

На правах рукописи

АРСЕНТЬЕВ НИКОЛАЙ САБИРОВИЧ

**ОБЩАЯ АЭРОКРИОТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ С УЗКОПОЛОСНОЙ
ФОТОТЕРАПИЕЙ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ С УЧЕТОМ
КОМОРБИДНОСТЕЙ И ЗУДА**

14.01.10 - кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Олисова Ольга Юрьевна

Официальные оппоненты:

Шарова Наталья Михайловна – доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, педиатрический факультет, кафедра дерматовенерологии, профессор кафедры

Ревякина Вера Афанасьевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии» Минобрнауки России, отделение аллергологии, заведующая отделением

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____2020г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте <https://sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 20 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

На сегодняшний день атопический дерматит (АтД) представляет собой распространенное мультифакторное воспалительное хроническое заболевание кожи, развивающееся на фоне генетической предрасположенности под действием триггерных факторов, клинически проявляющееся сильно зудящими эритематозно-лихеноидными высыпаниями и ксерозом кожи. [Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., 2010; Кочергин Н.Г. и соавт., 2013; Lee M. et al., 2014; Kapur S. et al., 2018].

Дерматоз считается одним из самых социально значимых, что обуславливается его широкой распространенностью и высокой частотой встречаемости, как среди трудоспособного населения, так и в детском возрасте, недостаточной изученностью патогенеза и ростом тяжелых, резистентных к применяемым в настоящее время средствам и методам лечения, форм. По данным статистических обзоров атопическим дерматитом страдают от 5 до 20% населения развитых стран [M. Situm et al., 2014]. В 2016 г. распространенность атопического дерматита на территории РФ составила 439 на 100 тыс. человек, заболеваемость — 203 на 100 тыс. человек [Кубанова А. А., и соавт., 2017]. На сегодняшний день отмечается учащение случаев АтД с формированием респираторной атопии (аллергический ринит, атопическая бронхиальная астма) и кожно-респираторными проявлениями аллергии, т.е. наблюдается так называемый «атопический марш» - прогрессирование аллергической патологии от кожных симптомов к респираторным, что в свою очередь утяжеляет течение дерматоза [Silverberg J.I. et al., 2018].

В этиопатогенезе атопического дерматита важную роль играет наследственная детерминированность, приводящая, прежде всего, к нарушению функционирования иммунной системы, которая характеризуется гиперактивностью Т-хелперов, с тенденцией дифференцироваться больше в сторону Т-хелперов 2 типа. Развитие обострения АтД тесно связано с продукцией Th2 цитокинов, в первую очередь ИЛ-4 и ИЛ-13, которые приводят к гиперпродукции IgE-антител и повышают экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, которым придают значение в развитии начальной фазы воспаления, в то время как ИЛ-5, влияющий на созревание и выживание

эозинофилов, преобладает при хронической фазе, сопровождающейся продукцией Th1 цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-18 и других, таких как ИЛ-11 и TGF1b, которые также экспрессируются преимущественно при хронических формах заболевания [Кочергин Н. Г. и др., 2011; Спиричев В. Б., 2011; Олисова О.Ю., 2015; Klonowska J. et al., 2018]

Актуальность изучения дерматоза обусловлена также развитием психоэмоциональных нарушений и социальной дезадаптации, что негативно отражается на качестве жизни пациентов [В. В. Чеботарёв и соавт., 2013; Carr W. W., 2013; Kaaz K. et al., 2019]. Доказано, что влияние АД на качество жизни, ниже, чем при бронхиальной астме и сахарном диабете [Бакер С. и соавт., 2014; Howell M. D. et al., 2015]. Кожный зуд, эксфолиация и хроническое воспаление приводят к выраженным нарушениям сна и повседневной деятельности, появлению замкнутости, раздражительности, развитию депрессии, социальной изоляции и расстройствам самовосприятия, поэтому улучшение качества жизни пациентов является одной из главных задач лечения атопического дерматита.

Современные методы лечения атопического дерматита разнообразны как по механизмам действия, так и по скорости наступления терапевтического эффекта, что дает врачу возможность персонализировано подходить к выбору лечения и достижению конкретных целей: противовоспалительный эффект, восстановление барьерной функции кожи, удлинение ремиссий, лечение сопутствующей патологии.

В настоящее время в терапии многих кожных заболеваний, в том числе атопического дерматита, широкое применение нашли физиотерапевтические методы лечения, в частности, узкополосная УФБ-терапия 311 нм [Круглова Л.С., 2009; Mark G. Et al., 2013; Олисова О.Ю., 2015]. Успех применения данного метода основан на иммуносупрессивном и противовоспалительном действии, способности запускать апоптоз Т-клеток, однако, работ по изучению динамики уровня основных цитокинов в крови основных при АД на фоне применения УФБ-терапии 311 нм практически нет. [Celakovska J. et al., 2012]

К немедикаментозным средствам, использование которых представляется перспективным в лечении больных АД, можно отнести также известный более 35 лет

метод циклического воздействия на организм крайне низких температур, или общую аэрокриотерапию (ОАКТ), основными направлениями практического применения которой являются профилактика и лечение большого числа заболеваний, медико-психологическая реабилитация, спортивная медицина. [Елисеев Д.Н. и соавт., 2014]. При проведении аэрокриотерапии происходит активация функциональных ресурсов клеток кожи и подкожной клетчатки, изменение в них метаболических и пластических процессов, модуляция репаративных процессов, изменения в системе микроциркуляции кожи в сторону стимуляции преимущественно активных ее механизмов [Елисеев Д.Н. и соавт., 2014]. В настоящее время данных о результатах комбинированного применения узкополосной УФБ-терапии 311нм и общей аэрокриотерапии в лечении атопического дерматита нет. Имеются единичные сообщения об эффективности общей криотерапии в качестве монотерапии у больных атопическим дерматитом, проявляющееся в улучшении эмоционального состояния и качества сна, снижении интенсивности зуда и величины индекса SCORAD [Klimenko T. et al., 2008; Олисова О.Ю. и соавт., 2017].

Использование аэрокриотерапии в комплексной терапии больных АтД, на наш взгляд, позволит существенно повысить успешность проводимого лечения, однако, физиологические механизмы данной технологии требуют более детального изучения.

Таким образом, разработка и применение новых методов лечения данного заболевания является актуальной задачей современной дерматологии и должно быть более детально изучено также с позиции эффективности и безопасности.

Цель и задачи исследования.

Цель: на основании клинико-лабораторных методов разработать комбинированный метод лечения с применением узкополосной УФБ-терапии 311нм и общей криотерапии (аэрокриотерапии) у больных атопическим дерматитом.

В соответствии с целью исследования были определены следующие **задачи:**

1. Изучить клинико-anamnestические особенности с помощью индекса SCORAD и шкалы зуда, и частоту встречаемости коморбидностей у больных атопическим дерматитом.

2. Изучить эффективность комбинированного метода лечения с применением узкополосной УФБ-терапии 311нм и общей криотерапии (аэрокриотерапии) у больных атопическим дерматитом.
3. Изучить уровень циркулирующих интерлейкинов (IL-4, IL-10, IL-13, IL-31, TNF-alpha) в процессе лечения больных атопическим дерматитом.
4. Изучить качество жизни больных атопическим дерматитом по индексу ДИКЖ и индексу депрессии до и после лечения..

Научная новизна.

Впервые применен комбинированный метод лечения атопического дерматита с использованием узкополосной УФБ-терапии 311 нм и общей аэрокриотерапии и обоснована эффективность разработанного метода, позволяющего удлинить клиническую ремиссию до 1 года у 91,4% больных атопическим дерматитом.

Впервые изучена динамика уровней циркулирующих интерлейкинов у больных атопическим дерматитом в процессе лечения комбинированным методом и показано иммуномодулирующее действие в виде нормализации или тенденции к нормализации иммунологических параметров крови пациентов. Показан противовоспалительный эффект узкополосной УФБ-терапии 311нм, обусловленный снижением концентрации интерлейкина-4 и TNF- α и тенденцией к нормализации уровней ИЛ-10, 13 и 31.

Впервые изучено положительное влияние разработанного метода лечения на интенсивность кожного зуда и течение коморбидных состояний (тревога, депрессия) и показан противозудный и антидепрессивный эффекты общей аэрокриотерапии при лечении больных атопическим дерматитом, что подтверждается снижением показателя зуда «Пруриндекс» на 75% и уровня депрессии на 61,5%.

Практическая значимость:

Разработан и внедрен в практическое здравоохранение комбинированный метод лечения атопического дерматита с применением узкополосной фототерапии спектра 311 нм и общей аэрокриотерапии, позволяющий существенно повысить эффективность терапии.

Разработанный метод приводит к удлинению ремиссии в среднем до 1 года, улучшению психоэмоционального состояния и качества жизни у пациентов с

атопическим дерматитом по данным дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) и опросника депрессии (BDI).

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанный комбинированный метод лечения атопического дерматита, основанный на применении УФБ-терапии 311 нм и общей криотерапии (аэрокриотерапии) является высокоэффективным, о чем свидетельствует снижение средних значений индекса SCORAD и пруридекса.
2. Комбинированный метод лечения с применением УФБ-терапии 311 нм и общей криотерапии (аэрокриотерапии) обладает системным иммуномодулирующим действием, приводящим к достоверному снижению концентрации интерлейкина-4 и TNF- α и тенденции к нормализации уровней интерлейкинов 10, 13 и 31.
3. Комбинированный метод лечения с применением УФБ-терапии 311 нм и общей криотерапии (аэрокриотерапии) улучшает качество жизни у пациентов с атопическим дерматитом и их психоэмоциональный статус.

Внедрение в практику результатов исследования

Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации является фрагментом комплексной темы: "Общая криотерапия в комбинированном лечении больных атопическим дерматитом с учетом коморбидных состояний и зуда".

Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в научную и практическую деятельность кафедры и клиники кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация работы.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на:

1. Научно-практической конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый

Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, апрель 2019 г.;

2. XXXVI Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: Московской дерматологической школе 150 лет: от истоков до современной дерматовенерологии и косметологии», Москва, январь 2019 г.;

3. Московском обществе дерматовенерологов и косметологов им. А.И. Пospelова, Москва, сентябрь 2019 г.

Апробация диссертационной работы состоялась на научной конференции кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), октябрь 2019 года.

Публикации:

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы в научных периодических изданиях, входящих в перечень рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 14.01.10–кожные и венерические болезни и формуле специальности. Кожные и венерические болезни–медицинская наука, изучающая кожный покров и видимые слизистые оболочки. Основное внимание уделяется этиологии, эпидемиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем. Диссертация соответствует формуле специальности и области исследований согласно пунктам 1,3.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 104 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 177 источников, в том числе 62 отечественных и 115 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 16 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследовании, проведенном в клинике кожных и венерических болезней УКБ №2 Сеченовского Университета в период с 2017 по 2019 год, приняли участие 70 пациентов (42 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 18 до 50 лет (средний $27\pm 3,7$) с диагнозом «Атопический дерматит» (АтД), находившиеся на амбулаторном и стационарном лечении.

Все пациенты предварительно дали письменное информированное согласие на участие в проводимом исследовании. Критериями включения пациентов в настоящее исследование явились возраст старше 18 лет, наличие типичных кожных проявлений атопического дерматита. Не допускались к участию в исследовании пациенты младше 18 лет, а также больные, имеющие тяжелые сопутствующие заболевания в стадии обострения или декомпенсации (в т.ч. ранний постинфарктный период, гипертонический криз, варикозная болезнь 4 стадии, тромбофлебит), холодовую аллергию, симптомы ОРВИ и лихорадки, онкологические и инфекционные заболевания (сифилис, ВИЧ, гепатит В и С), туберкулез, эпилепсию, пациенты, страдающие алкоголизмом, наркоманией и любыми психическими расстройствами, в т.ч. клаустрофобией.

Методы исследования

Клиническое обследование пациентов заключалось в детальном изучении жалоб, анамнеза и дерматологического статуса с расчетом индекса SCORAD, определении дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Легкая степень АтД соответствовала значениям индекса SCORAD до 20 баллов; средняя – 20–40 баллов, тяжелая – более 40 баллов. Пациенты с тяжелым течением АтД в исследование не включались.

В целях унификации и простоты практического использования ДИКЖ нами применялась, созданная профессором Н. Г. Кочергиным и С.Н.Кочергиным (2001) на кафедре кожных и венерических болезней лечебного факультета ММА им. И. М. Сеченова, автоматизированная программа-калькулятор с возможностью формирования базы данных. Анкетирование проводилось до и после окончания лечения.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью соответствующих медицинских компьютерных программ.

Интенсивность зуда оценивалась самим пациентом при помощи индекса «Пруриндекс» 1 раз в сутки по 8-бальной системе: 0 - зуда нет, 1 - слабый, 2 - заметный, 3 - выраженный, 4 - сильный, 5 - очень сильный, 6 - пульсирующий, 7 - нестерпимый.

Всем больным до начала лечения и после проведенной терапии проводилось клиничко-лабораторное обследование, включающее клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. С целью исключения тяжелой сопутствующей патологии и противопоказаний для проведения процедур фототерапии и общей криотерапии при необходимости пациенты были консультированы терапевтом, эндокринологом и другими специалистами и по показаниям назначались инструментальные методы исследования (УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, почек, органов малого таза, ЭКГ).

Эффективность проводимого лечения оценивалась с помощью Индекса терапевтической эффективности (ИТЭ, %), в соответствии с динамикой индексов SCORAD и «Пруриндекса», интерпретировалась следующим образом:

- клиническая ремиссия - $\geq 95\%$
- значительное улучшение – 94-75%
- улучшение – 74-50%
- незначительное улучшение – 49-25%
- отсутствие эффекта - $\leq 24\%$

Оценка степени выраженности депрессии у больных АтД проводилась с помощью русской версии шкалы оценки депрессии Бэка (Beck Depression Inventory, BDI, Beck, 1961, Тарабрина, 2001). Каждый пункт опросника оценивается по шкале от 0 до 3 баллов в соответствии с тяжестью симптома:

0-9 – отсутствие депрессивных симптомов;

10-15 – легкая депрессия (субдепрессия);

16-19 – умеренная депрессия;

20-29 – выраженная депрессия (средней тяжести);

30-63 – тяжёлая депрессия.

Иммуноферментный анализ

Цитокиновый статус больных атопическим дерматитом в нашем исследовании изучали с помощью иммуноферментного анализа с моноклональными антителами. 40 участникам исследования (20 больных 1 группы и 20 больных 2 группы) проводился забор венозной крови до и после лечения в стерильные пробирки с EDTA-K2 для проведения твердофазного ИФА на автоматическом анализаторе с помощью тест-системы. В сыворотке крови больных определяли уровень ключевых про- и противовоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе дерматоза: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-31, ФНО-альфа.

В группу сравнения были включены 15 здоровых доноров, статистически схожих по возрастному и гендерному признакам с обследованными пациентами. Результаты иммунологических исследований сравнивали с иммунологическими показателями контрольной группы.

Методы лечения больных атопическим дерматитом.

Больные были распределены на две равные группы: в первой группе (n=35) проводился комбинированный метод лечения с применением узкополосной фототерапии 311 нм и общей аэрокриотерапии (циклическое воздействие на тело пациента парами жидкого азота при температуре свыше -125°C); во 2-ой группе (группе сравнения) (n=35) пациенты получали только узкополосную фототерапию 311 нм. Кроме того, больные получали терапию, включающую: Аевит по 1 капсуле – 2 раза в день, местно: крем Унны,

Фототерапия УФБ-лучами 311 нм проводилась 4 раза в неделю, начальная доза составляла 0,1 Дж/см с последующим ее увеличением на 0,1-0,2 Дж/см в зависимости от реакции кожи на ультрафиолет и отсутствии эритемы. Фототерапия проводилась в кабине для общего облучения («Waldmann UV7001K», Germany), оснащенной люминисцентными лампами Phillips TL 100w\10R, работающими в длинно- и средневолновом диапазоне. Противопоказаниями для назначения фототерапии являлось наличие злокачественных новообразований кожи в анамнезе или в настоящее время,

диспластические и множественные врожденные пигментные невусы, наличие заболеваний, связанных с повышенной чувствительностью к действию света, заболевания печени и почек, сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, узлы щитовидной железы, гемобластозы, фиброзно-кистозная мастопатия, миома матки, беременность и период лактации.

Метод общей криотерапии (аэрокриотерапии) проводился с использованием криокапсулы «ICEQUEEN» (Россия), воздействующей на тело человека температурой от -125°C в зависимости от клинической картины патологического процесса. Противопоказаниями для проведения криотерапии являлись тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, холодовая аллергия, ОРВИ и лихорадка, ранний постинфарктный период, онкологические заболевания (в том числе и в анамнезе), гипертонический криз, беременность, лактация, варикозная болезнь IV стадии, тромбоз, клаустрофобия. Перед процедурой каждому пациенту измеряли артериальное давление, пульс, температуру тела, проводили аускультацию легких, после чего осуществлялся инструктаж поведения в криокапсуле: не шевелиться, ноги на ширине плеч, руки в положении крест-накрест или локти опущены вдоль туловища, кисти прикрывают грудь, при дыхании вдох через нос, выдох через рот. Каждому пациенту надевались шерстяные носки до колена или немного ниже (до середины голени), варежки. Положение стоя в капсуле, лицо позиционируется в специальное окно капсулы, подъем пациента до окна производится электрическим полом-подъемником, что создает комфортные условия и обеспечивает безопасность процедуры.

Процедура проводилась через час после сеанса фототерапии, выходила на рабочий режим в течение 9-15 секунд, исключая риск переохлаждения, и длилась 2 минуты 3 раза в неделю. Общее время процедуры первичного пациента с подготовкой к процедуре составляло не более 30 мин (в среднем 20-25 мин). Продолжительность лечения составила 5 недель для УФБ-терапии и общей криотерапии, именно через 5 недель определялась эффективность проводимых методов терапии в обеих группах.

Метод статистической обработки данных.

Статистический анализ полученных данных проводился на компьютере с использованием стандартных программ Microsoft Excel и SPSS Statistics. Для

количественных данных рассчитывались средние значения (M), стандартные отклонения ($M \pm \sigma$), медиана и квартили (Me [Q25; Q75]). Для сравнения средних значений показателей между изучаемыми группами применялся t-критерий Стьюдента. Различия между сравниваемыми результатами считались достоверными при уровне вероятности более 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Общая характеристика больных, вошедших в исследование

Под нашим наблюдением с 2017 по 2019 год находилось 70 пациентов с атопическим дерматитом, из них 42 (60%) мужчины и 28 (40%) женщин, в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст $27 \pm 3,7$). Половое соотношение мужчины: женщины составляло 1,5: 1. Среди наблюдаемых нами пациентов преобладали пациенты в возрастной группе 18-35 лет ($n=59$; 84,3%), из них 34 (48,6%) мужчин и 25 (35,7%) женщин, что подтверждает данные о том, что АД - болезнь молодых лиц трудоспособного возраста. Следует также отметить, что количество мужчин в обеих группах превалировало над женщинами приблизительно на 34%. У 64 пациентов (91,4%) заболевание началось в раннем детстве. В остальных случаях отмечалось более позднее начало заболевания под действием разнообразных триггерных факторов. Продолжительность заболевания варьировала от 5 до 32 лет, в среднем составила $23 \pm 4,6$ года. У большинства пациентов, вошедших в исследование, отмечалось среднее течение дерматоза с количеством рецидивов в год не более 4 (1-2 рецидива – 60%, 3-4 рецидива – 30%). Отсутствие периода клинической ремиссии отмечалось у 3 (4,3%) пациентов. В семейном анамнезе у 23 (32,8%) пациентов отмечались различные заболевания аллергического генеза: респираторные аллергические заболевания ($n=7$; 30,4%), бронхиальная астма ($n=6$; 26,1%), поллиноз ($n=6$; 26,1%), атопический дерматит ($n=4$; 17,4%).

В качестве основных провоцирующих факторов, большая часть больных отмечала сезонную зависимость с обострением процесса в осенне-зимнее время года ($n=23$; 32,8%) и психоэмоциональный фактор ($n=19$; 27,1%). Кроме того, в качестве триггеров обострения АД отмечали погрешности в диете ($n=12$; 17,1%) и контакт с различными аллергенами ($n=7$; 10%). Среди прочих факторов, провоцирующих обострение

заболевания, встречались инфекционные заболевания (чаще – ОРВИ) - 4 (5,7%), обострение сопутствующей патологии (заболевания ЖКТ, ЛОР-органов, органов малого таза) – 5 (7,1%)

Среди коморбидных заболеваний, наличие которых может определять тяжесть течения дерматоза, наиболее распространенными были заболевания дыхательных путей с аллергическим компонентом (аллергический ринит – 24,3%, конъюнктивит – 12,9%, риноконъюнктивит (поллиноз) – 31,4%, бронхиальная астма – 18,6%), желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит – 28,6%), психоэмоциональные нарушения (депрессия различной степени выраженности - 34,3%). У 17 пациентов (24,3%) встречались сочетания разных нозологий. У 9 пациентов АтД ни по анамнестическим данным ни по результатам клинических исследований коморбидных заболеваний выявлено не было.

Кожные проявления заболевания у больных были характерными для клинической картины атопического дерматита с типичной локализацией высыпаний на лица, шеи, сгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, в области лучезапястных и голеностопных суставов. Поражение кожи хронического воспалительного характера, высыпания были представлены эритематозно-сквамозными очагами различных очертаний и размеров, возвышающиеся над окружающей кожей, на фоне которых отмечались папулезные элементы. Также отмечались очаги лихенификации на умеренно выраженном эритематозном фоне, точечные и линейные экскориации. Кожа отличалась сухостью, была покрыта большим количеством мелкопластинчатых чешуек, дермографизм был белый, особенно выраженный в очагах поражения. Выраженность симптома «полированных ногтей» соответствовала степени выраженности зуда у больного.

У большинства больных обеих групп по индексу SCORAD зафиксировано средне-тяжелое течение АтД. Средние значения индекса, отражающего тяжесть течения заболевания в 1-ой группе составили $27,1 \pm 5,6$, во 2-ой $31,9 \pm 5,4$ баллов. Статистически значимых различий по степени тяжести дерматоза между исследуемыми группами выявлено не было. Так, в обеих группах у преобладающего большинства больных зафиксировано средне-тяжелое течение, в меньшей степени было зарегистрировано пациентов с легким течением АтД.

При сравнении форм АтД по площади поражения также не было выявлено значимых различий между группами. Что касается клинических форм заболевания, то в преобладающем большинстве случаев отмечалась лихеноидная форма ($n = 44$; 62,8%) с выраженными очагами лихенификации, линейными и точечными эксфолиациями и многочисленными крупными папулами, покрытыми отрубевидными чешуйками, на инфильтрированном эритематозном фоне. В 37,1% случаев ($n=26$) мы наблюдали эритематозно-сквамозную форму с лихенификацией и наличием милиарных папул.

Все пациенты предъявляли жалобы на наличие зуда разной степени интенсивности – от слабого до очень сильного. Зуд кожи по шкале «Пруриндекс» характеризовался как слабый у 9 (12,8%) пациентов, заметный – у 7 (10%), выраженный – у 9 (12,8%), сильный – у 24 (34,3%), очень сильный – у 21 (30%). Исходный показатель зуда у больных в среднем составил в 1-ой группе $5,38 \pm 0,26$, во 2-ой группе $5,15 \pm 0,87$ балла, что соответствует очень сильной степени выраженности зуда. У 23 (37,1%) больных интенсивность зуда ассоциировалась с расстройством сна и повышенной нервной возбудимостью.

Клиническая эффективность комбинированного метода лечения больных атопическим дерматитом

У всех больных АтД, вошедших в наше исследование, эффект от проведенной терапии был положительным. Так, в 1-ой группе, получавшей комбинированный метод лечения клиническая ремиссия была достигнута у 17 (48,5%) пациентов за курс фототерапии УФБ-лучами 311нм, состоящий из 20 процедур (средняя суммарная доза $22,4 \pm 7,6$ Дж/см²) и 15 процедур общей аэрокриотерапии; значительное улучшение было достигнуто у 15 (42,8%) пациентов за такое же количество процедур фототерапии и общей аэрокриотерапии (средняя суммарная доза УФО $23,4 \pm 5,8$ Дж/см²), улучшение было достигнуто у 3 (8,5%) пациентов (средняя суммарная доза УФО $25,7 \pm 8,2$ Дж/см²).

При оценке результатов терапии 2-ой группы было установлено, что за курс фототерапии УФБ-лучами 311нм, состоящий из 20 процедур, у 13 пациентов (37,4%) была достигнута клиническая ремиссия, у 13 (37,4%) отмечалось значительное улучшение и у 9 пациентов (25,7%) наблюдалось незначительное улучшение (рис.1).

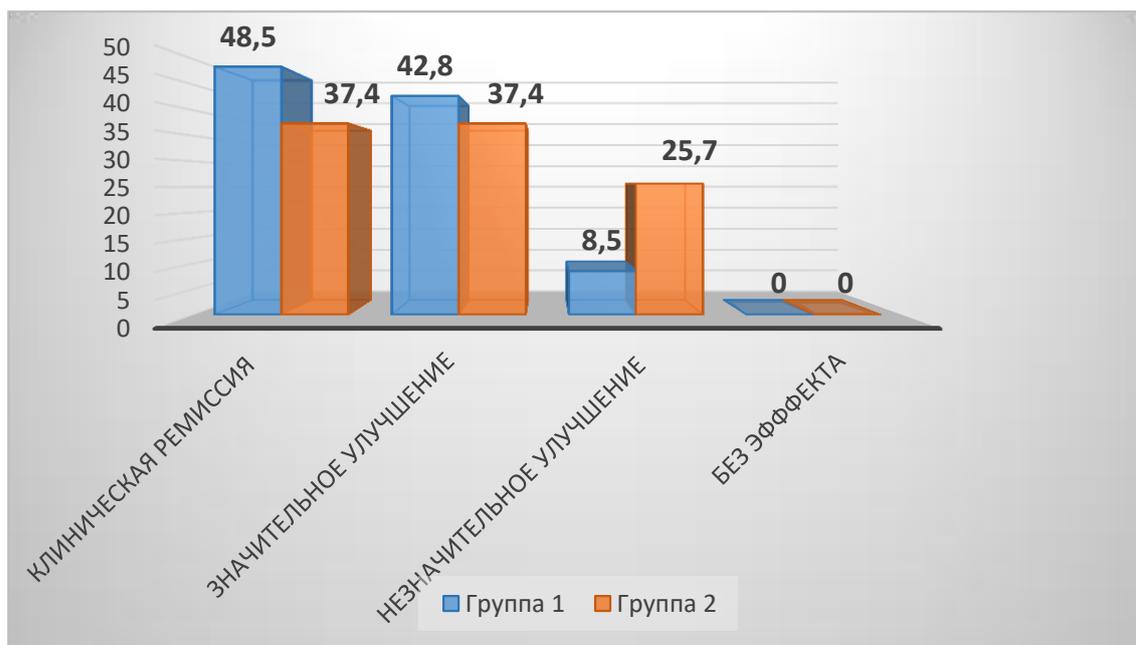


Рисунок 1. Клиническая эффективность проводимого лечения (%)

Таким образом, эффективность исследуемых методов терапии, как в основной, так и в группе сравнения, была достаточно высокой, и составляла, по результатам клинического излечения 48,5 % и 37,4% соответственно. Тем не менее, следует отметить, что эффективность узкополосной УФБ-терапии 311 нм в комбинации с общей аэрокриотерапией была в 1,3 раза выше, чем эффективность монотерапии УФБ-лучами 311-нм контрольной группы.

Отдаленные результаты

Все пациенты находились под нашим наблюдением в течение года, что позволило нам оценить отдаленные результаты проводимого лечения пациентов с АтД.

В основной группе больных (группа 1), получавших комбинированный метод лечения с применением узкополосной фототерапии 311 нм и общей аэрокриотерапии было отмечено удлинение сроков ремиссии заболевания почти в 3 раза, по сравнению с группой сравнения (группа 2) получавшей только узкополосную фототерапию 311нм (длительность ремиссии возросла в 1,5раза).

Стоит отметить, что в 1-ой группе стойкая клиническая ремиссия наблюдалась у всех больных (100%) в течение 6 месяцев, и у 32 пациентов (91,4%) сохранялась до 1 года; во 2-ой группе клиническая ремиссия наблюдалась в течение 6 месяцев у 29

(82,8%) больных, до 1 года – у 26 (74,3%). При этом последующие рецидивы АТД у больных, получавших комбинированное лечение, протекали с менее выраженными объективными (индекс SCORAD) и субъективными (Пруриндекс, ДИКЖ) симптомами, что подтверждалось снижением при очередном обострении индексов SCORAD до $18,2 \pm 1,7$ ($p < 0,05$), Пруриндекса до $4,48 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) и ДИКЖ до $14,6 \pm 1,5$ ($p < 0,05$). Таким образом, указанные индексы претерпели редукцию в 1,5, 1,2 и 1,7 раза соответственно.

Переносимость терапии в обеих группах была хорошей, побочных явлений и/или ухудшения кожного процесса зафиксировано не было. У 2 пациентов из 1-ой группы (5,7%) из-за несоблюдения правил нахождения в криокапсуле наблюдалась локальная реакция по типу простого контактного дерматита, которая самопроизвольно разрешилась после окончания процедуры.

При опросе пациентов было выявлено, что все пациенты удовлетворены результатами проводимого лечения, однако, более быстрый регресс высыпаний отмечали пациенты 1-ой группы, получавшие комбинированное лечение, по сравнению с пациентами 2-ой группы.

Кроме того, за курс сеансов общей криотерапии в криокапсуле (15 процедур) больные атопическим дерматитом с повышенной массой тела «потеряли» в среднем от 3 до 5 кг веса. Объем талии у мужчин уменьшился с $110,4 \pm 5$ до $100,2 \pm 2,58$ см, у женщин - с $95,2 \pm 2,62$ до $91,5 \pm 3,72$ см.

Уже после первой процедуры общей аэрокриотерапии большинство пациентов ($n=26$; 74,3%) отметили повышение работоспособности и улучшение качества сна, что, в свою очередь, положительно повлияло и на психоэмоциональное состояние (снижение депрессии, тревоги, раздражительности, эмоциональной подавленности).

Таким образом, комбинированная фототерапия УФБ-лучами 311 нм в сочетании с общей аэрокриотерапией является высокоэффективным методом лечения атопического дерматита, с помощью которого достигается значительное увеличение продолжительности ремиссии, а значит и уменьшение частоты рецидивов.

Динамика клинических проявлений атопического дерматита на фоне лечения

Было установлено достоверное снижение интенсивности зуда через 14 дней от начала лечения больных АД. Таким образом, в 1-ой группе к этому этапу средний показатель зуда составил $3,21 \pm 0,06$, во 2-й группе – $3,52 \pm 0,16$. После курса процедур, у больных, получавших монотерапию УФБ-лучами 311нм, показатель зуда уменьшился на 67% и составил $1,69 \pm 0,17$ балла, у больных, получавших комбинированное лечение он уменьшился на 75% и составил $1,34 \pm 0,21$ (рис. 2).

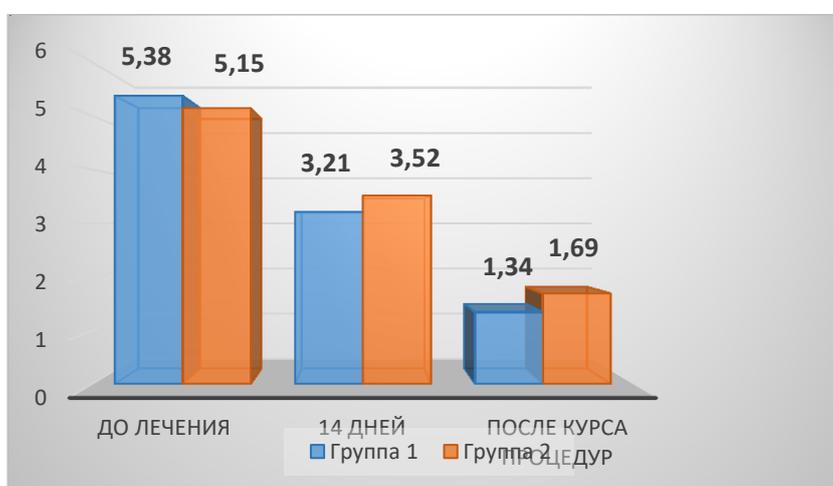


Рисунок 2. Динамика средних значений показателя интенсивности зуда

В результате проводимой терапии в обеих группах была достигнута клиническая эффективность, однако, была определена достоверная разница в динамике индекса SCORAD. После применения комбинированной терапии наблюдалось уменьшение коэффициента SCORAD более чем на 90%, т.е после лечения индекс снизился до $2,71 \pm 2,6$ балла (среднее значение индекса до лечения $27,1 \pm 5,6$), что было расценено как почти полная клиническая ремиссия. Во 2-ой группе редукция индекса SCORAD составила 80%, таким образом, среднее значение индекса до лечения составило $31,9 \pm 5,4$, после - $6,38 \pm 3,2$ балла), что соответствует понятию значительное улучшение. Разница между значениями индекса SCORAD до и после лечения среди больных с атопическим дерматитом статистически значима ($p < 0,001$). (рис.3)



Рисунок 3. Динамика средних значений индекса SCORAD до и после лечения

Динамика иммунологических показателей у больных АтД.

В цитокиновом статусе у больных АтД обеих групп наблюдалась тенденция к повышению про- и противовоспалительных цитокинов с достоверным преобладанием IL-4 ($51,2 \pm 2,7$ и $56,4 \pm 2,8$) и TNF-alpha ($28,6 \pm 1,3$ и $23,7 \pm 1,7$) по отношению к группе здоровых доноров ($36,4 \pm 3,1$ и $10,6 \pm 1,4$ соответственно). Считается, что повышенная экспрессия данных цитокинов в эпидермисе индуцирует развитие выраженного аллергического воспаления, которое затем реализуется в таких клинических симптомах, как зуд, интраэпидермальный отек и вторичная бактериальная инфекция, а также вызывает супрессию генов, которые обеспечивают сохранение барьерной функции кожи, в частности генов, кодирующих филаггрин и лорикрин [Бао L. et al., 2017]. Таким образом, динамика изменений IL-4 и TNF-alpha отражает тяжесть течения болезни и эффективность терапии.

Информативным оказалось изучение показателей уровней цитокинов IL-13 и IL-31, которые секретируются Т-хелперами 2 типа (Th2). IL-13 тропен к тем же рецепторам, что и IL-4, и соответственно оказывает схожее действие, а также влияет на синтез белков десмосом, увеличивает инфильтрацию кожи воспалительными клетками, способствует десквамации кожи и увеличению трансэпидермальной потери воды. [Wang A.X. et al., 2015; Варламов Е.Е. и соавт., 2018]. IL-31 замедляет дифференцировку кератиноцитов, что фактически приводит к редукции рогового слоя. При хроническом

течении атопиче-ского дерматита IL-13 и IL-31 ответственны за появление кожного зуда [Wong L.S. et al., 2017].

В крови больных АтД обеих групп концентрация IL-10 ($21,8 \pm 3,4$ и $22,1 \pm 4,1$), IL-13 ($13,4 \pm 5,1$ и $12,1 \pm 3,6$) и IL-31 ($24,1 \pm 3,5$ и $20,8 \pm 4,2$) была также повышена в отличие от полученных контрольных показателей ($15,7 \pm 3,9$, $9,7 \pm 1,3$ и $18,3 \pm 2,7$ соответственно), однако полученные результаты не являлись статистически достоверными.

Таким образом, выявленные нами изменения в концентрациях провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с АтД указывали на важную роль в изучении интерлейкинов при данном дерматозе.

У больных АтД обеих групп отмечалась тенденция к нормализации уровня следующих цитокинов:

- IL-10 (с $21,8 \pm 3,4$ пг/мл до $18,8 \pm 2,3$ пг/мл в 1-ой группе и с $22,1 \pm 4,1$ пг /мл до $20,7 \pm 3,1$ пг/мл во 2-ой группе),
- IL-13 (с $13,4 \pm 5,1$ пг/мл до $10,7 \pm 3,2$ пг/мл в 1-ой группе и с $12,1 \pm 3,6$ пг /мл до $11,8 \pm 1,3$ пг/мл во 2-ой группе)
- IL-31 (с $24,1 \pm 3,5$ пг/мл до $23,5 \pm 2,1$ пг/мл в 1-ой группе и с $20,8 \pm 4,2$ пг /мл до $19,1 \pm 3,2$ пг/мл во 2-ой группе).

Вместе с тем, отмечено статистически достоверное снижение изначально повышенного уровня IL-4 (с $51,2 \pm 2,7$ пг/мл до $38,4 \pm 2,1$ пг/мл в 1-ой группе и с $56,4 \pm 2,8$ пг/мл до $41,4 \pm 1,8$ пг/мл во 2-ой группе, $p < 0,05$) и TNF-alpha (с $28,6 \pm 1,3$ до $14,7 \pm 1,8$ пг/мл в 1-ой группе и с $23,7 \pm 1,7$ до $14,3 \pm 2,4$ пг/мл во 2-ой группе, $p < 0,05$), что подтверждает действие метода фототерапии УФБ-лучами 311 нм как иммуномодулирующее.

Стоит отметить, что статистически значимых различий в динамике показателей цитокинового профиля как в 1-ой так и во 2-ой группах выявлено не было. Тенденция к нормализации уровней цитокинов коррелировала с положительной динамикой кожного процесса и снижением субъективных ощущений (зуд). Статистически достоверное снижение уровня IL-4 и TNF-alpha является важным патогенетическим признаком эффективности применения фототерапии УФБ-лучами 311 нм у пациентов с атопическим дерматитом.

Оценка динамики дерматологического индекса качества жизни и уровня депрессии у больных АтД.

До лечения среднее значение ДИКЖ в основной и контрольной группах составляло $24,7 \pm 1,6$ и $25,3 \pm 1,1$ баллов, что по оценочной шкале соответствует чрезвычайно сильному влиянию заболевания на качество жизни пациента, особенно сильно пациентов волновали высыпания на открытых участках тела. После проведенного лечения дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) претерпел существенную редукцию и регрессировал в 1-ой группе с $24,7 \pm 1,6$ до $6,3 \pm 0,8$, а во 2-ой группе с $25,3 \pm 1,1$ до $9,7 \pm 0,5$ баллов, что соответствовало значительному улучшению качества жизни больных. В контрольной группе больных, получавших монотерапию УФБ-лучами 311нм снижение индекса составило 61,6% в сравнении с основной группой, получавшей комбинированное лечение, где индекс снизился значительно - на 74,5%.

После проведенного лечения отмечалось также уменьшение средних показателей депрессии по шкале Бэка (показатель BDI) у всех пациентов, однако в группе больных, получавших узкополосную УФБ-терапию 311нм и общую аэрокриотерапию, наблюдалось снижение уровня депрессии на 61,5% (средний показатель до лечения 13 ± 5 , после лечения 5 ± 4), во второй группе больных, получавших только фототерапию средний показатель снизился на 42% (до лечения 14 ± 3 , после лечения 8 ± 5), что свидетельствует о том, что применение общей криотерапии в комбинации с фототерапией, дает более выраженный антидепрессивный эффект по сравнению с монотерапией.

Таким образом, наше исследование показало, что применение комбинированного метода лечения атопического дерматита с использованием узкополосной УФБ-терапии 311 нм и общей аэрокриотерапии является высокоэффективным и патогенетическим обоснованным методом лечения, обладает иммуносупрессивным действием, приводя к тенденции к нормализации и нормализации уровня цитокинов, удлиняет клиническую ремиссию, тем самым улучшает качество жизни и психоэмоциональное состояние больных.

ВЫВОДЫ

1. Большинство больных, вошедших в исследование, имели средне-тяжелое течение АТД (среднее значение индекса SCORAD в 1-ой группе $27,1 \pm 5,6$, во 2-ой группе $31,9 \pm 5,4$ баллов); среднее значение исходного показателя зуда по шкале «Пруриндекс» соответствовало очень сильной степени выраженности зуда (в 1-ой группе $5,38 \pm 0,26$, во 2-ой группе $5,15 \pm 0,87$ балла). Наиболее распространенными коморбидными заболеваниями среди больных АТД были заболевания дыхательных путей с аллергическим компонентом, желудочно-кишечного тракта и депрессия различной степени выраженности. Средние показатели депрессии, согласно опроснику Бэка, до лечения соответствовали уровням легкой и умеренной депрессии (в 1-ой группе 13 ± 5 , во 2-ой группе 14 ± 3).

2. Разработанный комбинированный метод с применением узкополосной УФБ-терапии 311нм и общей аэрокриотерапией является высокоэффективным и патогенетически обоснованным в лечении больных атопическим дерматитом, позволяющий достичь клинической ремиссии у 48,5% и значительного улучшения у 42,8% больных, что также подтверждено положительной динамикой объективных показателей клинических индексов: редукция индекса SCORAD более чем на 90% (среднее значение индекса снизилось с $27,1 \pm 5,6$ до $2,71 \pm 2,6$ балла), достоверное снижение интенсивности зуда по шкале «Пруриндекс» на 75% (среднее значение до лечения $5,38 \pm 0,26$, после $1,34 \pm 0,21$). По окончании лечения также удалось достичь нормализации сна и психоэмоционального состояния (снижение депрессии), повышения работоспособности и общего физического тонуса.

3. Исследованные в динамике уровни цитокинов в сыворотке крови у больных с АТД на фоне комбинированного метода с применением узкополосной УФБ-терапии 311нм и общей аэрокриотерапией показали статистически достоверное снижение концентрации IL-4 и TNF-alpha, а также тенденция к нормализации уровней IL-10, L-13 и IL-31, что подтверждает иммуномодулирующее действие узкополосной УФБ-терапии 311нм.

4. По результатам опроса у больных АТД среднее значение ДИКЖ до лечения составляло $24,7 \pm 1,6$ баллов, что соответствует чрезвычайно сильному влиянию заболевания на качество жизни пациента. Эффективность проводимой узкополосной УФБ-терапии 311нм и общей аэрокриотерапии коррелировала со значительным

улучшением качества жизни больных (редукция ДИКЖ с $24,7 \pm 1,6$ до $6,3 \pm 0,8$ баллов). Применение фототерапии и общей криотерапии дает более выраженный антидепрессивный эффект, о чем свидетельствует снижение уровня депрессии на 61,5%, по сравнению с больными, получавшими только фототерапию (средний показатель депрессии снизился на 42%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинированный метод с применением узкополосной УФБ-терапии 311 нм и общей аэрокриотерапии показан больным с атопическим дерматитом, в том числе при хроническом торпидном течении и коморбидных состояниях.
2. Перед началом лечения с целью исключения тяжелой сопутствующей патологии и противопоказаний для процедур фототерапии и общей аэрокриотерапии рекомендуется проводить клиничко-лабораторное обследование, включающее клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, при необходимости консультация терапевта, эндокринолога и других специалистов и назначение инструментальных методов исследования (УЗИ внутренних органов и ЭКГ).
3. Дополнительно перед процедурой криотерапии каждому пациенту измеряется артериальное давление, пульс, температура тела, проводится аускультация легких, после чего осуществляется инструктаж поведения в криокапсуле. Каждому пациенту надеваются шерстяные носки до колена (или до середины голени), варежки.
4. Противопоказания для проведения фототерапии: наличие злокачественных новообразований кожи, диспластические и множественные врожденные пигментные невусы, наличие заболеваний, связанных с повышенной чувствительностью к действию света, заболевания печени и почек, сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, узлы щитовидной железы, гемобластозы, фиброзно-кистозная мастопатия, миома матки, беременность и период лактации.
5. Противопоказания для проведения криотерапии: тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, холодовая аллергия, ОРВИ и лихорадка, ранний постинфарктный период, онкологические заболевания (в том числе и в анамнезе), гипертонический криз, беременность, лактация, варикозная болезнь IV стадии, тромбофлебит, клаустрофобия.

6. Фототерапия УФБ-лучами 311 нм проводится 4 раза в неделю, начальная доза 0,1 Дж/см с последующим увеличением, при отсутствии эритемы, на 0,1-0,2 Дж/см в зависимости от реакции кожи на ультрафиолет. Дополнительно после сеанса фототерапии через час проводится процедура общей аэрокриотерапии с периодичностью сеансов через день и длительностью 2 минуты (курс 15 процедур).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г., **Арсентьев Н.С.** Перспективы коррекции эндотоксими и метаболического синдрома при распространённых аллергодерматозах. // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2016.- №19 (4).- С. 210-215.
2. Олисова О.Ю., Каюмова Л.Н., Смирнов К.В., Шуппо О.А., **Арсентьев Н.С.** Общая криотерапия с использованием криокапсулы Icequeen при различных дерматозах. // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2017.- №20 (1).- С. 15-20.
3. Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г., **Арсентьев Н.С.** Общая аэрокриотерапия в сочетании с узкополосной УФБ-терапией 311 нм при атопическом дерматите. // **Медицинский алфавит.** – 2019. - №7 (382). – С.60-62

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АтД – атопический дерматит

Th – Т -хелперы

ИЛ (IL) – интерлейкин

TGF (Transforming growth factor) - трансформирующий ростовой фактор

ФНО-альфа (TNF-alpha) – фактор некроза опухоли альфа

IgE – иммуноглобулин E

УФБ-311нм - узкополосная ультрафиолетовая терапия 311 нм

ОАКТ – общая аэрокриотерапия

ДИКЖ- дерматологический индекс качества жизни

SCORAD – Scoring Atopic Dermatitis (шкала для оценки тяжести атопического дерматита)

ИТЭ- индекс терапевтической эффективности

ИФА-иммуноферментный анализ