1. – P. 62.
97. Interaction between functional polymorphisms in FCER1A and TLR2 and the severity of atopic dermatitis / D. P. Potaczek, A. Przytulska-Szczerbik, S. Bazan-Socha [et al.] // *Human Immunology*. – 2020. – Vol. 81. – № 12. – P. 709-713.
98. Interleukin-4 as a therapeutic target / Y. Gärtner, L. Bitar, F. Zipp [et al.] // *Pharmacol Ther*. – 2023. – Vol. 242. – № 108348.
99. Khan, A. Atopic dermatitis and nutrition / A. Khan, J. Adalsteinsson, D. L. Whitaker-Worth // *Clinics in Dermatology*. – 2022. – Vol. 40. – № 2. – P. 135-144.
100. Lé, A. M. Abrocitinib for the treatment of atopic dermatitis / A. M. Lé, M. Gooderham, T. Torres // *Immunotherapy*. – 2023. – Vol. 15. – № 16. – P. 1351-1362.

101. Li, Ch. Identification of Effective Diagnostic Biomarkers and Immune Cell Infiltration in Atopic Dermatitis by Comprehensive Bioinformatics Analysis / Ch. Li, Y. Lu, X. Han // *Frontiers in Molecular Biosciences*. – 2022. – Vol. 9.
102. Margolis, D. J. Atopic dermatitis: filaggrin and skin barrier dysfunction / D. J. Margolis // *British Journal of Dermatology*. – 2022. – Vol. 186. – № 3. – P. 396.
103. Mu, Z. The Role of Genetics, the Environment, and Epigenetics in Atopic Dermatitis / Z. Mu, J. Zhang // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2020. – Vol. 1253. – P. 107-140.
104. Munera-Campos, M. Innovation in Atopic Dermatitis: From Pathogenesis to Treatment / M. Munera-Campos, J. M. Carrascosa // *Actas Dermo-Sifiliograficas*. – 2020. – Vol. 111. – № 3. – P. 205-221.
105. Narrowband ultraviolet B phototherapy is associated with a reduction in topical corticosteroid and clinical improvement in atopic dermatitis: a historical inception cohort study / J. Y. Choi, M. Owusu-Ayim, R. Dawe [et al.] // *Clinical & Experimental Dermatology*. – 2021. – Vol. 46. – № 6. – P. 1067-1074.
106. Novel insights into atopic dermatitis / Ch. F. Schuler, A. C. Billi, E. Maverakis [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2023. – Vol. 151. – № 5. – P. 1145-1154.
107. Pathophysiology of atopic dermatitis and other atopic diseases: Is a global approach possible? / C. Braun, M. Vocanson, J. F. Nicolas, A. Nosbaum // *Annales de Dermatologie et de Venereologie*. – 2020. – Vol. 147. – №11 (1). – P. 11S4-11S11.
108. Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week study to evaluate the safety and efficacy of OPA- 15406 (difamilast), a new topical selective phosphodiesterase type-4 inhibitor, in Japanese pediatric patients aged 2-14 years with atopic dermatitis / H. Saeki, N. Baba, K. Oshiden // *J Dermatol*. – 2020. – Vol. 47. – № 1. – P. 17-24.
109. Prevalence and treatment patterns of adult atopic dermatitis in the UK Clinical Practice Research Datalink / C. E. Kleyn, R. Mckenzie, A. Meeks [et al.] // *Skin Health and Disease*. – 2023. – Vol. 3. – № 4. – e232.

110. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting / L. F. Eichenfield, S. Stripling, S. Fung [et al.] // *Paediatric Drugs*. – 2022. – Vol. 24. – № 4. – P. 293-305.
111. Revisiting the Roles of Filaggrin in Atopic Dermatitis / V. Moosbrugger-Martinz, C. Leprince, M. C. Méchin [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, No. 10. – P. 5318.
112. Roads to remission: evolving treatment concepts in type 2 inflammatory diseases / M. Lommatzsch, K. Blumchen, L. A. Beck [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2025. – Vol. 80. – P. 103050.
113. Role of Antimicrobial Peptides in Skin Barrier Repair in Individuals with Atopic Dermatitis / H. Le. T. Nguyen, Ju. V. Trujillo-Paez, Y. Umehara [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 20. – P. 7607.
114. Sachen, K.L. Role of IL-36 cytokines in psoriasis and other inflammatory skin conditions / K.L. Sachen, C.N. Arnold Greving, J.E. // *Cytokine*. – 2022. – Vol. 156. – № 155897.
115. Safety, Effectiveness, and Pharmacokinetics of Crisaborole in Infants Aged 3 to <24 Months with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis: A Phase IV Open-Label Study (CrisADe CARE 1) / J. Schlessinger, Ju. S. Shepard, R. Gower [et al.] // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2020. – Vol. 21. – № 2. – P. 275-284.
116. Salvati, L. From emollients to biologicals: Targeting atopic dermatitis / L. Salvati, L. Cosmi, F. Annunziato // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 19.
117. Silverberg, J. I. The Role of Interleukins 4 and/or 13 in the Pathophysiology and Treatment of Atopic Dermatitis / J. I. Silverberg, R. Kantor // *Dermatologic Clinics*. – 2017. – Vol. 35. – № 3. – P. 327-334.
118. Single-cell analysis reveals innatelymphoid cell lineage infidelity in atopicdermatitis / N. Alkon, W.M. Bauer, T. Krausgruber [et al.] // *Allergy Clin Immunol*. – 2022. – Vol. 149. – № 2. – P. 624-639.

119. Skin Microbiota: Mediator of Interactions Between Metabolic Disorders and Cutaneous Health and Disease / M. Kreouzi, N. Theodorakis, M. Nikolaou [et al.] // *Microorganisms*. – 2025. – Vol. 13. – № 1. – P. 161.
120. Sroka-Tomaszewska, J. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis / J. Sroka-Tomaszewska, M. Trzeciak // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 8.
121. Stefanovic, N. The exposome in atopic dermatitis / N. Stefanovic, C. Flohr, A. D. Irvine // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75. – № 1. – P. 63-74.
122. Tang, X. The role of the skin in the atopic march / X. Tang, M. Li. // *Int Immunol*. 2024. – Vol. 36. – № 11. – P. 567-577.
123. Tapinarof for psoriasis and atopic dermatitis: 15 years of clinical research / R. Bissonnette, E. Saint-Cyr Proulx, C. Jack, C. Maari // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2023. – Vol. 37. – № 6. – P. 1168-1174.
124. Teske, N.M. Phototherapy for sclerosing skin conditions / N.M. Teske, H.T. Jacobe // *Clin Dermatol*. – 2016. Vol. 34. – № 5. – P. 614-622.
125. The epidermal lipid-microbiome loop and immunity: Important players in atopic dermatitis / J. Wu, L. Li, T. Zhang [et al.] // *J Adv Res*. – 2025. – Vol. 68. P. 359-374.
126. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: Barrier disruption, immunological derangement, and pruritus / P. Rerknimitr, A. Otsuka, C. Nakashima, K. Kabashima // *Inflammation and Regeneration*. – 2017. – Vol. 37. – № 1.
127. The risk of atopic comorbidities and atopic march progression among Black and White children with mild-to-moderate atopic dermatitis: A cross-sectional study / D. V. Del Pozo, Ya. Zhu, N. Mitra [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2022. – Vol. 87. – № 5. – P. 1145-1147.
128. The Role of Type 2 Innate Lymphoid Cells in Allergic Diseases / H. Zheng, Y. Zhang, J. Pan // *Front Immunol*. – 2021. – Vol. 12. – № 586078.
129. Tokura, Y. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype / Y. Tokura, S. Hayano // *Allergology International*. – 2022. – Vol. 71. – № 1. – P. 14-24.

130. Toll-like receptor 2 agonist Pam3CSK4 up-regulates FcεRI receptor expression on monocytes from patients with severe extrinsic atopic dermatitis / Z. Song, X. Deng, W. Chen [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2015. – Vol. 29. – P. 2169-2176.
131. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial / R. Bissonnette, K. A. Papp, Y. Poulin [et al.] // *British Journal of Dermatology.* – 2016. – Vol. 175. – № 5. – P. 902-911.
132. Uchida, Y. Ceramides in Skin Health and Disease: An Update / Y. Uchida, K. Park // *American Journal of Clinical Dermatology.* – 2021. – Vol. 22. – № 6. – P. 853-866.
133. Unraveling Atopic Dermatitis: Insights into Pathophysiology, Therapeutic Advances, and Future Perspectives / A. Pareek, L. Kumari, A. Pareek [et al.] // *Cells.* – 2024. – Vol. 13. – № 5. – P. 425.
134. Update on atopic dermatitis / T. Torres, M. Selores, E. O. Ferreira [et al.] // *Acta Medica Portuguesa.* – 2019. – Vol. 32. – № 9. – P. 606-613.
135. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection / A. B. Fishbein, J. I. Silverberg, E. J. Wilson, P. Y. Ong // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* – 2020. – Vol. 8. – № 1. – P. 91-101.
136. Urea in Dermatology: A Review of its Emollient, Moisturizing, Keratolytic, Skin Barrier Enhancing and Antimicrobial Properties / Ja. Piquero-Casals, D. Morgado-Carrasco, C. Granger [et al.] // *Dermatology and Therapy.* – 2021. – Vol. 11. – № 6. – P. 1905-1915.