

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Хасанова Алина Рашидовна

**Значение сывороточных уровней и генетических особенностей
интерлейкинов 4, 10 и 13 для прогноза течения и эффективности
терапии больных атопическим дерматитом**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Плахова Ксения Ильинична

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Современные представления о патогенезе атопического дерматита.....	13
1.2. Роль интерлейкинов в развитии атопического дерматита	17
1.3. Роль полиморфизма генов цитокинов в патогенезе атопического дерматита	22
1.4. Современные методы лечения атопического дерматита.....	24
1.4.1. Наружная терапия.....	25
1.4.2. Системная терапия АтД.....	26
1.4.3. Биологическая терапия АтД.....	28
1.4.4. Фототерапия АтД.....	28
1.5. Роль фототерапии в лечении атопического дерматита.....	29
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов	36
2.2. Клинические методы исследования.....	41
2.3. Лабораторные методы исследования.....	43
2.4. Методы лечения	47
2.5. Методы статистической обработки результатов.....	49
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	51
3.1. Цитокиновый профиль пациентов с атопическим дерматитом.....	51
3.1.1. Сравнительный анализ концентрации интерлейкинов в сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом и контрольной группы	51
3.1.2. Концентрации интерлейкинов ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 у пациентов в зависимости от степени тяжести и клинических проявлений атопического дерматита	53
3.2. Терапевтическая эффективность применения УФБ 311 нм у больных атопическим дерматитом	55
3.2.1. Динамика сывороточных концентраций интерлейкинов на фоне проведенной УФБ терапии.....	57
3.3. Анализ исследования полиморфизмов генов цитокинов	66
3.3.1. Исследование генотипов интерлейкинов у пациентов с атопическим дерматитом и у лиц контрольной группы.....	66
3.3.2. Исследование генотипов интерлейкинов у пациентов в зависимости от тяжести течения атопического дерматита.....	69
3.3.3. Взаимосвязь генетических полиморфизмов и сывороточных концентраций ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 у пациентов с различной степенью тяжести атопического дерматита	71
3.3.4. Взаимосвязь клинической эффективности терапии и полиморфизмов генов ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13	75
3.4. Клинические случаи	76
3.4.1. Клинический случай 1	76
3.4.2. Клинический случай 2	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
ВЫВОДЫ	100

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное воспалительное заболевание кожи, которое характеризуется зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями морфологии и локализации очагов поражения. АтД в настоящее время является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи у пациентов различных возрастных групп [31, 32, 36]. Заболеваемость АтД среди населения увеличивается с каждым годом, возрастает количество тяжелых форм [35]. Пациенты с тяжелым течением АтД и члены их семей зачастую сталкиваются со значительным ухудшением качества жизни [37].

На развитие АтД влияют факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность, которые в дальнейшем реализуются комплексом иммунологических нарушений.

В развитии воспалительного процесса при АтД иммунорегулирующую роль играют интерлейкины. Одним из ключевых звеньев в патогенезе является сдвиг Th-1/Th-2-цитокинового профиля в сторону Th2-реакций [17, 32]. В острой фазе АтД наблюдается избыток цитокинов Th-2, включая ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13, которые в дальнейшем способствуют усиленной выработке IgE [10, 20]. В пораженной коже больных АтД повышены концентрации ИЛ 4, ИЛ 13; кроме того, данные цитокины подавляют экспрессию филлагрина в кератиноцитах и усугубляют дисфункцию эпидермального барьера [78, 128, 133]. ИЛ 10 стимулирует секрецию IgE В-клетками, также отвечает за тяжесть течения АтД [188]. Ряд исследований подтверждает повышение концентраций ИЛ 4, 10 и 13 в крови больных АтД в период обострения заболевания [102, 108, 119, 127]; также при аналогичном изучении сывороточных концентраций интерлейкинов выявлено, что их сывороточные концентрации существенно не менялись в стадии обострения [56, 115, 127, 128]. Представленные данные, хотя и противоречивые, предполагают, что роль Th-2-цитокинов заслуживает более подробного изучения.

Молекулярно-генетические исследования значительно расширили знания о генетических факторах наследственной предрасположенности к развитию данного заболевания [27, 31, 39, 53, 70, 127, 138].

Выявлена взаимосвязь аллергических заболеваний с хромосомной областью 5q31-33, в которой локализован кластер Th-2 клеток, в том числе гены *ИЛ 4* и *ИЛ 13*, экспрессия которых входит в каскад синтеза цитокинов в ходе развития IgE-опосредованного воспаления [20, 119]. Различные полиморфизмы генов цитокинов оказывают влияние на синтез соответствующего белка, что в свою очередь приводит к изменению функции цитокинов [7, 30, 31, 70, 153]. В ряде генетических исследований, проведенных в различных популяциях, выявлены взаимосвязи полиморфизмов генов цитокинов с развитием atopических заболеваний и, в частности, АтД [70]. В результате анализа полиморфизмов гена *ИЛ 13* промоторной области -1112С/Т, выявлена ассоциация генотипа Т/Т с высокими сывороточными концентрациями ИЛ 13, также носители генотипа Т/Т чаще страдают тяжелым течением АтД [102]. Наличие генотипов С/С гена *ИЛ 13* промоторной области 1512 С/А и С/Т гена *ИЛ 13* промоторной области -1112 С/Т ассоциируются с высокими сывороточными уровнями общего IgE, а также с развитием атопии у детей Кореи [111]. Частота генотипа Т/Т гена *ИЛ 10* промоторной области -819 С/Т у пациентов с АтД выявляется чаще, чем у здоровых людей из контрольной группы в Индии [112]. Выявлена ассоциация полиморфизмов -819 С/Т и -592 С/А промоторной области гена *ИЛ 10* с развитием АтД у детей в Корее, что обуславливает повышенную продукцию ИЛ 10 в сыворотке крови [31, 164]. Выявлена взаимосвязь генотипов -589 С/Т гена ИЛ 4, -819 С/С и -592 С/А гена *ИЛ 10* с развитием АтД у детей из Чешской республики [31, 116]. В настоящее время нет достоверных сведений о распределении полиморфизмов генов *ИЛ 4*, *ИЛ 10* и *ИЛ 13* у пациентов с АтД в Российской популяции.

Эффективность современных методов лечения АтД обуславливается их способностью оказывать влияние на механизмы иммунопатогенеза заболевания.

В настоящее время основными методами терапии АтД является медикаментозное лечение, которое зависит от степени тяжести заболевания [24, 37, 30].

Ввиду длительного хронического течения заболевания, важную роль в лечении АтД среднетяжелого и тяжелого течения занимают немедикаментозные методы лечения – физиотерапевтические, которые позволяют снизить длительность воздействия медикаментозного лечения.

Среди физиотерапевтических методов, применяемых для лечения дерматологических заболеваний, лидирующее место занимает фототерапевтическое лечение. Воздействие УФ-излучения на кожу оказывает иммуносупрессивное, противовоспалительное, а также противозудное действие. Механизмы действия фототерапевтического лечения связаны с апоптозом воспалительных клеток, ингибирования клеток Лангерганса и изменения продукции цитокинов [6]. Фототерапия лучами УФ-спектра, применяемая для лечения больных АтД со среднетяжелым и тяжелым течением, способна оказывать нормализующее иммунологическое действие [2]. В литературе приведены данные, что терапевтическое воздействие низкими (5–20 Дж/см²) и средними (30–40 Дж/см²) дозами ультрафиолетового излучения УФА-1 диапазона с длиной волны 350–400 нм обладает иммуносупрессивным действием за счет снижения содержания в участках пораженной кожи γ -интерферона и CD4+ лимфоцитов [1, 32]. Проводимое фототерапевтическое лечение ультрафиолетовым излучением 311 нм приводит к снижению изначально высоких уровней в коже ИЛ 1, ФНО- α , ИЛ 2 и к повышению изначально сниженного ИЛ 4, что коррелирует с разрешением воспалительного кожного процесса [60]. Применение дальней длинноволновой УФ-терапии (длина волны 370 нм) у детей с АтД в стадии обострения, приводит к нормализации цитокинового профиля (ИЛ 5 и ИЛ 13), а также к снижению IgE и ЦИК в сыворотке крови [2]. Метод УФБ-311 нм является эффективным и патогенетически обоснованным в терапии больных АтД за счет нормализации CD4/CD8 индекса и статистически значимого снижения изначально высоких сывороточных концентраций ИЛ 4 [11, 44]. Однако данные о влиянии фототерапевтического лечения на сывороточные концентрации

патогенетически значимых цитокинов, таких как ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13, у взрослых пациентов с АтД в настоящее время ограничены.

Цель и задачи

Учитывая вышеизложенное, целью исследования явилось усовершенствование диагностики и лечения атопического дерматита на основе оценки комплексных значений сывороточных уровней ИЛ 4, ИЛ 10, ИЛ 13 и генетического полиморфизма в генах их кодирующих.

В соответствии с целью исследования поставлены задачи:

1. Оценить сывороточные уровни интерлейкинов 4, 10 и 13 у больных среднетяжелым и тяжелым течением АтД.

2. Изучить влияние УФБ терапии с длиной волны 311 нм на сывороточные уровни ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 у пациентов с АтД.

3. Изучить распределение генетических полиморфизмов, локализованных в регуляторных областях генов *ИЛ 4* (-589 С/Т), *ИЛ 13* (-1512 С/А, -1112 С/Т) и *ИЛ 10* (-592 С/А, -819 С/Т) у пациентов с АтД и здоровых лиц.

4. Изучить ассоциацию исследуемых генетических полиморфизмов и сывороточных концентраций ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 у пациентов с АтД.

5. Изучить клиническую эффективность терапии УФБ-311 нм у больных АтД в зависимости от генетических полиморфизмов, локализованных в регуляторных областях генов *ИЛ 4* (-589 С/Т), *ИЛ 13* (-1512 С/А, -1112 С/Т) и *ИЛ 10* (-592 С/А, -819 С/Т).

Научная новизна

Научную новизну диссертационного исследования составляют следующие положения:

Впервые показано значение сывороточных уровней ИЛ 10 и ИЛ 13 как иммунологических критериев эффективности терапевтического воздействия УФБ 311 нм у больных среднетяжелым и тяжелым течением АтД.

Впервые в России определены высокие сывороточные концентрации ИЛ 10, ИЛ 13 у больных с тяжелым и среднетяжелым течением АтД, носителей

полиморфизмов С/А регуляторной области гена *ИЛ 13* (-1512 С/А) и А/А гена *ИЛ 10* (-592 С/А).

Впервые на основании исследования промоторных полиморфизмов генов *ИЛ 4*, *ИЛ 13* и *ИЛ 10* и определения сывороточных концентраций соответствующих интерлейкинов у пациентов с АтД и здоровых лиц установлены генетические и иммунологические критерии среднетяжелого и тяжелого течения АтД.

Личный вклад автора в проведенное исследование

По теме диссертации автор разработал дизайн исследования, подготовил обзор литературы, провел клинические методы исследования, принимал участие в проведении лабораторных методов исследования, составил и вел протоколы исследования. Автором обработаны и проанализированы полученные данные, сформулированы молекулярно-генетические критерии среднетяжёлого и тяжелого клинического течения заболевания. Подготовлены статьи и тезисы по результатам проведенной работы, а также подготовлены и представлены доклады на научно-практических конференциях и съездах.

Методология и методы исследования

В ходе работы проведен клиничко-анамнестический анализ пациентов с применением дерматологического индекса, использованием субъективной шкалы и опросников. Выполнено молекулярно-генетическое обследование для определения сывороточных концентраций цитокинов, а также полиморфизмов генов их кодирующих. Результаты исследования проводились при помощи современных методов статистической обработки.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

В результате проведенного исследования сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13 у больных АтД определены лабораторные критерии тяжести течения АтД. Продемонстрирована динамика сывороточных уровней ИЛ 10 и ИЛ 13 на фоне терапии УФБ-311 нм и возможность использования комплексного анализа их уровней в сыворотке крови в качестве лабораторных критериев оценки эффективности проводимой терапии больных АтД.

Верификация генотипов *ИЛ 4* (-589 С/Т), *ИЛ 13* (-1512 С/А, -1112 С/Т) и *ИЛ 10* (-592 С/А, -819 С/Т), кодирующих продукцию интерлейкинов 4, 10 и 13, участвующих в патогенезе АтД, позволяет определить предрасположенность к АтД, а также выявить молекулярно-генетические критерии среднетяжелого и тяжелого течения заболевания.

Выявление уровней сывороточных уровней интерлейкинов 10 и 13 и полиморфизмов генов, их кодирующих, позволяет определить дополнительные лабораторные критерии тяжести течения АтД и объективировать выбор немедикаментозной терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Иммунологическими критериями тяжелого течения АтД являются повышение сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13 в сыворотке крови ($18,3 \pm 5,5$ пг/мл и $15,8 \pm 3,86$ пг/мл соответственно) ($p < 0,01$).

2. Показано, что генотипы С/А гена *ИЛ 13* в положении 1512 С/А *rs1881457* и А/А гена *ИЛ 10* в положении 592 С/А *rs 1800872*, являются маркерами тяжелого течения АтД, сопровождающегося повышенной экспрессией соответствующих интерлейкинов ($p < 0,05$).

3. Показано, что генотип С/С гена *ИЛ 10* в положении 592 С/А *rs1800872* является прогностическим критерием среднетяжелого течения atopического дерматита. Носители данного генотипа в 72% случаев страдают среднетяжелым течением АтД с статистически значимо наибольшей клинико-лабораторной эффективностью терапевтического воздействия УФБ 311 нм ($p < 0,05$).

4. Доказано, что терапевтическое применение средневолнового ультрафиолетового излучения с длиной волны 311 нм у пациентов с atopическим дерматитом, наряду с разрешением клинических проявлений, приводит к статистически значимому снижению сывороточных экспрессий ИЛ 10 и ИЛ 13 на 23% и на 17% соответственно по сравнению с исходными средними показателями ($p < 0,01$).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование «Значение сывороточных уровней и генетических особенностей интерлейкинов 4, 10 и 13 для прогноза течения и эффективности терапии пациентов с атопическим дерматитом» соответствует паспорту научной специальности: 3.1.23. Дерматовенерология п. № 1 «Различные аспекты патогенеза кожных болезней и заболеваний, передающихся половым путем (клинические, патоморфологические, генетические, иммунологические, биохимические, функциональные, серологические исследования в динамике болезни)», п. № 3 «Современные клинические проявления кожных и венерических болезней, их роль в комплексной диагностике. Выявление связи поражений кожи с заболеваниями других органов и систем. Клинико-лабораторные параллели при кожных и венерических болезнях. Совершенствование диагностики дерматозов с использованием клинических, лабораторных, функциональных и других методов исследования. Дифференциальный диагноз дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем».

Степень достоверности и апробация результатов

Автором был проведен молекулярно-генетический анализ крови больных атопическим дерматитом и здоровых лиц. Используемые методы лабораторной диагностики информативны и являются научно обоснованными. Для статистической оценки количественных параметров использованы параметрические статистические показатели: «среднее арифметическое (M), стандартная ошибка среднего (m). Для установления достоверности различий между группами применены критерии Стьюдента, Колмогорова – Смирнова, Манна – Уитни. Определение связи между параметрами осуществлялось с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Для определения различий в числовых показателях, изменявшихся в ходе исследования, применяли парный критерий Стьюдента для двух зависимых выборок, при отсутствии нормального распределения использовали непараметрический метод – Т-критерий Вилкоксона. Различие статистических показателей считались достоверно значимым при величине

$p < 0,05$ ».

Проведение диссертационного исследования одобрено комитетом по этике от 09 февраля 2016 года, протокол № 2. Тема утверждена на заседании совета терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО от 10 марта 2016 года, протокол № 2.

Основные положения диссертации доложены в виде научных докладов на следующих формах:

– Научно-практическая конференция с международным участием «Шаг в завтра» (Москва, 21–22 апреля 2016 г.);

– IX Конференция молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 19-20 апреля 2018);

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 66 от 09.06.2021.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 4 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 125 страницах печатного текста и состоит из разделов: «введение», «обзор литературы», «материалы и методы исследования», «результаты собственных исследований», «заключение», «выводы», «практические рекомендации» и «список литературы». Список литературы содержит 190 источников, в том числе 71 отечественный и 119 зарубежных. Текст иллюстрирован 24 рисунками и 13 таблицами.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Атопический дерматит (АтД) – генетически детерминированное мультифакторное воспалительное заболевание кожи, которое характеризуется зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [36, 37]. Заболевание может приводить к физической и эмоциональной дезадаптации пациента за счет ухудшения качества жизни и возможности развития тяжелых, рецидивирующих форм заболевания, резистентных к терапии [3, 20, 32, 42, 46, 72].

Значительные затраты государственной системы здравоохранения на лечение определяют медико-социальную значимость заболевания [36, 75]. Установлено, что на одного пациента с тяжелым течением АтД трудоспособного возраста в среднем тратится 564 242 руб. в год и 263 230,5 руб. на одного человека нетрудоспособного возраста в год. В целом по когорте больных для Российской Федерации затраты могут составить 13,074 млрд руб. в год (12,031 млрд руб. для лиц трудоспособного возраста и 1,043 млрд руб. для лиц нетрудоспособного возраста) [34].

АтД является одним из наиболее распространенных заболеваний во всех странах, в различных возрастных группах, у лиц обоего пола и составляет от 20% до 40% среди кожных заболеваний [70]. С каждым годом возрастает количество больных АтД среди взрослого населения и в настоящее время составляет 2–6%. Распространенность атопического дерматита в Российской Федерации составляет 426,3 случая на 100 тысяч всего населения, а заболеваемость – 188,2 случая на 100 тысяч населения [36].

Широкая распространенность АтД сопровождается увеличением числа тяжелых форм заболевания, которые приводят к ухудшению качества жизни пациентов, а также резистентностью к проводимой терапии [35].

Одним из факторов риска развития АтД считается наследственная предрасположенность к атопическим заболеваниям, в частности, к АтД [7, 8, 37, 73, 83]. Согласно последним исследованиям, при наличии атопических заболеваний у членов семьи риск развития атопии в следующем поколении

составляет более 80%. АтД у родителей является существенным риском развития АтД у их детей [74]. Для детей, оба родителя которых страдают АтД, вероятность развития данного заболевания составляет свыше 80%; если болен один из родителей, то риск составляет более 50%; при этом, если больна мать, то вероятность развития АтД увеличивается в 1,5 раза [30, 37], что может свидетельствовать о том, что данное заболевание соответствует аутосомно-доминантному типу наследования [31]. Молекулярно-генетические исследования значительно расширили понимание о генетических факторах, приводящих к формированию наследственной предрасположенности к АтД, которые, в свою очередь, могут способствовать существенному прогрессу в развитии молекулярно-генетических технологий, к внедрению полученных знаний в современную практическую медицину и осуществлению персонализированного подхода в лечении АтД [3, 31, 41, 70].

1.1. Современные представления о патогенезе атопического дерматита

Термин «атопия» был введен вначале двадцатого века учеными К. А. Cooke и А. Ф. Соса, когда была выявлена роль иммунных нарушений в патогенезе atopических заболеваний. Термин применялся в качестве определения повышенной чувствительности к аллергенам у пациентов, страдающих такими заболеваниями, как аллергические отеки, крапивница и бронхиальная астма [90]. В 1964 г. P. G. H. Gell и R. R. A. Coombs была предложена иммунологическая классификация аллергических реакций, в которой выделялись 4 вида гиперчувствительности: 1-й тип – анафилактический, 2-й тип – цитотоксический, 3-й тип – иммунокомплексный, 4-й тип – гиперчувствительность замедленного типа [100]. Затем стал применяться в дерматологических школах разных стран термин «локализованный и диссеминированный нейродермит». Патогенез АтД долгое время был неясным и вызывал много вопросов у ученых разных стран:

одни ученые связывали развитие АтД с нарушением функции нейроэндокринной системы, другие ученые связывали развитие АтД с аллергической природой заболевания. В семидесятых годах XX века К. Ishizaka с соавт. показали роль IgE в патогенезе АтД [112], позже D. G. Marsh впервые описал врожденный иммунитет при атопии [132]. АтД как комплекс симптомов, проявляющейся аллергии, которая связана с генетической предрасположенностью, приводящей к повышенной выработке IgE и цитокинов, определил в девяностых годах В. Wuthrich. В своем исследовании В. Wuthrich связывал появление АтД с врожденной сенсibilизацией и способностью к образованию IgE антител. Он показал, что после проникновения аллергена через нарушенный кожный барьер или с пищей запускается аллергическая воспалительная реакция, которая образуется в результате взаимодействия между клетками-дендритными, эпителиальными, мастоцитами, лимфоцитами, эозинофилами, базофилами, приводящие к дальнейшей выработке множественных медиаторов воспаления, таких как хемокины и цитокины [185].

АтД является мультифакторным заболеванием, патогенетическими звеньями которого считаются: сочетание неблагоприятных факторов внешней среды и генетической предрасположенности [20, 69, 84, 141]. Также факторами, приводящими к развитию АтД, являются нарушение целостности кожного покрова, иммунное воспаление, расстройство нейровегетативной регуляции [8, 9, 28, 154]. К немаловажным факторам, приводящим к развитию АтД и отягощающих его течение, относятся воздействие экзогенных экологических факторов, пищевых раздражителей, лекарственных препаратов, аэроаллергенов, стрессов, дисбактериозов, нарушение функционирования органов и систем, ответственных за детоксикацию ксенобиотиков [69, 68, 76, 70, 88, 89, 109, 144, 165].

Наследственная предрасположенность к АтД в настоящее время не вызывает сомнений: исследования показывают, что свойство предрасположенности к атопии кодируется многочисленными генами [33, 87, 119, 165]. Механизм наследования заболевания до настоящего времени остается

неизвестным – предполагается полигенный контроль патогенетических механизмов атопии [144]. Среди генетических факторов развития АтД выделяют значимые нарушения, которые затрагивают строение и функционирование эпидермального барьера, а также нарушение функции иммунной системы [60, 80, 86].

Наиболее значимыми в настоящее время являются мутации в следующих группах генов:

- отвечающих за комплекс эпидермальной дифференцировки (кластер генов в локусе 1q21, который кодирует филлагрин, инволюкрина, лорикрина и S100 белка, участвующих в дифференцировке кератиноцитов) [22, 40, 136, 146, 164, 177];
- кодирующих эпидермальные протеазы;
- отвечающих за синтез сериновых протеаз (ген SPINK5);
- кодирующих интерлейкины [20, 102, 118, 125, 128].

Нулевая мутация в гене филлагрина является одним из основных факторов, предрасполагающих к развитию АтД [20, 26, 43, 58, 62]. Данный белок играет важную роль в агрегации в верхних слоях эпидермиса кератиновых ферментов, удерживая вместе белки и липиды между кератиноцитами рогового слоя [172]. Филлагрин также оказывает большое влияние на дифференцировку клеток и играет значимую роль в формировании компонентов натурального гидратирующего фактора, имеющего ключевое значение для увлажнения кожи и реализации ее защитных (барьерных) механизмов [46, 146]. Дисфункция эпидермального барьера приводит к тому, защитная функция кожи нарушается, и в организм начинают проникать такие аллергены, как пыльца, компоненты клещей домашней пыли, микробы, что способствует в дальнейшем риску развития инфекционных кожных заболеваний и колонизацией золотистым стафилококком пораженной кожи, что наблюдается более чем у 90% пациентов с АтД [86]. В результате исследований ученых разных стран установлено около 46 генов, локализованных в локусах хромосом 1q21, 17q25, 20p, 16q, 5q31.1, которые ассоциированы с АтД [84, 87]. Также были обнаружены гены, кодирующие синтез ИЛ 4, ИЛ 13 и ИЛ 33, а также рецепторы к ИЛ 33 [125].

Иммунная природа АтД была клинически доказана после пересадки костного мозга у больных с тяжелыми дефектами Т-клеточного иммунитета с синдромом Вискотта – Олдрича. Так называемое «экзематозное извержение» является особенностью данного синдрома и диагностическим критерием АтД [32, 155], синдром резко исчезает после успешной трансплантации костного мозга, что свидетельствует в пользу того, что иммунная дисфункция непосредственно участвует в патогенезе АтД. При АтД происходит запуск каскада реакций, ведущих к воспалению, в участии которого преобладают Т-лимфоциты 2-го типа (Th2-лимфоциты) [144]. АтД считается результатом нарушения иммунной системы, смешанного с генетически обусловленным нарушением кожного барьера [135, 154]. Эти дефекты барьерной функции кожи способствуют проникновению аллергенов и микробных патогенов в кожу, что вызывает поляризацию Th-2 клеток [121]. Действительно, преобладающий фенотип Th-2 считается основной причиной этиопатогенеза АтД [111]. Проявление снижения Т-супрессии в дальнейшем приводит к повышенной активности Т-хелперов, которые затем дифференцируются в Т-хелперы второго типа, образуя интерлейкины ИЛ 4 и ИЛ 5, которые в дальнейшем стимулируют выработку IgE и IFN- γ [9, 13]. Интерлейкины 4, 10 и 13 запускают воспалительную реакцию за счет активации синтеза IgE путем взаимодействия с рецепторами на В-клетках [71, 103].

Из всего вышеизложенного следует, что основой патогенеза АтД является взаимосвязь генетической предрасположенности, иммунологических особенностей и изменений в структуре и функционировании эпидермального барьера, а также провоцирующих факторов окружающей среды. Важно, что наличие каждого из перечисленных факторов может обеспечить наличие заболевания и влиять на выраженность его клинических проявлений.

1.2. Роль интерлейкинов в развитии atopического дерматита

Интерлейкины играют иммунорегулирующую роль на всех стадиях реализации atopических реакций [9, 10, 83, 114]. Показано, что при АД отмечаются иммунные нарушения регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов [10]. Одним из ключевых звеньев в патогенезе АД является сдвиг Th1/Th2-цитокинного профиля в сторону Th2-реакций [17, 28, 22, 67], таким образом, в острой фазе АД наблюдается избыток цитокинов Th-2, включая ИЛ 4 и ИЛ 13, которые в дальнейшем способствуют усиленной выработке IgE. В развитии IgE реакций выделяют раннюю и позднюю фазы [23, 49].

Ранняя фаза IgE реакции развивается спустя 15–60 минут после повторного контакта с аллергеном. В это время происходит выброс протеаз и гистамина тучными клетками, несущими IgE, в свою очередь, образуя и выделяя лейкотриены, цитокины (интерлейкины ИЛ 1, ИЛ 4, ИЛ 13, фактор некроза опухоли), простагландины и факторы хемотаксиса. Вышеуказанные реакции приводят к развитию воспалительного процесса и отека, сопровождаются притоком клеток крови, расширением, травматизацией сосудов [23].

Развитие поздней фазы происходит через 4–6 часов после ранней фазы. В очаге воспаления в течение первых 8 часов обнаруживаются нейтрофилы, моноциты, затем эозинофилы. Среди клеток поздней фазы отмечается экспрессия цитокинов Th-2 (ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 13, ГМ-КСФ). Цитокины Th-2 (ИЛ 5 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) [32], приводят к повышению содержания IgE в крови и развитию инфильтрации в очаге воспаления. Эти цитокины попадают в межклеточное пространство в результате дегрануляции тучных клеток. ИЛ 4, ИЛ 13 оказывают противовоспалительное действие, такое как регуляция экспрессии молекул адгезии, модуляция клеточного транспорта за счет увеличения продукции хемокинов, ведущей к активному поступлению в ткани эозинофилов, базофилов и Т-лимфоцитов. В дальнейшем основным источником синтеза ИЛ 4, ИЛ 13 (около 70%) являются активированные Th2-лимфоциты [55, 120].

Цитокины – синтезируемые комплексы, состоящие из белков и пептидов, которые регулируют взаимодействия между клетками и системами. Синтезируемые клетками белки являются продуктами активированных цитокинами генов и регулируют перечисленные выше процессы [55, 58, 62, 113, 121]. Цитокины взаимодействуют с рецепторами, локализованными на поверхности клеток, передавая сигнал в ядро, активируя соответствующие гены, таким образом, регулируют рост, развитие, функциональную активность или апоптоз клеток, определяя выживаемость клеток. По механизму действия цитокины можно подразделить на следующие группы:

1. Провоспалительные цитокины, к которым относятся ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 12, $TNF\alpha$, $IFN\alpha$, $IFN\beta$, $IFN\gamma$, хемокины и др. Данные цитокины инициируют воспалительный ответ за счет воздействия на иммунокомпетентные клетки, высокий уровень данных цитокинов является отражением тяжести и активности патологического процесса.

2. Противовоспалительные цитокины, к которым относятся ИЛ 4, ИЛ 10, ИЛ 13 и др. [31], регулируют специфические иммунные реакции и предотвращают развитие воспаления.

3. Регуляторы гуморального и клеточного иммунитета, обладающие противовирусным и цитостатическим действием [63, 71].

Особенный интерес в развитии АтД уделяется Th-2 цитокинам. Кератиноциты активируются при воздействии аллергенов, бактериальных белков или механических повреждений. Дефект эпидермального барьера, вызванный снижением экспрессии или продукции нефункциональных барьерных белков, является важным фактором развития воспаления. Затем активированные кератиноциты секретируют тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), ИЛ 25 и ИЛ 33, которые воздействуют на тучные и антигенпрезентирующие клетки (дендритные клетки и клетки Лангерганса) [106]. Активированные тучные клетки секретируют многочисленные цитокины, некоторые из которых являются Th-2 цитокинами. Затем дендритные клетки запускают поляризацию Th-2 лимфоцитов и секрецию ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 13, ИЛ 31 и ИЛ 10. Цитокины Th-2 обладают такими

функциями как утолщение эпидермиса, сенсбилизация к аллергенам, воспаление, зуд, снижение экспрессии антимикробных пептидов, барьерных белков филлагрина, лорикрина и инолюкрина [12, 139].

Интерлейкин 4

ИЛ 4 является основным цитокином, влияющим на развитие Th-2 воспаления, он синтезируется CD-4 и CD-8 Т-лимфоцитами, базофилами, эозинофилами, тучными клетками, выполняя роль медиатора дифференцировки предшественников Т-хелперов в Th-2 клетки, предотвращая апоптоз Th-2 лимфоцитов, он способствует поддержанию аллергического иммунного ответа на раздражитель [32, 48, 77, 98, 122]. Фактически, Th-2 клетки могут индуцировать усиление продукции IgE и способствовать пролиферации эозинофилов [120]. Увеличение синтеза IgE также сопровождается усиленной выработкой ИЛ 4 за счет усиленного IgE-стимулированного синтеза циркулирующего комплекса (ЦК) [171]. ИЛ 4 служит кофактором пролиферации покоящихся В-лимфоцитов, увеличивает выработку антител и регулирует выработку IgE [161]. Также ИЛ 4 усиливает продукцию адгезивных молекул В-лимфоцитами, стимулирует цитолитическую активность CD8-лимфоцитов, стимулирует антигенпрезентирующую активность макрофагов, тормозит развитие макрофагальных колоний и высвобождение провоспалительных цитокинов (IFN γ , ИЛ 1, ИЛ 12) [7]. ИЛ 4 подавляет выработку IFN- γ , который активирует фагоцитоз, способствуя повышению синтеза IgE и дальнейшему переходу заболевания в хроническую форму [148].

Дисрегуляция секреции ИЛ 4 является фактором развития аллергопатологии. ИЛ 4 приводит к супрессии генов, которые кодируют белки-кератиноциты [111, 167], обеспечивающие сохранение барьерной функции кожи [143, 170, 180], тем самым способствует дальнейшему повреждению кератиноцитов и снижает экспрессию лорикрина [119] и филлагрина [128]. Кроме того, ИЛ 4 стимулирует экспрессию сосудистых молекул адгезии-1, которые обеспечивают миграцию эозинофилов и моноцитов в очаг воспаления, т. е. клеточную инфильтрацию,

характерную для развития последней фазы атопической реакции [30, 31, 78, 149, 180].

Интерлейкин 13

ИЛ 13 функционально и структурно сходен с ИЛ 4 [31, 98, 134, 141]. Исследования показали, что это может быть связано с общей субъединицей рецептора IL-4R α , который связывает оба цитокин. ИЛ 13 продуцируется CD4 и CD8 Т-лимфоцитами, тучными клетками, базофилами, эозинофилами, врожденными лимфоидными клетками, Т-киллерами [32, 107]. ИЛ 13 участвует в разворачивании воспалительного процесса в тканях, может выполнять функции ИЛ 4 и выступать его заместителем [90], так как тропен к тем же рецепторам [13]. ИЛ 13 является мощным модулятором активности моноцитов и В-клеток, способствует повышенной выработке IgE, эозинофилов, тучных клеток, но отличается от ИЛ 4 тем, что не оказывает прямое биологическое влияние на Т-клетки [186]. ИЛ 13 оказывает тормозящее действие на синтез провоспалительных клеток (простогландины, реактивные формы кислорода, оксид азота) макрофагами и моноцитами [7, 31]. ИЛ 13 вместе с ИЛ 4 принимает участие в иммунных реакциях Th2-типа. Стимулирует секрецию IgG4 и IgE В-клетками. ИЛ 13 оказывает стимулирующее влияние на развитие эффекторной фазы аллергического воспаления и в большей степени, чем ИЛ 4, определяет развитие тяжелых форм аллергии у человека [12].

При хроническом течении АтД ИЛ 13 ответственен за появление кожного зуда [142], высокие сывороточные уровни ИЛ 13 положительно коррелируют с уровнями вызывающего зуд цитокина ИЛ 31, который, в свою очередь, коррелирует с тяжестью заболевания [14, 171]. А также ИЛ 4 и ИЛ 13 уменьшают экспрессию кератиноцитами лорикрина и инволюкрина [115]. Показано, что концентрации ИЛ 4 и ИЛ 13 выше в воспаленной коже во время обострения АтД [111].

Интерлейкин 10

ИЛ 10 участвует в модуляции приобретенных иммунных и противовоспалительных реакций. Он помогает снизить иммунный ответ, сводя к минимуму повреждение тканей [130]. ИЛ 10 продуцируется Th2-лимфоцитами, является основным противовоспалительным и иммуносупрессивным цитокином

[30, 108, 153], он синтезируется дендритными клетками, моноцитами/макрофагами, эозинофилами и Т-клетками. ИЛ 10 подавляет выработку $IFN\gamma$ Т-хелперами 1-го типа, также он тормозит пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, подавляет секрецию активированными моноцитами ИЛ 1, ИЛ 6 и $TNF\gamma$, тем самым оказывая выраженное противовоспалительное действие [32, 188]. ИЛ 10 стимулируют секрецию IgE В-клетками [123, 159]. При наличии воспалительного процесса, ИЛ 10 защищает ткани от повреждения за счет регуляции Т-хелперов [104, 157]. ИЛ 10 определяет баланс Th-1/Th-2 клеток, является противовоспалительным цитокином за счет подавления секреции цитокинов Т-хелперами 1-го типа, а также осуществляет регуляцию воспалительного ответа по принципу отрицательной обратной связи. ИЛ 10 индуцирует терминальную дифференцировку В-клеток в плазмциты, обуславливая аллергическую реактивность организма. Представленные данные предполагают, что ИЛ 10 оказывает влияние на тяжесть течения АтоД [31, 32, 41, 54, 190].

Многочисленные исследования продукции цитокинов у пациентов с АтоД часто противоречат друг другу [2, 17, 56, 62, 122]. В исследовании уровней ИЛ 4, ИЛ 13 и ИЛ 10 в коже пациентов отмечалось их повышение у пациентов с АтоД, а высокие концентрации ИЛ 13 коррелировали с повышенными уровнями IgE [30]. При сравнении экспрессии нескольких цитокинов в сыворотке крови у детей и взрослых с обострением АтоД, и взрослых с хронической формой АтоД в стадии ремиссии, авторы обнаружили, что у взрослых пациентов с АтоД в стадии обострения высокий уровень индекса SCORAD коррелировал с высокими показателями IgE, а корреляции с ИЛ 4 или ИЛ 10 не наблюдалось [137]. В исследовании у больных с тяжелой формой АтоД сывороточные уровни ИЛ 10 обратно коррелировали с тяжестью кожного процесса [115], в других исследованиях обнаружили ослабленную экспрессию субъединицы рецептора ИЛ 10, IL-10R1 при острых атопических поражениях кожи [137].

Представленные данные, хотя и противоречивые, предполагают, что роль цитокинов Th2 в патогенезе АтоД заслуживает более подробного изучения.

Учитывая сложную природу АтД, взаимосвязь данного заболевания с генетическими факторами и иммунологическими изменениями, следует предположить, что мутации в генах, кодирующих цитокины, оказывают влияние на развитие АтД, а также определяют тяжесть его течения.

Таким образом, нарушение или изменение выработки цитокинов может приводить к усилению воспалительного процесса у больных АтД, а также приводить к повышенной экспрессии IgE за счет взаимодействия с рецепторами на

В-клетках, что, в свою очередь, позволяет рассматривать кодирующие их гены в качестве основных генов – кандидатов, предрасполагающих к развитию данного заболевания [20, 31].

1.3. Роль полиморфизма генов цитокинов в патогенезе atopического дерматита

Изменение в нуклеотидной последовательности генов, кодирующих цитокины – это регулятор развития аллергического воспалительного процесса, приводящий к изменению иммунологических реакций, которые в последствии приводят к развитию аллергических заболеваний и к АтД [20, 31, 29, 57, 62, 66].

Точечные мутации в генах интерлейкинов, в частности генах *ИЛ 4*, *ИЛ 10* и *ИЛ 13*, представляют в настоящее время особый интерес, так как данные интерлейкины предрасполагают к развитию АтД за счет взаимодействия с рецепторами на В-клетках, таким образом, усиливая выработку IgE [7, 14, 31].

В настоящее время в геномном анализе выявлено несколько локусов хромосом, связанных с развитием АтД: 3q21, 1q21, 16q, 17q25,20p и 26p. Впервые полногеномный анализ сцепления на выборках европейских больных провели Y.-A. Lee с соавторами и определили взаимосвязь развития АтД и области на хромосоме 3q21 вблизи маркера D3S3606 [125]. Проведенный в 2002 г. в шведской популяции полногеномный анализ выявил сцепление АтД с

полиморфными локусами, локализованными на хромосоме 3 в области 3p24-22 [87]. В 2001 г. Cookson с соавторами выявили сцепление АтД с полиморфными локусами на хромосомах 1q21 и 17q25 [70, 91]. Показана взаимосвязь АтД и псориаза за счет наличия общих локусов на хромосомах 1q21 и 17q25, которые кодируют ороговевание кожи [49, 70].

Точечные мутации в различных участках генов-цитокинов влияют на синтез соответствующего белка, что в дальнейшем может определять изменение функции цитокинов [56].

Ген *ИЛ 4* состоит из 4 экзонов, кодирует белок длиной 153 аминокислоты. Ген *ИЛ 4* локализуется в коротком плече в участке 31.1 хромосомы 5 [167]. Выявлено несколько точечных полиморфизмов в промоторной области гена *ИЛ 4*. Определена корреляция полиморфизма 33 С/Т с повышенным синтезом ИЛ 4 и с высокими сывороточными концентрациями общего IgE в Российской популяции [6, 30]. В своих исследованиях Н. Shang и соавт. установили, что полиморфизм гена, кодирующего выработку ИЛ 4, повышает риск развития АтД у детей [30, 158].

Ген *ИЛ 13* включает в себя 4 экзона и кодирует белок, состоящий из 146 аминокислот [129]. Полиморфизм гена *ИЛ 13* в положении 103 С/Т ассоциирован с атопией, в частности с бронхиальной астмой. В гене, кодирующем выработку ИЛ 13, в положении 1.30 определена замена аргинина на глутамин, ассоциирована с общим изменением концентрации IgE в сыворотке крови [7, 30].

Исследования, проводимые в Канаде, Германии, Австралии и Японии, показали ассоциацию развития АтД с полиморфными вариантами rs20541 гена *ИЛ 13* и rs2243250 гена *ИЛ 4*. Мутации гена *ИЛ 13* ассоциированы с повышением его транскрипционной активности, приводящие к усилению выработки соответствующего интерлейкина. Анализ локуса rs 1800925 гена *ИЛ 13* выявил ассоциацию аллеля Т и генотипа С/Т с повышенной экспрессией гена *ИЛ 13*, высоким уровнем IgE, атопией и АтД [4, 7, 30, 132, 128, 149].

Ген *ИЛ 10* локализован в области 1q32.1, включает 5 экзонов [147]. В исследовании пациентов с АтД в Германии, ассоциации полиморфных вариантов

гена *ИЛ 10* с развитием АД обнаружено не было, в то же время М. N. Sohn с соавторами выявили ассоциацию замен в промоторной области данного гена *ИЛ 10 rs1800894* и *rs56299498* с развитием АтД у детей из Кореи и повышенной продукцией ИЛ 10 [30, 31, 164].

Исследования, проведенные в Польше, показали статистически более высокую концентрацию уровней ИЛ 10 и ИЛ 13 у больных с АтД по сравнению со здоровыми лицами [30]; также выявили более высокие сывороточные уровни ИЛ 10 у носителей G-аллеля полиморфизма гена *ИЛ 10 -1082 G/A* [127, 128].

К настоящему времени показана роль изменений в генах, кодирующих интерлейкины 4, 10 и 13 в развитии АтД, а также определение их сывороточных концентраций как критериев тяжести течения АтД. Таким образом, одной из основных целей терапии АтД является иммунологическое воздействие на эти факторы.

1.4. Современные методы лечения атопического дерматита

АтД является мультифакторным заболеванием, при котором значение каждого из факторов патогенеза может быть индивидуальным для пациента [181]. Основной целью терапии АтД является патогенетическое воздействие, которое направленно на уменьшение или полное устранение воспалительных процессов в коже, восстановление ее структуры и функции, уменьшение кожного зуда, а также предотвращению развития тяжелых форм заболевания [19, 36, 64]. Таким образом, несмотря на патогенетически обоснованные системы лечения и профилактики АтД, важно учитывать роль каждого фактора для больного. Комплексную терапию пациентов с АтД следует проводить с учетом клинических особенностей течения заболевания, принимать во внимание наличие сопутствующих патологий, а также учитывать нервно-психические особенности каждого пациента [55, 184].

1.4.1. Наружная терапия

Наружную терапию АДД назначают в зависимости от степени выраженности воспалительных явлений [22, 35, 47]. Эффективная местная терапия зависит от трех ключевых принципов: достаточная сила воздействия, достаточная дозировка и правильное применение [182].

В патогенезе АДД немаловажная роль отдается дефекту кожного барьера, который в свою очередь способствует более легкому проникновению аллергена в кожу с повышенной склонностью к раздражению [19]. В связи с этим, для предотвращения развития воспалительного процесса, рекомендуется использование смягчающих средств (эмоленгов). Традиционно эмоленты содержат в своем составе увлажняющий компонент, способствующий гидратации рогового слоя эпидермиса (мочевина или глицерин) и окклюзионный компонент, снижающий испарение (вазелин). Однако смягчающие средства могут быть назначены не во всех случаях, так как некоторые из них могут привести к другим неблагоприятным последствиям, таким как жжение, покалывание или зуд, особенно если смягчающие средства используются на воспаленной коже [72, 93, 181].

Терапия топическими глюкокортикостероидами (ТКС) является вариантом противовоспалительной терапии первой линии при АДД [25]. Выбор ТКС зависит от возраста пациента, тяжести заболевания и локализации очагов воспаления при АДД. ТКС эффективны в терапии АДД за счет снижения воспалительного кожного процесса и уменьшения выраженности зуда, однако их частое применение приводит к возникновению атрофического эффекта, который способствует нарушению барьерной функции кожи, усугубляя ксероз, а длительное использование наружных кортикостероидных средств на обширных участках кожи способствует подавлению функции коры надпочечников [29, 43, 47, 56].

Ингибиторы кальциневрина обладают противовоспалительным и противозудным действием за счет ингибирования провоспалительных цитокинов Т-клетками и тучными клетками и часть их противозудных эффектов объясняется

воздействием на нейроны TRPV1 в коже. Ингибиторы кальциневрина особенно эффективны при использовании их на чувствительных участках кожи, так как длительное их применение не сопровождается такими побочными реакциями, как атрофия кожи и возникновение аутогенного эффекта [26, 45, 82, 138, 150, 183].

Местное применение препаратов дегтя, нафталанна и ихтиола являются одним из старейших методов лечения АтД, с давним, но постоянно сокращающимся клиническим использованием и умеренной эффективностью [181]. В настоящее время препараты дегтя, а также препараты нафталанна и ихтиола применяются как симптоматическое лечение в условиях стационара [36]. Установлено, что препараты дегтя могут восстанавливать экспрессию филаггрина и противодействовать опосредованному Th-2 подавлению белков кожного барьера за счет активации арилуглеводородных рецепторов и дефосфорилирования STAT6, тем самым уменьшая спонгиоз, апоптоз и экспрессию хемокинов при поражениях АтД [174].

При появлении на коже трещин и мокнущих, а также при присоединении вторичной инфекции, больным АтД рекомендуется назначать средства с антисептическим и противовоспалительным действием (анилиновые красители, цинкосодержащие наружные средства, примочки с антисептическими растворами) [43, 47].

Важное значение в терапии больных АтД уделяется противовирусной, антибактериальной и противогрибковой терапии, так как АтД часто осложняется колонизацией патогенной микрофлорой. Для предотвращения колонизации патогенными микроорганизмами в качестве наружной терапии применяются комбинированные препараты, в составе которых присутствуют противовирусные, антибактериальные и противогрибковые компоненты [22, 29, 166].

1.4.2. Системная терапия АтД

Системная терапия, которая включает в себя антигистаминные препараты,

воздействующие на рецептор гистамина 1 (H1R), часто используется для уменьшения зуда при обострениях АтД [37]. Антигистаминные препараты, как правило, безопасны при использовании, и их можно применять для уменьшения зуда и обеспечения сна во время обострений, но, в частности, антигистаминные препараты первого поколения могут влиять на качество сна. Поэтому длительное применение седативных антигистаминных препаратов не рекомендуется [181].

Системные глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты, назначают при средних и тяжелых формах АтД, когда заболевание нельзя контролировать в достаточной степени при помощи наружных методов лечения в сочетании с фототерапевтическим лечением [45].

При назначении системной терапии нужно учитывать четыре основных критерия: тяжесть заболевания, риск развития нежелательных явлений и побочных эффектов, степень эффективности выбираемого препарата, индивидуальные особенности пациента с точки зрения переносимости терапии и сопутствующих заболеваний [36, 37].

Для предотвращения развития нежелательных явлений, начало терапии стоит проводить с назначением наиболее низких эффективных доз на непродолжительный период времени [5]. Вместе с тем, назначение системной терапии может сопровождаться развитием гиперчувствительности и утяжелением дальнейшего течения дерматоза [182].

В некоторых странах популярна системная терапия с применением цитостатических препаратов. Данный метод терапии используется при тяжелом течении АтД у взрослых и у детей очень эффективен, назначается в индивидуальных дозах и зависит от тяжести течения заболевания [2, 37, 55, 182].

Циклоспорин А обычно рассматривается как вариант первой линии для пациентов, нуждающихся в иммуносупрессивной терапии [151]. Метотрексат и Азатиоприн начинают действовать не сразу, но они показали хорошую долгосрочную эффективность. Метотрексат хорошо переносится и доступен для перорального и подкожного введения, однако данный препарат гепатотоксичен и тератогенен [182]. Азатиоприн увеличивает риск немеланомного рака кожи и

лимфомы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [160].

1.4.3. Биологическая терапия АтД

Биологическая терапия считается эффективной за счет воздействия на иммунный Th-2 ответ, который считается ключевым при развитии АтД. Дупилумаб является первым биологическим препаратом, который одобрен в качестве терапии первой линии для лечения АтД средней и тяжелой степени тяжести. Это полностью человеческое моноклональное антитело против IL-4R α , которое блокирует передачу сигналов как IL-4, так и IL-13 [33, 42, 79, 81, 85, 92, 117, 137, 145, 162]. Также терапия Дупилумабом обладает благоприятным профилем безопасности с проявлением таких побочных действий, как конъюнктивит и блефарит [73].

1.4.4. Фототерапия АтД

Фототерапия часто используется для лечения АтД, особенно для лечения хронических форм данного заболевания [99]. Еще в начале 20-х гг. прошлого века описано положительное воздействие морского климата на течение АтД, а в 1948 г. были изучены положительные эффекты ультрафиолетового излучения [32, 140]. Фототерапия является вариантом лечения для снятия воспалительного кожного процесса, уменьшения выраженности зуда и нормализации сна у пациентов с АтД, с периодами ремиссии до 6 месяцев [126].

Фитотерапевтическое лечение подавляет антигенпрезентирующие функции клеток Лангерганса [97], уменьшение колонизации *S. aureus* и видами *Malassezia* [94], а также снижение презентации антигена после увеличения толщины рогового слоя, вызванного фототерапией [110].

1.5. Роль фототерапии в лечении атопического дерматита

Известно, что при АД отмечается тенденция к улучшению воспалительного кожного процесса в летнее время и ухудшению в осенне-зимний период [16, 32, 144, 169, 187]. Фототерапия показала значительный эффект в лечении дерматологических заболеваний и широко используется для лечения воспалительных заболеваний кожи. Повторяющиеся субэритемогенные дозы УФ излучения, используемые в фототерапии, способны уменьшить воспаление при кожных заболеваниях и, в конечном итоге, могут привести к полному исчезновению кожных симптомов на несколько недель или месяцев [31, 106, 152].

Проникающая способность через кожу человека различных видов излучения зависит от длины волны [31, 65, 175], что важно учитывать при назначении лечения кожных болезней, так как патологический процесс может локализоваться в различных слоях кожи. [15, 127]. Так, например, средневолновые лучи (УФБ) проникают через роговой слой и достигают шиповатого слоя эпидермиса, длинноволновые лучи (УФА) – сосочкового и сетчатого слоев дермы, инфракрасные (ИК) лучи, проходя через эпидермис и дерму, достигают подкожно-жировой клетчатки [16, 21, 31, 131, 178]. Имеются данные об ингибирующем воздействии УФ-излучения на рост клеток и их дыхательную активность, а также изменение синтеза ДНК. Также УФ-излучение оказывает иммунологическое воздействие за счет изменения функции и количественного содержания клеток Лангерганса [32, 44, 96].

Механизм лечебного воздействия метода фототерапии позволили объяснить знания, полученные научных достижений в фотоиммунологии и молекулярной биологии: она воздействует на иммунокомпетентные клетки, такие как нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги, клетки Лангерганса, изменяет продукцию цитокинов и обладает выраженным антибактериальным эффектом [32, 105, 168].

В настоящее время применяют 4 вида фототерапии кожных болезней:

1) фотохимиотерапия (ПУВА) – сочетанное применение длинноволнового УФ облучения (УФА) с фотосенсибилизаторами;

2) селективная фототерапия (СФТ) – комбинация средневолнового излучения на длине волн 295–330 нм с длинноволновым УФ-облучением (УФА);

3) узкополосная УФБ-фототерапия с максимумом эмиссии на волне длиной 311 нм;

4) фототерапия с применением длинноволнового УФ-облучения узкого спектра (УФА-1) с максимум эмиссии на волне длиной 370 нм [31].

Наиболее эффективным методом признана фотохимиотерапия (ПУВА), однако данный метод фототерапевтического лечения зачастую приводит к возникновению различных побочных эффектов, таких как тошнота, появление дискомфорта в области эпигастрия, риск развития катаракты за счет перорального приема препаратов фурукумаринового ряда [31, 59], доказано, что данный метод фототерапии способствует развитию рака кожи и от данного метода отказались при лечении АтД [124].

Фототерапия с длиной волны 290–320 нм является старейшим методом фототерапии [31]. УФБ является методом выбора за счет использования ртутных и флуоресцентных ламп. Данный метод фототерапевтического лечения показан при хронических формах АтД и вызывает меньшую эритему по сравнению с воздействием широкополосного фототерапевтического воздействия. Отмечено нормализующее действие узкополосной (311 нм) фототерапии на патологические клеточные структуры эпидермиса и дермы, что подтверждает противовоспалительное действие узкополосного спектра ультрафиолета на кожные покровы пациентов, страдающих АтД [2, 31, 101]. Метод УФБ-терапии индуцирует высвобождение противовоспалительных цитокинов за счет ингибирования презентации антигена на тучных клетках, таким образом, оказывает иммуносупрессивное действие. При АтД происходит сдвиг иммунного ответа в сторону Th-2 реакций, и вызванная УФБ иммуносупрессия оказывает положительное терапевтическое действие [31, 52, 65, 189]. Это также объясняет, что лихеноидные очаги кожного поражения при АтД лучше отвечают на воздействие УФБ, чем воспалительные [101]. Среди наблюдаемых в течение от полутора до четырех лет больных АтД ни у одного из них ни гистологически, ни

клинически не было обнаружено какого-либо малигнизирующего или же деструктивного действия узкополосной средневолновой фототерапии [21, 31].

Селективная фототерапия (СФТ) позволяет достичь клинического эффекта при лечении АтД без использования фотосенсибилизаторов [15]. Более высокую терапевтическую эффективность имеет фототерапия УФБ-лучами спектра 311 нм (узкополосная), которая по результатам лечения сопоставима с ПУВА-терапией [16, 31]. В ряде исследований сообщается о воздействии длинноволнового и средневолнового облучения на программированную гибель клетки, в частности, длинноволновой спектр индуцирует выработку цитокинов, нейропептидов, простогландинов [31, 44].

Богадельникова А. с соавт. изучили влияние флтотерапевтического лечения с длиной волны 311 нм на показатели иммунного статуса у больных АтД. В результате лечения больных данным заболеванием УФБ 311 нм, наряду с улучшением кожного статуса, выявили снижение сывороточного уровня цитокина ИЛ 4 [11, 31].

Монахов С. А с соавт. также показали, что метод УФБ 311 нм является высокоэффективным и патогенетически обоснованным для лечения больных АтД [11, 44]. В исследовании выявлены достоверно высокие сывороточные уровни ИЛ 4, которые коррелировали с высокими концентрациями IgE, повышением иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4/CD8) за счет увеличения содержания CD4-хелперов и снижение содержания CD8-цитотоксических Т-лимфоцитов, сдерживающих иммунный ответ на фоне снижения общего числа Т-лимфоцитов. Исследованные в динамике показатели цитокинового статуса больных АтД и клеточного и гуморального иммунитета под влиянием УФБ 311 нм свидетельствовали о том, что действие метода не ограничивается статистически значимым снижением изначально повышенного содержания ИЛ 4, а также оказывает балансирующее влияние на клеточный иммунитет (иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 приближается к норме из-за снижения содержания Т-хелперов и повышения цитотоксических Т-лимфоцитов) и

гуморальный иммунитет (повышение содержания IgA, снижение IgM и IgE в сыворотке крови и их нормализация) [31, 44].

Терапия, в которой применяются средние (30–40 Дж/см²) и низкие (5–20 Дж/см²) дозы ультрафиолетового излучения УФА-1 диапазона при длине волны 350–400 нм, признана действенным методом лечения пациентов с АтД тяжелого и среднетяжелого течения [5, 31, 32]. Благоприятный терапевтический результат отмечался более чем у 95% больных АтД (улучшение у 45,2%, клиническое выздоровление у 50%). По итогам лечения степень тяжести заболевания по SCORAD снижалась примерно в 4,3 раза, а продолжительность ремиссии увеличивалась по сравнению с исходными данными в 5,2 раза [1, 31].

В основе механизма действия УФА-1 лежат иммуномодулирующий, противовоспалительный и антифиброзный эффекты, которые реализуются через индукцию апоптоза клеток кожи, модуляцию экспрессии клеточных рецепторов, регуляцию продукции цитокинов и других медиаторов межклеточного взаимодействия [18, 31].

Комбинированная терапия УФА и УФБ – излучением используется для лечения АтД в течение длительного времени. Преимуществом данного метода является его высокая терапевтическая эффективность. При применении комбинированного метода фототерапии в лечении пациентов с АтД, полная ремиссия достигалась у 48% пациентов, тогда как при применении только УФБ-терапии ремиссия достигалась только у 27% пациентов [16, 44, 156].

G. von Kobyletzki и соавт. при лечении больных АтД средними дозами УФА-1 излучения обнаружили наряду с улучшением клинической картины заболевания значительное снижение в крови растворимых рецепторов ИЛ-2 и ИЛ-4, а также эозинофильного катионного белка, что является косвенным доказательством уменьшения активности эозинофилов и Т-хелперов [31, 178, 179]. N. Smit с соавт. и R. Musson с соавт. в своих исследованиях выявили, что облучение УФА-1 светом приводит к эффектам, наблюдаемым при воздействии ингибиторами кальциневрина, и способно снижать активность кальциневрина в различных клеточных культурах (клетках Т-лимфомы, фибробластах и

кератиноцитах кожи, мононуклеарных клетках крови) [31, 163]. Кроме того, в клетках Т-лимфомы и мононуклеарных клетках крови авторами обнаружено уменьшение под действием данного вида облучения содержания ИЛ 4 и ИЛ 10, продукция которых контролируется путем Ca^{2+} -кальциневрина. М. Grewe с соавт. в исследованиях на культурах кератиноцитов человека выявили способность УФА-1 излучения, как и УФБ-света, дозозависимо увеличивать экспрессию мРНК и секрецию белка ИЛ 10, оказывающего супрессивное действие на синтез интерферона-гамма и обладающего противовоспалительной активностью [31, 51, 104].

Платонова А. показала влияние комплексной терапии с включением узкополосной средневолновой УФ-терапии с длиной волны 311 нм на динамику уровня противовоспалительных цитокинов у детей, страдающих АтД. В результате лечения узкополосной средневолновой УФ-терапии с длиной волны 311 нм, у пациентов было установлено снижение уровня сывороточного ИЛ 13 в 1,5 раза по сравнению с исходными значениями, в то время как уровень ИЛ 4 как до, так и после лечения определяется в пределах нормы [31, 50].

Авиденко И. Н. с соавт. в своей работе установили, что терапия низкими (5–20 Дж/см²) и средними (30–40 Дж/см²) дозами ультрафиолетового излучения УФА-диапазона с длиной волны 350–400 нм приводит к существенному снижению содержания CD4+ лимфоцитов и γ -интерферона в очагах поражения кожи, что свидетельствует об иммуносупрессивном действии УФА-1 излучения [32]. Фототерапия средневолновым ультрафиолетовым излучением 311 нм у больных псориазом сопровождалась достоверным снижением изначально повышенных уровней содержания в коже провоспалительных и регуляторных цитокинов ИЛ 1, ФНО-альфа, ИЛ 2 и ИФН-гамма и к повышению изначально сниженного уровня противовоспалительного цитокина ИЛ 4, что коррелировало с положительным клиническим эффектом [1, 32]. Однако в доступной литературе сведения о влиянии УФ-терапии на уровни ИЛ 4, ИЛ 13 и ИЛ 10 у больных АтД ограничены.

Анализ большинства исследований показывает, что изолированное

определение цитокинов как биомаркеров АтД имеет невысокую чувствительность и специфичность, зачастую имеющиеся данные носят противоречивый характер, следствием чего является необходимость поиска возможных комбинаций прогностических факторов развития АтД [31]. Всё это свидетельствует о необходимости комплексного изучения генетических механизмов АтД с целью дальнейшего выявления факторов риска для своевременного прогнозирования его развития и вариантов течения у индивидов различной этнической принадлежности.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнялось по протоколу, одобренному Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Набор пациентов с АтД осуществлялся в период с 2016–2018 гг., находящихся на лечении в круглосуточном стационаре отделения клинической дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России и ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А. А. Вишневского» Минобороны России.

Все обследованные были проинформированы о целях и задачах исследования и подписали форму информированного согласия на участие в нем.

На каждого пациента заводился протокол клинического исследования, в котором описывались жалобы, анамнез, клиническая картина заболевания, данные лабораторных и инструментальных методов исследования, описание лечения и его результатов.

Критерии включения в основную группу исследования: достоверный диагноз АтД среднетяжелого и тяжелого течения, возраст больных от 18 лет и старше.

Критерии исключения из основной группы:

- 1) возраст моложе 18 лет;
- 2) беременные и кормящие женщины;
- 3) лица с тяжелой инфекционной и онкологической патологией, имеющие сопутствующую соматическую патологию в стадии декомпенсации;
- 4) лица, получившие системную терапию кортикостероидными и цитостатическими препаратами 3 месяца назад и позже;
- 5) неспособность следовать требованиям протокола и добровольное желание пациента выйти из исследования.

Критерии включения в контрольную группу: здоровые лица в возрасте от 18 лет.

Критерии исключения из контрольной группы:

- 1) возраст моложе 18 лет;
- 2) беременность, лактация;
- 3) проводимая терапия кортикостероидными и/или цитостатическими препаратами 3 месяца назад и позже;
- 4) наличие в семейном анамнезе atopических заболеваний (АтД, бронхиальная астма, аллергический ринит, крапивница);
- 5) тяжелая онкологическая и инфекционная (например, туберкулез) патология, сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации.

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

Проведено клинико-лабораторное исследование, содержащее оценку клинической картины заболевания, а также определение сывороточных уровней ИЛ 4, ИЛ 10, ИЛ 13 и генов, кодирующих их. В соответствии с формулированными критериями в исследование было включено 160 человек, которые были поделены на 2 группы:

- 1) *основную группу* составили 80 пациентов с АтД среднетяжелого и тяжелого течения;
- 2) *контрольную группу* составили 80 здоровых лиц без АтД, близкого половозрастного состава с пациентами основной группы.

Диагноз АтД устанавливался для каждого больного на основании изучения жалоб, анамнеза заболевания и клинической картины заболевания.

Для сбора анамнеза на каждого пациента заводилась специально разработанная анкета, в которую включались данные по следующим параметрам: начало заболевания, количество обострений в год, проводимая ранее терапия, семейный анамнез, аллергологический анамнез, а также сопутствующие заболевания.

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с АтД основной группы, включенных в исследование (n = 80). Средний возраст пациентов

основной группы составил $33,18 \pm 14,4$ лет (от 19 до 65 лет), 53 (66%) пациентов составили женщины, 27 (34%) – мужчины (*Рисунок 1*).

Клинико-anamnestическая характеристика лиц контрольной группы, включенных в исследование (n = 80). Контрольная группа (80 человек) состояла из здоровых лиц (без атопического дерматита): 18 (22,5%) женщин и 62 (77,5%) мужчин в возрасте от 18 до 45 лет. Средний возраст пациентов составил $25,8 \pm 6,4$ лет (*Рисунок 2*).



Рисунок 1 – Распределение по полу больных АтД (%)



Рисунок 2 – Распределение по полу лиц контрольной группы (%)

Дебют заболевания у 42 (52,5%) пациентов основной группы возник на первом году жизни, 29 (36,25%) пациентов отметили первые признаки АтД в возрасте от 1 до 10 лет, у 9 (11,25%) пациентов дебют заболевания был в возрасте

после 10 лет. Средний возраст начала заболевания АтД составил $2,9 \pm 5,9$ лет (Рисунок 3).

При анализе семейного анамнеза выявлено, что у 56 (70%) пациентов родители страдали аллергическими заболеваниями, такими как АтД, поллиноз, экзема. При дальнейшей детализации выявлено, что у 40 (50%) пациентов аллергические заболевания были у матерей и родственников по материнской линии. Не отмечали у родителей аллергических заболеваний 24 (30%) обследованных пациентов.

Количество обострений заболевания у пациентов варьировало от 4 до 6 в год. Наиболее распространенным фактором, провоцирующим обострение, являлось психоэмоциональное перенапряжение, которое наблюдалась у 56 (70%) пациентов; 20 (25%) пациентов связывали проявление обострений с нарушением в диете; 40 (50%) пациентов связывали обострение с наступлением осенне-зимнего периода.

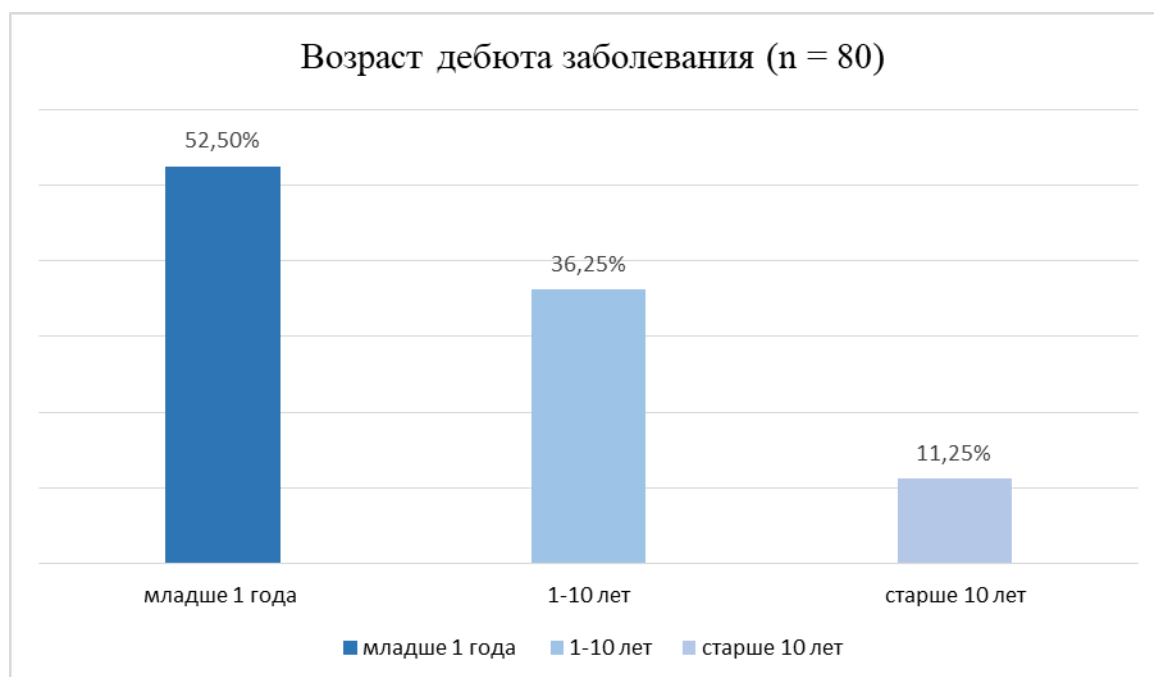


Рисунок 3 – Распределение больных АтД в зависимости от возраста начала заболевания (%)

Сразу несколько провоцирующих факторов, которые, по их мнению, повлияли на обострение АтД, указывали 24 (30%) пациентов (Рисунок 4).

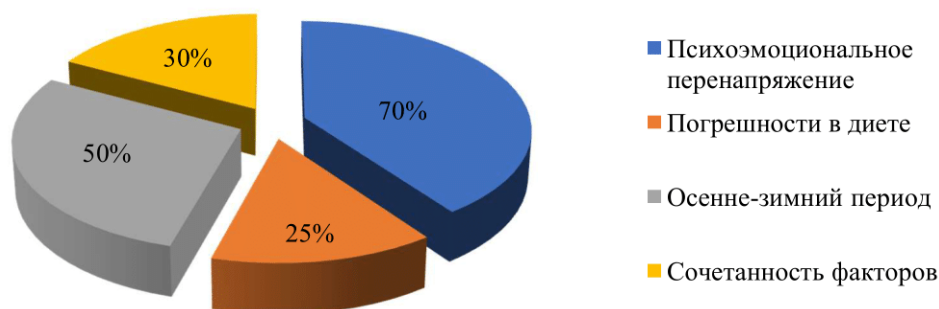
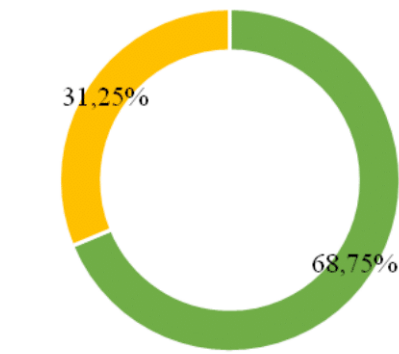


Рисунок 4 – Факторы, влияющие на обострение АД (%), n = 80

По результатам консультаций смежных специалистов и в процессе изучения истории жизни у 30 (37,5%) пациентов были выявлены сопутствующие заболевания со стороны органов желудочно-кишечного тракта, у 10 (8%) пациентов выявлена патология со стороны ЛОР-органов, у 8 (6,4%) пациентов выявлена патология со стороны эндокринной системы, метаболический синдром выявлен у 12 (9,6%) пациентов, патология со стороны мочеполовой системы выявлена у 15 (12%) пациентов, и 15 (12%) пациентов имели патологию со стороны сердечно-сосудистой системы.

При оценке клинической картины придавалось значение динамике зуда, как показателю, влияющему на качество жизни больных АД. Согласно результатам проведенного анкетирования умеренный зуд с характерным локализованным характером, беспокоящим больных практически постоянно и редко нарушающий ночной сон, определялся у 55 (68,75%) человек; выраженный зуд, постоянный, интенсивный, имеющий биопсирующий характер, вызывающий бессонницу и психоэмоциональное перенапряжение определялся у 25 (31,25%) пациентов (*Рисунок 5*). Медиана зуда у пациентов с АД составила 6,0 баллов (с минимальным значением – 4,0 и максимальным – 8,0).



■ Умеренный зуд ■ Выраженный зуд

Рисунок 5 – Распределение пациентов с АД в зависимости от интенсивности зуда (%), n = 80

У большинства пациентов наблюдалась эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией – 66 (82,5%) пациентов, с характерными для данной кожной формы проявлениями: подостровоспалительными или островоспалительными эритематозно-сквамозными очагами на фоне лихенификации и инфильтрации. Лихеноидная форма определялась у 14 (17,5%) пациентов, характеризовалась множественными лихеноидными папулами и резко выраженной лихенификацией с подчеркнутым рисунком кожных покровов, отечностью и инфильтрацией. У большинства пациентов очаги кожного поражения имели типичную локализацию: лицо (веки, периоральная область), шея, туловище (преимущественно верхняя треть спины и груди), локтевых сгибах, вокруг запястий, на тыльной поверхности кистей и стоп (*Рисунок 6*). У всех пациентов определялся стойкий белый дермографизм.

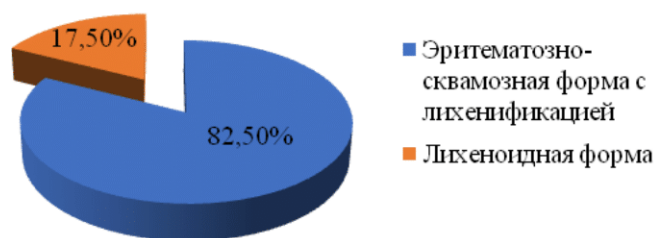


Рисунок 6 – Распределение больных АД по кожным формам (%), n = 80

Основную группу исследования составили 48 (60%) пациентов с АД среднетяжелого течения, с индексом SCORAD 25–50 баллов: (n = 48; 27,1% [13])

мужчин и 72,9% [35] женщин в возрасте от 19 до 65 лет) с характерными для данной формы умеренными кожными проявлениями АтД: «лихенификация или шелушение, наличие корочек и мокнутия, экскориаций, частота обострений АтД у пациентов составляла 3-4 раза в год, а длительность ремиссии 2–3 месяца». Тяжелое течение АтД диагностировано у 32 (40%) пациентов с индексом SCORAD 51–75 баллов (43,75% [14] мужчин и 56,25% [18] женщин в возрасте от 19 до 65 лет), с характерными выраженными кожными проявлениями: «лихенификацией или шелушением, выраженными очагами мокнутия или инфильтрации, наличием множественных экскориаций, частота обострений АтД у пациентов составляла 5 раз в год, а частота ремиссии 1–1,5 месяца» (Рисунок 7).

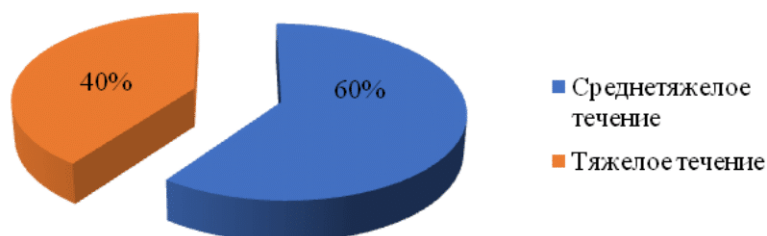


Рисунок 7 – Распределение пациентов с АтД по степени тяжести заболевания (%), n = 80

У пациентов, вошедших в исследование, медиана индекса SCORAD до лечения была равна 45 баллов (с минимальным значением – 25 баллов, максимальным – 75 баллов).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.2. Клинические методы исследования

При клиническом обследовании оценивалась давность заболевания, частота обострений в год, степень выраженности и распространенность кожного процесса, эффективность ранее проводимой терапии. Клиническую форму АтД

определяли в соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с атопическим дерматитом» (2015).

На каждого пациента заполнялась специально разработанная анкета, позволяющая детально собрать данные анамнеза по ряду параметров: дебют заболевания, острота кожного процесса, оценка зуда, степень тяжести заболевания, частота рецидивов в год, проводимая ранее терапия и ее эффективность и переносимость, также учитывались наследственная предрасположенность перенесенные и сопутствующие заболевания.

Диагноз АД выставлялся на основании выявления диагностических критериев: наличие 3 основных и 3 дополнительных критериев. Оценка клинической картины, определение тяжести и формы заболевания проводились согласно рекомендациям «Федеральных клинических рекомендаций по ведению пациентов с атопическим дерматитом».

Оценка степени тяжести и эффективности проводимого лечения проводилась при помощи использования индекса SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis). Индекс SCORAD оценивался до начала лечения и после его окончания – на 28 день.

Данный клинический метод обследования заключается в том, что «SCORAD подразумевает балльную оценку шести объективных симптомов: эритема, отек/папулезные элементы, корки/мокнутые, эксфолиация, лихенификация/шелушение, сухость кожи.

Интенсивность каждого признака оценивалась по 4-уровневой шкале: 0 – отсутствие, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная. При оценке площади поражения кожного покрова использовали правило «девятки», в котором за единицу измерения принимали площадь поверхности ладони больного, эквивалентную одному проценту всей поверхности кожи. Расчет индекса SCORAD производился по формуле:

$$\text{SCORAD} = A/5 + 7B/2 + C, \quad (1)$$

где А – распространенность поражения кожи;

В – сумма уровней интенсивности клинических симптомов атопического дерматита;

С – сумма оценок субъективных нарушений по визуальной аналоговой шкале».

В исследовании принимали участие пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита, имеющих индекс SCORAD от 20 до 50 и от 51 до 75 баллов соответственно

Уменьшение показателей индекса SCORAD являлись критерием эффективности назначенной терапии. Суть данного критерия заключалась в том, что «уменьшение показателей индекса SCORAD на 80% и более от исходного показателя – расценивалась как клиническая ремиссия; на 50–80% – значительное улучшение; на 30–50% – улучшение; менее 30% – оценивалось как отсутствие эффекта от проводимой терапии».

При оценке клинической картины оценивалась выраженность зуда. Оценка зуда производилась по результатам анкетирования, согласно субъективным ощущениям больных по десятибалльной шкале, оценка зуда заключалась в том, что «зуд считался незначительным, когда зуд был периодическим и не был мучительным и главным симптомом заболевания (0-1-2 балла). Умеренный – зуд, имеющий преимущественно локализованный характер, беспокоящий больных практически постоянно и редко нарушающий ночной сон (3–6 баллов). Постоянный, интенсивный, – зуд, имеющий биопсирующий характер, вызывающий бессонницу и психоэмоциональное перенапряжение (7–10 баллов). Таким образом, сумма баллов при субъективной оценке зуда могла колебаться от нуля до десяти баллов».

Выраженность зуда рассчитывалась усредненно за последние трое суток. Оценка интенсивности зуда проводилась при поступлении пациента в стационар и по окончании лечения (через 28 дней).

2.3. Лабораторные методы исследования

Исследования проводились на базе Научного исследовательского центра ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва.

Выделение геномной ДНК. Геномную ДНК выделяли при помощи набора реагентов производства ЗАО «Лаборатория Синтол» (г. Москва) согласно рекомендациям фирмы производителя «из ядросодержащих клеток 0,1 мл периферической крови, к которой добавляли 0,3 мл лизирующего раствора, перемешивали содержимое на аппарате «Вортекс» и прогревали при 65 °С в течение 5 минут, затем сбрасывали капли с крышки пробирки краткосрочным центрифугированием, тщательно перемешивали суспензию и добавляли в пробирку по 0,3 мл сорбента, перемешивали содержимое пробирки на аппарате «Вортекс» и оставляли в штативе на 2 мин., после чего снова перемешивали и оставляли на 2 мин. Центрифугировали пробирки в течение 30 секунд при скорости 5 тыс./об., затем удаляли надосадочную жидкость при помощи вакуумного отсасывателя и пипетки. Добавляли к осадку 0,3 мл отмывочного раствора и перемешивали на аппарате «Вортекс». Центрифугировали пробирки 30 секунд при 5 тыс./об., затем удаляли надосадочную жидкость при помощи вакуумного отсасывателя и пипетки. Добавляли к осадку 0,500 мл отмывочного раствора и перемешивали на аппарате вортекс. Центрифугировали пробирки при скорости 5 тыс./об. 30 сек, затем удаляли надосадочную жидкость при помощи вакуумного отсасывателя и пипетки, далее снова добавляли к осадку 0,5 мл отмывочного раствора и перемешивали на аппарате «Вортекс», центрифугировали пробирки при 5 тыс./об. 30 сек, затем удаляли надосадочную жидкость при помощи вакуумного отсасывателя и пипетки. Подсушивали сорбент в термостате 15 минут при 65 °С. Для извлечения необходимого нам вещества, полученный осадок вымывали подходящим растворителем – элюентом, путем добавления 0,1 мл элюирующего раствора, затем перемешивали и прогревали 5 минут при 65 °С, после чего пробирки центрифугировали 2 минуты при 13 тыс./об. 2 мин. Надосадочную жидкость, содержащую ДНК, переносили в чистую пробирку».

Определение полиморфизмов генов ИЛ 4: -589 С/Т, ИЛ 13: -1512 С/А, -1112 С/Т, ИЛ 10: -592 А/С, -819 С/Т. Определение полиморфизмов генов цитокинов проводилось при помощи набора реагентов производства лаборатории

«Литех» (г. Москва) согласно рекомендациям фирмы производителя «из компонентов комплекта готовились 2 рабочие смеси: с реакционной смесью аллель 1 и с реакционной смесью аллель 2 для амплификации из расчета на 1 пробу: 17,5 мкл разбавителя, 2,5 мкл реакционной смеси, 0,2 мкл красителя SYBRGreen, 0,2 мкл Taq-полимеразы и 5 мкл исследуемой ДНК. Реакция амплификации проводилась с использованием термоциклера «Терцик» («ДНК-технология», Россия) в следующем режиме термоциклирования: 1-й цикл – разделение цепей ДНК при 93 °С (1 мин), 2-й и последующие 34 цикла – 93 °С (10 сек), 64 °С – 10 сек, 72 °С (20 мин). В качестве отрицательного контрольного образца вносился разбавитель в объеме 5 мкл в оба типа реакционной смеси. Положительный контрольный образец вносился в объеме 5 мкл в оба типа реакционной смеси». Интерпретация результатов представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Интерпретация результатов амплификации

<i>Аллель 1</i>	<i>Аллель 2</i>	<i>Интерпретация результатов</i>
+	–	Гомозигота по аллели 1
–	+	Гомозигота по аллели 2
+	+	Гетерозигота
–	–	Амплификация не прошла.

Детекция продуктов амплификации. Принцип работы состоит в том, что «разделение продуктов амплификации проводился в 3%-м агарозном геле, приготовленном на TAE буфере методом горизонтального электрофореза. Для визуализации результатов электрофореза в качестве красителя вносился 1%-й раствор бромистого этидия из расчета 5 мкл на 50 мл расплавленного геля. Фрагменты анализируемой ДНК проявлялись в виде светящихся оранжево-красных полос под УФ-излучением с длиной волны 310 нм» (Рисунки 8 и 9).



Рисунок 8 – Распределение продуктов амплификации методом электрофореза

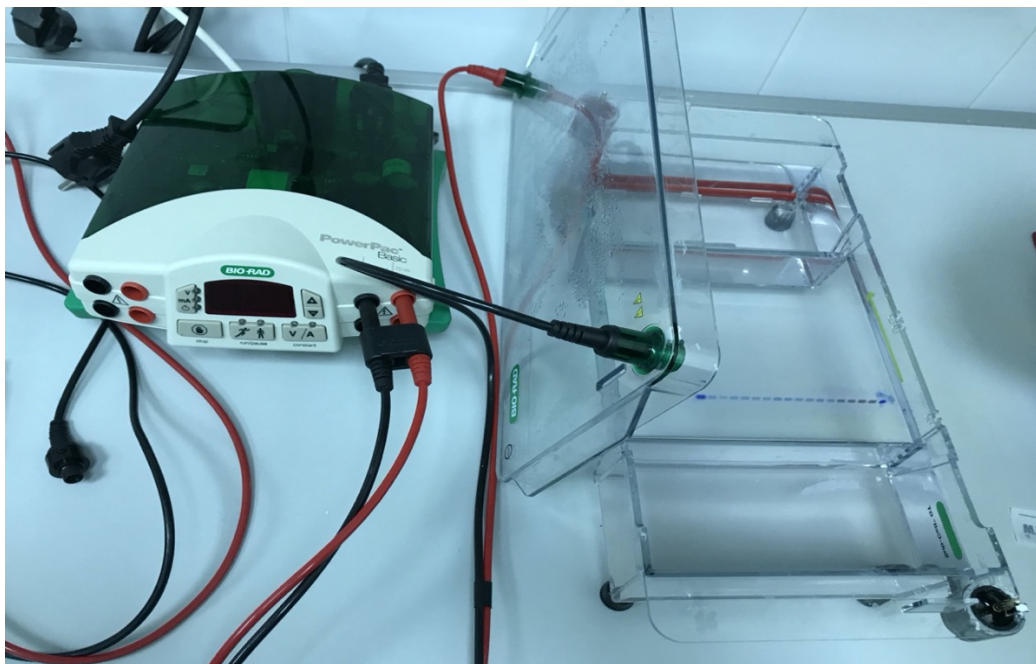


Рисунок 9– Фрагменты анализируемой ДНК проявлялись в виде светящихся полос под УФ-излучением

Методы определения концентрации цитокинов ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13. Содержание в сыворотке 3 цитокинов ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 оценивали методом проточной флуориметрии на двухлучевом лазерном автоматизированном анализаторе «Thermo Scientific Multiskan GO» (США) с использованием коммерческих тест-систем «Вектор Бест» в соответствии с инструкцией фирмы-производителя «измерения проводились в 0,1 мл сыворотки. Диапазон измерений составлял 0–10 пг/мл. Метод определения основан на твердофазном иммуноферментном анализе с применением моноклональных антител к ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13. В

лунках при добавлении исследуемого образца сыворотки крови во время первой инкубации происходит связывание интерлейкина с моноклональными антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок планшета. Несвязавшийся материал удалялся отмывкой. Связавшийся материал исследуемого интерлейкина взаимодействовал во время второй инкубации с конъюгатом №1 (антитела, меченные биотином к исследуемому интерлейкину). Несвязавшийся конъюгат №1 удаляется отмывкой. На третьей стадии связавшийся конъюгат №1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом №2 (стрептавидин – пероксидаза хрена). Во время инкубации с раствором тетраметилбензидина происходит окрашивание раствора. Степень окраски прямо пропорциональна концентрации исследуемых интерлейкинов в анализируемых пробах. Расчеты концентрации 3 исследуемых цитокинов производили на основании калибровочных кривых, построенных для каждого анализа, с помощью программы SkanIT к MultiscanGO» (Рисунок 10).

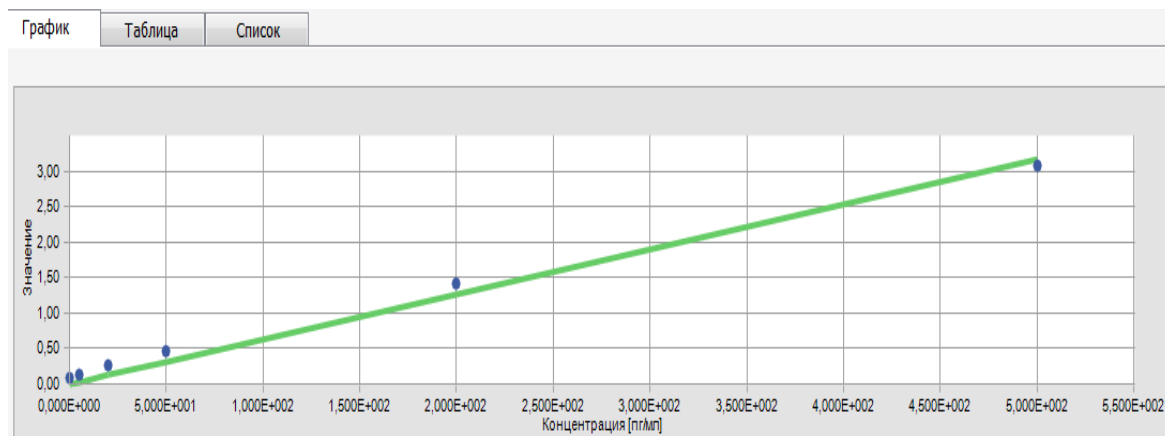


Рисунок 10 – Калибровочная кривая

2.4. Методы лечения

Пациенты были консультированы врачом-терапевтом и врачом-эндокринологом, а лица женского пола дополнительно обследованы врачом-гинекологом для исключения противопоказаний для проведения фототерапии УФБ-лучами 311 нм.

Медикаментозное лечение: пациентам основной группы был проведен курс лечения в соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных атопическим дерматитом» (Кубанова А. А. и др., 2015), предполагающими ступенчатый подход для выбора адекватной терапии [37]. Больным со среднетяжелым и тяжелым течением АД назначались: пероральный прием препарата Цетиризин, относящегося к фармакологической группе «противоаллергическое средство» – блокатор H₁-гистаминовых рецепторов, по 1 таблетке 1 раз в сутки независимо от приема пищи в течение 10 дней; наружное применение крема бетаметазона согласно инструкции фирмы-производителя «на пораженный участок кожи 2 раза в день тонким слоем не более 4 недель. 1 г крема содержит активное вещество: бетаметазон (в форме дипропионата) – 0,640 мг, что соответствует 0,500 мг бетаметазона»; в случае присоединения к высыпаниям вторичной микрофлоры, чувствительной к антибиотику гентамицину назначалось наружное нанесение препарата группы бетаметазона с гентамицином, согласно инструкции фирмы-производителя: «мазь наносилась 2 раза в день утром и вечером на пораженные участки кожи не более 4 недель. В 1 г содержатся активные вещества: бетаметазона 17-валерат (в эквиваленте 1 мг бетаметазона) и гентамицина сульфат (в эквиваленте 1 мг гентамицина основания)».

Пациентам проводилась УФБ-терапия при помощи аппарата для фототерапии – ультрафиолетовая кабина UV 7002K (производства компании Herbert Waldmann GmbH & Co. KG [Германия], с лампами F85/100W-TL01, максимумом эмиссии при длине волны 311 нм). С учетом фототипа кожи больного дозу облучения начинали с диапазона 0,1–0,2 Дж/см, поэтапно увеличивая дозы последующих процедур на 0,05 Дж/см до кумулятивной – 1–1,5 Дж/см. Курс фототерапии составил 15 процедур для каждого пациента.

Продолжительность курса лечения составила 28 дней.

2.5. Методы статистической обработки результатов

Для статистической обработки использовали статистический пакет STATISTICA 10,0 (разработчик – StatSoft.Inc). Суть статистической обработки заключалась в том, что «все полученные количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M (SD)$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего значения.

Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате $Me (Q 25%; Q 75%)$, где Me – медиана, а $Q 25%$ и $Q 75%$ – верхний и нижний квартили. Качественные показатели представлены как в абсолютных, так и в относительных величинах (%).

Для нахождения различий между группами пациентов для нормально распределенных числовых показателей использовали t-критерий Стьюдента для 2 независимых выборок.

В случае неподтверждения гипотезы о нормальном распределении для сравнения количественных данных применяли непараметрический метод – U-критерий Манна – Уитни для несвязанных совокупностей.

Для определения различий в числовых показателях, изменявшихся в ходе исследования, применяли парный критерий Стьюдента для 2 зависимых выборок, при отсутствии нормального распределения использовали непараметрический метод – T-критерий Вилкоксона.

Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками использовали метод Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность (χ^2), точный критерий Фишера для небольших выборок. При невозможности применения критерия Хи-квадрат Пирсона (использовался Z-критерий (аналог t-критерия Стьюдента для долей), а для 0% и 100% – с поправкой для концевых точек.

Для оценки изменения дихотомических показателей в ходе исследования использовали критерий Мак-Нимара. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05».

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, использовали критерий Пирсона или непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Цитокиновый профиль пациентов с atopическим дерматитом

В исследовании проведен анализ сывороточных концентраций интерлейкинов 4, 10 и 13 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АтД, эритематозно-сквамозной с лихенификацией и лихеноидной формами, умеренным и выраженным зудом. Оценивалась динамика сывороточных концентраций ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 у пациентов с АтД на фоне проводимой терапии УФБ с длиной волны 311 нм в сочетании с базисной терапией atopического дерматита.

3.1.1. Сравнительный анализ концентрации интерлейкинов в сыворотке крови у пациентов с atopическим дерматитом и контрольной группы

Исследования уровней интерлейкинов ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 в сыворотке крови в основной группе наблюдения проводилось дважды: при поступлении в стационар и после проведенного курса фототерапии, в контрольной группе дважды: в 1-й и на 28-й день.

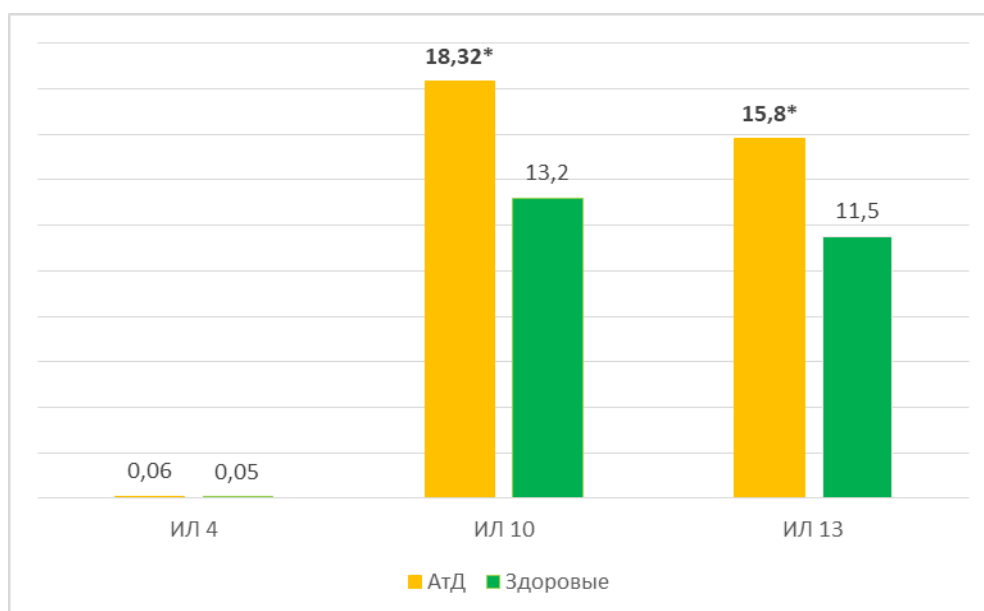
Таблица 2 – Показатели содержания интерлейкинов в сыворотке крови больных atopическим дерматитом и у лиц контрольной группы (пг/мл)

Цитокин	Пациенты с АтД (n = 80)		Контрольная группа (n = 80)	
	Me (Q1 – Q3)	Min – max	Me (Q1 – Q3)	Min – max
ИЛ 10	18,32*	10,4–37,6	13,2	9,38–18,5
ИЛ 13	15,8*	10,5–22,5	11,5	8,7–18,5
ИЛ 4	0,06	0,46–0,76	0,05	0,43–0,60

Примечание – $p < 0,001$ * статистически значимые различия по сравнению с группой здоровых лиц

По результатам исследований, представленных в Таблице 2, установлено, что у пациентов с АтД отмечается статистически значимое повышение сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13 по сравнению с показателями контрольной группы: сывороточные концентрации ИЛ 10 у пациентов с АтД составили 18,32 (10,4–37,6) пг/мл, в контрольной группе – 13,2 (9,38–18,5) пг/мл; показатели ИЛ 13 у пациентов с АтД составили 15,8 пг/мл (10,5–22,5), в контрольной группе – 11,5 (8,7–18,5) пг/мл. Показатели ИЛ 4 у пациентов с АтД были выше и составляли 0,06 (0,46–0,76) пг/мл, в контрольной группе – 0,05 (0,43–0,60) пг/мл, однако полученные значения являлись статистически не значимыми ($p > 0,05$).

Таким образом, значимое повышение сывороточных концентраций интерлейкинов ИЛ 10 и ИЛ 13 у больных АтД подтверждает их роль в развитии заболевания, что соответствует данным предыдущих исследований [2, 17]. В то же время значимое повышение ИЛ 4 у больных АтД в исследованной выборке не показано (*Рисунок 11*).



Примечание – $p < 0,001$ * статистически значимые различия по сравнению с группой здоровых

Рисунок 11 – Показатели содержания интерлейкинов в сыворотке крови больных атопическим дерматитом и у здоровых лиц контрольной группы (пг/мл), $n = 160$

3.1.2. Концентрации интерлейкинов ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 у пациентов в зависимости от степени тяжести и клинических проявлений атопического дерматита

Проведено сравнительное исследование сывороточных концентраций цитокинов ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 у пациентов с различной степенью тяжести и с различными клиническими формами АД.

Средние сывороточные концентрации ИЛ 10 составили $20,8 \pm 6,9$ пг/мл у больных с лихеноидной формой, а у пациентов с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией данные показатели составили $17,8 \pm 5,1$ пг/мл ($p < 0,05$). Средний показатель сывороточных концентраций ИЛ 4 составил $0,081 \pm 0,057$ пг/мл у пациентов с лихеноидной формой и $0,080 \pm 0,078$ пг/мл у пациентов с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией; средние показатели сывороточных концентраций ИЛ 13 у больных с лихеноидной формой АД составил $17,1 \pm 3,4$ пг/мл, $15,7 \pm 2,7$ пг/мл у пациентов с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией (Таблица 3).

Таблица 3 – Концентрация сывороточных уровней интерлейкинов 4, 10 и 13 в зависимости от кожных форм заболевания (пг/мл), $n = 80$

Форма АД	ИЛ 4 (пг/мл)	ИЛ 10 (пг/мл)	ИЛ 13 (пг/мл)
Эритематозно-сквамозная с лихенификацией (n = 66)	$0,080 \pm 0,078$	$17,8 \pm 5,1$	$15,7 \pm 2,7$
Лихеноидная (n = 14)	$0,081 \pm 0,057$	$20,8 \pm 6,9^*$	$17,1 \pm 3,4$

Примечание – * – $p < 0,05$ статистически значимые различия лихеноидной формы по отношению к эритематозно-сквамозной с лихенификацией форме АД

Приведенные данные показывают, что у пациентов с лихеноидной формой АД отмечались статистически значимо более высокие сывороточные уровни ИЛ 10 по сравнению с пациентами с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией ($p < 0,05$). Также выявлены более высокие сывороточные концентрации ИЛ 4 и ИЛ 13 у пациентов с лихеноидной формой АД, чем у

пациентов с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией, но полученные показатели являлись статистически не значимыми ($p > 0,05$).

В ходе исследования проведен анализ сывороточных уровней ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 в зависимости от выраженности кожного зуда.

У пациентов с умеренным зудом сывороточные концентрации ИЛ 4 составили 0,06 пг/мл (0,043–0,07 пг/мл) и 0,06 пг/мл (0,47–0,80 пг/мл), ИЛ 10 составили 16,4 пг/мл (14,3–18,4 пг/мл), ИЛ 13 составили 15,7 пг/мл (14,6–16,7 пг/мл). У пациентов с выраженным зудом сывороточные концентрации ИЛ 4 составили 0,06 пг/мл (0,043–0,07 пг/мл), ИЛ 10: 19,4 пг/мл (17,3–23,5 пг/мл), ИЛ 13: 15,7 пг/мл (14,6–16,7 пг/мл) (Таблица 4).

В результате сравнения данных, представленных в Таблице 4, установлено, что сывороточные концентрации ИЛ 10 статистически значимо выше у пациентов с выраженным зудом (19,4 пг/мл), чем у пациентов с умеренным зудом (16,4 пг/мл) ($p < 0,05$). Сывороточные концентрации ИЛ 4 и ИЛ 13 у пациентов с выраженным зудом статистически значимо не отличались от показателей пациентов с умеренным зудом ($p > 0,05$).

Таблица 4 – Концентрация сывороточных уровней интерлейкинов 4, 10 и 13 в зависимости от выраженности зуда (пг/мл)

Зуд	ИЛ 4	ИЛ 10	ИЛ 13
Умеренный зуд (n = 55)	0,06 (0,043–0,07)	16,4 (14,3–18,4)	15,8 (13,8–18,6)
Выраженный зуд (n = 25)	0,06 (0,47–0,80)	19,4* (17,3–23,5)	15,7 (14,6–16,7)
<i>Примечание – * – $p < 0,05$ статистически значимые различия по сравнению с пациентами с умеренным зудом</i>			

Выраженный зуд у пациентов с АД в исследованной выборке сопровождался значимым повышением сывороточных концентраций ИЛ 10.

У пациентов с индексом SCORAD 25–50 баллов средние сывороточные уровни ИЛ 4 составили $0,086 \pm 0,09$ пг/мл, ИЛ 10: $15,7 \pm 3,1$, ИЛ 13: $15,2 \pm 2,5$ пг/мл. У пациентов с индексом SCORAD 51–75 средние сывороточные уровни ИЛ 4

составили $0,074 \pm 0,035$ пг/мл, ИЛ 10: $22,2 \pm 6,1$ пг/мл, ИЛ 13: $17,0 \pm 3,97$ пг/мл (Таблица 5).

Таблица 5 – Концентрация сывороточных уровней интерлейкинов в зависимости от индекса SCORAD (пг/мл), n = 80

Уровень SCORAD	ИЛ 4	ИЛ 10	ИЛ 13
SCORAD 25–50 (n = 48)	$0,086 \pm 0,09$	$15,7 \pm 3,1$	$15,2 \pm 2,5$
SCORAD 51–75 (n = 32)	$0,074 \pm 0,035$	$22,2 \pm 6,1^*$	$17,0 \pm 3,97$
<i>Примечание</i> – * – $p < 0,05$ статистически значимые различия по сравнению с пациентами с SCORAD 40–60			

Приведенные данные показывают, что пациенты с высоким индексом SCORAD, который составлял от 51 до 75 баллов, имели статистически значимо более высокие сывороточные концентрации ИЛ 10 ($22,2 \pm 6,1$ пг/мл) по сравнению с пациентами с индексом SCORAD 25–50 баллов ($15,7 \pm 3,1$ пг/мл) ($p < 0,05$). Сывороточные концентрации ИЛ 4 и ИЛ 13 статистически значимо не отличались у пациентов с индексом SCORAD 51 до 75 баллов и индексом SCORAD 25–50 баллов ($p > 0,05$).

Таким образом, высокие концентрации ИЛ 10 в сыворотке крови характерны для пациентов с лихеноидной формой АтД, с индексом SCORAD 51–75, страдающих выраженным кожным зудом.

Полученные результаты позволяют рассматривать высокие сывороточные концентрации ИЛ 10 как лабораторные критерии тяжелого течения АтД.

3.2. Терапевтическая эффективность применения УФБ 311 нм у больных атопическим дерматитом

Терапевтическая эффективность фототерапии оценивалась у 80 пациентов АтД среднетяжелого и тяжелого течения заболевания, оценки индекса SCORAD,

оценки выраженности зуда по результатам анкетирования, а также на основе оценки сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13.

Пациентам проводилась фототерапия УФБ 311 нм. Процедуру проводили путем 4-разового облучения в неделю. Продолжительность курса фототерапевтического лечения составила 15 процедур для каждого пациента. После 5 процедур от начала курса фототерапии отмечались снижение интенсивности зуда, яркость эритемы, прекращались появления свежих элементов.

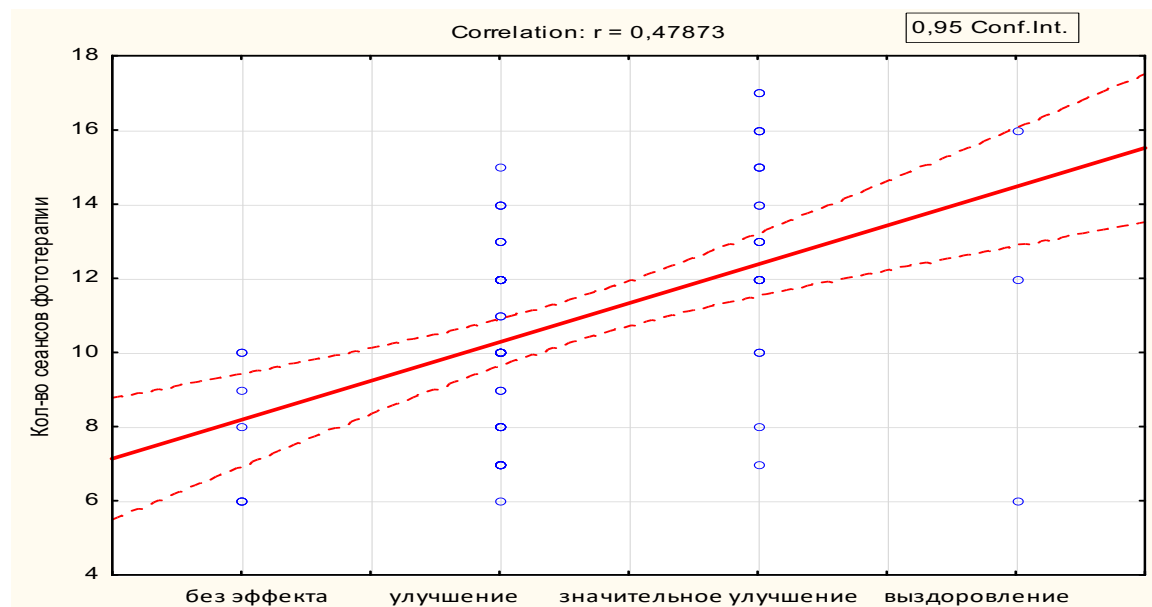
Проводимое лечение все пациенты перенесли без побочных эффектов. Результаты лечения оценивались по изменению показателей индекса SCORAD и принимались за клиническую ремиссию при уменьшении индекса от исходного показателя на 80% и более, на 50–79% – значительное улучшение, на 30–49% – улучшение, менее чем на 30% расценивали как неэффективность проводимой терапии. Ухудшения кожного процесса после курса проведенной терапии не наблюдалось.

После проведенного курса лечения у пациентов медиана индекса SCORAD снизилась в 1,7 раз – с 45 [30; 75] до 25 [5; 45]. Медиана интенсивности зуда у пациентов с АтД снизилась с 6 баллов [4; 8] до 2 баллов [0; 4].

Также отмечена положительная корреляция между результатами лечения пациентов с АтД и количеством проведенных сеансов фототерапии. С каждым последующим сеансом фототерапии состояние кожных покровов пациентов с АтД заметно улучшалось (*Рисунок 12*).

После проведенного курса терапии пациентов с АтД получены следующие клинические результаты: состояние клинической ремиссии характеризовалось практически полной регрессией клинических проявлений кожного процесса, зуд полностью прекращался, данное состояние было достигнуто у 6 (7,5%) пациентов, значительное улучшение достигнуто у 23 (28,75%) пациентов и характеризовалось уменьшением воспалительного кожного процесса у больных АтД, зуд пациентов беспокоил с меньшей интенсивностью и периодичностью, улучшение достигнуто у 44 (55%) пациентов и характеризовалось частичным

разрешением кожного процесса, уменьшением интенсивности зуда, отсутствие эффекта от проводимой терапии отмечалось у 7 (8,75%) пациентов. Ухудшения кожного процесса выявлено не было.



Примечание – $p \leq 0,001$

Рисунок 12 – Корреляция количества сеансов фототерапии и эффективности лечения больных атопическим дерматитом

3.2.1. Динамика сывороточных концентраций интерлейкинов на фоне проведенной УФБ терапии

Сывороточные концентрации интерлейкинов 4, 10 и 13 у больных АД до и после проведенного курса УФБ 311 нм терапии представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Сывороточные уровни интерлейкинов 4, 10 и 13 у пациентов с атопическим дерматитом до и после лечения УФБ 311 нм (пг/мл), $n = 80$

<u>Интерлейкин</u>	<i>До лечения</i>	<i>После лечения</i>	<i>P</i>
ИЛ 4	0,06 (0,046–0,075)	0,05 (0,041–0,07)	> 0,05
ИЛ 10	18,3 (10,4–37,6)	14,07 (12,58–15,5)	< 0,001
ИЛ 13	15,8 (10,5–22,5)	13,1 (12,3–16,15)	< 0,001

Сывороточные концентрации ИЛ 4 до лечения составили с 0,06 пг/мл

(0,046–0,075 пг/мл), ИЛ 10: 18,3 пг/мл (10,4–37,6 пг/мл), ИЛ 13: 15,8 пг/мл (10,5–22,5 пг/мл), сывороточные концентрации интерлейкинов после лечения составили 0,05 пг/мл (0,041–0,07 пг/мл) ИЛ 4; 14,07 пг/мл (12,58–15,5 пг /мл) ИЛ 10 и 13,1 пг/мл (12,3–16,15 пг/мл) ИЛ 13.

В результате проведенного курса лечения в сочетании с фототерапией УФБ 311 нм выявлено статистически значимое снижение сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13 ($p < 0,001$), также отмечено снижение сывороточных уровней ИЛ 4, однако данные различия не достигали статистически значимого различия ($p > 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что фототерапевтическое лечение УФБ 311 нм оказывает нормализующее иммунологическое воздействие за счет снижения сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АтД.

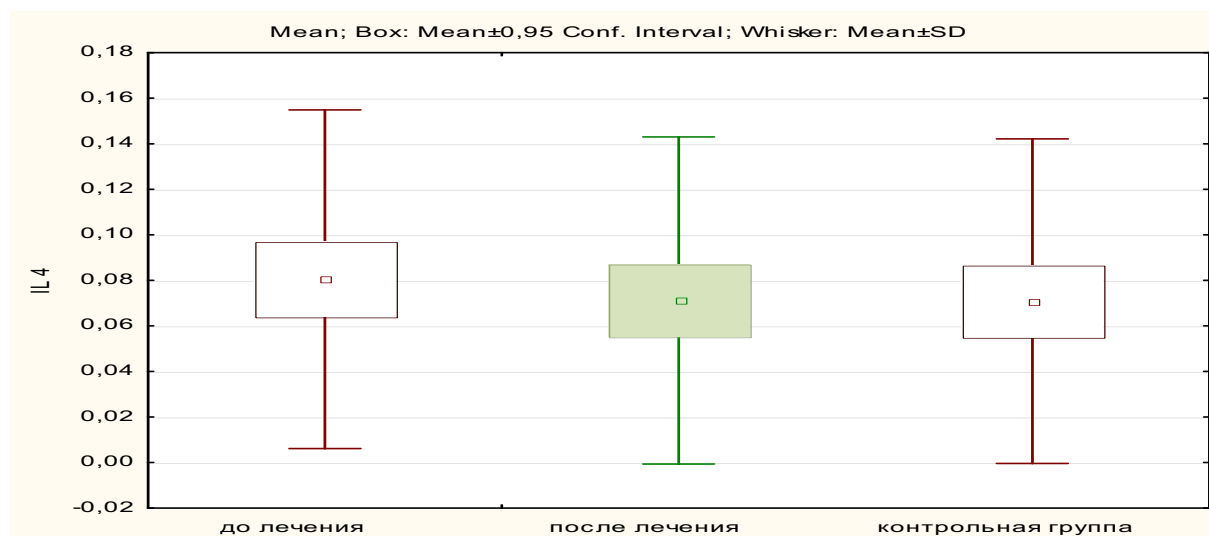


Рисунок 13 – Сывороточные уровни ИЛ 4 у лиц контрольной группы ($n = 80$) и у пациентов с АтД ($n = 80$) до и после проведенного курса фототерапии

При сравнении сывороточных концентраций ИЛ 4 у больных АтД до и после терапии, а также при сравнении данных показателей с показателями контрольной группы, отмечено снижение сывороточных уровней ИЛ 4 с 0,06

пг/мл до 0,05 пг/мл, тем самым сывороточные уровни ИЛ 4 сровнялись с показателями контрольной группы, однако данные результаты не достигали значимого различия ($p > 0,05$) (Рисунок 13). Отмечалось снижение сывороточных уровней ИЛ 10 после проведенного курса фототерапии ($p < 0,05$), таким образом, разница между показателями у пациентов с АтД после проведенной терапии и у лиц контрольной группы стала статистически не значимой: 14,07 пг/мл и 13,2 пг/мл соответственно ($p > 0,05$) (Рисунок 14).

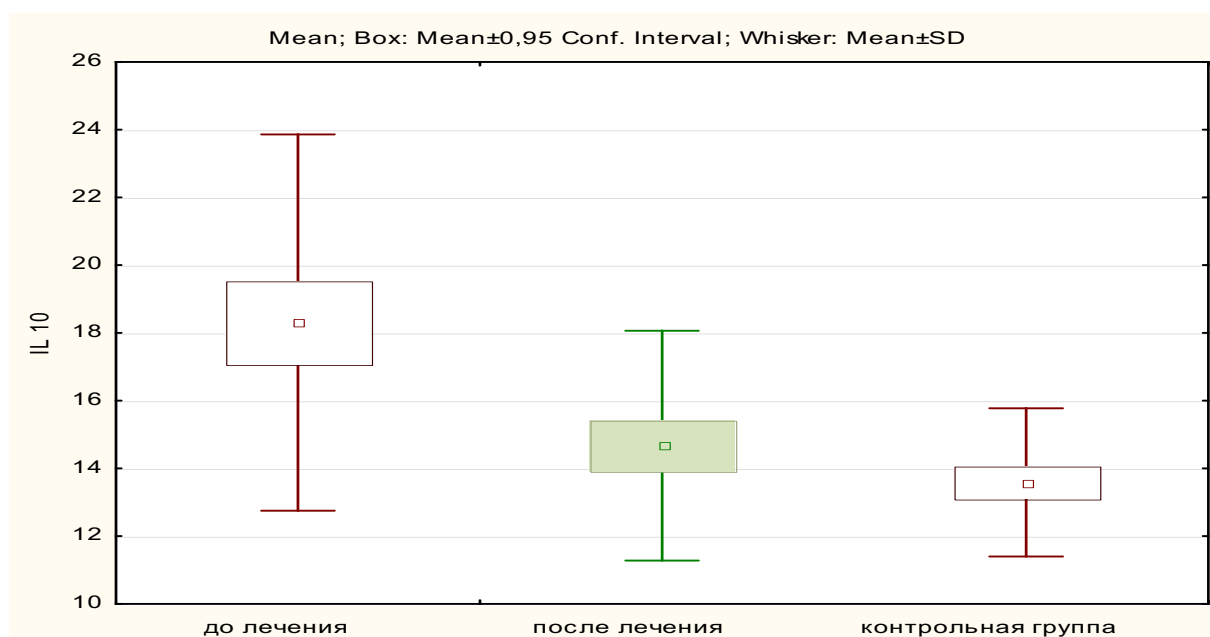


Рисунок 14 – Сывороточные уровни ИЛ 10 у лиц контрольной группы ($n = 80$) и у пациентов с АтД ($n = 80$) до и после проведенного курса фототерапии

Сывороточные уровни ИЛ 13 также статистически значимо снизились после проведенного лечения, но на 18% превышали показатели контрольной группы: 13,1 пг/мл и 11,5 пг/мл соответственно ($p > 0,05$) (Рисунок 15).

Полученные данные о статистически значимом повышении сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13 у больных АтД подтверждают данные предыдущих исследований [2, 17, 139, 140, 144]. Повышение сывороточных концентраций ИЛ 4 у больных среднетяжелым и тяжелым течением АтД в проведенном исследовании не выявлена, таким образом, концентрации ИЛ 4 в сыворотке крови не зависят от тяжести течения данного заболевания.

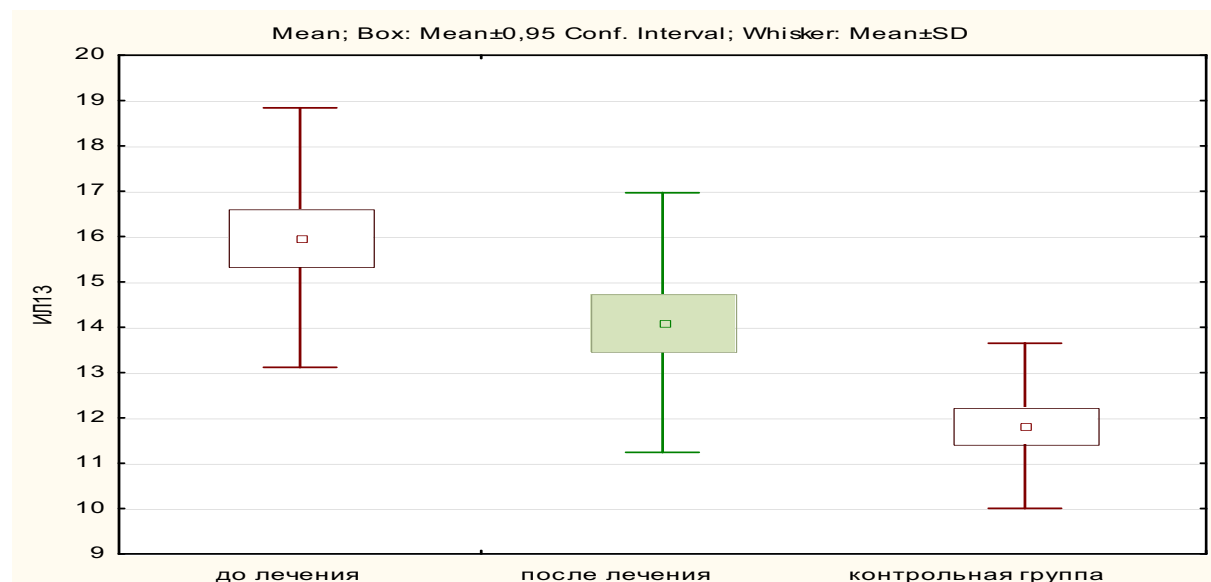


Рисунок 15 – Сывороточные уровни ИЛ 13 у лиц контрольной группы (n = 80) и у пациентов с АтД (n = 80) до и после проведенного курса фототерапии

Также проведена оценка положительного воздействия фототерапевтического лечения УФБ 311 нм на сывороточные концентрации ИЛ 10 и ИЛ 13, которые статистически значимо снизились после проведенной терапии, что свидетельствует о благоприятном иммунологическом воздействии данного метода лечения за счет снижения сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13.

Таблица 7 – Динамика сывороточных уровней интерлейкинов у пациентов в зависимости от формы атопического дерматита (пг/мл), n = 80

Форма АтД	ИЛ 4		ИЛ 10		ИЛ 13	
	до УФБ 311 нм	после УФБ 311 нм	до УФБ 311 нм	после УФБ 311 нм	до УФБ 311 нм	после УФБ 311 нм
Эритематозно-сквамозная с лихенификацией (n = 66)	0,08±0,07	0,07±0,07	17,8±5,1	14,5±3,1*	15,1±4,0	14,0±2,8
Лихеноидная (n = 14)	0,08±0,05	0,06±0,04	20,7±6,9**	15,2±4,2*	17,05±3,4	14,1±2,9*

Примечание – * – p < 0,05 статистически значимые различия с показателями до лечения;
 **p < 0,05 статистически значимые различия с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией

Для оценки иммунологического воздействия фототерапевтического лечения в зависимости от кожных форм заболевания, проведен анализ динамики

сывороточных уровней интерлейкинов 4, 10 и 13 у пациентов с АтД после проведенного УФБ-лечения в зависимости от кожной формы заболевания (Таблица 7).

По результатам повторных исследований, приведенных в Таблице 7, выявлено, что сывороточные концентрации ИЛ 4 у пациентов с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией до терапии составили $0,08 \pm 0,07$ пг/мл, после проведенной терапии УФБ-311 нм данные показатели составили $0,07 \pm 0,07$ пг/мл, показатели ИЛ 10 составили $17,5 \pm 5,1$ пг/мл до терапии и $14,5 \pm 3,1$ пг/мл после терапии, ИЛ 13 до терапии: $15,1 \pm 4,0$ пг/мл, после терапии: $14,0 \pm 2,8$ пг/мл. Сывороточные концентрации ИЛ 4 у пациентов с лихеноидной кожной формой составили до лечения $0,08 \pm 0,05$ пг/мл, после лечения $0,06 \pm 0,04$ пг/мл, сывороточные концентрации ИЛ 10 составили $20,7 \pm 6,9$ пг/мл до лечения и $15,2 \pm 4,2$ пг/мл после лечения, сывороточные концентрации ИЛ 13 у пациентов с лихеноидной формой АтД до терапии составили $17,05 \pm 3,4$ пг/мл, после терапии составили $14,1 \pm 2,9$ пг/мл.

У всех пациентов выявлено снижение сывороточных уровней ИЛ 4 после проведенного курса фототерапии у пациентов с эритематозно-сквамозной формы с лихенификацией и у пациентов с лихеноидной формой, однако различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$). Выявлено статистически значимое снижение сывороточных уровней ИЛ 10 после проведенного лечения УФБ-311 нм у пациентов с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией ($p < 0,05$) и у пациентов с лихеноидной формой заболевания ($p < 0,05$). Таким образом показатели сывороточных уровней ИЛ 10 у пациентов с эритематозно-сквамозной с лихенификацией формой и лихеноидной формой сравнялись, и разница между ними стала статистически не значимой ($p > 0,05$) (Рисунок 16). Также отмечено, что средние сывороточные уровни ИЛ 10 у пациентов с лихеноидной формой АтД до лечения статистически значимо превышали показатели пациентов с эритематозно-сквамозной с лихенификацией формой АтД ($p < 0,05$). Сывороточные концентрации ИЛ 13 статистически значимо снизились после проведенного лечения у пациентов с лихеноидной формой АтД ($p < 0,05$). У

пациентов с эритематозно-сквамозной с лихенификацией формой отмечено снижение сывороточных уровней ИЛ 13, но полученная разница являлась статистически не значимой ($p > 0,05$) (Рисунок 17)

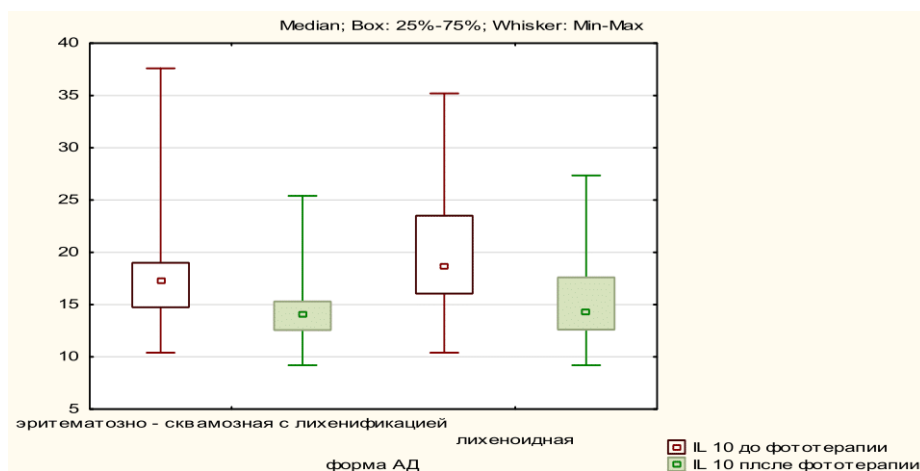


Рисунок 16 – Сывороточные уровни ИЛ 10 у пациентов с эритематозно-сквамозной с лихенификацией и лихеноидной формами АД до и после проведенного курса фототерапии (n = 80)

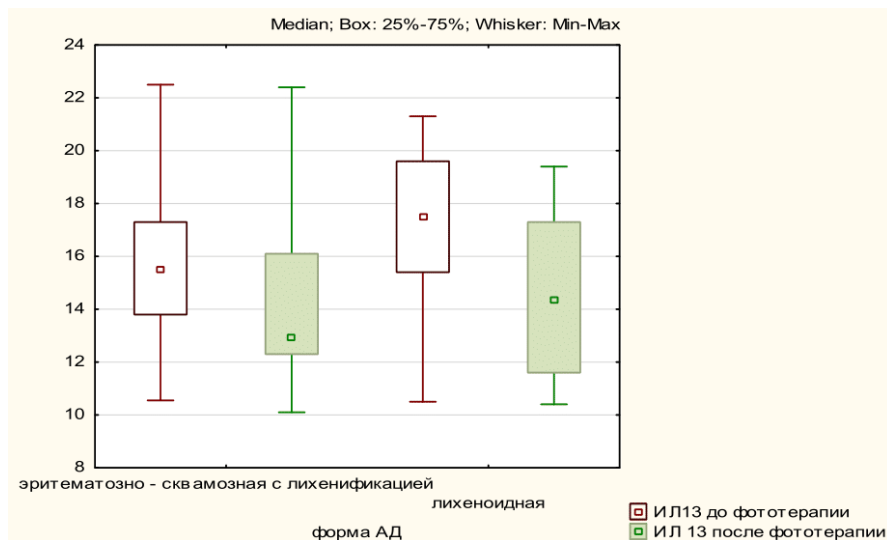


Рисунок 17 – Сывороточные уровни ИЛ 13 у пациентов с эритематозно-сквамозной с лихенификацией и лихеноидной формами АД до и после проведенного курса фототерапии (n = 80)

В результате анализа полученных данных показано, что терапия с применением УФБ-311 нм наряду с нормализацией воспалительного кожного процесса, приводит к снижению сывороточных концентраций цитокинов ИЛ 10 и

ИЛ 13 у больных эритематозно-сквамозной с лихенификацией и лихеноидной формами АтД. Показано благоприятное иммунологическое воздействие УФБ-311 нм на сывороточные концентрации ИЛ 10 и ИЛ 13 за счет статистически значимого снижения их концентраций в сыворотке крови.

Оценка динамики сывороточных концентраций интерлейкинов 4, 10 и 13 у пациентов с АтД в зависимости от выраженности кожного зуда после проведенного курса фототерапии УФБ-311 нм, представлена в Таблице 8.

Таблица 8 – Динамика сывороточных уровней интерлейкинов у пациентов в зависимости от выраженности зуда (пг/мл) n = 80

Зуд	ИЛ 4		ИЛ 10		ИЛ 13	
	до УФБ 311 нм	после УФБ 311 нм	до УФБ 311 нм	после УФБ 311 нм	до УФБ 311 нм	после УФБ 311 нм
Умеренный зуд (n = 55)	0,06 (0,043–0,07)	0,051 (0,041–0,067)	16,4 (14,3–18,4)	13,4* (12,5–15,2)	15,8 (13,8–18,6)	12,8* (12,2–17,3)
Выраженный зуд (n = 25)	0,06 (0,47–0,80)	0,047 (0,045–0,07)	19,4** (17,3–23,5)	14,8* (13,9–16,2)	15,7 (14,6–16,7)	14,2 (12,3–14,6)

Примечание – * – $p < 0,05$ статистически значимые различия показателей интерлейкинов 4, 10 и 13 у пациентов после лечения по сравнению с показателями до лечения; ** – $p < 0,05$ статистически значимые различия сывороточных уровней интерлейкинов 4, 10 и 13 у пациентов с выраженным зудом по сравнению с пациентами с умеренным зудом

Сывороточные концентрации ИЛ 4 у пациентов с умеренным зудом до терапии составили 0,06 пг/мл (0,043–0,07 пг/мл), после терапии составили 0,051 пг/мл (0,041–0,067 пг/мл), у пациентов с выраженным зудом сывороточные концентрации ИЛ 4 до терапии составили 0,06 пг/мл (0,47–0,80 пг/мл), после проведенной терапии данные показатели составили 0,047 пг/мл (0,045–0,07 пг/мл). Сывороточные концентрации ИЛ 10 у пациентов с умеренным зудом до терапии составили 16,4 пг/мл (14,3–18,4 пг/мл), после терапии составили 13,4 пг/мл (12,5–15,2 пг/мл), у пациентов с выраженным зудом сывороточные концентрации ИЛ 10 до терапии составили 19,4 пг/мл (17,3–23,5 пг/мл), после проведенной терапии данные показатели составили 14,8 пг/мл (13,9–16,2 пг/мл). Сывороточные концентрации ИЛ 13 у пациентов с умеренным зудом до терапии составили 15,8 пг/мл (13,8–18,6 пг/мл), после терапии данные показатели составили

12,8 пг/мл (12,2–17,3 пг/мл), у пациентов с выраженным зудом показатели до лечения составили ИЛ 13 15,7 пг/мл (14,6–16,7 пг/мл), после лечения составили 14,2 пг/мл (12,3–14,6 пг/мл).

По результатам повторных исследований, представленных в Таблице 8, выявлено, что во всех группах отмечается снижение сывороточных уровней изучаемых интерлейкинов после проведенного курса фототерапии. Выявлено снижение сывороточных концентраций ИЛ 4 у пациентов с умеренным зудом и у пациентов с выраженным зудом, однако данные результаты не являются статистически значимыми ($p > 0,05$). При оценке сывороточных концентраций ИЛ 10 выявлено статистически значимое снижение уровней в обеих группах: у пациентов с умеренным зудом и у пациентов с выраженным зудом ($p < 0,05$). При анализе сывороточных концентраций ИЛ 13 также отмечено статистически значимое снижение показателей у пациентов с умеренным зудом ($p < 0,05$), у пациентов с выраженным зудом показатели ИЛ 13 также снизились, однако полученные результаты не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$).

Таблица 9 – Динамика сывороточных уровней интерлейкинов 4, 10 и 13 у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от индекса SCORAD (пг/мл) $n = 80$

	<i>ИЛ 4</i>		<i>ИЛ 10</i>		<i>ИЛ 13</i>	
	до УФБ 311 нм	после УФБ 311 нм	до УФБ 311 нм	после УФБ 311 нм	до УФБ 311 нм	после УФБ 311 нм
SCORAD 25–50 баллов ($n = 48$)	0,086±0,09	0,076±0,08	15,7±3,3	13,2±2,6*	15,2±2,5	13,9±3,2
SCORAD 51–75 баллов ($n = 32$)	0,074±0,035	0,06±0,03	22,2±6,1**	14,9±3,7*	17,0±3,97	14,2±3,2*
<i>Примечание</i> – * – $p < 0,05$ статистически значимые различия по сравнению с показателями до лечения; ** – $p < 0,05$ статистически значимые различия по сравнению с индексом SCORAD 25–50 баллов						

Полученные результаты свидетельствуют о нормализующем воздействии фототерапевтического лечения у пациентов с различными формами кожного зуда. Выявлено, что наряду со снижением интенсивности кожного зуда, отмечается снижение сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13.

Проведена оценка динамики сывороточных концентраций ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 в зависимости от индекса SCORAD у пациентов с АД после проведенного курса фототерапии УФБ 311 нм (Таблица 9).

Сывороточные концентрации ИЛ 4 у пациентов с индексом SCORAD 25–50 баллов до терапии составили $0,086 \pm 0,09$ пг/мл, после терапии составили $0,076 \pm 0,08$ пг/мл, у пациентов с индексом SCORAD 51–75 баллов сывороточные концентрации ИЛ 4 составили $0,074 \pm 0,035$ пг/мл до терапии $0,06 \pm 0,03$ пг/мл. Сывороточные концентрации ИЛ 10 у пациентов с индексом SCORAD 25–50 баллов до терапии составили $15,7 \pm 3,3$ пг/мл, после терапии данные показатели составили $13,2 \pm 2,6$ пг/мл, у пациентов с индексом SCORAD 51–75 баллов сывороточные концентрации ИЛ 10 составили $22,2 \pm 6,1$ пг/мл до терапии и $14,9 \pm 3,7$ пг/мл после терапии.

Сывороточные концентрации ИЛ 13 у пациентов с индексом SCORAD 25–50 баллов до терапии составили $15,2 \pm 2,5$ пг/мл и $13,9 \pm 3,2$ пг/мл после терапии, у пациентов с индексом SCORAD 51–75 баллов сывороточные концентрации ИЛ 13 составили $17,0 \pm 3,97$ пг/мл до терапии и $14,2 \pm 3,2$ пг/мл после терапии.

По результатам повторных исследований, представленных в Таблице 9, во всех группах выявлено снижение сывороточных концентраций ИЛ 4, однако данные результаты не достигали критериев достоверности ($p > 0,05$). При оценке сывороточных концентраций ИЛ 10, выявлено достоверно значимое снижение их сывороточных концентраций у пациентов с индексом SCORAD 25–50 баллов и у пациентов с индексом SCORAD 51–75 баллов ($p < 0,05$).

При анализе сывороточных концентраций ИЛ 13 также отмечено статистически значимое снижение их показателей у пациентов с индексом SCORAD 51–75 ($p < 0,05$), у пациентов с индексом SCORAD 25–50 баллов данные значения снизились, однако полученные результаты не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Сывороточные уровни ИЛ 10 у пациентов с индексом SCORAD 51–75 баллов были статистически значимо выше, чем у пациентов с индексом SCORAD

25–50 баллов ($p < 0,05$), после проведенного лечения показатели сровнялись и разница между ними стала статистически не достоверной ($p > 0,05$).

Показано, что снижение сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13 после проведенной УФБ-311 нм терапии сопровождается снижением интенсивности зуда и нормализацией показателя SCORAD, что может характеризовать данные цитокины маркерами эффективности лечение АтД.

При оценке сывороточных уровней интерлейкинов 4, 10 и 13 у лиц контрольной группы на 28-й день исследования, показатели статистически не отличались от первоначальных уровней и составили: $0,05 \pm 0,06$ пг/мл для ИЛ 4; $12,7 \pm 2,05$ пг/мл для ИЛ 10 и $11,4 \pm 1,81$ пг/мл для ИЛ 13 ($p > 0,05$).

3.3. Анализ исследования полиморфизмов генов цитокинов

Полиморфизм генов в различных участках генов рецепторов интерлейкинов оказывает влияние на продукцию соответствующего белка, что может обуславливать изменение действия цитокинов.

В исследовании проведен анализ полиморфизма генов интерлейкинов пациентов с АтД, выявлены их ассоциации с продукцией соответствующих интерлейкинов для разработки прогноза и эффективности терапии.

3.3.1. Исследование генотипов интерлейкинов у пациентов с атопическим дерматитом и у лиц контрольной группы

Результаты исследования полиморфизма генов *ИЛ 4*, *ИЛ 10* и *ИЛ 13* у пациентов с АтД в сравнении с контрольной группой представлены в таблице 10.

По результатам изучения полиморфизма промоторного региона гена *ИЛ 4* в положении С/Т наиболее часто выявлялся генотип С/С у 45 (56,3%) пациентов с АтД ($p = 0,00004$), реже у больных АтД выявлялся полиморфизм С/Т, который

статистически значимо чаще встречался в популяции здоровых: 57 (71,3%) пациентов ($p = 0,00003$). Генотип Т/Т встречался у 6 (7,5%) больных АтД, у 4 (5%) у здоровых ($p = 0,065$).

Анализ полиморфизма промоторного региона гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А, *rs 1800872* показал встречаемость полиморфизма С/С у 40 (50%) здоровых и у 31 (38,8%) больных АтД ($p = 0,014$), у пациентов с АтД преобладал полиморфизм С/А – у 30 (37,5%) пациентов, данный полиморфизм встречался у 26 (32,5%) здоровых лиц, однако различия между показателями были недостоверны ($p = 0,0807$). Полиморфизм А/А встречался у 19 (23,8%) пациентов с АтД и у 14 (17,5%) здоровых ($p = 0,177$).

При анализе полиморфизма промоторного региона гена *ИЛ 10* промоторной области -819 С/Т, *rs1800871* выявлено преобладание гомозиготного С/С полиморфизма у здоровых: 55 (68,8%) по сравнению с больными АтД: 47 (58,8%), гетерозиготный С/Т полиморфизм чаще встречался у пациентов с АтД: 26 (32,5%) по сравнению со здоровыми: 18 (22,5%), но различия в сравниваемых группах статистически недостоверны ($p > 0,05$). Полиморфизм Т/Т одинаково встречался у пациентов с АтД и у здоровых – у 7 пациентов в обеих группах 8,75% ($p > 0,05$).

Выявлено преобладание гомозиготного А/А полиморфизма гена *ИЛ 13* в положении -1512 С/А *rs1881457* у здоровых: 57 (71,25%), однако данные показатели статистически не отличались от показателей больных АтД: 53 (66,25%) пациента ($p > 0,05$). У больных АтД преобладал полиморфизм С/А – у 23 (28,8%) пациентов, у здоровых данный полиморфизм встречался у 21 (26,3%) человека ($p > 0,05$). Полиморфизм С/С встречался у 4 (5%) больных АтД и у 2 (2,5%) здоровых ($p > 0,05$).

Распределение отдельных аллельных вариантов гена *ИЛ 13* в положении -1112 С/Т *rs1800925* в основной группе не отличалось от показателей контрольной группы ($p > 0,05$).

Анализ полиморфизма промоторного региона гена *ИЛ 13* в положении -1112 С/Т *rs1800925* выявлено преобладание гомозиготного С/С полиморфизма у здоровых 49 (61,3%) по сравнению с больными АтД: 47 (58,8%), гетерозиготный

С/Т полиморфизм чаще встречался у пациентов с АтД: 24 (30%) по сравнению со здоровыми: 19 (23,8%), но различия в сравниваемых группах статистически не значимы ($p > 0,05$). Полиморфизм Т/Т чаще встречался у здоровых: 12 (15%) по сравнению с больными АтД: 9 (11,2%), однако полученные данные были статистически незначимые ($p > 0,05$).

Таким образом, для больных АтД в исследованной выборке наиболее характерен генотип С/С гена *ИЛ 4* в положении -589 С/Т, полиморфизм С/Т *ИЛ 4* в положении -589 С/Т характерен для здоровых. Также для здоровых характерен полиморфизм С/С гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А.

Таблица 10 – Полиморфизм генов интерлейкинов 4, 10 и 13 у пациентов с атопическим дерматитом в сравнении с контрольной группой (n = 160)

Полиморфизм генов интерлейкинов	Генотип	Частота генотипа (n, %)				p Z-критерий	P Критерий Хи-квадрат
		АтД (n = 80)		Контрольная группа (n = 80)			
		N	%	N	%		
<i>ИЛ 4</i> -589С/Т	<i>С/Т</i>	29	36,3	57	71,3	0,00004	0,0004
	<i>С/С</i>	45	56,3	19	23,8	0,00003	
	<i>Т/Т</i>	6	7,5	4	5	0,6548	
<i>ИЛ 10</i> -592 С/А	<i>А/А</i>	19	23,8	14	17,5	0,177	0,335
	<i>С/С</i>	31	38,8	40	50	0,014	
	<i>С/А</i>	30	37,5	26	32,5	0,0807	
<i>ИЛ 10</i> -819 С/Т	<i>Т/Т</i>	7	8,75	7	8,75	0,3531	0,353
	<i>С/С</i>	47	58,8	55	68,8	0,3515	
	<i>С/Т</i>	26	32,5	18	22,5	0,1242	
<i>ИЛ 13</i> -1512 С/А	<i>А/А</i>	53	66,3	57	71,3	0,6367	0,636
	<i>С/С</i>	4	5	2	2,5	0,754	
	<i>С/А</i>	23	28,8	21	26,3	0,64117	
<i>ИЛ 13</i> -1112 С/Т	<i>С/С</i>	47	58,8	49	61,3	0,59107	0,51
	<i>С/Т</i>	24	30	19	23,8	0,59025	
	<i>Т/Т</i>	9	11,3	12	15	0,7543	

3.3.2. Исследование генотипов интерлейкинов у пациентов в зависимости от тяжести течения атопического дерматита

Проведено исследование по изучению влияния полиморфизма генов интерлейкинов *ИЛ 4* (-598 С/Т, *rs2243250*), *ИЛ 10* (-592 С/А, *rs 1800872*; -819С/Т, *rs1800871*), *ИЛ 13* (-1512С/А, *rs1881457*; -1112С/Т *rs1800925*) на тяжесть АтД в исследуемой группе пациентов.

Больные АтД до начала лечения были поделены на 2 группы: первую группу составили 48 пациентов (13 мужчин и 35 женщин), средний возраст которых составил $32,2 \pm 13,9$ лет, страдающих среднетяжелым течением заболевания, медиана индекса SCORAD составила $35 \pm 4,2$ баллов, интенсивность зуда – 5 баллов [4; 6]; вторую группу с тяжелым течением АтД составили 32 пациента (14 мужчин и 18 женщин), средний возраст которых составил $34 \pm 12,5$ лет, медиана индекса SCORAD составила $55 \pm 5,2$ балла, интенсивность зуда – 7 баллов [7; 8].

При анализе степени тяжести АтД, в зависимости от наличия аллелей в промоторных участках исследуемых генов, которые представлены в Таблице 11, выявлены следующие данные.

Исследование полиморфизма промоторного региона гена *ИЛ 4* в положении 589 С/Т показало достоверное преобладание частоты генотипа С/С у 32 (66,7%) пациентов со среднетяжелым течением АтД по сравнению с пациентами с тяжелым течением АтД: 12 (37,5%) пациентов ($p < 0,01$), генотип С/Т достоверно чаще наблюдался у пациентов с тяжелым течением АтД: у 20 (62,5%) пациентов, со среднетяжелым течением АтД данный полиморфизм встречался у 10 (20,8%) пациентов ($p < 0,01$). Генотип Т/Т встречался у 6 (12,5%) пациентов со среднетяжелым течением АтД, у пациентов с тяжелым течением АтД данный генотип не был выявлен ($p > 0,05$).

При аналогичном анализе полиморфизма промоторного региона гена *ИЛ 10* в позиции 592 С/А выявлено преобладание частоты генотипа А/А: у 12 (37,5%) пациентов с тяжелым течением заболевания по сравнению с показателем у пациентов со среднетяжелым течением заболевания: у 7 (14,5%) пациентов

($p < 0,05$). Полиморфизм С/А встречался с одинаковой частотой у 18 (37,5%) пациентов со среднетяжелым течением АтД и у 12 (37,5%) пациентов с тяжелым течением АтД. Полиморфизм С/С встречался у 23 (48,0%) пациентов со среднетяжелым течением АтД, у 8 (25%) пациентов с тяжелым течением АтД ($p < 0,05$).

Анализ полиморфизма промоторного региона гена *ИЛ 10* в положении -819 С/Т показал, что генотип С/С статистически значимо чаще выявлялся у 34 (79,8%) пациентов со среднетяжелым течением АтД, по сравнению с пациентами, страдающими тяжелым течением АтД: 13 (40,6%) пациентов ($p < 0,05$). Генотип С/Т встречался у 12 (25,0%) пациентов со среднетяжелым течением АтД, у 14 (43,75%) пациентов с тяжелым течением АтД ($p > 0,05$). Частота встречаемости полиморфизма Т/Т выявлена у 2 (4,1%) пациентов со среднетяжелым течением АтД и у 5 (15,6%) пациентов с тяжелым течением ($p > 0,05$).

Анализ полиморфизма гена *ИЛ 13* в положении -1512 С/А показал, что полиморфизм С/А встречался у 18 (56,25%) пациентов, у пациентов со среднетяжелым течением АтД данный полиморфизм встречался у 5 (10,4%) пациентов ($p < 0,001$), гомозиготный полиморфизм А/А, наоборот, встречался чаще у пациентов со среднетяжелым течением АтД: у 41 (85,4%) пациента, по сравнению с пациентами со тяжелым течением АтД, у которых данный полиморфизм выявился у 12 (37,5%) пациентов ($p < 0,01$).

Частота встречаемости полиморфизма С/С выявлена у 2 (4,2%) пациентов со среднетяжелым течением АтД, и у 2 (6,25%) пациентов с тяжелым течением АтД.

При анализе полиморфизма гена *ИЛ 13* в положении -1112 С/Т выявлено, что полиморфизм С/С встречался у 29 (60,4%) пациентов со среднетяжелым течением АтД и у 17 (53,1%) пациентов с тяжелым течением АтД, С/Т полиморфизм встречался у 14 (39,2%) пациентов со среднетяжелым течением АтД и у 11 (34,4%) пациентов с тяжелым течением АтД.

Гомозиготный Т/Т полиморфизм выявлялся у 5 (10,4%) больных со среднетяжелым течением АтД и у 4 (12,5%) больных с тяжелым течением АтД.

Таким образом, для пациентов со среднетяжелым течением АтД характерно носительство С/С полиморфизма гена *ИЛ 4* в положении -589 С/Т, С/С полиморфизма гена *ИЛ 10* в положении -819 С/Т, а также А/А полиморфизма гена *ИЛ 13* в положении -1512 С/А.

Для пациентов с тяжелым течением АтД характерно носительство С/Т полиморфизма гена *ИЛ 4* в положении 589 С/Т, А/А полиморфизма гена *ИЛ 10* в положении 592 С/А, а также С/А полиморфизма гена *ИЛ 13* в положении -1512 С/А.

Таблица 11 – Полиморфизм генов интерлейкинов 4, 10 и 13 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита (n = 80)

Полиморфизм генов цитокинов	Генотип	Распределение по степени тяжести АтД				p, Z-критерий	P, критерий Хи-квадрат
		Среднетяжелое течение (n = 48)		Тяжелое течение (n = 32)			
		N	%	N	%		
<i>ИЛ 4</i> 589 С/Т	С/С	32	66,7	12	37,5	0,0006	0,0003
	С/Т	10	20,8	20	62,5	0,0001	
	Т/Т	6	12,5	–	–	0,86	
<i>ИЛ 10</i> 592 С/А	С/С	23	48,0	8	25,0	0,501	0,04
	С/А	18	37,5	12	37,5	0,234	
	А/А	7	14,5	12	37,5	0,03	
<i>ИЛ 10</i> -819С/Т	С/С	34	79,8	13	40,6	0,005	0,038
	С/Т	12	25,0	14	43,75	0,1	
	Т/Т	2	4,1	5	15,6	0,18	
<i>ИЛ 13</i> -1512С/А	А/А	41	85,4	12	37,5	0,0001	0,001
	С/С	2	4,2	2	6,25	0,16	
	С/А	5	10,4	18	56,25	0,0001	
<i>ИЛ 13</i> -1112С/Т	С/С	29	60,4	17	53,1	0,87	0,03
	С/Т	14	39,2	11	34,4	0,79	
	Т/Т	5	10,4	4	12,5	0,88	

3.3.3. Взаимосвязь генетических полиморфизмов и сывороточных концентраций ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 у пациентов с различной степенью тяжести атопического дерматита

Для изучения взаимосвязи сывороточных уровней изучаемых интерлейкинов и полиморфизма генов их кодирующих проведен анализ

генетических полиморфизмов и сывороточных концентраций ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 у пациентов различной степени тяжести течения АтД (Таблица 12).

Таблица 12 – Полиморфизм генов интерлейкинов 4, 10 и 13 и значение их сывороточных концентраций у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением atopического дерматита

Полиморфизм генов интерлейкинов	Генотип	Средние сывороточные уровни ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 $M \pm m$ (пг/мл)				Всего $M \pm m$ (пг/мл)
		Среднетяжелое течение (n = 48)		Тяжелое течение (n = 32)		
		N	$M \pm m$ (пг/мл)	N	$M \pm m$ (пг/мл)	
ИЛ 4 -589 С/Т	С/С	32	0,07±0,03	12	0,08±0,03	0,07±0,03
	С/Т	10	0,12±0,1	20	0,06±0,02	0,09±0,05
	Т/Т	6	0,09±0,05	–	–	0,09±0,05
ИЛ 10 -592 С/А	С/С*	23	15,8±3,3	8	17,8±3,0	17,4±3,3
	С/А	18	17,7±3,4	9	25,5±7,5*	18,0±3,8
	А/А	7	15,2±2,1	12	20,5±4,3*	20,3±5,4
ИЛ 10 -819С/Т	С/С	34	15,9±3,4	13	22,5±6,1	17,4±3,6
	С/Т	12	15,5±2,1	14	21,4±4,8	18,7±4,8
	Т/Т	2	13,8±7,7	5	23,4±7,6	22,5±8,9
ИЛ 13 -1512С/А	А/А*	41	15,7±2,3	12	16,9±3,9	16,05±2,1
	С/С	2	16,2±2,2	2	15,8±2,1	15,9±2,2
	С/А*	6	16,4±2,7	18	20,3±5,6*	18,01±2,39
ИЛ 13 -1112С/Т	С/С	29	15,7±2,3	17	16,2±1,2	14,07±2,5
	С/Т	14	16,4±2,7	11	17,6±3,5	16,44±1,6
	Т/Т	5	15,3±1,9	4	18,0±3,7	16,01±2,4

Примечание – * – $p < 0,05$ статистически значимые различия по сравнению со среднетяжелым течением

Анализ полиморфизма промоторного региона гена ИЛ 4 в позиции -589 С/Т показал преобладание частоты гомозиготного варианта С/С, преимущественно у пациентов со среднетяжелым течением АтД и гетерозиготного С/Т варианта у пациентов с тяжелым течением АтД. При определении взаимосвязи между сывороточными уровнями ИЛ 4 и полиморфизмами гена ИЛ 4 в положении 589 С/Т не выявлено статистически значимых результатов. У пациентов, носителей С/С полиморфизма, страдающих среднетяжелым течением АтД, сывороточные концентрации ИЛ 4 составили $0,07 \pm 0,03$ пг/мл, у пациентов с тяжелым течением АтД данные показатели составили $0,08 \pm 0,03$ пг/мл ($p > 0,05$). Сывороточные концентрации ИЛ 4 у пациентов со среднетяжелым течением АтД, носителей

полиморфизма С/Т гена *ИЛ 4* в положении 589 С/Т составили $0,12 \pm 0,1$ пг/мл, у пациентов с тяжелым течением АтД данные показатели составили $0,06 \pm 0,02$ пг/мл ($p > 0,05$). Т/Т полиморфизм гена *ИЛ 4* в положении -589 С/Т встречался только у пациентов со среднетяжелым течением АтД, и средние его сывороточные уровни составили $0,09 \pm 0,05$ пг/мл ($p > 0,05$).

Анализ полиморфизма промоторного региона гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А показал преобладание частоты встречаемости генотипа А/А у пациентов с тяжелым течением АтД, а также выявлено, что пациенты с данным полиморфизмом имели более высокие сывороточные уровни соответствующего интерлейкина: $20,5 \pm 4,3$ пг/мл, по сравнению с показателями пациентов со среднетяжелым течением АтД: $15,2 \pm 2,1$ пг/мл ($p < 0,01$).

Определены более высокие сывороточные концентрации ИЛ 10 у пациентов с тяжелым течением АтД, имеющих полиморфизм С/А промоторной области -592 С/А, чем у пациентов со среднетяжелым течением АтД: $25,5 \pm 6,1$ пг/мл и $15,5 \pm 2,1$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). У больных среднетяжелым течением АтД с полиморфизмом С/С гена *ИЛ 10* в позиции 592 С/А средние сывороточные уровни ИЛ 10 составили $15,8 \pm 3,3$ пг/мл, у больных с тяжелым течением АтД данные показатели составили $17,8 \pm 3,0$ пг/мл ($p > 0,05$).

В результате изучения взаимосвязи между сывороточными уровнями изучаемых интерлейкинов и полиморфизма их генов не было выявлено статистически значимых показателей гена *ИЛ 10* в положении -819 С/Т. У пациентов, носителей полиморфизма С/С, страдающих среднетяжелым течением АтД, средние сывороточные уровни ИЛ 10 составили $15,9 \pm 3,4$ пг/мл, у пациентов с тяжелым течением данные показатели составили $22,5$ пг/мл ($p > 0,05$).

Сывороточные концентрации ИЛ 10 у пациентов со среднетяжелым течением АтД, носителей полиморфизма С/Т гена *ИЛ 10* в положении -819 С/Т составили $15,5 \pm 2,1$ пг/мл, у пациентов с тяжелым течением АтД данные показатели составили $21,4 \pm 4,8$ пг/мл ($p > 0,05$). У пациентов со среднетяжелым течением АтД, носителей Т/Т полиморфизма гена *ИЛ 10* в положении -819 С/Т

составили $13,8 \pm 7,7$ пг/мл, у пациентов с тяжелым течением АтД данный показатель составил $23,4 \pm 7,6$ пг/мл ($p > 0,05$).

Генотип С/А промоторной области гена *ИЛ 13* в позиции -1512 С/А встречался достоверно чаще у пациентов с тяжелым течением АтД ($p < 0,001$), а также у пациентов с данным полиморфизмом статистически значимо чаще определялись более высокие средние сывороточные концентрации ИЛ 13 ($20,3 \pm 5,6$ пг/мл) по сравнению со средними сывороточными уровнями ИЛ 13 у пациентов со среднетяжелым течением, показатели которых составили $16,4 \pm 2,7$ пг/мл. Полиморфизм С/С одинаково часто встречался у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением АтД, средние сывороточные концентрации ИЛ 13 у пациентов со среднетяжелым течением, носителей С/С полиморфизма гена *ИЛ 13* составили $16,2 \pm 2,2$ пг/мл, у пациентов с тяжелым течением данные показатели составили $15,8 \pm 2,1$ пг/мл ($p < 0,01$).

Сывороточные концентрации ИЛ 13 у пациентов со среднетяжелым течением АтД, носителей полиморфизма С/С гена *ИЛ 13* в положении -1112 С/Т составили $15,7 \pm 2,3$ пг/мл, у пациентов с тяжелым течением АтД данные показатели составили $16,2 \pm 1,2$ пг/мл ($p > 0,05$). Пациенты со среднетяжелым течением АтД, носители полиморфизма С/Т гена *ИЛ 13* в положении -1112 С/Т составили $16,4 \pm 2,7$ пг/мл, у пациентов с тяжелым течением АтД данные показатели составили $17,6 \pm 3,5$ пг/мл ($p > 0,05$). У пациентов со среднетяжелым течением АтД, носителей Т/Т полиморфизма гена *ИЛ 13* в положении -1112 С/Т составили $15,3 \pm 1,9$ пг/мл, у пациентов с тяжелым течением АтД данный показатель составил $18,0 \pm 3,7$ пг/мл ($p > 0,05$) (Таблица 12).

Таким образом, тяжелое течение АтД сопровождается высокими сывороточными экспрессиями соответствующего интерлейкина и носительством полиморфизма С/А промоторной области гена *ИЛ 13* в положении -1512 С/А и полиморфизма С/А гена ИЛ 10 в положении -592 С/А.

3.3.4. Взаимосвязь клинической эффективности терапии и полиморфизмов генов ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13

Проведена оценка взаимосвязи клинической эффективности лечения и полиморфизмов генов интерлейкинов больных АД (Таблица 13). На основании оценки индекса SCORAD выделены 44 (55%) пациентов с клиническим улучшением, 23 (28,8%) пациентов со значительным улучшением, 6 (7,5%) пациентов с клинической ремиссией, отсутствие эффекта от проводимой терапии выявлено у 7 (8,8%) пациентов.

Таблица 13 – Распределение генотипов интерлейкинов 4, 10 и 13 в группах пациентов с различной эффективностью терапии атопического дерматита (n = 80)

Полиморфизм генов цитокинов	Генотип	Клиническая эффективность лечения (n = 80)				P
		Без эффекта (7)	Улучшение (44)	Значительное улучшение (23)	Клиническая ремиссия (6)	
ИЛ 4 -589 С/Т	С/С	5	26	14	0	0,06
	С/Т	0	19	8	2	0,02
	Т/Т	2	2	1	1	0,7
ИЛ 10 -592 С/А	С/С	1	17	10	3	0,04
	С/А	1	19	7	0	0,39
	А/А	2	11	6	0	0,52
ИЛ 10 -819С/Т	С/С	5	23	17	2	0,48
	С/Т	2	18	5	1	0,12
	Т/Т	0	6	1	0	0,37
ИЛ 13 -1512С/А	А/А	3	29	17	1	0,06
	С/С	1	3	0	0	0,7
	С/А	3	15	6	2	0,08
ИЛ 13 -1112С/Т	С/С	4	26	15	2	0,08
	С/Т	1	14	8	1	0,1
	Т/Т	2	7	0	0	0,5

Анализ приведенных данных показал, что наилучший эффект от проводимой терапии наблюдался у 29 (36,3%) пациентов, носителей полиморфизма С/Т гена ИЛ 4 промоторной области -589 С/Т, среди которых улучшение наблюдалось у 19 (23,8%) пациентов, значительное улучшение у 8 (10%) пациентов, клиническая ремиссия у 2 (2,5%) пациентов, отсутствия эффекта от проводимой терапии выявлено не было (p = 0,02). Пациенты, носители

полиморфизма С/С гена *ИЛ 10* в положении 592 С/А 13 (38,8%) человек, также получали хороший клинический эффект от проводимой терапии: улучшение наблюдалось у 17 (21,3%) пациентов, значительное улучшение – у 10 (12,5%) пациентов, клиническая ремиссия – у 3 (3,8%) пациентов, отсутствие эффекта от проводимой терапии выявлено у 1 (1,3%) пациента ($p = 0,04$). Частота выявления остальных аллелей в проанализированных группах пациентов после лечения значимо не отличались.

В проведенном исследовании по распределению генов цитокинов у больных АтД, получающих УФБ 311 нм терапию, выявлено, что гомозиготное состояние С/С гена *ИЛ 10* в позиции -592 С/А ассоциировано с низкими сывороточными уровнями продукции самого интерлейкина, в то же время у носителей данного полиморфизма отмечался хороший клинический эффект от проводимой терапии ($p < 0,05$). Также выявлено, что носители мутантного аллеля Т гена *ИЛ 4* в положении -589 С/Т давали наилучший клинический эффект от проводимой терапии УФБ 311 нм. ($p < 0,05$).

3.4. Клинические случаи

3.4.1. Клинический случай 1

Пациент Б., 28 лет, инженер.

Жалобы на зудящие высыпания на коже лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей (*Рисунок 18*). Болен с раннего детства, отмечает частоту обострений заболевания до 4 раз в год, обострение связывает с наступлением осенне-зимнего периода, причины их возникновения связывает с нервными стрессами и сезонностью (отмечает ухудшение в осенне-зимний период). В период обострений заболевания неоднократно проводилось лечение антигистаминными препаратами, топическими комбинированными глюкокортикостероидными мазями, ингибиторами кальциневрина, в период

ремиссии – эмолентами. На фоне лечения отмечалась временная положительная динамика кожного процесса – высыпания регрессировали, зуд прекращался, но через 3 месяца высыпания появлялись вновь.

Локальный статус: патологический кожный процесс носит распространенный, воспалительный характер, локализован на коже лица, шеи, спины, верхних, нижних конечностей, представлен эритематозно-сквамозными высыпаниями сливного характера с лихенификацией на поверхности, кожа шеи и кистей гиперемирована, отечна, на ней имеются множественные свежие эскориации и серозно-геморрагические корочки, на коже нижних век складки Денни – Моргана



Рисунок 18 – Атопический дерматит, среднетяжелое течение (до лечения)

Субъективно: выраженный зуд, преимущественно в вечернее время, 5 баллов по субъективной шкале зуда.

По данным лабораторного обследования

Иммунологический анализ крови:

- сывороточные уровни ИЛ 4: 0,0 бпг/мл;
- сывороточные уровни ИЛ 10: 17,6 пг/мл;

– сывороточные уровни ИЛ 13: 22,45 пг/мл.

Молекулярно-генетический анализ крови:

– ген *ИЛ 13* промоторной области -1512С/А: А/А;

– ген *ИЛ 13* промоторной области -1112С/Т: С/С;

– ген *ИЛ 10* промоторной области -592С/А: А/А;

– ген *ИЛ 10* промоторной области -819С/Т: С/С;

– ген *ИЛ 4* промоторной области -589С/Т: С/С.

Клинический диагноз: атопический дерматит в стадии обострения, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, среднетяжелое течение.

Проводимое лечение:

– наружное лечение мазью 0,1% Бетаметазон 2 раза в день утром и вечером;

– проведен курс фототерапии УФБ 311 нм – 15 процедур.

На фоне проведенного лечения отмечено регрессирование высыпаний и зуда (*фото 4*), оценка зуда после лечения составила 2 балла.



Рисунок 19 – Атопический дерматит, среднетяжелое течение (после лечения)

Иммунологический анализ крови после проведенного курса терапии показал нам снижение сывороточных уровней ИЛ 10 и ИЛ 13:

- сывороточные уровни ИЛ 4: 0,06 пг/мл;
- сывороточные уровни ИЛ 10: 15,0 пг/мл;
- сывороточные уровни ИЛ 13: 17,3 пг/мл.

После проведенного лечения отмечается значительное улучшение кожного процесса: высыпания регрессировали с остаточными явлениями поствоспалительной гиперпигментации.

3.4.2. Клинический случай 2

Пациент М., 31 год, безработный.

Жалобы на зудящие высыпания на коже лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей (*Рисунок 20*). Считает себя больным с 3-месячного возраста, отмечает частоту обострений заболевания до 6 раз в год, появление обострений связывает с наступлением осенне-зимнего периода, причины их возникновения связывает с нервными стрессами и сезонностью (отмечает ухудшение в осенне-зимний период) и погрешностями в диете (при употреблении citrusовых фруктов, выпечки, кондитерских и копченых продуктов, а также алкоголя). В период обострений заболевания неоднократно проводилось лечение антигистаминными препаратами, топическими комбинированными глюкокортикостероидными мазями, ингибиторами кальциневрина, в период ремиссии – эмолентами. На фоне лечения высыпания регрессировали, зуд прекращался, но через 2 месяца высыпания в виде новых зудящих узелков появлялись вновь.

Локальный статус: патологический кожный процесс носит распространенный, воспалительный характер, локализован на коже лица, шеи, спины, верхних, нижних конечностей, представлен лихеноидными очагами сливного характера с инфильтрацией на поверхности, кожа плеч, предплечий и

кистей гиперемирована, отечна, со множественными эксфолиациями на поверхности, на коже нижних век складки Денни – Моргана

Субъективно: выраженный зуд, беспокоящий пациента практически постоянно, 7 баллов по субъективной шкале зуда.



Рисунок 20 – Атопический дерматит, тяжелое течение (до лечения)

По данным лабораторного обследования

Иммунологический анализ крови:

- сывороточные уровни ИЛ 4: 0,08 пг/мл;
- сывороточные уровни ИЛ 10: 21,6 пг/мл;
- сывороточные уровни ИЛ 13: 20,45 пг/мл.

Молекулярно-генетический анализ крови:

- ген *ИЛ 13* промоторной области -1512С/А: С/А
- ген *ИЛ 13* промоторной области -1112С/Т: С/С
- ген *ИЛ 10* промоторной области -592С/А: А/А
- ген *ИЛ 10* промоторной области -819С/Т: Т/Т

– ген *ИЛ 4* промоторной области -589С/Т: С/С

Клинический диагноз: атопический дерматит в стадии обострения, лихеноидная форма заболевания, тяжелое течение.

Проводимое лечение:

– наружное лечение мазью 0,1% Бетаметазон 2 раза в день утром и вечером;

– проведен курс фототерапии УФБ 311 нм – 15 процедур.

На фоне проведенного лечения отмечено регрессирование высыпаний с остаточными явлениями постевоспалительной гиперпигментации (*Фото б*), оценка зуда составила после лечения 3 балла.



Рисунок 21 – Атопический дерматит, тяжелое течение (после лечения)

Иммунологический анализ крови после проведенного курса терапии показал нам снижение сывороточных уровней ИЛ 10 и ИЛ 13:

– сывороточные уровни ИЛ 4: 0,07 пг/мл;

– сывороточные уровни ИЛ 10: 14,0 пг/мл;

– сывороточные уровни ИЛ 13: 15,2 пг/мл.

Таким образом проводимое лечение оказало благоприятный терапевтический эффект на кожный воспалительный процесс, а также нормализовало сывороточные уровни ИЛ 10 и ИЛ 13.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации, морфологии очагов поражения и сопровождающееся комплексом иммунологических нарушений [32, 37].

Наследственная предрасположенность к развитию АтД не вызывает сомнений, а также тот факт, что предрасположенность к атопии кодируется многочисленными генами. Молекулярно-генетические исследования последних лет значительно расширили знания о генетических факторах, способствующих формированию наследственной предрасположенности данного заболевания. Также выявлено, что запуск иммунных реакций на антигенные воздействия имеет особый наследуемый тип. Это положение в равной степени относится и к АтД [20, 30, 32].

Интерлейкины играют иммунорегулирующую роль на всех стадиях реализации атопических реакций. Одним из основных звеньев в патогенезе АтД является сдвиг Th1/Th2-цитокинового профиля в сторону Th2-реакций, который сопровождается усилением секреции IgE. Интерлейкины 4, 10 и 13 взаимодействуют со специфическими рецепторами на В-клетках и активируют синтез иммуноглобулина E, который, в свою очередь, приводит к развитию аллергического воспалительного процесса [7, 8, 31, 52, 70, 98].

Гены, кодирующие белки цитокиновой сети, активно исследуются. Показано, что полиморфизм в различных участках генов рецепторов цитокинов оказывает влияние на продукцию соответствующего белка, что может обуславливать изменение действия цитокинов [30].

Синтез цитокинов кодируется генами, в которых часто определяются однонуклеотидные замены, изменения нуклеотидной последовательности генов, кодирующих цитокины – это своего рода регуляторы развития аллергического воспалительного процесса, которые приводят к нарушению иммунных реакций и

формированию предрасположенности к аллергическим заболеваниям, в частности, АтД [20, 30, 31, 28, 57].

В настоящее время выделены локусы хромосом, которые предрасполагают к развитию АтД (3q21 локус 5q31.1 гена *ИЛ 4* и *ИЛ 13*, приводящий к повышенной выработке IgE, локус 1q21.1, влияющий на выработку филагрина и др.) [39]. В ряде исследований, проведенных в различных популяциях, выявлено сцепление аллергических заболеваний с хромосомной областью 5q31-33, в которой локализован кластер Th2, в том числе гены, кодирующие ИЛ 4 и ИЛ 13, участвующих в развитии IgE-опосредованного воспаления. Выявлена ассоциация замен в промоторной области гена *ИЛ 10* с развитием АтД у детей в Корее, что приводит у повышенной продукции ИЛ 10 [30, 31, 164].

К основным методам лечения в настоящее время относятся наружные увлажняющие средства (эмоленты), топические глюкокортикостероидные средства и топические блокаторы кальциневрина, средства с антисептическим и противовоспалительным действием. Системную терапию, которая включает в себя антигистаминные препараты, стабилизаторы мембран тучных клеток, системные глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты и биологические препараты назначают при среднетяжелом и тяжелом течении АтД. Однако имеющиеся методики терапии не всегда являются достаточно эффективными и безопасными. Среди аппаратных физиотерапевтических методов терапии кожных заболеваний лидирующее место занимает фототерапия, так как данный метод лечения оказывает влияние на факторы иммунопатогенеза АтД. Фототерапия – метод лечения АтД, который способен оказывать нормализующее влияние на иммунный статус, что показала работа И. Н. Авиденко с соавт., в которой было установлено что терапия низкими (5–20 Дж/см²) и средними

(30–40 Дж/см²) дозами ультрафиолетового излучения УФА-диапазона с длиной волны 350–400 нм приводит к существенному снижению содержания CD4+ лимфоцитов и γ -интерферона в очагах поражения кожи, что свидетельствует об иммуносупрессивном действии УФА-1 излучения [1, 32, 118].

Также показано, что фототерапия средневолновым ультрафиолетовым излучением 311 нм у больных псориазом приводит к достоверному снижению изначально повышенных уровней провоспалительных и регуляторных цитокинов ИЛ 1, ФНО-альфа, ИЛ 2 и ИФН-гамма и к повышению изначально сниженного уровня ИЛ 4, что коррелирует с положительным клиническим эффектом [59]. Однако в доступной литературе отсутствуют сведения о влиянии УФ-терапии на уровни ИЛ 4, ИЛ 13 и ИЛ 10 у больных АтД [32]. Данные исследования показывают положительное иммунологическое воздействие фототерапевтического лечения.

Значение цитокинов и, в частности, ИЛ 4, ИЛ 10, ИЛ 13 в развитии иммунного воспаления при АтД показано достаточно доказательно [31]. Однако анализ большинства исследований показывает, что изолированное определение цитокинов как биомаркеров АтД имеет невысокую чувствительность и специфичность, зачастую сведения носят противоречивый характер, следствием чего является необходимость поиска комбинации прогностических факторов развития АтД [31]. Всё это свидетельствует о необходимости комплексного изучения генетических механизмов АтД с целью выявления факторов риска для своевременного прогнозирования его развития и вариантов протекания у индивидов различной этнической принадлежности, а также выбора терапии.

Таким образом, учитывая все вышеизложенное, **целью** исследования явилось усовершенствование диагностики и лечения атопического дерматита на основе комплексных значений сывороточных уровней ИЛ 4, ИЛ 10, ИЛ 13 и генетического полиморфизма в генах их кодирующих.

В соответствии с целью исследования, поставлены **задачи**:

1. Оценить сывороточные уровни интерлейкинов 4, 10 и 13 у больных среднетяжелым и тяжелым течением АтД.
2. Изучить влияние УФБ терапии с длиной волны 311 нм на сывороточные уровни ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 у пациентов с АтД
3. Изучить распределение генетических полиморфизмов, локализованных в регуляторных областях генов *ИЛ 4* (-589 С/Т), *ИЛ 13* (-1512 С/А, -1112 С/Т) и *ИЛ 10* (-592 С/А, -819 С/Т) у пациентов с АтД и здоровых лиц.

4. Изучить ассоциацию исследуемых генетических полиморфизмов и сывороточных концентраций ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 у пациентов с АтД.

5. Изучить клиническую эффективность терапии УФБ 311 нм у больных АтД в зависимости от генетических полиморфизмов, локализованных в регуляторных областях генов *ИЛ 4* (-589 С/Т), *ИЛ 13* (-1512 С/А, -1112 С/Т) и *ИЛ 10* (-592 С/А, -819 С/Т).

Для решения поставленных задач в период с 2015 по 2018 гг. под клинико-лабораторным наблюдением находилось 80 пациентов основной группы с подтвержденным диагнозом АтД среднетяжелого и тяжелого течения: 27 мужчин и 53 женщины в возрасте от 19 до 65 лет. Результаты сравнивались с показателями контрольной группы, которую составили 80 здоровых лиц без АтД: 18 женщин и 62 мужчины в возрасте от 18 до 45 лет. Критериями исключения из исследования в основной группе были лица моложе 18 лет; беременные и кормящие женщины; лица с онкологической и инфекционной патологией, имеющие сопутствующую соматическую патологию в стадии декомпенсации; лица, получившие 3 месяца назад и позже системную терапию кортикостероидными и цитостатическими препаратами; также исключались лица, которые неспособны были следовать требованиям протокола, и пациенты, добровольно вышедшие из исследования. Критериями исключения из контрольной группы являлись: возраст менее 18 лет; беременность; лактация; проводимая 3 месяца назад и позже терапия кортикостероидными и/или цитостатическими препаратами; наличие в семейном анамнезе atopических заболеваний (АтД, бронхиальная астма, аллергический ринит, крапивница), тяжелая онкологическая и инфекционная (например, туберкулез) патология, сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации.

При детальном сборе анамнеза у пациентов основной группы выявлено, что заболевание у 42 (52,5%) пациентов возникло на первом году жизни, 29 (36,25%) пациентов отметили первые признаки АтД в возрасте от 1 до 10 лет, у 9 (11,25%) пациентов дебют заболевания был в возрасте после 10 лет. Средний возраст начала заболевания АтД составил $2,9 \pm 5,9$ лет.

В результате анализа семейного анамнеза выявлено, что у большинства обследуемых 56 (70%) пациентов родители страдали аллергическими заболеваниями, такими как АтД, поллиноз, экзема. При дальнейшей детализации выявлено, что у 40 (50%) пациентов данные аллергические заболевания прослеживались у матерей и родственников по материнской линии. Не указывали на наличие данной патологии у родителей 24 (30%) пациентов.

По результатам консультаций смежных специалистов и в процессе изучения истории жизни, у 30 (37,5%) пациентов были выявлены сопутствующие заболевания со стороны органов желудочно-кишечного тракта (дискинезия желчно-выводящих протоков, хронический гастрит, хронический панкреатит и др.).

По степени тяжести АтД преобладали пациенты со среднетяжелой формой и индексом SCORAD 25–50 баллов: 13 мужчин и 35 женщин в возрасте от 19 до 65 лет с характерными для данной формы: «умеренными кожными проявлениями АтД, такими как лихенификация или шелушение, наличие корочек и мокнутия, эскориаций; тяжелая форма АтД с индексом SCORAD 51–75 баллов диагностирована у 14 мужчин и 18 женщин в возрасте от 19 до 65 лет с характерными выраженными кожными проявлениями: лихенификацией или шелушением, выраженными очагами мокнутия или инфильтрации, наличием множественных эскориаций».

У большинства – 66 (82,5%) пациентов – наблюдалась эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией с типичными для нее проявлениями: «остро- или подостровоспалительными эритематозно-сквамозными очагами на фоне инфильтрации и лихенификации». Лихеноидная форма диагностирована у 14 (13,6%) пациентов, характеризовалась «наличием лихеноидных папул и резко выраженной инфильтрацией. Высыпания в большинстве случаев имели типичную локализацию: лицо, шея, туловище, сгибательные поверхности верхних и нижних конечностей, тыльные поверхности кистей и стоп. Определялся стойкий белый дермографизм». Выявлена тенденция к ксерозу у 84,5% пациентов. Все пациенты, находившиеся под наблюдением, предъявляли жалобы на наличие зуда. По частоте

возникновения и интенсивности зуда наблюдали пациентов с умеренным и выраженным зудом: «выраженный зуд характеризовался биопсирующим характером, вызывающим бессонницу и психоэмоциональное перенапряжение», он составлял 7–10 баллов по субъективной шкале и наблюдался у 25 (31,3%) пациентов; «умеренный зуд характеризовался средней интенсивностью, имел локализованный характер и беспокоил пациентов практически постоянно, но редко нарушал их сон», он составлял 3–6 баллов по субъективной шкале зуда и наблюдался у 55 (68,8%) пациентов.

Количество обострений заболевания у пациентов варьировало от 4 до 6 в год. Самый распространенный фактор, провоцирующий обострение, – психоэмоциональное перенапряжение, наблюдалось у 56 (70%) пациентов; 40 (50%) пациентов связывали обострение с наступлением осенне-зимнего периода; 20 (25%) пациентов связывали проявление обострений с нарушением в диете. Сразу несколько провоцирующих факторов, которые, по их мнению, повлияли на обострение АтД отмечали 24 (30%) пациентов.

Интерлейкины 4, 10 и 13 реализуют иммунный ответ при АтД, а также способны усиливать или ослаблять воспалительные процессы у пациентов с данным дерматозом. Для решения первой задачи и для более детального изучения иммунологического статуса пациентов с АтД, в зависимости от тяжести течения заболевания, были изучены сывороточные концентрации интерлейкинов 4, 10 и 13, полученные результаты сравнивались с показателями контрольной группы.

Литературные источники и данные предыдущих исследований показывают, что ИЛ 4 является ключевым интерлейкином в фазе острого воспаления, он запускает каскад Th2-реакций, которые разворачивают аллергическое воспаление, данный интерлейкин также отвечает за появление экссудации в завершающейся фазе кожного воспаления. В ряде исследований обнаруживались наиболее высокие сывороточные уровни в стадии обострения заболевания у детей, страдающих АтД, которые нормализуются в период ремиссии [121].

При аналогичном изучении сывороточных уровней ИЛ 4 у взрослых [56, 127] выявлено, что они существенно не менялись в стадии обострения и ремиссии

заболевания. Результаты исследования говорят о том, что ИЛ 4 играет ключевую роль в начале возникновения заболевания, однако ослабевает при хронизации кожного процесса. Анализ результатов проведенного исследования показал, что средние сывороточные уровни ИЛ 4 составили $0,06 \pm 0,06$ пг/мл и не зависели от степени тяжести АТД, клинических форм заболевания, индекса SCORAD и интенсивности зуда; у здоровых лиц контрольной группы сывороточные уровни ИЛ 4 статистически не отличались от показателей у пациентов с АТД и в среднем они составили $0,05 \pm 0,60$ пг/мл ($p > 0,05$).

Выявлено статистически значимое повышение сывороточных уровней ИЛ 10 у пациентов с АТД, средние значения которых составили $18,32 \pm 5,5$ пг/мл по сравнению с показателями ИЛ 10 контрольной группы $13,2 \pm 2,19$ пг/мл ($p < 0,01$).

В результате анализа сывороточных концентраций ИЛ 10 отмечено статистически значимое повышение их уровней у пациентов с лихеноидной формой заболевания ($20,8 \pm 6,9$ пг/мл) по сравнению с показателями пациентов с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией ($17,8 \pm 5,1$ пг/мл) ($p < 0,01$). Выявлена корреляционная взаимосвязь между высокими сывороточными концентрациями ИЛ 10 и тяжестью патологического кожного процесса, а также при повышении концентрации ИЛ 10 в сыворотке крови у пациентов с АТД отмечался более интенсивный кожный зуд. Сывороточные концентрации ИЛ 10 были максимальными у пациентов с тяжелым течением АТД, страдающих выраженным кожным зудом и составляли $22,2 \pm 6,1$ пг/мл, почти в 1,5 раза превышали показатели сывороточных концентраций ИЛ 10 контрольной группы, а также статистически значимо превышали сывороточные концентрации ИЛ 10 у пациентов со среднетяжелым течением АТД, страдающих умеренным кожным зудом, $16,4 \pm 4,3$ пг/мл ($p < 0,01$).

Анализ полученных результатов подтверждает данные предыдущих исследований, показывающих, что при более тяжелых, хронических формах АТД, сопровождающихся выраженным зудом, происходит усиленная выработка ИЛ 10 Тh-2 лимфоцитами, что, в свою очередь, приводит к повышению их сывороточных экспрессий [120]. Также данный интерлейкин защищает клетки

кожи от воспаления и сывороточные концентрации его увеличиваются при развитии хронического воспалительного процесса. Таким образом, ИЛ 10 является ключевым цитокином в патогенезе АтД, высокие его сывороточные концентрации коррелируют с тяжелыми и хроническими формами АтД, а при утяжелении и хронизации явлений АтД сывороточные уровни ИЛ 10 у пациентов повышаются.

Выявлены статистически значимо высокие сывороточные концентрации ИЛ 13 у пациентов с АтД ($15,8 \pm 3,86$) пг/мл по сравнению с показателями лиц контрольной группы: $11,5 \pm 1,82$ пг/мл ($p < 0,01$). Анализ взаимосвязи сывороточных концентраций ИЛ 13 с клиническими проявлениями и особенностями течения кожного процесса у пациентов с АтД показал тенденцию к повышению их уровней в периферической крови у пациентов с лихеноидной формой заболевания по сравнению с показателями у пациентов с эритематозно-сквамозной с лиценификацией формой заболевания. Также более высокие сывороточные концентрации ИЛ 13 наблюдались у пациентов с тяжелым течением АтД, выраженным зудом и индексом SCORAD 51–75 баллов по сравнению с показателями пациентов со среднетяжелым течением АтД, умеренным зудом и индексом SCORAD 26–50 баллов, однако данные значения не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

В ряде литературных источников показано, что ИЛ 13 участвует во второй фазе развития воспаления, также высокие концентрации данного интерлейкина в эпидермисе индуцируют развитие кожного воспалительного процесса, который в дальнейшем реализуется в таких клинических симптомах как интраэпидермальный отек [6, 13]. Повышенные сывороточные концентрации ИЛ 13 наблюдались у пациентов с выраженным зудом при хроническом течении АтД. Полученные результаты подтверждают, что повышенные сывороточные уровни ИЛ 13 свидетельствуют о наличии хронического воспалительного процесса.

Пациентам основной группы был проведен курс лечения в соответствии со стандартами лечения больных АтД. Пациентам с АтД проводилась УФБ-терапия на аппарате Waldmann UV – 7001K фирмы Herbet Maldmann GmbH and Co,

Германия. В проведенном исследовании изучены показатели сывороточных концентраций ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 до начала лечения и на 28-й день терапии, а также проведена оценка клинических характеристик течения АД у пациентов в зависимости от уровней изучаемых интерлейкинов.

Применение метода фототерапии УФБ-311 нм позволило установить положительную динамику клинической картины у пациентов с АД. В результате проведенного лечения получены следующие результаты: состояние клинической ремиссии было достигнуто у 6 (7,5%) пациентов, значительное улучшение – у 23 (28,7%) пациентов, улучшение – у 44 (55%) пациентов, отсутствие эффекта терапии у 7 (8,8%) пациентов. Медиана индекса SCORAD до и после терапии снизилась с 45 [30; 75] до 25 [5; 47] ($p < 0,01$) (Рисунок 22).

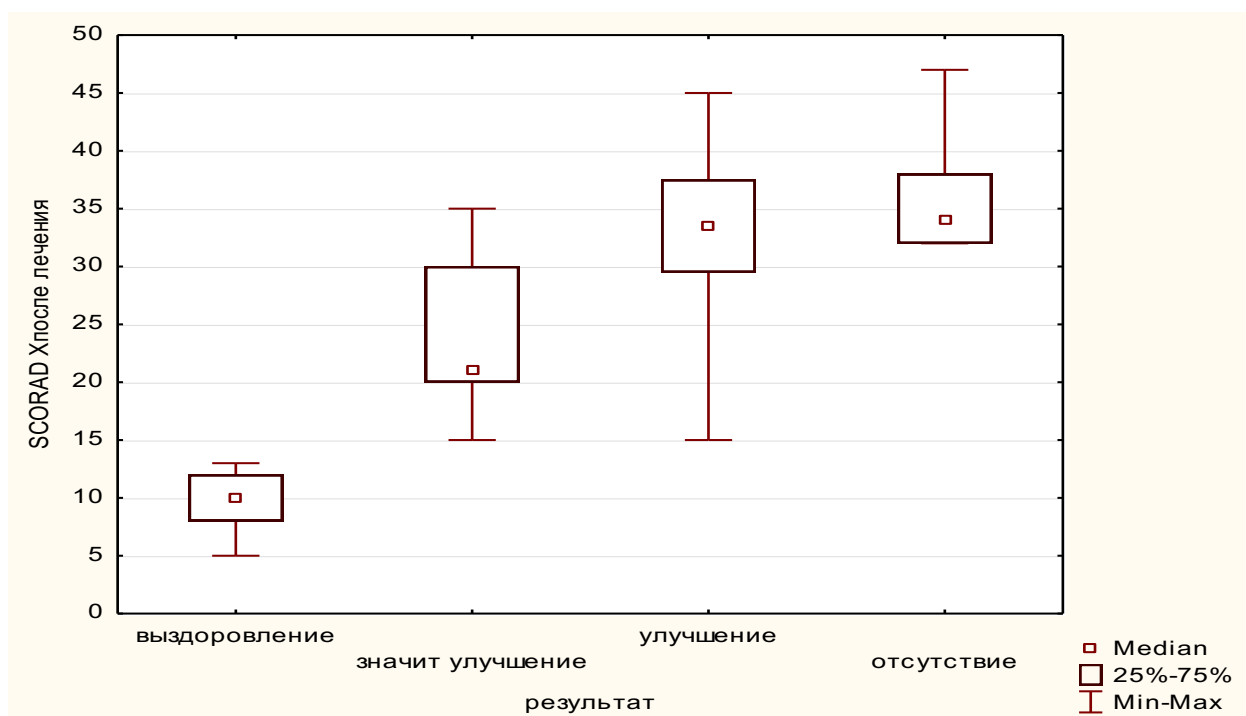


Рисунок 22 – Медиана индекса SCORAD после проводимой терапии у пациентов с атопическим дерматитом

Интенсивность зуда снизилась по медиане с 6 [4; 8] до 2 [0; 4] баллов ($p < 0,01$) (Рисунок 23).

Отмечалась также положительная корреляционная связь между результатами

лечения и количеством проведенных сеансов фототерапии ($r = 0,47873$). Сывороточные уровни ИЛ 10 снизились на фоне проведенного курса лечения с $18,3 \pm 5,5$ пг/мл до $14,07 \pm 3,4$ пг/мл ($p < 0,01$), таким образом их показатели после лечения приблизились по значению к сывороточным уровням ИЛ 10 контрольной группы: $13,1 \pm 2,9$ пг/мл и разница между сывороточными концентрациями ИЛ 10 у пациентов с АД после проведенного лечения и сывороточными концентрациями ИЛ 10 лиц контрольной группы стала статистически не значимой ($p < 0,05$).

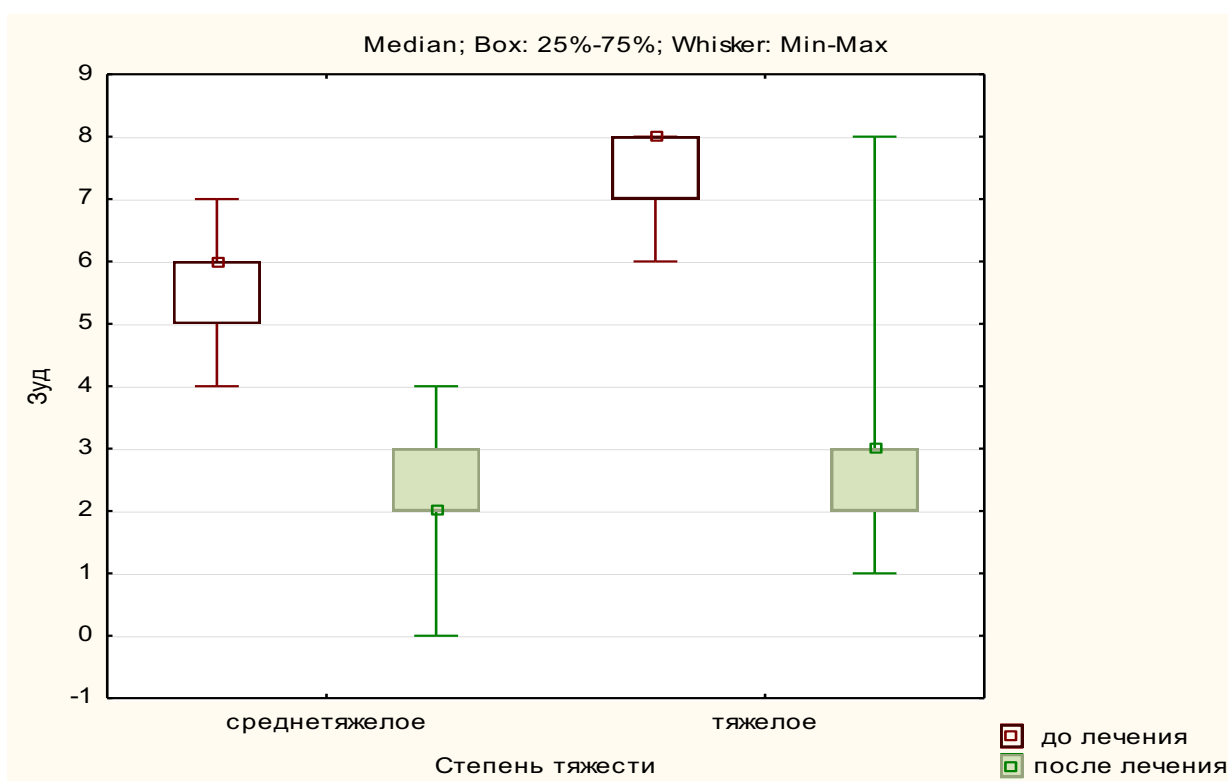


Рисунок 23 – Медиана интенсивности зуда у пациентов с атопическим дерматитом до и после лечения

При оценке динамики сывороточных концентраций ИЛ 10 на фоне проведенной терапии УФБ 311 нм в зависимости от уровня SCORAD было выявлено, что медиана сывороточных уровней ИЛ 10 у пациентов с тяжелым течением АД и с индексом SCORAD 51–75 баллов достоверно значимо снизилась с $22,2 \pm 6,1$ пг/мл до $14,9 \pm 3,7$ пг/мл ($p < 0,05$). При сравнении сывороточных концентраций ИЛ 10 у пациентов с индексом SCORAD 25–50

баллов и индексом SCORAD 51–75 баллов отмечено, что после проведенной терапии разница между их показателями стала статистически не значимой и составила $13,2 \pm 2,6$ пг/мл у пациентов с индексом SCORAD 25–50 баллов и $14,9 \pm 3,7$ у пациентов с индексом SCORAD 51–75 баллов ($p > 0,05$).

Положительное воздействие УФБ 311 нм на сывороточные уровни ИЛ 10 наблюдалось у пациентов с различной формой зуда. На фоне снижения интенсивности кожного зуда выявлено снижение концентраций ИЛ 10 у пациентов с умеренным и выраженным зудом. Сывороточные концентрации ИЛ 10 у пациентов с умеренным зудом снизились с $16,4 \pm 2,7$ пг/мл до $13,4 \pm 2,0$ пг/мл ($p < 0,05$), тем самым их значения сравнивались с показателями лиц контрольной группы: $13,2 \pm 2,9$ пг/мл ($p < 0,05$). У пациентов с выраженным зудом выявлено статистически значимое снижение сывороточных уровней ИЛ 10 с $19,4 \pm 5,7$ пг/мл до $14,8 \pm 3,6$ пг/мл ($p < 0,05$). При сравнении показателей до лечения, сывороточные концентрации ИЛ 10 у пациентов с выраженным зудом были статистически значимо выше показателей у пациентов с умеренным зудом ($p < 0,05$), после проведенного курса терапии УФБ-311 нм сывороточные уровни ИЛ 10 сравнивались и статистически значимо не отличались от показателей контрольной группы ($p > 0,05$). Полученные результаты подтверждают предыдущие исследования о роли ИЛ 10 в патогенезе зуда [116].

Положительное воздействие терапии УФБ-311 нм на сывороточные концентрации ИЛ 10 выявлено у пациентов с различными кожными формами АтД. У пациентов с лихеноидной формой заболевания до начала терапии сывороточные уровни ИЛ 10 составляли $20,7 \pm 6,9$ пг/мл, которые статистически значимо отличались от показателей пациентов с эритематозно-сквамозной с лихенификацией формой: $17,8 \pm 5,1$ пг/мл ($p < 0,05$). После проведенного лечения с курсом фототерапии 311 нм выявлено снижение сывороточных концентраций ИЛ 10 у пациентов с эритематозно-сквамозной с лихенификацией формой: $14,5 \pm 3,1$ пг/мл, у пациентов с лихеноидной формой АтД $15,2 \pm 4,2$ пг/мл ($p < 0,05$), тем самым разница между их показателями после проведенного курса лечения стала статистически не значимой ($p > 0,05$). Также статистически не значимой стала

разница между сывороточными концентрациями ИЛ 10 после терапии у пациентов лихеноидной формой и эритематозно-сквамозной с лихенификацией формой с показателями контрольной группы ($p > 0,05$).

Выявлено снижение сывороточных концентраций ИЛ 13 после проведенного курса фототерапии с $15,8 \pm 3,86$ пг/мл до $13,1 \pm 2,9$ пг/мл ($p < 0,01$). Показатели сывороточных концентраций ИЛ 13 у пациентов с АтД после проведенного курса фототерапии сохранили статистически значимое превышение показателей контрольной группы $11,5 \pm 1,82$ пг/мл ($p < 0,05$).

Отмечено достоверно значимое снижение сывороточных концентраций ИЛ 13 у пациентов с лихеноидной формой заболевания с $17,05 \pm 3,5$ пг/мл до $14,1 \pm 2,9$ пг/мл ($p < 0,01$), таким образом после проведенного лечения показатели сывороточных концентраций ИЛ 13 у пациентов с лихеноидной формой АтД сравнивались с показателями пациентов с эритематозно-сквамозной с лихенификацией формой: $14,0 \pm 2,8$ пг/мл и разница между показателями стала статистически не значимой ($p > 0,05$).

При сравнении сывороточных концентраций ИЛ 13 в зависимости от интенсивности кожного зуда выявлено, что у пациентов, страдающих умеренным зудом, показатели сывороточных уровней ИЛ 13 статистически значимо снизились на фоне проведенного курса фототерапии с $15,8 \pm 3,86$ пг/мл до $12,8 \pm 1,9$ пг/мл ($p < 0,05$). Таким образом, разница между сывороточными концентрациями ИЛ 13 у пациентов с умеренным зудом после проведенной терапии статистически не отличалась от сывороточных уровней ИЛ 13 контрольной группы: $11,5 \pm 1,82$ ($p > 0,05$).

При сравнении сывороточных концентраций ИЛ 13 в зависимости от индекса SCORAD выявлено, что у пациентов с индексом SCORAD 25–50 баллов с умеренным зудом, показатели сывороточных уровней ИЛ 13 математически снизились на фоне проведенного курса фототерапии с $15,2 \pm 2,5$ пг/мл до $13,9 \pm 3,2$ пг/мл ($p > 0,05$). У пациентов с индексом SCORAD 51–75 баллов и с выраженным зудом выявлено статистически значимое снижение сывороточных концентраций ИЛ 13 с $22,2 \pm 6,1$ пг/мл до $14,9 \pm 3,7$ пг/мл ($p < 0,05$).

По окончании курса лечения сывороточные уровни ИЛ 4 снизились и сравнивались с показателями здоровых, однако полученная динамика показателей оказалась статистически не значимой ($p > 0,05$). На фоне проведенной терапии не было выявлено зависимости сывороточных концентраций ИЛ 4 от клинических форм заболевания, индекса SCORAD и интенсивности зуда.

Таким образом, анализ изменений сывороточных уровней ИЛ 10 и ИЛ 13 после лечения показал, что фототерапия УФБ 311 нм способствует нормализации этих показателей. Это подтверждает, что данный метод терапии оказывает нормализующее иммунологическое воздействие за счет снижения сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13 больных АтД.

Результаты исследования частично подтверждают данные мировой и отечественной литературы [2, 179]. В результате клинко-лабораторных исследований показана эффективность применения УФБ 311 нм в комплексной терапии АтД среднетяжелого и тяжелого течения. Также применение данного метода в терапии пациентов с АтД оказывает нормализующее влияние на сывороточные уровни ИЛ 10 и ИЛ 13. В проведенном исследовании выявлено значительное снижение и нормализация сывороточных концентраций ИЛ 10 после проведенного курса фототерапии у пациентов с тяжелым течением заболевания, выраженным зудом и лихеноидной формой заболевания.

Одной из задач исследования было изучение распределения генетических полиморфизмов, локализованных в регуляторных областях генов *ИЛ 4* (-589 С/Т), *ИЛ 13* (-1512 С/А, -1112 С/Т) и *ИЛ 10* (-592 С/А, -819 С/Т) у пациентов с АтД и здоровых лиц.

Анализ распределения полиморфизмов регуляторной области гена *ИЛ 4* в положении -589 С/Т *rs2243259* выявил, что полиморфизм С/С встречался у 45 (56,3%) пациентов с АтД, в свою очередь? полиморфизм С/Т встречался чаще у здоровых – у 57 (71,3%) пациентов ($p < 0,001$). Полиморфизм Т/Т выявлен у 6 (7,5%) пациентов и у 4 (5%) здоровых ($p > 0,05$).

Стоит заметить, что при детальном изучении данных полиморфизмов регуляторной области гена *ИЛ 4* в положении -589 С/Т *rs2243259* в зависимости

от степени тяжести АтД, выявлено, что у пациентов со среднетяжелым течением АтД полиморфизм С/С встречался у 32 (66,7%) пациентов, у пациентов с тяжелым течением чаще встречался полиморфизм С/Т: у 20 (62,5%) пациентов. Полученные результаты являлись статистически достоверными ($p < 0,001$) и свидетельствуют, что носители С/С полиморфизма гена *ИЛ 4* в положении -589 С/Т *rs2243259* подвержены к развитию АтД, однако в проведенном исследовании не выявлено, что данный полиморфизм является предрасполагающим к развитию тяжелого течения АтД.

Оценка гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А, *rs18008720* по Z-критерию выявила, что полиморфизм С/С встречается чаще в контрольной группе: у 40 (50%) пациентов, по сравнению с пациентами с АтД. Полиморфизм А/А и С/А математически чаще встречались у пациентов с АтД, однако полученные данные не достигали критериев достоверности ($p > 0,05$).

В зависимости от степени тяжести АтД, выявлено, что полиморфизм С/А промоторной области гена *ИЛ 10* -592 С/А, наиболее часто встречается у пациентов со среднетяжелым течением АтД: у 18 (37,5%) пациентов, носители данного полиморфизма, как правило, страдали среднетяжелым течением АтД, имели эритематозно-сквамозную с лихенификацией кожную форму АтД, зуд был умеренным. Полиморфизм А/А промоторной области гена *ИЛ 10* -592 С/А встречается у 12 (37,5%) пациентов с тяжелым течением АтД, страдающих лихеноидной формой заболевания, сопровождающегося выраженным кожным зудом. Полиморфизм С/С преобладал у здоровых, однако пациенты носители полиморфизма С/С гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А, в большинстве своем страдали среднетяжелым течением АтД, эритематозно-сквамозной с лихенификацией формой и умеренным зудом. В проведенном исследовании выявлено, что носители А/А полиморфизма гена *ИЛ 10* в положении С/А статистически значимо чаще страдают тяжелым течением АтД ($p < 0,05$).

Анализ полиморфизма промоторного региона гена *ИЛ 10* в позиции -819 С/Т, *rs1800871* показал преобладание С/С полиморфизма в контрольной группе и С/Т полиморфизма у пациентов с АтД, но различия в сравниваемых

группах недостоверны ($p > 0,05$). При исследовании данных полиморфизмов у пациентов в зависимости от степени тяжести АтД выявлено, что достоверно чаще носители С/С полиморфизма страдали среднетяжелым течением АтД, имели умеренный зуд и эритематозно-сквамозную форму с лихенификацией ($p < 0,05$). Частота встречаемости С/Т и Т/Т полиморфизмов была практически одинаковой у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АтД и при оценке по Z-критерию была недостоверной ($p > 0,05$).

Анализ полиморфизма гена *ИЛ 13* в положении -1512 С/А *rs1881457* выявил преобладание А/А полиморфизма у здоровых лиц: у 57 (71,3%) пациентов, однако данные показатели статистически не отличались от показателей основной группы: 53 (66,3%) пациентов ($p > 0,05$). При сравнении частоты встречаемости полиморфизмов промоторных областей гена *ИЛ 13* в положении -1512 С/А у пациентов с АтД в зависимости от степени тяжести заболевания выявлено, что носительство А/А полиморфизма у 41 (85,4%) пациентов со среднетяжелым течением АтД, носительство полиморфизма С/А у 18 (56,3%) пациентов с тяжелым течением АтД ($p < 0,01$).

Распределение отдельных аллельных вариантов гена *ИЛ 13* в позиции -1112 С/Т *rs1800925* в основной группе не отличалось от показателей контрольной группы. Также не выявлено статистически значимых различий при анализе в зависимости от степени тяжести АтД ($p > 0,05$). Полученные данные позволяют сделать заключение, что данный полиморфизм не является ключевым в развитии АтД.

Следующей задачей исследования являлось изучение ассоциаций генетических полиморфизмов и сывороточных концентраций ИЛ 4, ИЛ 10 и ИЛ 13 у пациентов с АтД.

Анализ сывороточных уровней ИЛ 4 у пациентов с различными полиморфными вариантами гена *ИЛ 4* в положении 589 С/Т не показал статистически достоверных различий ($p > 0,05$), что указывает на то, что мутация в этом гене не связана с изменением сывороточных концентраций ИЛ 4 взрослых пациентов с АтД среднетяжелого и тяжелого течения.

Выявлено, что пациенты с АтД, носители А/А генотипа гена *ИЛ 10*

промоторной области 592 C/A *rs 18008720* страдают тяжелым течением данного заболевания? и сывороточные концентрации соответствующего интерлейкина превышают почти в 2 раза по сравнению с показателями контрольной группы. Пациенты с тяжелым течением АтД, являющиеся носителями А/А аллеля, имели статистически более высокие сывороточные уровни ИЛ 10, чем пациенты с гомозиготным С/С полиморфизмом ($p < 0,05$). Полученные результаты говорят о том, что генотип А/А гена *ИЛ 10* (-592 C/A) отвечает за тяжесть течения АтД, а также ведет к повышению сывороточных концентраций соответствующего интерлейкина у пациентов с тяжелым течением АтД.

Изучение полиморфизма промоторного региона гена *ИЛ 10* в положении -819С/Т, *rs1800871* выявило математически более высокие сывороточные уровни ИЛ 10 у пациентов, носителей Т/Т полиморфизма, а также сывороточные концентрации ИЛ 10 были наиболее высокие у пациентов с тяжелым течением заболевания, имеющих полиморфизм Т/Т. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты с АтД, носители Т-аллеля в промоторной позиции -819 С/Т, подвержены тяжелому течению АтД, и аллель Т приводит к повышению сывороточных концентраций ИЛ 10 в периферической крови, однако данные результаты являлись статистически недостоверными ($p > 0,05$).

Распределение отдельных аллельных вариантов гена *ИЛ 13* в позиции -1112 С/Т *rs1800925* не показал четких результатов. При сравнении уровней изучаемого цитокина у пациентов с различными полиморфными вариантами гена *ИЛ 13* полиморфизма -1112 С/Т не было выявлено статистически достоверных различий ($p > 0,05$). Данные результаты говорят о том, что ген *ИЛ 13* в положении -1112 С/Т не является ключевым в развитии АтД.

При дальнейшем статистическом анализе распределения генотипов в зависимости от степени тяжести АтД выявлено статистически значимое преобладание полиморфизма С/А промоторной области гена *ИЛ 13* -1512 С/А *rs1881457* у пациентов с тяжелым течением АтД, полиморфизма А/А у пациентов со среднетяжелым течением АтД ($p < 0,001$). Полиморфизм С/С был выявлен только у 4 пациентов со среднетяжелым течением АтД, однако полученные

данные являлись статистически не достоверными ($p > 0,05$). Анализ ассоциаций изучаемых полиморфизмов с сывороточными концентрациями изучаемых интерлейкинов, показал статистически значимо более высокие сывороточные уровни ИЛ 13 у пациентов с полиморфизмом С/А гена *ИЛ 13* -1512 С/А, страдающих тяжелым течением АтД.

Таким образом показано, что генотип С/А гена *ИЛ 13* в положении -1512 С/А ассоциируется с высоким уровнем продукции данного цитокина, и пациенты с АтД, которые являются носителями полиморфизма С/А гена *ИЛ 13* (-1512 С/А) имеют предрасположенность к развитию тяжелого течения АтД. В проведенном исследовании по распределению генов цитокинов у больных АтД, получающих УФБ 311 нм терапию, выявлено, что полиморфизм С/С гена *ИЛ 10* в позиции -592 С/А ассоциировано с низкими сывороточными уровнями продукции самого интерлейкина, в то же время способствует хорошей эффективности проводимой терапии ($p < 0,05$). Также выявлен хороший терапевтический ответ от проводимой терапии УФБ 311 нм у пациентов, носителей мутантного аллеля Т гена *ИЛ 4* в положении -589 С/Т ($p < 0,05$).

Полученные данные подтвердили роль интерлейкинов 10 и 13 в развитии АтД, роль полиморфизма С/С гена *ИЛ 4* в положении -589 С/Т, полиморфизма А/А гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А и полиморфизма С/А гена *ИЛ 13* в положении -1512 С/А, как предрасполагающих маркеров к развитию АтД, а также положительное нормализующее влияние применения УФБ-311 нм не только на клинические проявления АтД, но и на уровни сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13.

Таким образом, полученные данные позволяют предполагать значимость и целесообразность проведения молекулярно-генетических и иммунологических исследований для оценки тяжести и прогноза дальнейшего течения АтД, а также для своевременного назначения больным УФБ-311 нм терапии.

Результаты диссертационного исследования используются на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

ВЫВОДЫ

1. Доказано, что у пациентов с atopическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения сывороточные концентрации ИЛ 10 ($18,3 \pm 5,5$ пг/мл) и ИЛ 13 ($15,8 \pm 3,86$ пг/мл) статистически значимо выше по сравнению с показателями здоровых лиц ($13,2 \pm 2,19$ пг/мл у ИЛ 10 и $11,5 \pm 1,82$ пг/мл у ИЛ 13) ($p < 0,01$). Установлена взаимосвязь между высокими сывороточными концентрациями ИЛ 10 и тяжелым течением atopического дерматита, средние показатели которых составили $22,2 \pm 6,1$ пг/мл, что статистически значимо выше показателей ИЛ 10 у пациентов со среднетяжелым течением ($15,7 \pm 3,3$ пг/мл), а также на 70% выше показателей здоровых лиц ($p < 0,01$).

2. Доказано, что курсовое применение УФБ 311 нм у взрослых пациентов с atopическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения является патогенетически обоснованным и статистически значимо снижает сывороточные концентрации ИЛ 10 и ИЛ 13 (до $14,07 \pm 3,4$ пг/мл и до $13,1 \pm 2,9$ пг/мл соответственно) по сравнению с исходными уровнями ($18,3 \pm 5,5$ пг/мл и $15,8 \pm 3,86$ пг/мл соответственно) ($p < 0,01$).

3. Установлено, что полиморфизм С/С регуляторной области гена *ИЛ 4* в положении -589 С/Т *rs2243259* статистически значимо чаще выявляется у пациентов с atopическим дерматитом ($p < 0,01$), а полиморфизм С/Т гена *ИЛ 4* в положении -589 С/Т *rs rs2243259* и полиморфизм С/С гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А *rs1800872* – у здоровых лиц ($p < 0,05$). Показано, что полиморфизм А/А гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А *rs 1800872* и полиморфизм С/А гена *ИЛ 13* в положении -1512 С/А *rs1881457* являются генетическими критериями тяжелого течения atopического дерматита ($p < 0,05$).

4. Установлено, что полиморфизм А/А гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А *rs 1800872* и полиморфизм С/А гена *ИЛ 13* в положении -1512 С/А *rs1881457* ассоциированы с высокими сывороточными концентрациями соответствующих интерлейкинов ($p < 0,01$).

5. Показано, что полиморфизм С/С гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А

rs1800872 является генетическим критерием среднетяжелого клинического течения АД (p < 0,05).

6. Доказано, что наибольшая клиническая эффективность терапевтического воздействия УФБ 311 нм у больных атопическим дерматитом, носителей полиморфизма С/Т гена *ИЛ 4* в положении -589 С/Т rs *rs2243259* и полиморфизма С/С гена *ИЛ 10* в положении -592 С/А *rs1800872* (p < 0,05).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением АтД рекомендовано проведение курса средневолновой узкополосной терапии УФБ-311 в качестве основного метода лечения, при отсутствии противопоказаний, в курсовой дозе 1–1,5 Дж/см (15 процедур).

2. Пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением АтД, при доступности методов оценки сывороточных уровней цитокинов, рекомендовано проводить оценку сывороточных концентраций ИЛ 10 и ИЛ 13.

3. Пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением АтД, при доступности метода молекулярно-генетической диагностики, рекомендовано определение полиморфизмов генов цитокинов: *ИЛ 10* в положении 592 С/А *rs 1800872*, а также генотипа С/А гена *ИЛ 13* в положении -1512С/А *rs1881457*.

4. Пациентам с повышенными сывороточными концентрациями ИЛ 10 и ИЛ 13 (выше $18,3 \pm 5,5$ пг/мл у ИЛ 10 и пг/мл и $15,8 \pm 3,86$ пг/мл у ИЛ 13) и носителям полиморфизма С/С гена *ИЛ 10* в положении 592 С/А, рекомендовано назначение терапии УФБ-311 в качестве основного метода лечения.

Алгоритм выбора терапии больным атопическим дерматитом представлен на Рисунке 24.

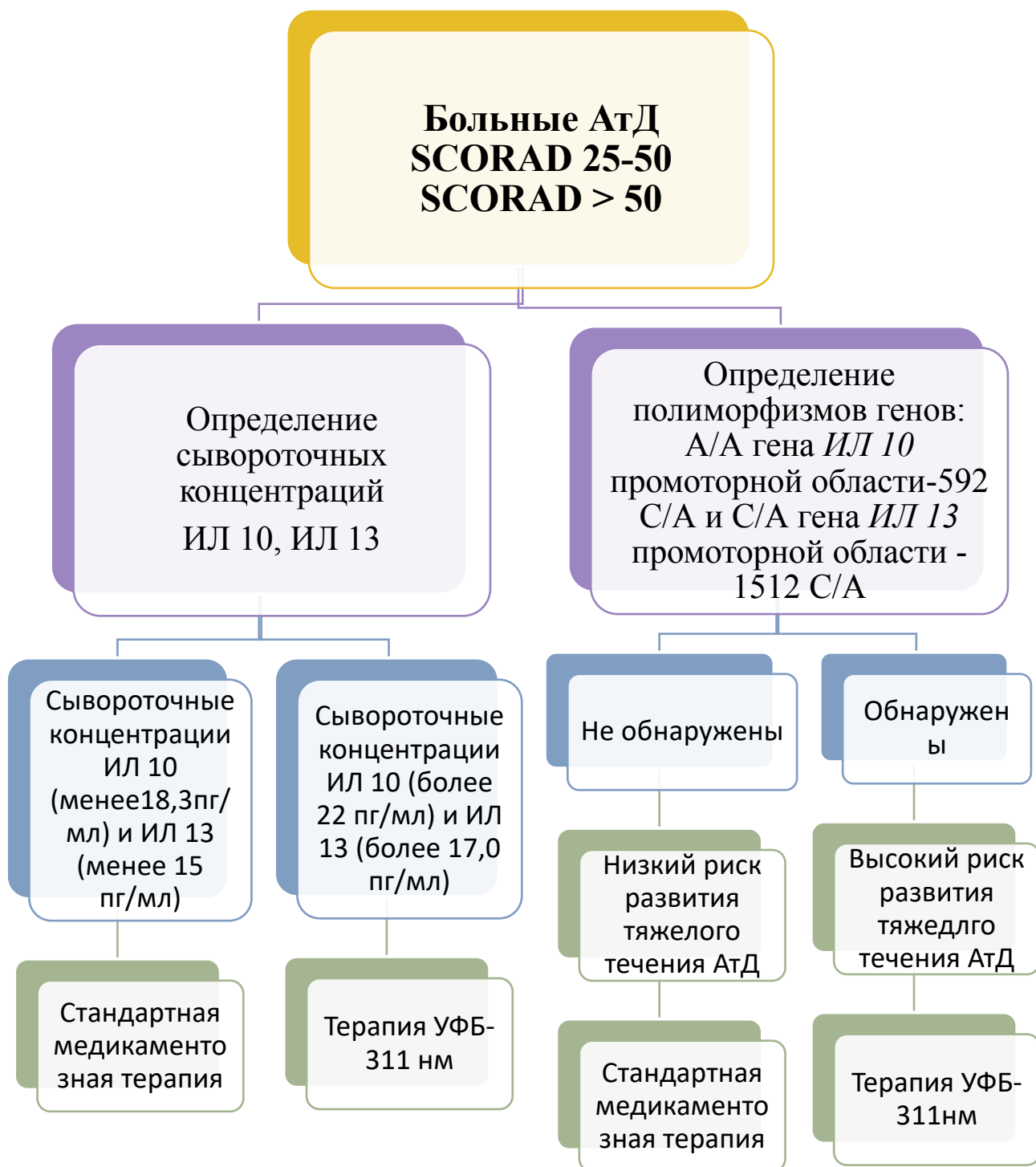


Рисунок 24 - Алгоритм выбора терапии больным атопическим дерматитом

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АтД – атопический дерматит

ИЛ – интерлейкин

УФ – ультрафиолетовый

УФБ – узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия

Ig – иммуноглобулин

ПЦР – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов

ИФА – иммуноферментный анализ

SCORAD index – оценочная шкала Scoring Atopic Dermatitis

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авиденко, И. Н. Оптимизация терапии больных атопическим дерматитом с применением ультрафиолетового излучения длиной волны 350-400 нм : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Авиденко Ирина Николаевна. – Москва, 2011. – 109 с.
2. Алипов, Н. В. Дальнее длинноволновое УФ-излучение в комплексном лечении детей, больных атопическим дерматитом : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Алипов Никита Владимирович. – Москва, 2019. – 138 с.
3. Альбанова, В. И. Атопический дерматит : учебное пособие / В. И. Альбанова, А. Н. Пампура. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 128 с.
4. Асхаков, М. С. Генетический фактор в развитии дерматозов / М. С. Асхаков // Вестник молодого ученого. – 2013. – № 2 (4). – С. 59–61.
5. Бакулев, А. Л. Клиническая эффективность применения УФА 1-терапии в комплексном лечении хронических дерматозов / А. Л. Бакулев, А. Н. Платонова, Я. А. Рассказов, Н. В. Алипов // Вестн. дерматол. и венерол. – 2012. – № 4. – С. 64–69.
6. Балаболкин, И. И. Атопический дерматит у детей: иммунологический аспекты патогенеза и терапии / И. И. Балболкин, В. А. Булгакова, Т. И. Елисеева // Педиатрия. – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 128–135.
7. Балаболкин, И. И. Влияние генетических факторов на развитие атопического дерматита у детей / И. И. Балаболкин, Е. С. Тюменцева // Педиатрия. – 2009. – Т. 27, №2. – С. 125–129.
8. Баранов, А. А. Аллергология и иммунология / А. А. Баранов, Р. М. Хаитов. – М. : Союз педиатров России, 2011. – С. 15–75.
9. Белова, О. В. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи / О. В. Белова, В. Я. Арион, В. И. Сергиенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 1. – С. 41–55.
10. Бережная, Н. М. Интерлейкины в патогенезе атопических аллергических заболеваний / Н. М. Бережная, Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2014. – № 3. – С. 169–175.

11. Богадельникова, А. Е. Влияние селективной фототерапии узкого спектра 311 нм на некоторые показатели иммунного статуса у больных атопическим дерматитом / А. Е. Богадельникова, О. Ю. Олисова // Врач. – 2007. – № 2. – С. 63–64.

12. Варламов, Е. Е. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита / Е. Е. Варламов, А. Н. Пампура, В. С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 1. – С. 28–33.

13. Варламов, Е. Е. Патогенетические особенности цитокинового профиля у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от возраста / Е. Е. Варламов, О. Г. Елисютина, Т. В. Виноградова [и др.] // Рос. аллергол. журн. – 2016. – № 4-5. – С. 37–42.

14. Виноградова, Т. В. Современная оценка цитокинового статуса детей при атопическом дерматите / Т. В. Виноградова, А. А. Чусляева, Е. Е. Варламов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, №1. – С. 76–81.

15. Владимиров, В. В. Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных псориазом методом селективной фототерапии / В. В. Владимиров // Вестн. дерматол. и венерол. – 1985. – Т. 2. – С. 34–36.

16. Владимирова, Е. В. Фототерапия хронических дерматозов узкополосным 311 нм ультрафиолетовым излучением / Е. В. Владимирова, В. В. Владимиров // Клинич. дерматол. и венерол. – 2010. – № 3. – С. 82–86.

17. Волкова, Е. Н. Исследование уровня циркулирующих цитокинов у больных атопическим дерматитом / Е. Н. Волкова, С. Г. Морозов, М. В. Тарасова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 2. – С. 26–30.

18. Волнухин, В. А. УФА-1 терапия локализованной склеродермии и других заболеваний, сопровождающихся склерозом кожи / В. А. Волнухин, В. А. Самсонов // Вестн. дерматол. и венерол. – 2013. – № 5. – С. 52–54.

19. Волошина, М. А. Клинико-иммунологическая эффективность наружного лечения при атопическом дерматите : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.09 / Волошина Маргарита Александровна. – Томск, 2014. – 117 с.

20. Гималова, Г. Ф. Репликация данных полногеномных анализов ассоциации атопического дерматита в Республике Башкортостан / Г. Ф. Гималова, А. С. Карунас, Ю. Ю. Федорова [и др.] // Мед. генетика. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 25–28.

21. Горячева, Т. А. Клинические результаты узкополосной (311 нм) фототерапии больных атопическим дерматитом / Т. А. Горячева, В. А. Самсонов, О. В. Надгериева, В. А. Волнухин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – № 3. – С. 22–25.

22. Дворянкова, Е. В. Особенности терапии атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией, у детей / Е. В. Дворянкова, Р. О. Жуковский, И. М. Корсунская // Эффективная фармакотерапия. 2011. – № 27 (Педиатрия. № 2). – С. 24–25.

23. Елисютина, О. Г. Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите / О. Г. Елисютина, Е. С. Феденко, М. Н. Болдырева, Г. О. Гудима // Российский аллергологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 3–14.

24. 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.

25. Зайнуллина, О. Н. Современные принципы противовоспалительной терапии атопического дерматита средней и тяжелой степени у детей / О. Н. Зайнуллина, З. Р. Хисматуллина, Д. В. Печкуров // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18, №3. – С. 299–305.

26. Заславский, Д. В. Пимекролимус в лечении атопического дерматита у детей. Вопросы безопасности и эффективности. Опыт пятилетнего применения / Д. В. Заславский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 4. – С. 119–125.

27. Карунас, А. С. Анализ ассоциаций мутаций в гене FLG с развитием аллергических заболеваний / А. С. Карунас, Г. Ф. Гималова, Ю. Ю. Федорова [и др.] // Мед. генетика. – 2012. – № 1. – С. 40–46.

28. Кетлинский, С. А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / С. А. Кетлинский // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 71–79.

29. Королева, Т. В. Экспрессия генов при atopическом дерматите у детей / Т. В. Королева, Н. Н. Мурашкин // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 1. – С. 49–51.

30. Кошелева, И. В. Значение сывороточных уровней и генетических особенностей противовоспалительных цитокинов у больных atopическим дерматитом / И. В. Кошелева, А. Р. Хасанова, И. С. Беляков // Лечащий врач. – 2019. – № 1. – С. 53–55.

31. Кошелева, И. В. Исследование полиморфизма генов цитокинов и системы детоксикации ксенобиотиков – основа персонализированного патогенетического подхода к лечению и профилактике atopического дерматита / И. В. Кошелева, Л. И. Шадыжева, А. Р. Хасанова, Н. А. Кливитская // Лечащий врач. – 2016. – № 11. – С. 25–29.

32. Кошелева, И. В. Современные терапевтические подходы к atopическому дерматиту: роль фототерапии и поиск новых путей / И. В. Кошелева, А. Р. Хасанова // Лечащий врач. – 2018. – № 4. – С. 24–26.

33. Круглова, Л. С. Atopический дерматит: новые горизонты терапии / Л. С. Круглова, Е. М. Генслер // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 7. – С. 29–32.

34. Крысанов, И. С. Экономическое бремя тяжёлого atopического дерматита в Российской Федерации / И. С. Крысанов, В. С. Крысанова, О. И. Карпов, В. Ю. Ермакова // Качественная клиническая практика. – 2019. – № 4. – С. 4–14.

35. Кубанов, А. А. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года / А. А. Кубанов, Е. В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т. 95, № 4. – С. 8–23.

36. Кубанова, А. А. Перспективы направления в терапии атопического дерматита / А. А. Кубанова, А. А. Кубанов, А. Э. Карамова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 5. – С. 34–46.

37. Кубанова, А. А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом / А. А. Кубанова, А. А. Кубанов, Д. В. Прошутинская [и др.]. – 2015. – URL: http://www.cnicvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkovkozhi/atopiceskiy_dermatit/. – Текст: электронный.

38. Кунгуров, Н. В. Иммунопатогенез атопического дерматита как основа для системной и топической терапии / Н. В. Кунгуров, Ю. В. Кениксфест, М. М. Кохан [и др.] // Лечащий врач. – 2013. – № 11. – С. 56–62.

39. Ляпунова, А. А. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 у детей с атопическим дерматитом : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Ляпунова Анна Александровна – Новосибирск, 2004. – 121 с.

40. Максимова, Ю. В. Мутации в гене филаггрина и атопический дерматит / Ю. В. Максимова // Клин. дерматол. и венерол. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 58–62.

41. Максимова, Ю. В. Наследственность и атопический дерматит / Ю. В. Максимова, Е. В. Свечникова, В. Н. Максимов, С. Г. Лыкова // Электронный журнал НГМУ. – 2013. – № 6.

42. Матушевская, Е. В. Стратегия и тактика лечения больных осложненными формами атопического дерматита / Е. В. Матушевская, Е. В. Свищевская // Клин. дерматол. и венерол. – 2021. – № 4. – С. 15–20.

43. Мильдзихова, Д. Р. выбор топической терапии воспалительных заболеваний кожи, отягощенных грибковой и бактериальной инфекциями: фокус на органолептические свойства препарата / Д. Р. Мильдзихова, А. Л. Пирузян, И. М. Корсунская // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 40. – С. 20–22.

44. Монахов, С. А. Узковолновая фототерапия 311 нм в лечении больных атопическим дерматитом / С. А. Монахов, Н. Б. Корчажкина, О. Ю. Олисова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – С. 25–27.

45. Мураховская, Е. К. Фототерапия атопического дерматита УФА лучами 370 нм с учетом уровня антимикробных пептидов : дис. ...канд. мед. наук : 14.01.10 / Мураховская Екатерина Константиновна. – Москва, 2014. – 135 с.

46. Мурашкин, Н. Н. Современные представления о патогенезе и принципах наружной терапии атопического дерматита у детей / Н. Н. Мурашкин, А. И. Материкин, Э. Т. Амбарчан // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – № 6. – С. 584–589.

47. Перламутров, Ю. Н. Новый шаг к лекарственному контролю атопического дерматита / Ю. Н. Перламутров, О. Б. Ольховская, О. А. Ляпон, О. К. Солнцева // Клин. дерматол. и венерол. – 2019. – Т. 18, №3. – С. 307–313.

48. Петрищева, И. В. Динамика интерлейкинов при атопическом дерматите в период обострения и ремиссии / И. В. Петрищева, Н. Н. Цыбиков, Е. В. Фефелова // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник – 2014. – № 4. – С. 101–104.

49. Петрищева, И. В. Современные теории патогенеза атопического дерматита / И. В. Петрищева // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 4. – С. 169–177.

50. Платонова, А. Н. Узкополосное средневолновое УФ-излучение в комплексном лечении детей, больных атопическим дерматитом : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Платонова Анна Николаевна. – Москва, 2010. – 156 с.

51. Плахова, К. И. Изменение показателей интерлейкинов 4, 10 и 13 в сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом на фоне проведения фототерапевтического лечения / К. И. Плахова, А. Р. Хасанова, Г. Н. Тарасенко, Л. И. Шадыжева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2020. – № 5. – С. 317–324.

52. Плахова, К. И. Роль интерлейкинов 4, 10 и 13 в патогенезе атопического дерматита и влияние фототерапии на их сывороточные уровни / К. И. Плахова, А. Р. Хасанова // XXXVII Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения» – Москва, 2020. – С. 30–32.

53. Саликова, Т. И. Мутации в гене филагтрина как предрасполагающий фактор развития атопического дерматита / Т. И. Саликова, В. Н. Максимов, Ю. В. Максимова [и др.] // Клин. дерматол. и венерол. – 2010. – № 3. – С. 4–7.

54. Самцов, А. В. Этиопатогенетическая терапия воспалительных дерматозов / А. В. Самцов, В. Р. Хайрутдинов, И. Э. Белоусова // Вестн. дерматол. и венерол. – 2018. – Т. 94, № 2. – С. 78–83.

55. Сергеев, А. Ю. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека / А. Ю. Сергеев, А. В. Караулов, Ю. В. Сергеев // Иммунодерматология. – 2003. – № 3. – С. 10–23.

56. Силков А. Н. Сывороточные уровни цитокинов и их продукция мононуклеарными клетками периферической крови у больных атопическим дерматитом / А. Н. Силков, Т. В. Ковалевская-Кучерявенко, С. А. Фалалеева [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – Новосибирск, 2012. – Т. 85, № 3 (2). – С. 17.

57. Симбирцев, А. С. Роль полиморфизма генов цитокинов в регуляции воспаления и иммунитета / А. С. Симбирцев, А. Ю. Громова, А. В. Рыдловская // Медицинский академический журнал. – 2006. – Т. 6, № 1. – С. 144–150.

58. Соколова, Т. Ф. Роль цитокинов на ранних этапах развития воспаления / Т. Ф. Соколова, Д. И. Долгих, Н. Е. Турок, А. В. Калитин // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 2. – С. 98–99.

59. Талыбова, А. М. Ближайшие и отдаленные результаты фототерапии средневолновым ультрафиолетовым излучением 311 нм с учетом изучения иммунного статуса и морфофункционального состояния кожи больных псориазом : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Талыбова Алия Мамед Паша кызы. – Москва, 2011. – 127 с.

60. Тамразова, О. Б. Возрастная эволюционная динамика атопического дерматита / О. Б. Тамразова, М. А. Гуреева, Т. А. Кузнецова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 153–159.

61. Торопова, Н. П. Атопический дерматит детей и подростков – эволюция взглядов на патогенез и подходы терапии / Н. П. Торопова, К. Н. Сорокина, Т. С. Лепешкова // РЖКВБ. – 2014 – Т. 17, № 6. – С. 50–59.

62. Филлимонова, Т. М. Экспрессия генов цитокинов в коже и периферической крови больных атопическим дерматитом и здоровых доноров / Т. М. Филлимонова [и др.] // Рос. аллерголог. журн. – 2011. – Т. 1, № 4. – С. 398–400.

63. Хаитов, Р. М. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина (ред.). – М. : Медиа, 2014. – 656 с.

64. Хардикова, С. А. Базисная комплексная терапия атопического дерматита: применение смягчающих средств как важный фактор восстановления кожного барьера / С. А. Ходикова, В. С. Дмитрук // Клинич. дерматол. и венерол. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 591–598.

65. Хасанова, А. Р. Влияние фототерапии на некоторые иммунологические показатели у больных атопическим дерматитом / А. Р. Хасанова // IX Конференция молодых ученых – медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное». – Москва, 2018. – С. 295–296.

66. Хасанова, А. Р. Значение комплексного анализа сывороточных уровней интерлейкинов 4, 10 и 13 и полиморфизма их генов для прогноза течения и эффективности лечения больных атопическим дерматитом / А. Р. Хасанова // VII Конференция молодых ученых РМАПО с международным участием «Шаг в завтра». – Москва, 2016. – С. 340–341.

67. Хасанова, А. Р. Значение сывороточных уровней и генетических особенностей противовоспалительных цитокинов у больных атопическим дерматитом / А. Р. Хасанова // XXXVI Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения». – Москва, 2020. – С. 87–89.

68. Чеботарёв, В. В. Дерматовенерология : учебник / В. В. Чеботарёв, М. С. Асхаков. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 680 с.

69. Чистова, И. Я. Роль атопии в формировании профессиональных аллергодерматозов : дис. ... канд. мед. наук : 14.02.04 / Чистова Илона Ярославовна. – Москва, 2013. – 118 с.

70. Шадыжева, Л. И. Совершенствование профилактики обострений атопического дерматита с учетом молекулярно-генетических и иммунологических биомаркеров : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Шадыжева Лейла Идрисовна. – Москва, 2018. – 152 с.

71. Ярилин, А. А. Иммунология : учебник / А. А. Ярилин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

72. Akerstrom U. Comparison of moisturizing creams for the prevention of atopic dermatitis relapse: a randomized double-blind controlled multicenter clinical trial / U. Akerstrom, S. Reitamo, T. Langeland [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2015. – V. 95. – P. 587–592.

73. Akinlade, B. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials / B. Akinlade, E. Guttman-Yassky, M. de Bruin-Weller [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2019. – V. 181. – P. 459–473.

74. Al Shobaili, H. A. The impact of childhood atopic dermatitis on the patients' family / H. A. Al Shobaili // *Pediatr. Dermatol.* – 2010. – V. 27. – P. 618–623.

75. Ariens, L. F. M. Economic burden of adult patients with moderate to severe atopic dermatitis indicated for systemic treatment / L. F. M. Ariens, K. J. M. van Nimwegen, M. Shams [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2019. – V. 99. – P. 762–768.

76. Aw, M. 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.

77. Bao, K. The differential expression of IL-4 and I-13 and its impact on type-2 immunity / K. Bao, R. L. Reinhardt // *Cytokine.* – 2015. – V. 75, n. 1. – P. 25–37.

78. Bao, L. A molecular mechanism for IL 4 suppression of loricrin transcription in epidermal keratinocytes: implication for atopic dermatitis pathogenesis / L. Bao, G. C. Mohan, J. B. Alexander [et al.] // *Innate Immun.* – 2017. – V. 23, n. 8. – P. 641–647.

79. Barbarot, S. Dupilumab provides rapid and sustained improvement in SCORAD outcomes in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: combined results of four randomized phase 3 trials / S. Barbarot, A. Wollenberg, J. L. Silverberg [et al.] // *J. Dermatolog. Treat.* – 2020. – P. 1–34.

80. Barnes, K. C. Gene-environment and gene-gene interaction studies in the molecular genetic analysis of asthma and atopy / K. S. Barnes // *Clin. Exp. Allergy*. – 1999. – V. 29. – P. 47–51.
81. Beck, L. A. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis / L. A. Beck, D. Thaci, J. D. Hamilton [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – V. 371. – P. 130–139.
82. Bellonia, B. Novel immunological approaches in the treatment of atopic eczema / B. Bellonia // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2008. – V. 8. – P. 423–427.
83. Bieber, T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine / T. Bieber // *Allergy*. – 2012. – V. 67. – P. 1475–1482.
84. Bin L. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis / L. Bin, D. Y. Leung // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2016. – P. 12–52.
85. Blauvelt, A. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial / A. Blauvelt, M. de Bruin-Weller, M. Gooderham [et al.] // *Lancet*. – 2017. – V. 389. – P. 2287–2303.
86. Boguniewicz, M. Atopic dermatitis: A disease of altered skin barrier and immune dysregulation / M. Boguniewicz, D. Leung // *Immunol. Rev.* – 2011. – V. 242. – P. 233–246.
87. Bradley, M. Susceptibility loci for atopic dermatitis on chromosomes 3, 13, 15, 17 and 18 in a Swedish population / C. Soderhall, H. Luthman [et al.] // *Hum. Molec. Genet.* – 2002. – V. 11 – P. 1539–1548.
88. Busse, W. W. The atopic march: Fact or folklore? *Ann Allergy Asthma / W. W. Busse // Immunol.* – 2018. – V. 120, n. 2. – P. 116–120.
89. Chen, S. L. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials / S. L. Chen, J. Yan, F. S. Wang // *J. Dermatolog. Treat.* – 2010. – V. 21. – P. 144–156.
90. Coca, A. F. On the phenomenon of hypersensitiveness / A. F. Coca, R. A. Cooke // *J. Immunol.* – 1923. – V. 8. – P. 163–182.

91. Cookson, W. O. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci / W. O. Cookson, B. Ubhi, R. Lawrence [et al.] // *Nature Genet.* – 2001. – V. 27. – P. 372–373.

92. Cork, M. J. Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2 / M. J. Cork, L. Eckert, E. L. Simpson [et al.] // *J. Dermatolog. Treat.* – 2020. – V. 31, n. 6. – P. 606–614.

93. Dinkloh, A. Contact sensitization in patients with suspected cosmetic intolerance: results of the IVDK 2006–2011 / A. Dinkloh, M. Worm, J. Geier, A. Schnuch, A. Wollenberg // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2015. – V. 29. – P. 1071–1081.

94. Dotterud, L. K. The effect of UVB radiation on skin microbiota in patients with atopic dermatitis and healthy controls / L. K. Dotterud, T. Wilsgaard, L. H. Vorland, E. S. Falk // *Int. J. Circumpolar. Health.* – 2008. – V. 67. – P. 254–260.

95. Dubrac, S. Atopic dermatitis: the role of Langerhans cells in disease pathogenesis / S. Dubrac, M. Schmuth, S. Ebner // *Immunol. Cell Biol.* – 2010. – V. 88. – P. 400–409.

96. Duthie, M. S. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system / M. S. Duthie, I. Kimber, M. Norval // *Dermatol.* – 1999. – V. 140, n. 6. – P. 995–1009.

97. Gambichler, T. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study / T. Gambichler, N. Othlinghaus, N. S. Tomi [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2009. – V. 160. – P. 652–658.

98. Gandhi, N. A. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases / N. A. Gandhi, G. Pirozzi, N. M. Graham // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2017. – V. 13, n. 5. – P. 425–437.

99. Garritsen, F. M. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: An updated systematic review with implications for practice and research /

F. M. Garritsen, M. W. Brouwer, J. Limpens, P. I. Spuls // *Dermatol.* – 2014. – V. 170. – P. 501–513.

100. Gell, P. G. H. Clinical aspects of immunotherapy / P. G. H. Gell, R. R. A. Coombs. – Philadelphia : Davies, 1964. – V. 2. – P. 883.

101. George, S. A. Narrow-band (TL-01) UVB airconditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis / S. A. George, D. J. Bilsland, B. E. Johnson, J. Ferguson // *Dermatol.* – 1993. – V. 128, n. 1. – P. 49–56.

102. Glean, J. Interleukin-13 promoter gene polymorphism-1112 C/T is associated with atopic dermatitis in Polish patients / J. Glen, M. Trzeciak, M. Sobjanek [et al.] // *Acta Dermatovenerol. Croat.* – 2012. – V. 20, n. 4. – P. 231–238.

103. Gour, N. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease / N. Gour, M. Wills-Karp // *Cytokine.* – 2015. – V. 75, n. 1. – P. 68–78.

104. Grewe, M. Interleukin – 10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation / M. Grewe, K. Gyufko, J. Krutmann // *J. Invest. Dermatol.* – 1995. – V. 104, n. 1. – P. 3–6.

105. Grundmann, S. A. Modern aspects of phototherapy for atopic dermatitis / S. A. Grundmann, S. Beissert // *J. Allergy (Cario).* – 2012. – V. 2012. – P. 1211797.

106. Gupta, A. Ultraviolet radiation in wound care: sterilization and stimulation / A. Gupta, P. Avci, T. Dai [et al.] // *Adv. Wound Care.* – 2013. – V. 2, n. 8. – P. 422–437.

107. Hijnen, D. CD8+ T cells in the lesional skin of atopic dermatitis and psoriasis patients are an important source of IFN- γ , IL-13, IL-17, and IL-22 / D. Hijnen, E. F. Knol, Y. Y. Gent [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – V. 133. – P. 973–979.

108. Hilgenberg, E. Interleukin-10-producing B cells and the regulation of immunity / E. Hilgenberg, P. Shen, V. D. Dang [et al.] // *Current Topics in Microbiology and Immunology.* – 2014. – V. 38. – P. 69–92.

109. Hill, D. A. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance / D. A. Hill, J. M. Spergel // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2018. – V. 120, n. 2. – P. 131–137.

110. Hong, S. P. Biopositive effects of low-dose UVB on epidermis: coordinate upregulation of antimicrobial peptides and permeability barrier reinforcement /

S. P. Hong, M. J. Kim, M. Y. Jung [et al.] // *J. Invest Dermatol.* – 2008. – V. 128. – P. 2880–2887.

111. Howell, M. D. Th2 cytokines act on S100/A11 to downregulate keratinocyte differentiation / M. D. Howell, H. R. Fairchild, B. E. Kim [et al.] // *J. Invest Dermatol.* – 2008. – V. 128. – P. 2248–2258.

112. Ishizaka, K. Physicochemical properties human reaginic antibody Presence unique immunoglobulin as carrier of reaginic activity / K. Ishizaka, T. Ishizaka, M. M. Hornbook // *Immunol.* – 1966. – V. 97. – P. 75–85.

113. Jain, C. Malassezia yeast and cytokine gene polymorphism in atopic dermatitis / C. Jain, S. Das, V. G. Ramachandran [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2017. – V. 11, n. 3. – P. DC01–DC05.

114. Johnson-Huang, L. M. Cytokine producing dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory skin diseases / L. M. Johnson-Huang [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2009. – V. 29, n. 3. – P. 247–256.

115. Kawamoto, M. IL-10 plays an important role as an immune-modulator in the pathogenesis of atopic diseases / M. Kawamoto, E. Matsui, H. Kaneko [et al.] // *Mol. Med. Report.* – 2008. – V. 1. – P. 837–842.

116. Kayaserova, J. A prospective study in children with a severe form of atopic dermatitis: clinical outcome in relation to cytokine gene polymorphisms / J. Kayaserova, K. Sismova, I. Zelentsova-Jaresova [et al.] // *J. Investig Allergol. Clin. Immunol.* – 2012. – V. 22, n. 2. – P. 92–101.

117. Kim, B. E. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6 / B. E. Kim, D. Y. Leung, M. Boguniewicz, M. D. Howel // *Clin. Immunol.* – 2008. – V. 126, n. 3. – P. 332–337.

118. Kim, H. B. Gene-gene interaction between IL-13 and IL-13 Ralpha 1 is associated with total IgE in Korean children with atopic asthma / H. B. Kim, Y. C. Lee, S. Y. Lee [et al.] // *J. Hum. Genet.* – 2006. – V. 51, n. 12. – P. 1055–1062.

119. Kiyohara, C. Genetic susceptibility to atopic dermatitis / C. Kiyohara, K. Tanaka, Y. Miyake // *Allergol. Int.* – 2008. – V. 57, n. 1. – P. 39–56.

120. Kubo, M. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) in Th2 cells evokes Th2 cytokines, IgE, and eosinophilia / M. Kubo, H. Inoue // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2006. – V. 6. – P. 32–39.

121. Kuo, I. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis / I. Kuo, T. Yoshida, A. De Benedetto, L. A. Beck // *Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – V. 131. – P. 266–278.

122. La Grutta, S. CD4(+)IL-13(+) cells in peripheral blood well correlates with the severity of atopic dermatitis in children / S. La Grutta [et al.] // *Allergy.* – 2005. – V. 60, n. 3. – P. 391–395.

123. Lacy, K. Association between a common IL10 distal promotor haplotype and IgE production in individuals with atopic dermatitis / K. Lacy, C. Archer, N. Wood [et al.] // *Immunogenet.* – 2009. – V. 36. – P. 213–216.

124. Lapolla, W. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment / W. Lapolla, B. A. Yentzer, J. Bagel [et al.] // *Acad. Dermatol.* – 2011. – V. 64, n. 5. – P. 936–949.

125. Lee, Y.-A. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21 / Y.-A. Lee, U. Wahn, R. Kehrt [et al.] // *Nature Genetics.* – 2000. – V. 26. – P. 470–473.

126. Legat, F. J. The antipuritic effect of phototherapy / F. J. Legat // *Front Med.* – 2018. – V. 5. – P. 333.

127. Lesiak, A. Atopic dermatitis patients carrying G allele in -1082 G/A IL-10 polymorphism are predisposed to higher serum concentration of IL-10 / A. Lesiak, M. Zakrzewski, K. Przybyłowska // *Archives of Medical Science.* – 2014. – V. 10. – P. 1239–1243.

128. Lesiak, A. Combined occurrence of filaggrin mutations and IL-10 or IL-13 polymorphisms predisposes to atopic dermatitis / A. Lesiak, P. Kuna, M. Zakrzewski [et al.] // *Dermatol.* – 2011. – V. 20. – P. 491–495.

129. Liang, H. E. Divergent expression patterns of IL-4 and IL-13 define unique functions in allergic immunity / H. E. Liang, R. L. Reinhardt, J. K. Bando [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2011. – V. 13, n. 1. – P. 58–66.

130. Lobo-Silva, D. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation / D. Lobo-Silva, G. M. Carriche, A. G. Castro // *Journal of Neuroinflammation*. – 2016. – V. 13, n. 1. – P. 297.

131. Malinowska, K. The impact of medium dose UVA1 phototherapy on pruritus, DLQI and SCORAD index in patients with atopic dermatitis / K. Malinowska, A. Wozniacka, J. Bogaczewicz // *Postepy Dermatol Alergol*. – 2020. – V. 37, n. 6. – P. 962–967.

132. Marsh, D. G. Allergens and the genetic of allergy / D. G. Marsh. – New York : Academic Press, 1975. – P. 271–759.

133. Matsunaga, M. C. IL-4 and IL-13 Inhibition in Atopic Dermatitis / M. C. Matsunaga, P. S. Yamauchi // *J. Drugs Dermatol*. – 2016. – V. 15 (8). – P. 925–929.

134. May, R. D. Strategies targeting the IL-4/IL-13 axes in disease / R. D. May, M. Fung // *Cytokine*. – 2015. – V. 75, n. 1. – P. 89–116.

135. McGirt, L. Y. Innate immune defects in atopic dermatitis / L. Y. McGirt, L. A. Beck // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2006. – V. 118. – P. 202–208.

136. Mischke, D. Genes encoding structural proteins of epidermal cornification and S100 calcium-binding proteins form a gene complex («epidermal differentiation complex») on human chromosome 1q21 / D. Mischke, B. P. Korge, I. Marenholz [et al.] // *J. Invest. Dermatol*. – 1996. – V. 106 (5). – P. 989–992.

137. Muschen, A. Differential IL-10 receptor gene expression in acute versus chronic atopic eczema. Modulation by immunosuppressive drugs and cytokines in normal cultured keratinocytes / A. Muschen, A. Mirmohammadsadegh, B. Jarzebska-Deussen [et al.] // *Inflamm. Res*. – 1999. – V. 48. – P. 539–543.

138. Nakahara, T. Mechanistic insights into topical tacrolimus for the treatment of atopic dermatitis / T. Nakahara, H. Morimoto, N. Murakami, M. Furue // *Pediatr. Allergy Immunol*. – 2017. – Vol. 10. – P. 12842.

139. Neis, M. M. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis / M. M. Neis, B. Peters, A. Dreuw [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2006. – V. 118, n. 4. – P. 930–937.

140. Nexman, P. N. Clinical Studie's of Besnier's Prurigo : Dissertation / P. N. Nexman. – Copenhagen : Rosenkide and Bagger, 1948.
141. Nutten, S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors / S. Nutten // *Ann. Nutr. Metab.* – 2015. – V. 66. – P. 8–16.
142. Oh, M. H. TRPA1-dependent pruritus in IL-13-induced chronic atopic dermatitis / M. N. Oh, J. Lu, H. Lou [et al.] // *J. Immunol.* – 2013. – V. 191. – P. 5371–5382.
143. Omori-Miyake, M. In vitro assessment of IL-4- or IL-13-mediated changes in the structural components of keratinocytes in mice and humans / M. Omori-Miyake, M. Yamashita, Y. Tsunemi [et al.] // *Invest. Dermatol.* – 2014. – V. 134. – P. 1342–1350.
144. Ong, P. Y. Immune dysregulation in atopic dermatitis / P. Y. Ong, D. Y. Leung // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2006. – V. 6. – P. 384–389.
145. Paller, A. S. Clinically meaningful responses to dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: Post-hoc analyses from a randomized clinical trial / A. S. Paller, A. Bansal, E. L. Simpson [et al.] // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2020. – V. 21, n. 1. – P. 119–131.
146. Palmer, C. N. Common loss of function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis / C. N. Palmer // *Nat. Genet.* – 2006. – V. 38, n. 4. – P. 441–446.
147. Paradowska-Gorycka, A. Interleukin-10 gene promoter polymorphism in Polish rheumatoid arthritis patients / A. Paradowska-Gorycka, J. Trefler, J. Maciejewska-Stelmach // *International Journal of Immunogenetics.* – 2010. – V. 37. – P. 225–231.
148. Paul, W. E. History of interleukin-4 / W. E. Paul // *Cytokine.* – 2015. – V. 75, n. 1. – P. 3–7.
149. Perkins, C. IL-4 induces IL-13-independent allergic airway inflammation / C. Perkins, M. Wills-Karp, F. D. Finkelman // *Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – V. 118, n. 2. – P. 410–419.
150. Queille-Roussel, C. The new topical ascomycinderivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied tonormal skin for 4 weeks: a randomized,

double-blind controlled study / C. Queille-Roussel, C. Paul, L. Duteil [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2001. – V. 144. – P. 507–513.

151. Ring, J. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) / J. Ring, A. Alomar, T. Bieber [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2012. – V. 26, n. 2. – P. 1176–1193.

152. Rodenbeck, D. L. Phototherapy for atopic dermatitis / D. L. Rodenbeck, J. I. Silverberg, N. B. Silverberg // *Clin. Dermatol.* – 2016. – № 34 (5). – P. 607–613.

153. Sabat, R. IL-10 family of cytokines / R. Sabat [et al.] // *Cytokine and growth factor reviews.* – 2010. – V. 21, n. 5. – P. 331–344.

154. Salava, A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis / A. Salava, A. Lauerma. – DOI 10.1186/2045-7022-4-33 // *Clin. Transl. Allergy.* – 2014.

155. Saurat, J.-H. Eczema in primary immune-deficiencies: clues to the pathogenesis of atopic dermatitis with special reference to the Wiskott-Aedrich syndrome / J.-H. Saurat // *Acta Derm. Venerol.* – 1985. – V. 114. – P. 125–128.

156. Seccombe, L. A retrospective review of phototherapy in children, at a tertiary paediatric dermatology unit / L. Seccombe, M. D. Wynne, C. Clancy [et al.] // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* – 2021. – V. 37, n. 1. – P. 34–38.

157. Seifert, M. Keratinocyte unresponsiveness towards interleukin – 10: lack of specific binding due deficient IL – 10 receptor 1 expression / M. Seifert [et al.] // *Experimental dermatology.* – 2003. – V. 12, n. 2. – P. 137–144.

158. Shang, H. IL-4 Gene Polymorphism May Contribute to an Increased Risk of Atopic Dermatitis in Children / H. Shang, X. L. Cao, Y. J. Wan [et al.]. – DOI 10.1155/2016/1021942 // *Disease Markers* – 2016. – Vol. 2016. – Article ID 1021942.

159. Shin, H. D. Interleukin-10 haplotype associated with total serum IgE in atopic dermatitis patients / H. D. Shin, B. L. Park, L. H. Kim [et al.] // *Allergy.* – 2005. – V. 60. – P. 1146–1151.

160. Sigurgeirsson, B. Safety and efficacy of pime-crolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial / B. Sigurgeirsson, A. Boznanski, G. Todd [et al.] // *Pediatrics.* – V. 2015, № 135. – P. 597–606.

161. Silverberg, J. I. The role of interleukins 4 and/ or 13 in the pathophysiology and treatment of atopic dermatitis / J. I. Silverberg, R. Kantor // *Dermatol. Clin.* – 2017. – V. 35, n. 3. – P. 327–334.

162. Simpson, E. L. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis / E. L. Simpson, B. Akinlade, M. Ardeleanu // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – V. 376. – P. 1090–1091.

163. Smit, N. Effects of ultraviolet A-1 radiation on calcineurin activity and cytokine production in (skin) cell cultures / N. Smit, R. Musson, F. Romijn [et al.] // *Photochem. Photobiol.* – 2010. – V. 86, n. 2. – P. 360–366.

164. Sohn, M. N. Assotiation of interleukin – 10 gene promoter polymorphism in children with atopic dermatitis / M. N. Sohn, J. S. Song, K. W. Kim [et al.] // *J. Pediatr.* – 2007. – V. 150, n. 1. – P. 106–106.

165. Spergel, J. M. Atopic dermatitis and the atopic march / J. M. Spergel, A. S. Paller // *Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – V. 112. – P. 118–127.

166. Tamagawa-Mineoka, R. Atopic dermatitis: identification and management of complicating factors / R. Tamagawa-Mineoka, N. Katoh // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 21, n. 8. – P. 2671.

167. Tanaka, K. Lack of association between atopic eczema and genetic variants of interleukin-4 receptor R alpha chain gene: heterogeneity of genetic backgrounds on immunoglobulin E production in atopic eczema patients / K. Tanaka, H. Sugiura, M. Uehara [et al.] // *Clin. Exp. Allergy* – 2001. – V. 31. – P. 1522–1527.

168. Thompson, K. G. Distinguishing myth from fact: photocarcinogenesis and phototherapy / K. G. Thompson, N. Kim // *Dermatol. Clin.* – 2020. – V. 38, n. 1. – P. 25–35.

169. Thomsen, S. F. Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: a twin study / S. F. Thomsen, C. S. Ulrik, K. O. Kyvik [et al.] // *Allergy Astma Proc.* – 2007. – V. 28, n. 5. – P. 535–601.

170. Totsuka, A. Expression of keratin 1, keratin 10, desmoglein 1 and desmocollin 1 in the epidermis: possible downregulation by interleukin-4 and

interleukin-13 in atopic dermatitis / A. Toutska, M. Omori-Miyake, M. Kawashima [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* – 2017. – V. 27, n. 3. – P. 247–253.

171. Trier, A. M. Cytokine modulation of atopic itch / A. M. Trier, B. S. Kim // *Curr. Opin. Immunol.* – 2018. – V. 54. – P. 7–12.

172. Tsuji, G. Aryl hydrocarbon receptor activation restores filaggrin expression via OVOL1 in atopic dermatitis / G. Tsuji, A. Hashimoto-Hachiya, M. Kiyomatsu-Oda [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2017. – V. 8. – P. 2931.

173. Vakirlis, E. Investigation of cytokine levels and their association with SCORAD index in adults with acute atopic dermatitis / E. Vakirlis, E. Lazaridou, T. G. Tzellos [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2011. – V. 25. – P. 409–416.

174. Van den Bogaard, E. H. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis / E. H. Van den Bogaard, J. G. Bergboer, M. Vonk-Bergers [et al.] // *J. Clin Invest.* – 2013. – V. 123. – P. 917–927.

175. Vangipuram, R. Ultraviolet phototherapy for cutaneous diseases: a concise review / R. Vangipuram, S. R. Feldman // *Oral Dis.* – 2015. – V. 22, n. 4. – P. 253–259.

176. Vestergaard, C. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period / C. Vestergaard, A. Wollenberg, S. Barbarot [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2019. – V. 33. – P. 1644–1659.

177. Volz, A. Physical mapping of a functional cluster of epidermal differentiation genes on chromosome 1q21 / A. Volz, B. P. Konge, J. G. Compton [et al.] // *Genomics.* – 1993. – V. 18. – P. 92–99.

178. Von Kobyletzki, G. Circulating activation markers of severe atopic dermatitis following ultraviolet A1 cold light phototherapy: eosinophil cationic protein, soluble interleukin-2 receptor and soluble interleukin-4 receptor / G. Von Kobyletzki [et al.] // *Dermatol.* – 1999. – V. 140, n. 5. – P. 966–968.

179. Von Kobyletzki, L. B. What factors are important to patients when assessing treatment response: an international cross-sectional survey / L. B. Von Kobyletzki, K. S. Thomas, J. Schmitt [et al.] // *Acta. Derm. Venereol.* – 2017. – V. 97. – P. 86–90.

180. Wei, Q. Regulation of IL-4 receptor signaling by STUB1 in lung inflammation / Q. Wei, Y. Sha, A. Bhattacharya [et al.] // *Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – V. 189, n. 1. – P. 16–29.
181. Weidinger, S. Atopic dermatitis / S. Weidinger, N. Novak // *The Lancet.* – 2016. – V. 387. – P. 1109–1122.
182. Wollenberg, A. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I / A. Wollenberg, S. Barbarot, T. Bieber [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2018. – V. 32, n. 5. – P. 657–682.
183. Wollenberg, A. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment / A. Wollenberg, S. Reitamo, G. Girolomoni [et al.] // *Allergy.* – 2008. – V. 63. – P. 742–750.
184. Wong, L. S. Inflammatory and Noninflammatory Itch: Implications in Pathophysiology-Directed Treatments / L. S. Wong, T. Wu, C. H. Lee // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – V. 18, n. 7. – P. 1485.
185. Wuthrich, B. The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated (“extrinsic”) and the nonallergic (“intrinsic”) AEDS // B. Wuthrich, P. Schmid-Grendelmeier // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2003. – V. 13. – P. 1–5.
186. Wynn, T. A. IL-13 effector functions / T. A. Wynn // *Annu. Rev. Immunol.* – 2003. – V. 21. – P. 425–456.
187. York, N. R. UVA1 phototherapy: a review of mechanism and therapeutic application. *Intemation* / N. R. York, H. T. Jacobe // *J. Dermatol.* – 2010. – V. 49, n. 6. – P. 623–630.
188. Yoshihara, Y. IL-10 – Producing regulatory B cells are decreased in patients with atopic dermatitis / Y. Yoshihara [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2019. – V. 139. – P. 475–478.
189. Yoshimura-Mishima, M. Suppressive effects of ultraviolet (UVB and PU – VA) radiation on superantigen production by *Staphylococcus aureus* / M. Yoshimura-

Mishima, H. Akamatsu, S. Namura, T. Horio // *J. Dermatol. Sci.* – 1999. – V. 19, n. 1. – P. 31–36.

190. Zdanov, A. Structural features of the interleukin 10 family of cytokines / A. Zdanov // *Curr. Pharm. Des.* – 2004. – V. 10, n. 31. – P. 3873–3884.