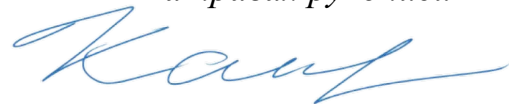


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Кандрашкина Юлия Андреевна

**Особенности течения атопического дерматита у беременных с учетом
нейроиммунологических нарушений и оптимизация терапии**

3.2.7. Иммунология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Орлова Екатерина Александровна

Пенза – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Понятие и распространенность атопического дерматита.....	16
1.2.1. Патогенетические механизмы атопического дерматита.....	16
1.2.2. Стресс и нейроиммунные взаимодействия в патогенезе атопического дерматита.....	18
1.2.3. Роль цитокинов в патогенезе атопического дерматита.....	22
1.2.4. Роль дисфункции кожного барьера в патогенезе атопического дерматита.....	26
1.3.1. Атопический дерматит и беременность.....	31
1.3.2. Иммунологические изменения при беременности.....	32
1.3.3. Гормональные изменения при беременности.....	34
1.4. Лечение атопического дерматита.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Дизайн исследования.....	39
2.2. Клиническая характеристика обследуемых групп.....	43
2.3. Оценка тяжести течения атопического дерматита.....	46
2.4. Дерматологический индекс качества жизни.....	47
2.5. Оценка зуда (шкала зуда 5D).....	47
2.6. Иммунологические методы исследования.....	48
2.7. Оценка наличия и выраженности тревоги (шкала тревоги Бека).....	49
2.8. Лечение атопического дерматита при беременности.....	49
2.9. Статистическая обработка результатов исследования.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	51
3.1. Особенности течения атопического дерматита при беременности.....	51
3.1.1. Оценка тяжести течения атопического дерматита.....	51
3.1.2. Характеристика дерматологического индекса качества жизни.....	53

3.1.3. Роль тревоги при atopическом дерматите во время беременности.....	54
3.1.4. Характеристика кожного зуда (шкала зуда 5D).....	56
3.2. Роль субстанции Р в патогенезе atopического дерматита при беременности.....	57
3.3. Роль интерлейкинов 31 и 33 в патогенезе atopического дерматита при беременности.....	59
3.4. Роль филагтрина при atopическом дерматите во время беременности.....	62
3.5. Результаты корреляционного анализа.....	64
3.6. Оптимизация базисной терапии у беременных женщин с atopическим дерматитом.....	66
3.6.1. Клиническая эффективность и безопасность комбинации эомолента и противозудного топического средства при atopическом дерматите у беременных.....	66
3.6.2. Изменение иммунологических параметров на фоне терапии.....	68
3.6.3. Модель прогнозирования эффективности лечения atopического дерматита при беременности комбинацией эомолента и топического противозудного средства.....	71
3.6.4. Алгоритм ведения и лечения беременных женщин с обострением atopического дерматита.....	77
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	89
ВЫВОДЫ.....	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	96
ПРИЛОЖЕНИЕ А.	126
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	127

ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	128
-------------------	-----

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Атопический дерматит (АтД) является одним из самых распространенных дерматитов, существенно снижающий качество жизни больных и представляющий значимую социально – экономическую проблему современной медицины [48, 59, 61]. Согласно статистике, заболеваемость АтД во всем мире варьирует от 2 до 20% [8, 7, 118, 219]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа больных АтД среди беременных женщин [96, 180]. В более 50% случаев течение АтД на фоне беременности ухудшается [52, 123, 174]. Достаточно часто обострение АтД происходит в первом и втором триместре (преимущественно до 20 недель) [18, 248, 252]. В настоящее время нет единого мнения о причинах ухудшения течения АтД на фоне беременности. Тем не менее, большинство авторов склоняется к значимой роли иммунологических и гормональных изменений, оказывающих влияние на развитие АтД [88, 96, 171, 214].

Патогенез АтД достаточно многогранен. На сегодняшний день не определены особенности патогенетических механизмов АтД на фоне беременности. Согласно доступной нам научной литературе, в основе АтД лежит совокупность сложных механизмов взаимодействия иммунной, нервной систем, кожи, а также влияние генетических факторов и факторов окружающей среды [23, 237, 264]. Важным звеном патогенеза признана дисфункция иммунной системы [19, 99]. В развитии кожного воспалительного процесса принимают участие разные популяции иммунокомпетентных клеток, а также секретируемые ими цитокины [12, 149].

Практически в 100% случаев при АтД отмечается кожный зуд [47, 256, 272]. Наиболее значимыми цитокинами, принимающими участие в механизме зуда признаны интерлейкин (IL) 31 и IL-33 [195, 211], в то же время они являются

малоизученными при АтД на фоне беременности. Данные цитокины принимают участие не только в развитии кожного зуда, но и в поддержании воспалительного процесса в кожном покрове [132]. IL-33 способствует выработке IL-31, запуская механизмы образования кожного зуда и расчесов. Расчесывание кожи, как механический фактор, способствует дополнительному высвобождению IL-33 из кератиноцитов [163]. Кроме того, IL-33 подавляет продукцию защитных белков кожи, что ведет к нарушению барьерной функции кожи. Дисфункция кожного барьера становится мишенью для воздействия аллергенов и стимулирует дополнительное высвобождение IL-33. Таким образом, IL-33 запускает цикл «зуд – расчесы – зуд» [163, 30]. Поскольку, в доступной литературе, при беременности ранее не проводилась оценка данных цитокинов, то интерес представляет определение иммунологических маркеров (IL-31 и IL-33) при обострении АтД во время беременности.

Изучение психонейроиммунных взаимодействий при АтД у беременных женщин представляется актуальным в современной науке. Одним из значимых триггеров АтД признан стресс [91, 92, 93, 106, 183, 221]. По разным данным значимость психогенных факторов в патогенезе АтД составляет 40 – 86% [45, 63, 64, 220]. Поэтому для комплексной оценки триггерных факторов развития АтД при беременности необходимо определить особенности психоэмоционального состояния.

Психогенные воздействия могут выступать в качестве звена в череде последовательных иммунологических событий развития воспалительной реакции в коже и приводить к обострению заболевания, находясь в тесной связи с другими факторами патогенеза [222]. На сегодняшний день влияние стресса на воспалительный процесс в коже традиционно объясняется с позиции концепции о психо – нейро – эндокрино – иммунологических взаимодействиях. Данная концепция основывается на взаиморегулирующих взаимосвязях центральной нервной системы (ЦНС), иммунной, эндокринной систем и кожи. Одним из возможных механизмов трансформации психогенных факторов признается

передача сигналов между ЦНС и кожей посредством нейромедиаторов [94, 147, 203, 204, 268]. Важную роль в развитии АтД приписывают нейропептиду – веществу (субстанции) Р (SP) [209]. Предполагается, что SP является одним из ключевых медиаторов зуда при АтД [169]. Однако при манифестации АтД у беременных женщин ранее не проводилась оценка нейромедиаторов. Исходя из вышеизложенного, изучение особенностей взаимодействия нервной и иммунной систем, а также кожи при АтД во время беременности является актуальной междисциплинарной задачей и требует дальнейшего изучения.

Немаловажное значение в патогенезе АтД представляет дисфункция кожного барьера [235, 255]. Одним из возможных проявлений данного состояния является нарушение механизмов образования и распада защитных белков кожи, в частности, белка филагтрина (FLG) [177, 236]. Чрезмерное накопление мономеров FLG в кератиноцитах приводит к преждевременной гибели данных клеток, поэтому внеклеточные везикулы/ экзосомы захватывают белок FLG и транспортируют в кровотоки [135].

На сегодняшний день существует много работ по изучению мутаций гена FLG, определению FLG в коже при АтД, однако исследований содержания FLG в сыворотке крови проведено крайне мало.

На данный момент отсутствуют четкие рекомендации по ведению и лечению АтД у беременных женщин, поскольку во время беременности невозможно использовать весь арсенал лекарственных средств, применяемых для терапии АтД. Эмоленты при АтД эффективны в качестве базового ухода [49, 60] и не запрещены при беременности. Топические противозудные средства, содержащие синтетический танин и полидоканол использовались ранее у беременных женщин с АтД [52]. Тем не менее, применение комбинации эмолента (комплекс натуральных масел, церамиды, фитостеролы, мочевины, молочная кислота, витамин Е) и топического противозудного средства (полидоканол, синтетический танин), а также оценка безопасности и эффективности данного лечения обострения АтД при беременности ранее не проводились.

Исходя из сказанного выше, актуальность изучения особенностей течения АтД у беременных с позиции нейроиммунных взаимодействий в первую очередь заключается в малоизученности проблемы в целом и отсутствии четких рекомендаций по лечению данного заболевания у беременных.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день опубликовано достаточное количество работ по изучению механизмов развития АтД [12, 19, 23, 42, 114, 195, 256], однако особый научный и практический интерес представляет изучение иммунопатогенеза АтД у беременных женщин. Объектом исследования являются беременные женщины в период обострения АтД. Известно, что в основе патогенеза АтД лежит совокупность сложных механизмов взаимодействия иммунной, нервной систем и кожи [237]. Тем не менее особенности взаимодействия цитокинов, нейропептидов и защитных белков кожи при обострении АтД во время беременности недостаточно изучены и представляют интерес.

До настоящего исследования не проводилась комплексная оценка нейроиммунологических (IL-31, IL-33, SP) и биохимических (маркер дисфункции кожного барьера – FLG) маркеров АтД при беременности. Изучение механизмов обострения АтД на фоне беременности позволит оценить характер воспалительного процесса и на этой основе предложить патогенетический подход к лечению.

При беременности большинство лекарственных средств, используемых для лечения АтД, не разрешены к применению, поэтому важной задачей представляется определение биомаркеров обострения АтД с целью оптимизации терапии.

Цель и задачи исследования

Цель работы – изучить особенности течения и определить нейроиммунологические маркеры обострения АтД при беременности для оптимизации терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности обострения АтД и показатель тревоги у беременных женщин.
2. Определить концентрацию нейроиммунологических показателей (IL-31, IL-33, SP), защитного белка кожи (FLG) в сыворотке крови при обострении АтД во время беременности в сравнении с небеременными женщинами с АтД.
3. Изучить взаимосвязи уровней IL-31, IL-33 и FLG в сыворотке крови с индексом SCORAD и кожным зудом при обострении АтД.
4. Оценить эффективность и безопасность комбинации эмоленга (комплекс натуральных масел, церамиды, фитостеролы, мочевины, молочная кислота, витамин Е) и топического противозудного средства (полидоканол, синтетический танин) в терапии АтД у беременных.
5. На основании полученных результатов создать математическую модель для прогнозирования эффективности лечения комбинацией эмоленга (комплекс натуральных масел, церамиды, фитостеролы, мочевины, молочная кислота, витамин Е) и топического противозудного средства (полидоканол, синтетический танин). Разработать алгоритм ведения и лечения АтД при беременности.

Научная новизна исследования

Впервые были изучены и выделены нейроиммунологические маркеры АтД при беременности. Впервые определено значение цитокинов (IL-31 и IL-33) при

обострении АтД у беременных. Впервые проведено исследование уровня FLG в сыворотке крови при обострении АтД во время беременности. Впервые проанализирована роль психоэмоционального состояния при обострении АтД во время беременности.

На основании результатов исследования сформирован комплекс маркеров, что может способствовать оптимизации терапии АтД при беременности.

Впервые применена комбинация эолента и топического противозудного средства для лечения АтД при беременности и проанализирована эффективность и безопасность данной комбинации. Разработана модель прогнозирования исхода терапии. Доказана значимость определения индекса SCORAD, уровней FLG и IL-31 в сыворотке крови для оценки вероятности эффективного лечения.

Предложен алгоритм ведения АтД при беременности, что позволяет персонализировать подход к терапии.

Личный вклад автора

Автором выполнен весь объем клинических исследований: отбор и курация пациенток, проведение забора материала для иммунологического исследования, обобщение и анализ полученной информации, составление базы данных и ее статистическая обработка. Автор совместно с научным руководителем осуществлял интерпретацию полученных результатов и подготовку материалов для публикации.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования заключается в определении биомаркеров (FLG, IL-31, IL-33) обострения АтД у беременных женщин. Исследованные иммунологические и биохимические показатели могут быть использованы для прогнозирования эффективности лечения АтД у беременных.

Полученные в ходе исследования результаты позволили научно обосновать и подтвердить эффективность предложенной комбинации эмолента и топического противозудного средства.

Разработанный способ прогнозирования эффективности лечения послужил основой для формирования алгоритма ведения беременных женщин с АтД.

Методология и методы исследования

Методология спланирована исходя из поставленной цели и задач исследования. Исследование проводилось в период с 2020 по 2022 гг. на базе ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. В работе были использованы следующие методики: способ диагностики степени тяжести по индексу SCORAD [8], оценка кожного зуда по шкале зуда 5 D [244], анализ наличия и тяжести тревоги по шкале тревоги Бека [188], характеристика качества жизни с применением дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) [58].

Исследования, направленные на определение уровней цитокинов (IL-31, IL-33), SP и FLG методом иммуноферментного анализа (ИФА) были выполнены в Центральной научно – исследовательской лаборатории ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (к.б.н. Левашова О.А.).

Анализ и интерпретация полученных данных проводилась на кафедре аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., доцент Орлова Е.А.) при помощи статистических методов. Для лечения беременных пациенток с АтД применялась комбинация эмолента и топического противозудного средства.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для АтД на фоне беременности характерно наличие выраженного

кожного зуда и нарушение психоэмоционального состояния с проявлением тревоги. Выявлена значимая взаимосвязь кожного зуда и тревоги.

2. Иммунопатогенез АтД при беременности характеризуется повышением уровней IL-31 и защитного белка кожи – FLG. Концентрация FLG в сыворотке крови зависит от индекса SCORAD, выраженности кожного зуда и значений иммунологических показателей (IL-31, IL-33) в сыворотке крови. IL-31 находится в прямой зависимости от показателя индекса SCORAD, выраженности кожного зуда, уровней IL-33 и FLG.

3. Разработан и научно обоснован метод лечения АтД при беременности, основанный на сочетании эолента и топического противозудного средства. Определены маркеры эффективности комбинированной терапии АтД у беременных. Наиболее значимыми показателями для лечения являются индекс SCORAD, уровни FLG и IL-31 в сыворотке крови. Разработана модель прогнозирования эффективного лечения АтД при беременности комплексом эолента и топического противозудного средства.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии Пензенского института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в лечебный процесс Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Пензенский городской родильный дом».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Результаты диссертационного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология. Направление исследования: 6. «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов», поскольку в ходе исследования были изучены механизмы развития АтД, разработаны биомаркеры обострения АтД и оптимизирована терапия АтД у беременных женщин.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается объемом фактического материала и использованием современных методик статистической обработки.

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании Пензенского института усовершенствования врачей – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №21 от 28.11.23г.).

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на XX Межрегиональной научно – практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных в условиях новой коронавирусной инфекции», г. Пенза, 2020г., XXI Межрегиональном медицинском форуме акушеров – гинекологов ПФО «Неделя женского здоровья – 2020», г. Н.Новгород, 2020г., Межрегиональной научно – практической конференции «Стратегии и тактика в работе акушера – гинеколога, связь теории и практики, г. Пенза, 2020г., 70 Межрегиональной научно – практической

конференции РНМОТ, г. Пенза, 2021г., XV Международной научно – практической конференции молодых ученых – медиков – СОБА 2021, г. Курск, 2021г., VIII Медицинском конгрессе – Актуальные вопросы врачебной практики, г. Ялта, 2021г., XXI Межрегиональной научно – практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитация больных», г. Пенза, 2021г., IX Межрегиональной научно – практической конференции «Сурская осень», г. Пенза, 2021г., Научно – практической конференции «Аллергические заболевания – расширение горизонтов возможностей. Вызов времени», г. Пенза, 2021г., III Республиканской научно – практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора Д.К. Новикова «Витебская весна 2022: Инновации аллергологии и иммунологии» г. Витебск, 2022г., XXII Межрегиональной научно – практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных», г. Пенза, 2022г., IV Республиканской научно – практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора Д.К. Новикова «Витебская весна 2023: Инновации аллергологии и иммунологии» г. Витебск, 2023 г., 2nd International Symposium «Frontiers in Anatomy & Physiology Research & Education», Sarawak, 2023г.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 17 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; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 5 статей – в иных изданиях; 5 публикаций в сборниках материалов международных, всероссийских и межрегиональных научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 7 рисунками и 17 таблицами. Библиографический указатель включает 272 источника, из них 81 – принадлежат отечественным авторам и 191 – зарубежным.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Понятие и распространенность атопического дерматита

АтД представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожных покровов, в основе которого лежат сложные пути взаимодействия нервной, иммунной систем и кожи [103, 175, 176, 251]. Заболевание характеризуется рецидивирующим течением и наследственной предрасположенностью [22, 210]. Высокая частота АтД в общей популяции, а также увеличение числа тяжелых форм приводит к значительному снижению качества жизни и увеличению затрат на лечение [247].

Распространенность АтД значительно возросла за последние десятилетия, прогнозируется и дальнейший рост заболевания, особенно в развитых странах [42, 118, 206, 218]. По данным международных исследований, АтД встречается у 20 % детей [270] и до 8 % у взрослых [24, 205, 113]. В структуре кожных заболеваний распространенность АтД колеблется от 20 до 40% [8, 113].

Нередко манифестация АтД наблюдается у беременных женщин. Как правило, беременные женщины имеют генетическую предрасположенность к аллергопатологии. До 20% случаев АтД регистрируется до беременности [2, 40]. В структуре кожных заболеваний при беременности АтД составляет около 50% всех случаев [216].

1.2.1. Патогенетические механизмы атопического дерматита

АтД — мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, в патогенезе которого имеет место предрасположенность к атопическим заболеваниям, дисфункция кожного покрова и каскад иммунных реакций, лежащих в основе аллергического воспаления [170].

АтД является генетически обусловленным процессом. Подтверждением данного факта является раннее начало заболевания, высокая степень

конкордантности и увеличение риска АтД у ребенка вдвое, если один из родителей страдает атопией [100]. Выделяют группы генов, связанных с АтД: гены факторов гуморального иммунитета, гены рецепторов цитокинов, гены факторов транскрипции, гены метаболизма медиаторов воспаления [243].

Одним из важных по значимости факторов в патогенезе АтД является дисфункция кожи, ассоциированная с мутациями в гене, кодирующем FLG [10, 38, 139, 182, 185]. К генетическим особенностям АтД можно отнести и детерминированную клеточную особенность кожи с накоплением клеток Лангерганса и эозинофилов, стойких к апоптозу [179]. По мнению некоторых авторов, кожные покровы пациентов с АтД имеют выраженный дефицит защитных компонентов, антимикробных пептидов (АМП), с антибактериальной, антивирусной и антимикотической функциями. В качестве доказательств данной теории были приведены результаты исследования, в ходе которого выявлена повышенная колонизация кожи *Staphylococcus aureus* при ингибировании экспрессии АМП кератиноцитами в период усиленной продукции Т – хелперов 2 типа (Th–2) [246]. Нарушение защитного барьера кожного покрова при контакте с аллергенами дает начало каскаду аллергических реакций и развитию воспаления при АтД [106].

При взаимодействии аллергена с кожными покровами в острую фазу происходит активация дендритных клеток (ДК) и клеток Лангерганса, которые наделены высокоаффинными рецепторами к иммуноглобулину (Ig) Е. В ходе данного процесса происходит выработка хемокинов и их движение вместе с клетками – предшественниками ДК в лимфатические узлы. В лимфатической системе протекает инициирование Th–2 – лимфоцитов, которые секретируют провоспалительные цитокины, такие как IL–4, IL–5, IL–13. Цитокины способствуют переводу синтеза Ig на IgE–ответ, экспрессируют молекулы межклеточной адгезии для миграции эозинофилов и мононуклеаров в центр воспаления [106]. Известно, что у больных с АтД преобладает повышенная активность цАМР – фосфодиэстеразы, лежащей в основе синтеза IL–4, IL–10,

простагландина E2 и IgE. Кератиноцитам пациентов с АтД присуще роль индуктора продукции IL-7-подобного тимуснотромального лимфопоэтина, который дополнительно стимулирует ДК переключаться на Th-2 – направление. Совокупность этих факторов обеспечивает стимулы для выработки специфических IgE β -клетками и развития Th-2 иммунного ответа. Важное звено патогенеза АтД для проявления клинической симптоматики является активация продукции IgE антител [86, 250].

Тем не менее, сложный и многогранный патогенез АтД на сегодняшний день изучен неполно. Большой интерес представляет изучение нарушений нейроиммунных механизмов при АтД, роли тревоги, а также элементов дисфункции кожного барьера.

1.2.2. Стресс и нейроиммунные взаимодействия в патогенезе атопического дерматита

Многочисленные исследования в области психонейроиммунологии показали, что существует связь между АтД и стрессом. Согласно литературным данным, немаловажным пусковым фактором при АтД являются психоэмоциональные нарушения. На современном этапе имеются работы, свидетельствующие о прямых психонейроиммунологических и эндокринологических механизмах [91, 93, 183, 208, 224].

Считается, что психологический стресс способствует временному увеличению количества эозинофилов в периферической крови и кластера дифференцировки (CD) 8+/CD11b+, а также изменениям цитокинового профиля с увеличением уровней IFN- γ , IL-5 и снижением уровня гормона кортизола [93]. Следует отметить, что значимую роль нейрогенного фактора в патогенезе заболевания отражает то, что изначально для обозначения АтД использовался термин «нейродермит» [22, 55, 68]. На современном этапе АтД и его основной симптом – кожный зуд признаны специалистами как психосоматическая проблема. К классическим психосоматическим заболеваниям АтД был впервые

отнесен американским врачом и психоаналитиком Францем Александером в 1950 году [78]. Ученые склоняются к предположению, что стресс усугубляет и поддерживает симптомы АтД [91, 92]. По разным данным значимость психогенных факторов в качестве основного триггера обострения АтД составляет 40 – 86% [45, 64, 220].

Психологический стресс играет важную роль в развитии дисфункции кожного барьера [130, 136, 115]. Пациенты с АтД, которые подвержены влиянию психологического стресса, имеют более длительный период восстановления кожного барьера и нарушенный синтез липидов [223]. Психологический стресс провоцирует реакцию ЦНС [30]. На центральном уровне гипоталамо – гипофизарно – надпочечниковая ось (ГГНО) в ответ на психологический стресс увеличивает секрецию двух гормонов стресса – кортикотропин–рилизинг–гормона (КТРГ) и адренокортикотропного гормона (АКТГ) [94, 147]. Повышенный уровень пролактина, выработанный гипофизом, устраняет ингибированную стрессом пролиферацию лимфоцитов [142]. КТРГ и АКТГ стимулируют высвобождение норадреналина, а также кортизола из надпочечников и на прямую оказывают стимулирующее действие на иммунные клетки через соответствующие рецепторы [94, 205].

В последствии повышенные уровни кортизола и норадреналина подавляют выработку антигенпрезентирующими клетками IL–12, основного цитокинового индуктора гуморальных иммунных ответов, опосредованных Th–1, посредством индукции IFN γ и фактор некроза опухоли – альфа (TNF– α) [98, 239]. Таким образом, глюкокортикоиды (ГКС) ингибируют выработку IL–12, IFN– γ , IFN– α и TNF– α как в антигенпрезентирующих клетках, так и в клетках Th–1, а также активируют цитокины, участвующие в реакциях выработки антител, опосредованных Th–2, такие как IL–4, IL–10 и IL–13 [129].

Увеличение количества воспалительных белков, связанное с психологическим стрессом, активирует воспалительный рефлекс, который запускает потенциалы действия через блуждающий нерв в ядра ствола мозга,

которые в свою очередь контролируют эфферентные потенциалы действия, передаваемые обратно на периферию. Передача сигнала в селезенку через субъединицу $\alpha 7$ -ацетилхолинового рецептора ингибирует экспрессию цитокинов, служа холинергической противовоспалительной «тормозной» системой для разрушительного воздействия сверхактивного врожденного иммунитета [260]. Кроме того, психологический стресс и гормоны, связанные со стрессом, увеличивают синтез серотонина, нейромедиатора, имеющего соответствующие рецепторы на кератиноцитах, меланоцитах и фибробластах дермы [137, 143]. Местные кожные эффекты серотонина включают провоспалительные реакции, такие как отек, расширение сосудов, а также индукцию зуда [95, 104].

Сенсорные кожные афферентные нервные волокна передают сигналы боли и зуда в ЦНС от кожи и высвобождают нейропептиды, такие как SP, пептид, связанный с геном кальцитонина, и фактор роста нервов (NGF) [104, 227]. В локальной среде кожи эти медиаторы высвобождаются в ответ на различные стимулы, включая цитокины и протеазы, тем самым активируя сенсорные нейроны, которые влияют на местные иммунные реакции и модулируют механизмы иммунной защиты [131, 186].

В тесной связи с немиелинизированными С-волокнами кожи находятся тучные клетки кожи, которые имеют решающее значение для многих местных воспалительных процессов, включая вазодилатацию (эритему), экстравазацию плазмы (отек), экспрессию молекул эндотелия сосудов, высвобождение цитокинов и рост нервов [148, 191]. Тучные клетки синтезируют и секретируют более 50 биологически активных молекул, включая цитокины, SP, серотонин, TNF- α , NGF, триптазы и химазы, которые являются медиаторами нейрогенного воспаления [84, 202, 254].

Поскольку механизм нейроиммунного воспаления, обусловлен участием нейропептидов и нейропептидной координацией иммунной системы, то изучение роли нейропептидов является актуальным на сегодняшний день. Впервые термин «нейропептид» в связи со способностью влияния данных медиаторов на ЦНС был

введен в 1969 г. нидерландским биологом David de Wied [119]. Взаимодействие между кератиноцитами, периферическими окончаниями чувствительных С – волокон и эндотелиальными клетками осуществляется при помощи выработки ими нейропептидов. Нейропептиды, вовлекая в процесс иммунокомпетентные клетки, осуществляют контроль системы цитокинов и других сигнальных молекул [187, 242].

Наиболее изученным нейромедиатором, принимающим участие в реализации нейрогенного воспаления при АтД, является SP [30, 150]. Нейропептид SP состоит из 11 аминокислот (RPKPQQFFGLM–NH₂) [107] с суммарным положительным зарядом при физиологическом pH. Положительно заряженные остатки расположены на N–конце, тогда как C–конец содержит гидрофобные остатки; это разделение превращает SP в амфифильный пептид. Амфифильная природа SP определяет его прямое взаимодействие с липидными бислойными мембранами, однако функциональное значение этого взаимодействия неясно. Важно отметить, что SP опосредует свои функции, специфически взаимодействуя с поверхностными рецепторами, то есть членами семейства нейрокининов (NK), связанных с G – белком.

SP стабильно в плазме, но имеет короткий период полураспада в тканях. Период полувыведения SP определяется кинетикой химического или ферментативного расщепления во внеклеточной среде, связыванием с клетками и динамикой клеточной интернализации. Зарегистрированные значения периода полураспада SP находятся в диапазоне от секунд до десятков минут в тканях и крови, в то время как в экстрагированной плазме крови SP стабилен в течение нескольких часов [193, 196].

SP является классическим нейропептидом, который действует непосредственно на эндотелиальные клетки сосудов и гладкомышечные клетки, тем самым опосредуя сосудистые эффекты. SP увеличивает проницаемость сосудов с последующей экстравазацией плазмы и отеком [102, 232]. Высвобождение SP увеличивает количество молекул межклеточной адгезии

(ICAM) и молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM) на клетках сосудистого эпителия [201] и индуцирует высвобождение фактора роста эндотелия сосудов из тучных клеток [90, 266], которые способствуют гиперваскуляризации и инфильтрации воспалительных клеток. SP действует через NK1 –рецептор [212].

Таким образом, психонейроиммунные взаимодействия в патогенезе АтД играют важную роль. Однако информации об особенностях психонейроиммунных взаимодействий при беременности крайне мало.

1.2.3. Роль цитокинов в патогенезе atopического дерматита

На сегодняшний день активно изучается роль IL-31 и IL-33 в патогенезе АтД [155, 156, 157, 158, 161, 163].

IL-31 по своему строению является четырех–спиральным цитокином, тесно связанным с семейством цитокинов IL–6 [166]. Большая часть мРНК IL-31 образуется CD4 + Th–2 клетками, после их активации могут секретироваться и кожными лимфоцитами, ассоциированными антиген – положительными кожными CD45RO+ Т– клетками памяти [87, 156, 166]. В небольших количествах IL-31 может продуцироваться ДК [263]. Считается, что тучные клетки и базофилы образуют IL-31, что также встречается при хронической крапивнице [151]. Высвобождение IL-31 происходит под контролем эозинофилов [155]. Небольшие количества IL-31 могут выделяться с эккринным потом человека [127]. Кроме того, содержание данного белка в клетках пациентов с АтД больше, чем в здоровом организме. Также в ряде исследований отмечена роль стафилококкового суперантигена, который индуцирует образование IL-31 у лиц с atopией [157, 238]. IL-31 передает сигнал через гетеродимерный рецептор, экспрессированный на эпителиальных клетках, кератиноцитах, макрофагах, нейронах кожи и ДК [82, 125, 144, 240]. Данный рецептор представлен рецептором А IL-31 (L – 31RA) и рецептором онкостатина М [89, 215, 122]. Выделяют IL-31RA положительные нейроны ганглиев задних корешков (ГЗК) спинного мозга человека с малым

диаметром ($<30\mu\text{м}$) и IL-31RA отрицательные нейроны ГЗК большего диаметра ($>50\mu\text{м}$) [82]. Вне воздействия стимула кератиноциты и макрофаги человека образуют низкие уровни IL-31RA [109, 240]. Однако при воздействии стафилококкового энтеротоксина В или стафилококкового α – токсина экспрессия IL-31RA увеличивается. Активатором продукции IL-31RA в кератиноцитах являются IFN γ и агонист толл – подобных рецепторов (TLR) 2/ TLR1, Pam3Cys – SK4 [109].

Экспрессия гена и высвобождение белка IL-31 из Th-2 клеток контролируется IL-4, а IL-33 дополнительно усиливает высвобождение IL-31. Считается, что трансформирующий фактор роста – β 1 снижает продукцию IL-31 клетками Th – 2 [172, 153, 152].

Предполагается, что IL-31 запускает механизм зуда, не используя прямую активацию его рецепторов на нервных окончаниях кожи, а косвенно с помощью вторичных медиаторов и кератиноцитов [30]. Подтверждением данного факта является исследование, проведенное в 2014 году в Германии. Согласно полученным данным, IL-31, введенный в кожу пациентов с АтД, провоцирует более позднюю реакцию зуда низкой интенсивности по сравнению с провокацией гистамином. Возможно, что количество вводимого IL-31 было недостаточным, чтобы вызывать сильное чувство зуда [217].

Повышенная экспрессия IL-31/ IL31-R отмечается и у пациентов с узловатой чесухой, основным симптомом которой является интенсивный зуд [82, 156, 157, 165]. Кроме того, уровни эпидермального IL-31 имеют корреляцию с тяжестью зуда при кожной Т– клеточной лимфоме [253].

У пациентов с АтД преобладает гипериннервация эпидермиса и утолщение нервных волокон дермы [116, 265].

IL-31 преимущественно подавляет развитие молекул, связанных с кожным барьером, в том числе белков FLG, десмоглеина 1 и 4, десмоколлина 1 и 2, каспазы 14 и каликкреин – подобной киназы 7, но при этом оказывает стимулирующее действие на экспрессию АМП. Данные эффекты IL-31

рассматриваются с позиции влияния IL-1 α , так как при стимуляции IL-31 происходит его высвобождение и большая часть свойств, вызванных IL-31, блокируются антагонистом рецепторов IL-1 [262]. Важность роли IL-31 в патогенезе АД подтверждается потенциальным провоспалительным и разрушающим кожный барьер эффектами.

Другим не менее важным цитокином является IL-33. Большинство авторов склоняются к тому, что IL-33 является представителем семейства «аларминов». Данный ряд включает в себя несколько видов эндогенных пептидов и белков, которые в свою очередь образуются в ответ на повреждение клеток, апоптоз или активирование иммунной системы. Алармины повышают активность иммунных клеток посредством взаимодействия с хемотаксическими рецепторами. Взаимодействия аларминов, адаптивного иммунитета и Т – клеточно – зависимой долговременной иммунной памятью происходит за счет способности аларминов активировать ДК [271].

По строению IL-33 – тканевый ядерный цитокин. IL-33 продуцируется эндотелиальными, эпителиальными, фибробластоподобными клетками и миофибробластами [162]. Некоторые авторы считают, что IL-33 может быть двусторонней молекулой, так как может работать как ядерный фактор – внутриклеточно, регулируя экспрессию генов и внеклеточно, включая эффекты цитокина семейства IL-1 [162]. Функция внеклеточного рецептора для активации иммунных клеток обусловлена строением IL-33. В основе лежит N-концевой ядерный домен, дивергентная центральная часть и C-концевой IL-1 – подобный цитокиновый домен. Цитокиновый домен IL-1 позволяет IL-33 взаимодействовать с мембранным рецептором ST2 для связывания со вспомогательным белком рецептора IL-1 (IL1RAcP). IL-RAcP является корецептором, общим как для IL-33, так и для других представителей семейства IL-1 (IL1 α , IL1 β , IL-36). Образованный комплекс IL-33/ ST2/ IL1RAcP обладает способностью вызывать димеризацию домена толл-подобного рецептора IL (TIR). TIR индуцирует внутриклеточную передачу сигналов через адаптеры

первичного ответа миелоидной дифференцировки 88 и киназы, взаимодействующие с рецептором IL-1 и IL-4, а также факторами, объединенными с рецепторами TNF- α . В конце данного процесса активируется митоген – активируемые протеиновые киназы, что содействует провоспалительному каскаду [105].

К свойствам IL-33 также относится стимуляция поляризованных CD4⁺ T – клеток с продукцией IL – 5 и IL – 13. ILC2 – популяция лимфоидных клеток, имеющих отрицательные клонирования, без поверхностных маркеров для клонов таких клеток, как T и B лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и NK. Под контролем ILC2 образуются большое число цитокинов Th – 2, в том числе IL-5, IL-13. Известно, что IL-33 и стромальный лимфопоэтин тимуса продуцируется в ответ на IL-25 [159]. В ходе повреждения клеток или воздействия стресса IL-33 активно синтезируется и является стимулом для активации врожденного иммунитета [200].

IL-33 усиливает выработку IL-31, а IL-31 в свою очередь принимает участие в механизме образования зуда, тем самым провоцируя расчесывание. В механизме образования зуда важная роль отводится гистамину, а также IL-31, который оказывает воздействие на чувствительные нейроны. Расчесывание кожи способствует дополнительной продукции IL-33 из кератиноцитов [163, 158].

Такие цитокины как, IL-33, IL-4 и IL-13 подавляют экспрессию белков FLG и клаудина – 1, таким образом, снижая защитные свойства кожи. Вследствие нарушения кожного барьера раздражающий фактор (механический фактор – расчесывание) активирует дополнительное высвобождение IL-33 из кератиноцитов. Дисфункция кожного покрова стимулирует постоянное воздействие аллергенов через кожу, что дополнительно поддерживает развитие АтД. Последующее воспаление запускает порочный круг. Таким образом, предполагается, что повышенная продукция IL-33 является пусковым моментом в цикле «зуд – расчесывание – зуд» [30, 163].

1.2.4. Роль дисфункции кожного барьера в патогенезе атопического дерматита

В настоящее время значительно пересмотрен патогенез АтД с позиции генетических дефектов и влияния средовых факторов. Непоследнюю роль в механизмах развития АтД играет дисфункция кожного барьера [241]. По мнению большинства исследователей, дисфункция эпидермального барьера в совокупности с измененным иммунным ответом признаны ключевым звеном для формирования АтД [48, 79].

В развитии АтД принимают участие разные виды кожного барьера, такие как иммунный, физический и биохимический. Физический барьер представляет собой комплекс рогового слоя, плотных межклеточных контактов, а также десмосом. Иммунный барьер включает в себя клетки иммунной системы, представленные лимфоцитами, моноцитами, нейтрофилами и клетками Лангерганса. Биохимическая составляющая кожного барьера располагает липидами, лизосомами, наличием АМП и органических кислот [101].

Кожный барьер является первой линией защиты организма от аллергенов, токсинов, микроорганизмов и других антигенов внешней среды. В архитектонике кожного покрова выделяют три основных слоя: эпидермис, дерму и гиподерму. Эпидермис представлен многослойным ороговевшим эпителием с постоянно протекающими в нем физиологическими процессами дифференцировки, кератинизации и отшелушивания эпителиоцитов. Данные процессы лежат в основе обновления клеточной популяции [20, 54].

На сегодняшний день установлено, что именно роговой слой обеспечивает физическую барьерную функцию, препятствует избыточной трансэпидермальной потере влаги и проникновению инородных субстанций, а также поддерживает гигроскопичность. Именно метаболическая и ферментативная активность эпидермиса играет важную роль в поддержании барьерной функции. В результате нарушения кожного барьера при АтД происходят два процесса – повышение

трансэпидермальной потери влаги и рН, недостаточность адекватного связывания влаги кожей, а также увеличение проницаемости кожи для воздействия факторов внешней среды [48, 101].

Дефекты рогового слоя, лежащие в основе дисфункции кожного покрова, могут быть обусловлены как врожденными факторами, так и приобретенными. Среди значимых факторов, предрасполагающих к развитию АтД, является нарушение механизмов образования и распада защитных белков кожи. Одним из таких белков является FLG [57, 203, 236, 255].

FLG представляет собой ключевой структурный кальций – связывающий белок кожного покрова. Данный белок функционирует уже на третьем месяце жизни ребенка и принимает участие в процессах дифференцировки клеток эпидермиса. Впервые FLG удалось идентифицировать в 1977 г. Beverly Dale. FLG по физическим свойствам практически нерастворим. В его составе большое количество гистидина. FLG отводится важная роль в процессах образования защитного рогового слоя и кератинизации эпидермиса [46, 53].

Предшественником FLG является профилаггрин, который является основным компонентом кератогиалиновых гранул и располагается в зернистом слое эпидермиса в неактивной форме. Мономеры FLG образуются в зернистом слое эпидермиса в результате дефосфорилирования и протеолитического расщепления профилаггрина. Дегрануляция кератогиалиновых гранул происходит при увеличении уровня кальция. Масса профилаггрина может достигать 400кДа и более. Профилаггрин содержит 10 – 12 повторов FLG и терминальные N – и C – домены. В свою очередь каждый повтор FLG содержит 324 аминокислоты. Связующим звеном между повторами FLG выступают короткие линкерные области, которые в результате протеолиза профилаггрина разрушаются с образованием активных мономеров FLG. Дефосфорилирование контролируется кислой фосфатазой – серинтреонинпротеинфосфатазой А. Терминальный N – домен представлен окончанием белковой молекулы с NH₂ группой, C – терминальный домен имеет группу COOH [11, 39, 46].

Непосредственно FLG в верхней части рогового слоя подвергается распаду на ряд аминокислот, таких как пирролидонкарболовая кислота и транс – уроканиновая кислота, а также кислоты, которые являются компонентами системы натурального увлажняющего фактора (Natural Moisturizing Factor, NMF) (гистидин, аргинин, глютамин) [48, 81].

Система NMF играет значимую роль в процессах обеспечения защиты кожного покрова, препятствуя потере воды, проникновению аллергенов и токсинов, а также колонизации патогенных микроорганизмов. Помимо продуктов метаболизма FLG в состав NMF также входит мочевины, молочная кислота и различные гидрофильные субстанции, вырабатываемые в роговом слое из липидов клеточных мембран [5, 21, 46, 57].

Белку FLG присущи ряд функций, основной из которых является формирование цитоскелета кератиноцитов при помощи агрегации и введения кератиновых филаментов. Этот процесс обеспечивает уплотнение и образование ороговевших пластинок. В результате процессов дифференцировки в эпидермальных клетках происходит распад клеточных ядер, вследствие чего клетки приобретают вид плоских пластин, соединенных внеклеточными липидами. Таким образом, клеточная мембрана заменяется на липидно – протеиновый слой роговых клеток, что формирует непроницаемый кожный барьер и обеспечивает механическую целостность кожи [72].

Продукты метаболизма FLG принимают участие в снижении чувствительности кожи к негативному воздействию ультрафиолетовых лучей. Молекулы, образующиеся благодаря фотоизомеризации транс – цисуроканиновой кислоты, находятся в диапазоне действия ультрафиолетовой радиации. Кроме того, для цис – уроканиновой кислоты характерен иммуномодулирующий эффект [53].

На снижение экспрессии FLG может оказывать влияние множество факторов [255]. Наиболее значимыми являются низкая влажность окружающей среды [108, 233], солнечные ожоги [97], психологический стресс [194],

механические повреждения кожного покрова, дисбаланс цитокинов, а также некоторые лекарственные средства и микроорганизмы [255].

Развитие воспалительного процесса в коже и изменение цитокинового профиля неблагоприятно сказывается на продукции FLG [167]. Известно, что ряд цитокинов, такие как IL-4, IL-13, IL-22 и IL-25 снижает уровень FLG. IL-31, принимающий участие не только в развитии кожного воспаления, но и зуда, нарушает пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, частично этот процесс происходит и за счет выработки IL-20 и IL-24. Повышение уровня IL-17 в случае с обострением АТД также способствует подавлению экспрессии FLG и ряда ферментов, участвующих в процессинге FLG. Кроме того, дисфункция рецепторов IL-17 приводит к повреждению FLG, что дополнительно усугубляет течение АТД [117, 121, 159, 160, 161, 197].

Известно, что FLG чувствителен к смене климата. Быстрый переход из влажной окружающей среды к сухой вызывает изменение уровня белка [108], что объясняет, почему с началом отопительного сезона повышается число обострений АТД.

Кроме того, внимание заслуживает и влияние солнечных лучей на FLG. Согласно данным исследования, разовые дозы ультрафиолетового излучения оказывают блокирующее действие на экспрессию белка FLG [97].

Моющие средства, содержащие лаурилсульфат натрия способны оказывать угнетающее действие на FLG. Исследование с использованием данного вещества с окклюзией на сутки блокировало выработку профилагтрина [258].

Требуется более глубокого изучения влияние механического повреждения кожи на экспрессию FLG. Существуют предположения, что нарушение целостности кожи, опосредовано, влияет на содержание кальция в гранулезном слое, что может быть причиной снижения продукции предшественника FLG [255].

Несмотря на большое количество факторов, влияющих на выработку FLG, последнее место среди причин занимают мутации гена FLG. Согласно данным

литературы, сниженная продукция FLG вследствие мутации гена находится во взаимосвязи с повышенной трансэпидермальной потерей влаги, недостаточной увлажненностью кожного покрова и коррелирует с развитием более тяжелого течения АтД [140]. Однако мутации гена FLG выявляются только у половины всех больных АтД, что означает, что мутации гена FLG – не являются единственным и обязательным звеном патогенеза АтД [67, 255].

Результатом дефицита FLG является изменение нормальной физиологии эпидермального слоя. Как следствие, у пациенток при АтД с дефицитом белка FLG встречаются отсутствие или снижение слоя зернистых клеток. Нарушение цитоскелета приводит к изменению в липидной составляющей рогового слоя – церамидах. Через синтез FLG церамиды осуществляют дифференцировку кератиноцитов, а также регуляцию потери воды. Дефицит церамидов, в свою очередь, является причиной для активного развития бактериальной колонизации, а также гиперпродукции церамидазы – фермента, при участии которого происходит распад церамидов на жирные кислоты и сфингозин, что усугубляет нарушения кожного барьера [164].

Дефицит FLG также является причиной высокого pH кожного покрова и активации сериновых протеаз, которые усиливают дисфункцию кожного барьера. Сниженная гидратация, а также повышенная трансэпидермальная потеря воды наблюдается у пациентов с низким уровнем FLG и, как следствием, недостаточным количеством NMF. Тем не менее, для пациентов с АтД не всегда характерно увеличение pH кожного покрова, поскольку предполагается, что нормализация pH находится под контролем компенсаторной активации натрий – водородного антипортера [139].

Предполагается, что избыток мономеров FLG в кератиноцитах способствует преждевременной гибели данных клеток. Поэтому в качестве контролирующего механизма для поддержания «безопасного» внутриклеточного уровня FLG кератиноциты секретируют внеклеточные везикулы/экзосомы, которые способны захватывать молекулы FLG и осуществлять транспорт во внеклеточную среду, в

том числе и в кровотоки [135, 77]. Таким образом, удаление избытка FLG из кератиноцитов предотвращает их преждевременную гибель и дисфункцию эпидермального барьера [135].

Согласно результатам исследований зарубежных авторов, уровни FLG в сыворотке крови повышены у пациентов с наличием atopических заболеваний, однако наиболее выраженные изменения отмечаются при АД [141, 190].

Изучение роли FLG в патогенезе АД при беременности будет способствовать формированию более полноценной картины механизма развития дерматита.

1.3.1. Атопический дерматит и беременность

АД является одним из наиболее часто встречающихся кожных заболеваний у беременных женщин. На долю АД при беременности приходится почти 50% всех кожных заболеваний [96, 216].

Клинические проявления и патофизиология этого состояния во время беременности идентичны небеременному человеку. Однако при беременности отмечается ряд особенностей течения АД: очаги АД могут появляться в области выраженного растяжения кожи – на животе, молочных железах, а также внутренней поверхности бедер [2, 3]. Кроме того, существуют данные о преобладании экссудативных элементов и увеличении частоты бактериального инфицирования [3, 59].

Чаще всего дебют АД регистрируется в детском возрасте. На фоне беременности манифестация АД наблюдается в 50-61% [17, 52]. В подавляющем большинстве обострение АД происходит преимущественно в первом и втором триместре (преимущественно до 20 недель) [2, 174, 178, 267]. Согласно литературным данным, у 50 % беременных с АД происходит утяжеление течения заболевания, у 25% улучшение и у 25 % без изменений [59].

Достаточно часто АтД при беременности сочетается с патологией желудочно – кишечного тракта (ЖКТ) [26, 68]. В организме беременной женщины с началом беременности происходит функциональная перестройка ЖКТ. Данное состояние оказывает угнетающее действие на секрецию и кислотность желудочного сока. Кроме того, большинство отделов ЖКТ находятся в состоянии гипотонии, поскольку прогестерон, продуцируемый в больших количествах при беременности, оказывает угнетающее действие на гладкую мускулатуру кишечника и желудка. Также гипотоническому состоянию ЖКТ способствует смещение топографо – анатомического взаимоотношения органов в брюшной полости в связи с увеличением матки [230].

Часто беременные женщины имеют проблемы с нерегулярным стулом или запорами, что приводит к развитию хронической эндогенной интоксикации, что дополнительно ухудшает течение беременности и тяжесть АтД [17].

Развитие АтД при беременности и/или утяжеление течения АтД, как правило, связывают с рядом факторов. Беременность можно рассматривать как предрасполагающий фактор для развития АтД, так как с началом гестации организм женщины претерпевает изменения в иммунной, эндокринной системах, а также изменения в кожных покровах [214]. Кроме того, повышенная адсорбция эндотоксинов из эндометрия при беременности способствует развитию аллергической воспалительной реакции [36, 51].

Для развития АтД при беременности имеют значения и трофические процессы в кожном покрове, которые характеризуются усилением циркуляции крови в коже, способствуя формированию отека и зуда [41, 174].

1.3.2. Иммунологические изменения при беременности

Для обеспечения успешного развития плода в организме беременной женщины происходит перестройка иммунной системы, характеризующаяся

преобладанием выработки антител над цитотоксической активностью лимфоцитов [13].

В реализации иммунологического благополучия во время беременности принимают участие различные клетки иммунной системы. Однако доминирующими клетками в эндометрии являются НК, макрофаги и Т – лимфоциты [245].

С началом пролиферативной фазы маточного цикла в эндометрии происходит активные процессы клеточной пролиферации и ангиогенеза на фоне подавления процессов апоптоза [181]. Локальный иммунный ответ в эту фазу характеризуется преобладанием реакций Th–1 типа и максимальным соотношением Th–1/ Th–2 [134]. В секреторную фазу менструального цикла происходит выработка прогестерона, который подавляет пролиферацию клеток эндометрия и способствует дифференцировке клеток. Происходящий каскад изменений благоприятно влияет на децидуализацию эндометрия [199].

В эту же фазу происходит инфильтрация эндометрия иммунными клетками, которые активно продуцируют цитокины. Так называемое «окно имплантации» также проходит с преимуществом субпопуляции Th–1 типа, однако соотношение Th–1/ Th–2 существенно снижается [126].

Однако Th–1 тип ответа является неблагоприятным для беременности и может привести к ее преждевременному прерыванию в связи с цитотоксическим и цитостатическим действием на трофобласт [43].

Для нормально протекающей беременности характерно смещение цитокинового баланса в сторону иммуносупрессорных Th–2 цитокинов (IL– 4, IL– 10, трансформирующий фактор роста бета (TGF – β), которые блокируют реакции клеточного иммунитета и стимулируют стероидогенез прогестерона и хорионического гонадотропина, а также образование блокирующих антител [54]. IL–4, в частности, оказывает ингибирующее действие на простагландины и цитокиновую продукцию моноцитов, что позволяет регулировать активацию моноцитов и Т–клеточную цитотоксичность [89, 168].

TGF- β способен тормозить плацентарную дифференциацию и инвазию трофобласта. Кроме того, совместно с IL-10 ингибирует продукцию цитокинов макрофагами [192].

IL-10 принимает участие в преобразовании Th-0 в Th-2 и способствует экспрессии HLA-G молекул на клетках трофобласта, которые необходимы для поддержания активности Th-2 клеток и успешной имплантации эмбриона [54].

После имплантации эмбриона происходит переход на Th-2 тип ответа для регуляции эндокринных и иммунных взаимодействий [62].

Таким образом, при беременности происходит активация гуморального звена иммунитета и угнетение клеточного звена, изменяется баланс цитокинов с преобладанием Th-2, что предрасполагает к развитию АтД. Угнетение клеточного иммунного ответа и синтеза цитокинов Th-1 типа происходит при воздействии высоких концентраций эстрогенов и простагландина E2, а также IL-10 [63, 88, 198, 222].

Такая перестройка иммунной системы обеспечивает в организме беременной женщины формирование защитного барьера для предотвращения отторжения плода. Однако сложные механизмы иммунного ответа способствуют образованию специфических Ig-антител, а также увеличению продукции эозинофилов, что представляет собой хорошую основу для развития АтД. Наличие повышенных уровней общего и специфического IgE у сенсibilизированных беременных женщин свидетельствует о наличии связи обострения аллергических заболеваний при гестации с активацией клеток Th-2 типа [59, 259].

1.3.3. Гормональные изменения при беременности

На обострение АтД при беременности могут оказывать влияние изменения гормонального профиля. Наибольшее значение представляет повышение уровней прогестерона и кортизола, которые способствуют снижению клеточного

иммунитета, тем самым формируя состояние физиологической иммуносупрессии [1].

Прогестерон оказывает благоприятное воздействие на изменение иммунной системы при нормально протекающей беременности, способствуя при этом переходу на Th–2 тип реакций [52, 126, 197, 225, 231]. Для развития прогестерон – зависимого ответа на беременность необходимо наличие прогестерон – индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ). Под контролем ПИБФ происходят процессы дифференцировки Th–0 типа клеток в Th–2 [66]. Также ПИБФ блокирует активацию и развитие цитотоксического действия НК в децидуальной ткани [120].

Еще одним гормоном, уровень которого существенно претерпевает изменения при беременности, признан кортизол. Кортизол играет важную роль в развитии защитных реакций организма [4, 138]. В период гестации синтез данного гормона происходит также при участии плаценты, печени и надпочечников плода [145]. Повышение уровня кортизола является физиологичным для периода беременности, поскольку возрастают метаболические потребности организма. Однако на уровень данного гормона могут оказывать влияние как сопутствующие соматические заболевания, так и другие факторы, такие как стресс [15]. Гиперпродукция ГКС может приводить к тяжелым патологиям беременности и нарушению развития плода [16].

1.4. Лечение атопического дерматита

В последние годы отмечается углубленное изучение механизмов развития АтД, что способствует изменению подходов к ведению и лечению пациентов. Поскольку обострение АтД при беременности может оказывать негативное влияние на течение гестации и развитие плода, необходимо решить вопросы своевременного лечения. АтД требует активного лечения, которое должно быть не только эффективным, но и безопасным для плода.

Лечение должно способствовать установлению клинической ремиссии АтД, ликвидировать воспаление и кожный зуд, нормализовать качество жизни беременных пациенток, профилактировать утяжеление кожного процесса и вторичное инфицирование.

Первым этапом в лечении АтД выделяют блокирование действия триггерных факторов и восстановление кожного барьера. Также уделяют внимание питанию беременных пациенток [3].

Беременные пациентки с обострением АтД представляют собой особую группу, поскольку не все варианты лечения и лекарственных средств совместимы с беременностью. Как правило, при беременности предпочтение отдается препаратам местного действия [56, 71].

Поскольку дисфункцию кожного покрова все чаще рассматривают как важное звено патогенеза АтД, большое значение стали приобретать лечебные мероприятия по нормализации состояния кожных структур. Кроме того, АтД практически в 100% случаев сопровождается выраженной сухостью кожных покровов, поэтому топические смягчающие и увлажняющие средства стали основой базового ухода. Применение данных средств направлено на увлажнение кожных покровов и поддержание защитных функций эпидермиса. В зависимости от механизма действия препаратов выделяют четыре класса базового ухода: эмоленты, хумектанты, окклюзивные средства и средства, восстанавливающие белки. Однако у пациентов с АтД преимущественно применяются только первые три класса [48, 234].

Наибольшую распространенность получили эмоленты. Они являются необходимым классом косметических средств, применяемых как для лечения, так и для профилактики АтД. Эмоленты, как правило, содержат компоненты (липиды, масла), которые подобны натуральным липидам рогового слоя и способны поддерживать мягкость и эластичность кожного покрова [228].

Входящие в состав эмолентов холестерин, церамиды, псевдоцерамиды, насыщенные жирные кислоты, такие как линолевая, олеиновая, оказывают

благоприятное воздействие на эпидермальный барьер, замещая дефекты липидного матрикса кожных покровов [184].

Еще одним важным компонентом эмоленов признан сквален. Он представляет собой важный липид клеток кожи, а также является компонентом кожного сала. Сквален оказывает дополнительные защитные свойства в отношении поверхности кожи от перекисного окисления липидов в результате воздействия ультрафиолетового и других источников ионизирующего излучения [173].

В лечении АтД всем пациентам, в том числе и беременным женщинам, рекомендуется использование эмоленов независимо от степени тяжести. Существует 5 разных форм: крем, мазь, лосьон, моющие средства и средства для ванны. Подбор препарата осуществляется индивидуально на основании особенностей кожного покрова, клинических проявлений, сезонности обострения, климатических условий. Одной из важных рекомендаций является постоянное и частое применение эмоленов в достаточных количествах. Возможно использование ежедневных ванн с теплой водой и добавлением масел с последующим применением увлажняющих средств. Стоит отметить, что использование эмоленов без принятия ванны имеет более продолжительный эффект. Кроме того, наиболее выраженное действие увлажняющих и смягчающих препаратов отмечается при постоянном применении в виде мази, крема, масел. В холодное время года рекомендуется использовать более жирные составы средств [111, 112, 133]. При использовании недостаточного объема эмоленов в наружной терапии АтД, клинического эффекта можно не достичь [213].

В базовую терапию также входят топические ГКС. Они рекомендованы при любой степени тяжести АтД [83, 110, 124, 154, 226, 229, 249, 257, 269]. Топические ГКС представляют собой средства первой линии для местного противовоспалительного лечения. Рекомендовано использовать ГКС для наружного применения только на пораженные участки кожи [76].

Для легкой степени тяжести АтД отдается предпочтение низко и умеренно – активным ГКС. При средней и тяжелой степенях течения АтД рекомендовано применение активных и высокоактивных ГКС, но в минимально эффективных дозировках [85, 147].

Доказано, что топические ГКС не обладают тератогенным эффектом и могут использоваться в качестве короткого курса при обострении АтД на фоне гестации. Однако длительное использование ГКС высокой активности на большие площади кожного покрова при беременности может быть причиной задержки внутриутробного развития, а также снижения функции надпочечников у плода. Таким образом, во время беременности применять препараты ГКС желательно с наименьшей биодоступностью, чтобы максимально снизить риск системного воздействия [3].

При выраженном воспалительном процессе можно использовать краткосрочную терапию сильными ГКС без фтора. При отсутствии клинического эффекта обязательно должна быть произведена замена препарата на другое активное вещество. Длительность такой терапии составляет, как правило, не больше 2 – х недель, и только на небольшие участки кожи [2, 8].

Местная терапия зависит от стадии АтД, выраженности клинических проявлений, безопасности и эффективности. Однако выбор препаратов, оказывающий противовоспалительное и противозудное действие на фоне гестации представляет дилемму. Одним из ключевых моментов в базовой терапии АтД являются средства, содержащие танины. Механизм действия основан на связывании структурных белков и вяжущем эффекте. Кроме того, танинам присущи противовоспалительное, противомикробное действие и снижение трансэпидермальной потери воды. Данный профиль препаратов безопасен и не запрещен к применению во время беременности, в виду отсутствия негативного влияния на течение гестации и плод. Топические противозудные средства, имеющие в составе полидоканол, производят выраженный лечебный эффект, снижая чувствительность и проводимость кожных нервов [52, 189].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

В исследовании приняли участие 139 женщин, из них 76 беременных с обострением АтД, 23 небеременных с обострением АтД, 20 беременных женщин без АтД, 20 небеременных женщин без АтД. Дизайн исследования: простой, открытый, клинический, сравнительный, проспективный, рандомизированный, контролируемый.

Дизайн исследования составлен исходя из целей и задач (рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

На первом этапе из 139 пациенток женского пола в возрасте от 18 до 45 лет были сформированы 4 группы исследования:

–1 группу (основную) составили беременные женщины с обострением АтД (n = 76).

–2 группу (группу сравнения) составили небеременные женщины с обострением АтД (n = 23).

–3 группу (группу сравнения) составили беременные женщины без АтД (n = 20).

–4 группу (контрольную группу) составили небеременные женщины без АтД (n = 20).

Диагноз «АтД» является в первую очередь клиническим, и его постановка базируется на диагностических критериях, согласно клиническим рекомендациям по АтД [8].

Критерии включения: обострение АтД, информированное добровольное согласие.

Критерии исключения: крайне тяжелая степень тяжести АтД, психические заболевания, туберкулез любой локализации в активной фазе и в анамнезе, тяжелые и декомпенсированные заболевания печени и почек, сердечно – сосудистой системы, тяжелое и декомпенсированное течение эндокринных заболеваний, включая сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания, нежелание участвовать в исследовании [23, 27].

Пациенты были предварительно осведомлены о проводимом исследовании и в письменной форме подтвердили свое участие. В соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей», «Конституцией Российской Федерации»; Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. № 323 – ФЗ, Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379 – 2005 «Надлежащая клиническая практика» GCP (2005 г.) Good Clinical Practice (утв. приказом Федерального

агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 г. № 232 – ст), Национальным стандартом РФ ГОСТ – Р ИСО 14155 – 2014 «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика», утвержденным приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 04.07.2014 г. № 497 – ст; Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. № 61 – ФЗ (с изменениями от 13.07.2015 г. № 233 – ФЗ, от 13.07.2015 г. № 241 – ФЗ, последнее на 14.12.2015 г.) (редакция, действующая с 01.01.2016 г.), ст. 40; Приказом Министерства здравоохранения РФ «Об Этическом комитете Министерства здравоохранения Российской Федерации» от 10.07.2015 г. № 435н; Приказом Минздрава России «О порядке принятия решения о проведении клинических исследований лекарственных средств» от 24.03.2000 г. № 103; Приказом Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 г. № 748н «Об утверждении порядка выдачи разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения»; Приказом Минздрава России от 09.01.2014 г. № 2н «Об утверждении Порядка проведения оценки соответствия медицинских изделий в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий»; Приказом Минздрава России от 16.05.2013 г. № 300н «Об утверждении требований к медицинским организациям, проводящим клинические испытания медицинских изделий и порядка установления соответствия медицинских организаций этим требованиям»; Федеральным законом «О персональных данных» от 27.07.2006 г. № 152 – ФЗ (с изменениями и дополнениями от 21.07.2014 г. № 242 – ФЗ, с изменениями с 01.09.2015 г.) ; Рекомендациям Комитета по этике, проводящего экспертизу биомедицинских исследований ВОЗ и EF GCP; Рекомендациям Руководящего комитета по биоэтике Совета Европы для членов этических комитетов; Распоряжением Высшей аттестационной комиссии «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека», опубликованным в Бюллетене ВАК (2002 г., № 3); Приказом Минздрава РФ «Об утверждении правил

клинической практики в Российской Федерации» от 19.06.2003 г. № 266; решения Ученого Совета ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России от 23.10.2015 г. (протокол № 8) и приказа директора института на заседании Локального этического комитета (№13 от 20.11.2020 г.) было разработано информированное согласие.

На втором этапе было проведено комплексное обследование пациентов, включающее в себя общее клиническое, лабораторное и иммунологическое исследования. Клиническое исследование включало в себя осмотр, сбор анамнеза, определение степени тяжести АтД, оценку ДИКЖ, уровня тревоги и зуда.

Для группы беременных женщин с АтД было назначено комбинированное лечение эмоленом и топическим противозудным средством.

В случае выявления выраженных психоэмоциональных нарушений проводилась консультация психолога.

На третьем этапе проводилась статистическая обработка полученных данных. Определение взаимосвязей изучаемых показателей, выделение значимых маркеров АтД при беременности.

На четвертом этапе было проведено повторное комплексное обследование группы беременных женщин с АтД спустя 4 недели (28–30 дней) от начала терапии с целью оценки эффективности назначенного лечения.

На пятом этапе проводилось определение наиболее значимых маркеров эффективности терапии эмоленом и топическим противозудным средством в группе беременных женщин с АтД. Разработка математической модели на основании полученных результатов. Разработка алгоритма ведения и лечения АтД при беременности.

Длительность наблюдения составила 2 месяца. Осмотр проводился при первом визите, через 2 недели от начала терапии, через 4 недели от начала терапии, через 8 недель от начала терапии.

2.2. Клиническая характеристика обследуемых групп

В исследование было включено 76 беременных женщин с обострением АтД, 23 небеременных женщин с обострением АтД, 20 беременных женщин без АтД и 20 небеременных женщин без АтД.

Средний возраст беременных женщин с диагнозом АтД, включенных в исследование, составил $29,27 \pm 0,57$ лет, небеременных женщин с обострением АтД – $28,95 \pm 1,00$ лет, беременных женщин без АтД – $28,65 \pm 1,50$ лет, небеременных без АтД – $28,4 \pm 1,37$ лет. Статистически значимых различий по возрасту выявлено не было ($p > 0,05$) [23, 27, 29, 34].

В группе беременных женщин с обострением АтД было выявлено 60,53% (46/76) при первой беременности, при второй беременности – 34,21% (26/76), при третьей беременности – 5,26 % (4/76) [27]. Среди беременных женщин без АтД в исследование были включены 43,48 % женщин при первой беременности (10/23), 39,13% – при второй беременности (9/23), 17,39 % – при третьей беременности (4/10). Статистически значимой разницы между группами беременных женщин с АтД и беременных женщин без АтД по количеству беременностей не было выявлено ($p > 0,05$).

Согласно данным опроса беременных женщин с АтД, впервые выявленный АтД во время беременности отмечен в 52,6% случаев (40/76), обострение АтД на фоне беременности после длительной ремиссии отмечено в 25% случаев (19/76) и ежегодные обострения зафиксированы в 22,4% (17/76) [27]. Однако стоит отметить, что в группе с впервые выявленным АтД во время беременности у 57,5% (23/40) в детском возрасте были диагностированы: пищевая аллергия, экссудативно – катаральный диатез, по поводу чего они получали соответствующее лечение.

Среди небеременных женщин с АтД впервые выявленный диагноз «АтД» зафиксирован в 21,74% (5/23), в 47,83% (11/23) дебют АтД наблюдался в детском возрасте. Однако было выявлено из анамнеза, что у ряда небеременных пациенток

(7/23 женщин, 30,43%) первый случай обострения АтД приходился на послеродовой период (в течение 42 дней), что также свидетельствует о важных изменениях в организме женщины при беременности, родах и в послеродовом периоде, которые способствуют развитию АтД. Статистически значимых различий между группами с обострениями выявлено не было (χ^2 , $p > 0,05$)

Для оценки наиболее критичного периода для обострения АтД при беременности был проведен анализ обострений АтД по триместрам. Распределение степеней тяжести по триместрам представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение степени тяжести атопического дерматита у беременных женщин по триместрам

Период беременности	Легкая степень		Средняя степень		Тяжелая степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 триместр	10	13,2%	14	18,4%	8	10,5%
2 триместр	8	10,5%	17	22,4%	6	7,9%
3 триместр	5	6,6%	8	10,5%	0	0%

Согласно полученным данным, обострение АтД чаще встречается в первом и втором триместре. В первом триместре обострение зафиксировано в 42,1 % случаев (32/76), во втором триместре – в 40,8% (31/76), в третьем – в 17,1% (13/76). При сравнении частоты встречаемости тяжелой, средней и легкой степени тяжести в первом, втором и третьем триместре статистически значимых различий не выявлено (χ^2 , $p > 0,05$) [27, 31].

Параметр «длительность обострения АтД» оценивался в неделях. В группе беременных женщин с АтД составил 5,00 [4,00;7,00] недель, в группе небеременных женщин с АтД 4,50[4,00;6,00] недель соответственно. Статистически значимой разницы не выявлено (Mann–Whitney тест, $p=0,738$) [29].

При сравнении групп по наличию сопутствующих заболеваний статистически значимых различий в группах с обострением АтД выявлено не было, данные представлены в таблице 2. Однако имелись статистически значимые

различия между группой беременных женщин с АтД и группой беременных женщин без АтД, а также небеременных женщин без АтД ($p < 0,05$).

Таблица 2 – Сравнительная оценка сопутствующих заболеваний у беременных и небеременных женщин с атопическим дерматитом, беременных и небеременных женщин без атопического дерматита

	Беременные женщины с АтД (n = 76)		Небеременные женщины с АтД (n = 23)		Беременные женщины без АтД (n = 20)		Небеременные женщины без АтД (n = 20)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Аллергологические заболевания	37*, **	48,68	9	39,13	1*	5	0**	100,0
Заболевания ЖКТ	18	23,68	7	30,43	8	40	3	15,0
Примечание – 1. * – статистически значимая разница между беременными с АтД и беременными без АтД (χ^2 , $p < 0,05$); 2. ** – статистически значимая разница между беременными с АтД и небеременными без АтД (χ^2 , $p < 0,05$)								

Отягощенная наследственность (АтД или другие виды атопии у близких родственников), согласно данным опроса, выявлена в 47,37% (36/76) случаев у беременных женщин с АтД [27] и в 69,57% (16/23) у небеременных с АтД, в то время как неотягощенный анамнез был выявлен у 52,63% (40/76) беременных и у 30,43% (7/23) небеременных. Между данными группами не обнаружена статистически значимая разница (χ^2 , $p > 0,05$). Среди беременных и небеременных женщин без АтД отягощенной наследственности по атопическим заболеваниям выявлено не было.

При изучении данных аллергоанамнеза было выявлено статистически значимое различие между группой беременных женщин с АтД и группами беременных и небеременных женщин без АтД (χ^2 , $p < 0,05$). В 48,68% случаев (37/76) беременные женщины с АтД и в 39,13% (9/23) небеременные женщины с АтД имели отягощенный аллергоанамнез. Среди беременных женщин без АтД

только в 5% (1/20) был выявлен отягощенный аллергоанамнез, у небеременных женщин без АтД случаев отягощенного аллергоанамнеза выявлено не было.

2.3. Оценка тяжести течения атопического дерматита

Для оценки степени тяжести АтД использовалась валидизированная шкала – индекс SCORAD (*scoring atopic dermatitis*), которая также описана в публикациях других авторов [7, 13, 37, 44, 74, 80, 261].

Шкала SCORAD учитывает следующие показатели:

А – распространенность кожных поражений,

В – интенсивность клинических проявлений,

С – субъективные симптомы.

Расчет площади поражения кожи (А) проводится по правилу «девяток»: голова и шея – 9%, передняя и задняя поверхность туловища – по 18%, верхние конечности – по 9%, нижние конечности – по 18%, область промежности и половые органы – 1%.

Интенсивность клинических проявлений (В) оценивается по шести симптомам: эритема (гиперемия), отек/ папулообразование, мокнутие/ корки, эксфолиации, лихенификация/ шелушение, общая сухость кожи.

Выраженность каждого признака оценивается от 0 до 3 баллов: 0 – отсутствие, 1 – слабо выражен, 2 – умеренно выражен, 3 – выражен резко.

Оценка субъективных симптомов (С) – интенсивность кожного зуда и степень нарушения сна оцениваются по 10 – балльной шкале (за последние 3 дня и/или ночи).

Итоговая величина индекса SCORAD рассчитывается по формуле индекс SCORAD = $A/5 + 7B/2 + C$.

Значения индекса могут варьировать от 0 (нет заболевания) до 103 (тяжелое течение АтД). Легкая степень тяжести до 25 баллов, средняя степень тяжести – 25 – 50 баллов, тяжелая – более 50 баллов.

2.4. Дерматологический индекс качества жизни

Для оценки степени негативного воздействия АтД на жизнь пациента применялся ДИКЖ или The Dermatology Life Quality Index (DLQI)) (приложение А) [58, 75].

Данный индекс применялся и как критерий оценки эффективности лечения АтД.

Цифровой показатель, который был получен в результате анализа ответов пациента, отражает уровень негативного воздействия заболевания на качество жизни пациента.

Индекс был рассчитан путем суммирования баллов. Максимальное значение индекса – 30. Чем выше данный показатель, тем негативнее влияние АтД на качество жизни пациента.

2.5. Оценка зуда (шкала зуда 5 D)

Для оценки зуда была использована шкала зуда 5 D (приложение Б) [244]. Данная шкала оценивает зуд по 5 разным параметрам: длительность/ продолжительность, степень/ уровень интенсивности, динамика, нарушение жизнедеятельности и локализация.

Оценки предметной области по одному элементу (длительность, степень и динамика) равны значению, указанному под вариантом ответа (диапазон 1 – 5).

Нарушение жизнедеятельности включает четыре элемента, которые оценивают влияние зуда на повседневную деятельность: сон, досуг/ социальную деятельность, работу по дому/ поручения и работу/ учебу. Оценка данного пункта достигается путем получения наивысшего балла по любому из четырех пунктов.

Для локализации подсчитывается количество пораженных частей тела (потенциальная сумма 0 – 16), и сумма сортируется по пяти оценочным ячейкам:

сумма 0 – 2 = оценка 1 балл, сумма 3 – 5 = оценка 2 балла, сумма 6 – 10 = 3 балла, сумма 11 – 13 = 4 балла и сумма 14 – 16 = 5 баллов.

2.6. Иммунологические методы исследования

Лабораторные и иммунологические методы исследования выполнены в Центральной научно – исследовательской лаборатории ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. В качестве биологического материала для проведения иммунологического исследования были приняты образцы крови, полученные от пациенток. Для отделения сыворотки и плазмы использовали метод центрифугирования. До постановки материал хранился в замороженном состоянии. Условием для забора крови являлось наличие клинических проявлений АтД в момент проведения исследования. Забор крови проводился в стеклянные пробирки в объеме 5 мл с наличием катализатора свертывания. Для получения сыворотки крови производилось центрифугирование крови при 1500g в течение 10 минут [14].

В настоящей работе иммунологические методы исследования были использованы с целью оценки диагностической информативности биомаркеров и исследования роли иммунопатологических механизмов в развитии АтД при беременности.

Определение уровня FLG в сыворотке крови до и после лечения также проводилось с помощью метода ИФА коммерческим набором Cloud – CloneCorp. (ССС, США) Elisa Kit for Filaggrin. Для оценки уровня IL-31 и IL-33 в сыворотке крови до и после лечения проводилось специальное исследование методом ИФА с использованием коммерческих наборов Bender Med Systems, BMS 2014 human IL-31 Elisa, BMS 2014 human IL-33 Elisa (Австрия). Для определения уровня SP в сыворотке крови до и после лечения применялся метод ИФА коммерческим набором Cloud – Clone Corp. (ССС, США) Elisa Kit for Substance P.

2.7. Оценка наличия и выраженности тревоги (шкала тревоги Бека)

Для оценки наличия и степени выраженности тревоги применялись тест – опросник Бека (приложение В) [6, 65, 188, 207]. Шкала тревоги А.Бека представляет собой клиническое тестовое исследование.

В основу данного опросника включены наиболее распространенные симптомы тревоги.

Для определения уровня тревоги проводится суммирование баллов по всем пунктам данной шкалы. Незначительный уровень тревоги – от 0 до 21 балла включительно, средняя выраженность тревоги – от 22 до 35 баллов, потенциально опасный уровень беспокойства и тревоги – выше 36 баллов.

2.8. Лечение атопического дерматита при беременности

Для лечения беременных пациенток с АД была использована комбинация эмолента и топического противозудного средства. До пациенток была доведена информация о дозировке и возможных побочных эффектах препаратов, после чего они дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и применение комбинации эмолента и топического противозудного средства [23, 29, 35].

В составе эмолента – комплекс натуральных масел, церамиды, фитостеролы, мочевины, молочная кислота и витамин Е. Торговое название препарата – «Липобейз» [49, 50, 60].

Топические противозудные средства включали в себя полидоканол и синтетический танин. Торговое название – «Неотанин». Дозировка, кратность приема и длительность назначались с учетом степени тяжести и морфологии кожного процесса в строгом соответствии с инструкцией лекарственных средств [52, 73]. Схема применения комбинации эмолента и топического противозудного средства: эмомент использовался в виде крема с нанесением на проблемные

участки кожи равномерным слоем. Через 10 минут после нанесения эмолента применялось топическое противозудное средство в форме крема. Кратность применения комбинации эмолента и топического противозудного средства: 3 – 4 раза в день в зависимости от клинической картины АД. Комбинация эмолента и топического противозудного средства является безопасной для использования и не запрещена к применению во время беременности на территории Российской Федерации [56].

2.9. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS (версия 23) в соответствии с инструкцией по его применению. Качественные признаки оценивались и сравнивались по методу χ^2 . Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки средней ($M \pm m$), медианы (Me) и квартилей [P25%; P75%]. При статистическом анализе данных был использован тест Mann–Whitney для двух независимых выборок. Для сравнения двух зависимых выборок был использован тест Wilcoxon [9]. Многофакторный анализ был применен для определения значимых факторов и их взаимосвязи с помощью метода корреляционного анализа по Спирмену с вычислением коэффициента корреляции (R). Для расчета вероятности эффективного лечения применялась бинарная логистическая регрессия.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Особенности течения atopического дерматита при беременности

3.1.1. Оценка тяжести течения atopического дерматита

При оценке степени тяжести в структуре АД у беременных женщин было выявлено среднетяжелое течение в 51,3% (39/76 женщин), легкое течение в 30,3% (23/76), тяжелое в 18,4% (14/76) (рисунок 2) [27, 34].

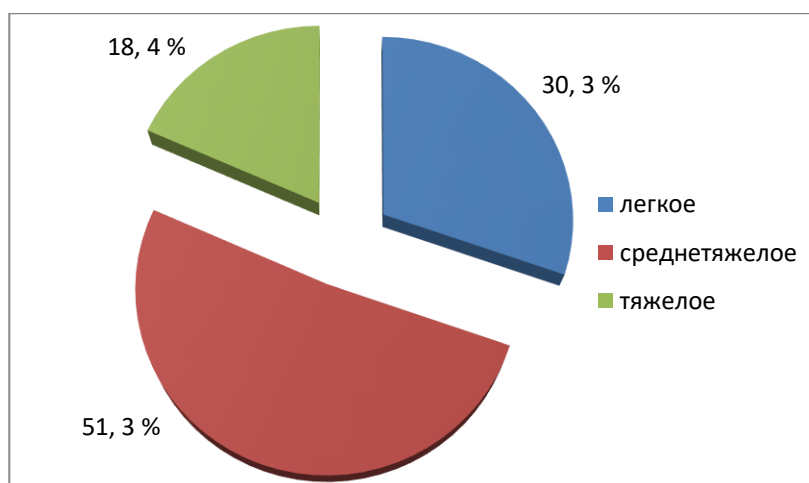


Рисунок 2 – Распределение беременных женщин с atopическим дерматитом по степени тяжести

У небеременных женщин с АД легкое течение наблюдалось в 30,4% (7/23 женщин), среднетяжелое – 43,5% (10/23), тяжелое – 26,1% (6/23). Статистически значимого различия по степени тяжести АД в группах не определено (тест Mann–Whitney, $p > 0,05$) (таблица 3) [23, 34].

Индекс SCORAD при первом визите у беременных женщин с обострением АД составил 28,2[19,30;36,20] баллов, среди небеременных женщин с АД – 32,20 [26,20;50,10] баллов [25, 29]. Статистически значимого различия не выявлено (тест Mann–Whitney, $p = 0,855$).

Таблица 3 – Сравнительная оценка степени тяжести атопического дерматита у беременных женщин и небеременных женщин

Степень тяжести	Беременные с АтД (n = 76)		Небеременные с АтД (n = 23)		Уровень p
	Абс	%	абс	%	
Легкая	23	30,3%	7	30,4%	1,000
Средняя степень	39	51,3%	10	43,5%	0,635
Тяжелая	14	18,4%	6	26,1%	0,553

Однако при распределении групп по степени тяжести было обнаружено статистически значимое различие индекса SCORAD при тяжелой степени тяжести (тест Mann–Whitney, $p=0,008$) (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительная оценка индекса SCORAD у беременных женщин и небеременных женщин

Степень тяжести	Беременные с АтД (n = 76) Me (P 25%; P 75%)	Небеременные с АтД (n = 23) Me [P 25%; P 75%]	Уровень p
Легкая	15,35 [12,53; 19,68]	12,25 [8,70; 17,30]	0,179
Средняя степень	30,20 [28,20; 35,20]	32,20 [27,40; 37,75]	0,886
Тяжелая	54,40 [51,75; 58,50]	50,90 [50,10; 51,23]	0,008*
Примечание – * статистически значимое различие между группой беременных женщин с АтД и небеременных женщин с АтД (Тест Mann–Whitney, $p<0,05$)			

Интерес представлял детальный анализ клинических проявлений АтД таких как, интенсивность и площадь поражения с применением индекса SCORAD. Интенсивность оценивалась на основании выраженности эритемы, отека/папулезных элементов, корок/мокнущих, эскориаций, сухости и лихенификаций. Максимальное количество баллов по площади поражения у беременных женщин было выявлено в 19,7% (15/76), у небеременных в 21,74%

(5/23), статистически значимого различия не определено (χ^2 , $p=0,776$). По интенсивности максимальное количество баллов в группе беременных женщин наблюдалось в 25% (19/76), у небеременных – в 34,78% (8/23), статистически значимого различия нет (χ^2 , $p=0,265$). Стоит отметить, что в 100% случаев и беременные и небеременные женщины с АтД предъявляли жалобы на сухость кожного покрова различной выраженности [27].

Исходя из результатов исследования, можно сделать вывод, что площадь поражения и интенсивность кожных проявлений АтД у беременных женщин существенно не отличается от небеременных женщин. Однако тяжелая степень тяжести при беременности проявляется более агрессивным течением.

3.1.2. Характеристика дерматологического индекса качества жизни

Для изучения влияния АтД на качество жизни была проведена оценка ДИКЖ (таблица 5). ДИКЖ у беременных женщин с АтД (17,50 баллов) достоверно не отличался от данного показателя в группе небеременных с АтД (14,00 баллов) (тест Mann–Whitney, $p=0,063$).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика Дерматологического индекса качества жизни у беременных и небеременных женщин с атопическим дерматитом, беременных и небеременных женщин без атопического дерматита

Показатель	Беременные женщины с АтД (n = 76) Me [P 25%; P 75%]	Небеременные женщины с АтД (n = 23) Me [P 25%; P 75%]	Беременные женщины без АтД (n = 20) Me [P 25%; P 75%]	Небеременные женщины без АтД (n = 20) Me [P 25%; P 75%]
ДИКЖ, баллы	17,50*, ** [11,25; 23,00]	14,00 [11,00; 18,00]	0,00* [0,00; 0,00]	0,00** [0,00; 0,00]
Примечание: *, ** – статистически значимое различие (тест Mann–Whitney, $p=0,001$)				

В результате исследования было выявлено статистически значимое различие по уровню ДИКЖ между группами с АтД и без АтД (тест Mann–Whitney, $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о наличии негативного воздействия дерматита на различные аспекты жизни больных. АтД существенно снижает качество жизни, в том числе и при беременности [27].

3.1.3. Роль тревоги при atopическом дерматите во время беременности

При изучении групп по наличию тревожных симптомов были выявлены статистически значимые различия, данные представлены в таблице 6.

Уровень тревоги у беременных женщин с АтД составил 14,50 баллов, что статистически значимо выше, чем у беременных женщин без АтД (3,00 баллов) и небеременных женщин без АтД (0,00 баллов) (тест Mann–Whitney, $p < 0,05$).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика тревоги у беременных и небеременных женщин с atopическим дерматитом, беременных и небеременных женщин без atopического дерматита

Показатель	Беременные женщины с АтД (n = 76) Me [P 25%; P 75%]	Небеременные женщины с АтД (n = 23) Me [P 25%; P 75%]	Беременные женщины без АтД (n = 20) Me [P 25%; P 75%]	Небеременные женщины без АтД (n = 20) Me [P 25%; P 75%]
Шкала тревоги Бека, баллы	14,50*, ** [06,25; 23,75]	8,00 [#] [0,00; 16,00]	3,00* [0,00; 5,75]	0,00**, # [0,00; 0,75]
Примечание – 1. * – статистически значимое различие между группой беременных с АтД и группой беременных без АтД (тест Mann–Whitney, $p = 0,001$); 2. ** – статистически значимое различие между группой беременных с АтД и группой небеременных без АтД (тест Mann–Whitney, $p = 0,001$); 3. [#] – статистически значимое различие между группой небеременных с АтД и группой небеременных без АтД (тест Mann–Whitney, $p = 0,001$)				

Согласно полученным результатам, статистически значимые различия наблюдались при сравнении групп с АтД и групп без АтД (тест Mann–Whitney, $p < 0,05$), следовательно, АтД сопровождается наличием тревожной симптоматики.

Однако при наличии обострения АтД во время беременности отмечается тенденция к большей выраженности беспокойства и тревоги, чем вне беременности [25, 33]. Следует отметить, что тревогу можно рассматривать как триггерный фактор развития АтД или же, как результат влияния АтД на психоэмоциональное состояние.

Для более детального анализа наличия тревожных расстройств во время обострения АтД было проведено деление уровня тревоги на 3 основные группы: отсутствие тревожности (0 баллов), незначительный уровень тревоги (от 1 до 21 балла), средняя выраженность тревоги (от 22 до 35 балла). Очень высокой тревоги (больше 36 баллов) в ходе данного исследования выявлено не было [25, 35]. Распределение данного показателя представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика уровня тревоги у беременных и небеременных женщин с atopическим дерматитом

Исследуемый параметр	Беременные женщины с АтД (n = 76) Me [P 25%; P 75%]		Небеременные женщины с АтД (n = 23) Me [P 25%; P 75%]	
	абс.	%	абс.	%
Отсутствие тревоги	11*	19,7%	10*	43,5%
Незначительный уровень тревоги	36	47,4%	11	47,8%
Средний уровень тревоги	29*	32,9%	2*	8,7%
Примечание – * – статистически значимое различие между группой беременных с АтД и группой небеременных с АтД (χ^2 , $p < 0,05$)				

При разделении тревожных симптомов по уровню в группах с обострением определено статистически значимое различие среднего уровня тревоги (χ^2 , $p = 0,009$), что свидетельствует о наличии более выраженных тревожных расстройств при наличии обострения АтД во время беременности. Статистически значимое различие получено и при сравнении параметра «отсутствие тревоги» (χ^2 , $p = 0,007$), что также указывает на менее выраженные проявления тревоги вне

беременности при АтД. «Незначительный уровень тревоги» в группах с обострением не имел статистически значимых различий (χ^2 , $p=1,000$). Таким образом, уровень тревожных расстройств играет значимую роль в механизмах развития и поддержания АтД при беременности [25].

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что не последнюю роль в развитии АтД при беременности играет наличие тревожно – депрессивных расстройств. Анкетирование с использованием шкалы тревоги Бека способствует выявлению нарушений психоэмоционального состояния во время беременности и может быть использовано для своевременной коррекции данных расстройств.

3.1.4. Характеристика кожного зуда (шкала зуда 5 D)

У беременных и небеременных женщин с АтД выявлены жалобы на кожный зуд различной степени интенсивности в 100% случаев (99 женщин). Для изучения особенностей кожного зуда при АтД во время беременности было проведено анкетирование по шкале зуда 5D. Исследование показало, что между группой беременных женщин с АтД и группой небеременных женщин с АтД нет статистически значимого различия, по суммарной оценке, зуда (тест Mann–Whitney, $p>0,05$) (таблица 8) [23, 25, 34].

Таблица 8 – Сравнительная характеристика кожного зуда по шкале зуда 5 D у беременных и небеременных женщин с атопическим дерматитом

Показатель	Беременные женщины с АтД (n = 76) Me [P 25%; P 75%]	Небеременные женщины с АтД (n = 23) Me [P 25%; P 75%]
Шкала зуда 5D, Баллы	20,00 [14,00; 25,00]	14,00 [9,00; 20,00]
Примечание – *– статистически значимое различие (тест Mann–Whitney, $p<0,05$)		

Исходя из результатов исследования кожного зуда у больных с АтД, можно заключить, что одной из важных составляющих клинической картины АтД является наличие кожного зуда.

При детальном анализе таких параметров кожного зуда, как длительность, и интенсивность были выявлены статистически значимые различия (χ^2 , $p < 0,05$). У беременных женщин с АтД максимальное количество баллов по уровню интенсивности наблюдалось в 42,1% (32/76), у небеременных женщин с АтД в 13% (3/23) (χ^2 , $p = 0,012$). По уровню длительности максимальное количество баллов у беременных женщин с АтД обнаружено в 38,2% (29/76), у небеременных женщин с АтД в 8,7% (2/23) (χ^2 , $p = 0,009$). Таким образом, при наличии обострения АтД при беременности отмечается более длительный и интенсивный кожный зуд, чем при наличии АтД вне беременности [25, 28].

Подводя итог данному разделу главы, следует отметить, что течение АтД на фоне беременности имеет ряд отличительных особенностей. Согласно полученным результатам, АтД при беременности характеризуется выраженным кожным зудом ($p < 0,05$) и нарушением психоэмоционального состояния с повышенным уровнем тревожных симптомов ($p < 0,05$) [25].

3.2. Роль субстанции Р в патогенезе атопического дерматита при беременности

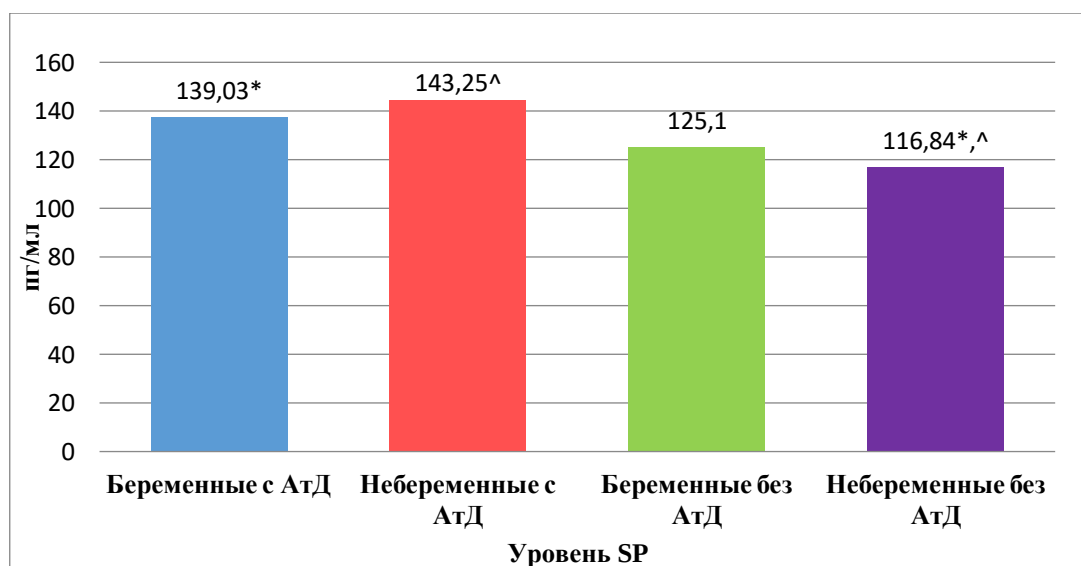
Значимую роль в патогенезе АтД играет взаимодействие нервной и иммунных систем. Реализация данного взаимодействия и механизмы нейрогенного воспаления при АтД поддерживаются за счет участия нейромедиаторов. Наиболее важным является нейропептид SP [209].

Результаты исследования уровня SP представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Уровень SP у беременных и небеременных женщин с атопическим дерматитом, беременных и небеременных женщин без атопического дерматита

Исследуемая группа	SP в сыворотке крови, пг/мл Me [P 25%; P 75%]
Беременные женщины с АтД (n = 76)	139,03*[126,28;150,82]
Небеременные женщины с АтД (n = 23)	143,25**[130,54;152,52]
Беременные женщины без АтД (n = 20)	125,10 [112,34;141,12]
Небеременные женщины без АтД (n = 20)	116,84*, **[110,27;128,52]
Примечание – 1.* – статистически значимое различие между группой беременных с АтД и группой небеременных без АтД (тест Mann–Whitney, p=0,001); 2.** – статистически значимое различие между группой небеременных с АтД и группой небеременных без АтД (тест Mann–Whitney, p=0,001)	

При изучении показателей SP в сыворотке крови достоверных различий между группой беременных и небеременных с АтД выявлено не было (тест Mann–Whitney, p=0,576) (рисунок 3). Однако уровень SP у беременных и небеременных женщин с АтД статистически значимо выше, чем у небеременных женщин без АтД (p<0,05) [29].



Примечание: * – статистически значимое различие между группой беременных с АтД и группой небеременных без АтД (тест Mann–Whitney, p=0,001); ^ – статистически значимое различие между группой небеременных с АтД и группой небеременных без АтД (тест Mann–Whitney, p=0,001)

Рисунок 3 – Уровни SP у беременных и небеременных женщин с атопическим дерматитом, беременных и небеременных женщин без атопического дерматита

В результате исследования выявлено, что уровень SP при наличии обострения АтД у беременных и небеременных женщин значительно выше, чем у небеременных женщин без АтД. Однако уровень SP у беременных женщин и небеременных женщин с АтД не имел статистически значимого различия от уровня SP в группе беременных женщин без АтД. Таким образом, SP можно признать важным нейропептидом, принимающим участие в реализации кожного воспалительного процесса при АтД. Тем не менее при беременности необходимо углубленное изучение причин повышения SP в сыворотке крови.

3.3. Роль интерлейкинов 31 и 33 в патогенезе атопического дерматита при беременности

В иммунопатогенезе АтД принимают участие разные популяции иммунокомпетентных клеток, а также секретируемые ими цитокины. Наиболее значимым цитокином, приводящим к развитию выраженного кожного зуда и воспаления в кожном покрове при АтД считается IL-31.

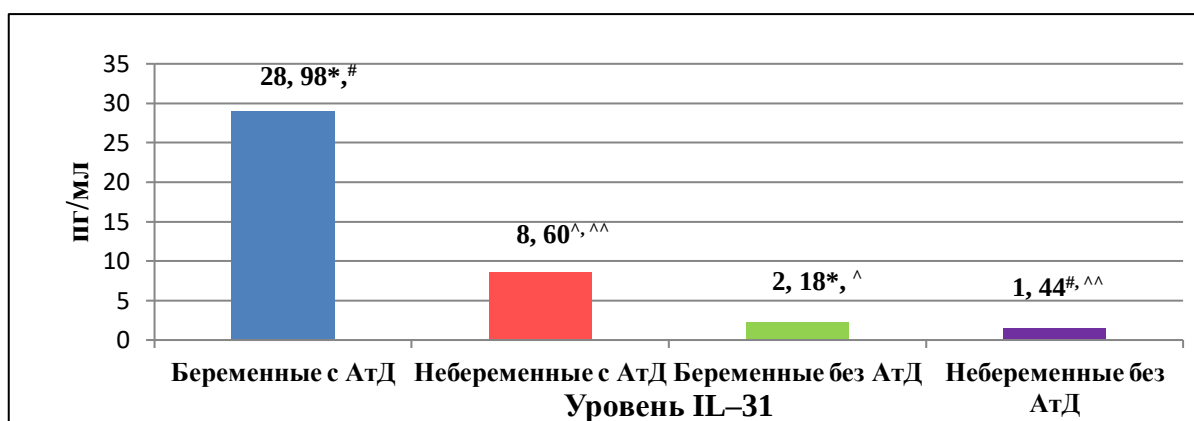
Согласно полученным результатам, уровень IL-31 у беременных женщин с АтД (28,98 пг/мл) статистически значимо выше, чем у небеременных женщин с АтД (8,60 пг/мл), у беременных женщин без АтД (2,18 пг/мл), небеременных женщин без АтД (1,44 пг/мл) ($p < 0,05$, тест Mann–Whitney) (таблица 10) [34].

При сравнении группы небеременных женщин с АтД с группами беременных и небеременных женщин без АтД были выявлены статистически значимые различия (тест Mann–Whitney, $p < 0,05$), что свидетельствует о значимой роли IL-31 в патогенезе АтД (рисунок 4) [29, 34].

Таблица 10 – Уровни IL-31 и IL-33 в сыворотке крови у беременных и небеременных женщин с атопическим дерматитом, беременных и небеременных женщин без атопического дерматита

Показатель	Беременные женщины с АтД (n = 76) Me [P 25%; P 75%]	Небеременные женщины с АтД (n = 23) Me [P 25%; P 75%]	Беременные женщины без АтД (n = 20) Me [P 25%; P 75%]	Небеременные женщины без АтД (n = 20) Me [P 25%; P 75%]
IL-31 в сыворотке крови, пг/мл	28,98*, **, # [13,70; 47,04]	8,60*, ^, ^^ [3,46; 12,60]	2,18**, ^ [1,13; 3,66]	1,44#, ^^ [0,92; 2,20]
IL-33 в сыворотке крови, пг/мл	4,63# [3,31; 7,41]	4,30^^ [3,42; 4,96]	3,10 [1,91; 4,21]	2,69#, ^^ [1,32; 3,34]
Примечание – 1.* – статистически значимое различие между группой беременных с АтД и группой небеременных с АтД (тест Mann–Whitney, p=0,001); 2.** – статистически значимое различие между группой беременных с АтД и группой беременных без АтД (тест Mann–Whitney, p=0,001); 3.# – статистически значимое различие между группой беременных с АтД и группой небеременных без АтД (тест Mann–Whitney, p=0,001); 4.^ – статистически значимое различие между группой небеременных с АтД и группой беременных без АтД (тест Mann–Whitney, p=0,003); 5.^^ – статистически значимое различие между группой небеременных с АтД и группой небеременных без АтД (тест Mann–Whitney, p=0,001)				

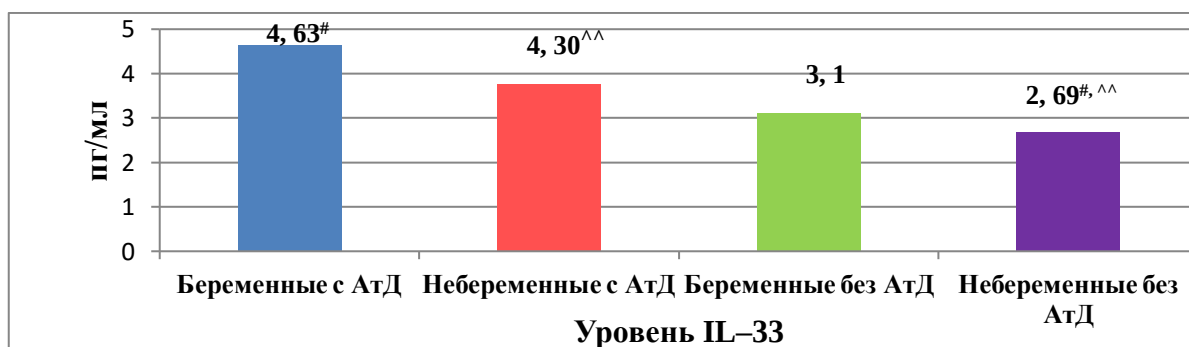
Поскольку IL-31 ответственный за развитие кожного зуда, а при беременности с наличием обострения АтД выявлено значительное повышение данного цитокина и интенсивный кожный зуд, то интерес представляло изучение корреляционной связи между этими показателями. Было выявлено наличие сильной корреляционной связи ($R = 0,727$, $p = 0,001$), что подтверждает важность данного цитокина в механизмах развития кожного зуда при АтД во время беременности [34].



Примечание: * – статистически значимое различие между группой беременных с АтД и группой небеременных с АтД (тест Mann–Whitney, $p=0,001$); ** – статистически значимое различие между группой беременных с АтД и группой беременных без АтД (тест Mann–Whitney, $p=0,001$); # – статистически значимое различие между группой беременных с АтД и группой небеременных без АтД (тест Mann–Whitney, $p=0,001$); ^ – статистически значимое различие между группой небеременных с АтД и группой беременных без АтД (тест Mann–Whitney, $p=0,003$); ^^ – статистически значимое различие между группой небеременных с АтД и группой небеременных без АтД (тест Mann–Whitney, $p=0,001$)

Рисунок 4 – Уровень IL-31 в сыворотке крови у беременных и небеременных женщин с атопическим дерматитом, беременных и небеременных женщин без атопического дерматита

Согласно данным научной литературы, индукция IL-31 находится под контролем IL-33, поэтому было проведено исследование уровня данного цитокина в сыворотке крови (таблица 10, рисунок 5).



Примечание: # – статистически значимое различие между группой беременных с АтД и группой небеременных без АтД (тест Mann–Whitney, $p=0,001$); ^^ – статистически значимое различие между группой небеременных с АтД и группой небеременных без АтД (тест Mann–Whitney, $p=0,001$)

Рисунок 5 – Уровень IL-33 в сыворотке крови у беременных и небеременных женщин с атопическим дерматитом, беременных и небеременных женщин без атопического дерматита

Уровень IL-33 у беременных женщин с АтД составил 4,63 пг/мл, у небеременных женщин с АтД – 3,76 пг/мл, статистически значимого различия не выявлено (тест Mann–Whitney, $p=0,136$). Уровень IL-33 у небеременных без АтД составил 2,69 пг/мл, что статистически значимо ниже уровня IL-33 в группах с АтД (тест Mann–Whitney, $p=0,001$) [34].

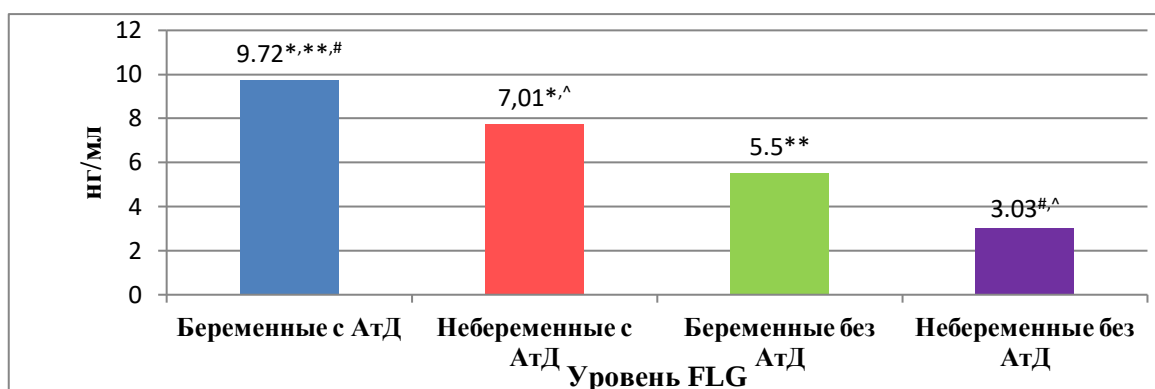
Согласно полученным результатам, обострение АтД протекает с повышением уровня IL-33 в сыворотке крови, однако между группами с наличием обострений статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$, тест Mann–Whitney) [29, 34].

Таким образом, течение АтД на фоне беременности сопровождается выраженными изменениями в продукции значимых цитокинов, одним из которых является IL-31. Полученные данные могут быть использованы для разработки тактики ведения и лечения АтД при беременности.

3.4. Роль филаггрина при атопическом дерматите во время беременности

Целью исследования данного фрагмента работы было определение уровня белка FLG в сыворотке крови. Проведенный сравнительный анализ определил ряд закономерностей. У беременных женщин с АтД уровень FLG значительно выше, чем в других группах (тест Mann – Whitney, $p<0,05$) (рисунок 6, таблица 11).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженных изменений в экспрессии защитного белка кожи FLG в условиях обострения АтД во время беременности [23, 32, 33].



Примечание: * статистически значимое различие между группой беременных с АтД и группой небеременных с АтД (тест Mann–Whitney, $p=0,001$); ** – статистически значимое различие между группой беременных с АтД и группой беременных без АтД (тест Mann–Whitney, $p=0,001$); # – статистически значимое различие между группой беременных с АтД и группой небеременных без АтД (тест Mann–Whitney, $p=0,001$); ^ – статистически значимое различие между группой небеременных с АтД и группой беременных без АтД (тест Mann–Whitney, $p=0,001$)

Рисунок 6 – Уровень филагтрина в сыворотке крови у беременных и небеременных женщин с атопическим дерматитом, беременных и небеременных женщин без атопического дерматита

Таблица 11 – Уровни FLG в сыворотке крови у беременных и небеременных женщин с атопическим дерматитом, беременных и небеременных женщин без атопического дерматита

Показатель	Беременные женщины с АтД (n = 76) Me [P 25%; P 75%]	Небеременные женщины с АтД (n = 23) Me [P 25%; P 75%]	Беременные женщины без АтД (n = 20) Me [P 25%; P 75%]	Небеременные женщины без АтД (n = 20) Me [P 25%; P 75%]
FLG в сыворотке крови, нг/мл	9,72*, **, # [8,31; 14,77]	7,65*, ^, ^^ [5,65; 8,29]	5,50**, ^ [3,91; 6,84]	3,03#, ^^ [2,22; 3,96]

Примечание – 1.* статистически значимое различие между группой беременных с АтД и группой небеременных с АтД (тест Mann–Whitney, $p=0,001$);
 2.** – статистически значимое различие между группой беременных с АтД и группой беременных без АтД (тест Mann–Whitney, $p=0,001$);
 3.# – статистически значимое различие между группой беременных с АтД и группой небеременных без АтД (тест Mann–Whitney, $p=0,001$);
 4.^ – статистически значимое различие между группой небеременных с АтД и группой беременных без АтД (тест Mann–Whitney, $p=0,001$);
 5.^^ – статистически значимое различие между группой небеременных с АтД и группой небеременных без АтД (тест Mann–Whitney, $p=0,001$)

При сравнении группы небеременных с АтД и группы беременных женщин без АтД выявлено статистически значимое различие (тест Манн – Whitney, $p < 0,05$), что свидетельствует о нарушении метаболизма FLG в кожных покровах и повышении содержания данного белка в сыворотке крови при АтД.

Результаты уровня FLG в сыворотке крови у беременных и небеременных женщин с АтД сопоставимы с данными исследований зарубежных авторов в группах детей и взрослых [141, 190]. Однако в нашем исследовании у беременных женщин с АтД отмечаются более высокие значения FLG в сыворотке крови, чем в других группах, что свидетельствует о наличии выраженных изменений в функционировании кожного барьера при обострении АтД во время беременности [77].

3.5. Результаты корреляционного анализа

Для определения наиболее значимых маркеров АтД при беременности была проведена оценка корреляционных связей между наиболее важными факторами.

Корреляционный анализ (таблица 12) показал наличие сильной достоверной связи тяжести течения АтД (индекс SCORAD) и параметров IL-31 [29], кожного зуда (шкала зуда 5D), а также наличие умеренной достоверной связи тяжести течения АтД (индекс SCORAD) и IL-33, FLG, тревоги (шкала Бека), SP. С остальными параметрами относительно тяжести течения АтД была выявлена слабая корреляционная связь.

Кроме того, в результате корреляционного анализа было выявлено наличие сильной достоверной связи между IL-31 и IL-33, IL-31 и кожным зудом и умеренной достоверной связи между IL-33 и кожным зудом [34], кожным зудом и FLG, а также FLG и IL-31 и FLG и IL-33, SP и кожным зудом. Полученные данные свидетельствуют о наличии сложного патогенетического механизма АтД.

Таблица – 12 Результаты корреляционного анализа

Пара переменных	Ранговые корреляции Спирмена Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05$		
	Число наблюдений	Спирмена R	p – уровень
Индекс SCORAD & IL-31	139	0,716	0,001
Индекс SCORAD & IL-33	139	0,580	0,001
Индекс SCORAD & FLG	139	0,653	0,001
Индекс SCORAD & кожный зуд	99	0,734	0,001
Индекс SCORAD & тревога	139	0,561	0,001
Индекс SCORAD & SP	139	0,383	0,001
IL-31& IL-33	139	0,713	0,001
IL-31& кожный зуд	99	0,843	0,001
IL-31& тревога	139	0,544	0,001
IL-33 & кожный зуд	99	0,625	0,001
FLG & кожный зуд	99	0,650	0,001
FLG & IL-31	139	0,675	0,001
FLG & IL-33	139	0,464	0,001
SP & кожный зуд	99	0,430	0,001

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что значимыми биомаркерами обострения АД при беременности являются повышение уровней IL-31, IL-33, FLG в сыворотке крови, интенсивный кожный зуд по шкале зуда 5D, нарушение психоэмоционального состояния по шкале тревоги Бека.

3.6. Оптимизация базисной терапии у беременных женщин с атопическим дерматитом

3.6.1. Клиническая эффективность и безопасность комбинации эмолента и противозудного топического средства при атопическом дерматите у беременных

Беременным женщинам с наличием обострения АД было предложено комбинированное лечение с использованием эмолента и топического противозудного средства. Клиническую эффективность применения комбинации эмолента и топического противозудного средства оценивали на 28–30 день с начала лечения. Данное лечение было рекомендовано и небеременным женщинам, однако эффективность лечения оценивалась только в группе беременных женщин с АД.

При сравнении параметра «Индекс SCORAD» до и после лечения было выявлено статистически значимое различие (тест Wilcoxon, $p < 0,05$) (таблица 13) [23, 29], что свидетельствует об улучшении течения АД и снижении клинических проявлений при использовании комбинации эмолента и топического противозудного средства у беременных женщин.

Согласно полученным данным в большинстве случаев (76,3% – 58/76 женщин) было достигнуто значительное снижение показателя. Однако в 23,7% (18/76) случаев зафиксировано незначительное улучшение состояния с сохранением достаточно высокого показателя Индекса SCORAD (степени тяжести) по сравнению с первым визитом. Поэтому, исходя из полученных данных, было сформировано две подгруппы в группе беременных женщин с АД: первую подгруппу составили пациентки с неэффективным лечением комбинацией эмолента и топического противозудного средства (18 человек, 23,7%), вторую подгруппу – эффективное лечение комбинацией эмолента и топического противозудного средства (58 человек, 76,3%).

На фоне лечения отмечена положительная динамика ДИКЖ, улучшение качества жизни по ДИКЖ было выявлено в 98, 7 % (75/76) случаев. Полученные результаты до и после лечения имеют статистически значимые различия (тест Wilcoxon, $p < 0,05$) (таблица 13).

Таблица 13 – Динамика показателей на фоне лечения комбинацией эмоленда и топического противозудного средства у беременных женщин с атопическим дерматитом

Показатель	До лечения (n = 76) Me [P 25%; P 75%]	После лечения (n = 76) Me [P 25%; P 75%]	Тест Wilcoxon p – уровень
Индекс SCORAD	28,2 [19,30; 36,20]	11,4 [6,15; 20,07]	0,001*
ДИКЖ	17,50 [11,25; 23,00]	3,00 [1,00; 5,75]	0,001*
Шкала тревоги Бека	14, 50 [6, 25; 23, 75]	6,00 [0,00; 12,00]	0,057
Шкала зуда 5D	20,00 [14,00;25,00]	6,00 [5,00;11,00]	0,001*
Примечание – *– статистически значимая разница до и после лечения (тест Wilcoxon, $p < 0,05$)			

Улучшение клинической картины АД положительно сказывалось и на психоэмоциональном состоянии беременных женщин. Так на 30 день с начала лечения показатель уровня тревоги по шкале Бека составил 6,00 [0,00;12,00] баллов, однако статистически значимого различия между результатами тест–опросника (шкала тревоги) Бека до и после лечения не выявлено ($p > 0,05$).

На фоне лечения комбинацией эмоленда и топического противозудного средства отмечен значительный регресс кожного зуда по шкале зуда 5D. Так на 28-30-й день уровень зуда составил 6,00 [5,00;11,00] баллов, что статистически значимо ниже результатов данного показателя до лечения – 20,00 [14,00;25,00] (тест Wilcoxon, $p < 0,05$) [23]. Таким образом, комбинированное лечение

эмоленом и топическим противозудным средством АтД в группе беременных женщин показало свою эффективность в отношении купирования кожного зуда.

Безопасность применения комбинации эмоленга и топического противозудного средства оценивалась по наличию побочных эффектов. Только в 9,2% случаев (7/76) были выявлены побочные эффекты. Однако они были кратковременные и заключались в усилении зуда и появления жжения после нанесения. Выраженность, активность и время существования побочных эффектов не требовали отмены лечебных средств.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что комбинированное лечение эмоленом и топическим противозудным средством у беременных женщин с АтД является эффективным в отношении купирования клинических проявлений, улучшения качества жизни и нормализации психоэмоционального состояния [35]. Однако в некоторых случаях применение данной комбинации является недостаточным для эффективного лечения и требуется усиление базисной терапии.

3.6.2. Изменение иммунологических параметров на фоне терапии

Изменения на фоне комбинированного лечения эмоленом и топическим противозудным средством были отмечены и среди иммунологических и биохимических показателей (таблица 14).

В результате исследования было получено статистически значимое снижение уровня IL-31 после лечения (тест Wilcoxon, $p < 0,05$) с 28,98 пг/мл до 2,08 пг/мл, положительная динамика отмечена в 100% случаев [29]. Учитывая хороший эффект применения комбинации эмоленга и топического противозудного средства в отношении снижения клинических проявлений и купировании кожного зуда при АтД во время беременности, то снижение уровня IL-31 в сыворотке крови вполне объяснимо, поскольку данный цитокин

принимает участие в развитии кожного воспалительного процесса и формировании кожного зуда.

Таблица 14 – Динамика показателей на фоне лечения комбинацией эмоленда и топического противозудного средства у беременных женщин с атопическим дерматитом

Показатель	До лечения (n = 76) Me [P 25%; P 75%]	После лечения (n = 76) Me [P 25%; P 75%]	Тест Wilcoxon p – уровень
Уровень FLG в сыворотке крови, нг/мл	9,72 [8,31; 14,77]	5,26 [3,05; 8,25]	0,001*
Уровень SP в сыворотке крови, пг/мл	139,03 [126,28; 150,82]	136,73 [122,28; 155,09]	0,594
Уровень IL-31 в сыворотке крови, пг/мл	28,98 [13,70; 47,04]	2,08 [0,89; 3,56]	0,001*
Уровень IL-33 в сыворотке крови, пг/мл	4,63 [3,31; 7,41]	3,69 [2,67; 5,49]	0,124
Примечание– * достоверная разница до и после лечения (тест Wilcoxon, $p < 0,05$)			

При сравнении уровня IL-33 до и после лечения отмечается тенденция к снижению данного показателя, однако в 26,3% случаев (20/76 женщин) отмечена отрицательная динамика [29]. Кроме того, в результате исследования не было выявлено статистически значимого снижения уровня данного цитокина после лечения комбинацией эмоленда и топического противозудного средства ($p > 0,05$).

Поскольку на фоне лечения комбинацией эмоленда и топического противозудного средства положительная динамика по результатам уровня IL-33 в сыворотке крови после лечения отмечена в 73,7% случаев (56/76 женщин) и в 100% случаев по результатам уровня IL-31 (76/76 женщин), а данные цитокины взаимосвязаны с кожным зудом, то полученные результаты подтверждают эффективность комбинированного лечения эмолендом и топическим противозудным средством в отношении блокирования иммунных механизмов образования зуда.

При изучении уровня SP после лечения комбинацией эомолента и топического противозудного средства не было получено статистически значимого различия (тест Wilcoxon, $p > 0,05$). Результаты исследования свидетельствуют о том, что наружная терапия, в частности комбинация эомолента и топического противозудного средства, не изменяет уровень нейрпептида SP в сыворотке крови [29]. Следовательно, необходимо дальнейшее углубленное изучение роли нейрпептидов в развитии кожного воспалительного процесса для разработки специфического лечения, в том числе и при беременности.

Уровень FLG в сыворотке крови претерпевает изменения на фоне лечения. Отмечено статистически значимое снижение уровня FLG в сыворотке крови (тест Wilcoxon, $p > 0,05$), что может быть связано с восстановлением функционирования кожного барьера и нормализации процессов распада FLG в роговом слое. Восстановление процессов распада белка FLG в роговом слое кожи на продукты метаболизма и составляющие NMF, вероятнее всего, приводит к снижению транспортировки белка из кератиноцитов, что и сопровождается снижением содержания FLG в сыворотке крови.

Кроме того, при сравнении уровня FLG после лечения в данной группе с уровнем данного белка у беременных женщин без АтД статистически значимого различия не обнаружено (тест Mann – Whitney, $p = 0,648$), что также подчеркивает эффективность применения комбинации эомолента и топического противозудного средства для лечения АтД при беременности в отношении дисфункции кожного барьера. Таким образом, можно сделать вывод, что комбинация эомолента и топического противозудного средства положительно влияет на уровень FLG в сыворотке крови, и FLG можно рассматривать не только как маркер дисфункции кожного барьера, но и как маркер эффективного лечения [23].

Согласно результатам проведенного исследования, применение комбинации эомолента и топического противозудного средства при беременности благоприятно влияет не только на клиническое проявление АтД, но и на звенья патогенетических механизмов АтД. Назначение комбинированного лечения

эмоментом и топическим противозудным средством беременным женщинам с АтД позволит снизить нецелесообразное назначение ГКС у беременных женщин с АтД.

3.6.3. Модель прогнозирования эффективности лечения атопического дерматита при беременности комбинацией эмомента и топического противозудного средства

Математическая модель, позволяющая прогнозировать эффективность лечения атопического дерматита при беременности комбинацией эмомента и топического противозудного средства, построена с помощью статистического анализа данных проведенного исследования в результате многофакторного анализа. Первым этапом многофакторного анализа стала оценка корреляционной связи независимых факторов – предикторов и эффективности проведенного лечения. Наиболее значимые корреляционные связи представлены в таблица 15.

Таблица 15 – Результаты корреляционного анализа

Пара переменных	Ранговые корреляции Спирмена Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05$		
	Число наблюдений	Спирмена R	p – уровень
Эффективность лечения & Индекс SCORAD	76	0,725	0,001
Эффективность лечения & FLG	76	0,735	0,001
Эффективность лечения & IL-31	76	0,619	0,001

Корреляционный анализ показал наличие сильной статистически значимой зависимости критерия эффективности от параметров индекса SCORAD (баллы)

($R=0,725$, $p=0,001$, прямая связь) и FLG (уровень в сыворотке крови, нг/мл) ($R=0,735$, $p=0,001$, прямая связь), а также наличие умеренной статистически значимой зависимости от параметра IL-31 (уровень в сыворотке крови, пг/мл) ($R=0,619$, $p=0,001$).

Следующим этапом стало построение непосредственно модели для прогнозирования вероятности эффективного лечения комбинацией эомолента и топического противозудного средства. Для решения поставленной задачи был применен метод пошагового регрессионного анализа. Коэффициенты модели (В) для факторов, включенных в модель, и их значимость приведены в таблице 16.

Таблица 16 – Результаты регрессионного анализа (Переменные в уравнении)

Параметр	В (Коэффициент регрессии В)	(S.E.) Стандартная ошибка	Wald (Вальд)	df	Sig. (Значимость)	Exp (В)
Индекс SCORAD	–0,138	0,064	4,658	1	0,031	0,871
FLG	–0,468	0,197	5,659	1	0,017	0,626
IL-31	–0,008	0,007	1,330	1	0,149	0,992
Constant	12,293	3,259	14,229	1	0,011	218104,7 50

Таким образом, была получена математическая модель прогнозирования вероятности эффективного лечения комбинацией эомолента и топического противозудного средства АтД:

$$y = 12,293 - 0,138x_1 - 0,468x_2 - 0,008x_3,$$

где y – коэффициент вероятности эффективного лечения комбинацией «эомолент + топическое противозудное средство»,

x_1 – Индекс SCORAD, баллы

x_2 – Уровень FLG в сыворотке крови, нг/мл

x_3 – Уровень IL-31 в сыворотке крови, пг/мл

$$\text{вероятность эффективности } p = \frac{1}{1+e^{-y}}$$

При значении $p < 0,5$ – лечение комбинацией эомолента и топического противозудного средства АтД у беременных женщин будет неэффективно, при $p > 0,5$ – эффективно.

На основании рассчитанной модели приводится классификационная таблица (таблица 17).

Таблица 17 – Классификационная таблица

Observed (Наблюдаемый показатель)			Predicted (Спрогнозировано)		
			Группа		Percentage Correct (Процентный показатель верных показателей)
			Неэффективное лечение	Эффективное лечение	
Шаг 1	Группа	Неэффективное лечение	15	3	83,3%
		Эффективное лечение	1	57	98,3%
	Overall Percentage (Суммарный показатель)				94,7%

Из таблицы можно сделать вывод о том, что из общего числа с эффективным лечением, равным 58 случаям, тестом были признаны таковыми только 57, и только 1 был определен как «ложноотрицательный» результат. Из числа случаев с неэффективным лечением, равным 18, неэффективное лечение признано тестом в 15 случаях, а 3 – как «ложноположительный» результат. В общем, правильно распознаны 72 случая из 76, что составляет 94,7%.

Таким образом, процент правильного прогноза достигает 94,7%, в результате чего данную модель можно использовать для прогнозирования вероятности эффективного лечения АтД при беременности комбинацией эомолента и топического противозудного средства.

Использование расчетов, согласно математической модели, в практическом здравоохранении требует затраты времени, поэтому для удобства врачей – клиницистов была разработана программа на базе электронных таблиц Excel (Microsoft Office), которая позволяет автоматически рассчитать вероятность эффективного лечения АтД при беременности комбинацией эомолента и топического противозудного средства при первом визите/постановке диагноза после внесения индивидуальных показателей пациентов.

Клинические примеры:

Пример 1.

Беременная М, 23 года, 26 недель беременности, жалобы на высыпания на коже, кожный зуд различной интенсивности, сопровождающийся бессонницей.

Из анамнеза: вышеперечисленные жалобы беспокоят с 12 недель, аллергоанамнез отягощен, дебют АтД в детском возрасте (2 года), отмечает до 2-х обострений в год, преимущественно в весенний и осенний периоды. Беременность – 1, без особенностей.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожный покров обычной окраски, отмечаются эритематозные высыпания в области лица, груди, живота, спины, верхних конечностей, бедер.

Индекс SCORAD = 52,9 баллов (тяжелая степень тяжести).

Шкала тревоги Бека = 18 баллов.

Шкала зуда 5 D = 25 баллов.

ДИКЖ = 25 баллов.

Диагноз: Атопический дерматит, тяжелая степень тяжести, обострение.

Проведено обследование, в результате которого получены следующие показатели: уровень FLG в сыворотке крови – 19,72 нг/мл, уровень SP в сыворотке крови –121,64 пг/мл, уровень IL-31 в сыворотке крови –254,88 пг/мл, уровень IL-33 в сыворотке крови –9,59 пг/мл.

$$y = 12,293 - 0,138 \cdot 52,9 - 0,468 \cdot 19,72 - 0,008 \cdot 254,88 = -6,25$$

$$p=0,002.$$

Выявлен неблагоприятный прогноз эффективности лечения данной пациентки комбинацией эмолента и топического противозудного средства.

Пример 2.

Беременная М, 24 года, 19 недель беременности, жалобы на высыпания на коже тыльной поверхности ладоней, предплечий, плеч, груди, живота, бедер, спины, сопровождающийся кожным зудом.

Из анамнеза: вышеперечисленные жалобы беспокоят с 15 недель, аллергоанамнез не отягощен, АД впервые выявлен. Беременность – 1, без особенностей.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожный покров обычной окраски, отмечаются экзематозные высыпания в области тыльной поверхности ладоней, предплечий, плеч, живота, груди, спины, бедер.

Индекс SCORAD = 51,3 балла (тяжелая степень тяжести).

Шкала тревоги Бека = 10 баллов.

Шкала зуда 5 D = 25 баллов.

ДИКЖ = 20 баллов.

Диагноз: Атопический дерматит, тяжелая степень тяжести, обострение.

Проведено обследование, в результате которого получены следующие показатели: уровень FLG в сыворотке крови – 7,3 нг/мл, уровень SP в сыворотке крови –122,83 пг/мл, уровень IL-31 в сыворотке крови –29,06 пг/мл, уровень IL-33 в сыворотке крови –9,5 пг/мл.

$$y = 12,293 - 0,138 \cdot 51,3 - 0,468 \cdot 7,3 - 0,008 \cdot 29,06 = 1,6$$

$$p = 0,83.$$

Выявлен благоприятный прогноз эффективности лечения данной пациентки комбинацией эмолента и топического противозудного средства. Пациентке рекомендовано использование комбинации эмолента и топического противозудного средства.

Пример 3.

Беременная К, 30 лет, 15 недель беременности, жалобы на высыпания в области предплечий, плеч, тыльной поверхности ладоней, кожный зуд.

Из анамнеза: вышеперечисленные жалобы беспокоят с 14 недель, аллергоанамнез отягощен, дебют АД в детском возрасте, обострение АД 1–2 раза в год. Беременность – 2, без особенностей.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожный покров обычной окраски, отмечаются лихеноидные высыпания в области тыльной поверхности ладони, предплечий, плеч.

Индекс SCORAD = 26,2 балла (средняя степень тяжести).

Шкала тревоги Бека = 0 баллов.

Шкала зуда 5 D = 20 баллов.

ДИКЖ = 14 баллов.

Диагноз: Атопический дерматит, средняя степень тяжести, обострение.

Проведено обследование, в результате которого получены следующие показатели: уровень FLG в сыворотке крови – 9,34 нг/мл, уровень SP в сыворотке крови – 134,50 пг/мл, уровень IL-31 в сыворотке крови – 38,01 пг/мл, уровень IL-33 в сыворотке крови – 7,42 пг/мл.

$$y = 12,293 - 0,138 \cdot 26,2 - 0,468 \cdot 9,34 - 0,008 \cdot 38,01 = 3,99$$

$$p = 0,98.$$

Выявлен благоприятный прогноз эффективности лечения данной пациентки с использованием комбинации эмоленга и топического противозудного средства.

Пример 4.

Беременная Т, 36 лет, 35 недель беременности, жалобы на зуд и высыпания в области живота, груди, лица.

Из анамнеза: вышеперечисленные жалобы беспокоят с 34 недель, аллергоанамнез не отягощен, АД впервые выявлен. Беременность – 3, без особенностей.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожный покров обычной окраски, отмечаются высыпания в области лица, живота и груди.

Индекс SCORAD = 40,1 балла (средняя степень тяжести).

Шкала тревоги Бека = 0 баллов.

Шкала зуда 5 D = 18 баллов.

ДИКЖ = 16 баллов.

Диагноз: Атопический дерматит, средняя степень тяжести, обострение.

Проведено обследование, в результате которого получены следующие показатели: уровень FLG в сыворотке крови – 19,2 нг/мл, уровень SP в сыворотке крови – 136,75 пг/мл, уровень IL-31 в сыворотке крови – 96,01 пг/мл, уровень IL-33 в сыворотке крови – 12,55 пг/мл.

$$y = 12,293 - 0,138 \cdot 40,1 - 0,468 \cdot 19,2 - 0,008 \cdot 96,01 = -2,99$$

$$p = 0,05.$$

Выявлен неблагоприятный прогноз эффективности лечения комбинацией эмоленга и топического противозудного средства.

3.6.4. Алгоритм ведения и лечения беременных женщин с обострением атопического дерматита

Согласно полученной модели был разработан алгоритм ведения и лечения беременных женщин с обострением АД. Алгоритм ведения включает в себя несколько этапов (рисунок 7).

На первом этапе требуется общее клиническое обследование с определением степени тяжести по Индексу SCORAD (баллы), уровней FLG (нг/мл) и IL-31 в сыворотке крови (пг/мл).

Второй этап включает в себя определение вероятности эффективного лечения комбинацией эмоленга и топического противозудного средства по формуле. Если значение вероятности больше 0,5, то в качестве лечения назначается комбинация эмоленга и топического противозудного средства. Если

меньше 0,5, то использование только комбинации эмоленда и топического противозудного средства будет неэффективно.

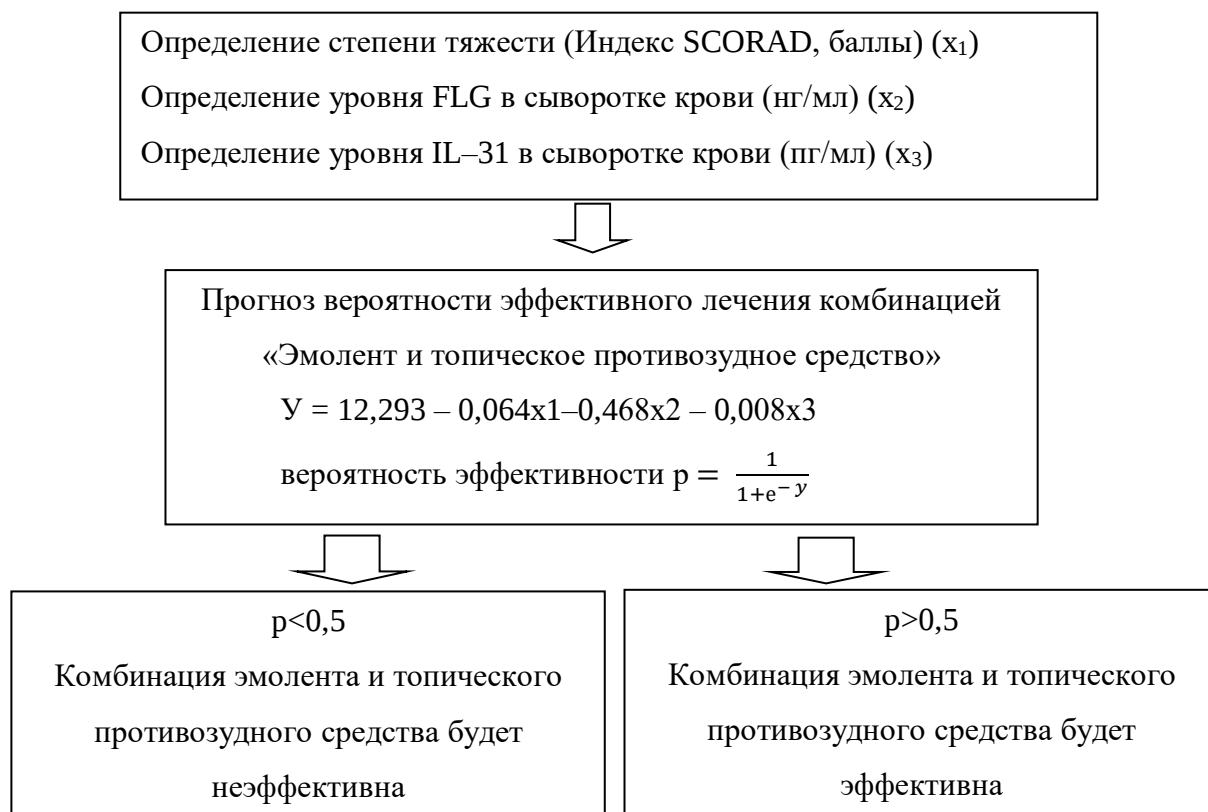


Рисунок 7 – Алгоритм ведения и лечения атопического дерматита при беременности

Разработанный алгоритм с использованием математической модели в практической деятельности врача способствует дифференцированному подходу к ведению и лечению беременных пациенток с АД, что позволяет исключить необоснованное назначение топических ГКС.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

АтД на сегодняшний день представляет собой глобальную проблему, поскольку клинические проявления дерматита существенно снижают качество жизни, доставляют неудобства пациентам, требуют тщательного лечения и затрат. Кроме того, неуклонно растет распространенность заболевания по всему миру. Показатели распространенности у взрослого населения достигают 8 % [113, 206]. В последние годы отмечается тенденция к росту числа больных среди женского населения, в том числе затрагивая беременность и послеродовый период [17, 32, 69, 70]. Тем не менее, исследований по АтД во время беременности проведено крайне мало.

Беременность признана периодом сложной перестройки организма, затрагивающим функционирование всех органов и систем, в том числе происходит изменение взаимодействий ряда систем, таких как иммунная, эндокринная, а также кожи. Около 50% всей кожной патологии, встречающейся при беременности, представлено АтД [216]. Столь высокий процент дерматитов является результатом совокупности механизмов измененного иммунного ответа, дисфункции кожного покрова, наследственной предрасположенности и влияния ряда триггерных факторов. Согласно данным литературы, на фоне беременности в более чем 50% случаев происходит ухудшение течения АтД [17].

Кроме того, беременные женщины представляют собой особую группу пациентов, которые имеют сложности в лечении различных заболеваний. Связана данная особенность с невозможностью использования большинства лекарственных препаратов у беременных женщин в виду неблагоприятных фармакологических эффектов на организм плода.

До сих пор лечение АтД в данной группе пациентов представляет трудности в связи с малоизученностью механизмов развития АтД на фоне гестации, а также отсутствием алгоритма ведения и лечения данных пациентов. Поэтому нами была предпринята попытка выявить особенности течения АтД на фоне беременности,

определить маркеры обострения АтД при беременности и применить у данной группы пациенток комбинированную наружную терапию эмолентом и топическим противозудным средством для купирования проявлений АтД и снижения необоснованного использования топических ГКС.

Полученные данные, в результате исследования, о течении АтД на фоне беременности не противоречат литературным данным [17, 59, 69]. Дебют АтД во время беременности был выявлен в 52,6 % случаев. В 25% случаев наступление беременности привело к развитию обострения АтД после длительной ремиссии. В группе небеременных женщин в 30,43% случаев дебют АтД приходился на послеродовой период, что подчеркивает важную роль беременности как предрасполагающего фактора для развития АтД. Манифестация АтД наблюдалась преимущественно в первом и втором триместрах беременности (82,9%) [27]. Вероятно, такое развитие обострения АтД на фоне беременности можно объяснить с позиции физиологической перестройки организма беременной женщины, включающей в себя переход на Th-2 тип иммунных ответов, повышение экспрессии ряда цитокинов и других возможных медиаторов воспаления под действием гормональных изменений [52, 59, 126, 197]. Кроме того, с наступлением беременности происходят изменения процессов пищеварения, возможна нейроэндокринная дисрегуляция, развитие дисфункции кожного барьера за счет нарушения метаболизма основных жирных кислот, что дополнительно способствует развитию обострения АтД. Немаловажное значение имеет и психоэмоциональная сфера беременной женщины, поскольку стресс является общепризнанным триггером АтД [45, 64, 220].

В ходе нашего исследования было зафиксировано по большей части среднетяжелое течение АтД как у беременных женщин (51,3%), так и у небеременных женщин (43,5%) ($p > 0,05$) [23, 27]. Похожие результаты были отмечены и рядом других российских авторов [17, 69]. Тяжелое течение АтД чаще наблюдалось в первом триместре беременности (10,5%). Подавляющее большинство пациенток с обострением АтД имели первую беременность (62,86%)

[31], что подчеркивает важную роль перестройки иммунной системы с началом первой гестации в жизни женщины.

Длительность обострения АТД на момент первого осмотра в группе беременных женщин составила 5 недель, что существенно не отличалось от показателей данного параметра у небеременных женщин 4,5 недель ($p > 0,05$) [29]. Следовательно, длительность обострения АТД не имеет отличительных особенностей при беременности.

Отягощенная наследственность по атопии является важным предрасполагающим фактором для развития АТД, однако в ходе исследования было выявлено, что при беременности только в 47,37% случаев имеется данная связь [27], что статистически значимо не отличается от данного показателя у небеременных женщин с АТД (69,57%) ($p > 0,05$).

Поскольку одним из важных триггеров АТД является психологический стресс, несомненный интерес представляла оценка уровня тревоги у беременных пациенток. Было выявлено, что у подавляющего большинства беременных женщин с АТД имеются тревожные симптомы (80,2%) [33], однако степень проявлений варьирует от незначительной до средней [27]. Беременные женщины с АТД имеют различия от небеременных женщин с АТД по среднему уровню тревоги и отсутствию тревожной симптоматики ($p < 0,05$). При беременности на фоне АТД уровень тревожных расстройств выше. Отсутствие тревоги в группе беременных женщин с АТД на 23,8% ниже, чем у небеременных женщин ($p < 0,05$). Средний уровень тревоги у беременных женщин с АТД на 24,2% выше, чем у небеременных женщин ($p < 0,05$). Таким образом, тревога и/или психологический стресс, не теряют свою актуальность в развитии АТД, что подтверждается результатами исследования.

Одним из мучительных симптомов, сопровождающих АТД, является кожный зуд. Беременные женщины и небеременные женщины с АТД в 100% случаев предъявляли жалобы на зуд различной интенсивности и локализации [27, 28]. По суммарной оценке, зуда статистически значимых различий между

группами выявлено не было ($p > 0,05$). Но было выявлено, что у беременных женщин кожный зуд интенсивнее на 29,1%, чем у небеременных женщин с АтД ($p < 0,05$). У небеременных женщин с АтД длительность кожного зуда на 29,5% ниже, чем у беременных женщин с АтД ($p < 0,05$). Таким образом, при наличии АтД во время беременности отмечается более длительный и интенсивный кожный зуд, чем у небеременных женщин с АтД ($p < 0,05$).

Есть данные о том, что в качестве основного медиатора зуда при АтД выступает SP [169]. Поскольку механизм развития кожного зуда, согласно данным литературы, находится под контролем IL-31 [217] и IL-33 [163], то наличие корреляционных связей между кожным зудом (шкала зуда 5D), SP, IL-31, IL-33 подтверждает наличие нейроиммунной составляющей в формировании и поддержании кожного зуда.

Так как большое значение имеет взаимодействие нервной и иммунной систем в патогенезе АтД, то несомненный интерес представляло изучение роли нейропептида SP в регуляции и поддержании воспалительного ответа в коже беременных женщин в период обострения АтД. У пациенток с АтД отмечено увеличение уровня SP по сравнению с группой небеременных пациенток без АтД, что свидетельствует о важной роли данного нейропептида в патогенезе АтД [29]. Полученные данные не противоречат литературным данным [150, 209]. Однако статистически значимого различия между группой беременных женщин с обострением АтД и небеременных женщин с обострением АтД выявлено не было ($p > 0,05$). Согласно полученным данным, можно сделать вывод, что происходящие при беременности изменения не оказывают влияния на уровень SP, что может быть связано с устойчивостью нейроиммунных взаимодействий к физиологической перестройке организма беременной женщины.

Непоследнюю роль играют IL-31 и IL-33 в патогенезе АтД, в том числе и при беременности. У беременных женщин с АтД отмечено значимое повышение уровня IL-31 (28,98 пг/мл) [29, 34]. В доступной нам научной литературе

подобных исследований описано не было, однако имеются данные о наличии высоких уровней IL-31 у пациентов с АтД [114].

Уровень IL-31 у беременных женщин с АтД в 3,4 раза выше, чем у небеременных женщин с АтД. Полученные данные можно объяснить наличием перестройки иммунной системы с началом беременности, которая оказывает влияние на выработку IL-31 при АтД. Кроме того, уровень IL-31 у беременных женщин с АтД находится в зависимости от степени тяжести (коэффициент Спирмена $R = 0,716$, $p=0,001$) [29, 34]. Полученная корреляция степени тяжести и уровня данного цитокина согласуется с данными научной литературы [114].

В результате исследования выявлено наличие умеренной корреляционной связи между гиперпродукцией IL-31 и уровнем FLG у беременных женщин с АтД (коэффициент Спирмена $R = 0,675$, $p=0,001$). В публикациях зарубежных авторов была обнаружена корреляция данных показателей [262], но определение уровней FLG и IL-31 у беременных женщин с АтД ранее не проводилось. Поскольку известно, что повышенная продукция IL-31 влияет на дифференцировку кератиноцитов, то можно предположить, что одной из причин развития дисфункции кожного барьера является негативное воздействие IL-31. Однако это не исключает взаимного влияния измененных уровней FLG и IL-31 в патогенезе АтД и развитии кожного зуда.

Наличие сильной корреляционной связи между уровнем IL-31 и выраженностью кожного зуда (коэффициент Спирмена $R=0,843$, $p=0,001$), свидетельствует о значимой роли данного цитокина в патогенезе АтД при беременности, что не противоречит результатам других исследований [217].

Можно предположить, что IL-31 запускает механизмы образования кожного зуда, зуд, в свою очередь, способствует механическому воздействию (расчесы) на кожный покров, в результате чего усугубляются процессы образования и распада FLG в роговом слое и ухудшается функционирование кожного барьера.

Кроме того, уровень IL-31 у беременных женщин с АтД находится в зависимости от IL-33 (коэффициент Спирмена $R = 0,713$, $p=0,001$) [29, 34], что

согласуется с данными зарубежной литературы [158, 163], тем не менее, у беременных женщин данное исследование было проведено впервые.

Однако статистически значимых различий уровней IL-33 у беременных и небеременных женщин с наличием обострения АтД выявлено не было ($p > 0,05$), следовательно, беременность не оказывает значимого влияния на продукцию данного цитокина.

Отмечено наличие корреляции IL-33 и выраженности кожного зуда (коэффициент Спирмена $R = 0,625$, $p = 0,001$), степени тяжести (коэффициент Спирмена $R = 0,580$, $p = 0,001$). Согласно полученным данным, IL-33 принимает важное участие в патогенезе АтД, в том числе и при беременности, что не противоречит данным литературы [163].

Одной из составляющих кожного воспалительного процесса при АтД является дисфункция кожного покрова. Дисфункция кожного барьера, как правило, связанная с наличием дефектов защитных белков кожи, способствует нарушению дифференцировки кератиноцитов, дефектам плотных контактов между эпидермальными клетками, увеличению потери влаги, влекущее за собой нарушение гомеостаза и формированием повышенной восприимчивости к ряду аллергенов и патогенов [48, 79]. Одним из значимых белков кожных покровов является FLG. Изучение роли белка FLG в патогенезе АтД во время беременности представляет большой интерес, так как ключевым звеном для развития АтД рассматривается комбинация измененного иммунного ответа и дисфункция кожного барьера, а причиной дисфункции кожного барьера является снижение экспрессии защитного белка, FLG. При развитии обострения АтД на фоне беременности отмечено статистически значимое повышение уровня FLG в сыворотке крови (9,72 нг/мл), чем в группах сравнения ($p < 0,05$) [23, 33, 77]. Уровень FLG у беременных женщин с АтД в 1,4 раза выше, чем у небеременных женщин с АтД. Возможно, при беременности кожные покровы претерпевают ряд изменений, которые способствуют развитию дисфункции кожного покрова и

формированию предрасположенности к развитию воспалительных процессов в коже.

Полученные результаты можно объяснить наличием последовательных изменений в экспрессии и локализации FLG. Предшественником FLG является профилаггрин, который на ранних этапах дифференцировки кератиноцитов способен свободно проникать в цитоплазму путем диффузии. В результате протеолиза и дефосфолирования профилаггрина увеличивается экспрессия FLG. Однако при достижении локальной концентрации, необходимой для образования кератогиалиновых гранул диффузия профилаггрина снижается. Накопление мономера FLG в кератиноцитах в большом количестве приводит к преждевременной гибели клеток. Для поддержания «безопасного» внутриклеточного уровня FLG существует защитный механизм в результате которого происходит захват FLG внеклеточными везикулами – экзосомами и транспорт в сыворотку крови. Согласно данным литературы относительное содержание в везикулах остается неизменным, но у пациентов с АтД отмечается увеличение содержания экзосом с FLG [135, 77].

Кроме того, полученные результаты исследования FLG в сыворотке крови не противоречат результатам зарубежных исследований [135, 141, 190], в которых также у пациентов с АтД отмечались более высокие уровни FLG в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой.

FLG выполняет ряд функций, способствующих формированию и поддержанию защитного барьера кожи. Производные белка FLG, такие как, пирролидонкарболовая и транс – уроканиновая кислота, а также гистидин, глютамин и аргинин, являясь составляющими NMF, участвуют в поддержании гомеостаза кожи и препятствуют развитию сухости кожи. Известно, что у пациентов с АтД при сниженной экспрессии белка FLG имеется истончение или отсутствие слоя зернистых клеток [164]. Результатом нарушения функции кожного барьера у пациенток с АтД является появление сухости и шелушения кожи, что также было отмечено и в ходе нашего исследования [35].

Поскольку на уровень FLG может оказывать влияние ряд факторов, то полученные в результате исследования взаимосвязи подтверждают важность нормального функционирования кожного покрова. Наличие корреляции между уровнем FLG и степенью тяжести (коэффициент Спирмена $R = 0,653$, $p=0,001$) свидетельствует о том, что изменения в механизмах образования и распада FLG способствуют утяжелению течения АтД. Однако и течение АтД может усугублять уже имеющуюся дисфункцию кожного покрова и выработку и/или распада FLG в кожном покрове. Так как в результате исследования, была получена умеренная корреляционная связь между уровнем FLG в сыворотке крови и уровнем кожного зуда (коэффициент Спирмена $R = 0,650$, $p=0,001$), то можно предположить, что прогрессирование кожного зуда способствует дисфункции кожного барьера и нарушению процессов образования и распада FLG. Таким образом, можно отметить, что дисфункция эпидермального барьера, сопровождающаяся повышением уровня защитного белка FLG в сыворотке крови, играет важную роль в механизмах формирования кожного воспалительного процесса при беременности.

В результате исследования было выявлено, что на течение АтД оказывает влияние IL-31, IL-33, FLG, тревога и, в меньшей степени, SP. Полученный комплекс биомаркеров может быть использован для улучшения диагностических мероприятий при АтД во время беременности и дальнейшее изучение может способствовать разработке способа прогнозирования течения АтД при беременности. Тем не менее, особо важными показателями при АтД во время беременности являются IL-31 и FLG.

Для лечения беременных пациенток с обострением АтД была использована комбинация эолента и топического противозудного средства. Данная комбинация была применена впервые у беременных женщин. Эоленты и топические противозудные средства не запрещены к использованию при беременности. Эффективность лечения оценивалась по истечению 28 – 30 дней. Был отмечен регресс заболевания и улучшение состояния кожного покрова [35].

После проведенного курса лечения отмечен не только регресс клинических проявлений, но также улучшение качества жизни, нормализация сна и снижение ДИКЖ (100%). Снижение уровня тревоги у беременных женщин после лечения, вероятнее всего, связано с улучшением клинической картины и, как следствием, отсутствием угнетающего действия дерматита.

Среди изменений лабораторных показателей на фоне лечения комбинацией эмоленда и топического противозудного средства, можно отметить значительные колебания уровня FLG [23]. Несомненный интерес представляет снижение уровня FLG в сыворотке крови на 28 – 30 дни по сравнению с началом обострения АтД. Вероятнее всего, комбинация средств положительно влияет на процессы регенерации эпидермиса и способствует нормализации процессов образования FLG, а также распада на ряд аминокислот, которые входят в состав NMF, тем самым снижая сухость кожного покрова. Следовательно, снижение свободных белковых молекул FLG в крови может быть связано с усилением процессов распада FLG в роговом слое. Таким образом, комбинация эмоленда и топического противозудного средства является эффективной при лечении АтД на фоне беременности, так как способствует улучшению состояния кожного покрова и его защитных свойств.

Неоднозначными получились результаты уровня SP после лечения комбинацией эмоленда и топического противозудного средства, поскольку статистически значимых изменений выявлено не было [29]. Таким образом, отсутствие динамики данного показателя свидетельствует о неэффективности наружной терапии в отношении данного нейропептида, что в свою очередь подтверждает наличие сложных нейроиммунных механизмов в патогенезе АтД при беременности.

Поскольку комбинация эмоленда и топического противозудного средства показала свою эффективность в отношении купирования кожного зуда, то немаловажно было оценить изменение профиля цитокинов, ответственного за механизм формирования зуда. Так полученные результаты снижения уровней IL-

31 и IL-33, совместно с регрессом клинических проявлений зуда, после проведенного лечения свидетельствуют о положительном влиянии используемой комбинации в группе беременных женщин [29].

Таким образом, отличительной особенностью течения АтД на фоне беременности является выраженный кожный зуд, нарушение психоэмоционального состояния с проявлением тревоги, повышением уровня IL-31 и FLG в сыворотке крови.

Разработанная математическая модель прогнозирования эффективности лечения комбинацией эомолента и топического противозудного средства у беременных женщин с АтД легла в основу алгоритма по ведению и лечению данной группы пациенток. Комбинация эомолента и топического противозудного средства показала свою эффективность не только в отношении снижения клинических проявлений и, соответственно, уменьшения степени тяжести, а также в отношении изменения уровня IL-31, ответственного за зуд и воспаление, и уровня FLG, как показателя дисфункции кожного барьера. Индекс SCORAD, уровни FLG и IL-31 в сыворотке крови можно рассматривать как маркеры эффективности лечения АтД при беременности комбинацией эомолента и топического противозудного средства. Учитывая, высокую эффективность данной комбинации в лечении АтД при беременности, беременным женщинам с АтД показано использование комбинации эомолента и топического противозудного средства. Использование данной комбинации безопасно для применения у беременных женщин, поскольку за время наблюдения не было выявлено негативного влияния на течение беременности и развитие плода. Однако при прогнозировании неэффективности наружной терапии с использованием комбинации эомолента и топического противозудного средства необходимо корректировать схему лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенной работе были изучены и выделены иммунопатогенетические маркеры обострения АтД при беременности. Впервые проведено отечественное исследование уровня FLG в сыворотке крови у беременных женщин с обострением АтД. Впервые определена роль и взаимосвязь FLG и цитокинов (IL-31, IL-33) при обострении АтД во время беременности. Проведена оценка эффективности и безопасности применения комбинированного лечения эмоментом и топического противозудного средства. Разработана модель прогнозирования эффективности терапии комбинацией эмомента и топического противозудного средства, в связи с чем, удалось персонализировать подход к лечению АтД у беременных. Терапия комбинацией эмомента и топического противозудного средства безопасна и патогенетически обоснована.

ВЫВОДЫ

1. АтД на фоне беременности характеризуется более длительным и интенсивным кожным зудом по сравнению с небеременными женщинами с АтД. Показатель тревоги у беременных женщин с АтД выше, чем у небеременных женщин с АтД.

2. Обострение АтД на фоне беременности сопровождается повышением уровня IL-31 в сыворотке крови, что в 3,4 раза выше, чем у небеременных женщин с АтД. Концентрация FLG в сыворотке крови у беременных женщин с АтД в 1,4 раза выше по сравнению с небеременными женщинами с АтД. Уровень SP и IL-33 у беременных и небеременных женщин с АтД не различается.

3. Определена прямая сильная корреляционная связь концентрации IL-31 в сыворотке крови с индексом SCORAD, уровнем IL-33 в сыворотке крови и выраженностью кожного зуда. Выявлена прямая умеренная корреляционная связь показателя FLG в сыворотке крови с уровнем IL-31 и IL-33 в сыворотке крови, индексом SCORAD и кожным зудом, показателем IL-33 в сыворотке крови с индексом SCORAD.

4. Применение комбинации эмоленга (комплекс натуральных масел, церамиды, фитостеролы мочевины, молочная кислота, витамин Е) и топического противозудного средства (полидоканол и синтетический танин) является эффективной и безопасной тактикой лечения АтД во время беременности. Эффективность комбинированной терапии выявлена в 76,3% случаев, что выражалось в снижении индекса SCORAD, кожного зуда, ДИКЖ, уровня тревоги, концентрации FLG и IL-31 в сыворотке крови.

5. Разработана модель прогнозирования эффективности терапии комплексом эмоленга (комплекс натуральных масел, церамиды, фитостеролы мочевины, молочная кислота, витамин Е) и топического противозудного средства (полидоканол и синтетический танин) у беременных женщин с АтД. На основании данной модели предложен алгоритм ведения и лечения беременных

женщин с АтД с учетом установленных наиболее значимых маркеров (индекс SCORAD, FLG, IL-31).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью оптимизации терапии АтД у беременных женщин целесообразно включение в алгоритм обследования определение индекса SCORAD и уровней FLG и IL-31 в сыворотке крови.

2. Беременным женщинам с обострением АтД, учитывая эффективность и хороший профиль безопасности, рекомендовано комбинированное использование эомолента и топического противозудного средства для купирования клинических проявлений заболевания. Женщинам из группы высокого риска по развитию обострения АтД при беременности показано применение наружной увлажняющей терапии для профилактики обострения и снижения вероятности развития тяжелой степени АтД при беременности.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение механизмов развития АтД при беременности имеет перспективу дальнейшего развития. Необходимо совершенствовать диагностику АтД при беременности для персонализации терапии. Определение биомаркеров АтД во время беременности позволит разработать комплекс индивидуальных терапевтических воздействий, в том числе и на доклинической стадии. Кроме того, не изучена роль генетических предикторов в формировании кожного воспалительного процесса при беременности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АМП – антимикробные пептиды
- АтД – атопический дерматит
- ГГНС – сеть гипоталамус – гипофиз – надпочечники
- ГЗК – ганглии задних корешков
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни
- ДК – дендритные клетки
- ЖКТ – желудочно – кишечный тракт
- ПИБФ – прогестерон – индуцированный блокирующий фактор
- ЦНС – центральная нервная система
- CD – cluster of differentiation (кластер дифференцировки)
- FLG – filaggrin (филаггрин)
- HLA – Human Leukocyte Antigens (система тканевой совместимости человека)
- IFN γ – interferon gamma (интерферон гамма)
- Ig – immunoglobulin (иммуноглобулин)
- IL – interleukin (интерлейкин)
- IL1RAcP – interleukin – 1 receptor accessory protein (вспомогательный белок рецептора интерлейкина 1)
- ILC2 – Group 2 innate lymphoid cells (врожденные лимфоидные клетки 2 группы)
- NK – Natural Killer cells (клетки – киллеры)
- NMF – Natural Moisturizing Factor (натуральный увлажняющий фактор)
- Pam3Cys – SK4 – synthetic triacylated lipopeptide (синтетический бактериальный липопроtein)
- R – receptor (рецептор)
- SCORAD – Scoring Atopic Dermatitis (оценка атопического дерматита)
- SP – substance P (вещество P)

ST – stimulating factor (стимулирующий фактор роста)

TGF – transforming growth factor (трансформирующий фактор роста)

Th – helper T – cells (Т – хелперы)

TiR – toll – interleukin – 1 receptor (толл – подобный рецептор интерлейкина)

TLR – toll – like receptor (толл – подобные рецепторы)

TNF – tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство: национальное руководство/ Э. К. Айламазян, В. Н. Серов, В. Е. Радзинский [и др.]. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2015. – 704 с. - ISBN 978-5-9704-3215-0. – Текст: непосредственный.
2. Аленькина, А.Б. Дерматозы у беременных: специальность 14.00.11 – кожные и венерические болезни: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Аленькина Анна Борисовна; ФГУ Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт. – Москва, 2006. – 19 с.
3. Альбанова, В.И. Атопический дерматит / В.И.Альбанова, А.Н. Пампура. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2020. – 144 с. - ISBN 978-5-9704-5640-8. – Текст: непосредственный.
4. Апчел, В.Я. Стресс и стрессоустойчивость человека/ В.Я. Апчел, В.Н. Цыган; – СПб.: ВМА, 1999. – 85 с. – ISBN: 5-7032-0045-8. – Текст: непосредственный.
5. Аравийская, Е. Р. Сухость кожи. Причины возникновения. Принципы коррекции / Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский // Журнал дерматовенерологии и косметологии. – 2002. – № 1. – С. 23-25.
6. Арсюхин, Н.А. Опыт применения шкал Бека и Спилбергера у амбулаторных пациентов невролога / Н.А. Арсюхин // Евразийский научный журнал. – 2019. – №4. – С. 144-145.
7. Атопический дерматит у детей: фокус на степень тяжести заболевания по шкале SCORAD / Т.В. Соколова, А.И. Кафарова, Л.А.Панченко, В.А. Смирнова // Вестник Медицинского института непрерывного образования. – 2022. – № 4. – С. 8-12.
8. Атопический дерматит. Клинические рекомендации / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Союз педиатров России.

Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов. 2023. – 69 с. – URL: https://raaci.ru/dat/pdf/project_AtD.pdf (дата обращения: 20.05.2024)

9. Баврина, А. П. Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе медико–биологических данных / А.П. Баврина // Медицинский альманах. – 2021. – № 1 (66). – С. 64-73.

10. Брагина, Е.Ю. Генетика синтропии «атопический марш»/ Е.Ю. Брагина, М.Б. Фрейдин, В.П. Пузырев // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – №40 (5). – С.4-17.

11. Брагина, Е. Е. Филагрин и кератины в формировании защитного барьера. Обзор / Е.Е.Брагина // Пластическая хирургия и косметология. – 2011. – № 4. – С. 651-660.

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. – № 63(1). – С. 28-33.

13. Галыня, А.С. Цитокиновый профиль сыворотки крови женщин с привычным невынашиванием беременности / А.С. Галыня, Л.В. Матвеева, Г.В. Фоминова // Огарёв–Online. – 2023. – № 3 (188). – С. 9.

14. ГОСТ Р 59778–2021. Нац. стандарт Российской Федерации: утвержден и введен в действие Приказом Росстандарта от 21.10.2021 № 1212–ст: введен впервые: дата введения 2022-04-01. (Процедуры взятия проб венозной и капиллярной крови для лабораторных исследований). URL: https://mos-medsestra.ru/biblioteka/gost/2_5422660334508840711.pdf (дата обращения: 22.05.2024)

15. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В.Фадеев – М.: Литтерра, 2015. – 416 с. – ISBN 978-5-4235-0159-4. – Текст: непосредственный.

16. Довжикова, И.В. Кортизол при беременности (обзор литературы) / И.В. Довжикова// Acta Biomedica Scientifica. – 2010. – № 6 (1). – С. 226-229.

17. Домбровская, Д. К. Атопический дерматит и беременность / Д.К. Домбровская, Э.В.Кравченко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – № 5. – С. 112-114.
18. Домбровская, Д.К. Течение атопического дерматита и состояние кожного барьера у беременных: специальность 14.01.10 «кожные и венерические болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Домбровская Дарья Константиновна; ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2013. – 16 с.
19. Дрожжина, М.Б. Иммунный ответ при атопическом дерматите. Основные патогенетические механизмы и корреляции стадийности в возрастном аспекте. Взаимосвязь с системными процессами дерматологического и недерматологического профиля / М.Б. Дрожжина, Е.В. Сулова // Медицинская иммунология. – 2021. – № 23(2). – С. 237-244.
20. Жильцова, Е.Е. Роль иммунологических нарушений в развитии атопического дерматита / Е.Е. Жильцова, Л.Р. Чахоян // Research'n Practical Medicine Journal. – 2018. – №5(1). – С. 45-51.
21. Зуева, М. И. Некоторые генетические аспекты аллергодерматозов на примере анализа мутаций R501X и 2282del4 гена FLG / М.И. Зуева, Н.Н. Иванова // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2012. – № 1. – С.104-106.
22. Иванов, О.Л. Атопический дерматит: современные представления / О.Л. Иванов, А.Н. Львов, А.В. Миченко // Русский медицинский журнал. – 2007. – №19. – С. 1362.
23. Изучение роли филаггрина в патогенезе атопического дерматита при беременности / Ю. А. Кандрашкина, Е. А. Орлова, О. А. Левашова [и др.]// Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 1(133). – С. 45-50.

24. Иммуные механизмы атопического дерматита и новые подходы к таргетной биологической терапии / Н.Н. Потекаев, Г.П. Терещенко, Р.А. Ханферьян, А.П. Савастенко // Медицинский совет. – 2022. – № 16 (3). – С. 130-136.

25. Кандрашкина, Ю.А. Изучение роли кортизола в патогенезе атопического дерматита при беременности / Ю.А. Кандрашкина, Е.А. Орлова, Е.М. Костина // Медицинский совет. – 2024. – №18(2). – С.28-32.

26. Кандрашкина, Ю.А. Клинико – эпидемиологическая характеристика атопического дерматита у беременных женщин Пензы и Пензенской области / Ю.А. Кандрашкина, Е.А. Орлова, Е.С. Вишнякова – Текст: непосредственный // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных: Материалы XX Межрегиональной научно – практической конференции, Пенза, 19 сентября 2020 года. – Пенза: Ассоциация врачей первичного звена СИРАНО, 2020. – С. 152-155.

27. Кандрашкина, Ю. А. Клиническая характеристика течения атопического дерматита при беременности / Ю. А. Кандрашкина, Е. А. Орлова, А. Ф. Штах // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 6. – С. 210-215.

28. Кандрашкина, Ю. А. Кожный зуд как основной симптом атопического дерматита при беременности / Ю. А. Кандрашкина, Е. А. Орлова. – Текст: непосредственный // Advances in Science and Technology: Сборник статей XXXVII международной научно – практической конференции, Москва, 15 июня 2021 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Актуальность. РФ", 2021. – С. 34-35.

29. Кандрашкина, Ю. А. Нейроиммунные изменения при атопическом дерматите во время беременности / Ю. А. Кандрашкина, Е. А. Орлова // Молекулярная медицина. – 2022. – Т. 20. – № 3. – С. 41-46.

30. Кандрашкина, Ю. А. Нейроиммунные механизмы зуда при атопическом дерматите / Ю. А. Кандрашкина, Е. А. Орлова, А. А. Прибытков // Медицинский алфавит. – 2021. – № 41. – С. 12-16.

31. Кандрашкина, Ю.А. Некоторые особенности течения атопического дерматита у беременных женщин / Ю.А. Кандрашкина, Е.А. Орлова – Текст: непосредственный // 14 – й Международный форум дерматовенерологов и косметологов 17 – 19 марта 2021: сборник тезисов. – С. 37 -38.

32. Кандрашкина, Ю.А. Оценка уровня филагтрина при атопическом дерматите у беременных женщин / Ю.А. Кандрашкина, Е.А. Орлова. – Текст: непосредственный // «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных», приуроченной к 45 – летию ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России: Материалы XXII Межрегиональной научно – практической конференции с международным участием. М.: Типография «Профессионал». – 2022. – С. 160-162.

33. Кандрашкина, Ю. А. Психозмоциональное состояние и уровень филагтрина при атопическом дерматите у беременных женщин / Ю. А. Кандрашкина, Е. А. Орлова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2022. – № 2. – С. 55-57.

34. Кандрашкина, Ю.А. Роль интерлейкинов 31 и 33 в патогенетических механизмах атопического дерматита при беременности / Ю.А. Кандрашкина, Е.А. Орлова, А.Ф. Штах // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2023. – №2. – С. 36-39.

35. Кандрашкина, Ю.А. Эффективность применения комбинации эмоленов и топических противозудных средств при обострении атопического дерматита / Ю.А. Кандрашкина, Е.А. Орлова. – Текст: непосредственный // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных: материалы XXI Межрегиональной научно – практической конференции, Пенза, 30 сентября 2021 года. – Пенза: Тритон, 2022. – С. 145-148.

36. Каширская, Е.Н. Атопический дерматит и беременность: Особенности клиники, гормонально – метаболической перестройки, тактика ведения беременных как первичная профилактика атопического дерматита у детей: специальность: 14.00.11 «Кожные и венерические болезни», 14.00.01

«Акушерство и гинекология» / Каширская Елена Никовна; Уральская государственная медицинская академия. – Екатеринбург, 1998. – 23 с.

37. Клиническая характеристика атопического дерматита у детей в условиях жаркого климата Узбекистана/ Ш.З.Мавлянова, Ш.Н. Мирзакулова, А.И. Исмогилов [и др.]// *Juvenis scientia*. – 2022. – № 8(3). – С.22-30.

38. Клиническое значение мутаций гена FLG у детей с атопическим дерматитом/ Е.Е. Варламов, М.К. Тагирова, Е.Г. Комова [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2015. – №60 (2). – С. 87-91.

39. Комова, Е.Г. Новый набор реагентов серии «РеалБест – Генетика» в оценке распространенности мутаций гена Филаггрина среди жителей Новосибирска и детей с атопическим дерматитом/ Е.Г.Комова// *Новости «Вектор – Бест»*. – 2014. – № 4. – С. 2-5.

40. Коробейникова, Э.А. Дерматозы беременных / Э.А. Коробейникова, М.В. Чучкова // *Здоровье, демография, экология финно – угорских народов*. – 2011. – № 2. – С. 25

41. Кочергин, Н.Г. Особенности кожной патологии при беременности/ Н.Г. Кочергин// *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2002. – №1(33). – С. 6.

42. Кошелева, И.В. Значение сывороточных уровней и генетических особенностей противовоспалительных цитокинов у больных атопическим дерматитом / И.В.Кошелева, А.Р. Хасанова, И.С. Белков // *Лечащий врач*. – 2019. – № 1. – С. 53-54.

43. Кытикова, О.Ю. Патофизиологические механизмы повреждающего действия цитомегаловирусной инфекции при беременности / О.Ю. Кытикова, Т.П. Новгородцева, К.К. Петрова // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2017. – № 66. – С. 98-107.

44. Лоншакова–Медведева, А.Ю. Оценка эффективности применения антимикотических препаратов при микогенной сенсibilизации у пациентов с

атопическим дерматитом / А.Ю. Лоншакова–Медведева // Доктор.Ру. – 2013. – №4(82). – С. 49-51.

45. Львов, А.Н. Особенности психосоматического статуса у больных atopическим дерматитом и пути их комплексной коррекции: специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Львов Андрей Николаевич. – Москва, 2001. – 27с.

46. Мальченко, Е.Е. Роль филагтрина в развитии хронических заболеваний кожи. Обзор литературы / Е.Е. Мальченко, О.Б. Немчанинова, В.Н.Максимов // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2015. – № 3. – С. 28.

47. Мачарадзе, Д.Ш. Атопический дерматит: новые цели терапии/ Д.Ш. Мачарадзе// Вопросы современной педиатрии. – 2014. – №4(13). – с 70-73.

48. Мигачева, Н.Б. Роль современных средств ухода за кожей в лечении и профилактике atopического дерматита / Н.Б.Мигачева // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 5. – С. 373-380.

49. Моисеева, И.В. Клинический опыт применения эмолентов в профилактике обострений хронических алергодерматозов у рабочих металлургического производства / И.В. Моисеева, Т.А. Бережнова // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – №24 (2). – С. 73-78.

50. Моисеева, И.В. Профилактика обострений алергодерматозов в условиях металлургического производства: клинический опыт применения эмолентов / И.В. Моисеева, О.В. Дорохина, Т.А. Бережнова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – № 12 (3).– С.146-152.

51. Монахов, К.Н. Опыт применения лоратадина у беременных с зудящими дерматозами / К.Н. Монахов, Н.А. Холодилова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 3. – С. 123-127.

52. Монахов, К.Н. Особенности ведения пациенток с обострением atopического дерматита на фоне беременности / К.Н. Монахов, Н.А. Холодилова // Фарматека. – 2018. – № 1. – С. 47-51.

53. Мутации гена филаггрина как фактор нарушения регуляции эпидермального барьера у детей / С. В. Левашева, Э.И. Эткина, Л.Л. Гурьева, [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – № 1. – С. 24-26.
54. Нефедова, Д.Д. Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы) / Д.Д. Нефедова, В.А. Линде, М.А. Левкович // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 4. – С. 16-21.
55. Орлова, Е. А. Нейроиммунные взаимодействия в патогенезе атопического дерматита: современное состояние проблемы / Е. А. Орлова, Ю. А. Кандрашкина, Е. М. Костина // Фарматека. – 2021. – Т. 28. – № 8. – С. 27-33.
56. Орлова, Е. А. Особенности лечения атопического дерматита при беременности / Е. А. Орлова, Ю. А. Кандрашкина, Е. М. Костина // Практическая аллергология. – 2022. – № 1. – С. 15-19.
57. Орлова, Е. А. Роль филаггрина в развитии атопического дерматита / Е. А. Орлова, Ю. А. Кандрашкина, Е. М. Костина // Практическая аллергология. – 2021. – № 2. – С. 96-100.
58. Переверзева, И.В. Клиническая эффективность комплексной терапии атопического дерматита с применением семакса / И.В. Переверзева, И.И. Бобынцев, Л.В. Силина // Человек и его здоровье. – 2008. – № 2. – С. 98-103.
59. Передкова, Е.В. Влияние беременности на течение аллергических заболеваний / Е.В. Передкова, О.В. Себекина // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – № 15 (37). – С. 18-26.
60. Повышение эффективности лечения детей с атопическим дерматитом в результате использования комплекса эмолиентов / А.В. Камаев, О.В. Трусова, У.А. Бутырина, И.В. Макарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – №64 (3). – С. 109-116.
61. Поздеев, О.П. Оценка влияния атопического дерматита на качество жизни пациента / О.П. Поздеев // Практическая медицина. – 2013. – № 1–4 (73). – С. 112-113.

62. Посисеева, Л. В. Иммунология ранних сроков беременности: подготовка эндометрия к имплантации (обзор литературы) / Л.В.Посисеева, М.С. Тулупова, Е.А. Калинина // Доктор.Ру. – 2013. – № 7–1 (85). – С. 74-78.
63. Психосоматические аспекты атопического дерматита/ Н. Потекаев, И. Данилин, И.Корсунская, [и др.]/Врач. – 2018. – № 29 (2). – С. 16-20.
64. Раева, Т.В. Психические расстройства в дерматологической клинике (клинико–патогенетические, социально–психологические и реабилитационные аспекты): специальность 14.00.18 «Психиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Раева Татьяна Викторовна; ГУ "Научно-исследовательский институт психического здоровья Томского научного центра Сибирского отделения РАМН". - Томск. – 2006. – 48с.
65. Ремиш, Е.С. Исследование психологических аспектов психогенного переедания / Е.С. Ремиш, С.В. Рыбников // Столыпинский вестник. – 2023. – № 5 (1). – С.163-175.
66. Репина, М.А. Прогестерон и беременность / М.А.Репина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 3. – С. 130-135.
67. Роль мутаций гена филаггрина в патогенезе атопического дерматита / Л.Р.Пахнова, О.А.Башкина, М.М.Бен, [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – № 11(1). – С. 30-37.
68. Скрипкин, Ю.К. Кожные и венерические болезни (руководство для врачей) / Ю.К. Скрипкин (под ред.) // М.: Медицина, 1995. – Т. II. – С. 52-68.
69. Судуткина, Л. Н. Клинико – анамнестические аспекты атопического дерматита у беременных / Л.Н. Судуткина, В.В. Байтяков // Практическая медицина. – 2014. – № 8 (84). – С. 69-72.
70. Судуткина, Л.Н. Изменения содержания цитокинов крови у беременных 1 триместра с явлениями ограниченной формы атопического дерматита / Л.Н. Судуткина, Л.В. Матвеева, Л.М. Мосина // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 2. – С. 168-171.

71. Тактика ведения больных атопическим дерматитом в период беременности / Е. А. Орлова, О. П. Виноградова, Е. М. Костина, Ю. А. Кандрашкина // Лечащий врач. – 2021. – № 4. – С. 12-15.
72. Тамразова, О.Б. Ксероз кожи: симптом, синдром или болезнь? / О. Б. Тамразова // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – № 18 (2). – С. 193-202.
73. Тамразова, О.Б. Поражения кожи у детей с новой коронавирусной инфекцией COVID–19 / О.Б. Тамразова, А.С. Стадникова, Е.В. Рудикова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2021. – №25 (1). – С. 16-24.
74. Уровень IgE и IgG в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом / А.А. Чуслева, Т.В. Виноградова, В.С. Сухоруков, А.Н. Пампура // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – №57(5). – С. 100-103.
75. Уровень тревожности и дерматологический индекс качества жизни больных атопическим дерматитом / Е.В. Орлов, Л.И. Мостовая, П.Е. Коннов, А.А. Арсеньева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 17(3). – С. 48-51.
76. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – 2015г. – 40 с. – URL: https://www.ismos.ru/guidelines/doc/atopicheskij_dermatit.pdf (дата обращения: 23.05.2024).
77. Филаггрин как маркер обострения атопического дерматита при беременности / Ю.А. Кандрашкина, Е.А. Орлова, О.А. Левашова, Е.М. Костина // Фарматека. – 2024. – №1–2. – С.183-187.
78. Франц, А. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение / Пер. с англ. С. Могилевского/ А.Франц. – М.: Изд – во ЭКСМО – Пресс, 2002. – 352 С.

79. Фуникова, А. Атопический дерматит. Новые аспекты патогенеза, современные исследования. Критерии постановки диагноза / А. Фуникова // Косметолог. – 2013. – № 1. – С. 88-90.
80. Эффективность использования эмолентов в реабилитации больных атопическим дерматитом на местном бальнеологическом курорте «Черные воды» / М.В. Нгема, Д.В. Бородавкин, Д.В. Прохоров, [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2021. – №27(4). – С. 61-64.
81. Юсупова, Л. А. Современное состояние проблемы сухой кожи / Л. А. Юсупова, Н.И. Мингазетдинова // Лечащий врач. – 2014. – № 5. – С. 21-24.
82. A sensory neuron – expressed IL-31 receptor mediates T helper cell – dependent itch: involvement of TRPV1 and TRPA1 / F. Cevikbas, X. Wang, T. Akiyama [et al.] // J AllergyClinImmunol. – 2014. – № 133. – P. 448-460.
83. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1–week randomized, multicentre, double–blind, placebo–controlled, parallel–group study / M. Kawashima, T. Tango, T. Noguchi [et al.] // Br J Dermatol. – 2003. – №148. – P.1212-1221.
84. Agonists of proteinase–activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism / M. Steinhoff, N. Vergnolle, S.H. Young [et al.] // Nat Med. – 2000. – №6. – P.151-158.
85. Akdis, C.A. Review article Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology / C.A. Akdis // American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. PRACTALL Consensus report. Allergy. – 2006. – № 61. – P.969-987.
86. Albanesi, C. Keratinocytes in allergic skin diseases / C. Albanesi // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2010. – № 10 (5). – P. 452-456.
87. Allergen – induced production of IL-31 by canine Th2 cells and identification of immune, skin, and neuronal target cells / E.E. McCandless, C.A. Rugg, G.J. Fici [et al.] // VetImmunolImmunopathol. – 2014. – № 157. – P. 42-48.

88. Ambros – Rudolph, C.M. Dermatoses during pregnancy / C.M. Ambros – Rudolph // CME Dermatol. – 2008. – № 3. – P. 52-64.
89. Analysis of cytokine regulators inducing interferon production by mouse uterine natural killer cells / J.H. Zhang, H. He, A.M. Borzychowski [et al.] // Biol Reprod. – 2003. – № 69 (2). – P.404-411.
90. Angiogenesis induced by controlled release of neuropeptide substance P / H. Kohara, S.Tajima, M.Yamamoto [et al.] // Biomaterials. – 2010. – Vol.31. – №33. – P.8617-8625.
91. Arndt, J. Stress and atopic dermatitis / J. Arndt, N. Smith, F.Tausk // Curr Allergy Asthma Rep. – 2008. – Vol. 8. – № 4. – P.312-317.
92. Atopic dermatitis: triggering factors / M. A. Morren, B. Przybilla, M. Bamelis [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 1994. – № 31. – P. 467-473.
93. Atopische Dermatitis und psychischer Stress / U. Raap, T.Werfel, B. Jaeger, [et.al] // Ott//Hautarzt. – 2003. – Vol. 54. – № 10. – P.925 – 9.
94. Autonomic, neuroendocrine, and immune responses to psychological stress: the reactivity hypothesis/ J.T. Cacioppo, G.G. Berntson, W.B. Malarkey, [et al.]// Ann N Y Acad Sci. – 1998. – № 840. – P.664-673.
95. Azmitia, E.C. Serotonin neurons, neuroplasticity, and homeostasis of neural tissue / E.C.Azmitia // Neuropsychopharmacology. – 1999. – Vol. 21. – № 2. – P.33-45.
96. Balakirski, G. Atopic dermatitis and pregnancy / G. Balakirski, N. Novak // J Allergy Clin Immunol. – 2022. – Vol. 149. – №4. – P.1185-1194.
97. Bernerd, F. Successive alteration and recovery of epidermal differentiation and morphogenesis after specific UVB–damages in skin reconstructed in vitro / F. Bernerd, D. Asselineau // Dev Biol. – 1997 –№183(2). – P.123-138.
98. Beta2–agonists prevent Th1 development by selective inhibition of interleukin 12 / P. Panina–Bordignon, D. Mazzeo, P.D. Lucia, [et al.]// J Clin Invest. – 1997. – №100. – P.1513-1519.

99. Bieber, T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine / T. Bieber // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67. – № 12. – P. 1475-1482.
100. Birth month and risk of atopic dermatitis: a nationwide population – based study / C. L. Kuo, T. L. Chen, C. C. Liao [et al.] // *Allergy*. – 2016. – Vol. 71. – № 11. – P. 1626-1631.
101. Bouwstra, J.A. Structure of the skin barrier, in *Skin barrier*, edited by P.M. Elias, K.R. Feingold / J.A. Bouwstra, K. Pilgrim, M. Ponc // New York, Naylor and Francis. – 2006. – P. 65.
102. Brain, S.D. Interactions between the tachykinins and calcitonin gene–related peptide lead to the modulation of oedema formation and blood flow in rat skin / S.D. Brain, T.J. Williams // *British journal of pharmacology*. – 1989. – Vol. 97. – №1. – P.77-82.
103. Brunner, P.M. Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis / P.M. Brunner, D.Y.M. Leung, E. Guttman–Yassky // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2018. – № 120. – P. 34-41.
104. Buddenkotte, J. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases / J. Buddenkotte, M. Steinhoff // *Allergy*. – 2010. – №65. – P.805-821.
105. Cayrol, C. Interleukin–33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL–1 family / C. Cayrol, J.P. Girard // *Immunol. Rev*. – 2018. – №281. – P.154-168.
106. Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis /M.K. Oyoshi, R. He, L. Kumar [et al.] // *Adv Immunol*. – 2009. – Vol. 102. – № 1. – P. 135-226.
107. Chang, M.M. Amino–acid sequence of substance P / M.M.Chang, S.E. Leeman, H.D.Niall // *Nat New Biol*. – 1971. – №232. – P.86-87.
108. Changes in environmental humidity affect the water–holding property of the stratum corneum and its free amino acid content, and the expression of filaggrin in the epidermis of hairless mice / C. Katagiri, J. Sato, J. Nomura [et al.] // *J Dermatol Sci*. – 2003. – Vol. 31. – № 1. – P.29-35.

109. Characterization of the signaling capacities of the novel gp130 – like cytokine receptor /A. Dreuw, S. Radtke, S. Pflanz [et. al.] // J BiolChem. 2004. – № 279. – P.36112-36120.
110. Charman, C. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis / C. Charman, H. Williams // Clin Dermatol. – 2003. – № 21. – P. 193-200.
111. Chiang, C. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis / C. Chiang, L.F.Eichenfield // PediatrDermatol. – 2009. – Vol. 26. – № 3. – P. 273-278.
112. Clinical guidelines on management of atopic dermatitis in children / T.N. Leung, C.M. Chow, M.P. Chow [et al.] // Hong Kong J Paediatr (new series). – 2013. – №18. – P. 96-104.
113. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I.J / A.Wollenberg, S. Barbarot, T. Bieber [et al.] // Eur Acad Dermatol Venereol. – 2018. – Vol. 32. – № 5. – P.657-682.
114. Correlation between Interleukin 31 and Clinical Manifestations in Children with Atopic Dermatitis: An Observational Study / E. Duca, G.Sur, I. Armat [et al.] // Allergol. Et Immunopathol. – 2022. – № 50. – P. 75-79.
115. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress / A. Slominski, J. Wortsman, T. Luger [et al.] // Physiol. Rev. – 2000. – №80. – P. 979-1020.
116. Cutaneous T – cell lymphoma and pruritus: the expression of IL-31 and its receptors in the skin/ L.A. Nattkemper, M.E. Martinez – Escala, A.B. Gelman, [et al.]// ActaDermVenereol. – 2016. – № 96. – P. 894-898.
117. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression / M.D.Howell, B.E.Kim, P.Gao [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2009. – Vol. 124. – № 3-2. – P.7-12.
118. DaVeiga, S.P. Epidemiology of atopic dermatitis: a review / S.P. DaVeiga // Allergy Asthma Proc. – 2012. – Vol. 33. – № 3. – P. 227-234.

119. De Wied, D. The neuropeptide concept / D. De Wied // *ProgBrainRes.* – 1987. – № 72. – P. 93-108.
120. Decidual natural killer cytotoxicity decreased in normal pregnancy but not in anembryonic pregnancy and recurrent spontaneous abortion / K.H. Chao Y.S. Yang, H. N. Ho [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1995. – № 34. – P. 274-280.
121. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin / L. Pellerin, J. Henry, C.Y. Hsu [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2013. – Vol.131. – № 4. – P.1094-1102.
122. Dendritic cells activated by IFN – γ /STAT1 express IL-31 receptor and release proinflammatory mediators upon IL-31 treatment / J. Horejs – Hoeck, Schwarz H, S.Lamprecht [et al.] // *J Immunol.* – 2012. – № 188. – P. 5319-5326.
123. Dermatoses of pregnancy / M.M. Păunescu, V. Feier, M. Păunescu, [et al.]// *Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica. Adriat.* – 2008. – Vol. 17.– № 1. – P.4-11.
124. Devillers, A.C. Efficacy and safety of ‘wet-wrap’ dressings as an intervention treatment in children with severe and / or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature / A.C. Devillers, A.P. Oranje // *Br J Dermatol.* – 2006. – №154. – P. 579-585.
125. Distribution of IL-31 and its receptor expressing cells in skin of atopic dermatitis / A. Kato, E. Fujii, T. Watanabe [et al.] // *J DermatolSci.* – 2014. – № 74. – P. 229-235.
126. Distribution of Th1, Th2, and Th0 and the Th1/Th2 cell ratios in human peripheral and endometrial T cells / S. Saito, N. Tsukaguchi, T. Hasegawa [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* – 1999. – Vol. 42 . – № 4. – P.240-245.
127. Eccrine sweat contains IL – 1 α , IL – 1 β and IL-31 and activates epidermal keratinocytes as a danger signal / X. Dai, H.Okazaki, Y. Hanakawa [et al.] // *PLoS One.* 2013. – № 8. – P. e67666.
128. Eczema Herpeticum: Clinical and Pathophysiological Aspects / A. Damour, M. Garcia, J. Seneschal [et al.] // *Clinical reviews in allergy & immunology.* – 2020. – Vol. 59. – № 1. – P.1-18.

129. Elenkov, I.J. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance / I.J. Elenkov // *Ann N Y Acad Sci.* – 2004. – № 1024. – P.138-146.
130. Elenkov, I.J. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease / I.J.Elenkov // *Trends Endocrinol Metab.* – 1999. – №10. – P.359-368.
131. Elias, P.M. “Outside-to-inside” (and now back to “outside”) pathogenic mechanisms in atopic dermatitis / P.M. Elias, M. Steinhoff // *J Invest Dermatol.* – 2008. – №128. – P.1067-1070.
132. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis / M. Furue, K. Yamamura, M. Kido-Nakahara [et al.] // *Allergy.* – 2018. – №73. – P. 29-36.
133. ETFAD/EADV Eczema Task Force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis / U. Darsow, A. Wollenberg, D. Simon [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2010. – Vol. 24. – № 3. – P. 317-328.
134. Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy / S.D. Smith, C.E. Dunk, J.D. Aplin [et al.] // *Am J Pathol.* – 2009. – Vol. 174. – № 5. – P. 1959-1971.
135. Excess filaggrin in keratinocytes is removed by extracellular vesicles to prevent premature death and this mechanism can be hijacked by *Staphylococcus aureus* in a TLR2-dependent fashion / A. Kobiela, L. Hovhannisyan, P. Jurkowska [et al.]// *Journal of extracellular vesicles.* – 2023. – Vol. 12. – № 6. – P. e12335.
136. Expression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in common skin diseases: evidence of its association with stress-related disease activity / J.E.Kim, B.K. Cho, D.H. Cho [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2013. – Vol. 93. – № 4. – P.387-393.
137. Expression of serotonin receptors in allergic contact eczematous human skin / L. Lundeberg, H. El-Nour, S. Mohabbati // *Arch Dermatol Res.* – 2002. – №294. – P. 393-398.

138. Fatima, M. Prenatal stress and depression associated neuronal development in neonates / M. Fatima, S.Srivastav, A.C. Mondal // *Int J Dev Neurosci.* – 2017. – № 60. – P.1-7.
139. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease / A. Sandilands, C. Sutherland, A. Irvine [et al.] // *J. Cell. Sci.* – 2009. – № 122. – P. 1285-1294.
140. Filaggrin loss – of – function mutations are associated with early – onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age / C. Flohr, K. England, S.Radulovic [et al.] // *BrJ Dermatol.* – 2010. – Vol. 163. – №6. – P.1333-1336.
141. Filaggrin, major basic protein and leukotriene B4: Biomarkers for adult patients of bronchial asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis / A. Ghada, Z. Rasheed, R.H. Salama [et al.] // *Intractable & rare diseases research.* – 2018. – Vol.7. – № 4. –P. 264-270.
142. Foitzik, K. Prolactin and the skin: a dermatological perspective on an ancient pleiotropic peptide hormone / K. Foitzik, E.A. Langan, R. Paus // *J Invest Dermatol.* – 2009. – №129. – P.1071-1087.
143. Functional activity of serotonergic and melatonergic systems expressed in the skin / A. Slominski, A. Pisarchik, B. Zbytek [et al.] // *J Cell Physiol.* – 2003. – №196. – P.144-153.
144. Functional effects of interleukin 31 in human primary keratinocytes/ S. Kasraie, M. Niebuhr, K. Baumert [et al.] // *Allergy.* 2011. – № 66. – P. 845-852.
145. Geraghty, A.C. Glucocorticoid Regulation of Reproduction / A.C.Geraghty, D. Kaufer // *Adv Exp Med Biol.* – 2015. – № 872. – P.253-278.
146. Glaser, R. Stress–induced immune dysfunction: implications for health / R. Glaser, J.K.Kiecolt–Glaser // *Nat Rev Immunol.* – 2005. – №5. – P.243-251.
147. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) / J. Ring, A. Alomar, T. Bieber [et al.] // *Part I.J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2012. – Vol. 26. – № 8. – P.1045-1060.

148. Hakim–Rad, K. Mast cells: makers and breakers of allergic inflammation / K. Hakim–Rad, M. Metz, M. Maurer // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2009. – №9. – P.427-430.
149. Harris, V.R. Atopic dermatitis: the new frontier / V.R.Harris, A.J. Cooper // *Med J Aust.* – 2017. – Vol. 207. – № 8. – P. 351-356.
150. Hosokawa, C. Severity scores, itch scores, and plasma substance p levels in atopic dermatitis treated with standard topical therapy with oral olopatadine hydrochloride / C. Hosokawa, S. Takeuchi, M. Furue // *J Dermatol.* – 2009. – №36. – P. 185-190.
151. Human basophils are a source of – and are differentially activated by – IL-31/ U. Raap, M. Gehring, S. Kleiner, [et al.]// *Clin Exp Allergy.* – 2017. – Vol. 47. – № 4. – P.499-508.
152. Human IL-31 is induced by IL – 4 and promotes TH2 – driven inflammation / B. Stott, P. Lavender, S. Lehmann [et al.] // *J AllergyClinImmunol.* – 2013. – № 132. – P. 446-454.
153. Human Th2 but not Th9 cells release IL-31 in a STAT6/NF – κ B – dependent way / E. Maier, D. Werner, A. Duschl [et al.] // *J Immunol.* – 2014. – № 193. – P. 645-654.
154. Hypothalamus–pituitary–adrenal axis suppression by superpotent topical steroids / P. Walsh, J. Aeling, L. Huff [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 1993. – №29. – P. 501-503.
155. IL-31 induces chemotaxis, calcium mobilization, release of reactive oxygen species, and CCL26 in eosinophils, which are capable to release IL-31 / N. Kunsleben, U. Rüdrieh, M. Gehring [et al.] // *J InvestDermatol.* – 2015. – № 135. – P. 1908-1911.
156. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen – positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis /J. Bilsborough, D.Y. Leung, M. Maurer [et al.] // *J Allergy ClinImmunol.* – 2006. – Vol.117. – № 2. – P.418-425.

157. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation / E. Sonkoly, A. Muller, A.I. Lauerma [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2006. – № 117. – P.411-417.
158. IL-33/IL-31 Axis in Immune – Mediated and Allergic Diseases / G. Murdaca, M. Greco, A. Tonacci [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20. – № 23. – P. 5856.
159. IL–17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion / D. Gutowska–Owsiak, A.L. Schaupp, M. Salimi [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2012. – Vol. 21. – № 2. – P.104-110.
160. IL–25 induces both inflammation and skin barrier dysfunction in atopic dermatitis / M. Deleuran, M. Hvid, K. Kemp, [et.al] // *Chem Immunol Allergy.* – 2012. – №96. – P.45-49.
161. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models / C. Cornelissen, Y. Marquardt, K. Czaja [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* 2012. – Vol.129. – № 2. – P. 426-433.
162. IL-33/IL-31 Axis: A Potential Inflammatory Pathway / E. Di Salvo, E. Ventura–Spagnolo, M. Casciaro [et al.] // *Mediat. Inflamm.* – 2018. – № 2018. – P.1-8.
163. Imai, Y. Interleukin–33 in atopic dermatitis / Y. Imai // *J Dermatol Sci.* – 2019. – Vol. 96. – № 1. – P.2-7.
164. Increase in short – chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients / M. Janssens, J. van Smeden, G.S. Gooris [et al.] // *J Lipid Res.* – 2012. – № 53. – P. 2755-2766.
165. Interleukin – 31 does not induce immediate itch in atopic dermatitis patients and healthy controls after skin challenge / T. Hawro, R. Saluja, K. Weller [et al.] // *Allergy.* – 2014. – № 69. – P. 113-117.
166. Interleukin 31, a Cytokine Produced by Activated T Cells, Induces Dermatitis in Mice / S.R. Dillon, C. Sprecher, A. Hammond [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2004. – № 5. – P.752-760.

167. Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes / D. Gutowska-Owsiak, A.L.Schaupp, M. Salimi [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2011. – Vol. 165. – № 3. – P.492-498.
168. Interleukin-4 (IL-4) and interferon-gamma (IFN-gamma) in pregnant C57BL/6 mice infected with *L. major* at different gestational periods / O.G. Arinola, J.Louis, F. Tacchini-Cottier [et al.] // *West Afr J Med.* – 2004. – Vol. 23. – № 3. – P.202-207.
169. Involvement of substance P in scratching behaviour in an atopic dermatitis model / T. Ohmura, T. Hayashi, Y.Satoh, [et al] // *Eur J Pharmacol.* – 2004. – Vol. 491. – № 2-3. – P. 191-194.
170. Kabashima, K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: Interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity / K. Kabashima // *J Dermatol Sci.* – 2013. – S0923 – 1811 (13)00055 – 8.
171. Kanda, N. The roles of sex hormones in the course of atopic dermatitis / N. Kanda, T. Hoashi, H. Saeki // *Int J Mol Sci.* – 2019. – №20. – P. 4660
172. Kasraie, S. Interleukin (IL) –31 activates signal transducer and activator of transcription (STAT) – 1, STAT – 5 and extracellular signal – regulated kinase 1/2 and down – regulates IL – 12p40 production in activated human macrophages / S. Kasraie, M. Niebuhr, T. Werfel // *Allergy.* – 2013. – № 68. – P. 739-747.
173. Kelly, G.S. Squalene and its potential clinical uses / G.S. Kelly // *Altern Med Rev.* – 1999. – Vol. 4. – № 1. – P.29-36.
174. Kemmett, D. The influence of menstrual cycle and pregnancy on atopic dermatitis / D. Kemmett, M.J. Tidman // *Br. J. Dermatol.* – 1991. – Vol. 125. – № 1. – P.59-61.
175. Kim, B.E. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis / B.E. Kim, D.Y.M. Leung // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2018. – №10. – P.207-215.
176. Kim, B.E. Epidermal barrier in atopic dermatitis / B.E. Kim, D.Y. Leung // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2012. – №4. – P.12-16.

177. Kim, Y. Skin barrier dysfunction and filaggrin / Y. Kim, K.M. Lim // Archives of pharmacal research. – 2021. – Vol. 44. – № 1. – P. 36-48.
178. Koutroulis, I. Atopic dermatitis in pregnancy: current status and challenges / I. Koutroulis, J. Papoutsis, G. Kroumpouzou // Obstet Gynecol Surv. – 2011. – Vol. 66. – № 10. – P. 654-663.
179. Kubo, A. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases / A. Kubo, K. Nagao, M. Amagai // J Clin Invest. – 2012. – Vol. 122. – № 2. – P. 440-447.
180. L Ramos, C. Monoclonal Antibodies (Biologics) for Allergic Rhinitis, Asthma, and Atopic Dermatitis During Pregnancy and Lactation / C.L. Ramos, J. Namazy // Immunology and allergy clinics of North America. – 2023. – Vol. 43. – № 1. – P.187-197.
181. Li, X. C. An update on regulatory T cells in transplant tolerance and rejection / X.C. Li, L. A. Turka // Nat. Rev. Nephrol. – 2010. – Vol. 6. – № 10. – P. 577-583.
182. Liang, Y. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis – Filaggrin and Other Polymorphisms / Y. Liang, C. Chang, Q. Lu // Clin Rev Allergy Immunol. – 2016. – Vol. 51. – № 3. – P. 315-328.
183. Lin, T.K. Association between Stress and the HPA Axis in the Atopic Dermatitis / T.K. Lin, L. Zhong, J.L. Santiago // Int J Mol Sci. – 2017. – Vol. 18. – № 10. – P.2131.
184. Loden, M. The clinical benefit of moisturizers / M. Loden // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2005. – №19. – P. 672-688.
185. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum / S.Kezic, P.M. Kemperman, E.S. Koster [et al.] // J. Invest. Dermatol. 2008. – Vol. 128. – № 8. – P. 2117-2119.
186. Lotti, T. Neuropeptides and skin disorders. The new frontiers of neuro–endocrine–cutaneous immunology / T. Lotti, B. Bianchi, E. Panconesi // Int J Dermatol. – 1999. – №38. – P. 673-675.

187. Lotti, T. The role of neuropeptides in the control of regional immunity / T. Lotti, A.M. D'Erme, J. Hercogová // *ClinDermatol.* – 2014. – Vol. 32. – № 5. – P.633-645.
188. Lovibond, P. F. The structure of negative emotional states: comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories / P.F. Lovibond, S.H. Lovibond // *Behaviour research and therapy.* – 1995. – Vol. 33. – № 3. – P. 335-343.
189. Management of psoriasis in pregnancy – a review of the evidence to date / C. Ferreira, A. Azevedo, M. Nogueira [et al.] // *Drugs Context.* – 2020. – № 9. – P. 2019 -11-6.
190. Markers of atopic dermatitis, allergic rhinitis and bronchial asthma in pediatric patients: correlation with filaggrin, eosinophil major basic protein and immunoglobulin E / Z. Rasheed, K. Zedan, G.B. Saif G.B. [et al.] // *Clin Mol Allergy.* – 2018. – № 16. – P.23.
191. Mast cells in atopic dermatitis /T. Kawakami, T. Ando, M. Kimura [et al.] // *Curr Opin Immunol.* – 2009. – №21. – P.666-678.
192. Matsumura, T. TGF- β 1 down-regulates IL-1, induced TLR2 expression in murine hepatocytes / T. Matsumura, H.Hayashi, T. Takii // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2004. – № 75. – P.1056-1061.
193. McGregor, G.P. Radioimmunoassay of substance P and its stability in tissue / G.P. McGregor, S.R. Bloom // *Life sciences.* – 1983. – №32. – P. 655-662.
194. Mechanisms by which psychologic stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity / E.H. Choi, B.E. Brown, D. Crumrine [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2005. – Vol. 124. – № 3. – P.587-595.
195. Microbiota and IL-33/31 Axis Linkage: Implications and Therapeutic Perspectives in Atopic Dermatitis and Psoriasis / L. Bonzano, F.Borgia, R. Casella // *Biomolecules.* – 2023. – Vol.13. – № 7. – P. 1100.
196. Mimicry between neurokinin-1 and fibronectin may explain the transport and stability of increased substance P immunoreactivity in patients with bone marrow

fibrosis / P. Rameshwar, D.D. Joshi, P. Yadav [et al.] // *Blood*. – 2001. – №97. – P.3025-3031.

197. Mor, G. *Immunology of pregnancy* / G.Mor // Springer, 2006. – 95 p.

198. Mor, G. The immune system in pregnancy: a unique complexity / G. Mor, I. Cardenas // *Am J Reprod Immunol*. – 2010. – Vol. 63. – № 6. – P.425-433.

199. Mourik, M. S. Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules and immune cells in establishing an implantation environment / M. S. Mourik, N. S. Macklon, C. J. Heijnen // *J. Lekoc. Biol*. – 2009. – Vol. 85. – № 1. – P. 4-19.

200. Moussion, C. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? / C. Moussion, N. Ortega, J.P. Girard [et al.] // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3. – № 10. – P. e3331.

201. Neural regulation of endothelial cell-mediated inflammation / K.Q. Lindsey, S.W. Caughman, J.E. Olerud [et al.] // *The journal of investigative dermatology Symposium proceedings*. – 2000. – Vol. 5. – № 1. – P.74-78.

202. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage / P.C. Arck, A.Slominski, T.C. Theoharides [et al.] // *J Invest Dermatol*. – 2006. – №126. – P.1697-1704.

203. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ / D. Roosterman, T. Goerge, S.W. Schneider [et al.] // *Physiol Rev*. – 2006. – №86. – P.1309-1379.

204. Neuropeptide substance P and the immune response / A. Mashaghi, A. Marmalidou, M. Tehrani [et al.] // *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. – 2016. – Vol. 73. – № 22. – P.4249-4264.

205. Nordlind, K. The skin as a mirror of the soul: exploring the possible roles of serotonin / K. Nordlind, E.C. Azmitia, A. Slominski // *Exp Dermatol*. – 2008. – №17. – P. 301-311.

206. Nutten, S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors / S. Nutten // *Ann Nutr Metab*. – 2015. – Vol. 66. – № 1. – P.8-16.

207. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review / P. Richter, J. Werner, A. Heerlein [et al.] // *Psychopathology*. – 1998. – Vol. 31. – № 3. – P. 160-168.
208. Panconesi, E. Psychophysiology of stress in dermatology. The psychobiologic pattern of psychosomatics / E. Panconesi, G. Hautmann // *Clinics in Dermatology*. – 1996. – Vol. 14. – № 3. – P. 399-421.
209. Paramita, D.A. Relationship of Substance P with the Degree of Atopic Dermatitis Severity / D.A. Paramita, K. Nasution, N.Z. Lubis // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. – 2021. – №14. – P. 551-555.
210. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions / J. Wang, Y. Zhou, H. Zhang [et al.] // *Signal transduction and targeted therapy*. – 2023. – Vol. 8. – № 1. – P. 138.
211. Pathogenesis of Atopic Dermatitis: Current Paradigm / M. Furue, D. Ulzii, Y.H. Vu // *Iranian journal of immunology: IJI*. – 2019. – Vol. 16. – № 2. – P. 97-107.
212. Pharmacological properties of a potent and selective nonpeptide substance P antagonist / C. Garret, A. Carruette, V. Fardin [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1991. – №88 (22). – P.10208-10212.
213. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation / M. Breternitz, D. Kowatzki, M. Langenauer [et al.] // *Skin Pharmacol Physiol*. – 2008. – № 21. – P.39-45.
214. Poole, J.A. Immunology of pregnancy. Implications for the mother / J.A. Poole, H.N. Claman // *Clin Rev Allergy Immunol*. – 2004. – №26 (3). – P. 161-170.
215. Predominant expression of the long isoform of GP130 – like (GPL) receptor is required for interleukin – 31 signaling / C. Diveu, A.H. Lak – Hal, J. Froger [et al.] // *EurCytokineNetw*. – 2004. – № 15. – P. 291-302.
216. Pregnancy-specific skin disorders / S. White, R. Philips, M.M. Neill [et al] // *Skin Therapy Lett*. – 2014. – Vol. 19. – № 5. – P.7-9.

217. Prerequisites for interleukin 31 signaling and its feedback regulation by suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) / E. Maier, M. Mittermeir, S. Ess [et al.] // *J Biol Chem.* – 2015. – № 290. – P. 24747-24759.
218. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review / S. Bylund, L.B. Kobyletzki, M. Svalstedt, A. Svensson // *Acta Derm Venereol.* – 2020. – Vol. 100. – № 12. – P.adv00160.
219. Prevalence of atopic dermatitis in adults / M.V. Angles, C.A. Antonietti, A.C. Torre // *An Bras Dermatol.* – 2022. – №97 (1). – P.107-109.
220. Psyche and skin disease: what's new? / U. Gieler, J. Kupfer, V. Niemeier, B. Brosing // *J EuAcad Dermatol Venerol.* – 2003. – №17. – P. 128-130.
221. Psychological Stress and Atopic Dermatitis Severity Following the COVID-19 Pandemic and an Earthquake / L. Lugović-Mihić, J. Meštrović-Štefekov, N. Pondeljak [et al.] // *Psychiatria Danubina.* – 2021. – №33 (3). – P.393-401.
222. Psychological Stress in Patients with Atopic Dermatitis / J. Meštrović-Štefekov, G. Novak-Bilić, Kuna M [et al.] // *Acta Dermatovenereol Croat.* – 2018. – №26(4). – P. 297-303.
223. Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress – associated skin disorders / A. Garg, M. M.Chren, L. P. Sands [et al.] // *ArchDermatol* 2001. – № 137. – P.53-59.
224. Psychoneuroimmunology of psychological stress and atopic dermatitis: pathophysiologic and therapeutic updates / A.L.Suárez, J.D. Feramisco, J. Koo [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2012. – Vol. 92. – №1. – P. 7-15.
225. Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1: Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia / S. Saito, M. Sakai, Y. Sasaki [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 1999. – Vol. 117. – №3. – P. 550-555.
226. Queille, C. Efficacy versus systemic effects of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis of childhood / C. Queille, R. Pommarede, J.Saurat // *Pediatr Dermatol.* – 1984. – № 1. – P. 246-253.

227. Raap, U. Neuroimmunological findings in allergic skin diseases / U. Raap, A. Kapp // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2005. – №5. – P. 419-424.
228. Rawlings, A.V. Moisturizer technology versus clinical performance / A.V. Rawlings, D.A. Canestrari, B. Dobkowski // *Dermatol Ther.* – 2004. – №17 (1). – P. 49-56.
229. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study / A. Peserico, G. Städtler, M. Sebastian [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2008. – №158. – P.801-807.
230. Richter, J. E. Heartburn, nausea, vomiting during pregnancy. Pregnancy in Gastrointestinal disorders / J. E. Richter // *American college of Gastroenterology.* – 2018. – P. 18-25.
231. Saito, S. Cytokine network at the fero – maternal interface / S. Saito // *J. Reprod. Immunol.* – 2000. – №47. – P. 87-103.
232. Saria, A. Substance P in sensory nerve fibres contributes to the development of oedema in the rat hind paw after thermal injury / A.Saria // *British journal of pharmacology.* – 1984. – №82 (1). – P. 217-222.
233. Scott, I.R. Filaggrin breakdown to water binding compounds during development of the rat stratum corneum is controlled by the water activity of the environment / I.R. Scott, C.R. Harding // *Dev Biol.* – 1986. – Vol. 115. – №1. – P. 84-92.
234. Sethi, A. Moisturizers: The Slippery Road / A. Sethi, T. Kaur, S.K. Malhotra // *Indian J Dermatol.* – 2016. – Vol. 61. – №3. – P. 279-287.
235. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis / G. Yang, J.K. Seok, H.C. Kang [et al.] // *International journal of molecular sciences.* – 2020. – Vol. 21. – №8. – P. 2867.
236. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin / M.C. Zaniboni, L.P.Samorano, R.L.Orfali, V.Aoki // *An Bras Dermatol.* – 2016. – Vol. 91. – №4. – P. 472-478.

237. Sroka–Tomaszewska, J. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis / J. Sroka–Tomaszewska, M. Trzeciak // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22. – №8. – P. 4130.

238. Staphylococcal α – toxin induces a higher T cell proliferation and interleukin – 31 in atopic dermatitis / M. Niebuhr, D. Mamerow, A. Heratizadeh [et al.] // Int Arch Allergy Immunol. – 2011. – № 156. – P. 412-415.

239. Stress, corticotropin–releasing hormone, glucocorticoids, and the immune/inflammatory response: acute and chronic effects / I.J. Elenkov, E.L. Webster, D.J. Torpy [et al.] // Ann N Y Acad Sci. – 1999. – №876. – P.1-11.

240. Structures and biological functions of IL-31 and IL-31 receptors / Q. Zhang, P. Putheti, Q. Zhou [et al.] // Cytokine Growth Factor Rev. 2008. – № 19. – P. 347-356.

241. Sweat mechanisms and dysfunctions in atopic dermatitis / A.J. Hendricks, A.R.Vaughn, A.K.Clark [et al.] // J Dermatol Sci. – 2018. – Vol. 89. – №2. – P.105-111.

242. Tachykinin upregulation in atopic dermatitis / L. Lönndahl, A. Rasul, S.B. Lonne – Rahm [et al.] // Immunopharmacol Immunotoxicol. – 2019. – Vol. 41. – №1. – P.117-122.

243. Tamari, M. Genome – wide association studies of allergic diseases / M. Tamari, S. Tanaka, T. Hirota // Allergol. Int. – 2013. – Vol. 62. – №1. – P. 21-28.

244. The 5 – D itch scale: a new measure of pruritus / S.Eلمان, L.S. Hynan, V.Gabriel [et al.] // Br J Dermatol. 2010. – Vol.162. – № 3. – P.587-593.

245. The characterization of the subpopulation of suppressive B7H4(+) macrophages and the subpopulation of CD25(+) CD4(+) and FOXP3(+) regulatory T–cells in decidua during the secretory cycle phase, Arias Stella reaction, and spontaneous abortion – a preliminary report / L. Wicherek, P. Basta, K. Pitynski [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2009. – Vol. 61. – № 4. – P.303-312.

246. The complex biology and contribution of Staphylococcus aureus in atopic dermatitis, current and future therapies / L. Hepburn, D.J. Hijnen, B.R. Sellman [et al.] // Br J Dermatol. – 2017. – Vol. 177. – №1. – P.63-71.

247. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions / R.J. Hay, N.E. Johns, H.C. Williams [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2014. – № 134. – P. 1527-1534.

248. The influence of pregnancy and men-struation on the deterioration of atopic dermatitis symptoms / S. Cho, H.J. Kim, S.H. Oh [et al.] // *Ann Dermatol.* – 2010. – Vol. 22. – № 2. – P.180-185.

249. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group / J.B. Van der Meer, E.J. Glazenburg, P.G. Mulder [et al.] // *Br J Dermatol.* – 1999. – №140. – P. 1114-1121.

250. The role of thymic stromal lymphopoietin in the immunopathogenesis of atopic dermatitis / S. P. Jariwala, E.Abrams, A.Benson [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2011. – Vol. 41. – №11. – P. 1515-1520.

251. The skin as a target for prevention of the atopic march / A.J. Lowe, D.Y.M. Leung, M.L.K. Tang [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2018. – № 120. – P.145-151.

252. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients / C. M. Ambros-Rudolph, R. R. Mullegger, S.A. Vaughan-Jones [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2006. – №54. – P.395-404.

253. The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to atopic skin inflammation via IL-31 induction / K. Yamamura, T. Uruno, A. Shiraishi [et al.] // *NatCommun.* 2017. – № 8. – P. 13946.

254. Theoharides, T.C. The critical role of mast cells in allergy and inflammation / T.C. Theoharides, D. Kalogeromitros // *Ann N Y Acad Sci.* – 2006. – №1088. – P.78-99.

255. Thyssen, J.P. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis / J.P.Thyssen, S. Kezic // *JAllergyClinImmunol.* – 2014. – Vol. 134. – №4. – P.792-799.

256. Tominaga, M. Peripheral itch sensitization in atopic dermatitis / M. Tominaga, K. Takamori // *Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology*. – 2022. – Vol. 71. – № 3. – P. 265-277.
257. Topical steroids under wetwrap dressings in atopic dermatitis—a vehicle-controlled trial / C. Schnopp, C. Holtmann, S. Stock [et al.] // *Dermatology*. – 2002. – № 204. – P. 56-59.
258. Törmä, H. Skin barrier disruption by sodium lauryl sulfate—exposure alters the expressions of involucrin, transglutaminase 1, profilaggrin, and kallikreins during the repair phase in human skin in vivo / H. Törmä, M. Lindberg, B. Berne // *J Invest Dermatol*. – 2008. – Vol. 128. – №5. – P. 1212-1219.
259. Total and allergen – specific IgE levels during and after pregnancy in relation to maternal allergy / M. Sandberg, A. Frykman, Y. Jonsson [et al.] // *J ReprodImmunol*. – 2009. – Vol. 81. – №1. – P.82-88.
260. Tracey, K. J. Understanding immunity requires more than immunology / K.J. Tracey // *Nat Immunol*. – 2010. – №11. – P.561-564.
261. Treatment Effect of Omalizumab on Severe Pediatric Atopic Dermatitis: The ADAPT Randomized Clinical Trial / S. Chan, V. Cornelius, S. Cro // *JAMA pediatrics*. – 2020. – Vol. 174. –№ 1. – P. 29-37.
262. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis / E.L. Simpson, T. Bieber, E. Guttman – Yassky [et al.] // *N Engl J Med*. – 2016. – № 375. – P. 2335-2348.
263. Ultraviolet B radiation and reactive oxygen species modulate interleukin–31 expression in T lymphocytes, monocytes and dendritic cells / C. Cornelissen, R. Brans, K. Czaja [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2011. – Vol. 165. – № 5. – P.966-975.
264. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis / H. Li, Z. Zhang, H. Zhang [et al.] // *Clinical reviews in allergy & immunology*. – 2021. – Vol. 61. –№ 3. – P.324-338.

265. Urashima, R. Cutaneous nerves in atopic dermatitis. A histological, immunohistochemical and electron microscopic study / R. Urashima, M. Mihara // *VirchowsArch.* – 1998. – № 432. – P. 363-370.
266. VEGF, substance P and stress, new aspects: a revisited study / M.L. Castellani, R.J. Galzio, P. Felaco [et al.] // *Journal of biological regulators and homeostatic agents.* – 2010. – Vol. 24. – № 3. – P.229-237.
267. Weatherhead, S. Eczema in pregnancy / S. Weatherhead, S.C. Robson, N.J. Reynolds // *BMJ* 2007. – №335. – P. 152-154.
268. What is the ‘true’ function of skin? / C.M. Chuong, B.J. Nickoloff, P.M. Elias [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2002. – № 11. – P.159-187.
269. Wollenberg, A. Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept/ A. Wollenberg, T. Bieber // *Allergy.* – 2009. – № 64. – P. 276-278.
270. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys / M.I. Asher, S. Montefort, B. Björkstén [et.al.] // *Lancet.* – 2006. – №368. – P.733-743.
271. Yang, D. Alarmins and immunity / D. Yang, Z. Han, J.J. Oppenheim // *Immunol.* – 2017. – №280. – P. 41-56.
272. Yosipovitch, G. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis / G. Yosipovitch, T. Berger, M.S. Fassett // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* – 2020. – Vol. 34. – № 2. – P.239-250.

Приложение А.

Таблица А.1– Дерматологический индекс качества жизни

Вопрос	Вариант ответа	Баллы
1. Испытывали ли Вы зуд, жжение или болезненность на прошлой неделе?	Очень сильно	3
	Достаточно сильно	2
	Незначительным образом	1
	Нет	0
2. Испытывали ли Вы ощущение неловкости или смущение в связи с состоянием Вашей кожи?	Очень сильно	3
	Достаточно сильно	2
	Незначительным образом	1
	Нет	0
3. Как сильно Ваши проблемы с кожей мешали Вам заниматься уборкой дома или покупками?	Очень сильно	3
	Достаточно сильно	2
	Незначительным образом	1
	Нет	0
4. Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор Вашего гардероба на прошлой неделе?	Очень сильно	3
	Достаточно сильно	2
	Незначительным образом	1
	Нет	0
5. Как сильно влияло состояние Вашей кожи на Ваш досуг и социальную активность на прошлой неделе?	Очень сильно	3
	Достаточно сильно	2
	Незначительным образом	1
	Нет	0
6. На прошлой неделе состояние Вашей кожи мешало Вам заниматься спортом?	Очень сильно	3
	Достаточно сильно	2
	Незначительным образом	1
	Нет	0
7. Пропускали ли Вы учебу, отсутствовали на работе из – за состояния Вашей кожи?	Да	3
	Нет	0
Если Вы ответили «нет», то насколько сильно Вас беспокоило состояние Вашей кожи, когда вы находились на работе или учебе?	Сильно	2
	Незначительно	1
	Не беспокоило	0
8. Влияло ли состояние Вашей кожи на Ваши отношения с родственниками, партнерами, друзьями на прошлой неделе?	Очень сильно	3
	Достаточно сильно	2
	Незначительным образом	1
	Нет	0
9. Насколько сильно Ваши проблемы с кожей влияли на Вашу сексуальную жизнь?	Очень сильно	3
	Достаточно сильно	2
	Незначительным образом	1
	Нет	0
10. На прошлой неделе насколько сильно лечение заболевания кожи причиняло Вам неудобства, отнимало время, создавало проблемы?	Очень сильно	3
	Достаточно сильно	2
	Незначительным образом	1
	Нет	0

Приложение Б.

Таблица Б.1 – Шкала зуда 5 D

1. Длительность (Duration):					
В течение последних двух недель, на протяжении какого времени у Вас наблюдался зуд?					
Менее 6 часов/ сут	6 – 12 часов/ сут	12–18 час/ сут	18–23 часа/ сут	Все сутки	
1	2	3	4	5	
2. Уровень (Degree):					
Пожалуйста, оцените уровень интенсивности зуда в течение последних 2–х недель					
Отсутствует	Умеренный	Средний	Выраженный	Нестерпимый	
1	2	3	4	5	
3. Динамика (Direction):					
За последние 2 недели зуд у Вас уменьшился или усилился по сравнению с предыдущим месяцем?					
Полностью исчез	Гораздо меньше, но все еще имеется	Немного меньше, но все еще имеется	Не изменился	Усилился	
1	2	3	4	5	
4. Нарушение жизнедеятельности (Disability):					
Оцените влияние зуда на Вашу жизнедеятельность на протяжении последних 2–х недель					
Сон					
Никогда не влияет на сон		Иногда увеличивает время засыпания	Часто увеличивает время засыпания	Увеличивает время засыпания и иногда будит ночью	Увеличивает время засыпания и часто будит ночью
1		2	3	4	5
Отдых/ социальная жизнь					
Нет ответа	Никогда не влияет	Редко влияет	Иногда влияет	Часто влияет	Всегда влияет
	1	2	3	4	5
Домашние дела/ задания					
Нет ответа	Никогда не влияет	Редко влияет	Иногда влияет	Часто влияет	Всегда влияет
	1	2	3	4	5
Работа/ учеба					
Нет ответа	Никогда не влияет	Редко влияет	Иногда влияет	Часто влияет	Всегда влияет
	1	2	3	4	5
5. Локализация (Distribution)					
Голова/ волосистая часть			Подошвы		
Лицо			Ладони		
Кисти/ пальцы рук			Грудь		
Предплечья			Плечи		
Точки контакта с одеждой (например, ремень, нижнее белье)			Живот		
Паховая область/ промежность			Спина		
Ягодицы			Бедра		
Икры/ голени			Стопа/ пальцы ног		

Приложение В.

Таблица В.1 – Шкала тревоги Бека

Симптом	Совсем не беспокоил	Слегка. Не слишком меня беспокоил	Умеренно. Это было неприятно, но я мог это переносить	Очень сильно. Я с трудом мог это выносить
1. Ощущение онемения или покалывания в теле				
2. Ощущение жары				
3. Дрожь в ногах				
4. Неспособность расслабиться				
5. Страх, что произойдет самое плохое				
6. Головокружение или ощущение легкости в голове				
7. Ускоренное сердцебиение				
8. Неустойчивость				
9. Ощущение ужаса				
10. Нервозность				
11. Дрожь в руках				
12. Ощущение удушья				
13. Шаткость походки				
14. Страх утраты контроля				
15. Затрудненность дыхания				
16. Страх смерти				
17. Испуг				
18. Желудочно – кишечные расстройства				
19. Обмороки				
20. Приливы крови к лицу				
21. Усиление потоотделения (не связанное с жарой)				