

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет
имени В. И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

АЛИПОВ Никита Владимирович

**ДАЛЬНЕЕ ДЛИННОВОЛНОВОЕ УФ-ИЗЛУЧЕНИЕ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ,
БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ**

Специальность 14.01.10 Кожные и венерические болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Бакулев А.Л.

Саратов-2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Представления об этиологии и патогенезе атопического дерматита на современном этапе развития медицинского знания.....	11
1.2. Средства и методы лечения атопического дерматита.....	19
1.3. Фототерапия в лечении больных атопическим дерматитом.....	30
2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Клиническая характеристика атопического дерматита у детей	36
2.2. Методы исследования.....	44
2.2.1. Клинические методы исследования.....	44
2.2.2. Иммунологические методы исследования	46
2.2.2.1. Методы оценки гуморального иммунитета.....	46
2.2.2.2. Определение содержания цитокинов.....	46
2.2.3. Определение циркулирующих иммунных комплексов.....	47
2.2.4. Определение эндотелина-1.....	47
2.2.5. Статистическая обработка материала.....	48
3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1. Роль эндотелина-1 (фмоль/л) у пациентов с атопическим дерматитом.....	49
3.2. Роль нарушения секреции цитокинов при атопическом дерматите.....	51
3.3. Состояние гуморального звена иммунной системы у пациентов с атопическим дерматитом.....	57
3.4. Роль циркулирующих иммунных комплексов у пациентов с атопическим дерматитом.....	64
4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И	

БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДАЛЬНЕЙ ДЛИННОВОЛНОВОЙ И УЗКОПОЛОСНОЙ СРЕДНЕВОЛНОВОЙ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ ТЕРАПИИ.....	67
4.1. Динамика лабораторных показателей периферической крови у детей с atopическим дерматитом.....	67
4.1.1 Изменения показателя уровня эндотелина-1 у детей с atopическим дерматитом под влиянием дальней длинноволновой и узкополосной средневолновой УФ-терапии.....	67
4.1.2 Динамика содержания цитокинов у детей с atopическим дерматитом под влиянием дальней длинноволновой и узкополосной средневолновой УФ-терапии.....	69
4.1.3 Динамика показателей гуморального звена иммунной системы у детей с atopическим дерматитом под влиянием дальней длинноволновой и узкополосной средневолновой УФ-терапии.....	73
4.1.4 Динамика показателя циркулирующих иммунных комплексов у детей с atopическим дерматитом под влиянием дальней длинноволновой и узкополосной средневолновой УФ-терапии.....	77
4.2 Оценка клинической эффективности и безопасности дальней длинноволновой и узкополосной средневолновой УФ-терапии в комплексном лечении больных atopическим дерматитом.....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
ВЫВОДЫ.....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	138

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость атопическим дерматитом (АтД) представляет собой сложную проблему современной дерматологии. В различных странах мира данному заболеванию подвержены от 2 до 30% населения, преимущественно в детском возрасте [8, 10, 32, 48, 80, 116, 214, 237]. Помимо широкой распространенности дерматоза, медико-социальное значение этой проблемы обусловлено увеличением числа тяжелых резистентных к терапии форм заболевания, непрерывно рецидивирующим течением и возможностью развития «атопического марша» [1, 9, 101, 159].

Являясь аллергическим заболеванием кожи, АтД имеет сложный патогенез. Важную роль в его развитии отводится генетическим нарушениям гена филаггрина (FLG), который отвечает за барьерную функцию кожи. Возникающий в организме дисбаланс дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, а также про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов лежит в основе иммунопатологических процессов, развивающихся в организме пациентов [81, 103, 159, 179].

В последние годы изучается роль пептида эндотелиального происхождения эндотелина-1 (ЭЛ-1) в патогенезе АтД. Являясь мощным вазоконстриктором, ЭЛ-1 принимает участие в иммуновоспалительном процессе в коже при данной патологии и способствует появлению белого дермографизма в клинической картине заболевания у пациентов. В современной литературе отсутствуют сведения об особенностях содержания ЭЛ-1 при различной тяжести и распространенности АтД и его клинических формах.

Терапия АтД в детском возрасте представляет сложную проблему для специалистов. Известны перечень лекарственных средств, которые используются при лечении АтД: иммуносупрессивные, антигистаминные, гипосенсибилизирующие препараты, системные и топические глюкокортикостероиды, а также методы общей и местной фототерапии. Их применение у детей в ряде случаев ограничено возможным развитием серьезных нежелательных явлений или наличием противопоказаний [3, 21, 59, 63, 79, 99, 168, 236].

В связи с этим очень важным моментом является поиск эффективных и одновременно безопасных методов лечения для детей, больных АтД [19, 20, 42, 60, 96, 105, 111, 131, 136, 166, 190].

Фототерапия – распространенный метод для лечения многих заболеваний кожи, которая демонстрирует свою высокую эффективность. В последние годы специалисты широко применяют более узкие спектры ультрафиолетовой (УФ) терапии, оказывающие селективное действие на клеточные структуры кожи и иммунокомпетентные клетки. Эффект УФ-волн определяется глубиной их проникновения в кожу. Доказано, что УФС-лучи главным образом влияют на кератиноциты и клетки Лангерганса. УФА-лучи более глубоко проникают в кожу. Они способны воздействовать на ряд клеток и управлять функциональной активностью «дермальных фибробластов, дендритных антигенпрезентирующих клеток, эндотелиоцитов и клеток воспалительного инфильтрата (Т-лимфоциты, гранулоциты, тучные клетки)» [16]. Длинноволновый спектр УФ-лучей способен индуцировать ранний апоптоз клеточных структур кожи [175].

Использование дальнего длинноволнового излучения (340–400 нм) в терапевтических дозах, по сравнению с применением узкополосной средневолновой УФ-терапии, не вызывает эритемы на коже, не обладает фототоксичностью и применимо для лечения детей [42, 111, 192, 196].

Цель исследования

Целью исследования является повышение эффективности терапии детей, больных атопическим дерматитом, путем определения влияния средних доз дальней длинноволновой УФ-терапии (длина волны 370 нм) на динамику клинических проявлений АтД в стадии обострения у детей, а также на содержание эндотелина-1, цитокиновый профиль и показатели иммунного статуса.

Задачи исследования:

1. Определить взаимосвязь тяжести клинических проявлений атопического дерматита и содержанием в сыворотке крови наблюдаемых детей эндотелина-1, цитокинов (интерлейкинов 4, 5, 13), иммуноглобулинов (А, М, G, Е) и циркулирующих иммунных комплексов.

2. Оценить клиническую эффективность дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии (длина волны 370 нм) в отношении тяжести течения, клинических форм заболевания и качества жизни пациентов с данным дерматозом.

3. Провести оценку динамики показателей функции эндотелия (эндотелина-1) и иммунного ответа (интерлейкинов 4, 5, 13, иммуноглобулинов А, М, G, Е и циркулирующих иммунных комплексов) в периферическом кровотоке у детей с атопическим дерматитом в процессе курсового применения дальней длинноволновой и узкополосной средневолновой терапии.

4. Провести сравнительный анализ эффективности дальней длинноволновой и узкополосной средневолновой терапии у наблюдавшихся детей с атопическим дерматитом, а также оценку отдаленных результатов.

Научная новизна

Установлены патогенетические взаимосвязи между абсолютной величиной ЭЛ-1, ИЛ-5, -13, IgE и ЦИК в зависимости от значений индекса Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD), клинической формы и распространенности дерматоза у детей. С ростом значений SCORAD у детей, страдавших АД в стадии обострения заболевания, определяется повышение концентрации ЭЛ-1, ИЛ-5, -13, IgE и ЦИК в сыворотке крови. Наиболее отчетливое увеличение показателей ЭЛ-1, ИЛ-5, -13 и ЦИК зарегистрировано у лиц детского возраста, имевших значение SCORAD 60–103, интенсивный зуд, с экссудативной и экссудативно-сквамозной формой данного дерматоза. Иммуноглобулин Е в сыворотке крови был значительно повышен у детей с тяжелыми и распространенными клиническими прояв-

лениями заболевания, выраженным зудом, а также с экссудативной и экссудативно-сквамозной с явлениями лихенификации формами АтД.

Выявлено, что у детей с АтД в стадии обострения применение дальней длинноволновой УФ-терапии позволяет достигнуть отчетливого терапевтического эффекта в виде уменьшения тяжести и распространенности патологического процесса (до лечения SCORAD $57,8 \pm 3,75$ баллов, после лечения – соответственно $5,63 \pm 2,52$; $p \leq 0,001$). При этом клинические проявления АтД за счет уменьшения воспалительных процессов в коже характеризуются снижением или купированием зуда, разрешением эритемы и инфильтрации с последующей эпителизацией эрозий и трещин.

Применение дальней длинноволновой УФ-терапии (длина волны 370 нм) у детей с АтД в стадии обострения оказывает корригирующее влияние на показатели сосудистого воспаления в виде снижения содержания ЭЛ-1, нормализации показателей цитокинового профиля (ИЛ-5, -13), а также уменьшение концентрации IgE и ЦИК в кровяном русле.

Теоретическая и практическая значимость

Установлены прямые корреляционные взаимосвязи динамики концентраций ряда исследуемых показателей (ЭЛ-1, ИЛ-4, -5, -13, IgA, M, G, E и ЦИК) от значений индекса SCORAD и распространенности патологического процесса на коже. Это позволило оценивать тяжесть дерматоза по показателям использованных лабораторных тестов.

Обоснованы рекомендации по включению УФА-1-волн в комплексное лечение больных детей, страдающих АтД.

На основании выявленных в ходе исследования различий в эффективности и безопасности примененных методов УФА-1 и УФБ-терапии при различных формах заболевания у детей с АтД предложен индивидуальный подход к выбору метода фототерапии.

Установлена возможность дифференцированного использования методов УФА-1 и УФБ на основе особенностей клинических форм дерматоза и показателей периферической крови, таких как ЭЛ-1, ИЛ-4, -5, -13, IgA, M, G, E и ЦИК.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования стало последовательное применение в ходе работы методов научного познания. Работа выполнена в дизайне простого открытого сравнительного рандомизированного исследования в параллельных группах с использованием стандартных средних доз дальней длинноволновой и узкополосной средневолновой УФ-терапии.

Положения, выносимые на защиту:

1. По мере утяжеления АтД и увеличения распространенности патологического процесса на коже происходит увеличение содержания в сыворотке крови пациентов ЭЛ-1, ИЛ-5, -13, IgE и ЦИК.

2. Терапевтическое применение длинноволнового ультрафиолетового излучения в диапазоне 370 нм ведет к разрешению клинических проявлений АтД, снижает повышенный уровень ЭЛ-1, ИЛ-5, -13, IgE и ЦИК и эффективно улучшает качество жизни детей, которые страдают от данного вида дерматоза.

3. Эффективность или частота доказанных положительных эффектов дальней длинноволновой УФА-1 в терапии АтД в стадии обострения у детей составляет 96%.

Степень достоверности и апробация результатов

Осуществлен анализ клинического материала, который основан на показательной выборке обследованных больных, а также весомом объеме наблю-

дений с применением различных методов исследования, проведенный в соответствии с критериями доказательной медицины. Поставленные цель и задачи исследования, сформулированные в работе положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и последовательно вытекают из анализа полученных данных. Используемые в работе статистические методы обработки в соответствии с характеристиками вариационных рядов изучаемых показателей клинического материала определяют степень достоверности полученных нами результатов.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на XVIII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2014 г.); III Всероссийской неделе науки (Саратов, 2014 г.); межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Григорьевские чтения» (Саратов, 2015; 2016 гг.).

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу Клиники кожных и венерических болезней Саратовского ГМУ (г. Саратов), ГУЗ «Саратовский областной кожно-венерологический диспансер», ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, в учебную работу ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Согласно рекомендациям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, по материалам, полученным в ходе диссертационного исследования, опубликованы четыре статьи.

Личный вклад автора в получении результатов исследования

Автором лично разработан план диссертационного исследования, получено информированное согласие пациентов на участие в проводимом обследовании, проведен набор исследуемых и контрольной групп, анализ электронной базы и

медицинской документации пациентов стационара. Автором проведен сбор анамнеза заболевания и жизни, жалоб, врачебный осмотр больных, набор материала для дополнительных исследований. Полученные после отбора пациентов и проведения терапии в исследуемых группах данные стали основой для создания и формирования баз данных. Автором самостоятельно сформулированы выводы и выносимые на защиту положения, а также проведена статистическая обработка результатов исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 таблицами и 11 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 237 источников, из них 111 отечественных и 126 – зарубежных публикаций.

1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Представления об этиологии и патогенезе атопического дерматита на современном этапе развития медицинского знания

В настоящее время проблема АД в дерматовенерологии является весьма значимой и актуальной. Это обусловлено тем, что в последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости данным дерматозом, в том числе увеличение количества непрерывно рецидивирующих случаев заболевания, а также недостаточной эффективностью существующих методов лечения и профилактики [4, 8, 9].

На совершенствование и углубление знаний об этиологических факторах и патогенезе заболевания, которое в наше время именуется термином «атопический дерматит», ушло не одно десятилетие. Динамично изменялась терминология дерматоза по мере накопления фактов, появления новых концепций и взглядов, которые объясняли сущность болезни [6, 10, 112].

Атопический дерматит – один из немногих видов дерматозов, который отличается богатством синонимических названий. В результате длительных научных изысканий границы определения данного заболевания претерпевали множество изменений, прежде чем стать существовать как отдельная нозологическая единица. В литературе описаны многие термины, которые отражали смену многочисленных воззрений на механизм развития, особенности клинической картины, формы и стадии заболевания [6].

Термин «атопия» был впервые предложен в 1923 году. Применение данного термина не зависело от возраста пациента и клинической картины патологического процесса на коже. Необходимы были только явные признаки атопии и принятые диагностические критерии [127].

Только спустя десять лет был предложен термин «атопический дерматит». В 1933 году M.B. Sulzberger и L.N. Wiesc впервые описали поражения кожи с характерной повышенной чувствительностью кожи к разнообразным раздражаю-

щим факторам, несостоятельностью сосудистой стенки и склонностью к рецидивирующему течению [233]. Учитывалось наличие у пациента других atopических (в том числе респираторных) заболеваний, а также имеющиеся данные об аналогичных болезнях в семьях, что подтверждало роль наследственности в передаче данного заболевания [85].

В 80-е годы XX века АтД включен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра, которая рекомендована Всемирной организацией здравоохранения и принята в России, и с этого времени рассматривается как самостоятельная нозологическая форма.

Согласно современному определению, АтД – это хроническое, рецидивирующее, генетически обусловленное заболевание, в основе которого лежит воспаление кожи, клинически проявляющееся эритемой, инфильтрацией, папулами (в младенчестве – папуловезикулами), лихенификацией и сопровождающееся зудом различной интенсивности [12]. В развитых странах данное заболевание представляет большую социальную и экономическую проблему, так как им страдает около 15–30% населения.

Атопический дерматит – один из наиболее распространенных дерматозов у лиц детского возраста. В возрасте до одного года данное заболевание диагностируется в 1–4% случаев (иногда до 10–15%), а у взрослых – намного реже, всего в 0,1–0,5% случаев. Показатель заболеваемости в ряде высокоразвитых стран достигает 15 случаев на 1000 населения и более. Заболеваемость АтД в России находится на таком же уровне, имеются некоторые колебания по отдельным субъектам РФ [55, 60].

По данным исследователей, было установлено, что каждый больной в год в среднем переживает 9,2 обострения, что составляет около 136,2 дня [237].

Более того, в последние годы стали чаще регистрироваться формы АтД, отличающиеся универсальным характером поражения кожи, требующие непрерывной терапии. Такие формы практически всегда ассоциированы с большей обсемененностью кожи условно-патогенной микрофлорой, включающей бактерии и грибы [18, 103].

С 2002 года используется клиническая классификация АТД согласно утвержденному Российскому национальному согласительному документу, в которой выделены возрастные этапы (младенческий – до двух лет, детский – с двух до семи лет, подростковый и взрослый); этапы болезни (ремиссия, обострение); варианты распространенности процесса и стадии дерматоза.

Выделяют следующие степени тяжести протекания АТД: легкая, средней тяжести, тяжелая. Степень тяжести заболевания характеризуется несколькими показателями: обширностью кожного поражения, его локализацией, отсутствием или наличием вторичной инфекции (грибковой или бактериальной). Для оценки степени тяжести АТД применяется шкала БСО-КАБ (2000), которая отражает интенсивность и распространенность патологического процесса на коже.

В мировой и отечественной дерматологии главным стандартизованным методом диагностики степени тяжести АТД используется разработанный в 1993 году индекс SCORAD (1993). Для проведения клинических доказательных исследований эффективности наружных средств терапии также может применяться индекс Eczema Area and Severity Index – EASI [181].

В настоящее время обсуждается АТД как мультифакториальное заболевание кожи. Наравне с генетическими факторами на развитие и течение дерматоза влияют имеющиеся иммунные и метаболические нарушения. Многие исследователи выделяется такой этиологический фактор АТД, как сенсibilизация к пищевым аллергенам, которая, возможно, является пусковым механизмом для развития дерматоза [9, 117, 128, 138, 191, 222]. Перекрестные аллергические реакции возникают в результате сходства структур антигенов, а к новым видам аллергенов также формируется гиперчувствительность организма.

Глистные инвазии и дисбактериоз кишечника также играют важную роль в дебюте и течении заболевания. В результате жизнедеятельности патогенных, в том числе кишечных микроорганизмов, высвобождаются токсичные продукты, которые способны делать более чувствительной и проницаемой слизистую оболочку желудка и кишечника. Тем самым происходит выброс медиаторов аллергии из активированных иммунокомпетентных клеток [14, 15].

Многие авторы акцентируют свое внимание на воздействие бактерии *Helicobacter pylori*. У пациентов детского и подросткового возраста с АтД из-за несостоятельности слизистой оболочки пищеварительного тракта усиливается восприимчивость к размножению данной бактерии. Это приводит к усугублению нарушений процессов пищеварения, и поддерживается постоянная сенсibilизация организма. Возможно частое сочетание *Helicobacter pylori* с ферментопатиями пищеварительной системы, которые отягощают течение дерматоза и нередко приводят к появлению эндогенной интоксикации [7, 109].

Многими исследователями в возникновении и развитии АтД отведена немаловажная роль бытовым аллергенам. Наиболее часто в этой роли выступают пылевые клещи и отдельные группы лекарственных препаратов [35, 68, 74].

В дебюте АтД определенную роль играют факторы окружающей среды, такие как изменение паттерна питания, ухудшение экологических факторов и климата [164].

Некоторые авторы рассматривали одним из пусковых моментов генеза сенсibilизации и включения IgE-опосредованных аллергических ответов наличие в носовой полости очагов хронической инфекции [95, 120, 147].

В качестве главной причины возникновения и развития АтД многие отечественные и зарубежные исследователи рассматривают генетическую предрасположенность к возникновению этого заболевания. Патологические отклонения в гестационный период описываются как значимые, которые предполагают развитие атопии; к ним относятся угроза прерывания, гестозы на любом сроке беременности и внутриутробные инфекции [100]. Учеными многократно описаны случаи наличия АтД в семьях у кровных родственников. В популяции в целом показатель генетической предрасположенности варьирует от 14,5 до 78% случаев. Выделено, что значение его резко повышается, если АтД болеют мать и отец ребенка. Однако риск развития АтД у ребенка уменьшается в два раза, если заболевание имеется только у одного из родителей [4, 133, 155].

Патогенетическую основу АтД составляют IgE-опосредуемые реакции, которые регистрируются не только в коже, но и в системах дыхания и пищеварения, так как их эмбриогенез происходит из одного эмбрионального зачатка [2, 39].

Из изложенного следует, что на возникновение и развитие (прогрессирование) АтД влияют как генетическая детерминированность и уже возникшие патологии локальные – в органах и (или) системные, так и многочисленные факторы окружающей среды.

Ведущая роль IgE в патогенезе АтД впервые доказана К. Ishizaka и S.G.O. Johansson в 70-е годы XX века.

В то время данная теория нашла отклик у большинства аллергологов и иммунологов. Специалисты дополняли и совершенствовали эту гипотезу. Так, в 1983 году видный отечественный ученый-дерматовенеролог Ю.К. Скрипкин впервые опубликовал результаты изысканий об этиологии и патогенезе АтД [79, 80]. В его фундаментальных работах этот вид дерматоза был описан как сложное и многофакториальное заболевание, имеющее генетическую предрасположенность к его возникновению. При этом иммунный статус и дисбаланс в эндокринной и нервной системах играют ведущую роль в причинах и условиях, а также механизмах возникновения и течения этого заболевания. Таким образом, АтД – это отдельная нозологическая форма (единица), в основе которой лежит иммунная теория патогенеза [36, 43, 73, 75, 77, 90, 224].

В результате последних исследований АтД выяснено, что избыточное образование IgE в организме больных АтД связано с патологической мутацией одного из генов в хромосоме 11q13 [141]. Ревизорами над Т-лимфоцитами Th2-типа, контролирующими выброс цитокинов, являются определенные гены [25, 110, 225]. При наличии генетической предрасположенности при АтД угнетается выработка Т-супрессоров, что, в свою очередь, приводит к гиперпродукции Т-хелперов. Впоследствии происходит их дифференцировка, где доминируют Т-хелперы II типа, содержащие надлежащий профиль цитокинов в виде ИЛ-4, -5, воздействующие на продукцию IgE и IFN- γ [197]. Интерферон γ , TNF- α и ИЛ-2 в большом количестве вырабатываются Th-1-клетками. Это приводит к активизации

ции иммунного ответа на клеточном уровне и защите от возникновения возможных реакций аллергического типа. А Th2-лимфоциты регулируют продукцию ИЛ-4, -5, -13. Последние моделируют гуморальный иммунный ответ и отвечают за функционирование эозинофилов. Следует отметить, что ИЛ-4 сдерживает избыточную эксплозию IFN- γ , который отвечает за активность процессов фагоцитоза. При стимуляции данных метаморфозов выделяется повышенное содержание IgE, и дерматоз переключается в сторону формирования хронических форм [124, 137, 182, 203]. Сходность некоторых фрагментов в локусах хромосом 1q21 и 17q25 определяет однонаправленность патофизиологических процессов в коже лиц, страдающих такими разными дерматологическими патологиями, как АтД и псориаз [78, 121, 132, 169, 208, 211].

В настоящее время пристальное внимание многих исследователей привлечено к так называемым Toll-подобным рецепторам. Именно они являются доминирующими составляющими врожденного иммунитета, способными идентифицировать антигены, проникающие через кожный барьер [130]. На настоящий момент выделено 11 типов таких рецепторов, за которыми закреплена весомая роль в стимуляции процессов воспаления [53, 89, 226]. Липопротеины являются наиболее значимыми веществами, выступающими в качестве мишеней для Toll-line-подобных рецепторов [219, 221, 223]. В результате передача информации приводит к возбуждению генов, ответственных за выброс противовоспалительных цитокинов [116].

Сегодня многими авторами отмечается важная роль мутаций гена FLG, являющихся генетическими факторами риска в развитии АтД [57]. Ген FLG локализуется в хромосомной области 1q21 и входит в состав эпидермального дифференцировочного комплекса, который отвечает за контроль дифференцировки клеток эпидермиса и образование рогового слоя [193, 200].

Филаггрин – важнейший белок эпидермиса. Он фигурирует в нем с третьего месяца жизни ребенка и контролирует потерю влаги через роговой слой [170, 209]; FLG отвечает за образование кожного барьера, состоящего из пакета белково-липидных клеток. Это приводит к минимизации проникновения микроорга-

низмов и воздействию аллергенов и потере воды [122]. Многими исследователями отмечено, что при распаде FLG его продукты способны подавлять рост золотистого стафилококка на коже и защищать от УФ-лучей [122].

C.N. Palmer и соавт. впервые в 2006 году информировали о том, что ген FLG может мутировать. Это приводит к его дисфункции, снижению защитных свойств эпидермального барьера и патологическими изменениями кожи в виде АтД [202]. В настоящее время как в европейских, так и азиатских популяциях уже идентифицированы примерно 40 мутаций гена FLG [114, 163]. На уровне молекулярных структур доказано, что билизис кератина связан с утратой функционирования гена FLG. В свою очередь, это приводит к дезорганизации и разрушению пластинчатого бислоя и расстройству выработки ламеллярных телец [123]. Таким образом, мутации гена FLG приводят к его дефициту в эпидермисе, что увеличивает риск сенсibilизации к аллергенам у детей с АтД [235].

Внешние факторы агрессивно действуют на поврежденный эпидермис. Тем самым еще активнее стимулируются воспалительные процессы, и увеличивается восприимчивость к агентам инфекционного происхождения [96, 120, 135, 165, 188].

В эпидермис в результате действия медиаторов острой фазы воспаления притягиваются дендритные эпителиальные клетки, что приводит к активизации Th1-типа. Это характеризуется гиперпродукцией INF- γ , ИЛ-2, -12. Противовоспалительные цитокины ИЛ-5, -6, -8 усиливают миграцию клеточных элементов крови и макроорганизмов в центр воспаления и главенствуют над ритмом и частотой образования хронических форм аллергических реакций [9, 137, 182, 198].

Многие исследователи в патогенезе АтД важную роль отводят действию микробного фактора [95, 120, 147]. У большинства обследованных больных в хронических очагах дермического поражения обнаружены условно-патогенные бактерии *Staphylococcus aureus* [149, 184]. Выделяемые этим микроорганизмом токсины связываются с β -цепью Т-клеточного рецептора и HLAII, в результате чего происходит активация целого семейства клонов Т-лимфоцитов, которая запускает клеточные и гуморальные реакции со стороны различных компонентов

системы иммунитета, лежащих в основе аллергического воспаления тканей [125, 158, 180, 187, 194, 205, 210].

За счет постоянной сухости и зуда страдает барьерная функция кожи у пациентов с АтД, что способствует усилению и поддержанию воспаления в коже. Новые данные, подтверждающие то, что дерма является не только механическим барьером, но и органом иммунитета, получены в результате экспериментальных исследований, проводимых на протяжении многих лет. Они доказывают, что в коже активно протекают иммунологические реакции, в которых участвуют продуцированные в ней большое количество клеток иммунного ответа – нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, клетки Ларгенганса, кератиноциты, меланоциты, и в первую очередь лимфоциты [29, 38, 40, 112, 186, 217, 227].

В последние годы внимание исследователей приковано к изучению роли пептида эндотелиального происхождения ЭЛ-1 в патогенезе развития АтД. Имеются единичные данные литературы о повышении его концентрации в период обострения анализируемого нами заболевания [69]. Однако данных о динамике данного показателя на фоне терапии пациентов и длительности дерматоза в настоящее время нет.

Таким образом, тяжесть дерматоза, частота рецидивов и возникновение каких-либо осложнений у пациентов с АтД напрямую зависят не только от генетической предрасположенности, но и от дисфункции клеточных и гуморальных механизмов иммунитета. При анализе литературы о патогенезе АтД нами обнаружены противоречивые данные о роли ИЛ-4, -5 и -13. Наше внимание привлекло имеющиеся минимальные данные об участии ЭЛ-1 в развитии данного патологического процесса.

1.2 Средства и методы лечения атопического дерматита

Современные взгляды на многообразные звенья патогенеза АТД подразумевают сочетанное воздействие на них и разработку комплексных методов терапии пациентов с данной патологией [8]. Однако лечение АТД в детском возрасте остается одной из актуальных проблем, решаемых в настоящее время как в дерматологии, так и в педиатрии.

Сегодня под эффективным лечением АТД у детей, в частности Г.И. Смирновой, а также L.M. Buys [86, 87, 126], понимается использование безопасных, патогенетически обоснованных методов терапии для быстрого облегчения симптомов, подавления воспалительного процесса, удлинения периода ремиссии, а также предупреждение перехода острой начальной фазы заболевания в длительную хронизацию.

Необходим индивидуальный подход к выбору методов терапии АТД у детей. Следует учитывать возраст и конституциональные особенности ребенка, наличие фоновых и сопутствующих заболеваний, а также степень активности патологического процесса на коже, клиническую форму и наличие осложнений дерматоза [6].

В результате многолетних исследований предложены и внедрены в практическое здравоохранение такие препараты, которые используются в терапии АТД, как противовоспалительные, гипосенсибилизирующие, антигистаминные. Кроме того, широко используются следующие лекарственные средства – психотропные, иммуномодулирующие, глюкокортикостероидные. В тяжелых случаях заболевания применяются инфузионная терапия, гемосорбция и плазмаферез, лазерная рефлексотерапия, методы фототерапии [107, 108], ингибиторы протеаз [26], средства, воздействующие на гемокоагуляционные процессы [52].

Современная концепция терапии АТД предполагает проведение комплекса мероприятий для устранения воздействия причинно-значимых факторов, тщательного лечебно-косметического ухода за кожей, использование противовоспа-

лительных, антимедиаторных и иммуномодулирующих препаратов и коррекции нарушенного метаболизма [14, 15, 27, 30, 64, 72, 88, 91, 97].

Важным этапом лечения АтД является элиминация аллергенов. Это достигается диетотерапией и гипоаллергенным режимом [87, 98, 167]. По мнению ряда авторов, продолжительное кормление грудью, соблюдение матерью в период лактации гипоаллергенной диеты, а также исключение некоторых продуктов (яиц, коровьего молока, рыбы) из рациона оказывают протективное действие для предотвращения развития дерматоза в детском возрасте, особенно в семьях с наследственной предрасположенностью по атопии [234]. Гипоаллергенная диета строится на нескольких принципах, включающих: а) соблюдение четкого режима питания; б) исключение возможных причинно-значимых аллергенов; в) тождественное замещение исключенного продукта натуральным или специализированным лечебным питанием, которое будет адекватно возрастным потребностям и релевантно состоянию органов пищеварительного тракта ребенка. Использование так называемого «функционального питания», подразумевающего употребление продуктов, которые нормализуют микробиоценоз кишечника и оказывают координирующее влияние на изобалансировку иммунной системы, тоже представляется актуальной задачей ведения пациентов с АтД, в том числе в детском возрасте [93, 119].

Одним из главных моментов профилактики и всестороннего лечения детей с АтД является лечебное питание. В его основе лежит минимальное антигенное воздействие пищи на организм ребенка и нормализация функции органов пищеварения. Однако многими научными исследователями ставится под сомнение в настоящее время необходимость длительного применения неспецифической гипоаллергенной диеты. Они аргументируют это тем, что такая диета может довольно часто вести к серьезным психологическим проблемам в семье, нарушению физического и социально-психологического развития ребенка в связи с пищевой недостаточностью из-за неадекватной замены продуктов питания. Многими исследователями доказано, что жестко ограничительная диетотерапия должна использоваться только на начальном этапе лечения. Далее диета должна постепенно

расширяться в процессе выявления спектра индивидуально непереносимых продуктов [65, 66, 67, 189].

Помимо перестройки режима питания с максимальной элиминацией облигатных и пищеварительных продуктов причинно-значимых аллергенов, требуется соблюдение определенных гипоаллергенных бытовых условий [6, 97]. К ним относят высокую (выше +23 °С) температуру воздуха в помещении; низкую (менее 60%) влажность; нерегулярную и сухую уборку. Частое использование средств бытовой химии, полы и ковровые покрытия из синтетических материалов в помещениях приводят к тому, что частицы синтетических моющих средств могут попадать в организм через систему пищеварения (применение в мытье посуды), кожу (контакт с вещами, постельным бельем) и дыхательные пути. Кроме того, при пассивном курении риск развития АтД увеличивается в 1,5 раза, поскольку табачный дым относится к группе поллютантов, которые повышают синтез IgE [12].

Однако при выраженной активности АтД соблюдение только гипоаллергенной диеты является недостаточным. В таких случаях возникает необходимость назначать топические глюкокортикостероиды, а при их неэффективности – дополнительно включать в терапию АтД такие препараты, как системные противовоспалительные, детоксицирующие и седативные [6].

В настоящее время приоритетным для терапии является воздействие на медиаторный механизм воспалительной реакции в связи с ведущей ролью аллергии и зуда в развитии АтД. К препаратам такого действия относят антигистаминные средства. Данная группа включена в стандартную терапию при этом заболевании и рекомендована большинством протоколов лечения [11]. Антигистаминные препараты имеют противозудное, дезагрегантное, противовоспалительное, противоаллергическое действия [6,8,48]. Данная группа лекарственных средств блокирует H1-рецепторы и косвенным образом усиливают опосредованные эффекты гистамина. Повышение концентрации гистамина в крови подавляет иммунологические функции организма, к которым относится антителогенез В-лимфоцитами; выра-

ботка фактора, подавляющего миграцию макрофагов; розеткообразование лимфоцитов и их способность к бластогенезу [58, 140, 153, 215].

Последние годы антигистаминные препараты первого поколения практически не используются. Это связано с особенностями их действия, низким терапевтическим эффектом и нежелательными побочными явлениями [85]. Кроме обратимой блокады H₁-рецепторов, эти препараты ингибируют и холинэргические мускариновые рецепторы, обладают M-холинергическим действием, что ограничивает их использование при сочетании АтД с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. Следует указать на быстрое, но их очень кратковременное действие (3–4 часа), что требует многократного применения в течение суток и неконтролируемо увеличивает дозировку препарата в циркулирующей крови. Немаловажным является факт воздействия антигистаминных средств первого поколения на функциональное состояние центральной нервной системы, оказания тем самым выраженного седативного эффекта, что приводит к снижению скорости реакций, работоспособности, способности к обучению в течение дня и, как следствие, – к ухудшению качества жизни пациентов.

Тем не менее именно эффект седации является тем важным фактором, который обеспечивает мощное противозудное действие на организм у пациентов с АтД. Последнее объясняет, почему антигистаминные препараты первого поколения до настоящего времени входят в стандарты лечения пациентов, страдающих данным видом дерматоза.

Антигистаминные препараты второго поколения одновременно действуют на обе фазы аллергической реакции, имеют высокую специфичность и родство к H₁-рецепторам. В отличие от антигистаминных препаратов первого поколения они не обладают M-холинолитическим действием, что значительно расширяет спектр их использования. У данных препаратов также отсутствуют такие побочные эффекты, как седативный, кардиотоксический, тахифилаксия [8, 85].

Сочетанное применение H₁-антагонистов гистамина I и II поколений не привело к желаемому результату. При применении данной комбинации препаратов в

лечении АТД у лиц с нормальной чувствительностью к данному медиатору в ряде случаев была даже вредна [58, 153].

По данным многих исследователей, в период стихания клинических проявлений АТД для увеличения продолжительности ремиссии целесообразно применение мембраностабилизирующих препаратов (Кетотифена). Данные препараты стабилизируют плазматические мембраны тучных клеток, что препятствует миграции эозинофилов в очаг воспаления и тормозит поступление ионов кальция в клетку за счет блокировки их кальциевых каналов и H₁-гистаминовых рецепторов, в результате чего существенно снижается активность аллергического процесса в коже [85, 174].

По данным многочисленных иммунологических исследований, выявлен выраженный дисбаланс нарушения иммунного и интерферонового статусов при тяжелом течении АТД и наличием инфекционных осложнений кожи. В связи с этим в комплексной терапии больных АТД имеются показания для проведения различных методов иммунокоррекции. Она направлена на нормализацию функционирования иммунной системы [76, 85, 87, 159, 184]. Иммунокоррекция при АТД осуществляется в виде супрессии или модуляции иммунных реакций [48, 87, 118].

Аллергенспецифическая иммунотерапия – это один из главных патогенетических методов терапии, при которой происходит не только воздействие на все звенья аллергического процесса и достигается пролонгированный профилактический эффект, но и возможно обратное развитие патологического процесса. Данный метод позволяет переключить клеточный и цитокиновый ответ с Th₂ на Th₁. В результате этого снижается неспецифическая тканевая чувствительность к аллергену, происходит уменьшение гиперреактивности и угнетаются признаки аллергического воспаления [179]. Однако АТД, по данным комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения, исключен из перечня заболеваний, при которых показано проведение аллергенспецифической иммунотерапии, так как имеются разноречивые сведения в литературе о применении его у детей. В настоящее время имеются данные о том, что аллергенспецифическая иммунотерапия при АТД эффективна в отношении только одного аллергена – клещей домашней

пыли. Поскольку сенсibilизация при данном дерматозе носит поливалентный характер, использование данного метода в условиях реальной клинической практики весьма ограничено [85].

Применение эфферентных методов (плазмафереза, гемосорбции, лейкофереза) в лечении АтД приводит к временному уменьшению IgE. С их помощью происходит выведение из крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), антигенов, антител, медиаторов аллергического воспаления и белков острой фазы [61, 85, 87, 101]. Однако в ряде исследований данные методы не подтвердили свою эффективность. Так, Е.С. Феденко (1987) доказал, что более чем у 70% больных с тяжелым АтД в сочетании с атоническим синдромом после проведенного плазмафереза способствует присоединению вторичной инфекции. А Н. Nelson в 1984 г. проводил интенсивную плазмофильтрацию больным АтД в сочетании с бронхиальной астмой. В результате своих исследований он сделал вывод о нецелесообразности проведения эфферентных методов терапии у пациентов с данной нозологией, отметив лько, что при тяжелых, резистентных к проводимым методам терапии формах АтД в последние годы все активнее назначаются иммунодепрессанты, такие как циклоспорин. Основной эффект данного препарата направлен на подавление активации Т-клеток и блокировку дегрануляции тучных клеток. В результате этого эффекта наблюдается активизация лимфокинов ИЛ-3, -5, а также генов, которые связаны с синтезом лейкотриенов, фактора некроза опухоли и других цитокинов [11, 46, 134].

Многие авторы доказали высокую эффективность лечения циклоспорином АтД как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами. Однако, для достижения стойкого клинического эффекта требуется длительный прием (но не более 3–6 месяцев) данного препарата, а также необходим постоянный лабораторный контроль показателей креатинина и мочевины сыворотки крови и мониторинг артериального давления [113]. В последние годы активно используются антицитокиновые препараты (Инфликсимаб, Алефацепт, Эфализумаб, Ритуксимаб) для лечения тяжелого, часто или непрерывно рецидивирующе-

го дерматоза у детей. Но в результате в существующей литературе нет данных, касающихся отдаленных исследований, по эффективности и безопасности их применения [199, 214, 232].

При тяжелом, непрерывно рецидивирующем течении АтД нередко требуется назначение системных глюкокортикостероидов. При этом дозы гормонов коры надпочечников необходимо подбирать строго индивидуально. Титрование дозы зависит от тяжести течения дерматоза, распространенности, клинических проявлений, возраста ребенка, наличия сопутствующих заболеваний и осложнений [80]. При назначении системных глюкокортикостероидов необходимо помнить, что они еще больше усугубляют имеющиеся состояние иммунодефицита, их применение нередко приводит к присоединению вторичной инфекции, что требует назначения системных антибактериальных препаратов, которые сами могут провоцировать обострение АтД [6, 32, 94]. В ходе многолетних наблюдений ряд исследователей сделали вывод о том, что от назначения системных глюкокортикостероидов при АтД следует воздерживаться, а нередко их применение является нецелесообразным [93, 234].

В последние годы часто при лечении пациентов с тяжелым, непрерывно рецидивирующим, резистентным к проводимым средствам лечения АтД используются цитостатические препараты (метотрексат) [206]. Метотрексат разработан в 1948 году в качестве противоопухолевого средства. С 1960-х годов его стали использовать при лечении псориаза и других кожных заболеваний. В работе F. Shaffrali описал терапию «отчаяния» у больных пожилого возраста с АтД и показал высокую эффективность низких доз метотрексата у таких пациентов [213]. Вместе с тем терапия данным препаратом ограничена и сопряжена со значительным риском токсичности, а также предусматривает строгий лабораторный контроль таких показателей, как общий анализ крови (уровень тромбоцитов), трансаминаз сыворотки крови.

К иммуностимулирующей терапии ранее прибегали при торпидном, вялотекущем АтД с выявленным снижением содержания Т- и В-лимфоцитов, дисбалансом их субпопуляций, значительным понижением уровня одного или нескольких

классов иммуноглобулинов, изменением активности фагоцитов и другими нарушениями иммунного статуса. В качестве иммуномодуляторов применялись Левamisол, нуклеинат натрия, Бестатин, α -интерферон, Диуцифон, Т-активин, Тималин, Тимозин и др. Однако, несмотря на многочисленные исследования при применении данных препаратов, они не доказали своей эффективности, воздействуя только на отдельные звенья патогенетических механизмов, подчас никак не влияя на клиническую картину заболевания [1].

У большинства пациентов с АтД выявляются множественные дисфункции желудочно-кишечного тракта. Они могут поддерживать аллергический воспалительный процесс в коже, усугублять течение и ухудшать прогноз при АтД. Именно поэтому детям с данной патологией целесообразно своевременное комплексное диагностическое обследование пищеварительного тракта и незамедлительная рациональная коррекция выявленных отклонений гастроэнтерологии. Основными задачами нормализации функции желудочно-кишечного тракта являются улучшение процессов расщепления и всасывания пищи, восстановление микробиоценоза кишечника [8, 171]. В комплексную терапию пациентов с АтД необходимо вводить ферментные препараты для улучшения процессов расщепления и всасывания пищевых продуктов. С целью восстановления нормальной микрофлоры кишечника целесообразным является назначение бактериофагов, которые обладают высокой специфичностью к условно-патогенным бактериям. Нельзя не учитывать роль про- и пребиотиков, которые стимулируют рост нормальной микрофлоры кишечника [8].

Кожа человека – это орган, который связывает организм с окружающей средой. Ее функции множественны и разнообразны. Одной из самых важных является барьерная функция, в обеспечении которой ведущую роль играет роговой слой эпидермиса [34]. В результате воздействий многочисленных факторов (экзо- и эндогенных) нарушается эпидермальный барьер. К внутренним причинам – эндогенным – относятся различные заболевания кожи, однако АтД занимает среди них первое место [212].

Кожа больных АтД детей значительно меняется и перестает выполнять многофункциональную роль в организме. За счет эпидермальной гиперплазии рогового слоя нарушается именно барьерная функция, что приводит к повышению трансэпидермальной потери влаги, которая определяет ключевой клинический симптом АтД – сухость кожи [218, 228, 229]. Сухость кожи и зуд – это главные симптомы АтД. У больных АтД также снижена функция потовых и сальных желез [230]. В эпидермисе, базальной мембране, сосудах дермы происходит отложение иммунных комплексов и комплемента, а в эпидермисе и дерме скапливаются эозино- и нейтрофильные лейкоциты. В коже пациентов с АтД регистрируется парадоксальная сосудистая реакция в результате нарушений микро- и макроциркуляции кожи. За счет гиперкоагуляции и патологии фибринолиза происходит сужение мелких сосудов капилляров сосочкового слоя дермы.

Имеющиеся нарушения в слоях кожи требуют коррекции, преимущественно средствами для наружной терапии. Однако последняя должна быть строго индивидуальной и должна учитывать клинико-морфологические формы, специфику и стадию кожного процесса [45, 129, 146, 178]. Существенное место среди препаратов, применяемых в практике врача-дерматовенеролога, заняли топические глюкокортикостероиды, применение которых у пациентов с АтД способствуют обратному развитию воспалительных изменений кожи, помогая купировать клинические проявления заболевания, что, в свою очередь, способствует регрессу субъективных ощущений (зуда, жжения) [8, 44, 45, 84, 115, 171]. Главными мишенями в эпидермисе для топических стероидов являются кератиноциты и клетки Лангерганса. Именно они имеют на своей поверхности глюкокортикостероидные рецепторы [85]. Топические кортикостероиды оказывают влияние на аллергическое воспаление кожи, сочетая в себе несколько эффектов: противовоспалительный, антипролиферативный и сосудистый. Достижение противовоспалительного эффекта происходит за счет продукции липокортина, в результате чего ингибируется фосфолипаза А и снижается синтез медиаторов воспаления. Помимо этого, усиливается сцепление гистамина и серотонина в коже и уменьшается миграция эозинофилов в очаг воспаления. В основе антипролиферативного воздействия то-

пических глюкокортикостероидов лежит торможение пролиферации Т-лимфоцитов, и особенно фибробластов; уменьшение синтеза коллагена и эластина в коже. Сосудистый эффект основан на повышении тонуса сосудов и снижении проницаемости сосудистой стенки, а также подавлении активности липосомальных ферментов и гиалуронидазы под действием лекарственных средств данной группы [62, 136, 152, 160]. Однако, несмотря на достижение положительного эффекта на фоне терапии топическими стероидами, не следует забывать и о возможности развития побочных реакций. К местным наиболее часто относят атрофию кожи, формирование стрий, телеангиэктазий, угнетение местного иммунитета кожи и развитие инфекционных осложнений и синдрома отмены. Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, подавление физического развития и формирование синдрома Кушинга – это наиболее частые нежелательные реакции системного характера. Развитие системных побочных эффектов, как правило, обусловлены длительным их применением, аппликациями на обширные поверхности кожи и у детей до двух лет [87, 97, 100]. У пациентов, получавших терапию топическими глюкокортикостероидами, уменьшается количество клеток Лангерганса в коже. Это приводит к дисбалансу иммунного надзора и неблагоприятному прогнозу для дальнейшего течения АД [24].

В последние годы в арсенале врачей-дерматовенерологов появилась новая группа иммуномодуляторов. Сюда относят макролидные производные такролимус и пимекролимус. Данные препараты проявляют активность при местном применении, что дает возможность минимизировать системное действие, поэтому эти препараты имеют высокое преимущество в соотношении польза / риск. Доказано, что в основе терапевтического эффекта данных лекарственных средств лежит угнетение Т-клеток, что приводит к снижению показателя IgE в сыворотке крови и купируется активность эозинофилов. Параллельно происходит уменьшение выброса в кровеностное русло гистамина и серотонина [139, 154]. Помимо этого, при воздействии макролидных производных в островоспалительных очагах поражения повышается экспрессия рецепторов ИЛ-10 [195]. Топические глюкокортикостероиды снижают передвижение клеток

Лангерганса из эпидермиса, что проявляется в подавлении активности последних [156]. Суггетивность данной группы лекарственных препаратов по эффективности сопоставимо с топическими глюкокортикостероидами, но, в отличие от последних, у них отсутствуют серьезные нежелательные побочные реакции. К другим преимуществам такролимуса и пимекролимуса следует отнести возможность нанесения данных средств на кожу лица, использование их как в период обострения заболевания, так и в качестве поддерживающей терапии с целью пролонгирования периода ремиссии [220, 231]. Однако у большинства пациентов с АтД лечение данными препаратами приводит к местным и системным реакциям, которые выражаются в чувстве жжения кожи, зуде, фолликулитах, кожной сыпи, гриппоподобных симптомах, головной боли, синуситах, боли в спине и др. [201].

Вопреки имеющемуся достаточному арсеналу методов медикаментозной терапии для лечения больных АтД нерациональное применение лекарственных средств может провоцировать системную медикаментозную нагрузку и увеличивать риски возникновения побочных реакций, а также формирование устойчивости к проводимой терапии лекарственными препаратами. В связи с этим перспективной задачей представляется поиск эффективных и безопасных методов немедикаментозного лечения пациентов с данной патологией [11, 59, 70, 99, 136, 144].

Лечение АтД предполагает не только купирование обострений заболевания, но и проактивные мероприятия, направленные на пролонгирование ремиссии дерматоза. Основанием для этого явились результаты национального опроса, проведенного в Германии, в котором участвовало 1678 больных АтД, получавшие в течение последних пяти лет на регулярной основе увлажняющие средства (90,4%) и топические глюкокортикостероиды (85,5%) [177].

Целесообразность пересмотра терапевтической стратегии была обусловлена основными выводами, полученными в ходе данного исследования: более $\frac{1}{3}$ пациентов – участников исследования сообщили о ежедневной бессоннице, связанной с наличием мучительного кожного зуда. Таким образом, было продемонстрировано, что базовый уход за кожей в условиях клинической ремиссии дерма-

тоза не позволяет контролировать субклиническое воспаление, имеющееся у больных с данной патологией. В настоящее время при непрерывно рецидивирующих формах заболевания, помимо циклоспорина, метотрексата и азатиоприна, рекомендуется использовать генно-инженерный биологический препарат Дупилумаб, представляющий собой моноклональные антитела против ИЛ-13. Долгосрочное применение Дупилумаба у взрослых пациентов позволяло эффективно купировать зуд уже в первые две недели проведения генно-инженерной биологической терапии; добиваться стойкой клинико-лабораторной ремиссии и пролонгировать ее в сроки до двух лет [231].

В качестве нового альтернативного направления терапии больных АтД в настоящее время также рассматривается применение Упадацитиниба и Апремиласта. Являясь малыми молекулами и действуя внутриклеточно, данные препараты способны предотвратить передачу внутриклеточных импульсов в иммунокомпетентных клетках кожи и кератиноцитах, тем самым обрывая каскад иммунопатологических реакций, развивающихся в ответ на действия аллергенов и других провоцирующих факторов [197].

1.3 Фототерапия в лечении больных атопическим дерматитом

Широка сфера применения физических методик воздействия, применяемых в лечении пациентов с АтД. К наиболее часто используемым методам относится электросонотерапия, транскраниальная электростимуляция, акупунктурная физиотерапия, диадинамические токи, магнитотерапия, ультрафиолетовое облучение [28, 63, 79, 92, 105, 196].

С давних времен известно, что улучшение со стороны патологического процесса на коже пациентов с АтД наступает летом, а рецидив – зимой. Причиной благотворного влияния на кожу пациентов с данным дерматозом является ультрафиолетовое облучение. Оно является структурным компонентом солнечного спектра, и как видимый свет и инфракрасное излучение достигает сферы земли.

Солнечный свет состоит из трех основных компонентов: 50% инфракрасного излучения, 40% видимых и 10% УФ-лучей. Последние локализируются между рентгеновскими лучами и видимым спектром на линейке электромагнитных. УФ-лучи в зависимости от длины волны делятся:

- на УФС (коротковолновые 100–280 нм, которые задерживаются озоновым слоем земли, и, несмотря на имеющиеся бактерицидное действие, не применяются в терапии заболеваний кожи);
- УФБ (средневолновые – 280–320 нм);
- УФА (длинноволновые, которые подразделяются на УФА-2 – короткие 320–340 нм и УФА-1 – длинные 340–400 нм [21, 176, 177].

Датский врач Нельс Финсен является основоположником современных методов фототерапии. Он первый создал искусственный источник ультрафиолетового излучения и в 1903 году получил Нобелевскую премию за изобретение. Он доказал, что ультрафиолетовые лучи лечат различные болезни кожи [150, 172].

В последние годы в практике дерматологов используются методы УФ-терапии. Инфракрасное излучение оказывает действие только в поверхностных слоях эпидермиса. Лучи с длиной волны 280–320 нм способны проникать через клеточные структуры эпидермиса, в то время как излучение с пиком 320–400 нм обладает свойством достигать сосочкового и сетчатого слоев дермы [11, 21].

В результате исследований было доказано, что для большинства дерматозов колебание ультрафиолетовых лучей с пиковой величиной от 296 до 311 нм является самым активным терапевтическим спектром [151, 173]. Это обусловлено тем, что УФБ-лучи данных длин волн имеют большую эритемогенную составляющую, а это и позволяет достигать позитивного эффекта в терапии патологического процесса на коже [19, 131, 166].

Голландской компанией Philips в конце 80-х годов XX века были разработаны ультрафиолетовые лампы TL-01. Данные лампы впервые излучали волны с длиной 311 нм. Их в последующем называли средневолновыми ультрафиолетовыми лучами узкого спектра 311 нм. Все последующие исследования неодно-

кратно доказали высокую эффективность узкополосной УФБ-терапии на данной длине волны [148, 157] по сравнению с селективной фототерапией [19, 196].

В течение многих лет Деордже изучал узкополосную средневолновую ультрафиолетовую терапию для лечения больных АтД и в 1993 году впервые опубликовал результаты эффективности применения данного метода фототерапии у пациентов с данным дерматозом. С тех пор и до настоящего времени узкополосная УФБ-терапия с длиной волны 311 нм активно применяется при различных хронических дерматозах [192, 204]. Сегодня установлено, что кератиноциты и дендритные антигенпрезентирующие клеточные структуры способны модулироваться преимущественно УФБ-излучением, с одной стороны. С другой стороны, клетки Лангерганса, а также фибробласты, эндотелиоциты, Т-лимфоциты и тучные клетки способны активироваться и пролиферировать под действием лучей УФА-спектра [16].

На уровне клеток кожи УФ-лучи достигают внутриклеточных хромофоров клеточного ядра. В результате абсорбции УФ-лучей нуклеотидами возникают фотопродукты ДНК (пиримидиновые димеры). Последние оказывают влияние на деление и созревание клеток [21, 51].

Для УФ-излучения характерны противовоспалительное и иммуномодулирующее, преимущественно – иммуносупрессивное действия. Доказан такой факт, что длинно- и средневолновое облучения инициируют программированный апоптоз клеток. Дальнее длинноволновое УФ-излучение супрессирует процессы апоптоза уже на ранних этапах, в то время как УФБ-лучи делают это в поздние сроки [175]. Синтез цитокинов, нейропептидов и простагландинов можно регулировать с помощью УФ-воздействий, а средневолновой спектр подавляет продукцию токсинов *Staphylococcus aureus*, что многократно преумножает эффективность терапии АтД [236].

Фотохимиотерапия описана многими авторами как небезуспешный метод терапии АтД. В его основе лежит сочетанное использование длинноволнового спектра и приемом препаратов фурукумаринового ряда *per os* [37, 175, 216]. Однако не следует исключать возможности наличия побочных реакций при терапии данной

группой лекарственных средств. Наиболее часто нежелательные эффекты появляются в виде тошноты, дискомфорта и боли в эпигастральной области – со стороны желудочно-кишечного тракта и увеличением в несколько раз риска развития катаракты – органа зрения. Известно, что АтД протекает в совокупности с патологиями пищеварительной трубки, а это является противопоказанием к назначению препаратов данной группы [41].

Результатом поиска нового максимально безопасного метода УФ-лечения стала селективная фототерапия с использованием средневолнового спектра излучения (длина волны в 280–320 нм) без внутреннего применения фотосенсибилизаторов [168]. Однако научные исследования последних лет доказали, что ультрафиолетовые лучи узкого спектра при ряде кожных заболеваний дают максимальный терапевтический эффект. При воздействии данных волн скорость достижения ремиссии, и ее длительность многократно превосходит эффективность селективной фототерапии [16, 17].

Только в 90-х годах XX века впервые с научной точки зрения был доказан высокий позитивный эффект метода дальней длинноволновой терапии [142, 161, 207]; УФА-1-излучение более глубоко проникает в кожу, что несравнимо с глубиной проникновения лучей общего диапазона УФА (320–400 нм).

Дерматологи нашего времени широко применяют УФА-1-терапию низкими (10–30 Дж/см²), средними (40–70 Дж/см²) и высокими дозами облучения (130 Дж/см²) [181]. Многими исследователями показана высокая эффективность данного метода фототерапии при различных дерматозах, в том числе и АтД [111]. Процедуры проводят начиная с разовой дозы облучения, которая составляет 5–10 Дж/см² с постепенным увеличением излучения на 5–10 Дж/см². В среднем на курс лечения приходится 20 процедур.

В настоящее время дальняя длинноволновая УФ-терапия применяется в комплексном лечении склеродермии, псориаза, АтД, красного плоского лишая и включена в стандарты лечения данных дерматозов.

При склеродермии фотоны УФА-1 глубоко проникают в кожу и стимулируют выработку РНК-коллагеназы, истощают Т-клетки кожи и цитокины (ИЛ-1 и -

б) и активизируют клетки эндотелия сосудов, что приводит к неоваскуляризации [23].

Многими авторами показана высокая эффективность дальней длинноволновой УФ-терапии при лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза в стадию прогрессирования. Данный метод не только купировал клинические проявления псориаза, но и оказывал нормализующее влияние на ключевые интерлейкины (как про-, так и противовоспалительные) [33].

В результате многочисленных исследований УФА-1 при лечении пациентов с красным плоским лишаем не только не уступала в эффективности терапии системными иммуносупрессивными препаратами, но и не вызывала ряда побочных эффектов, возникающих при назначении системных лекарственных средств [50].

При применении метода фототерапии как его эффективность, так и безопасность обусловлены множеством факторов. Особое место среди них занимают определенный фототип кожи пациента, ее чувствительность [17]; интенсивность излучения УФ-ламп; применяемое в период фотолечения рациональное лекарственное сопровождение.

Фототерапия хорошо комбинируется с системными и местными лекарственными средствами. Такие сочетания очень эффективны, поскольку преумножают полученные в ходе лечения положительные результаты, удлиняют периоды ремиссии кожных заболеваний. Кроме того, они снижают необходимую кумулятивную дозу УФ-облучения [21].

Однако у УФ-методов воздействия имеются нежелательные эффекты, что характерно для любых методов терапии. Ультрафиолетовые лучи за счет изнеизбирательности нередко пагубно влияют на клеточные структуры из-за запуска в клетках многочисленных цепочек реакций перекисного окисления липидов и гиперпродукции свободных радикалов [3]. Но при сравнении возможными побочными эффектами, системной или местной медикаментозной терапии нежелательные явления от проводимой УФ-терапии выглядят не такими серьезными.

Данные побочные реакции в ряде случаев можно предупредить. Для этого до проведения процедур фототерапии необходимо наносить на участки видимо не-

измененной кожи солнцезащитные средства. В процессе терапии и после лечения следует регулярно применять гидратирующие средства, которые увлажняют и восстанавливают гидролипидную мантию кожи [3, 21, 145].

Таким образом, атопический дерматит является распространенным заболеванием, отличающимся возникновением часто рецидивирующих форм заболевания и возникновением резистентности организма к наиболее часто назначаемым методам терапии АТД. Перечисленные факторы резко влияют на снижение качества жизни больных АТД, увеличивая их дезадаптацию в обществе.

В настоящее время нет единого представления о механизме воздействия УФА-1-излучения на кожу лиц, страдающих АТД, цитокиновый профиль и содержание ЭЛ-1.

Необходимо для обоснования избирательного подхода к назначению УФА-1-терапии обозначить клинические и иммунологические предикторы рационального исследования длинных волн при АТД у детей.

2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика атопического дерматита у детей

Для решения поставленных в работе задач в период с 2014 по 2016 год под клинико-лабораторным контролем находился 121 пациент с выставленным диагнозом «атопический дерматит». Возраст больных детей колебался в диапазоне от 5 до 17 лет, из них девочек – 70 (57,9%) и мальчиков – 51 (42,1%).

Все обследуемые получали лечение в условиях стационара в детском дерматомикологическом отделении Клиники кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Средний возраст детей составил $10,31 \pm 2,57$ года.

Для верификации нормативных показателей лабораторных тестов было скринировано 17 здоровых детей.

В качестве критериев включения были выбраны следующие:

- полученное информированное добровольное согласие родителей на участие ребенка в исследовании, оформленное в письменном виде;
- наличие у ребенка с помощью диагностических критериев установленного диагноза в стадии обострения;
- возраст пациента 5–17 лет.

Критерии исключения:

- указания в истории заболевания на прежде проводимую системную иммуносупрессивную терапию, использование методов фотолечения;
- наличие тяжелых соматических и инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации;
- применение иммуноактивных препаратов, системных и топических глюкокортикостероидных средств в последние 30 дней до начала исследования.

Доля городских жителей составляла 78,5% (95 больных), проживающих в сельской местности – 21,5% (26 человек).

При выставлении диагноза «атопический дерматит» были использованы как главные, так и дополнительные критерии, которые разработаны J. Hanifin и J. Rajka [159]. Диагноз подтверждался при наличии трех основных критериев и трех и более дополнительных. К главным критериям относили:

- зуд;
- типичную локализацию патологического процесса на коже: высыпания на коже лица и разгибательных поверхностей конечностей у детей первых лет жизни, лихенификация на коже сгибательных поверхностей конечностей у детей более старшего возраста;
- хроническое рецидивирующее течение, сезонность;
- дебют дерматоза в раннем детском возрасте.

Из дополнительных диагностических признаков выделяли:

- генетические предпосылки предрасположенности к атопии и аллергическим заболеваниям;
- общая сухость кожных покровов;
- периорбитальная гиперпигментация;
- склонность к инфекционным поражениям кожи (преимущественно кокковой и вирусной природы);
- дополнительная суборбитальная складка Моргана;
- увеличение количества эозинофилов в кровяном русле;
- гипериммуноглобулинемия;
- стойкий белый дермографизм;
- катаракта передней капсулы глаза.

Продолжительность течения АтД у обследуемых пациентов составляла от 1 года до 15 лет. У 36 (29,8%) детей заболевание длилось от 1 года до 5 лет, у 62 (51,2%) – от 5 до 10 лет и у 23 (19%) подростков течение заболевания продолжалось более 10 лет.

Подробный анализ данных анамнеза пациентов позволил выявить следующее: у 97 детей (80,1%) дебют АтД возник на первом году жизни, а у 61 (62,8%) из них – до полугода; у 14 пациентов (11,5%) первые признаки заболевания были

отмечены в возрасте от 1 года до 2 лет, у 10 (1,7%) – от 2 до 3 лет. Следовательно, средний возраст, при котором впервые возник АтД, составил $4,7 \pm 1,3$ месяца.

По данным семейного анамнеза у 70 (57,9%) наблюдаемых детей родители страдали такими аллергическими заболеваниями, как бронхиальная астма, АтД, поллиноз, нейродермит и др. У 75 (62%) детей выявлены клинические признаки атопии среди лиц 1-й линии родства, а у 46 (38%) – среди родственников 2–3-й линий.

Следует особо отметить, что у 62 (51%) наблюдаемых наличие аллергических заболеваний прослеживалась у матерей и родственников по линии матери. У 51 (42,1%) ребенка отец и мать не указывали на наличие у них указанной патологии.

Большая часть детей – 52 (43%) – с рождения находились на искусственном вскармливании, немного меньше – 47 (38,8%) – соответственно на смешанном и только 22 (18,2%) – на грудном.

Самым распространенным фактором, который провоцировал начало заболевания у 87 (71,9%) детей, было введение прикорма в рацион питания ребенка или перевод его на искусственное вскармливание.

При изучении истории жизни и результатов консультаций смежными специалистами в 103 (85%) случаях были верифицированы сопутствующие заболевания. У 79 (65,3%) детей имелась патология органов желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический панкреатит, дискинезия желчевыводящих путей и др.); у 33 (27,3%) – поллиноз, и у 9 (7,4%) – бронхиальная астма, которые на момент обследования и лечения пациентов находились в фазе ремиссии.

Наличие сопутствующей патологии у детей сопровождалось более тяжелым течением АтД, резистентностью к проводимой терапии и наличием осложнений, чаще – в виде пиодермии, которая констатирована у 9 пациентов.

У всех наблюдаемых пациентов заболевание носило хронический рецидивирующий характер. Отмечено, что у 79 детей (65,3%) обострения АтД чаще

возникали в зимний период; у 31 детей (25,6%) – весной; только у 11 (9,1%) – рецидивы не зависели от сезона.

На момент скринирования пациентов продолжительность последнего обострения дерматоза колебалась от нескольких дней до нескольких месяцев. Так, у 86 (71,1%) детей рецидив АтД продолжался от 15 до 30 дней; у 12 (9,9%) – до 14 дней и у 23 (19%) – более месяца.

По характеру поражения кожи преобладал распространенный процесс, верифицированный у 107 (88,4%) пациентов. Очаговое поражение было у 5 (4,1%) детей и у 9 (7,4%) включенных в обследование и лечение лиц патологический процесс на коже носил универсальный характер.

У 80 (66,1%) детей клинические проявления АтД занимали от 25 до 50% кожного покрова; у 21 (17,4%) ребенка – менее 25% и у 20 (16,5%) – более 50%.

У 86 (71%) детей патологический процесс на коже носил острый характер и клинически проявлялся процессами мокнутия и экссудации; у 35 (29%) наблюдавшихся лиц имел место подострый характер воспаления кожи, при этом превалировал лихеноидный тип высыпаний.

Экссудативная форма АтД диагностирована у 17 (14%) наблюдаемых детей, экссудативно-сквамозная форма выявлена у 69 (57%), экссудативно-сквамозная с явлениями лихенизации – у 25 (20,8%), лихеноидная и пруригоподобная формы – по 5 (по 4,1% соответственно).

Тяжесть течения АтД у наблюдавшихся лиц оценивалась с помощью следующих критериев: субъективных ощущений, интенсивности зуда, клинической картины распространенности патологического процесса на коже, частоты обострений в течение года и их продолжительности. В зависимости от выраженности данных признаков все дети были разделены на три группы.

У 18 детей (14,9%) наблюдалось тяжелое течение АтД: количество обострений – более четырех раз в год с непродолжительной и нестойкой ремиссией, продолжительностью свыше 2,5 месяцев каждого рецидива, диффузное поражение, занимающее более 50% кожного покрова, постоянный интенсивный зуд с частыми пароксизмами, нарушение сна и резкое снижение качества жизни ребенка,

клинически яркая эритема, признаки экссудации или лихенификации, многочисленные экскориации, трещины, эрозии, часто – наличие осложнений в виде вторичной инфекции.

У 35 наблюдаемых (28,9%) течение АД было среднетяжелым: количество рецидивов – 3–4 раза в течение года с неполной или полной ремиссией, продолжительность рецидивов – 1,5–2,5 месяца. От 5 до 50% поражения кожных покровов выражалось в умеренном или сильном зуде, редко отмечалось нарушение сна, клинически АД выражался эритемой, обнаруживались признаки экссудации или лихенификации, множественные экскориации.

У 68 пациентов (56,2%) наблюдалось легкое течение заболевания: рецидивы – 1–2 раза в год продолжительностью до трех недель, ремиссия – до 5–9 месяцев, менее 5% поражения кожи, слабый зуд, клинически – неяркая эритема, не выраженная экссудация, единичные папулы и везикулы.

Необходимо отметить, что субъективные ощущения в виде зуда отмечали все пациенты, находившиеся под нашим наблюдением. По частоте его возникновения и силе мы дифференцировали зуд на тяжелый, среднетяжелый и легкий. Тяжелый зуд характеризовался особой остротой, сопровождался нарушением сна и являлся ведущим субъективным признаком у 38 (31,4%) детей. Зуд средней степени тяжести имел среднюю интенсивность и беспокоил практически постоянно, без нарушения сна и констатирован у 63 пациентов (52,1 %). Легкий зуд возникал у больных периодически, характеризовался как чувство дискомфорта у 20 пациентов (16,5%).

Во время стационарного лечения все находившиеся под наблюдением дети в рамках системной медикаментозной терапии принимали антигистаминные и седативные препараты, мембраностабилизирующие средства, энтеросорбенты. Наружное лечение осуществлялось при помощи эмоленов и анилиновых красителей. Средняя длительность пребывания детей в стационаре составила $23,7 \pm 2,46$ дня.

Случайным способом (методом конвертов) все участники исследования были рандомизированы на две группы: при этом основную составили

58 пациентов и группу сравнения – 63 человека. Группы формировались идентичными по полу, возрасту и клиническим формам АтД. Распределение наблюдаемых больных согласно возрасту и полу в основной и группе сравнения представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов с АтД по возрастным группам и полу

Возраст (годы) и пол пациентов	Группы пациентов				Все пациенты	
	основная		сравнения			
	n	%	n	%	n	%
5–17 лет	63	52	58	48	121	100
Мужской пол	26	51	25	49	51	100
Женский пол	37	53	33	47	70	100

В основной группе средний возраст пациентов колебался в среднем $10,12 \pm 1,87$ года, в группе сравнения – $9,86 \pm 2,1$ года. В обеих группах преобладали пациенты женского пола.

Продолжительность заболевания составляла 1–15 лет (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение обследуемых больных АтД по группам исходя из длительности заболевания

Длительность заболевания	Группы пациентов				Все пациенты	
	основная		сравнения			
	n	%	n	%	n	%
1–5 лет	17	27	19	33	36	30
5–10 лет	33	52	29	50	62	51
Свыше 10 лет	13	21	10	17	23	19
<i>Всего</i>	63	100	58	100	121	100

Пациенты обеих групп, участвовавшие в нашем клиническом исследовании, имели различные формы АтД (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение наблюдаемых пациентов с учетом клинической формы АтД

Формы АтД	Группы пациентов				Все пациенты	
	основная		сравнения			
	n	%	n	%	n	%
Экссудативная	10	16	7	12	17	14
Экссудативно-сквамозная	32	51	37	64	69	57
Экссудативно-сквамозная с явлениями лихенификации	14	22	11	19	25	21
Лихеноидная	3	5	2	3	5	4
Пруригоподобная	4	6	1	2	5	4
<i>Всего</i>	63	100	58	100	121	100

Распределение пациентов основной группы и группы сравнения в зависимости от тяжести течения дерматоза представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение наблюдаемых пациентов в зависимости от тяжести течения АтД

Тяжесть течения АтД	Группы пациентов				Все пациенты	
	основная		сравнения			
	n	%	n	%	n	%
Тяжелое	10	15,8	8	13,8	18	14,9
Среднетяжелое	18	28,6	17	29,3	35	28,9
Легкое	35	55,6	33	56,9	68	56,2
<i>Всего</i>	63	100	58	100	121	100

При поступлении в стационар у всех детей был исследован общий анализ крови. Показатели представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Изменения показателей периферической крови у наблюдаемых пациентов

Показатели общего анализа крови	Число наблюдений	
	абсолютное	%
Лейкоцитоз > $9,0 \times 10^9/\text{л}$	13	10,7
Эозинофилия > 3%	12	9,9
Лимфоцитоз > 36 %	58	47,9
Моноцитоз > 4%	48	39,6
Ускорение СОЭ > 12 мм/ч	75	61,9

Из приведенных данных следует, что у детей в период обострения АД превалировали ускорение СОЭ (61,9%), лимфоцитоз (47,9%) и моноцитоз (39,6%).

За период наблюдения все пациенты получали гипосенсибилизирующую терапию (раствор тиосульфата натрия), антигистаминные препараты, препараты седативного действия, наружное лечение.

Комбинированную медикаментозную и дальнюю длинноволновую УФ-терапии на установке Waldmann UV-700IK получили 63 пациента, из них – 37 девочек и 26 мальчиков. Курсовое лечение в среднем составило 15 процедур фототерапии с частотой 5 раз в неделю. Начальная разовая доза излучения варьировала от 1,0 до 3,0 Дж/см², которая каждые 1–2 процедуры увеличивалась на 1,0–2,0 Дж/см². В итоге разовая доза достигла значений 8,0–10,0 Дж/см². В сумме на момент окончания курса дальней длинноволновой УФ-терапии доза облучения составила 100–130 Дж/см². В группе сравнения 58 пациентов (из них – 33 девочки и 25 мальчиков) получали системные и наружные медикаментозные препараты в сочетании с узкополосной средневолновой УФ-терапией, на установке Waldmann UV-7001K. С учетом фототипа кожи больного дозу облучения начинали с диапазона 0,01–0,05 Дж/см², поэтапно увеличивая дозы последующих процедур на 0,05 Дж/см² до кумулятивной – 1–1,5 Дж/см².

Нами использованы следующие признаки клинического ответа на терапию АТД:

1. Уменьшение величин SCORAD на 90 и более процентов расценивали как успешный результат проведенной терапии.

2. При величинах SCORAD, равным или более 75%, но менее 90 %, лечение считали завершенным.

3. В случае если снижение абсолютных значений SCORAD было менее 75% от исходных величин, считали, что проведенная фототерапия не позволила добиться отчетливого клинического эффекта при АТД у наблюдавшихся пациентов – участников нашего исследования.

Для выполнения поставленных в работе задач у больных с АТД до начала терапии, на 10-й и 20-й дни наблюдения мы использовали комплекс клинических, лабораторных и иммунологических показателей.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинические методы исследования

Тяжесть АТД оценивали с помощью балльной системы SCORAD, в которую входят такие показатели, как:

- А – распространенность поражения кожи;
- В – выраженность клинических признаков;
- С – субъективные ощущения.

Для расчета площади пораженной кожи (А) мы использовали правило так называемых девяток: на голову и шею приходится 9%, переднюю и заднюю поверхность туловища – по 18%, верхние конечности – по 9%, нижние конечности – по 18%, область промежности и половые органы – 1%.

Клинические проявления заболевания (В) были оценены нами по шести симптомам: эритема (гиперемия); отек / папулообразование; мокнутие / корки; эскориации; лихенификация / шелушение; общая сухость кожи. В зависимости от степени выраженности признаки имели значение от 0 до 3 баллов, где: 0 – отсутствие признака, 1 – слабый, 2 – умеренный, 3 – выраженный.

Субъективные симптомы (С) – интенсивность кожного зуда и степень нарушения сна (в среднем последние 3 дня и/или ночи) определялись по 10-балльной шкале родителями детей до 7-летнего возраста и самими детьми старше 7 лет. Индекс SCORAD рассчитывался по формуле: $A/5 + 7B/2 + C$.

Величину индекса SCORAD до 39 баллов расценивали как легкое, от 40 до 59 баллов – как среднетяжелое и выше 60 баллов – как тяжелое течение АтД.

Для более точной оценки степени выраженности клинических проявлений АтД у пациентов нами использован дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС). Данный индекс включает в себя девять симптомов дерматоза: эритема, отек, мокнутие, папулы, лихенификация, сухость, шелушение, трещины, зуд. Каждый из признаков оценивался по 4 балльной шкале от 0 до 3. Сумма полученных показателей и являлся ДИШС.

Для оценки степени негативного воздействия АтД на разные аспекты жизни пациента, характеризующие качество его жизни в целом, нами использовался дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ, или The Dermatology Life Quality Index (DLQI)). Индекс был разработан специалистами Уэльского университета (авторские права принадлежат А.У. Finlay, Gk. Khan, 1992). С целью расчета данного показателя родителям детей, находящихся под наблюдением, предлагалось ответить на вопросы анкеты, касающиеся влияния наличия АтД на физический и психологический дискомфорт.

2.2.2. Иммунологические методы исследования

2.2.2.1 Методы оценки гуморального иммунитета

Происходящие трансформации в гуморальном звене иммунного ответа устанавливали с помощью уровня сывороточных IgA, M, G и E (общего) иммуноферментным методом с тест-системой с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа на автозаписывающем аппарате StatFax 2100 Operator Manual (США). Для получения «сэндвич»-эффекта использовались моноклональные антитела с индивидуальной высокотропностью к IgA, M, G и E, затем проводился анализ в две стадии: 1-я заключалась в прикреплении на твердой фазе, 2-я – в соединении с пероксидазой хрена. В последующем отмывался избыток конъюгата и иммунные комплексы выделяли с помощью ферментативной реакции пероксидазы с перекисью водорода в присутствии хромогена, которую останавливали с помощью стоп-реагента с последующим изменением оптической плотности растворов в лунках на длине волны 450 нм. Пропорциональность концентрации IgG, A, M и E оценивалась по интенсивности окрашивания растворов в исследуемых образцах. Количественные показатели IgG, A, M и E определялись по графикам соответствующих калибровок.

2.2.2.2. Определение содержания цитокинов

Содержание цитокинов определяли с помощью набора реагентов фирмы «БиоХимМак». Принцип метода основан на сорбировании в лунках планшета моноклональных антител, специфичных к цитокинам. Интерлейкины 4, 5 и 13, присутствующие в образцах, связываются с антителами в лунках планшета. Добавляемый конъюгат биотина с антителами к соответствующим цитокинам связывает их. Добавляемый в лунки конъюгат стрептавидин-HRP связывается с биотином, конъюгированным с цитокинами. После инкубации и промывки из лунок удаля-

ются несвязавшиеся конъюгат биотина с антителами к цитокинам и стрептавидиновый конъюгат, и в лунки плюсовался субстратный раствор, который взаимодействуя с ферментным комплексом образует окрашенный раствор. Реакция останавливается добавлением кислого стоп-раствора. Интенсивность окраски, измеренная при длине волны 450 нм, оказывается прямо пропорциональной концентрации ИЛ-4, -5 и -13, присутствующих в образцах. Концентрация исследуемых цитокинов в образцах определяется по стандартной кривой, построенной по семи приготовленным разведениям стандарта.

2.2.3 Определение циркулирующих иммунных комплексов

Для определения ЦИК в сыворотке крови использовали набор реагентов «БиоХимМак» и спектрофотометр СФ-101 (Россия, 2004 г.). Метод заключался в реакции преципитации полиэтиленгликолем 6000 определенной концентрации, затем сравнивались величины светопропускания опытного (сыворотка в среде полиэтиленгликоля) и контрольного (сыворотка в среде без этиленгликоля) образцов. Содержимого пробирок измеряли в спектрофотометре при длине волны 405 нм.

2.2.4 Определение эндотелина-1

Идентификацию ЭЛ-1 проводили тест-системами фирм «BIOMEDICA GROUP» (Германия). Другой тип моноклональных антител уже был представлен в виде комплекса независимого эпитопа молекул цитокина с биотином. Конъюгат пероксидазы хрена со стрептавидином – это индикаторный компонент, которые хорошо взаимодействует с биотином. В результате многочисленных промывок и инкубаций в ячейки вносят индикатор и исследуемый субстрат. Далее на длине волны 450 нм с помощью автоматического иммуноферментного анализатора измеряли активность связанной пероксидазы хрена.

2.2.5 Статистическая обработка материала

Для статистического анализа использовались пакеты программ Statistica 7.0, StatSoftInc.; Excel Microsoft Office профессиональный плюс 2010. Определение распределения признаков производилась методом Колмогорова – Смирнова с учетом показателей эксцесса и симметричности. Для описательной статистики использовали медиану и квартильный размах Me (25%; 75%) в случае количественных признаков. Мода и ее частота (Mod (%)) или относительная частота (%) использована для оценки качественных признаков.

Проверку статистических гипотез проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни для количественных переменных, и Хи-квадрат для качественных. В динамике изучали проводили ранговый дисперсионный анализ по Фридмену, вычисляли коэффициент конкордации Кендалла. Однофакторный непараметрический дисперсионный анализ проводили в несвязанных выборках, анализировали ранговую корреляцию по Спирмену. Далее осуществляли сравнение частот бинарного признака (в двух несвязанных группах) с расчетом относительного риска и его доверительного интервала (L и U, соответственно, нижняя и верхняя границы). Критический уровень значимости (α) был принят равным 0,05.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Роль эндотелина-1 (фмоль/мл) у пациентов с атопическим дерматитом

В настоящее время в литературе имеются только единичные данные о роли ЭЛ-1 в патогенезе АД. Известно, что ЭЛ-1 – это мощный вазоконстриктор, а важным клиническим симптомом при данном заболевании является белый дермографизм. Выяснено, что данный показатель повышается в период обострения АД и меняется в зависимости от распространенности патологического процесса на коже и возраста пациента [69]. Однако до настоящего времени в доступной нам литературе нет данных о изменении данного показателя в зависимости клинических форм АД, показателей индекса SCORAD и выраженности субъективных ощущений. Именно поэтому нас и заинтересовало изучение данного вопроса.

Исследование ЭЛ-1 мы провели у 17 здоровых детей и 121 ребенка, страдающего АД. При статистической обработке материала мы наблюдали резкое увеличение данного показателя у пациентов до $2,1 \pm 0,91$ фмоль/мл ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля ($0,49 \pm 1,1$ фмоль/мл) (рисунок 1, таблица 6). Величина ЭЛ-1 была неодинаковой и зависела от клинической формы дерматоза, величины индекса SCORAD и интенсивности зуда (таблица 6).

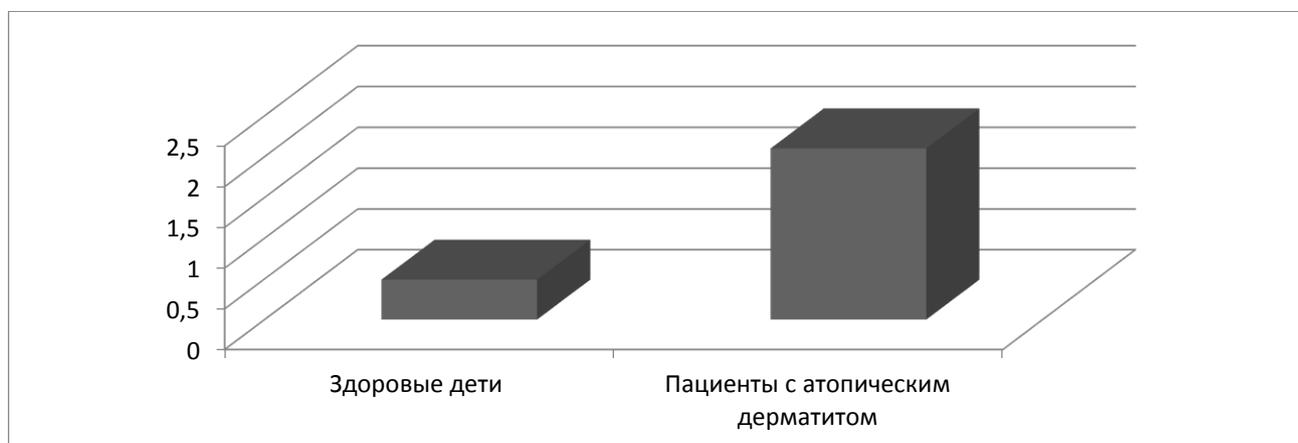


Рисунок 1 – Показатель ЭЛ-1 у здоровых детей и больных АД, фмоль/мл

Таблица 6 – Содержание ЭЛ-1 у детей, больных АтД, в зависимости от клинической формы дерматоза, величин индекса SCORAD и интенсивности зуда, фмоль/мл ($M \pm m$)

Группы пациентов	n	ЭЛ-1, фмоль/мл	P*	P**
Здоровые дети	17	0,49 ± 1,1	-	-
Пациенты с АтД, в том числе:	121	2,1 ± 0,91	< 0,001	-
со значением индекса SCORAD 1–39	20	1,7 ± 0,8	< 0,001	< 0,05
40–59	84	1,9 ± 0,3	< 0,001	< 0,05
60–103	17	2,2 ± 1,2	< 0,001	< 0,001
с тяжелым зудом	38	2,3 ± 1,1	< 0,001	< 0,05
с зудом средней тяжести	63	2,0 ± 0,84	< 0,001	< 0,05
с легким зудом	20	1,45 ± 1,78	< 0,001	< 0,05
экссудативной формой	17	2,14 ± 1,5	< 0,001	< 0,001
экссудативно-сквамозной	69	2,11 ± 0,95	< 0,001	< 0,001
экссудативно-сквамозной с явлениями лихенизации	25	1,91 ± 1,71	< 0,001	< 0,05
лихеноидной	5	1,72 ± 1,87	< 0,001	< 0,05
пруригоподобной	5	1,6 ± 1,36	< 0,001	< 0,05

Примечание: p* – достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных; p** – достоверность различий между группами пациентов с АтД.

У детей с экссудативной и экссудативно-сквамозной клиническими формами АтД нами получено повышенное содержание ЭЛ-1 в периферической крови, которое составляло $2,14 \pm 1,5$ и $2,11 \pm 0,95$ фмоль/мл. При экссудативно-сквамозной с явлениями экзематизации, лихеноидной и пруригоподобной формами дерматоза данный показатель значительно превышал результат группы контроля ($p < 0,001$), однако достоверных различий от цифр общей группы наблюдаемых мы не получили ($p < 0,05$). Между клинической формой АтД и содержанием ЭЛ-1 нами прослежена прямая корреляция ($r = +0,41$,

$p < 0,05$). Таким образом, при более выраженных признаках экссудации в клинической картине дерматоза показатель ЭЛ-1 увеличивался. Нами выявлена определенная взаимосвязь величины ЭЛ-1 и индекса SCORAD. При значении индекса SCORAD 60–103 данный показатель был максимальным. Более того, в сравнении с результатом в группе контроля анализируемый показатель был увеличен

в 1,5 раза (у лиц с абсолютными величинами SCORAD 1–59) в сравнении со здоровыми детьми. При этом зарегистрированная в данной группе величина оказалась ниже абсолютного значения этого показателя в целом у больных АтД. Показатель ЭЛ-1 при значительной интенсивности зуда был значимо увеличен в сравнении со значениями показателей, полученных как у наблюдаемых пациентов, так и в группе контроля ($p < 0,001$).

Резюме

В результате проведенных исследований нами установлено, что величина ЭЛ-1 в периферической крови пациентов находится в прямой зависимости от клинической формы дерматоза, значения индекса SCORAD и интенсивности зуда.

3.2 Роль нарушения секреции цитокинов у пациентов с атопическим дерматитом

Исследование цитокинового профиля проводилось у 17 здоровых детей и 121 пациента с АтД путем определения в сыворотке крови ИЛ-4, -5 и -13.

Анализ результатов исследований ИЛ-4 выявил у здоровых детей колебания в пределах $1,82 \pm 0,67$ пг/мл, а у пациентов с АтД – в среднем составили $1,87 \pm 0,75$ пг/мл ($p \geq 0,05$) и не зависел от клинических форм заболевания, распространенности патологического процесса на коже, индекса SCORAD и интенсивности зуда (таблица 7).

Таблица 7 – Показатель ИЛ-4 у детей, больных АтД, в зависимости от клинической формы, величин индекса SCORAD и интенсивности зуда, пг/мл (M ± m)

Группы пациентов	n	ИЛ-4, пг/мл	P*	P**
Здоровые дети	17	1,82 ± 0,67	–	–
Пациенты с АтД, в том числе:	121	1,87 ± 0,75	≥ 0,05	≥ 0,05
со значением индекса SCORAD 1–39	20	1,85 ± 0,68	≥ 0,05	≥ 0,05
40–59	84	1,83 ± 0,71	≥ 0,05	≥ 0,05
60–103	17	1,84 ± 0,67	≥ 0,05	≥ 0,05
с тяжелым зудом	38	1,86 ± 0,71	≥ 0,05	≥ 0,05
с зудом средней тяжести	63	1,85 ± 0,78	≥ 0,05	≥ 0,05
с легким зудом	20	1,84 ± 0,69	≥ 0,05	≥ 0,05
экссудативной формой	17	1,88 ± 0,59	≥ 0,05	≥ 0,05
экссудативно-сквамозной	69	1,87 ± 0,68	≥ 0,05	≥ 0,05
экссудативно-сквамозной с явлениями лихенизации	25	1,86 ± 0,76	≥ 0,05	≥ 0,05
лихеноидной	5	1,83 ± 0,75	≥ 0,05	≥ 0,05
пруригоподобной	5	1,82 ± 0,78	≥ 0,05	≥ 0,05

Примечание: p* – показатель достоверности различий между здоровыми детьми и пациентами с АтД; p** – достоверность различий между группами больных.

Нами выявлены обратные корреляционные взаимосвязи между концентрацией ИЛ-4 и IgE в кровяном русле (соответственно $r = -0,47$; $p < 0,001$, $r = -0,83$; $p < 0,001$). Показатель ИЛ-4 оставался в нормальных пределах при увеличении абсолютных показателей индекса SCORAD и интенсивности кожного зуда, а концентрация IgE достигала своего максимума.

Показатель ИЛ-5 у группы контроля оказался равным $73,77 \pm 3,4$ пг/мл. Нами установлено резкое повышение концентрации ИЛ-5 у пациентов с АтД до $117 \pm 5,7$ пг/мл ($p < 0,001$) (рисунок 2; таблица 8). Содержание данного показателя менялась в зависимости от клинической формы заболевания, интенсивности зуда и величины индекса SCORAD (таблица 8).

Таблица 8 – Показатель ИЛ-5 у детей, больных АтД, в зависимости от клинической формы, величин индекса SCORAD и интенсивности зуда, пг/мл ($M \pm m$)

Группы пациентов	n	ИЛ-5 пг/мл	P*	P**
Здоровые дети	17	73,77 ± 3,4	–	–
Пациенты с АтД, в том числе:	121	117 ± 5,7	< 0,001	–
со значением индекса SCORAD 1–39	20	111,7 ± 4,3	< 0,001	< 0,001
40–59	84	114,6 ± 3,7	< 0,001	< 0,001
60–103	17	120,1 ± 2,7	< 0,001	< 0,001
с тяжелым зудом	38	121,6 ± 4,3	< 0,001	< 0,001
с зудом средней тяжести	63	113,3 ± 2,8	< 0,001	< 0,05
с легким зудом	20	110,7 ± 2,8	< 0,001	< 0,05
экссудативной формой	17	116,3 ± 3,1	< 0,001	< 0,05
экссудативно-сквамозной	69	114,6 ± 2,7	< 0,001	< 0,05
экссудативно-сквамозной с явлениями лихенизации	25	113,8 ± 3,1	< 0,001	< 0,05
лихеноидной	5	110 ± 1,9	< 0,001	< 0,05
пруригоподобной	5	109,8 ± 2,9	< 0,001	< 0,05

Примечание: p* – показатель достоверности различий между здоровыми детьми и пациентами с АтД; p** – достоверность различий между группами больных.

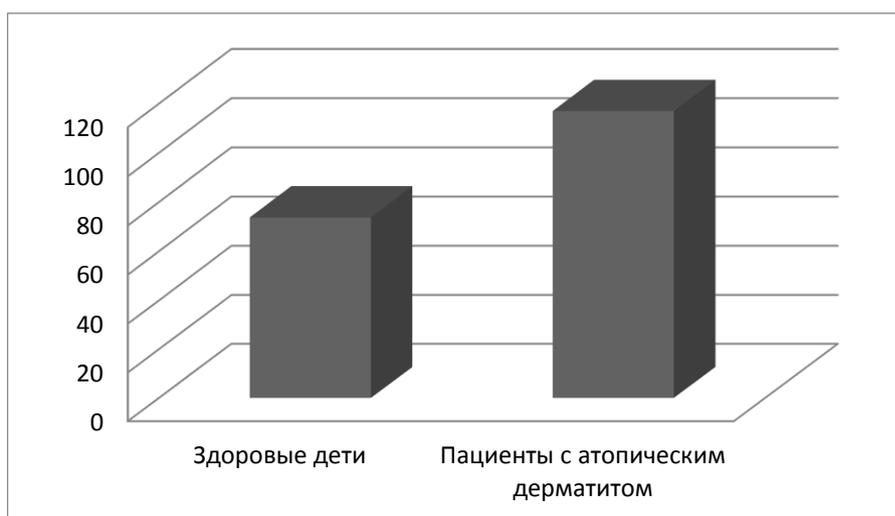


Рисунок 2 – Показатель ИЛ-5 у здоровых детей и больных АтД, пг/мл

Нами отмечено наибольшее повышение ИЛ-5 у пациентов с экссудативной и экссудативно-сквамозной формами АтД по сравнению с группой контроля и в

целом группы пациентов. Установлено также, что у пациентов с экссудативно-сквамозной формой, лихеноидной и пруригоподобной формами АТД концентрация ИЛ-5 была достоверно выше, чем у здоровых детей.

Нами выявлена прямая зависимость концентрации ИЛ-5 со значением индекса SCORAD. Так, данный показатель был максимальным при индексе SCORAD, равным 60–103. У пациентов со значением SCORAD 1–59 величина ИЛ-5 была ниже, чем в общей группе пациентов с АТД, однако превышала показатели в группе здоровых детей. Таким образом, было выявлено, что при увеличении индекса SCORAD усиливается продукция ИЛ-5 лимфопротеративными клетками, вследствие чего при утяжелении атопии повышается концентрация ИЛ-5 в сыворотке крови пациентов. Концентрация ИЛ-5 у наблюдаемых нами пациентов с АТД также имела взаимосвязь с выраженностью субъективных ощущений. При тяжелом зуде наблюдалось максимальное повышение ИЛ-5 у детей, страдающих АТД, до $121,6 \pm 4,3$ пг/мл, что было достоверно выше содержания ИЛ-5 у здоровых детей ($73,77 \pm 3,4$ пг/мл; $p < 0,001$) и превышало значение данного показателя по сравнению с общей группой наблюдаемых пациентов ($117 \pm 5,7$ пг/мл; $p < 0,001$).

У пациентов с зудом средней степени тяжести и легким зудом нами констатировано повышение показателя, по сравнению с контрольными значениями ($113,3 \pm 2,8$ пг/мл, $p < 0,001$ и $110,7 \pm 2,8$ пг/мл, $p < 0,001$ соответственно), однако, был ниже результатов общей группы пациентов с АТД ($117 \pm 5,7$ пг/мл, $p < 0,05$). Нами установлена прямая умеренная корреляционная зависимость по Спирмену частоты встречаемости пациентов с тяжелым зудом от уровня содержания ИЛ-5 ($r = +0,57$; $p < 0,05$). Следует отметить, что при повышении концентрации ИЛ-5 у пациентов с АТД наблюдалось усиление интенсивности кожного зуда.

Представляет интерес выявленная нами положительная ранговая корреляция между содержанием ИЛ-5 и концентрацией IgE в сыворотке крови пациентов с АТД ($r = + 0,78$; $p < 0,001$). При нарастании показателя ИЛ-5 отмечено повышение концентрации IgE.

Полученный нами показатель ИЛ-13 у 17 здоровых лиц в среднем составлял $22,75 \pm 4,8$ пг/мл (рисунок 3, таблица 9). У больных АтД концентрация ИЛ-13 резко повышалась до $69,1 \pm 3,8$ пг/мл. Содержание ИЛ-13 менялось в зависимости от клинической формы заболевания, индекса SCORAD и интенсивности зуда (таблица 9).

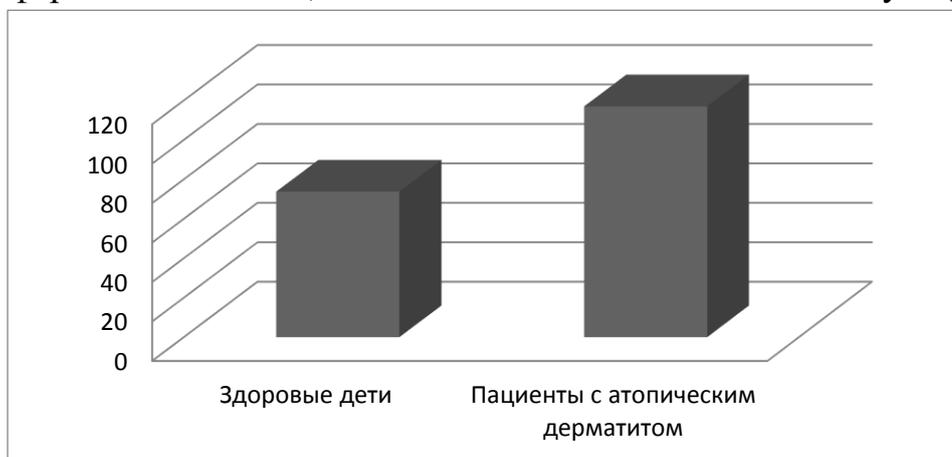


Рисунок 3 – Показатель ИЛ-13 у здоровых детей и больных АтД, пг/мл

Таблица 9 – Показатель ИЛ-13 у детей, больных АтД, в зависимости от клинической формы, величин индекса SCORAD и интенсивности зуда, пг/мл ($M \pm m$)

Группы пациентов	n	ИЛ-13, пг/мл	P*	P**
Здоровые дети	17	22,75 ± 4,8	–	–
Пациенты с АтД, в том числе:	121	69,1 ± 3,8	< 0,001	–
со значением индекса SCORAD 1–39	20	66,03 ± 4,1	< 0,001	< 0,001
40–59	84	67,3 ± 2,7	< 0,001	< 0,001
60–103	17	73,1 ± 1,7	< 0,001	< 0,001
с тяжелым зудом	38	72,6 ± 2,3	< 0,001	< 0,001
с зудом средней тяжести	63	68,5 ± 2,4	< 0,001	< 0,05
с легким зудом	20	63,5 ± 1,7	< 0,001	< 0,05
экссудативной формой	17	74,6 ± 1,1	< 0,001	< 0,05
экссудативно-сквамозной	69	71,7 ± 3,1	< 0,001	< 0,05
экссудативно-сквамозной с явлениями лихенизации	25	64,3 ± 4,2	< 0,001	< 0,05
лихеноидной	5	62,8 ± 2,7	< 0,001	< 0,05
пруригоподобной	5	59,7 ± 2,9	< 0,001	< 0,05

Примечание: p* – показатель достоверности различий между здоровыми детьми и пациентами с АтД; p** – достоверность различий между группами больных.

Выявлено максимальное повышение содержания ИЛ-13 у пациентов с экссу-
дательной и экссу-дательно-сквамозной формами АтД. Данный показатель заметно
превышал значения по сравнению с группой здоровых лиц ($22,75 \pm 4,8$ пг/мл; $p < 0,001$) и всеми наблюдаемыми пациентами с АтД ($69,1 \pm 3,8$ пг/мл; $p < 0,001$). Значение ИЛ-13 в сыворотке крови пациентов с эритематозно-
сквамозной формой с явлениями лихенизации, лихеноидной и пруригоподобной
формами АтД было выше контрольных значений группы здоровых детей, однако
было несколько ниже, чем у всех наблюдаемых пациентов.

В результате статистической обработки данных зарегистрирована прямая
зависимость концентрации ИЛ-13 со значением индекса SCORAD. При значе-
нии индекса SCORAD 60–103 данный показатель был максимальным. У паци-
ентов с индексом SCORAD 1–59 концентрация ИЛ-13 была ниже, чем в общей
группе детей с АтД, однако превышала контрольные значения. Таким обра-
зом, содержание ИЛ-13 повышалось у пациентов с тяжелыми формами АтД.
Нами также отмечена взаимосвязь концентрации ИЛ-13 с выраженностью зуда
у пациентов с АтД. У пациентов с АтД, сопровождающимся тяжелым зудом,
отмечено максимальное повышение ИЛ-13 до $72,6 \pm 2,3$ пг/мл, что было до-
стоверно выше содержания ИЛ-13 у здоровых лиц ($22,75 \pm 4,8$ пг/мл; $p < 0,001$) и общей группой наблюдаемых пациентов ($69,1 \pm 3,8$ пг/мл; $p < 0,001$). У пациентов с зудом средней степени тяжести и легким зудом дан-
ный показатель был повышен по сравнению с контрольными значениями
($68,5 \pm 2,4$ пг/мл, $p < 0,001$ и $63,5 \pm 1,7$ пг/мл, $p < 0,001$ соответственно), однако был
ниже результатов общей группы пациентов с АтД ($69,1 \pm 3,8$ пг/мл, $p < 0,05$).

Нами выявлена прямая умеренная корреляционная зависимость по Спирмену
частоты встречаемости пациентов с тяжелым зудом от уровня содержания ИЛ-13
($r = +0,61$; $p < 0,05$). Отмечено, что при повышении концентрации ИЛ-13 у паци-
ентов с АтД наблюдалось усиление интенсивности кожного зуда.

Обращает на себя внимание обнаруженная нами положительная ранговая корреляционная зависимость между показателями содержания ИЛ-13 и концентрацией IgE в сыворотке крови больных АтД ($r = + 0,68$; $p < 0,001$). При нарастании показателя ИЛ-13 отмечено резкое повышение концентрации IgE.

Таким образом, дисбаланс в работе иммунной системы у наблюдаемых нами детей с АтД, приводит к формированию затяжного и сильного иммунного ответа, что в свою очередь запускает гиперпродукцию IgE и цитокинов.

Резюме

У наблюдаемых детей с АтД нами было выявлено нарушение сбалансированной работы системы цитокинов, характеризующейся повышением концентрации ИЛ-5 и ИЛ-13 при нормальном содержании ИЛ-4 в сыворотке крови. Колебания цитокинового дисбаланса усугублялись в зависимости от тяжести патологического процесса на коже и выраженности иммунопатологических сдвигов в организме пациентов.

3.3 Состояние гуморального звена иммунной системы у пациентов с атопическим дерматитом

Для проведения оценки состояния гуморального звена иммунной системы нами исследовалось содержание IgA, M, G и E в сыворотке крови 17 практически здоровых лиц и 121 пациента с АтД.

Обработка полученных нами данных позволило установить, что концентрация IgA, M и G у детей с АтД не была изменена по сравнению с группой контроля. Кроме того, данные показатели не зависели от величины индекса SCORAD, интенсивности кожного зуда, продолжительности заболевания и длительности последнего рецидива ($p > 0,05$) (таблицы 10, 11, 12; рисунок 4). Выявлено достоверное повышение показателя IgE у детей с АтД до $267 \pm 4,3$

МЕ/л ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля (таблица 10; рисунок 5).

Таблица 10 – Показатели IgA, M, G и E ($M \pm m$) у здоровых детей и больных АтД

Показатель	Здоровые дети, n = 17	Больные АтД	p
IgA, г/л	1,73 ± 0,48	1,75 ± 0,5	> 0,05
IgM, г/л	1,32 ± 0,47	1,35 ± 0,48	> 0,05
IgG, г/л	3,5 ± 1,2	3,4 ± 1,1	> 0,05
IgE, МЕ/л	48,7 ± 5,67	267 ± 4,3	< 0,001

Таблица 11 – Показатели IgA, M, G у здоровых детей и АтД в зависимости от величины индекса SCORAD и интенсивности зуда

Группы пациентов	n	IgA, г/л	P*	IgM, г/л	P*	IgG, г/л	P*
Здоровые дети	17	1,73 ± 0,48	> 0,05	1,32 ± 0,47	> 0,05	3,5 ± 1,2	> 0,05
Пациенты с АтД, в том числе:	121	1,75 ± 0,5	> 0,05	1,35 ± 0,48	> 0,05	3,4 ± 1,1	> 0,05
со значением индекса SCORAD 1–39	20	1,74 ± 0,35	> 0,05	1,33 ± 0,45	> 0,05	3,6 ± 1,2	> 0,05
40–59	84	1,73 ± 0,47	> 0,05	1,31 ± 0,2	> 0,05	3,23 ± 0,7	> 0,05
60–103	17	1,72 ± 0,36	> 0,05	1,33 ± 0,71	> 0,05	3,57 ± 0,6	> 0,05
с тяжелым зудом	38	1,75 ± 0,42	> 0,05	1,34 ± 0,8	> 0,05	3,41 ± 0,31	> 0,05
с зудом средней тяжести	63	1,74 ± 0,56	> 0,05	1,36 ± 0,54	> 0,05	3,48 ± 0,8	> 0,05
с легким зудом	20	1,73 ± 0,36	> 0,05	1,35 ± 0,32	> 0,05	3,34 ± 0,54	> 0,05

Примечание: p* – достоверность различий между здоровыми детьми и пациентов с АтД.

Таблица 12 – Показатели IgA, M, G у здоровых детей и больных АтД в зависимости от продолжительности заболевания и длительности последнего рецидива

Группы пациентов	n	IgA г/л	P*	IgM г/л	P*	IgG г/л	P*
Здоровые дети	17	1,73 ± 0,48	> 0,05	1,32 ± 0,47	> 0,05	3,5 ± 1,2	> 0,05
Пациенты с АтД, в том числе:	121	1,75 ± 0,5	> 0,05	1,35 ± 0,48	> 0,05	3,4 ± 1,1	> 0,05
с продолжительностью заболевания от 1 до 5 лет	36	1,72 ± 0,25	> 0,05	1,31 ± 0,21	> 0,05	3,5 ± 0,2	> 0,05
от 5 до 10 лет	62	1,74 ± 0,51	> 0,05	1,30 ± 0,71	> 0,05	3,3 ± 0,68	> 0,05
более 10 лет	23	1,73 ± 0,18	> 0,05	1,32 ± 0,66	> 0,05	3,47 ± 0,31	> 0,05
с продолжительностью последнего рецидива до 14 дней	12	1,74 ± 0,69	> 0,05	1,34 ± 0,32	> 0,05	3,48 ± 0,17	> 0,05
от 15 до 30 дней	86	1,71 ± 0,74	> 0,05	1,31 ± 0,71	> 0,05	3,38 ± 0,31	> 0,05
более месяца	23	1,72 ± 0,21	> 0,05	1,32 ± 0,28	> 0,05	3,41 ± 0,61	> 0,05

Примечание: p* – достоверность различий между здоровыми детьми и пациентов с АтД.

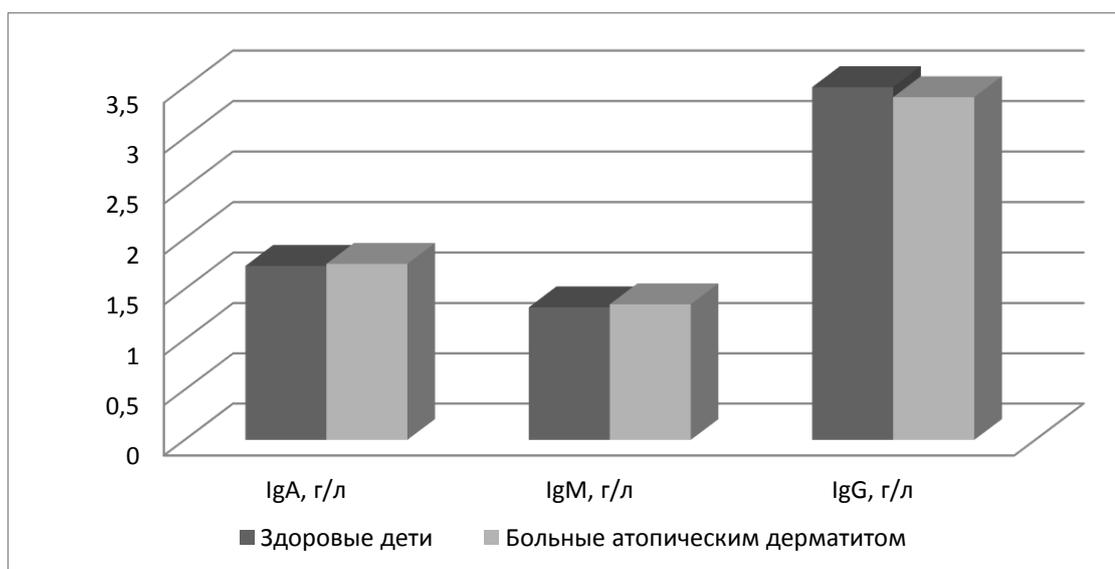


Рисунок 4 – Показатели IgA, M, G у здоровых детей и больных АтД, г/л

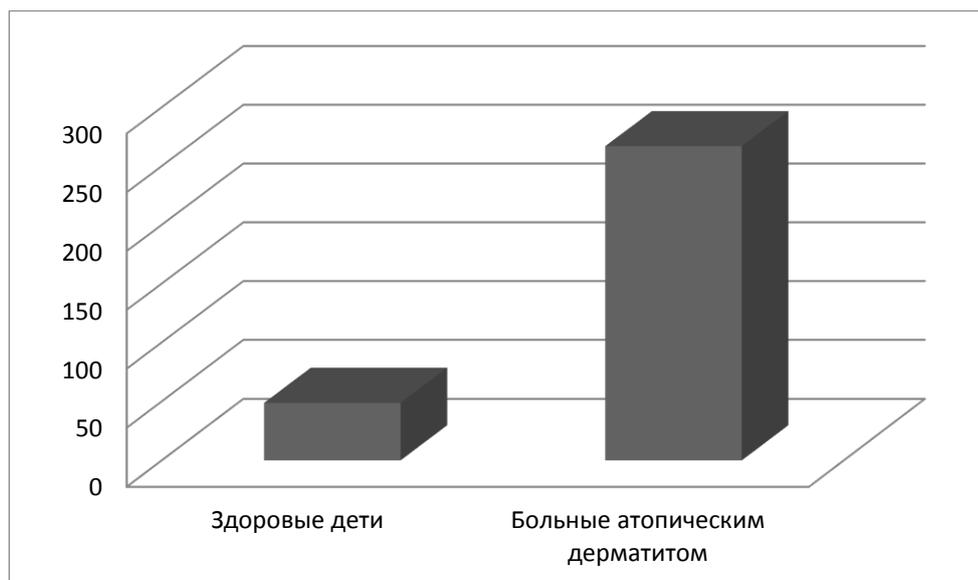


Рисунок 5 – Показатели IgE у здоровых детей и больных АтД, МЕ/л

Нами отмечено, что показатель IgE колебался в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей патологии у пациентов с АтД. Наиболее высокими показателями IgE были у наблюдаемых с наличием у них бронхиальной астмы и поллиноза (таблица 13, рисунок 6).

Таблица 13 – Показатели IgE ($M \pm m$) у здоровых детей и больных АтД с сопутствующей патологией

Группы пациентов	n	IgE, МЕ/л	P*
Здоровые дети	17	48,7 ± 5,67	–
Пациенты с АтД без сопутствующей патологии	18	249 ± 4,81	–
АтД + патология желудочно-кишечного тракта	79	265,1 ± 3,23	< 0,001
АтД+ бронхиальная астма	9	289,6 ± 4,71	< 0,001
АтД+ поллиноз	33	279 ± 3,87	< 0,001

Примечание: p* – достоверность различий между здоровыми детьми и пациентов с АтД.

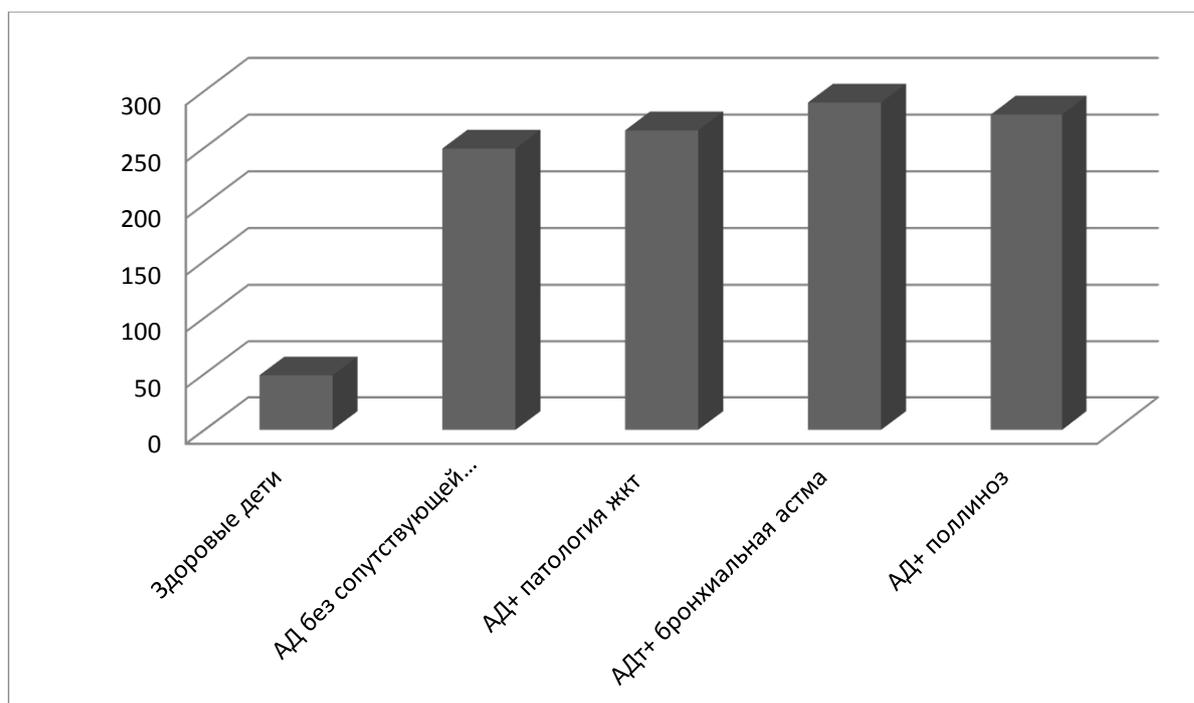


Рисунок 6 – Показатели IgE у здоровых лиц и больных АД с сопутствующей патологией, МЕ/л

Дальнейшее изучение статистического анализа полученных результатов IgE позволило нам сделать вывод, что изменение IgE зависит от клинических форм АД и величины индекса SCORAD, тогда как данный показатель не зависел от выраженности субъективных ощущений пациентов (таблица 14, рисунок 7).

Таблица 14 – Показатели IgE ($M \pm m$) у здоровых детей и больных АД в зависимости от величины индекса SCORAD, клинической формы и интенсивности зуда

Группы пациентов	n	IgE, МЕ/л	P*
Здоровые дети	17	48,7 ± 5,67	–
Пациенты с АД, в том числе:	121	267 ± 4,3	< 0,001
со значением индекса SCORAD 1–39	20	263,2 ± 7,21	< 0,001

Группы пациентов	n	IgE, МЕ/л	P*
40–59	84	271,7 ± 5,31	< 0,001
60–103	17	279,2 ± 3,41	< 0,001
с тяжелым зудом	38	274,6 ± 2,46	< 0,001
с зудом средней тяжести	63	271,3 ± 3,2	< 0,001
с легким зудом	20	270,74 ± ,4	< 0,001
экссудативной формой	17	298,3 ± 3,1	< 0,001
экссудативно-сквамозной	69	196 ± 4,3	< 0,001
экссудативно-сквамозной с явлениями лихенизации	25	259 ± 0,75	< 0,001
лихеноидной	5	225 ± 3,6	< 0,001
пруригоподобной	5	115,15 ± 2,8	< 0,001

Примечание: р* – достоверность различий между здоровыми детьми и пациентов с АД.

Следует отметить, что наибольшее значение IgE было у пациентов с экссудативной формой АД и индексом SCORAD от 60 до 103 (рисунки 7, 8).

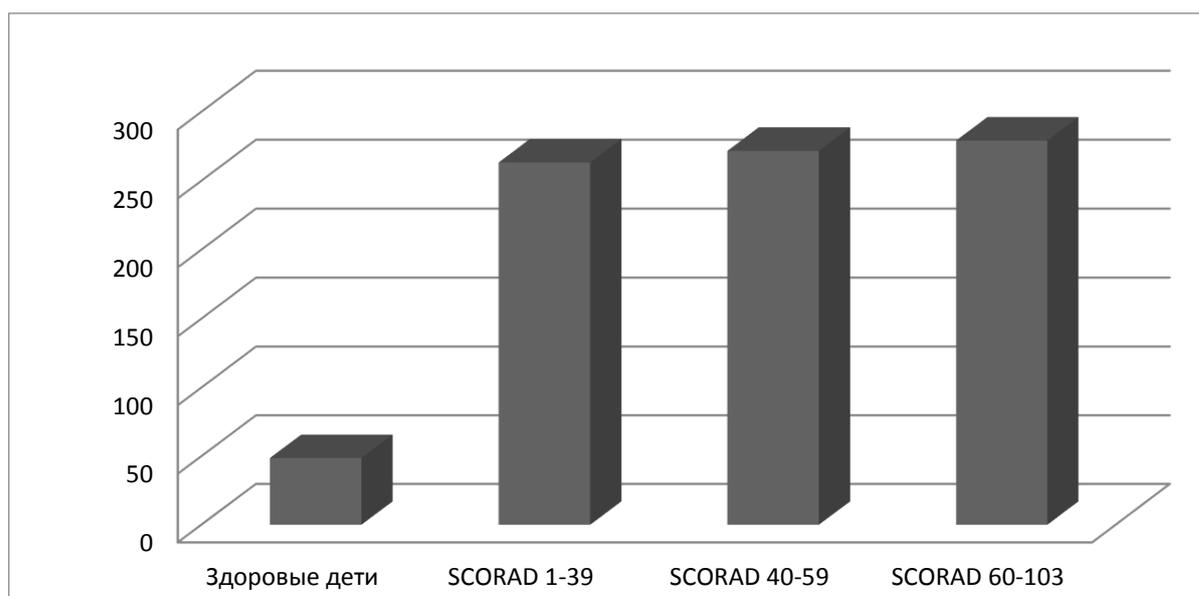


Рисунок 7 – Показатели IgE у здоровых детей (МЕ/л) и больных АД с различными индексами SCORAD

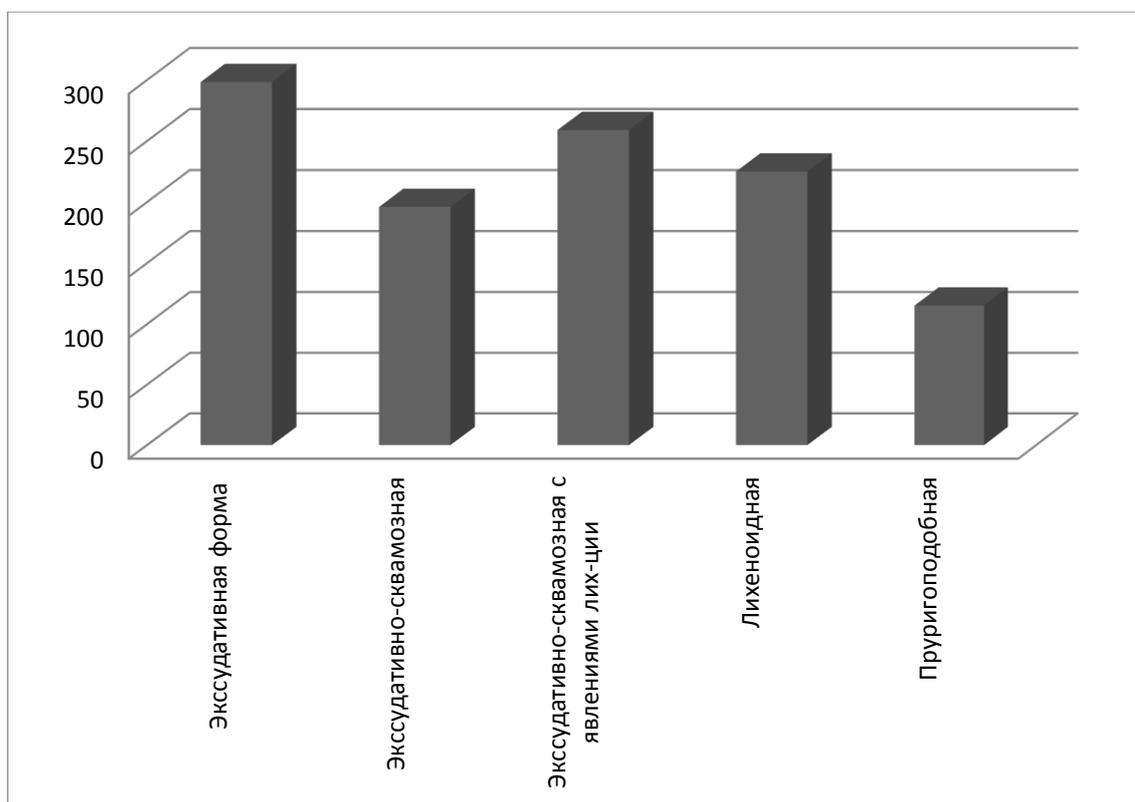


Рисунок 8 – Показатели IgE (МЕ/л) у больных АтД различных клинических форм

Резюме

Таким образом, у пациентов с АтД выявляются значительные нарушения в системе гуморального звена иммунитета, которые прежде всего выражаются в резком увеличении содержания в сыворотке крови IgE. Максимальные значения данного показателя были у пациентов с экссудативной формой АтД и индексом SCORAD от 60 до 103 в сочетании с сопутствующей патологией (бронхиальная астма и поллиноз). Однако выраженность зуда, продолжительность заболевания и длительность последнего рецидива статистически не влияли на изменение показателей иммунного статуса.

3.4 Роль циркулирующих иммунных комплексов у пациентов с атопическим дерматитом

Многие деструктивные процессы в тканях протекают с участием ЦИК [6, 32]. Доказано, что, откладываясь в коже, они нарушают микроциркуляцию, поддерживают воспалительную реакцию в дерме и, как следствие, – приводят к более тяжелому течению хронических дерматозов [46, 182]. В связи с этим целесообразно исследование содержания ЦИК в периферической крови детей, больных АД.

Исследование ЦИК проведено у 17 здоровых детей и 121 пациент с АД. Анализ результатов исследования иммунных комплексов показал, что у пациентов наблюдалось резкое повышение данного показателя до $61,9 \pm 4,2$ усл. ед. ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля ($39,7 \pm 4,7$ усл. ед.) (рисунок 9, таблица 15). В зависимости от тяжести патологического процесса на коже, интенсивности зуда, цифры данного показателя были разными (таблица 15). У пациентов с экссудативной и экссудативно-сквамозной формами АД нами был выявлен наиболее выраженный избыток иммунных комплексов в периферической крови, он составлял $63,6 \pm 1,7$ и $62,1 \pm 0,8$ усл. ед. При других клинических разновидностях заболевания данный показатель был значительно выше значений группы контроля ($p < 0,001$), однако нами не получено достоверных различий от показаний в общей группе пациентов.

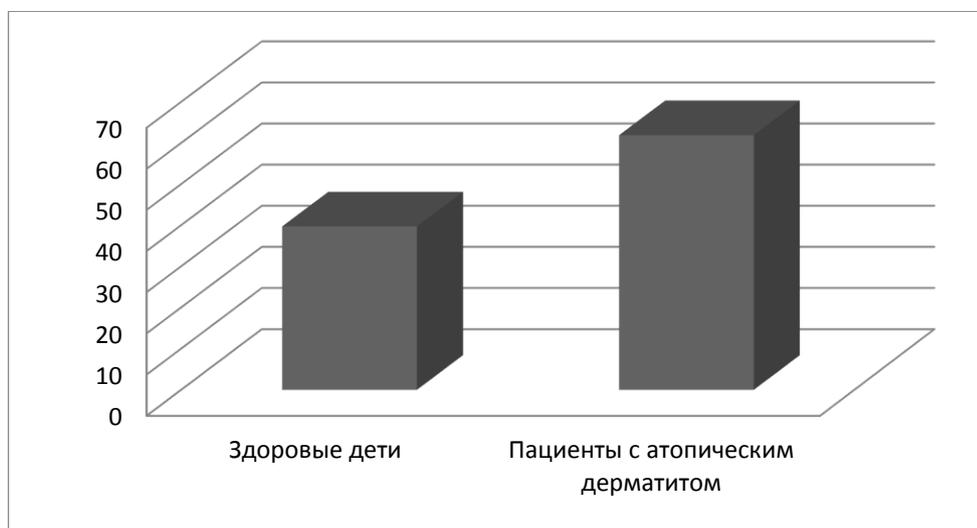


Рисунок 9 – Показатель ЦИК у здоровых детей и больных АД, усл. ед.

Нами установлена прямая корреляция между клинической формой АД и содержанием ЦИК в периферической крови ($r = +0,78$, $p < 0,05$). Таким образом, чем более превалировали признаки экссудации в клинической картине дерматоза, тем выше был уровень ЦИК в периферической крови пациентов. Прослеживалась также определенная взаимосвязь величины ЦИК от индекса SCORAD и интенсивности субъективных ощущений. Концентрация ЦИК у пациентов со значением индекса SCORAD 60-103 была максимальной и в 1,5 раза превышало значение данного показателя в контрольной группе ($p < 0,001$). При значении SCORAD от 1 до 59 показатель ЦИК был значительно повышен по сравнению с результатами здоровых детей ($p < 0,001$), однако, не превышал значений общей группы пациентов ($p < 0,05$).

Между величиной индекса SCORAD и концентрацией ЦИК, нами выявлена положительная корреляционная зависимость по Спирмену ($r = +0,68$; $p < 0,05$). При более тяжелых формах АД с высокими цифрами индекса SCORAD, мы отмечали резкое повышение содержания ЦИК в периферической крови.

Таблица 15 – Содержание ЦИК у детей, больных АД, в зависимости от клинической формы, величин индекса SCORAD и интенсивности зуда, усл. ед. ($M \pm m$)

Группы пациентов	n	ЦИК, усл. ед	P*	P**
Здоровые дети	17	39,7 ± 4,7	–	–
Пациенты с АД, в том числе:	121	61,9 ± 4,2	< 0,001	–
со значением индекса SCORAD 1–39	20	57,3 ± 1,8	< 0,001	< 0,05
40–59	84	60,7 ± 1,3	< 0,001	< 0,05
60–103	17	63,1 ± 2,1	< 0,001	< 0,001
с тяжелым зудом	38	61,7 ± 1,6	< 0,001	< 0,05
с зудом средней тяжести	63	59,3 ± 0,9	< 0,001	< 0,05
с легким зудом	20	56,4 ± 1,1	< 0,001	< 0,05

Группы пациентов	n	ЦИК, усл. ед	P*	P**
экссудативной формой	17	63,6 ± 1,7	< 0,001	< 0,05
экссудативно-сквамозной	69	62,1 ± 0,8	< 0,001	< 0,001
экссудативно-сквамозной с явлениями лихенизации	25	59,3 ± 2,8	< 0,001	< 0,05
лихеноидной	5	57,7 ± 2,4	< 0,001	< 0,05
пруригоподобной	5	57,2 ± 1,9	< 0,001	< 0,05

Примечание: p* – показатель достоверности различий между здоровыми детьми и пациентов с АтД; p** – показатель достоверности различий между группами больных.

Концентрация ЦИК в зависимости от тяжести зуда была достоверно повышена по сравнению с показателями здоровых детей ($p < 0,001$), однако не превышала показатель общей группы наблюдаемых детей.

В результате исследования выявлена прямая корреляционная зависимость по Спирмену между величиной ЦИК и концентрацией IgE, ИЛ-5 и -13 ($r = +0,69$, $p < 0,001$; $r = +0,71$ $p < 0,001$; $r = +0,69$, $p < 0,001$ соответственно). Чем выше были показатели IgE, ИЛ-5 и -13, тем количество иммунных комплексов в периферической крови наблюдаемых пациентов увеличивалось, а уровень ИЛ-4 оставался неизменным.

Таким образом, иммунологическая гиперреактивность при АтД приводит к повышению ЦИК в периферической крови пациентов.

Резюме

Концентрация ЦИК изменяется в зависимости от клинической формы заболевания, величины индекса SCORAD, выраженности субъективных ощущений и цитокинового дисбаланса.

4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С АТД С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДАЛЬНЕЙ ДЛИННО-ВОЛНОВОЙ И УЗКОПОЛОСНОЙ СРЕДНЕВОЛНОВОЙ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ ТЕРАПИИ

В результате клинико-лабораторных исследований нами показана эффективность и безопасность применения дальней длинноволновой УФ-терапии (УФА-1) и узкополосного средневолнового УФ-излучения (УФБ 311 нм) в комплексной терапии детей, больных АтД. Оценка динамики клинических признаков и лабораторных показателей периферической крови у наблюдавшихся пациентов под воздействием разных методов фототерапии проводилась до начала терапии, на 10-й и 20-й день наблюдения.

4.1 Динамика лабораторных показателей периферической крови у детей с атопическим дерматитом в зависимости от метода фототерапии

4.1.1 Изменения показателя уровня эндотелина-1 у детей с атопическим дерматитом под влиянием дальней длинноволновой и узкополосной средневолновой УФ-терапии

Изменения величины ЭЛ-1 в процессе проведения фототерапии нами изучена у 121 ребенка, больного АтД. Мониторинг данного показателя проводился у 63 пациентов, получавших дальнюю длинноволновую УФ-терапию и 58 пациентов, которым в курс лечения была включена узкополосная средневолновая УФ-терапия. Отмечено положительное влияние методов фототерапии на величину ЭЛ-1, однако динамика цифровых значений исследуемого показателя под воздействием УФА-1- и УФБ-излучений была неоднородной (таблица 16). Нами зафиксировано достоверное снижение абсолютных значений показателя ЭЛ-1 у пациентов основной группы и группы контроля ($p < 0,05$). Но следует отметить, что у пациентов, получавших дальнюю длинноволновую УФ-терапию, данный показатель практически достиг величины, которая была выявлена у группы здоровых лиц. В то время как у

пациентов, получавших узкополосную средневолновую УФ-терапию, была отмечена только тенденция к нормализации ЭЛ-1, однако при этом показатель не достиг нормальных величин (рисунок 10).

Таблица 16 – Динамика содержания ЭЛ-1 в периферической крови в различных группах наблюдавшихся пациентов с АтД до начала терапии и 20-е сутки наблюдения, фмоль/мл

Группа пациентов	n	Показатель ЭЛ-1, фмоль/л	p ₁	p ₂	p ₃
здоровые дети	17	0,49 ± 1,1	–	–	–
УФА-1	63	$\frac{2,85 \pm 0,42}{0,85 \pm 0,27}$	p < 0,001	p > 0,05	
УФБ	58	$\frac{2,68 \pm 0,58}{1,67 \pm 0,61}$	p < 0,001	p < 0,05	p < 0,05

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе – после лечения;

p₁ – достоверность различий показателей до и после лечения;

p₂ – достоверность различия показателя после лечения по сравнению с группой контроля;

p₃ – достоверность различий показателей после лечения у обеих групп.

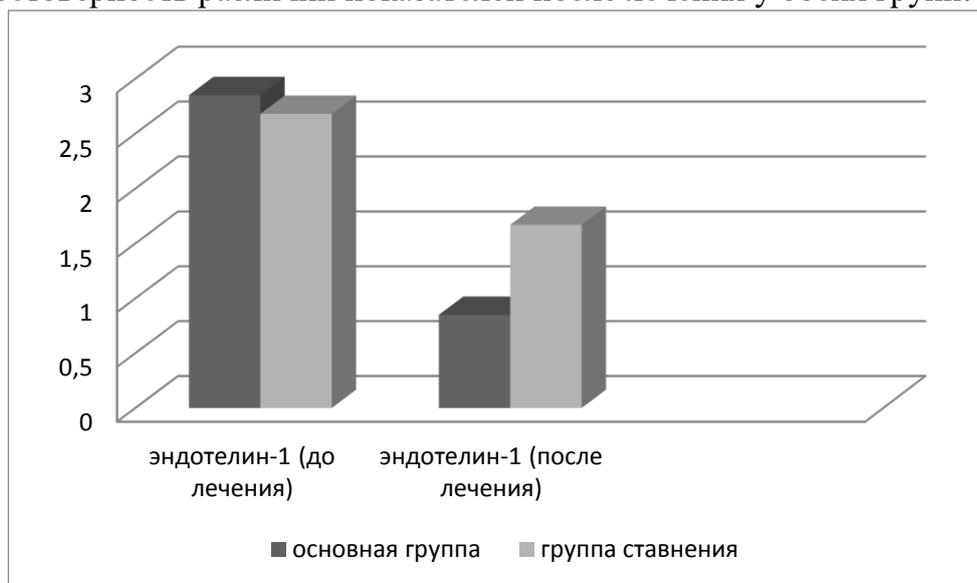


Рисунок 10 – Динамика изменений показателя ЭЛ-1 у пациентов в зависимости от метода фототерапии, фмоль/мл

Таким образом, у детей с АтД в периферическом кровотоке выявлено резкое повышение содержания ЭЛ-1, являющегося мощным вазоконстриктором и играющего важную роль в патогенезе дерматоза. Под воздействием методов фототерапии показатель нормализовался в группе лиц, получавших дальнюю длинноволновую УФ-терапию; цифровые значения ЭЛ-1 у этих лиц практически не отличались от показателей группы здоровых лиц. У пациентов, получавших узкополосную средневолновую УФ-терапию снижение ЭЛ-1 в периферической крови было менее отчетливым.

4.1.2 Динамика содержания цитокинов у детей с атопическим дерматитом под влиянием дальней длинноволновой и узкополосной средневолновой УФ-терапии

В результате проведенных исследований у наблюдаемых детей было выявлено нарушение баланса в системе цитокинов. Колебания цитокинового дисбаланса усугублялись в зависимости от тяжести патологического процесса на коже и выраженности иммунопатологических сдвигов в организме пациентов.

Нами проведен мониторинг содержания ИЛ-4, -5 и -13 у 121 ребенка с АтД под влиянием УФА-1- и УФБ-излучений.

Применение различных методов фототерапии в лечении детей с АтД приводило к нормализации исследуемых показателей цитокинового профиля. Показатели ИЛ-4, -5 и -13 в периферической крови у пациентов различных групп до начала терапии и 20-е сутки наблюдения отражены в таблицах 17–19.

Таблица 17 – Динамика содержания ИЛ-4 в периферической крови наблюдаемых различных групп до начала терапии и 20-е сутки наблюдения, пг/мл

Группа пациентов	n	Показатель ИЛ-4, пкг/мл	p ₁	p ₂	p ₃
Здоровые дети	17	1,82 ± 0,67	–	–	–
УФА-1	63	$\frac{1,87 \pm 0,63}{1,81 \pm 0,78}$	p > 0,05	p > 0,05	
УФБ	58	$\frac{1,85 \pm 0,75}{1,82 \pm 0,56}$	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе – после проведенной терапии;

p₁ – показатель достоверности различий показателей до и после лечения;

p₂ – показатель достоверности различия показателя после лечения в сравнении с показателями в группе контроля;

p₃ – показатель достоверности различий показателей после лечения в обеих группах.

Анализ полученных данных о содержании ИЛ-4 в сыворотке крови здоровых детей и наблюдаемых пациентов выявил, что достоверных различий между показателями отмечено не было (p > 0,05). В результате проведенного лечения, в каждой группе констатировано математическое снижение уровня ИЛ-4. С помощью t-критерия Стьюдента установлено, что показатель ИЛ-4 одинаково имел тенденцию к нормализации у детей, получавших дальнюю длинноволновую и узкополосную средневолновую УФ-терапию (p > 0,05).

Таблица 18 – Динамика содержания ИЛ-5 в периферической крови наблюдаемых различных групп до начала терапии и 20-е сутки наблюдения, пг/мл

Группа пациентов	n	Показатель ИЛ-5, пкг/мл	p ₁	p ₂	p ₃
Здоровые дети	17	73,77 ± 3,4	–	–	–
УФА-1	63	$\frac{114 \pm 0,78}{78,35 \pm 0,37}$	P < 0,001	p > 0,05	–
УФБ	58	$\frac{117 \pm 0,35}{77,5 \pm 0,41}$	P < 0,001	p > 0,05	p > 0,05

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе – после проведенной терапии;

p₁ – показатель достоверности различий показателей до и после лечения;

p_2 – показатель достоверности различия показателя после лечения в сравнении с показателями в группе контроля;

p_3 – показатель достоверности различий показателей после лечения в обеих группах.

В результате проведенных исследований установлено резкое повышение концентрации ИЛ-5 у пациентов с АтД до $117 \pm 5,7$ пг/мл, по сравнению с группой контроля $73,77 \pm 3,4$ пг/мл ($p < 0,001$). При этом различий между нормализацией абсолютными значениями показателя ИЛ-5 у пациентов, получавших дальнюю длинноволновую и узкополосную средневолновую УФ-терапию, после проведенных курсов фототерапии не было выявлено ($p > 0,05$). Это свидетельствует о том, что оба метода демонстрируют нормализующие влияние на содержание ИЛ-5 в сыворотке крови больных АтД.

Таблица 19 – Динамика содержания ИЛ-13 в периферической крови наблюдаемых различных групп до начала терапии и 20-е сутки наблюдения, пг/мл

Группа пациентов	n	Показатель ИЛ-13, пкг/мл	p_1	p_2	p_3
Здоровые дети	17	$22,75 \pm 4,8$	–	–	–
УФА-1	63	$\frac{58,36 \pm 0,63}{26,55 \pm 0,65}$	$P < 0,001$	$p > 0,05$	–
УФБ	58	$\frac{59,5 \pm 0,78}{27,6 \pm 0,75}$	$P < 0,001$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе – после проведенной терапии;

p_1 – показатель достоверности различий показателей до и после лечения;

p_2 – показатель достоверности различия показателя после лечения в сравнении с показателями в группе контроля;

p_3 – показатель достоверности различий показателей после лечения в обеих группах.

Отмечено резкое повышение концентрации ИЛ-13 у наблюдаемых лиц до $69,1 \pm 3,8$ пг/мл, по сравнению с показателями здоровых лиц $22,75 \pm 4,8$ пг/мл ($p < 0,001$). Было установлено, что различий между абсолютными значениями показателей ИЛ-13 в крови у пациентов, получавших дальнюю длинноволновую

и узкополосную средневолновую УФ-терапию после лечения, нет ($p > 0,05$). Это свидетельствует о том, что оба метода оказывают нормализующее влияние на содержание ИЛ-13 в сыворотке крови больных АтД.

Следует отметить, что нормализация показателей ИЛ-5 и -13 у детей с АтД была более быстрой и отчетливой при проведении дальней длинноволновой УФ-терапии (таблица 20).

Таблица 20 – Динамика содержания ИЛ-5 и -13 в периферической крови наблюдаемых различных групп до начала терапии и 10-е сутки наблюдения, пг/мл

Группа пациентов	n	Показатель ИЛ-5, пкг/мл	p1	p2	p3	Показатель ИЛ-13, пкг/мл	p1	p2	p3
Здоровые дети	17	73,77 ± 3,4				22,75 ± 4,8			
УФА-1	63	$\frac{114 \pm 0,78}{87,15 \pm 0,23}$	P < 0,001	P < 0,001		$\frac{58,36 \pm 0,63}{33,25 \pm 0,71}$	P < 0,001	P < 0,001	
УФБ	58	$\frac{117 \pm 0,35}{96,65 \pm 0,77}$	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	$\frac{59,5 \pm 0,78}{40,31 \pm 0,67}$	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе – после проведенной терапии;

p1 – показатель достоверности различий показателей до и после лечения;

p2 – показатель достоверности различия показателя после лечения в сравнении с показателями в группе контроля;

p3 – показатель достоверности различий показателей после лечения в обеих группах.

Содержание ИЛ-5 и -13 под влиянием различных методов фототерапии менялось неравномерно. Отмечено, что в основной группе пациентов, получавших дальнюю длинноволновую УФ-терапию, уменьшение абсолютных величин данных показателей в сыворотке крови пациентов была наиболее отчетливой и уже

на 10-е сутки наблюдения цифровые значения ИЛ-5 и -13 приближались к величинам, полученным в группе здоровых детей ($p < 0,001$).

Резюме

Таким образом, анализ результатов применения дальней длинноволновой УФ-терапии позволил установить отчетливую положительную динамику в отношении выявленного дисбаланса цитокинового профиля у наблюдаемых детей с АтД.

У детей с АтД показатель ИЛ-4 практически не отличался от величин данного показателя у группы здоровых детей ($p > 0,05$).

Нормализация содержания ИЛ-5 и -13 у наблюдаемых лиц на 20-е сутки наблюдения под воздействием различных методов фототерапии была отчетливой, цифровые значения данных показателей приближались к величинам группы здоровых лиц. Однако снижение показателей ИЛ-5 и -13 происходило более быстро (уже на 10-е сутки наблюдения) в группе пациентов, получавших дальнюю длинноволновую УФ-терапию.

4.1.3 Динамика показателей гуморального звена иммунной системы у детей с атопическим дерматитом под влиянием дальней длинноволновой и узкополосной средневолновой УФ-терапии

В результате обработки полученных нами данных при обследовании 121 ребенка с АтД установлено, что концентрации IgA, M и G не были изменены по сравнению с группой здоровых детей ($p > 0,05$). Однако выявлено резкое и достоверное повышение показателя IgE в сыворотке крови наблюдаемых детей.

Изменения величин IgA, M, G и E в сыворотке крови детей, страдающих АтД на фоне получаемых методов фотолечения, представлены в таблицах 21–24.

Таблица 21 – Динамика содержания IgA в периферической крови наблюдаемых различных групп до начала терапии и 20-е сутки наблюдения, г/л

Группа пациентов	n	Показатель IgA, г/л	p ₁	p ₂	p ₃
Здоровые дети	17	1,73 ± 0,48	–	–	–
УФА-1	63	$\frac{1,76 \pm 0,37}{1,72 \pm 0,41}$	p > 0,05	p > 0,05	–
УФБ	58	$\frac{1,75 \pm 0,76}{1,73 \pm 0,51}$	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе – после проведенной терапии;

p₁ – показатель достоверности различий показателей до и после лечения;

p₂ – показатель достоверности различия показателя после лечения в сравнении с показателями в группе контроля;

p₃ – показатель достоверности различий показателей после лечения в обеих группах.

Таблица 22 – Динамика содержания IgM в периферической крови наблюдаемых различных групп до начала терапии и 20-е сутки наблюдения, г/л

Группа пациентов	n	Показатель IgM, г/л	p ₁	p ₂	p ₃
Здоровые дети	17	1,32 ± 0,47	–	–	–
УФА-1	63	$\frac{1,36 \pm 0,58}{1,33 \pm 0,36}$	p > 0,05	p > 0,05	–
УФБ	58	$\frac{1,35 \pm 0,77}{1,31 \pm 0,61}$	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе – после проведенной терапии;

p₁ – показатель достоверности различий показателей до и после лечения;

p₂ – показатель достоверности различия показателя после лечения в сравнении с показателями в группе контроля;

p₃ – показатель достоверности различий показателей после лечения в обеих группах.

В процессе лечения разных групп пациентов достоверных различий значений показателей IgA, M, G не выявлено ($p > 0,05$).

Обращает на себя внимание значительное снижение концентрации IgE в сыворотке крови на фоне применения разных методов фототерапии ($p < 0,001$). В обеих группах у пациентов на 20-е сутки наблюдения показатель IgE достигал значений, полученных у здоровых детей ($p > 0,05$). Однако в результате динамического контроля нормализация показателя в разных группах детей происходила неодинаково (таблица 25).

Таблица 23 – Динамика содержания IgG в периферической крови наблюдаемых различных групп до начала терапии и 20-е сутки наблюдения, г/л

Группа пациентов	n	Показатель IgG, г/л	p ₁	p ₂	p ₃
Здоровые дети	17	3,5 ± 1,2	–	–	–
УФА-1	63	$\frac{3,61 \pm 1,17}{3,47 \pm 0,37}$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	–
УФБ	58	$\frac{3,57 \pm 1,2}{3,49 \pm 0,28}$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе – после проведенной терапии;

p₁ – показатель достоверности различий показателей до и после лечения;

p₂ – показатель достоверности различия показателя после лечения в сравнении с показателями в группе контроля;

p₃ – показатель достоверности различий показателей после лечения в обеих группах.

У пациентов, получавших дальнюю длинноволновую УФ-терапию (основная группа), нормализация IgE в сыворотке крови была наиболее отчетливой, и уже на 10-е сутки наблюдения его цифровые значения приближались к величинам, полученным в группе здоровых детей ($p < 0,001$).

Таблица 24 – Динамика содержания IgE в периферической крови наблюдаемых различных групп до начала терапии и 20-е сутки наблюдения, г/л

Группа пациентов	n	Показатель IgE, г/л	p ₁	p ₂	p ₃
Здоровые дети	17	48,7 ± 5,67	–	–	–
УФА-1	63	$\frac{265,1 \pm 3,75}{49,37 \pm 4,48}$	P < 0,001	P < 0,001	–
УФБ	58	$\frac{266,4 \pm 2,89}{51,12 \pm 3,91}$	P < 0,001	P < 0,001	p > 0,05

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе – после проведенной терапии;

p₁ – показатель достоверности различий показателей до и после лечения;

p₂ – показатель достоверности различия показателя после лечения в сравнении с показателями в группе контроля;

p₃ – показатель достоверности различий показателей после лечения в обеих группах.

Таблица 25 – Динамика содержания IgE в периферической крови наблюдаемых различных групп до начала терапии и 10-е сутки наблюдения, г/л

Группа пациентов	n	Показатель IgE, г/л	p ₁	p ₂	p ₃
Здоровые дети	17	48,7 ± 5,67	–	–	–
УФА-1	63	$\frac{265,1 \pm 3,75}{79,69 \pm 5,08}$	P < 0,001	P < 0,001	–
УФБ	58	$\frac{266,4 \pm 2,89}{111,37 \pm 3,74}$	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе – после проведенной терапии;

p₁ – показатель достоверности различий показателей до и после лечения;

p₂ – показатель достоверности различия показателя после лечения в сравнении с показателями в группе контроля;

p₃ – показатель достоверности различий показателей после лечения в обеих группах.

Резюме

Таким образом, в результате анализа полученных данных нами констатировано, что у детей с АтД показатели IgA, M, G практически не отличались от величин данного показателя у группы здоровых детей ($p > 0,05$).

Снижение показателя IgE на 20-е сутки наблюдения под воздействием различных методов фототерапии была статистически достоверной ($p < 0,001$). Однако в группе пациентов, получавших дальнюю длинноволновую УФ-терапию, нормализация названного показателя происходило в более ранние сроки.

4.1.4 Динамика показателя циркулирующих иммунных комплексов у детей с атопическим дерматитом под влиянием дальней длинноволновой и узкополосной средневолновой УФ-терапии

Исследование содержания ЦИК было проведено у 121 ребенка с АтД, получавших в комплексной терапии дальнюю длинноволновую или узкополосную средневолновую УФ-терапию.

В таблице 26 представлены показатели ЦИК на фоне воздействия УФА-1 и УФБ-излучения.

Нормализация показателя ЦИК в сыворотке крови пациентов под воздействием методов фототерапии отмечена у всех наблюдавшихся детей. На 20-е сутки наблюдения абсолютное значение ЦИК было зарегистрировано на уровне показателя в группе контроля ($p > 0,05$). Однако при промежуточном контроле (на 10-е сутки наблюдения) отмечено, что снижение данного показателя у пациентов разных групп было неравномерным (таблица 27).

Нормализация ЦИК в сыворотке крови пациентов, получавших дальнюю длинноволновую УФ-терапию, была более отчетливой и уже на 10-сутки наблюдения соответствовала цифровым значениям данного лабораторного показателя у здоровых детей ($p < 0,001$).

Таблица 26 – Динамика содержания ЦИК в периферической крови наблюдаемых различных групп до начала терапии и 20-е сутки наблюдения, усл. ед.

Группа пациентов	n	Показатель ЦИК, усл. ед	p ₁	p ₂	p ₃
Здоровые дети	17	39,7 ± 4,7	–	–	–
УФА-1	63	$\frac{63,12 \pm 1,71}{41,01 \pm 1,02}$	P < 0,001	P < 0,001	–
УФБ	58	$\frac{62,35 \pm 1,49}{40,97 \pm 1,35}$	P < 0,001	P < 0,001	p > 0,05

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе – после проведенной терапии;

p₁ – показатель достоверности различий показателей до и после лечения;

p₂ – показатель достоверности различия показателя после лечения в сравнении с показателями в группе контроля;

p₃ – показатель достоверности различий показателей после лечения в обеих группах.

Таблица 27 – Динамика содержания ЦИК в периферической крови наблюдаемых различных групп до начала терапии и 10-е сутки наблюдения, усл. ед.

Группа пациентов	n	Показатель ЦИК, усл. ед	p ₁	p ₂	p ₃
здоровые дети	17	39,7 ± 4,7	–	–	–
УФА-1	63	$\frac{63,12 \pm 1,71}{49,13 \pm 1,31}$	P < 0,001	P < 0,001	–
УФБ	58	$\frac{62,35 \pm 1,49}{55,27 \pm 1,47}$	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе – после проведенной терапии;

p₁ – показатель достоверности различий показателей до и после лечения;

p₂ – показатель достоверности различия показателя после лечения в сравнении с показателями в группе контроля;

p₃ – показатель достоверности различий показателей после лечения в обеих группах.

Резюме

Таким образом, оба метода фототерапии продемонстрировали способность нормализовать содержание ЦИК в крови у детей с АтД ($p < 0,001$). Однако в группе детей с АтД, получавших дальнюю длинноволновую УФ-терапию, нормализация содержания ЦИК в сыворотке крови происходила в более ранние сроки.

4.2 Оценка клинической эффективности и безопасности дальней длинноволновой и узкополосной средневолновой УФ-терапии в комплексном лечении больных АтД

Результаты проводимой терапии мы оценивали, анализируя следующие клинические признаки, присущие АтД: эритема, отек / папулы, мокнутие / корки, эксфолиация, лихенификация, сухость – в рамках подсчета абсолютных значений диагностического индекса SCORAD (таблица 28, рисунок 11).

Таблица 28 – Динамика клинических признаков (в сутках) ($M \pm m$) у пациентов с АтД в зависимости от метода фототерапии

Динамика клинических признаков	Метод терапии	
	МТ+УФА-1, n = 63	МТ+УФБ, n = 58
Исчезновение зуда	4,01 ± 1,36	3,97 ± 1,48
Отсутствие свежих высыпаний	3,03 ± 0,27	3,01 ± 0,31
Исчезновение эритемы	6,27 ± 1,21	5,87 ± 1,07
Разрешение инфильтрации	12,07 ± 1,75	14,25 ± 1,51
Эпителизация эрозий, трещин	7,04 ± 2,04	9,01 ± 2,36

Примечание: МТ – медикаментозная терапия; УФА-1 – дальняя длинноволновая УФ-терапия; УФБ – узкополосная средневолновая УФ-терапия.

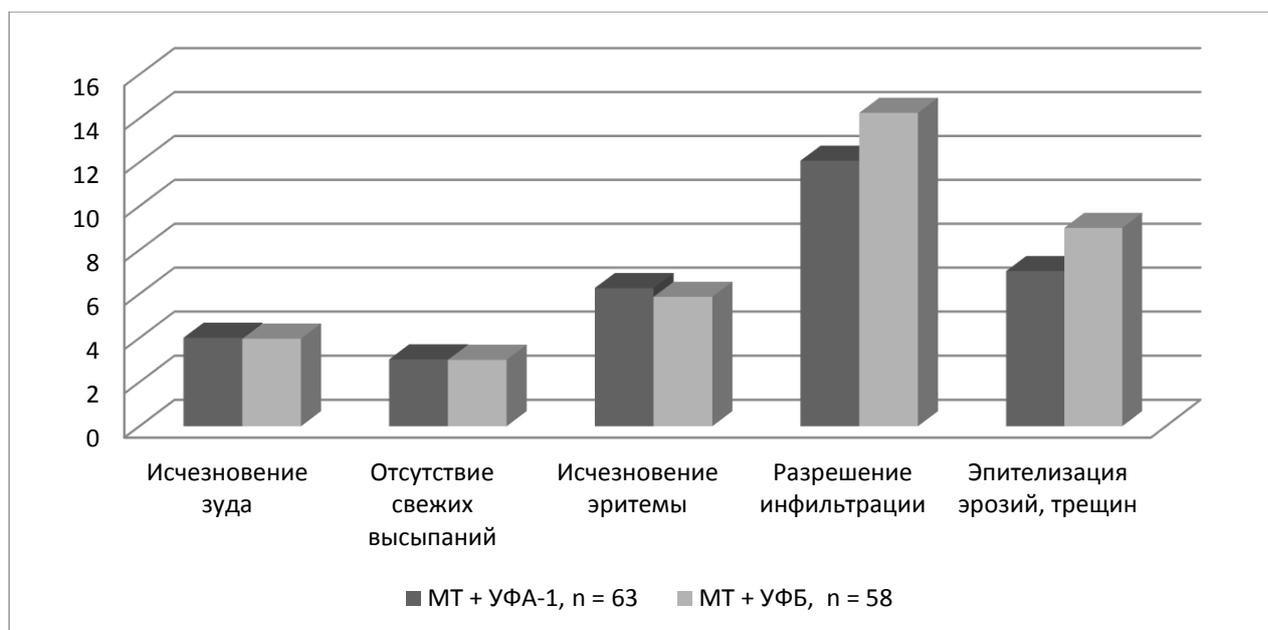


Рисунок 11 – Динамика клинических признаков и субъективных ощущений у пациентов в зависимости от метода фототерапии

У всех наблюдаемых появление свежих элементов прекратилось к 3-му дню терапии.

Динамику величины индекса SCORAD оценивали до начала лечения, на 10-е сутки и 20-е сутки стационарного лечения. В основной группе пациентов до начала проведения УФА-1-терапии величина индекса SCORAD составляла $57,8 \pm 3,75$ баллов, в группе сравнения до проведения УФБ-терапии соответственно $58,1 \pm 2,81$ баллов.

Изменения величин индекса SCORAD в процессе лечения наблюдаемых лиц различными методами фототерапии представлены в таблице 29.

Таким образом, у всех наблюдаемых детей, получавших УФА-1 и УФБ-фототерапию, отмечена выраженная позитивная динамика величин индекса SCORAD. Однако следует отметить, что у пациентов основной группы цифровые значения индекса уменьшались в более в короткие сроки ($p < 0,001$).

Нами также отмечено, что у детей основной группы уменьшение ДИШС происходило быстрее, чем в группе сравнения (таблица 30).

Таблица 29 – Динамика величины индекса SCORAD у пациентов, получавших разные методы фотолечения, баллы

Группы пациентов	Величина индекса SCORAD			р
	до начала лечения	на 10-е сутки	на 20-е сутки	
Основная группа, n = 63	57,8 ± 3,75	19,7 ± 2,01	5,63 ± 2,54	< 0,001
Группа сравнения, n = 58	58,1 ± 2,81	22,31 ± 1,87	7,85 ± 1,95	< 0,001

Примечание: р – достоверность различия между величинами индекса SCORAD до начала терапии и на 20-е сутки лечения.

Таблица 30 – Динамика величины индекса ДИШС у пациентов, получавших разные методы фотолечения

Группы пациентов	Величина индекса ДИШС			р
	до начала лечения	на 10-е сутки	на 20-е сутки	
Основная группа, n = 63	24,75 ± 2,43	10,71 ± 1,93	2,01 ± 1,71	< 0,001
Группа сравнения, n = 58	25,29 ± 1,81	13,74 ± 2,03	4,15 ± 2,15	< 0,001

Примечание: р – достоверность различия между величинами индекса ДИШС до начала терапии и на 20-е сутки лечения.

В процессе лечения родители детей, находящихся под наблюдением, на 10-е и 20-е сутки нахождения в стационаре отвечали на вопросы анкеты, касающиеся влияния наличия АтД на физический и психологический дискомфорт (ДИКЖ). При обработке данных анкет нами выявлено, что у детей, получавших дальнюю длинноволновую УФ-терапию, улучшение качества жизни происходило в более короткие сроки, чем у детей, получавших узкополосную средневолновую УФ-терапию (таблица 31).

Таблица 31 – Динамика величины индекса ДИКЖ у пациентов, получавших разные методы фотолечения

Группы пациентов	Величина индекса ДИКЖ			р
	до начала лечения	на 10-е сутки	на 20-е сутки	
Основная группа, n = 63	27,01 ± 1,71	8,23 ± 1,75	1,01 ± 0,47	< 0,001
Группа сравнения, n = 58	26,31 ± 1,72	10,25 ± 1,63	2,21 ± 0,58	< 0,001

Примечание: р – достоверность различия между величинами индекса ДИКЖ до начала терапии и на 20-е сутки лечения.

Эффективность дальней длинноволновой и узкополосной средневолновой УФ-терапии определяли по наличию положительной клинической динамики на 20-е сутки наблюдения: в виде уменьшения абсолютных величин индекса SCORAD, отражавшего снижение тяжести и распространенности АтД у наблюдавшихся детей – участников исследования. При этом уменьшение величин SCORAD на 90 и более процентов расценивали как успешный результат проведенной терапии. При величинах SCORAD, равным или более 75%, но менее 90%, лечение считали завершенным. В случае если снижение абсолютных значений SCORAD было менее 75% от исходных величин, считали, что проведенная фототерапия не позволила добиться отчетливого клинического эффекта при АтД у наблюдавшихся пациентов – участников нашего исследования.

Таблица 32 – Частота доказанных положительных эффектов УФА-1- и УФБ-терапии у наблюдаемых пациентов с АтД, абс., %

Клинический эффект	Пациенты с АтД			
	основная группа, n = 63		группа сравнения, n = 58	
	абс.	%	абс.	%
Успешное лечение (снижение SCORAD на \geq 90%)	54	85	46	79
Лечение завершено (снижение SCORAD на \geq 75%)	7	11	8	14
Без значимых изменений (снижение SCORAD на $<$ 75%)	2	4	4	7
<i>Всего</i>	63	100	58	100

Так, в соответствии со стандартами GCP эффективность или частота доказанных положительных эффектов дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии составила 96%. В группе сравнения, получавшей узкополосную средневолновую ультрафиолетовую терапию, данный показатель составил 93%.

Нами отмечена неодинаковая терапевтическая эффективность УФА-1- и УФБ-волн на динамику патологического процесса на коже в зависимости от разных клинических форм АтД, которая оценивалась на 20-е сутки наблюдения (таблица 33).

Таблица 33 – Эффективность терапии пациентов АтД с применением дальней длинноволновой и узкополосной средневолновой УФ-терапии в зависимости от клинической формы дерматоза

Формы АтД	Основная группа, n = 63			Группа сравнения, n = 58		
	клинический эффект			клинический эффект		
	успешное лечение (снижение SCORAD на $\geq 90\%$)	лечение завершено (снижение SCORAD на $\geq 75\%$)	без значимых изменений (снижение SCORAD на $< 75\%$)	успешное лечение (снижение SCORAD на $\geq 90\%$)	лечение завершено (снижение SCORAD на $\geq 75\%$)	без значимых изменений (снижение SCORAD на $< 75\%$)
Экссудативная	5	4	1	7	0	0
Экссудативно-сквамозная	29	3	0	35	2	0
Экссудативно-сквамозная с явлениями лихенификации	14	0	0	5	5	1
Лихеноидная	3	0	0	0	1	1
Пруригоподобная	4	0	0	0	0	1
<i>Всего</i>	55	7	1	47	8	3

Нами установлено, что применение излучения с пиковой длиной волны 311 нм оказалось наиболее эффективным с клинической точки зрения при экссудативной и экссудативно-сквамозной формах анализируемого дерматоза, в то время как использование УФА-1 приводило к клиническому выздоровлению детей, страдающих экссудативно-сквамозной с явлениями лихенификации, лихеноидной и пруригоподобной клиническими формами АтД.

Таким образом, следует учитывать клиническую форму АтД для индивидуализации подбора метода фототерапии.

Все пациенты, получавшие УФА-1-лечение, переносили хорошо. Однако 6 человек (9,5%) в ходе проведения фототерапии предъявляли жалобы на чувство стягивания и сухости кожного покрова. Применение эмолентов позволило полностью купировать данные симптомы и не повлияло на завершение курсового лечения предложенным методом. В процессе лечения на коже 15 (23,8%) наблюдавшихся детей зафиксировано возникновение вторичных гиперпигментированных пятен, однако это не доставило дискомфорта, и проведение процедур было продолжено. Во время получения УФА-1-терапии тремя (4,8%) детьми отмечено повышение температуры внутри кабины, сопровождающееся чувством жара, но это также не стало причиной отказа от завершения курсового лечения. Переносимость узкополосной средневолновой УФ-терапии у пациентов группы сравнения была удовлетворительной. У 17 (29,3%) наблюдаемых в процессе лечения возникла эритема и чувство жжения, что приводило к необходимости уменьшать дозу облучения на 50% от имеющейся в настоящее время и постепенно увеличивать на одну начальную дозу через 2–3 сеанса. У трех пациентов выраженность эритемы и субъективных ощущений в виде жжения и усиления зуда потребовало дополнительного назначения топических глюкокортикостероидов. Чаше чем в основной группе у 21 (36,2%) ребенка отмечалось появление вторичной гиперпигментации.

Для иллюстрации влияния дальней длинноволновой УФ-терапии на динамику клинической картины пациентов с АтД опишем конкретный случай наблюдения.

Больной Н., 16 лет (карта стационарного больного № 357) был госпитализирован в феврале 2015 года в клинику кожных и венерических болезней СГМУ. Беспокоил интенсивный зуд, а также наличие зудящих высыпаний по всему кожному покрову, нарушение сна.

Болен с 6-месячного возраста, когда после введения прикорма на коже ягодиц отмечалось появление высыпаний, сопровождавшихся мокнутием и интенсивным зудом. Заболевание носило хронический, рецидивирующий характер с ежегодными обострениями зимой и весной. С каждым последующим рецидивом патологический процесс распространялся на другие участки кожного покрова. Из анамнеза известно, что многократно лечился Диазолином, Лоратадином, Супрастином и другими антигистаминными средствами, а также энтеросорбентами, витаминами *A, B, E*, наружно – мазями с топическими глюкокортикостероидами (мометазона фуруат, метилпреднизолона ацепонат) – с кратковременной ремиссией.

Анамнез жизни: из перенесенных заболеваний отмечал ОРВИ, ветряную оспу. Лекарственной непереносимости нет. Семейный анамнез – АтД – у матери.

Объективно: поражение кожи носит распространенный характер, занимает 62% от всего кожного покрова. На коже шеи, туловища и конечностей (преимущественно по их сгибательным поверхностям) на фоне очагов яркой эритемы и инфильтрации без четких границ локализуются многочисленные папулы интенсивно розового цвета. В очагах констатировали наличие мелкоточечных эрозий, линейные расчесы. Кожа шеи, локтевых и подколенных сгибов была лихенифицирована. Весь кожный покров сухой с шелушением на поверхности. Дермографизм – белый, стойкий. Фототип кожи – III.

Оценка объективных признаков: эритема – 2 балла, папулообразование – 3 балла, мокнутие/корки – 2 балла, эксфолиации – 2 балла, лихенификация – 2 балла, сухость – 3 балла. Итого: общий балл интенсивности равен 12.

Оценка субъективных симптомов: зуд – 10 баллов, нарушение сна – 9 баллов. Итого: общий балл равен 19.

Индекс SCORAD равен: $62 : 5 + 7 * 12 : 2 + 19 = 73,4$ балла.

ДИШС = 22; ДИКЖ = 25.

Диагноз: АД, фаза обострения, тяжелая стадия.

Больному в комплексе медикаментозной терапии (раствор тиосульфата натрия 30% – 5 мл в/в струйно, Дезлоратадин 5 мг внутрь, Лактофильтрум по 1 таблетке 3 раза в сутки) была назначена дальняя длинноволновая УФ-терапия.

Фототерапия проводилась 5 раз в неделю, стартовая доза облучения 0,05 Дж/см² (фототип III). С каждой последующей процедурой доза облучения увеличивалась на 0,05 Дж/см². Курс УФА-1-терапии составил 15 процедур. Переносимость лечения была хорошей.

Уже на 10-е сутки наблюдения зуд стал неинтенсивным, периодическим, нормализовался сон. Объективно: патологический процесс на коже занимает 25% от всего кожного покрова. Эритема стала менее яркой, инфильтрация значительно уменьшилась. Эрозии и эскориации заэпителизировались, корки отторглись, участки лихенизации стали более плоскими, шелушение – менее выражено. Сохранялись немногочисленные папулы розовой окраски.

Оценка объективных признаков: эритема – 1 балл, папулообразование – 1 балл, мокнутие / корки – 0 баллов, эскориации – 0 баллов, лихенификация – 1 балла, сухость – 1 балл. Итого: общий балл интенсивности равен 4.

Оценка субъективных симптомов: зуд – 4 балла, нарушение сна – 0 баллов. Итого: общий балл равен 4.

Индекс SCORAD равен: $25:5+7*4:2+4 = 23$ балла.

ДИШС = 11; ДИКЖ = 8.

На 20-е сутки наблюдения у пациента полностью купировался зуд. Объективно: патологический процесс на коже занимает 5%. Эритема, инфильтрация и узелковые элементы разрешились полностью. Сохраняются плоские участки лихенизации без четких границ с незначительным шелушением на коже задней поверхности шеи, локтевых и подколенных сгибов.

Оценка объективных признаков: эритема – 0 баллов, пролиферативные элементы кожной сыпи – 0 баллов, мокнутие / корки – 0 баллов, расчесы – 0 баллов,

лихенизация – 1 балл, ксероз – 0 баллов. Итого: суммарное значение выраженности – 1.

Оценка субъективных симптомов: зуд – 0 балла, нарушение сна – 0 баллов. Итого: общий балл равен 0.

Индекс SCORAD равен: $5 : 5 + 7 * 1 : 2 + 0 = 4,5$ баллов.

ДИШС = 2; ДИКЖ = 1.

Приведенный пример свидетельствует об эффективности лечения с помощью УФА-1-терапии обострения АД у данного пациента (снижение индекса SCORAD $\geq 90\%$).

Для иллюстрации терапевтического эффекта с использованием узкополосной средневолновой УФ-терапии приводим следующий пример.

Больной И., 15 лет (карта стационарного больного № 1283) находился на стационарном лечении в Клинике кожных и венерических болезней Саратовского ГМУ в сентябре 2015 года. При поступлении предъявлял жалобы на наличие высыпаний по всему кожному покрову, сопровождающихся интенсивным, постоянным зудом и нарушением сна.

Болен с 8-месячного возраста, когда после введения прикорма на коже щек отмечалось появление высыпаний, сопровождавшихся интенсивным зудом. Постепенно патологический процесс распространился на другие участки кожного покрова. Заболевание имело хроническое рецидивирующее течение, с обострениями 1 раз в год и улучшением летом. У дерматолога по месту жительства амбулаторно неоднократно получал курсами антигистаминные препараты (Лоратадин, Супрастин, димедрол), энтеросорбенты (Лактофильтрум, Фильтрум), витамины группы А, Е, В, наружно – глюкокортикостероидные мази (Белодерм, Акридерм, Адвантан) – с кратковременными ремиссиями.

Анамнез жизни: ранее болел ОРВИ, ветряной оспой, хроническим тонзиллитом, вне обострения. Лекарственный анамнез без особенностей. В семье экзема у отца. Объективно: поражение носит диффузный характер. Кожа лица, шеи, туловища и конечностей эритематозная, умеренно инфильтрированная. На этом фоне

визуализируются папулы размером с зерна проса, чечевицы, а также эрозии, расчесы. На коже локтевых и подколенных сгибов верифицируются участки лихенизации с довольно выраженным шелушением на поверхности. Весь кожный покров сухой с шелушением на поверхности мелкопластинчатыми чешуйками. Дермографизм – белый, стойкий. Фототип кожи – III.

Оценка объективных признаков: эритема – 2 балла, папулообразование – 2 балла, мокнутие / корки – 2 балла, эксфолиации – 3 балла, лихенификация – 2 балла, сухость – 3 балла. Итого: общий балл интенсивности равен 14.

Оценка субъективных симптомов: зуд – 8 баллов, нарушение сна – 7 баллов. Итого: общий балл равен 15.

Индекс SCORAD равен: $65 : 5 + 7 * 14 : 2 + 15 = 77$ баллов.

ДИШС = 21; ДИКЖ = 24.

Диагноз: АД, фаза обострения, тяжелая стадия.

Пациенту в комплексном лечении (раствор тиосульфата натрия 30% – 5 мл 1 раз в сутки в/в струйно, таблетки Лоратадин 10 мг внутрь 1 раз в сутки) была назначена узкополосная средневолновая УФ-терапия.

Процедура проводилась 5 раз в неделю, начинали со стартовой дозы, равной 0,05 Дж/см² (фототип III). Каждую последующую процедуру дозу облучения увеличивали на 0,05 Дж/см². Общий курс УФБ – терапии составил 15 процедур. Переносимость лечения была хорошей.

На 10-е сутки наблюдения – зуд стал менее интенсивным, непостоянным, нормализовался сон. Объективно: патологический процесс на коже занимает 35% от всего кожного покрова. Эритема стала менее яркой, инфильтрация значительно уменьшилась. Большая часть эрозий и эксфолиаций заэпителизировались, корки отторглись, участки лихенизации стали более плоскими, шелушение – менее выражено. Сохранялись немногочисленные плоские папулы розовой окраски.

Оценка объективных признаков: эритема – 1 балл, папулообразование – 1 балл, мокнутие / корки – 2 баллов, эксфолиации – 2 баллов, лихенификация – 1 балла, сухость – 1 балл. Итого: общий балл интенсивности равен 8.

Оценка субъективных симптомов: зуд – 6 баллов, нарушение сна – 0 баллов.
Итого: общий балл равен 6.

Индекс SCORAD равен: $35 : 5 + 7 * 8 : 2 + 6 = 41$ балл.

ДИШС = 13; ДИКЖ = 10.

На 20-е сутки наблюдения у пациента полностью купировался зуд. Объективно: патологический процесс на коже занимает 7%. Эритема, инфильтрация – разрешились полностью. Сохраняются единичные плоские папулы бледно-розовой окраски, участки лихенизации на коже локтевых и подколенных сгибов без четких границ с незначительным шелушением на поверхности.

Оценка объективных признаков: эритема – 0 баллов, папулообразование – 1 балл, мокнутие / корки – 0 баллов, эскориации – 0 баллов, лихенификация – 1 балл, сухость – 0 баллов. Итого: общий балл интенсивности равен 2.

Оценка субъективных симптомов: зуд – 0 балла, нарушение сна – 0 баллов.
Итого: общий балл равен 0.

Индекс SCORAD равен: $7 : 5 + 7 * 2 : 2 + 0 = 8,4$ балла.

ДИШС = 4; ДИКЖ = 2.

Приведенный пример говорит об успешном лечении данного пациента с АтД с помощью УФБ-терапии (снижение индекса SCORAD $\geq 90\%$). Однако данный клинический пример демонстрирует, что метод уступает по срокам купирования субъективных и клинических признаков АтД методике дальней длинноволновой УФ-терапии.

Для оценки отдаленных результатов лечения под наблюдением (от 3 месяцев до 1 года) оставалось 66 пациентов разных групп: в т. ч. 39 детей, получавших в комплексном лечении дальнюю длинноволновую УФ-терапию и 27 пациентов (49%), получавших узкополосное средневолновое УФ-излучение. В основной группе детей с АтД, лечившихся с использованием УФА-1, констатировали, что средняя продолжительность ремиссии составила $42,1 \pm 3,5$ дней (в группе сравнения соответственно $32,7 \pm 3,4$ дней; $P < 0,05$). В течение последующих 12 месяцев наблюдения среднее число рецидивов в основной группе детей составило $2,49 \pm$

0,32 (в группе сравнения – соответственно $3,14 \pm 0,41$; $P < 0,05$). Длительность последующих обострений у пациентов основной группы в среднем уменьшилась на $5,01 \pm 0,72$ суток (в группе детей, лечившихся с использованием УФБ-терапии, – соответственно $3,87 \pm 0,45$; $P < 0,05$). При этом обращал на себя внимание тот факт, что клинические проявления АтД при последующем наблюдении за пациентами, ранее получавшими курс УФА-1, были менее распространенными и сопровождались зудом меньшей эффективности.

Таким образом, применение в комплексном лечении детей с АтД дальнейшей длинноволновой УФ-терапии является высокоэффективным и безопасным методом с учетом ближайших и отдаленных результатов динамики клинической картины и характера течения заболевания.

Резюме

Анализ результатов применения дальнейшей длинноволновой УФ-терапии позволил установить позитивную динамику со стороны основных клинических проявлений АтД, а также показателей сосудистого воспаления и системы иммунитета.

При проведении курса дальнейшей длинноволновой УФ-терапии в более короткие сроки происходило улучшение и клиническое разрешение патологического процесса на коже, преимущественно у детей с экссудативно-сквамозной с явлениями лихенификации, лихеноидной и пруригоподобной клинических форм АтД.

У детей, получавших дальнейшую длинноволновую УФ-терапию, величина ЭЛ-1 практически достигла значений, полученных в группе контроля.

При динамическом исследовании ряда лабораторных показателей нами установлено, что под воздействием УФА-1 излучения в более короткие сроки происходит нормализация ИЛ-5, -13, IgE и ЦИК. Это свидетельствует об эффективном воздействии УФА-1 излучения на процессы нормализации исследуемых цитокинов, IgE и ЦИК, а также возможности уменьшения количества процедур фототерапии.

Как ближайшие, так и отдаленные результаты применения дальней длинноволновой УФ-терапии отличаются хорошей переносимостью указанного метода, сведенных к минимуму количеству побочных эффектов фототерапии, увеличением продолжительности стадии ремиссии заболевания и сокращением сроков его рецидивов, что свидетельствует об эффективности и безопасности применения такого метода в лечении больных атопическим дерматитом детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит – это хроническое, рецидивирующее, генетически обусловленное заболевание, в основе которого лежит воспаление кожи, клинически проявляющееся эритемой, инфильтрацией, папулами (в младенчестве – папуловезикулами), лихенификацией и сопровождающееся зудом различной интенсивности [12]. В развитых странах данное заболевание представляет большую социальную и экономическую проблему, поскольку ему подвержено около 15–30% населения.

Атопический дерматит – один из распространенных дерматозов у детей. В возрасте до 1 года данное заболевание диагностируется в 1–4% случаев (иногда до 10–15%), а у взрослых – намного реже, всего в 0,1–0,5% случаев. Показатель заболеваемости в ряде высокоразвитых стран достигает 15 и более на 1000 населения. В России заболеваемость АД у детей колеблется от 8–20 до 22–30% всех заболеваний кожи у детей [55, 60].

По результатам данных многих исследователей, было установлено, что каждый больной в год в среднем переживает 9,2 обострения, что составляет около 136,2 дня [237].

Более того, в последние годы стали появляться более тяжелые, распространенные, непрерывно рецидивирующие формы заболевания, торпидные к проводимым методам традиционной терапии, часто осложняющиеся вторичной бактериальной, вирусной и грибковой инфекциями. У пациентов с АД отмечается нарушение иммунного ответа на воздействие условно-патогенной микрофлоры [18, 103].

В связи с этим остаются чрезвычайно актуальными вопросы по дальнейшему изучению этиопатогенеза, клинической, лабораторной диагностике и совершенствованию средств и методов лечения пациентов с АД.

В настоящее время АД обсуждается как мультифакториальное заболевание кожи. Факторы окружающей среды наравне с генетическими, иммунными и метаболическими нарушениями влияют на развитие и течение дерматоза.

Многие исследователи выделяется такой этиологический фактор атомического дерматита, как сенсibilизация к пищевым аллергенам, которая, возможно, является пусковым механизмом для развития дерматоза, особенно в детском возрасте [9, 128, 138, 191, 222].

Многими исследователями в возникновении и развитии АтД отведена немаловажная роль бытовым аллергенам. Наиболее часто в этой роли выступают клещи пыли и отдельные группы лекарственных препаратов [35, 68, 74].

В дебюте АтД определенную роль играют факторы окружающей среды, такие как изменение паттерна питания, ухудшение экологических факторов и климата [164].

Некоторые авторы рассматривали одним из пусковых моментов генеза сенсibilизации и включения IgE-опосредованных аллергических ответов наличие в носовой полости очагов хронической инфекции [95, 120, 147].

Генетическая предрасположенность, по мнению многих отечественных и зарубежных исследователей, рассматривается как основная причина развития АтД. Патологические отклонения в гестационный период описываются как значимые, предполагающие развитие атопии; к ним относятся угроза прерывания, гестозы на любом сроке беременности и внутриутробные инфекции [100]. Исследователями неоднократно были описаны случаи наличия АтД в семьях у кровных родственников. В популяции в целом показатель генетической предрасположенности варьирует от 14,5 до 78% случаев. Выявлено, что значение его резко повышается, если АтД болеют мать и отец ребенка. Однако риск развития атопического дерматита у ребенка уменьшается в два раза, если заболевание имеется у одного из родителей [4, 133, 155].

Патогенетическую основу АтД составляют IgE-опосредуемые реакции, которые регистрируются не только в коже, но и в системах дыхания и пищеварения, так как их эмбриогенез происходит из одного эмбрионального зачатка [2, 39].

В результате современных исследований выяснено, что на молекулярном уровне в стартовом механизме атопии участвуют многочисленные гены. Известно, что в хромосоме 11q13 локализуется ген, который оказывает влияние на β -

цепь рецептора для IgE и воздействует на повышенную продукцию IgE у пациентов с АтД [141].

В последние годы многие авторы выделяют гены-кандидаты, которые являются ревизорами над Т-лимфоцитами, дифференцировкой Th2-типа, а также контролируют выброс цитокинов Th2-типа, хемокинов и их рецепторов [25, 110, 225].

По результатам многих современных генетических исследований построена гипотеза о тесной взаимосвязи АтД и псориаза. Обнаружено, что при данных дерматозах имеются идентичные фрагменты локусов на хромосомах 1q21 и 17q25, отвечающие за кодировку ороговения кожи [121, 132, 169, 208, 211].

В настоящее время многими авторами отмечается важная роль мутаций гена FLG, являющимися генетическими факторами риска в развитии АтД [57]. Ген FLG локализуется в хромосомной области 1q21 и входит в состав эпидермального дифференцировочного комплекса, который отвечает за контроль дифференцировки клеток эпидермиса и образование рогового слоя [193, 200].

C.N. Palmer и соавторы впервые в 2006 году информировали, что ген FLG может мутировать. Это приводит к его дисфункции, снижению защитных свойств эпидермального барьера и патологическими изменениями кожи в виде АтД [202]. В настоящее время как в европейских, так и азиатских популяциях уже идентифицированы примерно 40 мутаций гена FLG [114, 163]. На уровне молекулярных структур доказано, что биолизис кератина связан с утратой функционирования гена FLG. В свою очередь, это приводит к дезорганизации и разрушению пластинчатого бислоя и расстройству выработки ламеллярных телец [123].

Таким образом, мутации гена FLG приводят к дефициту FLG в эпидермисе, увеличивая риск сенсibilизации к аллергенам у детей с АтД [235].

Внешние факторы агрессивно действуют на поврежденный эпидермис. Тем самым еще активнее стимулируются воспалительные процессы, и увеличивается восприимчивость к агентам инфекционного происхождения [96, 120, 135, 165, 188].

В результате действия медиаторов острой фазы воспаления в эпидермисе притягиваются дендритные эпителиальные клетки, что приводит к активизации Th1-

типа. Это характеризуется гиперпродукцией INF- γ , ИЛ-2, -12. Противовоспалительные цитокины ИЛ-5, -6, -8 усиливают миграцию эозинофилов и макроорганизмов в центр воспаления и главенствуют над ритмом и частотой образования хронических форм аллергических реакций [9, 137, 182, 198].

Многие исследователи в патогенезе АтД важную роль отводят действию микробного фактора [95, 120, 147]. У большинства обследованных больных в хронических очагах дермического поражения обнаружены условно-патогенные бактерии *Staphylococcus aureus* [149, 184]. Выделяемые этим микроорганизмом токсины связываются с β -цепью Т-клеточного рецептора и HLAII, в результате чего происходит активация целого семейства клонов Т-лимфоцитов, которая запускает клеточные и гуморальные реакции со стороны различных компонентов системы иммунитета, лежащих в основе аллергического воспаления тканей [125, 158, 180, 187, 194, 205, 210]. *Staphylococcus aureus* доминирует в патогенезе данного заболевания в нескольких ролях: как суперантиген, антиген и аллерген [187].

В результате многолетних исследований получены новые данные, которые свидетельствуют о том, что кожа – это не просто механический барьер. Кожа – это орган иммунитета, в котором активно протекают иммунологические реакции с участием продуцируемых там же большого количества клеток иммунного ответа, таких как нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, клетки Лангерганса, кератиноциты, меланоциты и, конечно, лимфоциты [29, 38, 40, 112, 186, 217, 227]. Все эти иммунокомпетентные клетки принимают участие в развитии и поддержании воспалительного процесса в коже при АтД.

В последние годы внимание исследователей приковано к изучению роли пептида эндотелиального происхождения ЭЛ-1 в патогенезе развития АтД. Имеются единичные данные литературы о повышении его концентрации в период обострения анализируемого нами заболевания [69]. Однако данных о динамике данного показателя на фоне терапии пациентов и длительности дерматоза в настоящее время нет.

Современные взгляды на многообразные звенья патогенеза АтД подразумевают сочетанное воздействие на них и разработки комплексных методов терапии

пациентов с данной патологией [8]. Но все же лечение данного заболевания у детей остается одной из актуальных проблем не только в дерматологии, но и в педиатрии.

Сегодня суть эффективного лечения АтД у детей заключается в использовании безопасных, патогенетически обоснованных методов терапии для быстрого облегчения симптомов, подавления воспалительного процесса, удлинения периода ремиссии, а также в предупреждении перехода острой начальной фазы заболевания в длительную хронизацию [86, 87, 126].

Необходим индивидуальный подход к выбору методов терапии АтД у детей. Необходимо учитывать возраст и конституциональные особенности ребенка, наличие фоновых и сопутствующих заболеваний, а также степени активности патологического процесса на коже, клиническую форму и наличие осложнений дерматоза [6].

Современная концепция терапии АтД предполагает проведение комплекса мероприятий для устранения воздействия причинно-значимых факторов, тщательного лечебно-косметического ухода за кожей, использование противовоспалительных, антимадиаторных и иммуномодулирующих препаратов и коррекции нарушенного метаболизма [14, 27, 30, 64, 72, 88, 91, 97].

Важным этапом лечения АтД является элиминация аллергенов. Это достигается диетотерапией и гипоаллергенным режимом [87, 98, 167].

Вопреки имеющемуся достаточному арсеналу методов медикаментозной терапии для лечения пациентов АтД, нерациональное применение лекарственных препаратов может привести к системной медикаментозной нагрузке и увеличению риска возникновения побочных реакций, а также формированию устойчивости к проводимой терапии лекарственными средствами. В связи с этим перспективной задачей представляется поиск эффективных и безопасных методов немедикаментозного лечения пациентов с АтД [11, 59, 70, 99, 136, 144].

Широка сфера применения физических методик воздействия, применяемых в лечении пациентов с АтД. К наиболее часто используемым методам относятся электросонотерапия, транскраниальная электростимуляция, акупунктурная фи-

зиотерапия, диадинамические токи, магнитотерапия, ультрафиолетовое облучение [28, 63, 79, 92, 105, 196].

В последние годы в практике дерматологов используются методы УФ-терапии: интегральное УФ-облучение (УФО 100–400 нм), широкополосная средневолновая УФ-терапия (280–320 нм), узкополосная средневолновая УФ-терапия (УФВ 311 нм), сочетанная среднелиннополосная УФ-терапия (УФАВ 280–400 нм), длинноволновая УФ-терапия (УФА-1 340–400 нм), ПУВА-терапия, или фотохимиотерапия (ФХТ 320–400 нм) [11].

Фотоиммунологический эффект зависит от глубины прохождения УФ-лучей в кожу. На эпидермальные кератиноциты и клетки Лангерганса оказывают влияние преимущественно УФС-лучи. Из-за более глубокого проникновения УФА-лучи воздействуют на дермальные фибробласты, дендритические клетки, эндотелиоциты и клетки воспалительные (Т-лимфоциты, тучные клетки, гранулоциты) [16].

В начале 90-х годов XX века была впервые применена методика дальней длинноволновой УФ-терапии. R. Mang и J. Krutmann впервые совместно использовали УФА-1 излучения (длина волны 340–400 нм) и доказали высокий позитивный эффект данного метода [142, 161, 207]. УФА-1-излучение более глубоко проникает в кожу, что несравнимо с глубиной проникновения лучей общего диапазона УФА (320–400 нм).

В настоящее время дальняя длинноволновая УФ-терапия применяется в комплексном лечении склеродермии, псориаза, АтД, красного плоского лишая и включена в стандарты лечения данных дерматозов.

В литературных данных неоднозначно трактуются представления о влиянии УФА-1 с длиной волны 350–400 нм на иммунопатогенетические процессы в организме пациентов с АтД.

Требуют также уточнения вопросы, которые описывают механизмы терапевтического воздействия лучей УФА-1 с длиной волны 350–400 нм на пул про- и противовоспалительных цитокинов и ЭЛ-1 в организме пациентов с АтД.

Для формулировки избирательного подхода к назначению данного метода фототерапии весьма важно обозначить клинические и иммунологические предикторы рационального исследования УФА-1 волн при АтД у детей.

Целью нашего исследования – влияние дальнейшей длинноволновой УФ-терапии в комплексном лечении детей больных АтД на клинико-лабораторные показатели с учетом ближайших и отдаленных результатов.

Для решения поставленных в работе задач в период с 2014 по 2016 г. под клинико-лабораторным контролем находился 121 пациент с выставленным диагнозом АтД. Возраст колебался от 5 до 17 лет, из них девочек – 70 (57,9%) и мальчиков – 51 (42,1%). Для верификации нормативных показателей лабораторных тестов было скринировано 17 здоровых детей. Средний возраст детей составил $10,31 \pm 2,57$ года.

Продолжительность АтД у детей составляла от 1 года до 15 лет. У 36 (29,8%) детей заболевание длилось от 1 до 5 лет, у 62 (51,2%) – от 5 до 10 лет и у 23 (19%) подростков заболевание продолжалось более 10 лет.

Детальный анамнез анамнестических данных пациентов показал, что у 97 детей (80,1%) дебют дерматоза возник на первом году жизни, а у 61 (62,8%) из них – до 6 месяцев жизни. Первые признаки заболевания 14 детей (11,5%) отмечали в возрасте от 1 года до 2 лет, 10 (1,7%) – от 2 до 3 лет. Средний возраст, при котором впервые возник АтД, составил $4,7 \pm 1,3$ месяца.

По характеру поражения кожи преобладал распространенный процесс, верифицированный у 107 (88,4%) пациентов. Очаговое поражение было у 5 (4,1%) детей и у 9 (7,4%) включенных в обследование и лечение лиц патологический процесс на коже носил универсальный характер.

У 80 (66,1%) детей клинические проявления АтД занимали от 25 до 50% кожного покрова; у 21 (17,4%) ребенка – менее 25% и у 20 (16,5%) – более 50%.

У 17 (14%) наблюдаемых диагностирована экссудативная форма АтД, у 69 (57%) – экссудативно-сквамозная, у 25 (20,8%) – экссудативно-сквамозная с явлениями лихенизации, у 5 (4,1%) – лихеноидная и у 5 (4,1%) – пруригоподобная.

Необходимо отметить, что субъективные ощущения в виде зуда отмечали все

пациенты, находившиеся под нашим наблюдением. По частоте его возникновения и силе мы дифференцировали зуд на тяжелый, среднетяжелый и легкий. Тяжелый зуд характеризовался особой остротой, сопровождался нарушением сна и являлся ведущим субъективным признаком у 38 (31,4%) детей. Зуд средней степени тяжести имел среднюю интенсивность и беспокоил практически постоянно, без нарушения сна и констатирован у 63 пациентов (52,1 %). Легкий зуд возникал у больных периодически, характеризовался как чувство дискомфорта у 20 пациентов (16,5 %).

В процессе детализации семейного анамнеза верифицировано, что у 70 (57,9%) наблюдаемых детей родители страдали аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, АТД, поллиноз, пищевая и медикаментозная аллергии, экзема, нейродермит). Клинические признаки атопии у 75 (62%) детей клинически атопия проявлялась среди лиц 1-й линии родства, у 46 (38%) – среди лиц 2-й и 3-й линий. Обращает на себя внимание тот факт, что у 62 (51%) наблюдаемых наличие аллергических заболеваний прослеживалась у матерей и родственников по линии матери. У 51 (42,1%) ребенка отец и мать не указывали на наличие у них указанной патологии.

Большая часть детей – 52 (43%) – с рождения находились на искусственном вскармливании, немного меньше – 47 (38,8%) – соответственно на смешанном и только 22 (18,2%) – на грудном.

Самым распространенным фактором, провоцирующим начало заболевания у 87 (71,9%) детей, было введение прикорма в рацион питания или перевод его на искусственное вскармливание.

При изучении истории жизни и результатов консультаций смежными специалистами в 103 (85%) случаях были верифицированы сопутствующие заболевания. У 79 (65,3%) детей имелась патология органов желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический панкреатит, дискинезия желчевыводящих путей и др.); у 33 (27,3%) – поллиноз, и у 9 (7,4%) – бронхиальная астма, которые на момент обследования и лечения пациентов находились в фазе ремиссии.

Таким образом, тщательное изучение анамнестических данных не только самих пациентов с АтД, но их кровных родственников представляется весьма важным. При наличии сопутствующей патологии у детей необходимы консультации смежных специалистов с целью коррекции выявленных заболеваний, что дает возможность спрогнозировать более легкое течение дерматоза и, возможно, избежать осложнений патологического процесса на коже.

Для более детального понимания имевшихся иммунологических нарушений в организме обследованных детей с АтД в зависимости от тяжести течения дерматоза в периферической крови пациентов мы изучили ряд показателей гуморального иммунитета.

Обработка полученных данных позволило нам установить, что концентрация IgA, M и G у детей с АтД не была изменена по сравнению с таковыми в группе контроля. Кроме того, данные показатели не зависели от величины индекса SCORAD, интенсивности кожного зуда, продолжительности заболевания и длительности последнего рецидива. Выявлено достоверное повышение показателя IgE у детей с АтД до $267 \pm 4,3$ МЕ/л ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. Нами отмечено, что показатель IgE колебался в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей патологии у пациентов с АтД. Наиболее высокими показателями IgE были у наблюдаемых с наличием у них бронхиальной астмы и поллиноза ($289,6 \pm 4,71$ МЕ/мл и $279 \pm 3,87$ МЕ/мл соответственно).

При дальнейшем изучении содержания IgE в крови констатировали, что изменения данного лабораторного показателя зависели от клинических форм АтД и величины индекса SCORAD. Следует отметить, что наибольшее значение IgE в сыворотке крови было у пациентов с экссудативной формой АтД ($298,3 \pm 3,1$ МЕ/мл) и индексом SCORAD от 60 до 103 ($279,2 \pm 3,41$ МЕ/мл). При этом данный показатель не зависел от выраженности субъективных ощущений пациентов.

Таким образом, у пациентов с АтД нами выявлены значительные нарушения в системе гуморального звена иммунитета, которые прежде всего выражаются в резком увеличении содержания в сыворотке крови IgE. Максимальные значения

данного показателя были у пациентов с экссудативной формой АтД и индексом SCORAD от 60 до 103, в сочетании с сопутствующей патологией (бронхиальная астма и поллиноз). Однако выраженность зуда, продолжительность заболевания и длительность последнего рецидива статистически не влияли на изменение показателей иммунного статуса.

Особая роль при АтД отводится цитокинам, реализующим иммунный ответ при дерматозе, которые способны усиливать и тормозить воспалительные процессы в организме пациента.

Анализ результатов исследований ИЛ-4 в кровяном русле выявил у здоровых детей колебания в пределах $1,82 \pm 0,67$ пг/мл, а у пациентов с АтД в среднем он составил $1,87 \pm 0,75$ пг/мл ($p \geq 0,05$) и не зависел от клинических форм заболевания, распространенности патологического процесса на коже, индекса SCORAD и интенсивности зуда.

Нами выявлены обратные корреляционные взаимосвязи между концентрацией ИЛ-4 и IgE в кровяном русле (соответственно $r = -0,47$; $p < 0,001$, $r = -0,83$; $p < 0,001$). Показатель ИЛ-4 оставался в нормальных пределах при увеличении абсолютных показателей индекса SCORAD и интенсивности кожного зуда, а концентрация IgE в сыворотке крови достигала своего максимума.

Показатель ИЛ-5 в периферическом кровотоке у группы контроля оказался равным $73,77 \pm 3,4$ пг/мл. Нами установлено резкое статистическое достоверное повышение концентрации ИЛ-5 у пациентов с АтД до $117 \pm 5,7$ пг/мл ($p < 0,001$).

Отмечено наибольшее повышение ИЛ-5 у пациентов с экссудативной и экссудативно-сквамозной формами АтД по сравнению с группой контроля и в целом у пациентов с АтД. У наблюдавшихся детей с экссудативно-сквамозной формой, лихеноидной и пруригоподобной формами АтД концентрация ИЛ-5 в крови была несколько ниже, чем у всех пациентов с АтД, однако была достоверно выше, чем у здоровых детей.

Нами выявлена определенная взаимосвязь между концентрацией ИЛ-5 со значением индекса SCORAD. Так, данный показатель был максимальным при значении индекса SCORAD 60–103. У пациентов с индексом SCORAD 1–59 кон-

центрация ИЛ-5 была ниже, чем в общей группе пациентов с АтД, однако превышала показатели здоровых детей.

Таким образом, можно полагать, что при увеличении индекса SCORAD усиливается продукция ИЛ-5 лимфопролиферативными клетками, вследствие чего при утяжелении явлений атопии повышается концентрация ИЛ-5 в сыворотке крови пациентов.

Концентрация ИЛ-5 в сыворотке крови наблюдавшихся нами пациентов с АтД также имела взаимосвязь с выраженностью субъективных ощущений. При тяжелом зуде наблюдалось максимальное повышение ИЛ-5 у детей, страдающих АтД, до $121,6 \pm 4,3$ пг/мл, что было достоверно выше содержания ИЛ-5 у здоровых детей ($73,77 \pm 3,4$ пг/мл; $p < 0,001$) и превышало значение данного показателя по сравнению с общей группой наблюдаемых пациентов ($117 \pm 5,7$ пг/мл; $p < 0,001$).

У пациентов с зудом средней степени тяжести и легким зудом нами констатировано повышение показателя по сравнению с контрольными значениями ($113,3 \pm 2,8$ пг/мл, $p < 0,001$ и $110,7 \pm 2,8$ пг/мл, $p < 0,001$ соответственно), однако был ниже результатов общей группы пациентов с АтД ($117 \pm 5,7$ пг/мл, $p < 0,05$).

Нами установлена прямая умеренная корреляционная зависимость по Спирмену частоты встречаемости пациентов с тяжелым зудом от уровня содержания ИЛ-5 ($r = +0,57$; $p < 0,05$). При повышении концентрации ИЛ-5 у пациентов с АтД наблюдалось усиление интенсивности кожного зуда.

Представляет интерес выявленная нами положительная ранговая корреляция между содержанием ИЛ-5 и концентрацией IgE в сыворотке крови пациентов с АтД ($r = +0,78$; $p < 0,001$). При нарастании показателя ИЛ-5 отмечено повышение концентрации IgE в периферическом кровотоке обследованных детей с АтД.

Выявлено избыточное повышение содержания ИЛ-13 в крови у пациентов с экссудативной и экссудативно-сквамозной формами АтД. Данный показатель заметно превышал значения по сравнению с группой здоровых детей ($22,75 \pm 4,8$ пг/мл; $p < 0,001$) и всеми наблюдаемыми пациентами с АтД ($69,1 \pm 3,8$ пг/мл; $p < 0,001$). Значение ИЛ-13 в сыворотке крови пациентов с эритематозно-

сквамозной формы с явлениями лихенизации, лихеноидной и пруригоподобной формами АтД было выше контрольных значений группы здоровых детей, однако был несколько ниже, чем у всех наблюдаемых пациентов.

В результате анализа данных статистической обработки была зарегистрирована прямая зависимость концентрации ИЛ-13 со значением индекса SCORAD. При значении индекса SCORAD 60–103 данный показатель был максимальным. У пациентов с индексом SCORAD 1–59 концентрация ИЛ-13 была ниже, чем в общей группе детей с АтД, однако превышала контрольные значения. Таким образом, содержание ИЛ-13 повышалось у пациентов с тяжелыми формами АтД.

Нами также отмечена взаимосвязь концентрации ИЛ-13 в кровяном русле с выраженностью зуда у пациентов с АтД. У пациентов с дерматозом, сопровождающимся тяжелым зудом, происходило максимальное повышение ИЛ-13 до $72,6 \pm 2,3$ пг/мл, что было достоверно выше содержания ИЛ-13 у здоровых детей ($22,75 \pm 4,8$ пг/мл; $p < 0,001$) и общей группой наблюдаемых пациентов ($69,1 \pm 3,8$ пг/мл; $p < 0,001$).

У пациентов с зудом средней степени тяжести и легким зудом данный показатель был повышен по сравнению с контрольными значениями ($68,5 \pm 2,4$ пг/мл, $p < 0,001$ и $63,5 \pm 1,7$ пг/мл, $p < 0,001$ соответственно), однако был ниже результатов общей группы пациентов с АтД ($69,1 \pm 3,8$ пг/мл, $p < 0,05$).

Нами выявлена прямая умеренная корреляционная зависимость по Спирмену частоты встречаемости пациентов с тяжелым зудом от уровня содержания ИЛ-13 ($r = +0,61$; $p < 0,05$). Отмечено, что при повышении концентрации ИЛ-13 у пациентов с АтД наблюдалось усиление интенсивности кожного зуда.

Представляет интерес выявленная нами положительная ранговая корреляция между содержанием ИЛ-13 и концентрацией IgE в сыворотке крови пациентов с АтД ($r = + 0,68$; $p < 0,001$). При нарастании показателя ИЛ-13 отмечено резкое повышение концентрации IgE в кровяном русле наблюдавшихся лиц.

Таким образом, дисбаланс в работе иммунной системы у наблюдаемых нами детей с АтД приводит к формированию затяжного и сильного иммунного ответа, что, в свою очередь, запускает гиперпродукцию IgE и цитокинов.

Многие деструктивные процессы в тканях протекают с участием ЦИК [6, 32]. Доказано, что, откладываясь в коже, они нарушают ее микроциркуляцию, поддерживают воспалительную реакцию в дерме и, как следствие, – приводят к более тяжелому течению хронических дерматозов [46, 182].

У пациентов с экссудативной и экссудативно-сквамозной формами АтД нами был выявлен наиболее выраженный избыток иммунных комплексов в периферической крови, который составлял соответственно $63,6 \pm 1,7$ и $62,1 \pm 0,8$ усл. ед. При других клинических разновидностях заболевания данный показатель был значительно выше значений группы контроля ($p < 0,001$). Однако нами не получено достоверных различий абсолютных значений данного лабораторного показателя от его величин в общей группе пациентов.

Нами установлена прямая корреляция между клинической формой АтД и содержанием ЦИК в периферической крови ($r = +0,78$, $p < 0,05$). Таким образом, чем более превалировали признаки экссудации в клинической картине дерматоза, тем выше был уровень ЦИК в периферической крови обследованных пациентов.

Прослеживалась определенная взаимосвязь величины ЦИК от индекса SCORAD и интенсивности субъективных ощущений. Концентрация ЦИК у пациентов со значением индекса SCORAD 60–103 была максимальной и в 1,5 раза превышала значение данного показателя в контрольной группе ($p < 0,001$). При значении SCORAD от 1 до 59 показатель ЦИК был значительно повышен по сравнению с результатами здоровых детей ($p < 0,001$), однако не превышал значений общей группы пациентов ($p < 0,05$).

Между величиной индекса SCORAD и концентрацией ЦИК нами выявлена статистически достоверная положительная корреляционная зависимость по Спирмену ($r = +0,68$; $p < 0,05$). При более тяжелых формах АтД с высокими значениями индекса SCORAD мы отмечали резкое повышение содержания ЦИК в периферической крови.

Абсолютное содержание ЦИК в зависимости от выраженности субъективных ощущений было достоверно повышено по сравнению с показателями у здоровых

детей ($p < 0,001$), но не превышало показатель общей группы наблюдаемых детей ($p > 0,05$).

В результате исследования выявлена прямая корреляционная зависимость по Спирмену между величиной ЦИК и концентрацией IgE, ИЛ-5 и -13 ($r = +0,69$, $p < 0,001$; $r = +0,71$ $p < 0,001$; $r = +0,69$, $p < 0,001$ соответственно). Чем выше были показатели IgE, ИЛ-5 и -13 в сыворотке крови, тем количество иммунных комплексов в периферической крови наблюдаемых пациентов прогрессивно увеличивалось, а уровень ИЛ-4 оставался неизменным.

Таким образом, иммунологическая гиперреактивность при АтД приводит к повышению содержания ЦИК в периферической крови пациентов.

В настоящее время в литературе имеются только единичные данные о роли ЭЛ-1 в патогенезе АтД. Известно, что ЭЛ-1 – это мощный вазоконстриктор, а важным клиническим симптомом при данном заболевании является белый дермографизм. Выяснено, что данный показатель повышается в период обострения АтД и меняется в зависимости от распространенности патологического процесса на коже и возраста пациента [69].

У детей с экссудативной и экссудативно-сквамозной клиническими формами АтД нами выявлено повышенное содержание ЭЛ-1 в периферической крови, которое составляло $2,14 \pm 1,5$ и $2,11 \pm 0,95$ фмоль/мл. При экссудативно-сквамозной с явлениями экзематизации, лихеноидной и пруригоподобной формами дерматоза данный показатель значительно превышал результат группы контроля ($p < 0,001$), однако достоверных различий от цифр общей группы наблюдаемых мы не получили ($p < 0,05$).

Между клинической формой АтД и содержанием ЭЛ-1 нами прослежена прямая корреляция ($r = +0,41$, $p < 0,05$). Таким образом, при более выраженных признаках экссудации в клинической картине дерматоза показатель ЭЛ-1 увеличивался.

Нами выявлена определенная взаимосвязь величины ЭЛ-1 от индекса SCORAD. При значении индекса SCORAD 60–103 данный показатель был максимальным и более чем в 1,5 раза превышал показатель контрольной группы

($p < 0,001$), но при индексах SCORAD 1–59 ЭЛ-1 был повышен по сравнению с результатами здоровых детей, но был ниже, чем в общей группе пациентов с АД.

У детей с АД, сопровождающимся тяжелым зудом, показатель ЭЛ-1 был значительно выше как по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы, так и у наблюдаемых пациентов ($p < 0,001$).

Учитывая широкий спектр изменений ряда лабораторных показателей крови у наблюдаемых детей, страдающих АД, нами проведена сравнительная оценка эффективности коррекции выявленных нарушений под воздействием различных методов фототерапии.

В основной группе (63 пациента, из них 37 девочек и 26 мальчиков) получали комбинированную медикаментозную дальнюю длинноволновую УФ-терапию, на установке Waldmann UV-700IK лампами F85/100W-TL10R, спектр колебания которых составил 350–400 нм, максимальное воздействие на длине волны 370 нм (фирма Herbert Waldmann GmbH and Co, Германия). В среднем курсовое лечение составило 15 процедур, с частотой 5 процедур фототерапии в неделю. Начальная разовая доза излучения варьировала от 1,0–3,0 Дж/см², которая каждые 1–2 процедуры увеличивалась на 1,0–2,0 Дж/см². В итоге разовая доза достигла значений 8,0–10,0 Дж/см². В сумме на момент окончания курса дальней длинноволновой УФ терапии доза облучения составила 100–130 Дж/см².

В группе сравнения (58 пациентов, из них 33 девочки и 25 мальчиков) получали системные и наружные медикаментозные препараты в сочетании с узкополосной средневолновой УФ-терапией, на установке Waldmann UV-7001K (2006 года выпуска). Для генерации волн 310–315 нм использовались лампы F85/100W-TL01, с максимальной эмиссией на длине волны 311 нм (фирма Herbert Waldmann GmbH and Co, Германия). Курсовое лечение составило 15 процедур с частотой 5 раз в неделю. В зависимости от фототипа кожи пациента дозу облучения начинали с 0,01–0,05 Дж/см², с увеличением дозы последующих процедур на 0,05 Дж/см² до кумулятивной – 1–1,5 Дж/см². Для реализации поставленных в работе задач нами использовалась сочетанная комбинация клиническо-лабораторных и

иммунологических тестов, которые исследовали и оценивали у детей с АтД до начала терапии, на 10-й и 20-й дни наблюдения.

Применение методов фототерапии позволило установить позитивную динамику со стороны клинической картины, исследуемых показателей ЭЛ-1, цитокинов, гуморального звена иммунной системы и ЦИК у детей, страдающих АтД, однако динамика данных показателей у пациентов основной группы и группы сравнения была неоднородной.

Нами зафиксировано достоверное снижение показателя ЭЛ-1 у пациентов основной группы и группы контроля ($p < 0,05$). Следует отметить, что у пациентов, получавших дальнюю длинноволновую УФ-терапию, данный показатель практически достиг величины, которая была выявлена в группе здоровых лиц. У пациентов, получавших узкополосную средневолновую УФ-терапию, отмечена тенденция к нормализации ЭЛ-1, однако показатель не достиг нормальных величин.

Анализ полученных данных о содержании ИЛ-4 в сыворотке крови здоровых детей и наблюдаемых пациентов выявил, что достоверных различий между показателями не было ($p > 0,05$). В результате проведенного лечения в каждой группе отмечено математическое снижение уровня ИЛ-4 в периферическом кровотоке.

В результате проведенных исследований установлено резкое повышение сывороточной концентрации ИЛ-5 и -13 у пациентов с АтД до $117 \pm 5,7$ пг/мл и $69,1 \pm 3,8$ пг/мл по сравнению с группой контроля $73,77 \pm 3,4$ пг/мл и $22,75 \pm 4,8$ пг/мл соответственно ($p < 0,001$). Было установлено, что различий между нормализацией показателя ИЛ-5 и -13 у пациентов, получавших дальнюю длинноволновую и узкополосную средневолновую УФ-терапию, нет ($p > 0,05$). Это подтверждает то, что оба метода показывают нормализующее влияние в отношении ИЛ-5 и -13 в сыворотке крови больных АтД.

Однако содержание ИЛ-5 и -13 под влиянием различных методов фототерапии менялось неравномерно. Отмечено, что в основной группе пациентов, получавших дальнюю длинноволновую УФ-терапию, тенденция к нормализации данных показателей в сыворотке крови пациентов была наиболее отчетливой и

уже на 10-е сутки наблюдения цифровые значения ИЛ-5 и -13 приближались к величинам, полученных в группе здоровых детей.

В результате обработки полученных нами данных при обследовании 121 ребенка с АтД выявлено, что концентрация IgA, M и G не была изменена по сравнению с группой здоровых детей ($p > 0,05$). Одновременно нами отмечено резкое достоверное повышение показателя IgE в сыворотке крови наблюдаемых детей.

Снижение показателя IgE на 20-е сутки наблюдения под воздействием различных методов фототерапии была статистически достоверной ($p < 0,001$). Однако тенденция к нормализации абсолютных значений IgE была более быстрой (уже на 10-е сутки наблюдения) в группе пациентов, получавших дальнюю длинноволновую УФ-терапию.

Оба метода фототерапии показали свою высокую эффективность в нормализации показателя ЦИК у детей с АтД ($p < 0,001$), тем самым улучшив микроциркуляцию кожи и блокируя воспалительные процессы в дерме. Однако более стремительное снижение ЦИК констатировано в группе детей с АтД, получавших дальнюю длинноволновую УФ-терапию.

Следовательно, применение методов фототерапии в комплексной терапии детей с АтД оказывает нормализующие действие на показатели ЭЛ-1, цитокинов, гуморального звена иммунной системы и ЦИК. Однако у пациентов основной группы, получавших дальнюю длинноволновую УФ-терапию, позитивная динамика ряда исследуемых показателей была более выражена по сравнению с таковыми у пациентов, получавших узкополосную средневолновую УФ-терапию.

Анализируя результаты проводимой терапии, мы оценивали следующие клинические признаки, присущие АтД: эритема, отек / папулы, мокнутие / корки, эксфолиация, лихенификация, сухость – в рамках подсчета абсолютных значений диагностического индекса SCORAD.

У всех наблюдаемых пациентов появление свежих элементов прекратилось к 3-му дню терапии.

Динамику величины индекса SCORAD оценивали до начала лечения, на 10-е и 20-е сутки стационарного лечения. В основной группе пациентов до начала проведения УФА-1-терапии величина индекса SCORAD составляла $57,8 \pm 3,75$ балла, в группе сравнения до проведения УФБ-терапии – $58,1 \pm 2,81$ балла.

У всех наблюдаемых детей, получавших УФА-1 и УФБ-фототерапию, отмечена выраженная позитивная динамика индекса SCORAD. Однако у пациентов основной группы цифровые значения индекса уменьшались в более в короткие сроки ($p < 0,001$).

Нами также отмечено, что у детей, входящих в основную группу, уменьшение ДИШС происходило быстрее, чем в группе сравнения.

Родители детей, находящихся под наблюдением, в процессе лечения, на 10-е и 20-е сутки нахождения в стационаре отвечали на вопросы анкеты, касающиеся влияния наличия АтД на физический и психологический дискомфорт (ДИКЖ). При обработке данных анкет нами выявлено, что у детей, получавших дальнюю длинноволновую УФ-терапию, улучшение качества жизни происходило в более короткие сроки, чем у детей, получавших узкополосную средневолновую УФ-терапию.

Эффективность дальней длинноволновой и узкополосной средневолновой УФ-терапии определяли по наличию положительной клинической динамики на 20-е сутки наблюдения: в виде уменьшения абсолютных величин индекса SCORAD, отражавшего снижение тяжести и распространенности АтД у наблюдавшихся детей – участников исследования. При этом уменьшение величин SCORAD на 90 и более процентов расценивали как успешный результат проведенной терапии. При величинах SCORAD, равным или более 75%, но менее 90 %, лечение считали завершенным. В случае если снижение абсолютных значений SCORAD было менее 75% от исходных величин, считали, что проведенная фототерапия не позволила добиться отчетливого клинического эффекта при АтД у наблюдавшихся пациентов – участников нашего исследования. В соответствии со стандартами GCP эффективность или частота доказанных положительных эффек-

тов УФА-1-терапии составила 99%. В группе сравнения, получавшей УФБ-терапию, данный показатель составил 95%.

Нами отмечена неоднозначная терапевтическая эффективность УФА-1- и УФБ-волн на динамику патологического процесса на коже в зависимости от разных клинических форм АтД, которая оценивалась на 20-е сутки наблюдения.

В результате проведенного анализа применение в комплексном лечении детей с АтД узкополосной средневолновой УФ-терапии наиболее эффективно при наличии экссудативной и экссудативно-сквамозной форм дерматоза. При применении дальней длинноволновой УФ-терапии клиническое выздоровление наблюдалось при экссудативно-сквамозной с явлениями лихенификации, лихеноидной и пруригоподобной клинических формах АтД.

Таким образом, следует учитывать клиническую форму АтД для индивидуализации подбора метода фототерапии.

Все пациенты, получавшие УФА-1, лечение переносили хорошо. Однако 6 (9,5%) больных в ходе проведения фототерапии предъявляли жалобы на чувство стягивания и сухости кожного покрова. Применение эмолентов полностью купировало данные симптомы и не повлияло на завершение курсового лечения. В процессе лечения у 15 (23,8%) наблюдаемых на коже возникли вторичные гиперпигментированные пятна, что также не дало повода к прекращению проведения процедур. Чувство жара и повышение температуры внутри кабины во время проведения УФА-1-терапии отметили 3 (4,8%) ребенка, однако такой дискомфорт не стал причиной отказа от продолжения лечения.

Переносимость узкополосной средневолновой УФ-терапии у пациентов группы сравнения была удовлетворительной. У 17 (29,3%) наблюдаемых в процессе лечения возникла эритема и чувство жжения, что приводило к необходимости уменьшать дозу облучения на 50% от имеющейся в настоящее время и постепенно увеличивать на одну начальную дозу через 2–3 сеанса. У 3 пациентов выраженность эритемы и субъективных ощущений в виде жжения и усиления зуда потребовало дополнительного назначения топических стероидов.

Чаще чем в основной группе у 21 (36,2%) ребенка отмечалось появление гиперпигментации.

Для оценки отдаленных результатов лечения под наблюдением (от 3 месяцев до 1 года) оставалось 39 пациентов разных групп: 20 детей (51%), получавших в комплексном лечении дальнюю длинноволновую УФ-терапию, и 19 пациентов (49%), получавших узкополосное средневолновое УФ-излучение. У 36 наблюдаемых отмечено увеличение длительности периода ремиссии в среднем на $1,9 \pm 1,3$ месяца. В течение последующего года частота рецидивов не превышала $2,11 \pm 0,79$, длительность обострений уменьшалась в среднем на $5,01 \pm 2,67$ суток. Клинические проявления дерматоза были более локализованными и менее выраженными, сопровождались зудом меньшей интенсивности, что достоверно подтверждалось уменьшением цифровых значений индексов SCORAD, ДИШС и более высокой оценкой качества жизни пациентов.

У 3 детей (1 пациент (5%) в основной группе и 2 пациента (10,5%) из группы сравнения), находившихся под длительным наблюдением, частота и продолжительность обострений, длительность ремиссий и выраженность клинических проявлений заболевания в период очередного рецидива не изменились. Абсолютные величины индексов SCORAD, ДИШС оставались на уровне исходных показателей; качество жизни пациентов было низким. При более детальном опросе наблюдаемых нами выяснено, что пациенты не всегда и / или не в полной мере соблюдали рекомендации, данные на амбулаторном этапе.

Итак, применение в комплексном лечении детей с АтД дальней длинноволновой УФ-терапии является высокоэффективным и безопасным методом с учетом ближайших и отдаленных результатов динамики клинической картины и характера течения заболевания.

ВЫВОДЫ:

1. По мере достоверного повышения показателей IgE ($279,2 \pm 3,41$ МЕ/л), интерлейкинов 5 ($120,1 \pm 2,7$ пг/мл) и 13 ($73,1 \pm 1,7$ пг/мл) и циркулирующих иммунных комплексов ($63,1 \pm 2,1$ пг/мл) ($p < 0,001$) в сыворотке крови у детей, страдающих atopическим дерматитом, наблюдается увеличение индекса Severity Scoring of Atopic Dermatitis. Установлена сильная корреляционная связь между показателями эндотелина-1 и абсолютными величинами указанного индекса ($r = +0,41$, $p < 0,05$), указывающая на то, что этот мощный вазоконстриктор имеет важное значение в сложном каскаде патогенетических механизмов, оказывая влияние на формирование клинических форм дерматоза, распространенность патологического процесса на коже и тяжесть течения заболевания.

2. Курсовое применение дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии у детей с atopическим дерматитом ведет к отчетливому статистически достоверному снижению значений индекса Severity Scoring of Atopic Dermatitis и дерматологического индекса шкалы симптомов (до / после лечения $57,8 \pm 3,75/5,63 \pm 2,54$; $24,75 \pm 2,43/2,01 \pm 1,71$, $p < 0,001$), что проявляется разрешением патологического процесса на коже, отражая высокую клиническую эффективность данного метода фототерапии. Оказывается благоприятное влияние на качество жизни пациентов с данным дерматозом, что подтверждается отчетливым снижением величины дерматологического индекса качества жизни (до / после лечения $2,01 \pm 1,71/1,01 \pm 0,47$, $p < 0,001$). У детей с экссудативно-сквамозной с явлениями лихенификации, лихеноидной и пруригоподобной клиническими формами atopического дерматита при проведении курса дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии улучшение и клиническое разрешение патологического процесса на коже происходит в более короткие сроки.

3. В результате применения длинноволновой и узкополосной средневолновой

терапии у наблюдавшихся детей с атопическим дерматитом отмечается снижение абсолютных величин эндотелина-1, а также показателей иммунного ответа до нормальных и сопоставимых между собой величин (соответственно: эндотелин-1 $0,85 \pm 0,27$ и $1,67 \pm 0,61$ фмоль/мл, $p > 0,05$; интерлейкин **5** $78,35 \pm 0,37$ и $77,5 \pm 0,41$ пг/мл, $p > 0,05$; интерлейкин **13** – $26,55 \pm 0,65$ и $27,6 \pm 0,75$ пг/мл, $p > 0,05$; иммуноглобулин Е $49,37 \pm 4,48$ и $51,12 \pm 3,91$ г/л, $p > 0,05$; циркулирующие иммунные комплексы $41,01 \pm 1,02$ и $40,97 \pm 1,35$ усл. ед., $p > 0,05$), что иллюстрирует сходный нормализующий эффект данных методов фотолечения в отношении эндотелиальной дисфункции и иммунного статуса.

4. В соответствии со стандартами GCP эффективность или частота доказанных положительных эффектов дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии составила 96%. В группе сравнения, получавшей узкополосную средневолновую ультрафиолетовую терапию, данный показатель составил 93%. У пациентов основной группы позитивная динамика со стороны клинических проявлений атопического дерматита была более быстрой по сравнению с лицами, применявшими узкополосную средневолновую ультрафиолетовую терапию 311 нм. При оценке отдаленных результатов терапии в срок до 12 месяцев наблюдения констатировали большую длительность периода ремиссии у лиц, получавших дальнюю длинноволновую ультрафиолетовую терапию ($42,1 \pm 3,5$ дня; $p < 0,05$), в сравнении с участниками исследования, лечившимися с использованием узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии ($32,7 \pm 3,4$ дня; $p < 0,05$) а также уменьшение среднего числа рецидивов (соответственно $2,49 \pm 0,32$, $3,14 \pm 0,41$; $p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У детей старше пяти лет, страдающих атопическим дерматитом, в комплексе с медикаментозными методами лечения следует применять дальнюю длинноволновую ультрафиолетовую терапию с использованием ламп с диапазоном волн 350–400 нм и максимумом эмиссии 370 нм. Применение в комплексном лечении детей с атопическим дерматитом дальней длинноволновой УФ-терапии является наиболее эффективным и безопасным при следующих клинических формах атопического дерматита: экссудативно-сквамозной с явлениями лихенификации, лихеноидной и пруригоподобной.

Дальнюю длинноволновую ультрафиолетовую терапию со спектром излучения 350–400 нм и максимумом эмиссии 370 нм рекомендуется проводить ежедневно (пять дней в неделю), в среднем отводя на курс 15 процедур. Рекомендуемая начальная разовая доза – 1,0–3,0 Дж/см² с постепенным увеличением на 1,0–2,0 Дж/см² каждые 1–2 процедуры; конечная разовая доза – 8,0–10,0 Дж/см². Суммарная курсовая доза облучения составляет 100–130 Дж/см².

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Адаскевич, В.П. Современные методы лечения атопического дерматита / В.П. Адаскевич // Медицинские новости. – 1996. – № 10. – С. 16–19.
2. Анти IgE-терапия тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей и подростков / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Куличенко [и др.] // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 2. – С. 9–18.
3. Аравийская, Е.Р. Ультрафиолет, его влияние на кожу. Современные принципы фотопротекции / Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский // Вестн. дерматол. и венерол. – 2003. – № 2. – С. 14–16.
4. Атопический дерматит у детей: руководство для врачей / под общ. ред. Н.Г. Короткого. – Тверь : Триада, 2003. – 238 с.
5. Атопический дерматит (атопическая экзема) – 1998 / 1-й Международный симпозиум Георга Райка (Давос, Швейцария, 6–9 сентября 1998 г.) // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1999. – № 4.
6. Атопический дерматит / К.Н. Суворова, А.А. Антоньев, С.И. Довжанский [и др.]. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. ун-та, 1989. – 168 с.
7. Алешукина, А.В. Вторичная лактазная недостаточность у детей с дисбиозами кишечника на фоне атопического дерматита / А.В. Алешукина, Е.В. Голошва // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 4. – С. 15–21.
8. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение, профилактика: научно-практическая программа. – М.: Союз педиатров России, 2004. – С. 10–11.
9. Атопический дерматит у детей: перспективы применения инновационных средств в наружной терапии / М.М. Глиш, М.И. Глузмин, М.И. Карташевская [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2016. – № 2. – С. 96–102.
10. Атопический дерматит у детей / Н.Г. Короткий [и др.]. – Тверь: Триада, 2003. – С. 42–72.
11. Атопический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной

терапии: рекомендации для врачей / под ред. Ю.В. Сергеева. – М.: Медицина для всех, 2005. – 64 с.

12. Анализ методов наружной терапии распространенных дерматозов в оказании специализированной медицинской помощи по профилю «Дерматовенерология» / М.М. Кохан, А.В. Самцов, Ю.Н. Перламутров [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2016. – № 6. – С. 79–93.

13. Балаболкин, И.И. Наружное лечение атопического дерматита у детей / И.И. Балаболкин, В.Н. Гребенюк, Е.Ю. Капустина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2007. – Т. 86, № 2. – С. 93–98.

14. Балаболкин, И.И. Наружная терапия атопического дерматита у детей (гидратация, увлажняющие препараты) // И.И. Балаболкин, Д.Ш. Мачарадзе // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2005. – Т. 84, № 3. – С. 78–86.

15. Балаболкин, И.И. Актуальные проблемы аллергологии детского возраста на современном этапе / И.И. Балаболкин // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 69–75.

16. Балаболкин, И.И. Современные аспекты патогенеза и терапии атопического дерматита у детей / И.И. Балаболкин // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 4. – С. 177–183.

17. Белки острой фазы воспаления при IgE-опосредованном и IgE-независимом атопическом дерматите / А.В. Бурдина, В.Н. Зорина, Н.Г. Короткий [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2014. – № 4. – С. 35–39.

18. Владимиров, В.В. О принципах фотохимиотерапии и определении начальной дозировки длинноволновых ультрафиолетовых лучей при лечении методом фотохимиотерапии (ПУВА) / В.В. Владимиров // Вестн. дерматол. и венерол. – 1989. – № 1. – С. 19–24.

19. Владимиров, В.В. Лечение больных псориазом ультрафиолетовой средневолновой фототерапией узкого спектра 311 нм / В.В. Владимиров, Л.В. Меньшикова, И.Г. Черемухина // Вестн. дерматол. и венерол. – 2004. – № 4. – С. 29–32.

20. Владимиров, В.В. Роль классификации фототипов кожи при выборе

рациональной фототерапии / В.В. Владимиров // Вестн. дермат. и венерол. – 2009. – № 4. – С. 65–67.

21. Владимиров, В.В. Светотерапия в лечении кожных болезней / В.В. Владимиров // Les Nouvelles Esthetique. – 2003. – № 2. – С. 90–96.

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

23. Волнухин, В.А. УФА-1 терапия больных ограниченной склеродермией / В.А. Волнухин, Н.Л. Мурадян, О.В. Выборнова [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2007. – № 6. – С. 4–8.

24. Герпетическая экзема у детей с атопическим дерматитом: прогноз, клиничко-иммунологическая диагностика и тактика ведения / О.Б. Тамразова, Т.А. Чеботарева, А.С. Стадникова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 63–69.

25. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. – М. : Атмосфера, 2002. – С. 2–58.

26. Динамика интенсивности зуда и экспрессии белков факторов роста в коже больных атопическим дерматитом под действием ультрафиолетовой фототерапии / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, В.В. Чикин [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2015. – № 5. – С. 59–65.

27. Динамика содержания цитокинов на фоне иммуносупрессивной терапии тяжелых форм атопического дерматита у детей и подростков / Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, В.Н. Короткий [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 3. – С. 25–33.

28. Довжанский, СИ. Физиотерапия кожных заболеваний / С.И. Довжанский, В.В. Оржешковский. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. ун-та, 1986. – 200 с.

29. Долгушин, И.И. Нейтрофилы и гомеостаз / И.И. Долгушин. – Екатеринбург : УрО РАН, 2001. – С. 16–44.

30. Дроздова, С.Г. К проблеме пищевой аллергии у детей / С.Г. Дроздова,

Г.В. Соловьёва, О.В. Скоморина // Актуальные вопросы клинической педиатрии, акушерства и гинекологии: материалы 2-й науч. конф. – Киров, 1993. – С. 45–46.

31. Желтаков, М.М. Клинико-иммунологические параллели у больных экземой и некоторыми другими дерматозами / М.М. Желтаков, Б.А. Сомов // Аллергология и аутоаллергия : материалы конф. – Баку, 1963. – С. 82–83.

32. Зверькова, Ф.А. Болезни кожи детей раннего возраста / Ф.А. Зверькова. – СПб.: Сотис, 1994. – 236 с.

33. Знаменская, Л.Ф. Современные методы терапии больных псориазом / Л.Ф. Знаменская, В.А. Волнухин, С.В. Яковлева [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2011. – № 1. – С. 11–14.

34. Знаменская, Л.Ф. Нарушение эпидермального барьера и пути его коррекции / Л.Ф. Знаменская, С.В. Яковлева // Вестн. дерматол. и венерол. – 2009. – № 4. – С. 85–87.

35. Иммуномодулирующее действие естественного комплекса цитокинов на пролиферацию лимфоцитов и активность естественных киллеров человека *in vitro* / К.С. Павлова [и др.] // Иммунология. – 2000. – № 2. – С. 32–36.

36. Иллек, Я.Ю. Ассоциации HLA-антигенов при тяжелом течении атопического дерматита у детей раннего возраста / Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, А.В. Галанина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 4. – С. 18–20.

37. Катина, М.М. Разработка математических моделей прогнозирования течения атопического дерматита у детей, проживающих в г. Омске / М.М. Катина, Е.А. Потрохова, О.В. Антонов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 2. – С. 146–149.

38. Кондратьева, Ю.С. Опыт применения 0,1% метилпреднизолона ацепоната в комплексной терапии стероидчувствительных дерматозов / Ю.С. Кондратьева, В.В. Кархова // Вестн. дерматол. и венерол. – 2016. – № 1. – С. 93–98.

39. Клинические и патоморфологические аспекты гастроинтестинальной гиперреактивности у детей с атопическим дерматитом / М. Ю. Денисов [и др.] //

Аллергология. – 2001. – № 2. – С. 12–16.

40. Кожа как орган иммунной системы / Т.Э. Боровик [и др.] // Педиатрия. – 2010. – № 2. – С. 10–18.

41. Комплексное лечение больных атопическим дерматитом / А.Д. Дюдюн, Н.Н. Полион, В.В. Горбунцов [и др.] // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2006. – № 3–4 (9). – С. 197–204.

42. Комплексное лечение больных атопическим дерматитом с применением селективной фототерапии 311 нм и комплекса средств лечебной косметики / А.Е. Богадельникова, О.Ю. Олисова, В.В. Владимиров [и др.] // Consilium Medicum. Прил.: Дерматология. – 2006. – № 12. – С. 20–22.

43. Коненков, В.И. Иммуногенетический анализ распределения типовых иммунопатологических синдромов у больных атопическим дерматитом с различными вариантами течения болезни / В.И. Коненков, Н.Н. Свечникова, Е.В. Флек // Вестн. дерматол. и венерол. – 2003. – № 2. – С. 24–27.

44. Короткий, И.Г. Атопический дерматит у детей: принципы наружной терапии: пособие для педиатра / И.Г. Короткий, А.В. Таганов. – Сер.: Аллергические болезни. – М., 2000. – 51 с.

45. Короткий, Н.Г. Влияние анти-IgE-терапии омализумабом на течение кожного процесса у детей, страдающих бронхиальной астмой и атопическим дерматитом / Н.Г. Короткий, В.А. Хархарьян, А.А. Тихомиров // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 1. – С. 118–123.

46. Короткий, Н.Г. Особенности развития инфекционных процессов и роль бактериальных суперантигенов в формировании различных клиничко-патогенетических вариантов атопического дерматита / Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, А.В. Белова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2003. – Т. 8, № 6. – С. 1–7.

47. Кочергин, Н.Г. Атопический дерматит: современные аспекты патогенеза и терапии / Н.Г. Кочергин // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 12(18). – С. 1076–1081.

48. Кочергин, Н.Г. Лечение атопического дерматита (обзор литературы) /

Н.Г. Кочергин, Л.Ю. Севидова // Мед. реф. журн. – 1987. – № 12. – С. 17–21.

49. Кочергин, Н.Г. Циклоспорин А при atopическом дерматите (обзор литературы) / Н.Г. Кочергин, В.В. Чикин // Рос. журн. кожн. и венерич. бол. – 1998. – № 2. – С. 32–35.

50. Круглова, Л.С. Современные методики ультрафиолетового облучения в комплексном лечении больных красным плоским лишаем / Л.С. Круглова, А.А. Шахнович // Восстановительная медицина и реабилитация – 2010: материалы VII Междунар. конгр. – М., 2010. – С. 58.

51. Круглякова, К.Е. Физико-химические механизмы повреждения ДНК ультрафиолетовым излучением / К.Е. Круглякова // Фотобиология живой клетки. – Л.: Наука, 1979. – С. 67–73.

52. Кузнецов, Н.И. Распознавание, анализ и коррекция коагуляционных нарушений у детей с различными формами аллергодерматозов / Н.И. Кузнецов, А.В. Шалагин, Т.А. Вершинина // Системная и органная патология при хронических дерматозах. – Свердловск, 1983. – С. 165–175.

53. Кукало, С. В. Новые подходы к лечению пиодермии / С.В. Кукало, А.В. Блахина, В.Ю. Уджуху // Вестник последипломного медицинского образования. – 2009. – № 2. – С. 11–13.

54. Кунгуров, Н.В. Атопический дерматит: Типы течения, принципы терапии / Н.В. Кунгуров, Н.М Герасимова, М.М. Кохан. – Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2000. – 272 с.

55. Курбачева, О.М. Современный взгляд на проблемы лечения генитальных и кожных заболеваний / О.М. Курбачева // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 11. – С. 38-40.

56. Куссельман, А.И. Квантовая терапия в педиатрии: метод. пособие для врачей / А.И. Куссельман, А.П. Черданцев, С.И. Кудряшов. – М., 2002. – 182 с.

57. Левашева, С.В. Современные данные о роли мутации гена филагтрина в формировании аллергических болезней /С.В. Левашева [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – № 1. – С. 9–13.

58. Левзинская, Е.М. Применение Н₁-антигистаминных препаратов у

больных нейродермитом / Е.М. Левзинская, Ю.В. Шарпань, С.С. Кряжева // Вестн. дерматол, и венерол. – 1990. – № 11. – С. 31–34.

59. Марзеева, Г.И. Заболевания кожи : справочник по физиотерапии / Г.И. Марзеева, М.М. Кирсанов. – М.: Медицина, 1992. – 445 с.

60. Матушевская, Е.В. Атопический дерматит в практике врача-дерматовенеролога: рациональный выбор терапии / Е.В. Матушевская, Е.В. Свирцевская // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21, № 8. – С. 410–412.

61. Матушевская, Е.В. Анализ аллергенспецифических IgE у больных атопическим дерматитом в Москве / Е.В. Матушевская, П.Г. Богущ, Е.В. Свирцевская // Вестн. дерматол, и венерол. – 2003. – № 2. – С. 4–8.

62. Матушевская, Е.В. Атопический дерматит: этиология и патогенез, подходы к терапии: метод. рекомендации / Е.В. Матушевская, Е.В. Свирцевская. – М., 2002. – 28 с.

63. Милявский, А.И. Физиотерапия заболеваний кожи / А.И. Милявский. – Киев: Здоровье, 1987. – 72 с.

64. Мачарадзе Д.Ш. Роль пищевой аллергии при атопическом дерматите у детей / Д.Ш. Мачарадзе // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2004. – Т. 83, № 4. – С. 78–86.

65. Новые возможности в фармакотерапии атопического дерматита / Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская, А.О. Ляпон [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2017. – Т. 93, № 3. – С. 68–75.

66. Наружная терапия атопического дерматита в детском возрасте: современные вызовы и ответы / Л.С. Намазова-Баранова, Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2016. – № 4. – С. 59–67.

67. Оценка вегетативных, нейрогуморальных и психоэмоциональных нарушений у больных атопическим дерматитом различной степени тяжести / А.В. Патрушев, В.О. Гутка, А.В. Сухарев [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2016. – № 5. – С. 25–31.

68. Орлов, Е.В. Опыт комбинированного применения метилпреднизолона ацепоната и эмоментного косметического средства в лечении стероидчувстви-

тельных дерматозов / Е.В. Орлов, П.Е. Коннов, А.А. Арсентьева // Вестн. дерматол. и венерол. – 2018. – Т. 94, № 1. – С. 97–106.

69. Петрищева, И.В. Некоторые аспекты патогенеза атопического дерматита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Петрищева. – Чита, 2015. – 22 с.

70. Платонова, А.Н. Узкополосное средневолновое УФ-излучение в комплексном лечении детей, больных атопическим дерматитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Н. Платонова. – Саратов, 2010. – 18 с.

71. Плацебо-контролируемое действие антигистаминного препарата Кларотадин на продукцию ИЛ-13 у больных атопическим дерматитом / Е.В. Свирщевская, И.С. Попова, Е.В. Матушевская [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2004. – № 5. – С. 27–30.

72. Потапова, С.Г. Изучение поглотительной способности нейтрофилов крови с использованием частиц латекса / С.Г. Потапова, Н.В. Хрустинов, Н.В. Ремидова, Г.И. Козинец // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1977. – № 2. – С. 58–59.

73. Продукция энтеротоксинов А, В, С и токсина синдрома токсического шока различными видами стафилококков, выделенных с кожи детей, больных атопическим дерматитом / Ф.С. Флуер, А.В. Кудрявцева, К.А. Нескородова Кузнецова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 6. – С. 87–92.

74. Распространенность атопического дерматита среди детей дошкольного возраста Алтайского края / Н.В. Шахова, Е.М. Камалтынова, Ю.Ф. Лобанов [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2018. – Т. 94, № 1. – С. 60–66.

75. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М. : Мир. – 2000. – 592 с.

76. Роль золотистого стафилококка при атопическом дерматите у детей / А.В. Кудрявцева, Л.К. Катосова, И.И. Балаболкин [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2003. – Т. 82, № 6. – С. 1–5.

77. Роль CLA+T-клеток в развитии кожных заболеваний / А.В. Патрушев, А.В. Самцов, В.Ю. Никитин [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2018. – Т. 94,

№ 3. – С. 20–29.

78. Самцов, А.В. Рекомендации по лечению атопического дерматита (атопической экземы) Американской академии дерматологии, Европейской академии дерматовенерологии и Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Мнение экспертов / А.В. Самцов, Е.В. Соколовский, Е.А. Аравийская // Вестн. дерматол. и венерол. – 2015. – № 6. – С. 11–16.

79. Скрипкин, Ю.К. Влияние комплексного лечения электросном и гипнозом на показатели электроэнцефалографии у больных атопическим дерматитом / Ю.К. Скрипкин // Вестн. дерматол. и венерол. – 1965. – № 12. – С. 3–10.

80. Скрипкин, Ю.К. Нейродерматозы / Ю.К. Скрипкин // Кожные и венерические болезни: рук. для врачей: в 4 т. / под ред. Ю.К. Скрипкина. – М., 1995. – Т. 2. – С. 86–101.

81. Смирнова, Г.И. Аллергодерматозы у детей / Г.И. Смирнова. – М.: БУК лтд., 1998. – 300 с.

82. Смирнова, Г.И. Атонический дерматит у детей / Г.И. Смирнова // Фармацевт. вестник. – 2002. – № 10. – С. 6–10.

83. Смирнова, Г.И. Место топических кортикостероидов в лечении атопического дерматита у детей / Г.И. Смирнова // Практика педиатра. – 2006. – № 1. – С. 10–16.

84. Смирнова, Г.И. Патогенетические основы повышения эффективности наружной терапии атопического дерматита у детей / Г.И. Смирнова // Рус. мед. журн. – 2005. – Т. 17, № 16. – С. 1075–1081.

85. Смирнова, Г.И. Современная концепция лечения атопического дерматита у детей / Г.И. Смирнова. – М.: Прима-Центр, 2006. – 130 с.

86. Смирнова, Г.И. Современные подходы к лечению и реабилитации атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией / Г.И. Смирнова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2004. – № 1. – С. 34–39.

87. Смирнова, Г.И. Современные технологии лечения тяжелых форм аллергодерматозов у детей / Г.И. Смирнова // Вопр. совр. педиатрии. – 2002. – Т. 2, № 3. – С. 66–72.

88. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России // Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра. – М., 2004. – 76 с.
89. Сорокина, Е.В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе некоторых дерматозов / Е.В. Сорокина, С.А. Масюкова // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – № 5. – С. 13–16.
90. Структурная организация мембран лимфоцитов у детей с атопическим дерматитом по данным флюоресцентного зондирования / В.Н. Прохоренко [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2002. – № 2. – С. 30–32.
91. Студеникин, М.Я. Аллергические болезни у детей / М.Я. Студеникин, И.И. Балаболкин. – М: Медицина, 1998. – 352 с.
92. Суворов, А.П. Новые принципы лечения аллергодерматозов / А.П. Суворов, А.В. Моррисон, О.В. Тарасова // Тез. докл. Всерос. конгресса по патофизиологии. – М., 1996. – 167 с.
93. Суворова, К.Н. Атопический дерматит: иммунопатогенез и стратегия иммунотерапии / К.Н. Суворова // Рус. мед. журн. – 1998. – Т. 6, № 6. – С. 363–376.
94. Сумина, Е.В. Экстракорпоральная иммунокоррекция у больных с тяжелым атопическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Сумина. – М., 1992. – 30 с.
95. Текучева, Л.В. Мониторинг стафилококковой микрофлоры у больных атопическим дерматитом / Л.В. Текучева, Е.В. Зайцева, В.Г. Арзуманян // Вестн. дерматол. и венерол. – 2006. – № 5. – С. 69–72.
96. Тихомиров, А.А. Современные эмоленды в лечении, профилактике и уходе за кожей у пациентов с атопическим дерматитом / А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов, В.Н. Короткий // Педиатрия. – 2012. – № 2. – С. 88–92.
97. Торопова, Н.П. Экзема и нейродермит у детей / Н.П.Торопова, О.А.Синявская. – Екатеринбург, 1993. – 448 с.
98. Торопова, Н.П. Тяжелые инвалидизирующие формы атопического дерматита у детей: Методы медико-социальной реабилитации /

Н.П. Горопова, О.А. Синявская, А.М. Градинаров // Рус. мед. журн. – 1997. – Т. 5, № 11. – С. 713–720.

99. Улащик, В.С. Общая физиотерапия: учебник / В.С. Улащик, И.В. Лукомский. – Минск, 2003. – С. 75–393.

100. Феденко, Е.С. Факторы риска развития атопического дерматита / Е.С. Феденко // Лечащий врач. – 2002. – № 4. – С. 20–24.

101. Феденко, Е.С. Основы рациональной терапии атопического дерматита / Е.С. Феденко // Рос. алллергол. журн. – 2005. – № 6. – С. 32–41.

102. Филимонкова, Н.Н. Новые возможности в терапии стероидчувствительных дерматозов – комбинация топического глюкокортикостероида с мочевиной / Н.Н. Филимонкова, М.С. Колбина // Вестн. дерматол. и венерол. – 2017. – № 2. – С. 35–47.

103. Хаитов, Р.М. Аллергология: федеральные клинические рекомендации / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. – М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. – 126 с.

104. Хаитов, Р.М. Иммунопатология и аллергология: Алгоритмы диагностики и лечения / Р.М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 112 с.

105. Цитокиновый профиль сыворотки крови у больных хроническими распространенными дерматозами с синдромом эндогенной интоксикации / Т.В. Копытова, Н.А. Добротина, Л.Н. Химкина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 2-3. – С. 205–210.

106. Чрескожное лазерное облучение крови при тяжелых формах атопического дерматита у детей / С.Р. Утц, И.А. Утц, И.В. Ярославский [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 1992. – № 11. – С. 11–14.

107. Шахтмейстер, И.Я. Ближайшие и отдаленные результаты лечения нейродермита методом непрямого эндолимфатического введения лекарственных препаратов / И.Я. Шахтмейстер, М.Ф. Писаренко // Вестн. дерматол. и венерол. – 1988. – № 11. – С. 12–13.

108. Шахтмейстер, И.Я. Патогенез и лечение экземы и нейродермита / И.Я. Шахтмейстер. – М., 1970. – 127 с.

109. Щербак, В.А. Современные проблемы детской гастроэнтерологии /

- В.А. Щербак // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 128–137.
110. Экспрессия генов цитокинов в коже и периферической крови больных atopическим дерматитом и здоровых доноров / Т.М. Филимонова [и др.] // Рос. аллерголог. журн. – 2011. – № 4(1). – С. 398–400.
111. Эффективность дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии у больных atopическим дерматитом / И.Н. Авдиенко, А.А. Кубанов // *Vestn Dermatol Venerol.* – 2009. – № 3. – С. 61–63.
112. A cytokine to chemokine axis between T-lymphocytes and keratinocytes can favor Th1 cell accumulation in chronic inflammatory skin diseases / C. Albanesi [et al.] // *J. Leukocyte Biol.* – 2001. – Vol. 70. – P. 617–623.
113. Akhavan, A. Atopic dermatitis; systematic immunosuppressive therapy / A. Akhavan, D. Rudikoff // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2008. – Vol. 27. – P. 151–155.
114. Akiyama, M. FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics / M. Akiyama // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 162. – P. 472–477.
115. Atopic dermatitis / K. Kang, A.M. Polster, S.T. Nedorost [et al.] // *Dermatology.* – Vol. 2. – L.: Mosby, 2004. – P. 199–214.
116. Atopic dermatitis : a disease caused by innate immune defects? / A. De Benedetto [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – P. 14–30.
117. Autoallergy : a pathogenetic factor in atopic dermatitis? / R. Valenta [et al.] // *Curr. Probl. Dermatol.* – 1999. – Vol. 28. – P. 45–0.
118. Bardana, E. Recent developments in immunomodulatory therapy / E. Bardana // *J. Allergy Clin. Immun.* – 1985. – Vol. 75, № 4. – P. 423–438.
119. Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema: dermatitis syndrome / K. Breuer [et al.] // *Allergy.* – 2004. – Vol. 59. – P. 988–994.
120. Boguniewicz, M. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications / M. Boguniewicz, D.Y. Leung // *J. Allergy Clin.* – 2010. – Vol. 125. – P. 4–13.
121. Broad defects in epidermal cornification in atopic dermatitis identified

through genomic analysis / E. Guttman-Yassky [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 124. – P. 1235–1244.

122. Brown, S.J. One remarkable molecule: filaggrin / S.J. Brown, W.H. McLean // J. Invest. Dermatol. – 2012. – Vol. 132. – P. 751–762.

123. Brown, S.J. Filaggrin null mutations and childhood atopic eczema: a population-based case-control study / S.J. Brown, C.L. Relton, H. Liao [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 121 (4). – P. 940–946.

124. Bubnoff, D. Dendritic cells and atopic eczema / dermatitis syndrome / D. Bubnoff, S. Koch, T. Bieber // Current Opinion in Allergy and Clin. Immunology. – 2003. – № 3. – P. 353–358.

125. Bunikowski, R. Evidence for a disease promoting effect of *Staphylococcus aureus* derived exotoxins in atopic dermatitis / R. Bunikowski // J. Allergy Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 105. – P. 814–819.

126. Buys, L.M. Treatment options for atopic dermatitis / L.M. Buys // Am. Fam. Physician. – 2007. – As 75. – P. 523–528.

127. Cantani A. Pediatric Allergy. Asthma and Immunology / A. Cantani. – Berlin: Springer, 2008.

128. Caubet, J.C. Allergic Triggers in Atopic Dermatitis / J.C. Caubet, Ph.A. Eigenmann // Immunol. Allergy Clin. N. Am. – 2010. – Vol. 30. – P. 289–301.

129. Ceramide-dominant, barrier-repair lipids improve childhood atopic dermatitis / S.L. Chamlin, I.J. Frieden, A. Fowler [et al.] // Arch. Dermatol. – 2001. – Vol. 137, № 8. – P. 1110–1112.

130. Clark, R. Old meets new : the interaction between innate and adaptive immunity / R. Clark, T.J. Kupper // Invest Dermatol. – 2005. – Vol. 125, № 4. – P. 629–637.

131. Collins, P. Narrow-band (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for atopic eczema in children / P. Collins, J. Ferguson // Br. J. Dermatol. – 1995. – Vol. 133. – P. 653–655.

132. Cookson, W.O. Genetic aspects of atopic allergy / W.O. Cookson // Allergy. – 1998. – Vol. 53. – P. 9 – 14.

133. Cookson, W.O. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci / W.O. Cookson, B. Ubhi, R. Lawrence // *Nat. Genet.* – 2001. – Vol. 27. – P. 372–373.
134. Cooper, K.D. Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy / K.D. Cooper // *J. Invest. Dermatol.* – 1994. – Vol. 102, № 1. – P. 128–137.
135. Cork, M.J. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis / M.J. Cork // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – P. 1892–1908.
136. Crossen, J.R. Psychological assessment and treatment of patients with atopic dermatitis / J.R. Crossen // *Dermatol. Therap.* – 1996. – Vol. 1. – P. 94–103.
137. Cytokine producing dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory skin diseases / L.M. Johnson-Huang [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 29, № 3. – P. 247–256.
138. De Benedictis, F.M. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries / F.M. De Benedictis // *Allergy.* – 2009. – Vol. 64. – P. 295–303.
139. de Paulis, A. Anti-inflammatory effect of FK-506 on human skin mast cells / de Paulis A, Stellato C, Cirillo R [et al.] // *J. Invest Dermatol* 1992. – Vol. 99. – P. 723–728.
140. Diepgen, T.L. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multy-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the BTAC trial) over 18th months / T.L. Diepgen // *Pediatric Allergy Immunol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 278–286.
141. Donnadieu, E. Competing Functions Encoded in the Allergy-Associated FcεRIβ Gene / E. Donnadieu, M.H. Jouvin, S. Rana // *Immunity.* – 2003. – Vol. 18. – P. 665–674.
142. Drew G.S. Psoriasis / G.S. Drew // *Prim. Care.* – 2000. – Vol. 23, № 2. – P. 385–406.
143. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis / P.G. Vigo [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2006. – Vol. 55. – P. 168–170.
144. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study

/ L.E. Sheinkopf [et al.] // Allergy Asthma Proc. – 2008. – Vol. 29. – P. 530–537.

145. el-Ghorr, A.A. Biological effects of narrow-band (311 nm TL-01) UVB irradiation: a review / A.A. el-Ghorr, M. Norval // J. Photochem. Photobiol. B. – 1997. – Vol. 38, № 2. PL 3. – P. 99–106.

146. Elias, P.M. Epidermal lipids, barrier function, and desquamation / P.M. Elias // J. Invest. Dermatol. – 1983. – Vol. 80, Suppl. – P. 44–49.

147. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis / P.Y. Ong [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1151–1160.

148. Ettler, K. Our experience with UVB 311 nm phototherapy in psoriasis and parapsoriasis / K. Ettler, M. Viacova, M. Nozickova // Proc. IIth Congress of the European Acad. of Dermat. and Venerol. – 2002. – Vol. 1.

149. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin / S.H. Cho [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 108. – P. 269–274.

150. Finsen, N.R. Ober die Bedeutung der chemischen Strahlen des Lichtes für Medizin und Biologie / N.R. Finsen. – Leipzig: Vogel, 1899.

151. Fischer, T. Ultraviolet action spectrum and evaluation of ultraviolet lamps for psoriasis healing / T. Fischer, J. Alsins, B. Bcme // Int. J. Dermatol. – 1984. – Vol. 23. – P. 633.

152. Fleisher-Jr, A.B. Treatment of atopic dermatitis: as a topical noncorticosteroidal therapy / A.B. Fleisher-Jr // J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 104 Suppl. – P. 126–130.

153. Froch, P.J. A double blind trial of Hi and Hr receptor antagonists in the treatment of atopic dermatitis / P.J. Froch, H.J. Schwanitz, E. Macher // Arch. Dermatol. Res. – 1984. – Vol. 276, № 1. – P. 36–40.

154. Funk, J.O. Horizons in pharmacologic intervention in allergic contact dermatitis / J.O. Funk, H.I. Maibach // J. Am. Acad. Dermatol. – 1994. – Vol. 31. – P. 999–1014.

155. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. / S. Dold [et al.] // Arch. Dis. Child. – 1992. – Vol. 67. – P. 1018–1022.

156. Gordon, K. Topical triamcinolone and tacrolimus differ in their *in vivo* effects on Langerhans cells during the treatment of atopic dermatitis / K. Gordon, J. Guitart, T. Victor [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 1999. – Vol. 11: Abstract 654.
157. Gupta, G. The efficiency of narrowband ultraviolet B phototherapy in psoriasis using objective and subjective outcome measures / G. Gupta, J. Long, D.M. Tillman // *Br. J. Dermatol.* – 1999. – Vol. 140, № 5. – P. 887–890.
158. Guzik, T.J. Persistent skin colonization with *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: relationship to clinical and immunological parameters / Guzik T.J. [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy.* – 2005. – Vol. 35. – P. 448–455.
159. Hanifin, J.M. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis / J.M. Hanifin, S.C. Chan // *Dermatol. Ther.* – 1996. – Vol. 1, № 1. – P. 9–18.
160. Hauser, C. The role of infectious agents in atopic dermatitis. Atopic dermatitis: from pathogenesis to treatment / C. Hauser, C. Prins, M. Lacour. – Austin: RG Landes Company, 1996. – P. 67–112.
161. High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis / J. Krutmann, W. Czech, T. Diepgen [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1992. – Vol. 26. – P. 225–230.
162. Hoeger, P.H. Antimicrobial susceptibility of skin colonizing *S. aureus* strains in children with atopic dermatitis / P.H. Hoeger // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2004. – Vol. 15, № 4. – P. 474.
163. Hoffjan, S. On the role of the epidermal differentiation complex in ichthyosis vulgaris, atopic dermatitis and psoriasis / S. Hoffjan, S. Stemmler // *Br. J. Dermatol.* – 2007. – Vol. 157. – P. 441–449.
164. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy / A.T. Fox [et al.] // *Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 123. – P. 417–423.
165. Howell, M.D. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression / M.D. Howell // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120. – P. 150–155.
166. Hudson-Peacock, M.J. Narrow-band UVB phototherapy for severe atopic dermatitis / M.J. Hudson-Peacock, B.L. Diffey, M.P. Fair // *Br. J. Dermatol.* – 1996. –

Vol. 135. – P. 332.

167. Hebert, P.J. Atopic dermatitis of infancy / P.J. Hebert, S. Mays // *Dermatol. Ther.* – 1996. – Vol. 1, № 1. – P. 61–74.
168. Karvonen, J. The effect of PUVA or UVB treatment on the PHA responsiveness of peripheral lymphocytes *in vivo* / Karvonen J, Ilonen J. // *Arch. Dermatol. Res.* – 1983. – Vol. 275 (4). – P. 261–262.
169. Keratinocytes from patients with atopic dermatitis and psoriasis show a distinct chemokine production profile in response to T cell-derived cytokines / M.L. Giustizieri [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 107. – P. 871–877.
170. Kezic, S. Loss-of-function mutations in the *laggrin* 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.
171. Khlers, S. Treatment of atopic dermatitis in comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention / S. Ehlers, U. Stangier, J. Gieler // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 1995. – Vol. 63. – P. 624–635.
172. Klinkhamer, H.A.W. De behandeling met ultraviolette en infrarode stralen / H.A.W. Klinkhamer. – Philips Medische Publicatiedienst, 1964.
173. Koester, W. Treatment of vitiligo with phototherapy using UVB light / W. Koester, A. Wukemarm // *Zeitschr. Hautkrank.* – 1990. – Vol. 65, № 11. – P. 1022–1029.
174. Kondo, S. Reduction of serum interleukin – 5 levels reflect clinical improvement in patients with atopic dermatitis / S. Kondo, H. Yazawa, K. Jimbow // *J. Dermatol.* – 2001. – Vol. 28, № 5. – P. 237–243.
175. Krutmann J, Morita A. Mechanism of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy / J. Krutmann, A. Morita // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* – 1999. – Vol. 4 (1) . – P. 70–72.
176. Krutmann, J. Phototherapy for atopic dermatitis / J. Krutmann // *Dermatol. Ther.* – 1996. – Vol. 1. – P. 24–31.
177. Langenbruch A. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth / A. Langenbruch, M. Radtke,

N. Franzke [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2014 . – Vol. 28 (6). – P. 719–726.

178. Lee, S.H. An update of the defensive barrier function of skin / S.H. Lee, S.K. Jeong, S.K. Ahn // Yonsei Med. J. – 2006. – Vol. 47, № 3. – P. 293–306.

179. Leung , D.Y. New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis / D.Y. Leung, N. Jain, H.L. Leo // Curr. Opin. Immunol. – 2003. Vol. 15. – P. 634–638.

180. Leung, A.D. Severe atopic dermatitis is associated with a high burden of environmental *Staphylococcus aureus* / Leung A.D. [et al.] // Clinical and Experimental Allergy. – 2006. – Vol. 38. – P. 789–793.

181. Leung, D.Y.M. Characterization of the mononuclear cell infiltrate in atopic dermatitis using monoclonal antibodies / D.Y.M. Leung, A.K. Bhan, E.E. Schneeberger [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1989. – Vol. 71. – P. 47–56.

182. Leung, D.Y. Advances in allergic skin diseases / D.Y. Leung, M. Boguniewicz // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 111. – P. 805–812.

183. Leung, D.Y. Atopic dermatitis: immunobiology and treatment with immune modulators / D.Y. Leung // Clin. Exp. Immunol. – 1997. – Vol. 107, № 1. Suppl. – P. 25–30.

184. Leung, D.Y. Infection in atopic dermatitis / D.Y. Leung // Curr. Opin. Pediatr. – 2003. – Vol. 15. – P. 399–404.

185. Leung, D.Y. New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis / D.Y. Leung, N. Jain, H.L. Leo // Curr. Opin. Immunol. – 2003. – Vol. 15. – P. 634.

186. Lipscomb, M.F. Dendritic cells: immune regulators in health and disease / M.F. Lipscomb, B.J. Masten // Physiol. Rev. – 2002. – Vol. 82. – P. 97–130.

187. Lomholt H. *Staphylococcus aureus* Clonal Dynamics and Virulence Factors in Children with Atopic Dermatitis / H. Lomholt, K.E. Andersen, M. Kilianz // J. Invest. Dermatol. – 2005. – Vol. 125. – P. 977–982.

188. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6 / B.E. Kim [et al.] // Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 126. – P. 332–337.

189. Mabin, D.C. Controlled trial of a new foods diet in severe atopic dermatitis / D.C. Mabin, A.E. Sykes, T.J. David // Arch. Dis. Child. – 1995. – Vol. 73, № 3. –

P. 202–207.

190. Mang, R. UVA-1phototherapy / R. Mang, J. Krutmann // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* – 2005. – Vol. 21. – P. 103–108.

191. Marenholz, I. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma / I. Marenholz // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 123. – P. 911–916.

192. Mechanisms of photo(chemo)therapy / J. Krutmann, H. Honigsmann, C.A. Elmetts [et al.] // *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods* / ed. J. Krutmann. – Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 2001. – P. 54–109.

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

194. Morishita, Y. Possible influences of *Staphylococcus aureus* on atopic dermatitis – the colonizing features and the effects of staphylococcal enterotoxins / Y. Morishita [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy.* – 1999. – Vol. 29. – P. 1110–1117.

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

196. Narrow-band ultraviolet B and medium-dose ultraviolet Ai are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis / L.M. Majoie, M.J. Oldhoff, Huib van Weelden [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2009. – № 1. – P. 44–51.

197. Noda, S. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases / S. Noda, J.G. Krueger, E. Guttman-Yassky // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 135 (2) . – P. 324–336.

198. Novak, N. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis / N. Novak ,

T. Bieber, D.Y. Leung // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 112. – P. 128–139.

199. Numerof, R.P. Cytokine and anti-cytokine therapies for psoriasis and atopic dermatitis / R.P. Numerof, K. Asadullah // *BioDrugs.* – 2006. – Vol. 20, № 2. – P. 93–103.

200. Osawa, R. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders / R. Osawa, M. Akiyama, H. Shimizu // *Allergol. Int.* – 2011. – Vol. 60. – P. 1–9.

201. Package Insert. Protopic (Tacrolimus). Astellas Pharma Europe B.V. Elisabethhof 19 2353 EW Leiderdorp. – Netherlands, 2009.

202. Palmer, C.N. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis / C.N. Palmer, A.D. Irvine, A. Terron-Kwiatkowski [et al.] // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38 (4). – P. 441–446.

203. Palmer, C.N. Common loss of function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis / C.N. Palmer [et al.] // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38. – P. 441–446.

204. Phototherapy for atopic eczema with narrow-band UVB / M. Grundmann-Kollmann, S. Behrens, M. Podda [et al.] // *Am. Acad. Dermatol.* – 1999. – Vol. 40. – P. 995–997.

205. Presence of IgE antibodies of Staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis / D.Y. Leung [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 92. – P. 1374–1380.

206. Presentation title: Methotrexate for Atopic Dermatitis in Children. Abstract, 2008, P608.

207. Psoriasis / eds H.H. Roenigk, H.I. Maibach. Sec. edition, revised and expanded. – N. Y.; Basel; Hong Kong: Marcel Dekker, Inc., 1991. – 961 p.

208. S100 proteins in the epidermis / R.L. Eckert [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2004. – Vol. 123. – P. 23–33.

209. Sandilands, A. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease / A. Sandilands, C. Sutherland, A. Irvine [et al.] // *J. Cell. Sci.* – 2009. – Vol. 122. – P. 1285–1294.

210. Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, and its relevance to atopic dermatitis / P.M. Schlievert [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125. – P. 39–49.
211. Segre, J.A. Epidermal differentiation complex yields a secret : mutations in the cornification protein filaggrin underlie ichthyosis vulgaris / J.A. Segre // *J. Invest. Dermatol.* – 2006. – Vol. 126. – P. 1202–1204.
212. Serge, J.A. Epidermal barrier formation and recovery in the skin disorders / J.A. Serge // *J. Clin. Investig.* – 2006. – Vol. 116, № 5. – P. 1150–1158.
213. Shaffrali, F. Experience with low-dose methotrexate for the treatment of eczema in the elderly / F. Shaffrali, G. Colver, A. Messenger [et al.] // *Am. J. Acad. Dermatol.* – 2003. – Vol. 48. – P. 417.
214. Simpson, E.L. Atopic dermatitis / E.L. Simpson, J.M. Hanifin // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2005. – Vol. 53, № 1. – P. 115–128.
215. Slater, J.W. Second-generation antihistamines: a comparative review / J.W. Slater, A.D. Zechnich, D.G. Haxby // *Drugs.* – 1999. – Vol. 57, № I. – P. 31–47.
216. Staniek V. Modulation of cutaneous SP receptors in atopic dermatitis after UVA irradiation / V. Staniek, C. Liebich, E. Vocks [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 1998. – Vol. 78 (2). – P. 92–94.
217. Superantigen profile of *Staphylococcus aureus* isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis / P.M. Schlievert [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46. – P. 1562–1567.
218. Svensson A. Xerosis and a history of dry skin. In: *Diagnosis of atopic skin disease based on clinical criteria* / A. Svensson; Ed. A. Svensson. – Sweden: Lund University Press, 1989. – P. 41–43.
219. Takeda, K. Toll-like receptors in innate immunity / K. Takeda, S. Akira // *Intern. Immunol.* – 2005. – Vol. 17. – P. 1–14.
220. Thaci, D. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study / D. Thaci, S. Reitamo, M.A.G. Ensenat [et al.] // *B.J.D.* – 2008. – Vol. 159. – P. 1348–1356.

221. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated Toll-like receptor 5 / F. Hayashi [et al.] // *Nature*. – 2001. – Vol. 410. – P. 1099–1103.
222. The role of allergic risk and other factors that affect the occurrence of atopic dermatitis in the first 6 months of life / Z. Munasir [et al.] // *Asia Pac. Allergy*. – 2011. – Vol. 1 (2). – P. 73–79.
223. Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain / R.F. Sabroe [et al.] // *Immunol.* – 2003. – Vol. 171. – P. 1630–1638.
224. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting / H.C. Williams [et al.] // *Br. J. of Dermatol.* – 1996. – Vol. 135. – P. 12–17.
225. Van Eerdewegh, P. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness / P. Van Eerdewegh, R.D. Little, J. Dupuis // *Nature*. – 2002. – Vol. 418. – P. 426–430.
226. Wang, X. Increased MAPK and NF- κ B expressions of Langerhans cells is dependent on TLR2 and TLR4, and increased IRF-3 expression is partially dependent on TLR4 following UV exposure / X. Wang, Z. Bi, Y. Wang // *Mol. Med. Report*. – 2011. – Vol. 4 (3). – P. 541–546.
227. Werner, S. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines / S. Werner, R. Grose // *Physiol. Rev.* – 2003. – Vol. 83. – P. 835–870.
228. Werner, Y. The water – binding capacity of stratum corneum in non-eczematous skin of atopic dermatitis / Y. Werner, M. Lindberg // *Acta Dermatol. Venerol.* – 1982. – Vol. 62. – P. 334–337.
229. Werner, Y. Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis / Y. Werner, M. Lindberg // *Acta Dermatol. Venerol.* – 1985. – Vol. 65. – P. 102–105.
230. Wirth, H.G. Sebaceous gland in uninvolved skin of patients suffering from atopic dermatitis / H.G. Wirth, N. Loor, D. Stoika // *Arch. Dermatol.* – 1981. – Vol. 270. – P. 167–169.
231. Wollenberg, A. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I / A. Wollenberg,

S. Barbarot, T. Bieber // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2018. – Vol. 32, № 5. – P. 657–682.

232. Wozel, G. Severe atopic dermatitis and Lcflunomide: First clinical experience and highlights of pertinent experimental data / G. Wozel, L. Vitez, C. Pfeiffer // Dermatology Online J. – 2006. – Vol. 12, № 3. – P. 6–15.

233. Wurthrich, B. Epidemiology and natural history of atopic dermatitis / B. Wurthrich // Allergy Clin. Immunol, int. – 1996. – Vol. 8. – P. 77–82.

234. Wuthrich, B. Atopic dermatitis / B. Wurthrich // Ther. Umsch. – 1994. – Vol. 51, № 1. – P. 45–54.

235. Ying, S. Lack of filaggrin expression in the human bronchial mucosa / Ying S., Q. Meng, C.J. Corrigan [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 118. – P. 1386–1388.

236. Yoshimura-Mishima, M. Suppressive effects of ultraviolet (UVB and PUVA) radiation on superantigen production by *Staphylococcus aureus* / M. Yoshimura-Mishima, H. Akamatsu, Sm. Namura [et al.] // J. Dermatol. Sci. – 1999. – Vol. 19 (1). – P. 31–36.

237. Zuberbier, T. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis / T. Zuberbier, S.J. Orlow, A.S. Paller [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 118, № 1. – P. 226–232.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АтД – атопический дерматит

БА – бронхиальная астма

ИЛ – интерлейкин

МТ – медикаментозная терапия

СФТ – селективная фототерапия

УФА-1-фототерапия – дальняя длинноволновая УФ-терапия

УФБ – терапия узкополосная средневолновая УФ-терапия

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЭЛ-1 – эндотелин-1

FLG – филаггрин

Ig – иммуноглобулин

SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) – полуколичественная шкала оценки степени тяжести кожного процесса при атопическом дерматите