

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

На правах рукописи

Арсентьев Николай Сабирович

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

14.01.10 - кожные и венерические болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Олисова О.Ю.

Москва - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Этиопатогенез атопического дерматита	13
1.2 Влияние коморбидности и зуда на качество жизни больных атопическим дерматитом.....	19
1.3. Лечение атопического дерматита.....	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Методы исследования.....	32
2.1.1. Оценка тяжести кожного процесса	33
2.1.2. Оценка интенсивности кожного зуда.....	34
2.1.3. Оценка терапевтической эффективности проводимого лечения.....	34
2.1.4. Оценка выраженности психоэмоциональных нарушений.....	35
2.1.5. Дерматологический индекс качества жизни	35
2.1.6. Иммуноферментный анализ.....	36
2.2. Методы лечения больных атопическим дерматитом.	37
2.2.1 Фототерапия УФБ-311нм	37
2.2.2. Метод общей криотерапии (аэрокриотерапии).....	38
2.3. Метод статистической обработки данных.....	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
3.1. Общая характеристика больных, вошедших в исследование.....	41
3.2. Клиническая эффективность комбинированного метода лечения больных атопическим дерматитом.....	49
3.3. Отдаленные результаты.....	56
3.4. Динамика клинических проявлений атопического дерматита на фоне лечения.	58
3.5. Динамика иммунологических показателей у больных АтД.....	60
3.6. Оценка динамики дерматологического индекса качества жизни и уровня депрессии у больных АтД.	64

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	68
ВЫВОДЫ.....	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	82
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	84
Список литературы	85

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность исследования

На сегодняшний день атопический дерматит (АтД) является одним из самых распространенных хронических заболеваний кожи. АтД развивается на фоне генетических нарушений барьерной функции кожи и особенностей врожденного и адаптивного иммунитета под воздействием многочисленных триггерных факторов, клинически проявляющееся постоянными, сильно зудящими эритематозно-лихеноидными высыпаниями и выраженным ксерозом кожи. [Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., 2010; Кочергин Н.Г. и соавт., 2013; Lee M. et al., 2014; Kapur S. et al., 2018].

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

В этиопатогенезе атопического дерматита значимую роль играет наследственная детерминированность, которая приводит, прежде всего, к нарушению функционирования иммунной системы, которая характеризуется гиперактивностью Т-хелперов, с тенденцией дифференцироваться больше в сторону Т-хелперов 2 типа. Развитие обострения АД тесно связано с продукцией Th2 цитокинов, в первую очередь ИЛ-4 и ИЛ-13, которые приводят к гиперпродукции IgE-антител и повышают экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, которым придают значение в развитии начальной фазы воспаления, в то время как ИЛ-5, воздействующий на созревание и выживание эозинофилов, преобладает при хронической фазе, сопровождающейся продукцией Th1 цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-18 и других, таких как ИЛ-11 и TGF1b, которые также экспрессируются в основном при хронических формах заболевания [Кочергин Н. Г. и др., 2011; Спиричев В. Б., 2011; Олисова О.Ю., 2015; Klonowska J. et al., 2018]

Актуальность изучения дерматоза обусловлена также развитием психоэмоциональных нарушений и социальной дезадаптации, что негативно отражается на качестве жизни пациентов [В. В. Чеботарёв и соавт., 2013; Carr W. W., 2013; Kaaz K. et al., 2019;]. Доказано, что влияние АД на качество жизни ниже, чем при бронхиальной астме и сахарном диабете [Бакер С. и соавт., 2014; Howell M. D. et al., 2015]. Постоянный, зачастую мучительный кожный зуд, обильные экскориации, хроническое воспаление приводят к нарушениям сна и повседневной жизнедеятельности, способствуют появлению замкнутости, раздражительности, развитию стойкой депрессии, социальной изоляции и расстройствам самовосприятия, соответственно значительное улучшение качества жизни пациентов является основной и главной задачей терапии атопического дерматита.

Современные методы лечения атопического дерматита разнообразны как по механизмам действия, так и по скорости наступления терапевтического эффекта, что дает врачу возможность индивидуализированно подходить к выбору лечения и достижению

персонифицированных целей и эффектов: противозудный, противовоспалительный эффекты, восстановление барьерной функции кожи, удлинение ремиссий, лечение сопутствующей патологии.

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

К немедикаментозным средствам, использование которых представляется на современном этапе перспективным в лечении больных АД, следует отнести также известный более 36 лет метод циклического воздействия на организм крайне низких температур, или общую аэрокриотерапию (ОАКТ), основными направлениями практического применения которой являются профилактика и лечение большого числа заболеваний, медико-психологическая реабилитация, спортивная медицина. [Елисеев Д.Н. и соавт., 2014]. При проведении аэрокриотерапии происходит активация ресурсов клеток кожи, подкожной клетчатки, изменение в них метаболических и пластических процессов, преобразование репаративных процессов, изменения в системе микроциркуляции кожи в сторону стимуляции в основном активных ее механизмов [Елисеев Д.Н. и соавт., 2014]. В настоящее время данных о результатах комбинированного применения узкополосной УФБ-терапии 311нм и общей аэрокриотерапии в лечении атопического дерматита нет.

Имеются единичные сообщения об эффективности общей криотерапии в качестве монотерапии у больных атопическим дерматитом, проявляющееся в улучшении эмоционального состояния и качества сна, снижении

интенсивности зуда и величины индекса SCORAD [Klimenko T. et al., 2008; Олисова О.Ю. и соавт., 2017].

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

Таким образом, разработка и применение новых методов лечения данного заболевания является актуальной задачей современной дерматологии. Новые методики терапии должны быть более детально изучены также с позиции эффективности и безопасности.

Цель и задачи исследования

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

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-анамнестические особенности с помощью индекса SCORAD и шкалы зуда, и частоту встречаемости коморбидностей у больных атопическим дерматитом.
2. Изучить эффективность комбинированного метода лечения с применением узкополосной УФБ-терапии 311нм и общей криотерапии (аэрокриотерапии) у больных атопическим дерматитом.
3. Изучить уровень циркулирующих интерлейкинов (IL-4, IL-10, IL-13, IL-31, TNF-alpha) в процессе лечения больных атопическим дерматитом.
4. Изучить качество жизни больных атопическим дерматитом по индексу ДИКЖ и индексу депрессии до и после лечения.

Научная новизна

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

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

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

Практическая значимость исследования

1. Разработан и внедрен в практическое здравоохранение комбинированный метод лечения атопического дерматита с применением узкополосной фототерапии спектра 311 нм и общей аэрокриотерапии, позволяющий значительно повысить эффективность терапии.
2. Разработанный метод приводит к удлинению ремиссии в среднем до до 1 года, улучшению психоэмоционального состояния и качества жизни у пациентов с атопическим дерматитом по данным дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) и опросника депрессии (BDI).

Основные положения, выносимые на защиту

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

Личный вклад автора

Автор подготовил обзор данных отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования, сформулированы цель и задачи диссертационной работы. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. Автором составлена компьютерная база данных пациентов, проведена аналитическая и статистическая обработки, даны научное обоснование и обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и даны практические рекомендации. Автором произведен выбор немедикаментозного комбинированного метода терапии атопического дерматита – общая аэрокриотерапия и узкополосная фототерапия.

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их практической и клинико-лабораторной реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

Внедрение в практику результатов исследования.

Работа выполнена на кафедре и в клинике кожных и венерических болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ России. Результаты исследования внедрены в научную, учебную и лечебную деятельность кафедры и клиники кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ России.

Апробация работы.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на:

1. Научно-практической конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, апрель 2019 г.;
2. XXXVI Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: Московской дерматологической школе 150 лет: от истоков до современной дерматовенерологии и косметологии», Москва, январь 2019 г.;
3. Московском обществе дерматовенерологов и косметологов им. А.И. Пospelова, Москва, сентябрь 2019 г.

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 14.01.10 – кожные и венерические болезни и формуле специальности, а так же области исследования, согласно пункту 4- Совершенствование лечения кожных и венерических заболеваний на основе последних исследований по их этиологии

и патогенезу. Новые методы и схемы лечения дерматозов современными медикаментозными средствами, физиотерапевтическими процедурами, диетой, психотерапевтическими воздействиями.

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 5 научных трудов из них 3 печатных работы в научных периодических изданиях, входящих в перечень рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации.

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Атопический дерматит (АтД) — хроническое воспалительное заболевания кожи, проявляющийся зудящими эритематозно-папулезными высыпаниями с явлениями лихенизации и развивающимися при наличии генетической предрасположенности к гиперактивному состоянию Th2-хелперной системы и недостаточности барьерной функции кожи [Билалова У.Г. и др., 2013; Lee M. et al., 2014; Kapur S., 2018]. Заболевание является социально важным, что обуславливается его широкой распространённостью, ростом заболеваемости, а также недостаточно изученным этиопатогенезом, ростом тяжелых клинических форм, резистентных к применяемым методам терапии. [Кочергин Н. Г., 2004; Yoon H. et al., 2007]

Лица обоего пола различных этнических групп населения поражаются атопическим дерматитом одинаково часто. Данная патология поражает до 3,5 % населения земного шара, а до 90% обращений к детскому дерматологу связано с теми или иными проявлениями ранних фаз заболевания [Кочергин Н.Г., 2004; Nutten S., 2015]. По оценкам ВОЗ 400 миллионов человек страдают данным дерматозом, затрагивая каждого десятого взрослого и каждого четвертого ребенка [Kamer B. et al., 2013; Rutkowski K. et al., 2014]. В России и странах СНГ распространенность дерматоза колеблется в пределах 5-15% [Короткий Н.Г. и соавт., 2009; Carson C.G. 2013]. Согласно данным официальной статистики в 2014 г. в Российской Федерации заболеваемость АтД составила 230,2 случаев на 100 тыс. населения, а распространенность — 443,3 случая на 100 тыс. населения, а в 2016 г. распространенность атопического дерматита составила 439 на 100 тыс. человек, заболеваемость — 203 на 100 тыс. человек. Одни из самых высоких показателей распространенности атопического дерматита наблюдаются среди детей. В 2016 г. 72% всех зарегистрированных заболеваний атопическим дерматитом

приходилось на детей в возрасте от 0 до 17 лет, их число составило 460 тыс. [Кубанова А.А. и соавт., 2017]

1.1 Этиопатогенез атопического дерматита

Заболевание давно признано мультифакториальным, где ведущая роль принадлежит наследованию генетических нарушений в иммунной системе и эпидермальном барьере [Балаболкин И. И. 2012; Елизарова В. М. и др., 2013]. Полигенный характер наследования предрасположенности с обязательным наличием доминантного гена, ответственного за наследственную предрасположенность к поражениям кожи под воздействием комплекса средовых факторов риска. [Кондюрина Е. Г и др., 2004; Kim J.E. et al., 2016]. Восприимчивость к факторам окружающей среды зависит от функционального состояния систем организма и индивидуальных конституциональных особенностей, к которым относятся морфофункциональная характеристика пищеварительной, нервной, эндокринной и иммунной систем [D'Auria E. et al., 2016; Boothe D.W. et al., 2017]

Генетическую предрасположенность подтверждают факты, указывающие на семейный характер атопических заболеваний (бронхиальная астма, АтД, поллиноз), носят семейный характер. Доказанно, что 75-85% детей, родители которых болеют данным дерматозом, также страдают атопическим дерматитом. Заболевание возникает у 59%, если болен один из родителей, а у другого есть атопические признаки поражения дыхательных путей и у 56% - если атопическим дерматитом болен только один родитель [Перламутров Ю. Н. и др., 2010; Eichenfield L. et al., 2014; Avena-Woods C., 2017]. При исследовании близнецов выявлено, что частота АтД у гомозиготных близнецов близка к 80%, а у гетерозиготных - к 20% [Bieber T., 2008; Короткий Н.Г. и др., 2009; Максимова Ю.В. 2013].

В этиологии АтД также рассматривается роль экзогенных и эндогенных факторов. Среди экзогенных факторов, способствующих возникновению и развитию дерматоза, наибольшее значение имеют пищевые аллергены, стрессовые ситуации, метеорологические факторы, различные инфекционные агенты, ингаляционные аллергены, ирританты [Tokura Y., 2010; Федорова Ю. С. и др., 2011; Weidinger S. et al., 2016; Kabashima K. et al., 2016]. Общеизвестно, что пусковым механизмом развития АтД у детей в большинстве случаев является пищевая аллергия [Alduraywish S.A. et al., 2016; Silverberg N.B., 2016]. Установлено, что белки растительного и животного происхождения, поступающие с пищей, чужеродны для иммунной системы человека, а значит, они расщепляются до полипептидов и аминокислот, которые способны стимулировать иммунную систему и являются триггерами аллергии в детском возрасте [Alduraywish S.A. et al., 2016].

В формировании дерматоза важное значение имеет и функциональное состояние желудочно-кишечного тракта. Многие авторы отмечают, что слизистая оболочка желудка у пациентов с АтД сенсibilизована практически с детства, что способствует развитию благоприятных условий для хеликобактер пилори. [Ардатова И.Г. и соавт., 2018]. Также имеется ряд исследований подтверждающих наличие ферментопатии пищеварительной системы у таких больных, что в свою очередь усугубляет течение дерматоза и способствует развитию эндогенной интоксикации [Джорджиева О.В. и соавт., 2012]. На течение дерматоза также влияет и нарушение микробиоты, связанное с бесконтрольным и зачастую нецелесообразным приемом антибиотиков, нерациональным использованием кортикостероидов, наличием хронических инфекции, дисметаболических нефропатий, глистных инвазий . [Бутов Ю.С. и др., 2002]

Одна из значимых ролей в развитии АтД - стрессовые ситуации, которые запускают механизм вегетативной дисфункции и, как следствие, приводят к нарушению функции симпатического отдела нервной системы

[Nutten S., 2015]. Главную роль в развитии обострений дерматоза играют нервнопсихические расстройства, отмечаемые у 70 - 95% больных [Salek M. et al., 2000; Ozkaya E., 2005; Lipozencic J., et al., 2007]. Пограничные психоэмоциональные нарушения в значительной степени (более 96 %) выявляются у подростков с АтД [McKenna S. et al., 2007; Миченко А. В и др., 2008]. Ведущая роль в психонейроиммунном взаимодействии отводится нейрпептидам (субстанция Р, кальцитонин-геноподобный пептид), обеспечивающим взаимосвязь между нервными волокнами, тучными клетками и сосудами. Под действием «аксон-рефлекса», происходит расширение сосудов, что приводит к появлению эритемы. Субстанция Р способствует высвобождению гистамина из тучных клеток и оказывает прямое воздействие на проницаемость сосудов, что зачастую объясняет низкую эффективность антигистаминных препаратов. По данным некоторых исследований, улучшение в психоэмоциональном состоянии под влиянием терапии, взаимосвязано с положительной динамикой кожного процесса [Иванов О.Л. и соавт., 2007; Миченко А.В., 2009; Suárez A.L. et al., 2012; Park H. et al., 2016].

Согласно последним исследованиям, АтД напрямую ассоциирован с нарушением барьерной функции кожи вследствие дефекта генов, контролирующих строение рогового слоя эпидермиса (филаггрин и лорикрин), снижением уровня церамидов, увеличением эндогенных протеолитических ферментов и потери влаги кожей через дерму.[Doss M., 2010; Thyssen J.P. et al., 2014; S. Hönzke et al., 2016; D'Auria E. et al., 2016]. Особенно выражен дефицит церамидов I класса (EOS), являющийся основным компонентом межклеточного пространства, связывающий корнеоциты с липидами матрикса, что является одной из главных причин развития многих дерматозов, в том числе и АтД [Tawada C. et al., 2013]. Церамиды обладают влагоудерживающими свойствами и контролируют процесс ороговения, являются мощными антимикробными агентами, особенно сфингозин, а также

контролируют кератиноциты -процесс дифференцировки и пролиферации [Bandier J. et al., 2015; S. Borodzicz et al., 2016]. У больных АтД в ремиссии сохраняется увеличение трансэпидермальной потери влаги и показателей рН, а также умеренно выраженная пролиферация, характерная для подострого воспаления [S. Borodzicz et al., 2016]. Недостаточность филагтрина в результате мутаций гена профилагтрина считается высоким фактором риска развития АтД. [Кудрявцева А. В. и соавт., 2012]. Мутации гена FLG, а также приобретенные функциональные нарушения в дерме из-за протекающего воспаления, как правило могут привести к дефициту филагтрина [Irvine A.D. et al., 2011; Тамразова О. Б., 2013]. Экспрессию гена FLG подавляет высокое содержание цитокинов IL-4 и IL-13 в воспаленной коже при АтД. Некоторые исследования доказали, что у одного и того же пациента экспрессия данного гена снижена в очаге воспаления, но остается неизменной в области неповрежденной кожи [Suárez-Fariñas M. et al., 2013; Jarrett R. et al., 2016]. Ученые выявили, что семейная атопия в анамнезе и выявленная при рождении положительная мутация гена FLG в большей мере увеличивает вероятность развития АтД на первых годах жизни в 13,5 и 8,5 раза, соответственно, в отличии от с детьми, с неотягощенным семейным анамнезом по атопии и отсутствием мутации гена FLG [Kelleher M. et al., 2015; Мурашкин Н.Н. и соавт., 2016].

Большинство авторов решающее значение в патогенезе АтД придают иммунной дисфункции, в большей степени её клеточному звену, характеризующейся уменьшением супрессорной и киллерной активности Т-системы, дисбалансом продукции сывороточных иммуноглобулинов с увеличением концентрации IgE, что обуславливает подверженность организма к аллергическим реакциям и склонность к бактериальным и вирусным инфекциям [Elias P.M., 2008; Тамразова О. Б. и др., 2014].

По данным ряда исследований, повышенный уровень IgE в сыворотке крови выявляется приблизительно у 80% больных, в результате чего является одним из главных маркеров атопии и атопического дерматита [Hirota T. et al.,

2012; Alduraywish S. A. et al., 2016; Saunders S.P. et al., 2016]. В связи с этим в настоящее время выделяют эндогенный тип АтД, или IgE-неассоциированный, и экзогенный, или IgE-ассоциированный. К первому типу относят больных, имеющих классическое клиническое течение atopического дерматита, но не связанные с повышенной чувствительностью к пищевым и аэро-аллергенам. У таких пациентов, как правило, отсутствуют изменения уровня сывороточных IgE – антител и другие atopические заболевания в анамнезе. Следовательно, воспалительные поражения кожи при АтД так же могут развиваться и без участия IgE, а для возникновения IgE -зависимого иммунного ответа обязательно наличие соответствующих неблагоприятных факторов риска [D'Auria E., 2016; Avena-Woods C., 2017]

Для особенностей функционирования иммунной системы больных atopическим дерматитом характерна дифференцировка субпопуляций Т-лимфоцитов-Т-хелперов. Установлено, что антигенная стимуляция Th0 при АтД способствует дифференцировке их в сторону Th2, обеспечивая тем самым продукцию аллергенспецифических антител, а в частности, IgE [Levy M., 2007; Zedan K. et al., 2015]. Дисфункция иммунной системы при АтД связана с нарушениями баланса циркулирующих в крови цитокинов: IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, альфа-ФНО, таким образом секретируемые цитокины отвечают за степень выраженности клинических симптомов дерматоза [Yu Y. et al., 2015; Thaçi D. et al., 2016].

В острую фазу с эритематозно-сквамозным поражением кожи в дермальном инфильтрате больных в большей концентрации преобладают Th2-лимфоцитов, у которых повышена выработка IL-4 и IL-13, активирующие выработку специфических IgE-антител, и IL-5, влияющих на созревание эозинофилов и выходу их из костного мозга [Zedan K. et al, 2015; Hönzke S. et al., 2016]. Доказано, что, концентрация эозинофилов в периферической крови напрямую связана со степенью тяжести АтД.

Под воздействием интерлейкинов-5,-6 и 8 эозинофилы а также макрофаги начинают активно накапливаться в очагах воспаления, что влияет на темпы хронизации кожного воспаления [S. Hönzke, et al., 2016].

В хронической фазе активированные Th1 и Th2-клетки экспрессируют более широкий спектр цитокинов, что свидетельствует об участии в патогенезе Т-хелперов обоих типов. [Di Z.H. et al., 2016]. В период обострения на фоне сниженного уровня ИФН- γ , отмечается повышение провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8 и ФНО- α , что напрямую связано с тяжестью и распространенностью воспалительного процесса [Hänel K. H. 2013; Watcharanurak K. et al., 2013].

В результате иммунных нарушений в кератиноцитах происходит экспрессия гистамина, цитокинов, хемокинов, факторов роста, нейропептидов, протеаз и других негистаминовых медиаторов, определяющих клинические проявления (в первую очередь субъективные ощущения, такие как зуд), и являются факторами, которые поддерживают хроническое течение болезни. [Баранов А. А.и др., 2011; Батыршина С.В. и др.2013]

В настоящее время в патогенезе АтД рассматривается также роль клеточных toll-подобных рецепторов (TLR), являющихся частью врожденного иммунитета. Воспалительный ответ при атопическом дерматите, активируемый под воздействием различных факторов, связан с TLR [Hermann N., 2013; Jiao D. et al., 2016; Tyurin Y.A. et al., 2017]. В эпидермисе рецепторы выделяются на эпителиоцитах, кератиноцитах, клетках Лангерганса, и непосредственно формируют антимикробный ответ. По данным ряда отечественных и зарубежных исследований доказано, что непосредственно нарушение в сигналах TLR 2-го типа (TLR2) становится главной причиной стафилококковой инфекции у пациентов с АтД [Ionescu M.A. et al., 2011; Снарская Е.С., 2012; Tsybikov N.N. et al., 2015; Biedermann T. et al., 2015].

1.2 Влияние коморбидности и зуда на качество жизни больных атопическим дерматитом.

Для аллергической патологии вообще и для атопического дерматита, в частности, характерным является развитие коморбидных заболеваний, что также связано с утяжелением течения дерматоза и ухудшением качества жизни больных, что в свою очередь, определяет участие в проведении лечебно-профилактических мероприятий не только врачей дерматологов, но и смежных специалистов. В настоящее время к атопическим заболеваниям относят не только атопический дерматит, бронхиальную астму и аллергический ринит, но и аллергическую крапивницу, отек Квинке, а также анафилактический шок [Гирина А.А. и соавт., 2012; Furue M. et al., 2017; Eckert L. et al., 2018].

Основным симптомом АтД является зуд, часто мучительный различной степени выраженности, который иногда предшествует появлению морфологических элементов на коже, и нередко сохраняется у больных даже при купировании кожных проявлений. У больных АтД зуд кожи отличается упорным и длительным существованием, а также усилением интенсивности в вечерние и ночные часы, доставляя пациентам мучительные страдания. Особенно сильный, зачастую биопсирующий, зуд отмечается при лихеноидных пруригозных формах. Ночной зуд значительно ухудшает сон и имеет 2 пика: в период засыпания, когда возникают навязчивые движения, и во время сна, когда он носит рефлекторный характер [Юдина М.М. и соавт., 2008; Bender B.G. et al., 2008 Silverberg J.I. et al., 2015]. Утром зуд значительно слабее, что, возможно, связано с физиологической выработкой эндогенных гормонов или мелатонина. Исследования, проводимые с помощью полисомнографии, анкетирования, актиграфии и видеомониторинга больных во время сна, показали уменьшение эффективности и продолжительности сна, а также установили, что в среднем пациенты тратят от 10 минут до 1,5 часов каждую

ночь на устранение кожного зуда, а тяжесть заболевания коррелирует со степенью нарушения сна [Wolter S. et al., 2014; Silverberg J.I., 2017].

Вызывая бессонницу и психоэмоциональный дискомфорт, он нарушает общее состояние и ведет к астенизации больных. Именно этот симптом в значительной степени оказывает влияние на качество жизни, в результате чего многие пациенты нередко оценивают тяжесть заболевания по интенсивности зуда, а не по степени выраженности кожных проявлений. [Юдина М.М. и соавт., 2008]. Доказано, что качество жизни больных АтД значительно ниже, чем при бронхиальной астме и сахарном диабете. [Howell M. D. et al., 2015]

Причины развития зуда и сам механизм его возникновения на сегодняшний день полностью не изучен, но в тоже время известно, что выброс гистамина не является единственной причиной его возникновения, что объясняет слабый терапевтический эффект антигистаминных препаратов последнего поколения, не обладающие седативным эффектом [Takeuchi S. et al., 2015]. Множество исследований, изучающих клиническую эффективность применения топических глюкокортикостероидов и ингибиторов кальциневрина в противозудной терапии, подтверждают, что в появлении зуда большую роль играют клетки, принимающие участие в воспалении, а также интерлейкины, синтезируемые Т-лимфоцитами: ИЛ-31, стресс-индуцированные нейропептиды, некоторые протеазы, эйкозаноиды [Кочергин Н.Г., 2011; Eichenfield L.F. et al., 2014; Ханбабян А.Б. и соавт., 2014].

В связи с высокой эпидермальной плотностью нервных волокон в коже, у больных АтД понижен порог возникновения зуда, проявляющийся в виде усиления дермальной активности и возникновении эксфолиаций под воздействием аллергенов, изменения pH кожи, повышенного потоотделения, также оказывает негативное влияние на качество жизни [Akiyama T. et al., 2013; Tominaga M. et al., 2014]. Безусловно, противозудная терапия играет важную роль в терапии АтД и направлена на уменьшение механической травматизации кожи, что, в свою очередь, приводит к замкнутому кругу, поддерживающему кожные проявления.

Длительное рецидивирующее течение заболевания, разочарование в эффективности терапии, интенсивный, нередко с нарушением сна зуд, высыпания, расположенные на открытых участках тела, и высокая частота обострений нередко приводят к развитию выраженных психосоматических нарушений и трудностей в социальной сфере [Ханбабян А.Б. и соавт., 2014; Lifschitz С., 2015; Hebert A.A. et al., 2018]. По данным отечественных и зарубежных исследований, при оценке психосоматического статуса у пациентов определялась более высокая степень тревоги, депрессии, развитие астеновегетативного синдрома, при коррекции которых отмечалось улучшение со стороны кожного процесса [Yaghmaie P. et al., 2013; Suarez A.L. et al., 2013; Park H. et al., 2016]. Mortz C.G. и соавт., оценивая дерматологический индекс качества жизни у взрослых пациентов с атопическим дерматитом в период обострений отметили значительное снижение данного показателя у 66% исследуемых. [Mortz C.G. et al., 2015]. В детском возрасте пациенты испытывают застенчивость и смущение по поводу своего заболевания, в период зрелости эти комплексы сохраняются и могут проявляться в виде тревожно-депрессивных расстройств. Особенность атопического дерматита как фактора развития заболеваний психической сферы заключается в том, что даже легкое течение дерматоза может выступать в роли триггерного фактора, нарушающего ментальное здоровье [Hebert A.A. et al., 2018].

За последнее десятилетие возросли случаи с появлением респираторных атопий (аллергические риниты, атопическая бронхиальная астма) и проявлениями аллергии с кожно-респираторными симптомами – «атопический марш», особенностью которого является прогрессирование аллергии от кожных симптомов к респираторным, что негативно сказывается на течении дерматоза [Волкова Е.Н., 2006; Cousins D. et al., 2008; Nijsten T., 2017; Silverberg J.I., 2017]. Атопический марш является естественным ходом развития проявлений атопии. Обычно появлению бронхиальной астмы и аллергического ринита предшествуют симптомы АтД. Статистика

свидетельствует, что у 50% больных atopическим дерматитом со временем диагностируется бронхиальная астма (при легком протекании болезни встречается у 30%, а при тяжелом – у 70%), а у двух третей обнаруживается аллергический ринит. [Silverberg J.I. et al., 2015; Silverberg J.I., 2017].

Таким образом, на течение atopического дерматита влияет психоэмоциональное состояние, функциональное состояние нервной системы и отношение пациента к своей болезни, однако каких-либо конкретных критериев и методов, способствующих повышению эффективности терапии, пока не предложено.

1.3. Лечение atopического дерматита.

Лечение atopического дерматита сложная задача, учитывая хроническое и часто рецидивирующее течение дерматоза и полиэтиологичность факторов, провоцирующих его развитие. Основными моментами в лечении больных различными дерматозами, в том числе и atopическим дерматитом, всегда остаются следующие: регресс высыпаний, полное исчезновение или выраженное уменьшение субъективных ощущений, купирование воспалительной реакции, пролонгирование полученного терапевтического эффекта, предотвращение рецидивов и осложнений заболевания, полное восстановление трудоспособности и значительное улучшение качества жизни пациента. [Калюжная Л. Д. 2014; Прошутинская Д.В. и соавт., 2015]. В настоящее время разработано множество различных схем лечения, как местного так и системного действия, среди которых главенствующую роль отводят кортикостероидам, антигистаминам, средствам лечебного дерматологического ухода за кожей, физиотерапевтическим методикам терапии и др., которые обеспечивают стабильный терапевтический эффект, но далеко не всегда способствуют снижению частоты обострений.

В 2015г, под эгидой Российского общества дерматовенерологов и косметологов были разработаны и утверждены клинические рекомендации по

лечению АТД. Вне зависимости от возраста пациента, терапия должна быть индивидуализированной и учитывать тяжесть дерматоза.

Всем больным АТД должна проводиться базисная терапия, которая заключается в устранении специфических (пищевые и аэро- агенты, клещи домашней пыли, плесень и др.) и неспецифических факторов риска (механическая травматизация кожи, психоэмоциональная нагрузка, негативное климатическое воздействие, неправильный уход за кожей, стафилококковая колонизация кожи и др.). В связи с тем, что многие больные напрямую связывают обострение с употреблением в пищу некоторых продуктов питания, как правило, назначается гипоаллергенная диета, с целью максимального устранения пищевых аллергенов. [Камашева Г.Р. и соавт., 2016].

На первой ступени назначается местная терапия, предполагающая применение смягчающих и увлажняющих средств, а именно, эмолянтов, увлажняющих эпидермис и восстанавливающих целостность кожного барьера, за счет смягчающих и окклюзионных соединений, входящих в их состав. Эмолянты являются основным компонентом в профилактике и лечении легких форм заболевания и частью схемы терапии средней и тяжелой степени АТД, а также уменьшают необходимость применения тГКС. За счет уменьшения трансэпидермальной потери воды и улучшения микроциркуляции нанесение увлажняющих средств способствует уменьшению зуда, эритемы, ксероза, лихенификации. Также эмолянты снижают чувствительность кожи к ирритантам и контактным аллергенам, обладают антимикробным эффектом [Прошутинская Д.В. и соавт., 2015; Mohan G.C. et al., 2015; Saeki H. et al., 2016; Ненашева Н.М., 2016].

В зависимости от тяжести течения дальнейшая терапия АТД включает ступенчатое добавление различных лекарств или их комбинацию. Таким образом, на следующем этапе используются топические ГКС препараты умеренной степени активности и/или топические блокаторы кальциневрина (ТИК). В дальнейшем применяются топические блокаторы кальциневрина

наряду с ГКС препаратами наружного действия умеренной или высокой степени активности. Топические ингибиторы кальциневрина, такие как пимекролимус (Элидел) и такролимус (Протопик), применяются в терапии АтД с 2000г. и являются препаратами выбора с тГКС, считаясь высокоэффективными и безопасными препаратами в терапии дерматоза на чувствительных участках кожи, таких как лицо, половые органы и слизистые, а также при отсутствии эффекта от тГКС. Избирательно подавляя синтез и высвобождение воспалительных цитокинов Т-клетками, ингибиторы кальциневрина эффективно зарекомендовали себя в качестве лечебных средств для подавления обострений АтД и поддерживающей терапии [Ханбабян А.Б. и соавт., 2014; Jeziorowska R. et al., 2015]. Пимекролимус используется в лечении легкого и среднетяжелого АтД как взрослых так и у детей старше 3-х месяцев, а такролимус- рекомендован для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АД (взрослые и дети с 2-х лет). [Carr W.W., 2013; Eichenfield L.F. et al., 2014; Прошутинская Д.В. и соавт., 2015]

В случаях, когда топические препараты не способны самостоятельно контролировать течение АтД, рассматривается возможность назначения системной терапии. При тяжелом и/или стойком течении назначаются системные иммуносупрессанты или цитостатики, а также фототерапия параллельно с топическими средствами [Кохан М.М., 2012]. В последнее время наиболее часто среди иммуносупрессивных препаратов применяется циклоспорин А. Применение иммуносупрессивного лечения, с целью восстановления адекватного соотношения Th1- и Th2-лимфоцитов, позволяет восстановить баланс в продукции Т-лимфоцитами ИЛ-4 и ИНФ-гамма, приводящий к индукции уровня IgE. Отмечено, что наряду с противовоспалительным действием наблюдается также заметный противозудный эффект, однако, высока вероятность развития тяжелых и зачастую необратимых побочных эффектов со стороны всех органов и систем организма (нефротоксичность, гепатотоксичность, риск развития артериальной гипертензии и пр.) что ограничивает широкое применение

циклоспорина. Главным критерием назначения циклоспорина А в терапии АтД является именно тяжесть и торпидность дерматоза к другим видам лечения, что позволяет отнести циклоспорин А к препаратам выбора [Кочергин Н.Г. и соавт., 2007].

Разрабатываются также и биологические методы терапии АтД, воздействующие на цитокины Th1 и Th2, антитела против CD20 и т.д. [Godse K. et al., 2015; Landolina N. et al., 2016]. В 2017 году для лечения атопического дерматита было одобрено новое средство Дупилумаб, представляющее собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, избирательно связывающее рецепторы α -субъединицы ИЛ-4 (IL-4RA), блокируя выработку Т-хелперами синтез цитокинов IL-4 и IL-13, играющих основную роль в патогенетическом развитии атопического дерматита, экземы и ряда других заболеваний [Simpson E.L. et al., 2016; Vangipuram R. et al., 2017; Strowd L.C. et al., 2017].

На сегодняшний день большой популярностью пользуются немедикаментозные методы терапии, которые могут в большей мере заменить или значительным образом ограничить использование как наружных, так и дебетированных препаратов и воздействовать на основные этапы патогенеза заболевания.

В терапии многих дерматозов, в том числе атопического дерматита, широкое применение нашли физиотерапевтические методы лечения, среди которых ведущее место занимает фототерапия, в частности, узкополосная УФБ-терапия 311 нм. Длительное время в лечении АтД применяли преимущественно фототерпию (ПУВА-терапия, селективная фототерапия), также применяют комбинированную средне-длинноволновую УФ-терапию (УФА-Б-терапия с длиной волны 280—400 нм). Новым этапом в фототерапии стало появление узкополосной УФБ-терапии 311 нм, УФБ-терапии с использованием эксимерного лазера 308 нм и УФА-1-терапии 370 нм. [Олисова О.Ю. и соавт., 2013; Garritsen F.M. et al., 2014; Kim J.E. et al., 2015]

Последние исследования продемонстрировали, что терапия УФБ311 нм обладает более высокой терапевтической эффективностью по сравнению с другими методами фототерапии при этом имеет минимум побочных реакций [Горячева Т.А. и соавт., 2009; Dogra S. et al., 2015; Турбовская С.Н. и соавт., 2016; Ibbotson S.H. 2018]

В литературе имеется немало сообщений, указывающих, на разнонаправленное воздействие УФ- облучения на организм. УФ-излучение обладает противовоспалительным, антипролиферативным и иммуносупрессивным эффектами. [Grundmann S.A., et al., 2012; Garritsen F.M. et al., 2014; Dogra S. et al., 2015]. УФБ-лучи воздействуют непосредственно на кератиноциты и клетки Лангерганса. [Garritsen F.M. et al., 2014]. За счет избирательного влияния узковолновой УФБ-терапии на длине волны 311 нм на кожный иммунитет- значительно уменьшает экспрессию CD1+-клеток, тем самым увеличивая HLA-DR+ отростчатых клеток при отсутствии дермо-эпидермальной инфильтрации CD11b макрофагами; в верхних слоях эпидермиса происходит повышение связывания субстанции Р, в дерме повышается экспрессия ICAM-1 и индукция Е-селектина клетками эндотелия [Tintle S. et al., 2011]. Считается, что УФБ-излучение 311 нм обладает более выраженным действием на иммунный ответ, по сравнению с широковолновым УФБ-излучением, что подтверждается в активности натуральных киллеров, лимфопролиферации и ответе цитокинов. В то же время De Rie M. и соавт. (1998), изучая сывороточные концентрации растворимого рецептора к IL-2 у больных псориазом, получавших УФБ-терапию с целью выявления влияния данного метода на активацию Т-клеточной системы показали, что концентрация у всех пациентов была высокой и не претерпевала изменений в процессе лечения. [De Rie M.A. et al., 1998]. McLoone P. и соавт. (2004), в своем исследовании также не отметили никакого существенного изменения в концентрации цитокинов под действием УФБ 311 нм [McLoone P. et al., 2004].

Имеются сведения о воздействии средневолнового спектра на подавление продукции антигенов золотистого стафилококка, что в

значительной мере повышает эффективность терапии АтД. [Niebuhr M. et al., 2010]

Имеются сообщения о влиянии ультрафиолетового излучения на молекулу ДНК, вследствие частичного поглощения лучами нуклеиновых кислот и денатурации молекулы ДНК, что приводит к клеточным мутациям, хромосомным aberrациям, угнетению клеточного деления, в результате чего патологически измененные клетки погибают [Lüftl M. et al., 1998].

В научной литературе имеются сведения, подтверждающие значительную рентабельность УФБ терапии в лечении больных atopическим дерматитом с различной тяжестью течения [Gambichler T., 2009; Majoie I.M. et al., 2009; Zandi S. et al., 2012; Dogra S. et al., 2015]. Gambichler T. и соавт. (2009) в своих исследованиях, в которых приняли участие 719 больных atopическим дерматитом, 305 пациентов с диссеминированными формами витилиго, 25 - полиморфным фотодерматозом, 108 - начальной стадией ТКЛК, 88 пациентов с хронической крапивницей, 15 с красным плоским лишаем, 18 больных себорейным дерматитом и 6 пациентов с пруриго, продемонстрировали наилучший результат УФБ-терапии в лечении пациентов с atopическим дерматитом и витилиго [Gambichler T., 2009]. Описано также и противозудное действие фототерапии, вызванное снижением уровня серотонина и гистамина. [Бебякина Л.В. 2013; Legat F.J. 2018] · Однако, имеются и противоположные результаты, указывающие на сомнительную эффективность средневолновой фототерапии и использование метода в основном при ограниченных формах АтД, легком и среднетяжелом течении заболевания [Salo H. et al., 2004; Kerr A.C. et al., 2012].

Высокая эффективность применения УФБ-терапии узкого спектра в лечении различных дерматозов на сегодняшний день обусловлена не только тем, что для получения терапевтического эффекта необходимо меньшее количество процедур, также значительно удлиняются сроки клинической ремиссии, побочные реакции носят менее выраженный характер, но и также

возможностью комбинированного применения данной терапии с другими методами терапии.

Важным аспектом является и то, что развитие злокачественных патологий при этом виде терапии- минимальна по сравнению с остальными типами УФ-терапии. [Archier E. et al., 2012].

Еще одним немедикаментозным методов является криотерапия - метод воздействия на кожу низких температур, позволяющих снизить температуру кожи, тем самым, вызвать кратковременный спазм поверхностных сосудов с последующей их дилатацией, а также редуцировать воспалительную реакцию [Ахтямов С.Н. и др., 2003.]. Еще в древних трудах Гиппократ и Авиценны встречается описание криотерапии. Первые работы по изучению криотерапии принадлежит врачу-ревматологу Tosimo Yamauchi и дерматологам Shamsadini S. и Varesvazirian M. [Shamsadini S. et al., 2005; Буренина И.А., 2014].

К 2015 г. накоплен 30-летний опыт успешного использования разных медицинских криотехнологий в дерматологической практике [Героева И.В. и др., 2005; Портнов В.В., 2006]. Активное применение криотехнологий в Российской дерматологии относятся работы Бутова Ю.С. и Ахтямова С.Н., которые активно внедряли метод криодеструкции для лечения различных новообразований кожи; Баранова А.Ю. и Чернышева И.С., изучавших комплексное влияние криотерапии на физиологические процессы организма [Бутов Ю.С., 2002]. Изучение отечественной и зарубежной литературы показывает, что криотерапия применяется в лечении многих заболеваний кожи (демодекоз, эластоз, лейшманиоз и пр.). Имеются единичные работы, посвящённые применению криотерапии при атопическом дерматите, однако работы проводились на маленьких выборках больных [Humphrey S. et al., 2010; Beridze L.R. et al., 2009; Klimenko T. et al., 2008; Handjani F. et al., 2017; Олисова О.Ю. и соавт., 2017].

В 1986 году R. Scoggins описал случаи применения криотерапии в лечении псориаза [R.B. Scoggins, 1987]. В.Н Терещенко., М.В.Белова. и Бердицкая Л.Ю., в 2008 году представили результаты применения местной

криотерапии при ограниченном псориазе с выраженной клинической эффективностью в виде значительного регресса, уменьшения инфильтрации, окраски и размеров псориатических бляшек. [Бердицкая Л.Ю. и др., 2008.].

При проведении общей аэрокриотерапии скорость отведения тепла от поверхности тела чрезмерно высока, тем самым провоцируя организм человека максимально реагировать всеми адаптационными механизмами, включая гипоталамус-гипофиз-адреналовую иммунную систему, эндокринную и другие [Алёхин А. И. и др., 2002].

По данным многих научных изданий известно, что при многих дерматозах минимальное воздействие экстремально низких температур, не нарушает энерго-функциональные механизмы организма и воздействует на все фазы стресса и запускает все физиологические резервы организма в целом [Баранов А. Ю. и др., 2005].

Общая криотерапия усиливает выработку адренокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе, продуцирует выброс катехоламинов и запускает процесс расщепления жиров, также оказывает стимулирующее действие на мышечный тонус, влияя на передачу возбуждения в нервно-мышечном синапсе. Спазмолитический эффект криотерапии обеспечивается нервно-рецепторным аппаратом кожи и значимым снижением функции гамма-мотонейронной системы, что приводит к снижению активности веретеновидных структур мышц. Низкие температуры эффективны как для снятия спазма, так и для повышения тонуса мышц. Миорелаксирующий эффект холода также связан с выраженным торможением гамма-мотонейронной функции. Отмечено, что уже после первой процедуры отмечается улучшение психоэмоционального состояния пациентов, в виде снижения депрессии, тревоги, эмоциональной подавленности, напряженности [Портнов В.В., 2006]. Наиболее известным эффектом дозированного многократного воздействия низкими температурами является закаливающий (общеукрепляющий) эффект, который основан на изменении работы сердечно-сосудистой, нервной и нейроэндокринной систем [Портнов В.В. 2006; Героева И.Б. и др., 2005]. К

выработке эндорфинов, которые обладают анальгезирующими и седативными свойствами приводит улучшение лимфатического и венозного оттока вследствие изменения кровообращения (капиллярного и венозного) [Героева И.Б. и др., 2005; Волотовская А.В. и соавт., 2010]. В механизме воздействия холода на организм выделяют две фазы: спазм сосудов (1) и расширение (2). 1– короткая фаза максимального сужения сосудов кожи которое происходит в течение 1–2 мин, и сопровождается снижением температуры до 0 °С, продолжается 20 мин, далее наступает фаза 2, которая приводит к активной стойкой гиперемии кожи и длится от 1 до 3 ч.

Следовательно, при динамическом воздействии крайне низких температур на кожные покровы человека, усиливается метаболизм, запускаются процессы активации эндорфинов, расщепление жиров, восстановление тканей, а также усиливаются иммуномодулирующий и иммуностимулирующий эффекты.

В условиях патологии общая криотерапия оказывает анальгезирующее, антидепрессивное, седативное, сосудорасширяющее, релаксирующее, трофико-регенераторное, десенсибилизирующее, противовоспалительное, противоотечное, иммуномодулирующее и лимфодренажное действие. Для здорового организма криотерапия — это метод повышения резистентности к психоэмоциональным нагрузкам [Буренина И.А., 2014]. Ее реабилитационное воздействие основано прежде всего на восстановлении гомеостатических механизмов, причем эффект после одного курса процедур (10—15 сеансов) сохраняется не менее шести месяцев.

Таким образом, атопический дерматит в настоящее время является значимой медико-социальной проблемой обусловленной его возрастающей распространенностью, учащением частоты трансформации дерматоза в более тяжелые и хронические формы, что, безусловно, способствует снижению качества жизни пациента, способствует нарушению психоэмоционального состояния, ограничению жизнедеятельности и социальной дезадаптации. Не до конца изученный этиопатогенез, имеющиеся противоречивые данные

относительно цитокинового профиля, а также недостаточно эффективные существующие методы терапии подтверждают частые рецидивы заболевания. В отечественной и зарубежной литературе имеются единичные работы по изучению механизма действия и эффективности узкополосной фототерапии и общей криотерапии в лечении кожных заболеваний, в том числе атопического дерматита, которые носят неоднозначный характер, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения описанных методов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

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

2.1. Методы исследования

Клиническое обследование пациентов заключалось в детальном изучении жалоб, анамнеза и дерматологического статуса с расчетом индекса SCORAD, определении дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Интенсивность зуда оценивалась при помощи индекса «Пруриндекс» 1 раз в сутки.

Всем больным до начала лечения и после проведенной терапии проводилось клинико-лабораторное обследование, включающее клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. С целью исключения

тяжелой сопутствующей патологии и противопоказаний для проведения процедур фототерапии и общей криотерапии при необходимости пациенты были консультированы терапевтом, эндокринологом и другими специалистами и по показаниям назначались инструментальные методы исследования (УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, почек, органов малого таза, ЭКГ).

2.1.1. Оценка тяжести кожного процесса

Оценка тяжести кожного процесса атопического дерматита и эффективности проводимой рассчитывалась по балльной системе SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), принятой в 1993 году Европейской рабочей группой по АД. Система SCORAD учитывает выраженность субъективных ощущений больного (зуд, потеря сна), распространенность и интенсивность кожных проявлений.

Распространенность кожного процесса оценивалась по следующим параметрам: голова и шея - 9 %, передняя и задняя поверхность туловища - по 18 %, верхние конечности - по 9 %, нижние конечности - по 18 %, область промежности и половые органы - 1 %.

Характер поражения кожных покровов (клинические проявления) определяли по 3-х балльной шкале: 0 – отсутствие симптомов, 1 – слабо выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – сильно выражены.

Субъективные симптомы оценивались по 10-балльной шкале (интенсивность кожного зуда степень нарушения сна).

Итоговое значение рассчитывали по следующей формуле:

Индекс SCORAD = $A/5 + 7B/2 + C$, где

A - распространенность (площадь пораженной кожи в %)

B - интенсивность (общий балл подсчета признаков интенсивности)

C - субъективные симптомы (сумма баллов оценки зуда и потери сна).

Легкая степень АД соответствовала значениям индекса до 20 баллов; средняя – 20–40 баллов, тяжелая – более 40 баллов. Пациенты с тяжелым течением АД в исследование не включались.

2.1.2. Оценка интенсивности кожного зуда

Интенсивность зуда у больных атопическим дерматитом до и после проведенной терапии оценивалась с помощью индекса «Пруриндекс», разработанного в 2010 году Шахнович А.А. и Кругловой Л.С. Анализ зуда при АД считается важным критерием для оценки эффективности проводимой терапии, т.к. он оказывает негативное влияние на качество жизни больных АД.

Выраженность зуда оценивалась самими пациентом по шкале зуда (Пруриндекс- 8-бальная шкала) 1 раз в сутки: 0 - зуда нет, 1 - слабый, 2 - заметный, 3 - выраженный, 4 - сильный, 5 - очень сильный, 6 - пульсирующий, 7 - нестерпимый.

2.1.3. Оценка терапевтической эффективности проводимого лечения

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

$$\text{ИТЭ} = ((A1-A2)/A1) \times 100\%,$$

где A1- показатель индекса до лечения, A2- индекс после лечения.

Полученное значение интерпретировалось следующим образом:

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

2.1.4. Оценка выраженности психоэмоциональных нарушений

Психоэмоциональные нарушения, как правило являются следствием, а за частую и причиной обострения атопического дерматита. С помощью русской версии шкалы оценки депрессии Бэка (Beck Depression Inventory, BDI, Beck, 1961, Тарабрина, 2001), проводилось детальное изучение степени выраженности депрессии у больных атопическим дерматитом.

В шкале 21 категория симптомов депрессии. Каждая категория включает несколько (4-5) утверждений, соответствующих конкретным проявлениям депрессии и распределенных по мере их влияния на общую степень тяжести депрессии. Каждый пункт оценивается по шкале от 0 до 3 баллов в соответствии с тяжестью симптома:

- 0-9 – отсутствие депрессивных симптомов;
- 10-15 – легкая депрессия (субдепрессия);
- 16-19 – умеренная депрессия;
- 20-29 – выраженная депрессия (средней тяжести);
- 30-63 – тяжёлая депрессия.

2.1.5. Дерматологический индекс качества жизни

Русскоязычная версии дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ; Dermatology Life Quality Index, DLQI), разработанного в Великобритании в 1994 году А.У. Finlay и G.K. Khan и руссифицированного профессором Н.Г. Кочергиным в 2001 году, использовалась для оценки параметров качества жизни. Для оптимизации практического использования ДИКЖ мы применяли автоматизированную программа-калькулятор с возможностью формирования базы данных.,(Н.Г.Кочергиным, С.Н.Кочергиным 2001г.).

Индекс применяется для оценки степени отрицательного влияния дерматоза на качество жизни больных, а также может быть использован как критерий оценки тяжести состояния больного и эффективности проводимой

терапии. Анкета включает 10 вопросов, оценивающих влияние заболевания на такие важные аспекты как отношения с родственниками, друзьями, коллегами, социальную активность, и сексуальную жизнь. Каждый ответ оценивается от 0 до 3 баллов. Положительный ответ на вопрос №7 оценивается в 3 балла, а отрицательный – 0 баллов. Итоговый результат рассчитывается путем суммирования баллов по каждому вопросу и может варьировать от 0 до 30 баллов, где:

0-1 баллов – заболевание не оказывает влияния;

2-5 баллов – незначительное влияние;

6-10 баллов – умеренное влияет;

11-20 баллов – очень сильное влияние;

21-30 баллов – чрезвычайно сильное влияние на качество жизни больного.

Анкетирование проводилось до и после окончания лечения. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью соответствующих медицинских компьютерных программ.

2.1.6. Иммуноферментный анализ

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

Проведение твердофазного ИФА осуществлялось в несколько этапов с соблюдением всех инструкций по применению, созданной производителем. По калибровочному графику, согласно инструкции, определяли

концентрацию рецепторных антагонистов исследуемых цитокинов. Единица измерения - пикограмм на миллилитр (пг/мл). Размер калибровки составил 2-2000 пг/мл с чувствительностью 4-20 пг/мл в зависимости от вида цитокина.

2.2. Методы лечения больных атопическим дерматитом.

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

2.2.1 Фототерапия УФБ-311нм

Фототерапия УФБ-лучами 311 нм проводилась по методике 4-х разового облучения в неделю с начальной дозой 0,1 Дж/см с последующим увеличением дозы на 0,1-0,2 Дж/см в зависимости от особенностей реакции кожи на ультрафиолет. Фототерапия проводилась в кабине для общего облучения («Waldmann UV7001K», Germany), оснащенной люминисцентными лампами (Phillips TL 100w\10R), работающими как в длинно- так и в средневолновом диапазоне. Устройство кабины позволяет равномерно распределять УФ лучи на всю поверхность тела, наличие встроенных датчиков позволяют контролировать интенсивность излучения (рис 1.).



Рисунок 1. Кабина «Waldmann UV7001K»

Противопоказания к проведению фототерапии-наличие у пациентов злокачественных новообразований кожи в том числе и в анамнезе, диспластические, врожденные пигментные невусы, наличие заболеваний, связанных с повышенной чувствительностью к действию света, заболевания печени и почек, сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, узлы щитовидной железы, гемобластозы, фиброзно-кистозная мастопатия, миома матки, беременность и период лактации.

2.2.2. Метод общей криотерапии (аэрокриотерапии)

В исследовании применялся метод общей криотерапии (аэрокриотерапии) с использованием криокапсулы «ICEQUEEN» (Россия), воздействующая на тело человека температурой от -125°C в зависимости от клинической картины патологического процесса (**рис. 2**).

Конструкция криокапсулы имеет ряд преимуществ:

- ✓ компьютерная система управления процессом (компания Siemens, Германия)
- ✓ короткий выход на рабочий режим (до 9-17 сек), что повышает эффективность проводимой процедуры и снижает ее себестоимость

- ✓ наличие лифта для позиционирования лица пациента в окне криокапсулы
- ✓ цветной 10-дюймовый сенсорный монитор
- ✓ для лучшего завихрения газовой смеси в корпусе сделан плавный переход, обеспечивающий подъем газовой смеси снизу вверх при градиенте температур 10°C



Рисунок 2. Криокапсула ICEQUEEN

Противопоказаниями для проведения криотерапии являлись тяжелые сопутствующие заболевания в стадии обострения, холодовая крапивница, острые респираторно-вирусные заболевания, гипертермия, ранний постинфарктный период, злокачественные заболевания (также в анамнезе), гипертонический криз, беременность, период лактации, варикозная болезнь IV стадии, тромбофлебит, клаустрофобия.

Перед процедурой каждому пациенту измеряли артериальное давление, пульс, температуру тела, проводили аускультацию легких, после чего осуществлялся инструктаж поведения в криокапсуле: не шевелиться, ноги на ширине плеч, руки в положении крест-накрест или локти опущены вдоль туловища, кисти прикрывают грудь, при дыхании вдох через нос, выдох через рот. Каждому пациенту надевались шерстяные носки до колена или немного

ниже (до середины голени), варежки. Положение стоя в капсуле, лицо позиционируется в специальное окно капсулы, подъем пациента до окна производится электрическим полом-подъемником, что создает комфортные условия и обеспечивает безопасность процедуры.

Процедура проводилась через час после сеанса фототерапии, выходила на рабочий режим в течение 9-15 секунд, исключая риск переохлаждения, и длилась 2 минуты 3 раза в неделю.

Общее время процедуры первичного пациента с подготовкой к процедуре составляло не более 30 мин (в среднем 20-25 мин).

Продолжительность лечения составила 5 недель для УФБ-терапии и общей криотерапии, именно через 5 недель определялась эффективность проводимых методов терапии в обеих группах.

2.3. Метод статистической обработки данных.

Статистический анализ полученных данных проводился на компьютере с использованием стандартных программ Microsoft Excel и SPSS Statistics. Для количественных данных рассчитывались средние значения (M), стандартные отклонения ($M \pm \sigma$), медиана и квартили ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$). Для сравнения средних значений показателей между изучаемыми группами применялся t-критерий Стьюдента. Различия между сравниваемыми результатами считались достоверными при уровне вероятности более 95% ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика больных, вошедших в исследование

Под нашим наблюдением с 2017 по 2019 год находилось 70 пациентов с атопическим дерматитом, из них 42 (60%) мужчины и 28 (40%) женщин, в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст $27 \pm 3,7$), по гендерному признаку-мужчины: женщины составляло 1,5: 1.

Характеристика возрастного и полового состава по двум группам пациентов с АтД приведена в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных атопическим дерматитом по полу и возрасту

Возраст	I группа (n=35)		II группа (n=35)		Всего (n=70)	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
18-24	4/ 11,4%	3/8,6%	6 /17%	4/11,4%	10/14,3%	7/10%
25-30	7 /20%	4/11,4%	8/ 23%	4/11,4%	15/21,4%	8/11,4%
31-35	4 /11,4%	6 /17%	5 /14,3%	4/11,4%	9/13%	10/14,3%
36-40	2 /5,7%	1/ 2,8%	3/8,6%	1/ 2,8%	5/7,1%	2 /3%
41-45	2 /5,7%	1 /2,8%	0	0	2/ 3%	1/ 1,4%
46-50	1/ 2,8%	0	0	0	1/ 1,4%	0
Всего	20/57%	15/43%	22/63%	13/37,1%	42/60%	28/40%

Из таблицы 1, видно, что среди наблюдаемых нами пациентов преобладали пациенты в возрастной группе 18-35 лет (n=59; 84,3%), из них 34 (48,6%) мужчин и 25 (35,7%) женщин, что подтверждает данные о том, что АтД чаще страдают молодое, трудоспособное население. Следует также отметить, что количество мужчин в обеих группах превалировало над женщинами приблизительно на 34%.

У 64 пациентов (91,4%) дебют заболевания приходился на раннее детство. В других случаях отмечалось более позднее начало заболевания под действием разнообразных триггерных факторов (табл. 2).

Таблица 2

Дебют заболевания у больных АтД

Возраст появления первых симптомов	Количество больных		Общее количество больных
	женщины	мужчины	
До 3 лет	29	35	64
От 3 до 14 лет	1	3	4
От 14 лет и старше	2	0	2
Всего	32	38	70

Длительность заболевания варьировала от 5 до 32 лет, в среднем составила $23 \pm 4,6$ года (табл. 3).

Таблица 3

Продолжительность заболевания у больных АтД

Продолжительность заболевания (годы)											
5-10		11-15		16-20		21-25		26-30		Более 30	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
10	14,3	7	10	4	5,7	6	8,5	38	54,3	5	7,1

Как видно, из таблицы 3, у большинства больных ($n=38$; 54,3%) продолжительность заболевания варьировала в интервале 26-30 лет, у 10 больных - от 5 до 10 лет, у 7 пациентов – от 11 до 15 лет.

Одним из значимых признаков тяжести течения заболевания является частота рецидивов в течение последних 12 месяцев. У большинства пациентов, вошедших в исследование, отмечалось среднее течение дерматоза с

количеством рецидивов в год не более 4 (1-2 рецидива – 60%, 3-4 рецидива – 30%). Отсутствие периода клинической ремиссии отмечалось у 3 (4,3%) пациентов (табл. 4).

Таблица 4

Количество рецидивов АтД в год

Число рецидивов	I группа	II группа	Всего
1-2 рецидива	19 / 54,3%	23 / 65,7%	42 / 60%
3-4 рецидива	12 / 34,3%	9 / 25,7%	21 / 30%
5-6 рецидивов	2 / 5,7%	2 / 5,7%	4 / 5,7%
Отсутствие ремиссии	2 / 5,7%	1 / 2,9%	3 / 4,3%

В семейном анамнезе у 23 (32,8%) пациентов имелись заболевания аллергического генеза: респираторные аллергические заболевания (n=7; 30,4%), бронхиальная астма (n=6; 26,1%), поллиноз (n=6; 26,1%), атопический дерматит (n=4; 17,4%).

В качестве основных провоцирующих факторов, большая часть больных отмечала сезонную зависимость с обострением процесса в осенне-зимнее время года (n=23; 32,8%) и психоэмоциональный фактор (n=19; 27,1%). Кроме того, в качестве триггеров обострения АтД отмечали погрешности в диете (n=12; 17,1%) и контакт с различными аллергенами (n=7; 10%). Среди прочих факторов, провоцирующих обострение заболевания встречались инфекционные заболевания (чаще – ОРВИ) - 4 (5,7%), обострение сопутствующей патологии (заболевания ЖКТ, ЛОР-органов, органов малого таза) – 5 (7,1%) (рис. 3).

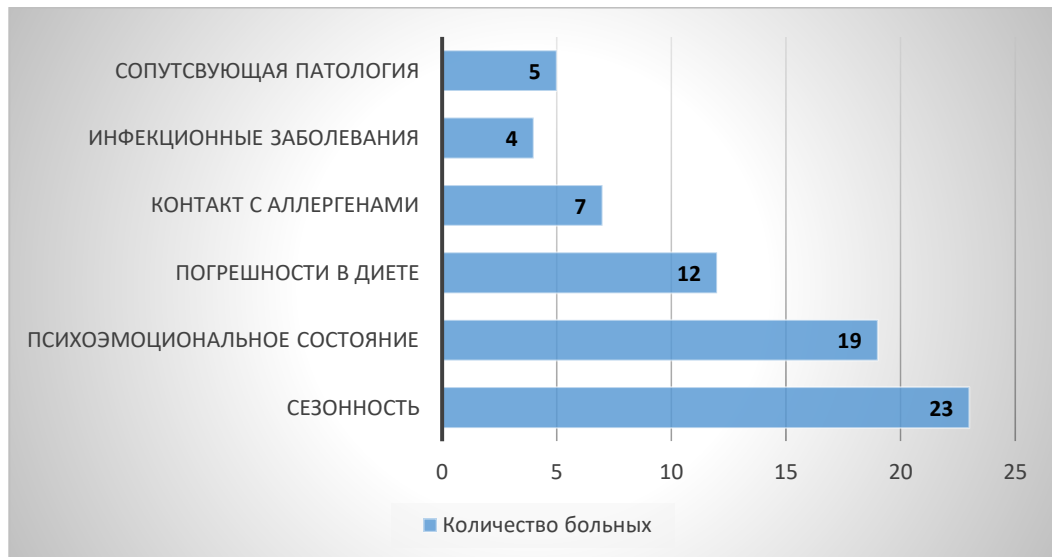


Рисунок 3. Триггерные факторы у больных АТД

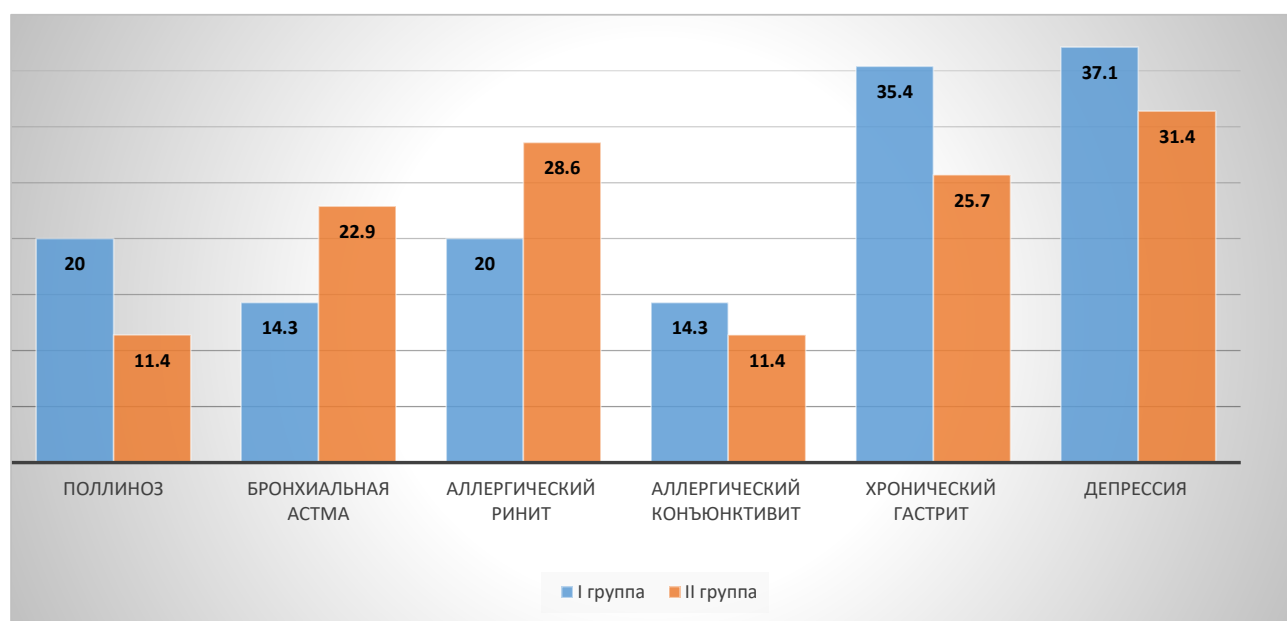
Среди коморбидных заболеваний, наличие которых может определять тяжесть течения дерматоза, наиболее распространенными были заболевания дыхательных путей ассоциированные с аллергией (аллергический ринит – 24,3%, конъюнктивит – 12,9%, риноконъюнктивит (поллиноз) – 31,4%, бронхиальная астма – 18,6%), желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит – 28,6%), психоэмоциональные нарушения (депрессия различной степени выраженности - 34,3%). У 17 пациентов (24,3%) встречались комбинация разных патологий. У 9 пациентов коморбидных заболеваний не выявлено.

Распределение заболеваний по группам представлено в **таблице № 5** и **на рисунке № 4**.

Таблица 5

Наличие коморбидного фона у больных АтД

Заболевания	I группа	II группа	Всего
Поллиноз	7 / 20%	4 / 11,4%	11 / 31,4%
Бронхиальная астма	5 / 14,3%	8 / 22,9%	13 / 18,6%
Аллергический ринит	7 / 20%	10 / 28,6%	17 / 24,3%
Аллергический конъюнктивит	5 / 14,3%	4 / 11,4%	9 / 12,9%
Хронический гастрит	11 / 35,4%	9 / 25,7%	20 / 28,6%
Депрессия	36 / 74,3%	25 / 71,4%	61 / 87,4%

**Рисунок 4. Распределение коморбидных состояний у больных АтД. (%)**

Кожные проявления заболевания у всех наблюдаемых нами больных были характерными для клинической картины атопического дерматита с типичной локализацией высыпаний на лица, шеи, сгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, в области лучезапястных и голеностопных суставов. Поражение кожи хронического воспалительного характера, высыпания были представлены эритематозно-сквамозными очагами

различных очертаний и размеров, возвышающиеся над окружающей кожей, на фоне которых отмечались папулезные элементы. Также отмечались очаги лихенификации на умеренно выраженном эритематозном фоне, точечные и линейные эксориации. Кожа у всех больных отличалась сухостью, была покрыта большим количеством мелкопластинчатых чешуек, дермографизм был белый, особенно выраженный в очагах поражения. Выраженность симптома «полированных ногтей» соответствовала степени выраженности зуда у больного.

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

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

Сравнительная характеристика больных АД до лечения

Показатель	I группа (n=35)	II группа (n=35)
Средние значения SCORAD	27,1±5,6	31,9 ±5,4
	Степень тяжести процесса	
Легкое течение	9 / 25,7%	11 / 31,4%
Среднетяжелое течение	26 / 74,3%	24/ 68,6%
Тяжелое течение	0	0
	Распространенность процесса	
Локализованная форма	3 / 8,5 %	1 / 2,8%
Диффузная форма	17 / 48,6 %	20 / 57,1 %
Распространенная форма	15 / 42,8%	14/ 40%
	Клиническая форма	
Эритематозная	0	0
Эритематозно-сквамозная форма	15 / 42,8%	11/ 31,4%
Лихеноидная форма	20 / 57,1%	24 / 68,6 %

Основной жалобой всех пациентов был зуд различной степени интенсивности – от слабого до интенсивного. Зуд кожи по шкале «Пруриндекс» характеризовался как слабый у 9 (12,8%) пациентов, заметный – у 7(10%), выраженный – у 9 (12,8%), сильный – у 24 (34,3%), нестерпимый – у 21 (30%) (**рис. 5**)

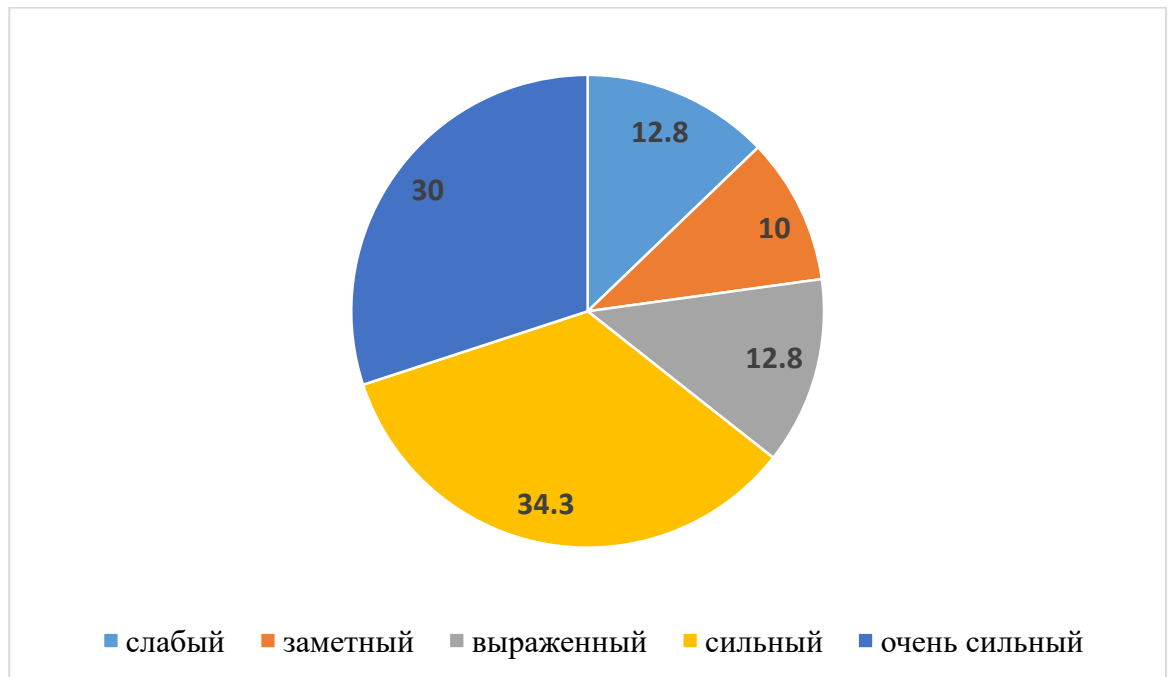


Рисунок 5. Распределение больных по степени выраженности зуда (%)

В первой группе больных индекс зуда в среднем составил $5,38 \pm 0,26$, во 2-ой группе $5,15 \pm 0,87$ балла, что соответствует очень высокой степени выраженности зуда. У 23 (37,1%) больных интенсивность зуда отражалась в нарушении сна и повышенной нервной возбудимостью.

Анализ характера лечения на протяжении всего периода заболевания в целом не отличался особым разнообразием. Среди системных препаратов наибольшей популярностью пользовались антигистаминные препараты ($n=64$; 91,4%), дезинтоксикационные ($n=45$; 64,3%) и седативные ($n=48$; 68,6%) препараты. Среди наружных методов лечения всем пациентам ($n=70$; 100%) назначались ГКС, в том числе и комбинированные препараты, содержащие антибактериальный и/или противогрибковый компонент. Большинство больных ($n=52$; 74,3%) на протяжении срока заболевания уже получали фототерапевтические методы лечения в виде курсов УФ – облучения (УФБ-311нм, СФТ) и средств лечебной косметики для сухой, атопичной кожи ($n=49$; 70%).

Средний возраст в группе исследования составил 18-35 лет в соотношении обоих полов, с установленным диагнозом «Атопический дерматит». В качестве основных провоцирующих факторов, большая часть

больных отмечала сезонную зависимость ($n=23$; 32,8%) и психоэмоциональный фактор ($n=19$; 27,1%). Среди коморбидных заболеваний наиболее распространенными были заболевания дыхательных путей с аллергическим компонентом, желудочно-кишечного тракта и депрессия различной степени выраженности. У большинства больных обеих групп по индексу SCORAD зафиксировано средне-тяжелое течение АД (в 1-ой группе $27,1 \pm 5,6$, во 2-ой группе $31,9 \pm 5,4$ баллов). Среднее значение исходного показателя зуда по шкале «Пруриндекс» у больных соответствовало очень сильной степени выраженности зуда (в 1-ой группе $5,38 \pm 0,26$, во 2-ой группе $5,15 \pm 0,87$ балла).

3.2. Клиническая эффективность комбинированного метода лечения больных атопическим дерматитом.

Как уже было сказано, все пациенты были разделены на 2 группы: в первой группе (основная группа) ($n=35$) проводился комбинированный метод лечения с применением узкополосной фототерапии 311 нм и общей аэрокриотерапии; во второй группе (группа сравнения) ($n=35$) пациенты получали только терапию УФБ лучами 311 нм.

Процедуры фототерапии УФБ лучами 311 нм проводились по методике 4-х разового облучения в неделю с начальной дозой УФ-лучей $0,1 \text{ Дж/см}^2$ с последующим ее увеличением, при отсутствии нежелательных побочных эффектов, на $0,1 - 0,2 \text{ Дж/см}^2$ и в зависимости от реакции кожи на ультрафиолет. Минимальная разовая доза - $0,1 \text{ Дж/см}^2$, максимальная $0,9 \text{ Дж/см}^2$. Всем больным было проведено 20 процедур с общей дозой УФО $20,8 \pm 3,4 \text{ Дж/см}^2$.

Курс общей аэрокриотерапии состоял из 15 процедур с периодичностью сеансов через день (3 раза в неделю). Процедура проводилась через час после сеанса фототерапии и длилась 2 минуты.

Результаты лечения основной группы и группы сравнения представлены на рисунке № 6 и таблице 7.

Рисунок 6. Клиническая эффективность проводимого лечения (%)

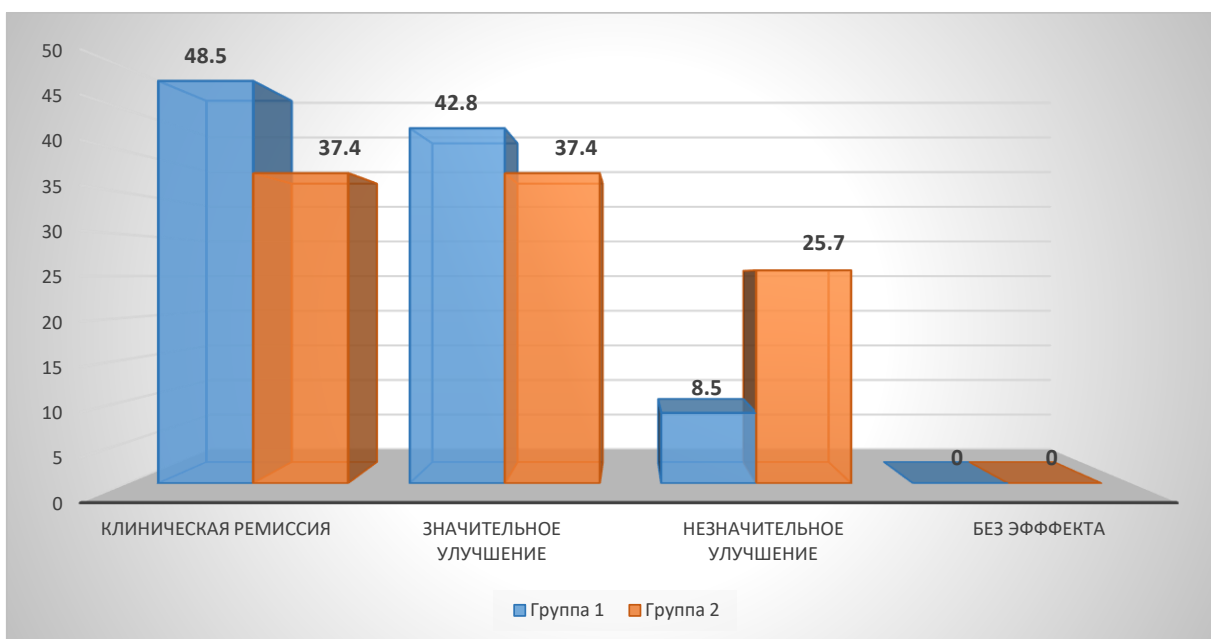


Таблица 7

Результаты лечения больных АтД.

	Клиническая ремиссия		Значительное улучшение		Незначительное улучшение	
	1-ая группа	2-ая группа	1-ая группа	2-ая группа	1-ая группа	2-ая группа
Кол-во больных	17 (48,5%)	13 (37,4%)	15 (42,8%)	13 (37,4%)	3 (8,5%)	9 (25,7%)
Кол-во процедур фототерапии УФБ-лучами	20	20	20	20	20	20
Кол-во процедур общей криотерапии	15	-	15	-	15	-
Суммарная доза УФБ 311нм, Дж/см ²	22,4 ±7,6	25,4 ±3,6	23,4 ±5,8	25,4 ±3,1	25,7 ±8,2	23,8 ±9,1

Как видно из диаграммы и таблицы, у всех больных АД, вошедших в наше исследование, наблюдался положительный клинический эффект. В группе пациентов, получавших сочетанную методику лечения клиническая ремиссия была достигнута у 17 (48,5%) пациентов за курс фототерапии УФБ-лучами 311нм, состоящий из 20 процедур (средняя суммарная доза $22,4 \pm 7,6$ Дж/см²) и 15 процедур общей аэрокриотерапии; значительное улучшение было достигнуто у 15 (42,8%) пациентов за такое же количество процедур фототерапии и общей аэрокриотерапии (средняя суммарная доза УФО $23,4 \pm 5,8$ Дж/см²), улучшение было достигнуто у 3 (8,5%) пациентов (средняя суммарная доза УФО $25,7 \pm 8,2$ Дж/см²). (рис. 7-10).

При анализе результатов лечения второй группы было отмечено следующее: после окончания курса УФБ-лучами 311нм, который составил 20 сеансов, у 13 пациентов (37,4%) наблюдалась клиническая ремиссия, 13 (37,4%) пациентов отмечали значительное улучшение у 9 пациентов (25,7%) незначительное улучшение.



Рисунок 7. Пациентка 52 года, до и после комбинированного лечения



Рисунок 8. Пациент 32 лет, до и после комбинированного лечения

А) передняя поверхность туловища**Б) задняя поверхность туловища**

Рисунок 9 а, б. Пациентка 34 года, до и после комбинированного лечения



Рисунок 10. Пациентка 42 лет, до и после комбинированного лечения

Таким образом, неоспорима эффективность обоих методов терапии, (излечения 48,5 % и 37,4% соответственно), однако эффективность комбинированной терапии в 1,3 раза выше, чем эффективность терапии УФБ-лучами 311-нм контрольной группы.

3.3. Отдаленные результаты

Оценить отдаленные результаты проведенной терапии позволило динамическое наблюдение за пациентами в течении 1 года.

У пациентов получавших УФБ 311 нм и общую аэрокриотерапию было зафиксировано увеличение сроков ремиссии заболевания, по сравнению с пациентами, получавшими только узкополосную фототерапию 311нм.

После проведенного комбинированного лечения отмечалось увеличение сроков ремиссии в среднем до $54,7 \pm 2,3$ недель, т.е до 1 года, до лечения ремиссия составляла 4 месяца, следовательно продолжительность ремиссии в первой группе выросла почти в 3-е.

У пациентов второй группы после проведенной терапии длительность ремиссии возросла в 1,5раза и составляла $24,75 \pm 2,6$, т.е. 6 месяцев, до проведения терапии ремиссия составляла также 4 месяца как и у пациентов первой группы. (рис. 11).

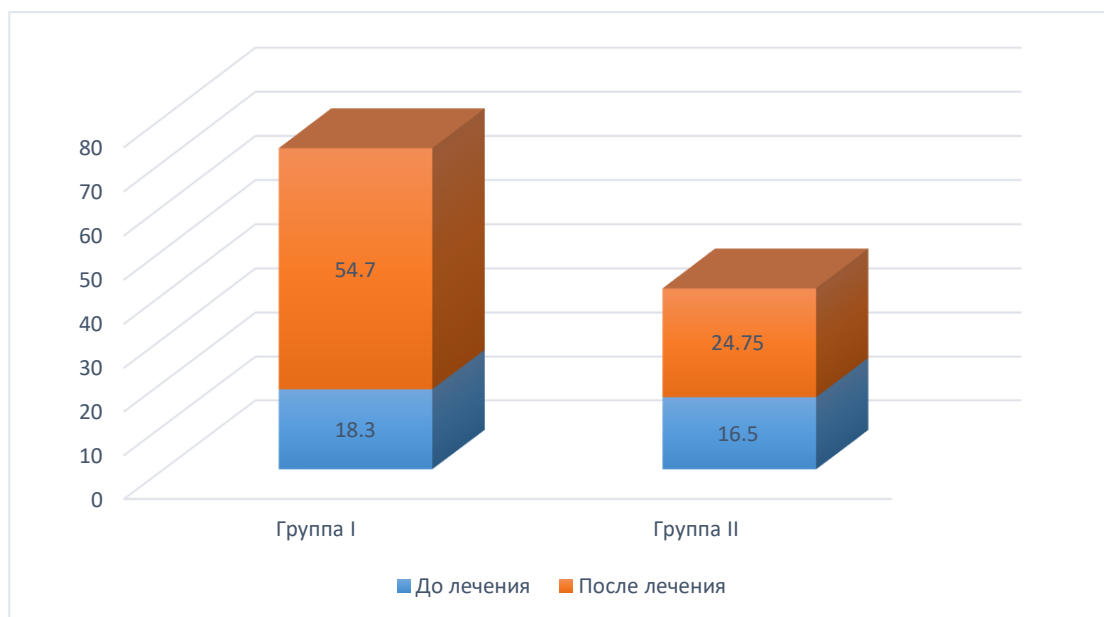


Рисунок 11. Длительность ремиссии у пациентов с АтД до и после лечения

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

наблюдалась в течение 6 месяцев у 29 (82,8%) больных, до 1 года – у 26 (74,3%). Было отмечено, что при последующих рецидивах АД у больных, получавших комбинированное лечение, наблюдались менее выраженные симптомы заболевания, что подтверждалось снижением при очередном обострении индексов SCORAD до $18,2 \pm 1,7$ ($p < 0,05$), индекса зуда до $4,48 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) и ДИКЖ до $14,6 \pm 1,5$ ($p < 0,05$). Таким образом, указанные индексы претерпели значительную редукцию в 1,5, 1,2 и 1,7 раза соответственно.

Переносимость терапии в обеих группах была хорошей, побочных явлений и/или ухудшения кожного процесса зафиксировано не было. У 2 пациентов из 1-ой группы (5,7%) однократно отмечалась кратковременная реакция по типу контактного дерматита, которая самопроизвольно регрессировала.

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

Кроме того, за курс сеансов общей криотерапии в криокапсуле (15 процедур) больные атопическим дерматитом с повышенной массой тела «потеряли» в среднем от 3 до 5 кг веса. Уже после первой процедуры общей аэрокриотерапии большинство пациентов ($n=26$; 74,3%) отметили повышение работоспособности и улучшение качества сна, что, в свою очередь, положительно повлияло и на психоэмоциональное состояние (снижение депрессии, тревоги, раздражительности, эмоциональной подавленности).

Таким образом, общая аэрокриотерапия в сочетании с узкополосной фототерапией в лечении атопического дерматита, обладает большей эффективностью. Методика позволяет добиться значительного увеличения продолжительности ремиссии и значительно уменьшить частоту рецидивов.

3.4. Динамика клинических проявлений атопического дерматита на фоне лечения.

В связи с тем, что зуд является основным симптомом атопического дерматита проводилась оценка интенсивности данной жалобы с помощью индекса «Пруриндекс» 1 раз в неделю в течение всего периода лечения больных. До лечения показатель зуда у больных АД в среднем составил в 1-ой группе (основная группа) $5,38 \pm 0,26$, во 2-ой группе $5,15 \pm 0,87$ балла. Через 14 дней от начала терапии наблюдалось достоверное снижение интенсивности зуда у больных АД. Таким образом, в 1-ой группе к этому этапу средний показатель зуда составил $3,21 \pm 0,06$, во 2-й группе – $3,52 \pm 0,16$. После курса процедур, у больных, получавших монотерапию УФБ-лучами 311нм, показатель зуда снизился на 67% что соответствовало $1,69 \pm 0,17$ баллу, после проведенного комбинированное лечение он уменьшился на 75% и составил $1,34 \pm 0,21$ (рис. 12).

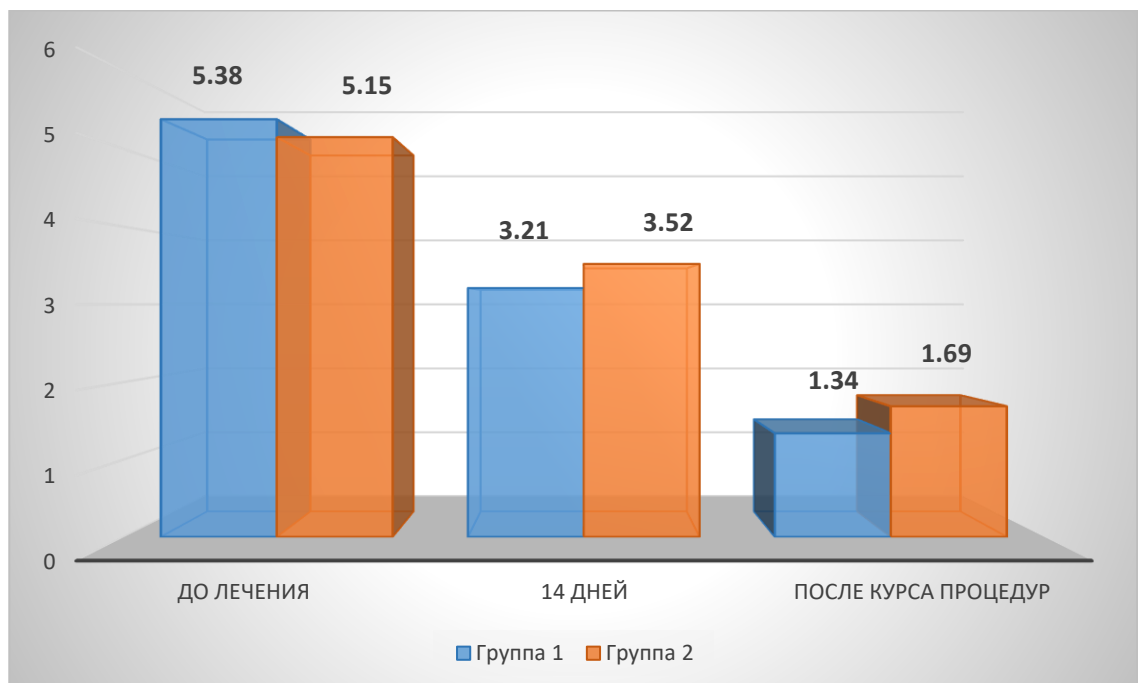


Рисунок 12. Динамика средних значений показателя интенсивности зуда.

Оценка динамики тяжести течения атопического дерматита у больных обеих групп до и после лечения проводилась на основании подсчета индекса SCORAD. В соотношении с группой контроля результаты представлены на рисунке 13.

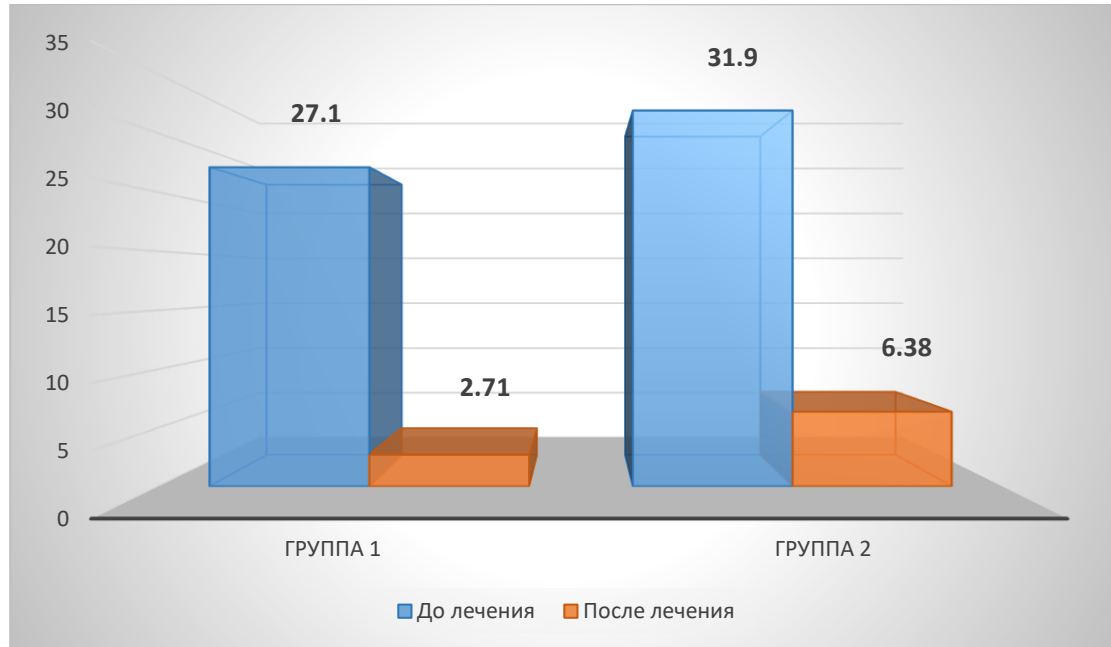


Рисунок 13. Динамика средних значений индекса SCORAD до и после лечения.

В результате проводимой терапии в обеих группах была достигнута клиническая эффективность, однако, были установлены значимые различия в динамике индекса SCORAD. После применения комбинированной терапии наблюдалось уменьшение коэффициента SCORAD более чем на 90%, т.е. после лечения редукция составила до $2,71 \pm 2,6$ балла (среднее значение индекса до лечения $27,1 \pm 5,6$), что соответствовало понятию полная клиническая ремиссия. Во второй группе снижение индекса SCORAD составило 80%, таким образом, среднее значение индекса до лечения составило $31,9 \pm 5,4$, после - $6,38 \pm 3,2$ балла), что расценивается как значительное улучшение. Среди больных с атопическим дерматитом статистически значимо соотношение разницы между показателями индекса SCORAD до лечения и после.

Положительная динамика после полученной терапии отмечалась у всех пациентов. При ремиссии заболевания процесс полностью регрессировал, в единичных случаях сохранялись минимальные очаги лихенификации, шелушения; субъективные ощущения купировались полностью. При значительном улучшении отмечалось практически полное разрешение эритематозно-сквамозных очагов и папулезных элементов, наблюдалось значительное уменьшение выраженности лихенификации, уменьшение выраженности субъективных ощущений (зуда). При улучшении- частичный регресс высыпаний, воспалительных явлений, снижение интенсивности зуда.

3.5. Динамика иммунологических показателей у больных АтД.

С целью оценки состояния цитокинового профиля до и после лечения у всех больных с атопическим дерматитом была изучена концентрация про- (IL-31 и TNF-alpha) и противовоспалительных (IL-4, IL-10 и IL-13) цитокинов в сыворотке крови.

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

В результате было выявлено увеличение всех исследуемых цитокинов до лечения (табл. 8).

Таблица 8

Уровень цитокинов в сыворотке крови у больных АтД до лечения.

Показатель	I группа	II группа	Здоровые доноры
IL- 4 пг/мл	51,2±2,7*	56,4±2,8*	36,4±3,1
IL-10 пг/мл	21,8±3,4	22,1±1,4	15,7±3,9
IL-13 пг/мл	13,4±5,1	12,1±3,6	9,7±1,3
IL-31 пг/мл	24,1±3,5	20,8±4,2	18,3±2,7
TNF – alpha пг/мл	28,6±1,3*	23,7±1,7*	10,6±1,4

* - $p < 0,05$ достоверно по сравнению со здоровыми донорами

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

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

IL-31 замедляет дифференцировку кератиноцитов, что фактически приводит к редукции рогового слоя. При хроническом течении атопического дерматита IL-13 и IL-31 ответственны за появление кожного зуда [Wong L.S. et al., 2017].

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

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

Результаты влияния проведенной терапии на иммунологические показатели у больных атопическим дерматитом представлены в таблице 9 и на рисунках 14 (а и б).

Таблица 9

Динамика цитокинового профиля до и после лечения

Показатель	I группа		II группа		Здоровые доноры
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
IL- 4 пг/мл	51,2±2,7*	38,4±2,1	56,4±2,8*	41,4±1,8	36,4±3,1
IL-10 пг/мл	21,8±3,4	18,8±2,3	22,1±4,1	20,7±3,1	15,7±3,9
IL-13 пг/мл	13,4±5,1	10,7±3,2	12,1±3,6	11,8±1,3	9,7±1,3
IL-31 пг/мл	24,1±3,5	23,5±2,1	20,8±4,2	19,1±3,2	18,3±2,7
TNF – alpha пг/мл	28,6±1,3*	14,7±1,8	23,7±1,7*	14,3±2,4	10,6±1,4

* - $p < 0,05$ достоверно по сравнению со здоровыми донорами

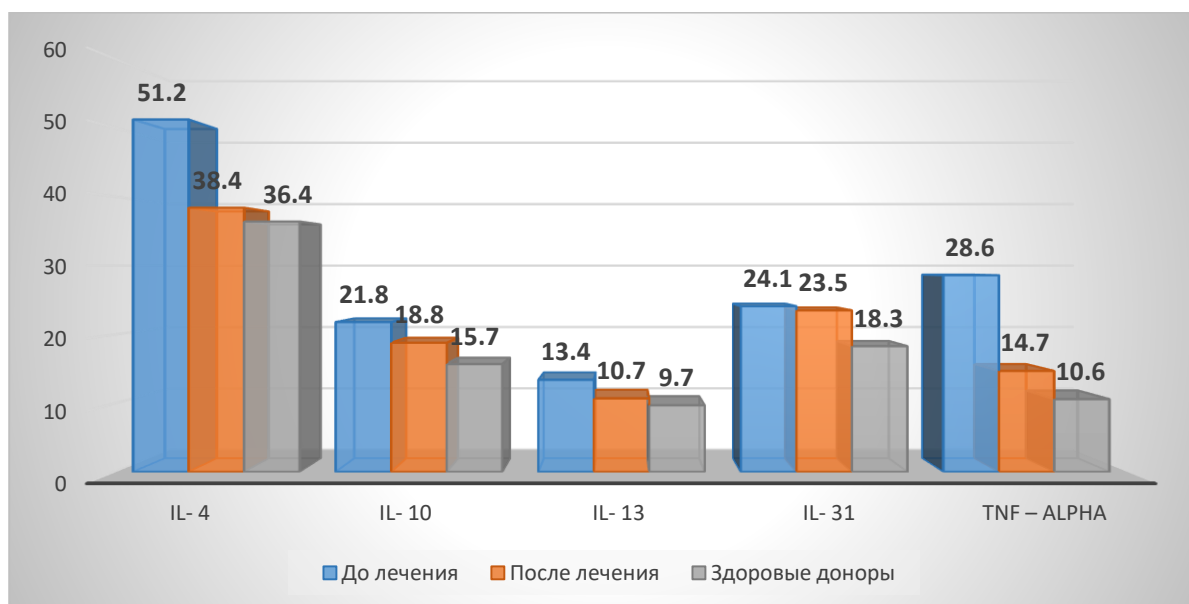


Рисунок 14а. Динамика средних показателей цитокинового профиля в 1-ой группе до и после лечения (пг/мл)

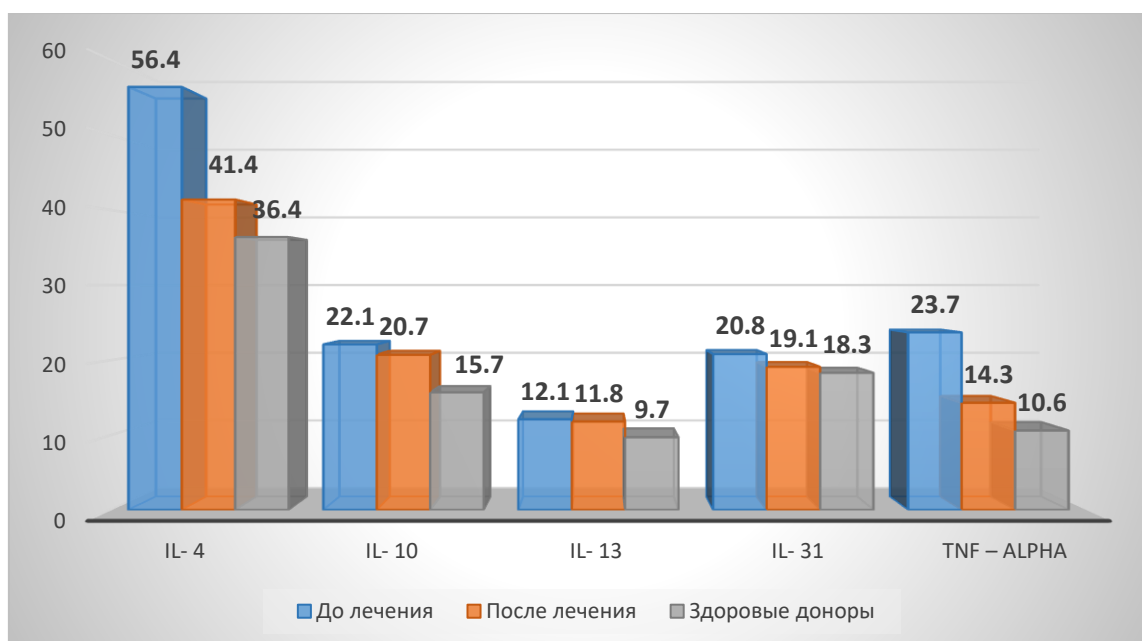


Рисунок 14б. Динамика средних показателей цитокинового профиля во 2-ой группе до и после лечения (пг/мл)

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

- IL-10 (с $21,8 \pm 3,4$ пг/мл до $18,8 \pm 2,3$ пг/мл в 1-ой группе и с $22,1 \pm 4,1$ пг/мл до $20,7 \pm 3,1$ пг/мл во 2-ой группе),

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

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

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

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

В нашем исследовании оценка качества жизни больных до и после лечения проводилась с помощью анкеты-опросника ДИКЖ.

До лечения среднее значение ДИКЖ в основной и контрольной группах составляло $24,7 \pm 1,6$ и $25,3 \pm 1,1$ баллов, что по оценочной шкале соответствует чрезвычайно сильному влиянию заболевания на качество жизни пациента, особенно сильно пациентов волновали высыпания на открытых участках тела. После проведенного лечения дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) претерпел существенную редукцию и регрессировал в 1-ой группе с

24,7±1,6 до 6,3± 0,8, а во 2-ой группе с 25,3±1,1 до 9,7 ± 0,5 баллов, что соответствовало значительному улучшению качества жизни больных (табл. 10).

Таблица 10

Динамика ДИКЖ до и после лечения

	I группа	II группа
До лечения	24,7±1,6	25,3±1,1
После лечения	6,3± 0,8	9,7 ± 0,5

При сравнении показателей до и после лечения выявлялись статистически достоверные различия между ними ($p < 0,05$). В контрольной группе больных, получавших монотерапию УФБ-лучами 311нм снижение индекса составило 61,6% в сравнении с основной группой, получавшей комбинированное лечение, где индекс снизился значительно - на 74,5%. Полученные результаты графически представлены на **рисунке 15**.

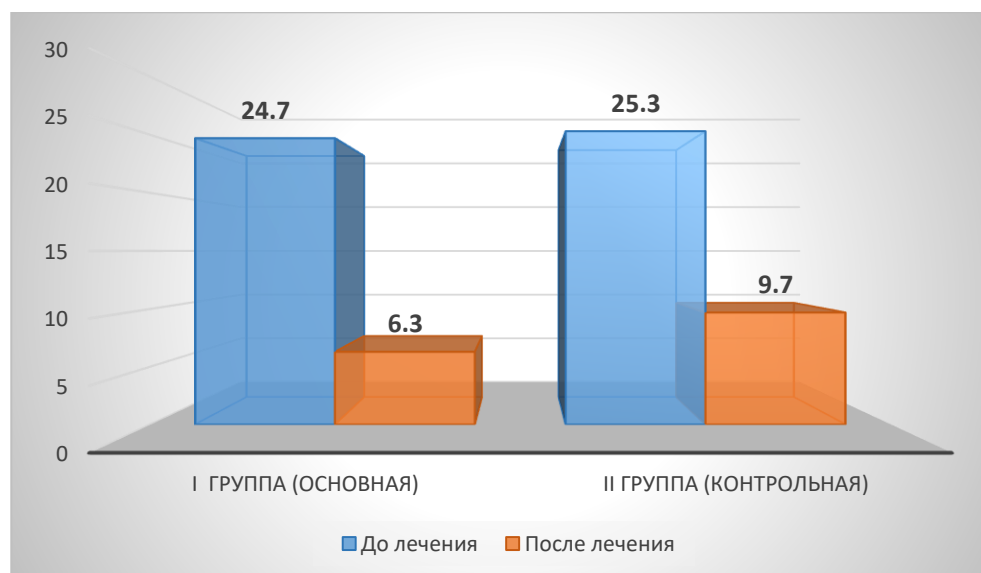


Рисунок 15. Динамика ДИКЖ у пациентов до и после лечения

Таким образом, в результате проведенной терапии в обеих группах мы наблюдали достоверное снижение индекса, т.е. отмечалось улучшение качества жизни пациентов. При этом среднее значение индекса в 1-ой группе после лечения, было достоверно ниже, чем во 2-ой ($6,3 \pm 0,8$ против $9,7 \pm 0,5$, $p < 0,05$). Интересно также отметить, что при ответе на вопросы анкеты большее количество пациентов указывало что клинические проявления АтД вызывают у них чувство смущения и неловкости, особенно при общении с противоположным полом, однако, женщины при наличии высыпаний на открытых участках кожного покрова уделяли больше времени как на выбор одежды, так и на лечение, в отличие от мужчин.

С целью изучения влияния общей аэрокриотерапии на психоэмоциональное состояние больных атопическим дерматитом была исследована динамика уровня депрессии с помощью опросника депрессии Бека (BDI, Beck Depression Inventory). Результаты опроса представлены в таблице 11.

Таблица 11

Выраженность депрессии у больных АтД согласно опроснику Бэка.

	I группа	II группа
Легкая депрессия	10 / 28,5%	12 / 34,3%
Умеренная депрессия	8 / 22,8%	6 / 17,1%
Депрессия средней тяжести	6 / 17,1%	6 / 17,1%
Тяжелая депрессия	2 / 5,7%	1 / 2,8%
Отсутствие депрессии	9 / 25,7%	10 / 28,6%

Количество пациентов с легкой депрессией по шкале Бэка (показатель BDI) до лечения в 1-ой группе было равно 10 (28,5%), умеренной депрессией – 8 (22,8%), депрессией средней тяжести – 6 (17,1%), тяжелой депрессией – 2 (5,7%) и нормальные результаты оказались у 9 (25,7%) пациентов.

Во 2-ой группе легкая депрессия отмечалась у 12 (34,3%) пациентов, умеренная – у 6(17,1%), депрессия средней тяжести – у 6 (17,1%), тяжелая депрессия – у 1 (2,8%) и отсутствие депрессии отмечалось у 10 (28,6%) пациентов.

Средние показатели BDI у пациентов первой и второй группы до лечения составили 13 ± 5 и 14 ± 3 , что соответствует уровням легкой и умеренной депрессии.

На рисунке 16 представлена динамика средних показателей уровня депрессии согласно опроснику Бэка.

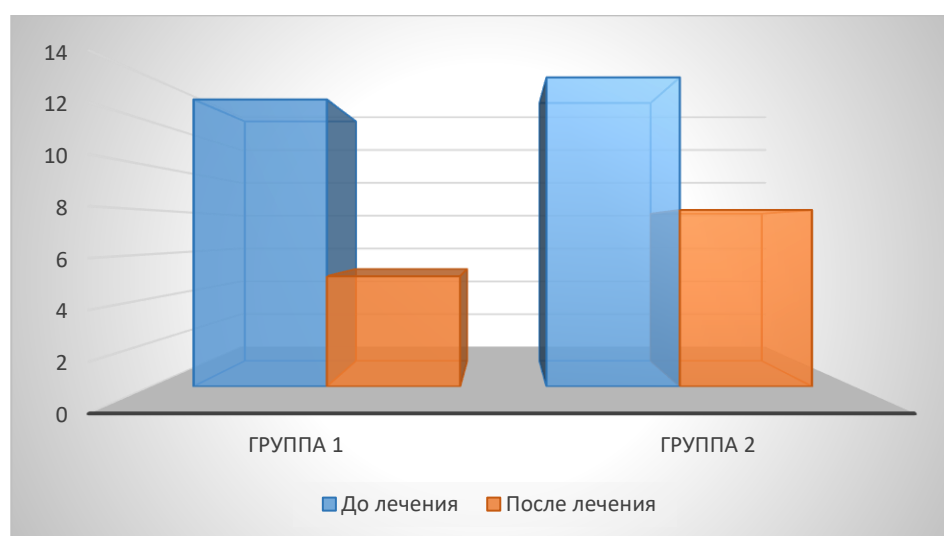


Рисунок 16. Динамика средних показателей уровня депрессии

После проведенного лечения отмечалось уменьшение средних показателей депрессии у всех пациентов, однако в группе больных, получавших узкополосную УФБ-терапию 311нм и общую аэрокриотерапию, наблюдалось снижение уровня депрессии на 61,5% (средний показатель до лечения 13 ± 5 , после лечения 5 ± 4), во второй группе больных, получавших только фототерапию средний показатель снизился на 42% (до лечения 14 ± 3 , после лечения 8 ± 5).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение общей криотерапии в комбинации с фототерапией, дает более выраженный антидепрессивный эффект по сравнению с монотерапией.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит является мультифакторным воспалительным заболеванием кожи с хроническим течением, генетически детерминированной гиперчувствительностью и дебютом, как правило, в раннем детском возрасте. Дерматоз сопровождается нарушением эпидермального барьера, изменениями во врожденном и адаптивном иммунитете, включая IgE-опосредованную сенсибилизацию, клинически проявляется зудом, возрастной морфологией и локализацией высыпаний. [M. Kelleher et al., 2015.; Thomas C. T. et al., 2016]

Актуальность заболевания связана с широкой распространённостью и ростом частоты встречаемости, как среди молодого трудоспособного населения, так и среди детей. [Кочергин Н. Г., 2004; Yoon H. et al 2007]. С ежегодным увеличением количества больных возрастает и количество тяжелых, резистентных к традиционной терапии форм заболевания, с частым вторичным инфицированием, развитием депрессии и социальной дезадаптации, что приводит к ухудшению качества жизни и является существенной медико-социальной проблемой.

Главные иммунные нарушения в коже больных АД лежат на уровне дифференцировки субпопуляций Т-лимфоцитов в сторону Th2 и Th22, обеспечивая продукцию аллерген-специфических антител, в частности, IgE, и расстройство баланса цитокинов IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, ФНО-альфа, при этом каждый из секретируемых цитокинов определяет степень выраженности клинических проявлений дерматоза [Levy M., 2007; Zedan K. et al., 2015; Y. Yu et al., 2015; Thaçi D. et al., 2016]. В результате иммунных нарушений в кератиноцитах происходит экспрессия гистамина, цитокинов, хемокинов, факторов роста, нейропептидов, протеаз и других негистаминовых медиаторов, которые во многом определяют формирование клинической симптоматики дерматоза— в первую очередь зуда, а также являются факторами, поддерживающие хроническое течение дерматоза [Баранов А. А.и др., 2011; Батыршина С.В. и др.2013].

Для атопического дерматита характерным является развитие коморбидных заболеваний, что также связано с утяжелением течения дерматоза и ухудшением качества жизни больных. Длительное рецидивирующее течение заболевания, разочарование в эффективности терапии, интенсивный, нередко приводящий к бессоннице, зуд, высыпания, расположенные на открытых участках тела, и высокая частота обострений служат причиной развития выраженных психосоматических нарушений и трудностей в социальной сфере [Ханбабян А.Б. и соавт., 2014; Lifschitz С., 2015; Hebert А.А., et al., 2018]. Особенность атопического дерматита как фактора развития психических заболеваний заключается в том, что даже легкое течение дерматоза может выступать в роли триггерного фактора, нарушающего ментальное здоровье [Hebert А.А. et al., 2018].

В настоящее время разработано огромное количество схем местного и системного лечения, в которых широкое применение получили кортикостероиды, антигистаминные препараты, увлажняющие и смягчающие средства, физиопроцедуры и др., обеспечивающие стабильный лечебный эффект, но далеко не всегда дающие снижение периодичности обострений.

Ведущее место среди физиотерапевтических методов лечения занимает фототерапия, в частности, узкополосная УФБ-терапия 311 нм. В отечественной и зарубежной литературе имеются многочисленные сообщения, указывающие, что УФ облучение, воздействуя в основном на эпидермальные кератиноциты и клетки Лангерганса, дает противовоспалительный, антипролиферативный и иммуносупрессивный эффекты. [Grundmann S.A., et al., 2012; Garritsen F.M. et al., 2014; Dogra S. et al., 2015]. Описано также и противозудное действие фототерапии, вызванное снижением уровня серотонина и гистамина. [Бебякина Л.В. 2013; Legat F.J. 2018]. Однако, немало и противоположных результатов, указывающих на недостаточную эффективность средневолновой фототерапии и применение метода преимущественно при ограниченных формах АтД, а также при легком и среднетяжелом течении заболевания [Salo H. et al., 2004; Kerr A.C. et al., 2012].

Таким образом, работ, посвящённых изучению цитокинового профиля при АтД и влиянию фототерапии на их уровень мало и они носят противоречивый характер.

Высокая эффективность применения ультрафиолета указанного диапазона в терапии кожных заболеваний, объясняется также и возможностью сочетания с другими методами лечения, в том числе немедикаментозными, к которым относится метод общей криотерапии, известный более 35 лет, однако, недостаточно изученный у дерматологических больных [Ахтямов С.Н. и др., 2003; Елисеев Д.Н. и соавт., 2014]. Анализ литературы показывает, что криотерапия применяется в лечении эластоза кожи, кожного лейшманиоза, демодекоза. В настоящее время данных о результатах комбинированного применения узкополосной УФБ-терапии 311нм и общей аэрокриотерапии в лечении атопического дерматита нет. Имеются единичные работы, посвящённые применению криотерапии при атопическом дерматите, однако работы проводились на маленьких выборках больных, что является недостаточным для полноценной оценки эффективности и безопасности метода [Humphrey S, et al., 2010; Beridze L.R. et al., 2009; Klimenko T. et al., 2008; Handjani F. et al., 2017; Олисова О.Ю. и соавт., 2017].

Учитывая все выше сказанное, **целью** нашего исследования явилось на основании клинико-лабораторных методов разработать комбинированный метод лечения с применением узкополосной УФБ-терапии 311нм и общей криотерапии (аэрокриотерапии) у больных атопическим дерматитом.

В соответствии с заданной целью **первой задачей** исследования было изучить клинико-анамнестические особенности с помощью индекса SCORAD и шкалы зуда, и частоту встречаемости коморбидностей у больных атопическим дерматитом.

Под нашим наблюдением в клинике кожных и венерических болезней Сеченовского Университета в период с 2017 по 2019 год находилось 70 пациентов с атопическим дерматитом, из них 42 (60%) мужчины и 28 (40%) женщин. Возраст больных варьировал в возрасте от 18 до 50 лет (средний

возраст $27 \pm 3,7$). Соотношение мужчин и женщин в нашем исследовании было практически равнозначное (1,5:1). Среди наблюдаемых нами пациентов преобладали пациенты в возрастной группе 18-35 лет ($n=59$; 84,3%), из них 34 (48,6%) мужчин и 25 (35,7%) женщин, что подтверждает известные данные о том, что АтД - болезнь молодых лиц трудоспособного возраста. [Кубанова А.А. и соавт., 2017]

У 64 пациентов (91,4%) заболевание началось в раннем детстве (до 3х лет), что совпадает с данными официальной статистики –первые проявления АтД на 1-м году жизни встречаются у 90% детей, что может быть связано с морфофункциональной незрелостью пищеварительной и иммунной системы ребенка [Пампура А. Н. и соавт., 2014]. В остальных случаях отмечалось более позднее начало заболевания под действием разнообразных триггерных факторов. Продолжительность заболевания варьировала от 5 до 32 лет, в среднем составила $23 \pm 4,6$ года.

У большинства пациентов, вошедших в исследование, отмечалось среднее течение дерматоза с количеством рецидивов в год не более 4 (1-2 рецидива – 60%, 3-4 рецидива – 30%). В семейном анамнезе у 23 (32,8%) пациентов отмечались различные заболевания аллергического генеза: респираторные аллергические заболевания, бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит.

Среди причин обострения атопического дерматита 32,8% ($n=23$) больных указывали на сезонную зависимость с обострением процесса в осенне-зимнее время года, 27,1 % ($n=19$) выделяли психоэмоциональный фактор, 17,1% ($n=12$) погрешности в диете, 10% ($n=7$) контакт с различными аллергенами, 5,7% ($n=4$) инфекционные заболевания и 7,1% ($n=5$) отметили в роли триггерного фактора обострение сопутствующей патологии (заболевания ЖКТ, ЛОР-органов, органов малого таза).

Наиболее распространенными коморбидными заболеваниями были заболевания дыхательных путей с аллергическим компонентом (аллергический ринит – 24,3%, конъюнктивит – 12,9%, риноконъюнктивит

(поллиноз) – 31,4%, бронхиальная астма – 18,6%), желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит – 28,6%), психоэмоциональные нарушения (депрессия различной степени выраженности - 34,3%), что подтверждается многочисленными исследованиями. [Волкова Е.Н., 2006; Гирина А.А. и соавт., 2012; Silverberg J.I. et al., 2015; Silverberg J.I. et al., 2017]. У 17 пациентов (24,3%) встречались сочетания разных нозологий. У 9 (12,8%) пациентов АтД ни по анамнестическим данным ни по результатам клинических исследований коморбидных заболеваний выявлено не было.

Все пациенты предъявляли жалобы на наличие зуда разной степени интенсивности – от слабого до очень сильного, нарушающего течение сна. Среднее значение исходного показателя зуда по шкале «Пруриндекс» у больных соответствовало очень сильной степени выраженности зуда. Стоит отметить, что у 37,1% больных интенсивность зуда ассоциировалась с расстройством сна и повышенной нервной возбудимостью. Полученные нами данные совпадают с результатами отечественных и зарубежных исследований [Юдина М.М. и соавт., 2008; Bender B.G. et al., 2008 Silverberg J.I. et al., 2017].

У большинства больных по индексу SCORAD было зафиксировано средне-тяжелое течение АтД. Средние значения индекса в 1-ой группе составили $27,1 \pm 5,6$, во 2-ой $31,9 \pm 5,4$ баллов. Что указывает на отсутствие статистически значимых различий по степени тяжести дерматоза между исследуемыми нами группами.

Вторая задача исследования заключалась в изучении эффективности комбинированного метода лечения с применением узкополосной УФБ-терапии 311нм и общей криотерапии (аэрокриотерапии) у больных атопическим дерматитом.

Пациенты с АтД, вошедшие в исследование, в соответствии с поставленными задачами, были разделены на 2 группы в зависимости от метода лечения: основную (n=35, муж - 20, жен - 15), получавшую комбинированный метод лечения с применением узкополосной фототерапии 311 нм и общей аэрокриотерапии, и группу сравнения (n=35, муж - 22, жен -

13), в которой пациенты получали узкополосную фототерапию 311 нм в виде монотерапии.

В результате проведенного лечения у всех пациентов наблюдалась положительная динамика кожного процесса. При клинической ремиссии кожный процесс полностью регрессировал, в редких случаях оставались отдельные очаги лихенификации и шелушения; зуд полностью прекращался. При значительном улучшении наблюдалось практически полное разрешение эритематозно-сквамозных очагов и папулезных элементов, наблюдалось уменьшение выраженности лихенификации, значительное уменьшение выраженности субъективных ощущений (зуда). При улучшении отмечалось частичное разрешение высыпаний и воспалительных явлений, а также интенсивности зуда

Сравнивая результаты двух методов лечения, можно отметить, что в 1-ой группе (n=35), получавшей комбинированный метод лечения, состоящий из 20 процедур фототерапии УФБ-лучами 311нм (средняя суммарная доза $22,4 \pm 7,6$ Дж/см²) и 15 процедур общей аэрокриотерапии, клиническая ремиссия была достигнута у 17 (48,5%) пациентов; значительное улучшение было достигнуто у 15 (42,8%) пациентов; незначительное улучшение было достигнуто у 3 (8,5%) пациентов. Во 2-ой группе больных, получавших только узкополосную фототерапию 311нм, у 13 пациентов (37,4%) была достигнута клиническая ремиссия за курс, состоящий из 20 процедур (средняя суммарная доза $25,4 \pm 3,6$ Дж/см²), у 13 (37,4%) отмечалось значительное улучшение и у 9 пациентов (25,7%) наблюдалось незначительное улучшение после такого же количества процедур фототерапии.

Таким образом, эффективность исследуемых методов терапии, как в основной, так и в группе сравнения, была достаточно высокой, и составляла, по результатам клинического излечения 48,5 % и 37,4% соответственно. Однако следует отметить, что эффективность комбинированной терапии была в 1,3 раза выше, чем эффективность монотерапии УФБ-лучами 311-нм.

Нами была определена достоверная разница в динамике индексов SCORAD и «Пруриндекс» на фоне проводимого лечения.

После применения комбинированной терапии наблюдалось уменьшение коэффициента SCORAD более чем на 90% (до лечения среднее значение индекса $27,1 \pm 5,6$ балла, после лечения $2,71 \pm 2,6$), что расценивалось как почти полная клиническая ремиссия. Во 2-ой группе редукция индекса SCORAD составила 80% (среднее значение индекса до лечения составило $31,9 \pm 5,4$, после - $6,38 \pm 3,2$ балла), что соответствовало значительному улучшению.

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

Для оценки отдаленных результатов все больные с атопическим дерматитом находились под нашим наблюдением в течение года. В основной группе больных, получавших комбинированный метод лечения с применением узкополосной фототерапии 311 нм и общей аэрокриотерапии было отмечено удлинение сроков ремиссии заболевания почти в 3 раза (средняя продолжительность ремиссии до лечения $18,3 \pm 2$ недель, после $54,7 \pm 2,3$ недель), а в группе сравнения, получавшей только узкополосную фототерапию 311нм, длительность ремиссии возросла в 1,5раза (средняя продолжительность ремиссии до лечения $16,5 \pm 1$ недель, после $24,75 \pm 2,6$ недель).

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

дерматита, которая самопроизвольно разрешилась после окончания процедуры.

При опросе пациентов было выявлено, что все пациенты удовлетворены результатами проводимого лечения, однако, более быстрый регресс высыпаний отмечали пациенты, получавшие комбинированное лечение в виде узкополосной фототерапии 311 нм и общей криотерапии. Стоит также отметить, что за курс сеансов общей криотерапии (10 -15 процедур) больные атопическим дерматитом с повышенной массой тела «потеряли» в среднем от 3 до 5 кг веса.

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

Третьей задачей нашего исследования было изучение уровня циркулирующих интерлейкинов (IL-4, IL-10, IL-13, IL-31, TNF-alpha) в процессе лечения больных атопическим дерматитом.

Методом иммуноферментного анализа сыворотки крови до и после лечения у всех пациентов, вошедших в наше исследование и 15 здоровых доноров, статистически схожих по возрастному и гендерному признакам с обследованными пациентами, были получены данные по интересующим нас про- (IL-31 и TNF-alpha) и противовоспалительным (IL-4, IL-10 и IL-13) цитокинам, каждый из которых определяет степень выраженности клинической симптоматики дерматоза.

Так, в цитокиновом статусе у больных АтД обеих групп до лечения наблюдалась тенденция к повышению про- и противовоспалительных цитокинов с достоверным преобладанием IL-4 ($51,2 \pm 2,7$ и $56,4 \pm 2,8$) и TNF-alpha ($28,6 \pm 1,3$ и $23,7 \pm 1,7$) по отношению к группе здоровых доноров ($36,4 \pm 3,1$ и $10,6 \pm 1,4$ соответственно). Известно, что за счет повышенной экспрессии данных цитокинов в эпидермисе индуцируется развитие выраженного

аллергического воспаления, которое затем реализуется в таких клинических симптомах, как зуд, интраэпидермальный отек и вторичная бактериальная инфекция [Бао L. et al., 2017]. Таким образом, считается, что динамика изменений IL-4 и TNF-alpha отражает тяжесть течения болезни и эффективность терапии.

Hänel K. H. [2013] и Watcharanurak K. et al. [2013] считают, что в период обострения на фоне сниженного уровня ИФН-γ преобладает экспрессия провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8 и ФНО-α, что также связано с тяжестью и распространенностью воспалительного процесса.

Немаловажным оказалось изучение уровней цитокинов IL-13 и IL-31, секретируемых Т-хелперами 2 типа (Th2) и ответственных за появление кожного зуда при хроническом течении дерматоза [Wong L.S. et al., 2017]. Известно, что IL-13 и IL-4 тропны к одним и тем же рецепторам и соответственно оказывают схожее действие, а также влияют на синтез белков десмосом, увеличивают инфильтрацию кожи воспалительными клетками, способствуют десквамации кожи и увеличению трансэпидермальной потери влаги. [Wang A.X. et al., 2015; Варламов Е.Е. и соавт., 2018]

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

На фоне проведенной терапии мы отметили статистически достоверное снижение изначально повышенного уровня IL-4 (с $51,2 \pm 2,7$ пг/мл до $38,4 \pm 2,1$ пг/мл в 1-ой группе и с $56,4 \pm 2,8$ пг/мл до $41,4 \pm 1,8$ пг/мл во 2-ой группе, $p < 0,05$) и TNF-alpha (с $28,6 \pm 1,3$ до $14,7 \pm 1,8$ пг/мл в 1-ой группе и с $23,7 \pm 1,7$ до $14,3 \pm 2,4$ пг/мл во 2-ой группе, $p < 0,05$), что подтверждает иммуномодулирующее действие метода фототерапии УФБ-лучами 311 нм. Вместе с тем мы отметили тенденцию к нормализации уровня цитокинов IL-10 (с $21,8 \pm 3,4$ пг/мл до $18,8 \pm 2,3$ пг/мл в 1-ой группе и с $22,1 \pm 4,1$ пг/мл до $20,7 \pm 3,1$ пг/мл во 2-ой

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

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

Наше исследование подтвердило, что фототерапия УФБ-лучами 311нм является патогенетически обоснованным эффективным методом лечения больных атопическим дерматитом. Полученные нами результаты согласуются с отечественными и зарубежными работами, подтверждающими иммуномодулирующее действие метода узкополосной фототерапии УФБ-лучами 311 нм [Богадельникова А.Е. и соавт., 2006; Горячева Т.А. и соавт., 2009; Tintle S et al., 2011; Rodenbeck D.L. et al., 2016; Rutt V.L. et al., 2017].

Четвертая задача нашего исследования заключалась в изучении качества жизни больных атопическим дерматитом по индексу ДИКЖ и индексу депрессии до и после лечения. Частое рецидивирующее течение, высыпания, локализованные на открытых участках кожного покрова и зуд, зачастую ухудшают качество жизни и нарушают психоэмоциональное состояние пациента. Исходя из этого, улучшение качества жизни пациентов после проведённого лечения является немаловажной задачей проводимой терапии.

До лечения среднее значение ДИКЖ в основной и контрольной группах составляло $24,7 \pm 1,6$ и $25,3 \pm 1,1$ баллов, что оценивается как чрезвычайно сильное влияние заболевания на качество жизни пациента, особенно сильно пациентов волновали высыпания на открытых участках тела. После

проведенного лечения дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) претерпел существенную редукцию и регрессировал в 1-ой группе с $24,7 \pm 1,6$ до $6,3 \pm 0,8$, а во 2-ой группе с $25,3 \pm 1,1$ до $9,7 \pm 0,5$ баллов, что соответствовало значительному улучшению качества жизни больных. В результате проведенной терапии в обеих группах мы наблюдали достоверное снижение индекса, однако, в контрольной группе больных, получавших монотерапию УФБ-лучами 311нм снижение индекса составило 61,6% в сравнении с основной группой, получавшей комбинированное лечение, где индекс снизился значительно - на 74,5%. Полученные результаты являются статистически достоверными ($p < 0,05$) и в большинстве своем коррелируют с результатами анализа ДИКЖ до и после лечения в работах других авторов. [Кочергин Н.Г., 2004; Снарская Е.С. 2012; Григорян Н.С. 2012; Самцов А.В. и соавт., 2012; Drucker A.M., 2017; Silverberg J.I. et al., 2018].

С целью изучения влияния общей аэрокриотерапии на психоэмоциональное состояние больных атопическим дерматитом была исследована динамика уровня депрессии с помощью опросника депрессии Бека (BDI, Beck Depression Inventory). Средние показатели BDI у пациентов первой и второй группы до лечения составили 13 ± 5 и 14 ± 3 , что соответствует уровням легкой и умеренной депрессии. После проведенного лечения отмечалось уменьшение средних показателей депрессии у всех пациентов, однако, в группе больных, получавших узкополосную УФБ-терапию 311нм и общую аэрокриотерапию наблюдалось снижение уровня депрессии на 61,5% (средний показатель до лечения 13 ± 5 , после лечения 5 ± 4), во второй группе больных, получавших только фототерапию средний показатель снизился на 42% (до лечения 14 ± 3 , после лечения 8 ± 5), что свидетельствует о более выраженном антидепрессивном эффекте комбинированного метода лечения по сравнению с монотерапией.

Таким образом, наше исследование показало, что применение комбинированного метода лечения атопического дерматита с использованием узкополосной УФБ-терапии 311 нм и общей аэрокриотерапии является

высокоэффективным и патогенетическим обоснованным методом лечения, обладает иммуносупрессивным действием, приводя к тенденции к нормализации и нормализации уровня цитокинов, удлиняет клиническую ремиссию, тем самым улучшает качество жизни и психоэмоциональное состояние больных.

ВЫВОДЫ

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

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

3. Исследованные в динамике уровни цитокинов в сыворотке крови у больных с АД на фоне комбинированного метода с применением узкополосной УФБ-терапии 311нм и общей аэрокриотерапией показали статистически достоверное снижение концентрации IL-4 и TNF-alpha, а также

тенденция к нормализации уровней IL-10, L-13 и IL-31, что подтверждает иммуномодулирующее действие узкополосной УФБ-терапии 311нм.

4. По результатам опроса у больных АтД среднее значение ДИКЖ до лечения составляло $24,7 \pm 1,6$ баллов, что соответствует чрезвычайно сильному влиянию заболевания на качество жизни пациента. Эффективность проводимой узкополосной УФБ-терапии 311нм и общей аэрокриотерапии коррелировала со значительным улучшением качества жизни больных (редукция ДИКЖ с $24,7 \pm 1,6$ до $6,3 \pm 0,8$ баллов). Применение фототерапии и общей криотерапии дает более выраженный антидепрессивный эффект, о чем свидетельствует снижение уровня депрессии на 61,5%, по сравнению с больными, получавшими только фототерапию (средний показатель депрессии снизился на 42%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинированный метод с применением узкополосной УФБ-терапии 311 нм и общей аэрокриотерапии показан больным с атопическим дерматитом, в том числе при хроническом торпидном течении и коморбидных состояниях.

2. Перед началом лечения с целью исключения тяжелой сопутствующей патологии и противопоказаний для процедур фототерапии и общей аэрокриотерапии рекомендуется проводить клинико-лабораторное обследование, включающее клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, при необходимости консультация терапевта, эндокринолога и других специалистов и назначение инструментальных методов исследования (УЗИ внутренних органов и ЭКГ).

3. Дополнительно перед процедурой криотерапии каждому пациенту измеряется артериальное давление, пульс, температура тела, проводится аускультация легких, после чего осуществляется инструктаж поведения в криокапсуле. Каждому пациенту надеваются шерстяные носки до колена (или до середины голени), варежки.

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

5. Противопоказания для проведения криотерапии: тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, холодовая аллергия, ОРВИ и лихорадка, ранний постинфарктный период, онкологические заболевания (в том числе и в анамнезе), гипертонический криз, беременность, лактация, варикозная болезнь IV стадии, тромбофлебит, клаустрофобия.

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

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АтД – атопический дерматит

Th – Т -хелперы

ИЛ (IL) – интерлейкин

FLG - филаггрин

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

ИНФ – гамма – интерферон-гамма

IgE – иммуноглобулин E

УФБ-311нм - узкополосная ультрафиолетовая терапия 311 нм

АКТ – аэрокриотерапия

ОКТ – общая криотерапия

ОАКТ – общая аэрокриотерапия

ТГКС – топические глюкокортикостероидные средства

ТИК – топический ингибитор кальциневрина

ДИКЖ- дерматологический индекс качества жизни

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

ИТЭ- индекс терапевтической эффективности

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Быков А.Т., Медалиева Р.Х., Денисенко В.А. Динамика уровней здоровья и состояния биохимических реакций организма на фоне экстремальных воздушных криогенных тренировок// Новые технологии. – 2013. – №2.- С. 1--6.
2. Айрапетова Н.С. и др. Применение криомассажа грудной клетки у больных хроническим обструктивным бронхитом. // Вопр. курортол. - 2001. - №6. - С 16-19.
3. Алёхин А. И., Денисов Л. Н., Исаев Л.Р.. и др. Аэрокриотерапия в современной медицине. - М., 2002 г
4. Ардатова И.Г., Тихомиров А.А., Короткий Н.Г., Бельмер С.В., Наринская Н.М., Школяренко Н.А. Коморбидность атопического дерматита и функциональных изменений поджелудочной железы // Трудный пациент.- 2018.- № 8-9.- том 16.
5. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология.// Учебное пособие - М.: Медицина, 2003 — 400с
6. Бакер, С., С. Б. Ткаченко, Н. Г. Кочергин. Неинвазивные методы исследования ограниченных форм атопического дерматита на фоне терапии эксимерным лазером // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - 2014. - № 1.- С. 33-38.
7. Баранов А. А., Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для педиатров// М.: Союз педиатров России, 2011. – С. 248
8. Баранов А. Ю., Коваленко И. М., Ятманов А. Н. и др. О многостороннем изучении изменений в организме здорового человека в ответ на криотерапевтическое воздействие.// Вестник СПбГМА им: И.И. Мечникова —2005. - № 2 (6). - с. 147-150

9. Батыршина С.В., Л. А. Хаертдинова, Р. Г. Халилова и др. Некоторые аспекты развития зуда у больных атопическим дерматитом // Практическая медицина. -2013. - № 1-4. – Т. 73. – С. 50-52.
10. Бебякина Л.В. Применение узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии у больных идиопатическим кожным зудом.// Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.
11. Бердицкая Л.Ю., Терещенко В.Н., Белова М.В. Локальная воздушная криотерапия (ВкТ) в комплексном лечении дерматозов.// Тезисы X Всероссийского Съезда Дерматовенерологов, М., 2008.
12. Билалова У.Г., Кочергин Н.Г., Круглова Л.С. Сравнительные данные эффективности фотофореза такролимуса в лечении торпидных форм атопического дерматита.// Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2013. - N1.- с. 214
13. Богадельникова А.Е., Олисова О.Ю., Владимиров В.В., Микрюков А.В. Комплексное лечение больных атопическим дерматитом с применением селективной фототерапии 311 нм и комплекса средств лечебной косметики. // Consilium Medicum. Прил.: Дерматология. – 2006. - 8 (1).- С. 20-2.
14. Буренина И.А. Современные методики криотерапии в клинической практике // Вестник современной клинической медицины. - 2014. - Том 7. - С. 57-61
15. Бутов Ю.С. Криотерапия и криодеструкция в дерматологии //Вестник дерматологии и венерологии. — 2002 . - №5. - с.55-61
16. Бутов Ю.С., Подолич О.А. Атопический дерматит: вопросы этиологии, патогенеза, методы диагностики, профилактики и лечения // РМЖ. - 2002. - №4. - С. 176.
17. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Сухоруков В.С. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита. //Рос вестн перинатол и педиатр. - 2018. - 63:(1). – С. 28–33. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–28–33

18. Волкова Е. Н. Атопический дерматит // Лечащий врач. - 2006 - № 9 - С.23-29.
19. Волотовская А.В., Колтович Г.К., Козловская Л.Е., Мумин А.Н. Криотерапия: учеб.-метод. пособие. // Минск: БелМАПО. - 2010. — 26 с.
20. Героева И.Б., Глушков В.П., Крылова Н.А. Первые результаты использования общей воздушной криотерапии. // Курортные ведомости. - 2005. - 6.- С. 38–9.
21. Гирина А.А., Заплатников А.Л. «Атопический марш» и антигистаминные препараты: возможна ли превентивная терапия? // РМЖ.- 2012.- №2. – с. 72
22. Горячева Т.А., Самсонов В.А., Надгериева О.В., Волнухин В.А. Клинические результаты узкополосной (311 нм) фототерапии больных атопическим дерматитом. // Рос. журн. кожн.и вен. бол. – 2009. - (3). - С. 22–25
23. Григорян Н.С. Эффективность озонорефлексотерапии у больных среднетяжелым атопическим дерматитом // дис. ... канд.мед.наук – М. – 2012.-118с.
24. Джорджиева О.В., Тогоева Л.Ш., Мельниченко О.О., Корсунская И.М. Изучение микробиоциноза кожи и кишечника у больных атопическим дерматитом. // Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. - 2012. – 1. – С. 32–6.
25. Елисеев Д.Н., Темников В.Е., Иванов А.О., Елисеев Г.Д., Безкишкий Э.Н. Аэрокриотерапия как немедикаментозное средство коррекции функционального состояния больных атопическим дерматитом. // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2014. - 9 (2). - с. 87-91
26. Калюжная, Л. Д. Принципы топической терапии атопического дерматита // Укр.мед.часопик. – 2014. – Т. 103. - № 5. – С. 59-61.

27. Камашева Г.Р., Надеева Р.А., Амиров Н.Б. Лечение атопического дерматита у подростков и взрослых: проблемы и пути их решения // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 6. — С.52—57.
28. Кондюрина Е. Г., Филатова Т.А., Елкина Т.Н. Атопический дерматит у детей: современные эпидемиологические тенденции // Бюл. СО РАМН. — 2004. — № 1. — С. 39-45.
29. Короткий Н.Г., Шарова Н.М. и др. Детская дерматовенерология // М.: Изд. Дом «Медпрактика». - 2009.- 284с.
30. Кохан М.М. Топические ингибиторы кальциневрина: новые возможности длительного контроля атопического дерматита //Доклад на Х11 Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов. Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология — 2012. — №3. — С.5-8.
31. Кочергин Н. Г., Смирнова Л. М. Псориаз, атопический дерматит и циклоспорин А // Клиническая фармакология и терапия. — 2007. - 16 (4). — С. 79–82.
32. Кочергин Н.Г., Черникова Е.А, Билалова У.Г., Лыткина Е.А. Атопический дерматит открытых участков и малассезиозная инфекция // Российский журнал кожных и венерических болезней .- 2011.- №2 .- С.31-33
33. Кочергин, Н. Г. Атопический дерматит: современные аспекты патогенеза и терапии// Русский медицинский журнал. - 2004. - Т12 - №18. — С.1076-1081
34. Круглова Л. С. Электромагнитные поля оптического диапазона в восстановительной коррекции функциональных систем организма при атопическом дерматите// Дис. . д-ра. мед. наук. - М. - 2009. - 230 с.
35. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е., Богданова Е. В. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. // Вестник дерматологии

- и венерологии. – 2017. - (6). С. 22–33. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33
36. Кудрявцева А. В., Морозова О.А. Колонизация стафилококком кожных покровов детей с атопическим дерматитом как критерий эффективности наружного лечения // Практическая медицина. -2012. - № 9.- Т. 65. С. 279–283
 37. Максимова Ю.В., Свечникова Е.В., Максимов В.Н., Лыкова С.Г. Наследственность и атопический дерматит // Медицина и образование в Сибири. – 2013. - № 6.
 38. Миченко А. В., Львов А. П., Иванов О. Л. и др. Психосоматические аспекты атопического дерматита // Росс. журн. кож. и вен. бол. - 2008. - №4.-С. 9-11.
 39. Миченко А.В. Атопический дерматит и стресс: психосоматические соотношения // Психические расстройства в общей медицине. – 2009. – 2. – С. 23-27
 40. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В. Современные представления о патогенезе и принципах наружной терапии атопического дерматита у детей // Вопросы современной педиатрии. - 2016. - 15 (6). – С. 584-589. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1655
 41. Ненашева Н.М. Современная терапия атопического дерматита: роль эмолентов и антигистаминных препаратов. Эффективная фармакотерапия. — 2016. — № 6. — С.6—14.
 42. Олисова О.Ю. Новые возможности в лечении атопического дерматита. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. - 18(6). – С. 38-41.
 43. Олисова О.Ю., Владимиров В.В., Мураховская Е.К. Фототерапия атопического дерматита УФА-лучами 370 нм.// Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2013.- 6. – С. 22-27
 44. Олисова О.Ю., Каюмова Л.Н., Смирнов К.В., Шуппо О.А., Арсентьев Н.С. Общая криотерапия с использованием криокапсулы ICEQUEEN

- при различных дерматозах. // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017; 20(1): 15-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-1-15-20>
45. Пампура, А. Н., Чусляева А.А. Современные подходы к терапии атопического дерматита у детей. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014.- № 1. – Т. 9. – С. 93-98.
 46. Перламутров, Ю. Н., Ольховская К.Б. Атопический дерматит: этиопатогенетические аспекты, клинические особенности течения // Пластическая хирургия и косметология. - 2010. - № 4. – С. 643-648.
 47. Портнов В.В. Новые технологии криотерапии в спортивной медицине. // Медицина и спорт. – 2006. – 1. – С.34–5.
 48. Прошутинская Д.В., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф. и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом [Электронный ресурс] // Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – Москва, 2015. – 40 с.
 49. Самцов А.В., Сухарев А.В., Патрушев А.В. и др. Клиническая эффективность, безопасность и переносимость 0,1% мази такролимуса при лечении атопического дерматита средней и тяжелой степени тяжести // Вестник дерматологии и венерологии. - 2012. - № 2. - С. 71–77.
 50. Середа В.П., Пономаренко Г.Н., Свистов А.С. Ингаляционная терапия хронических обструктивных болезней легких.// СПб. - 2004. - 222 с.
 51. Снарская Е.С. некоторые клинико-иммунологические аспекты патогенеза атопического дерматита и роль толл-подобных рецепторов // Лечащий Врач. – 2012.- №4. – С.109-110
 52. Снарская Е.С. Роль толл-подобных рецепторов(TLR), активаторов врожденного иммунитета в патогенезе ряда дерматозов.// Рос. журнал кожных и венерических болезней – 2012. - №2. – С.47-50.
 53. Спиричев В. Б. О биологических эффектах витамина D.// Педиатрия. – 2011. –Т. 90. -№ 6. –С. 113-119.

54. Тамразова О. Б. Патогенетическая терапия детей, страдающих тяжелыми формами атопического дерматита // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 108–114.
55. Тамразова О. Б., Стадникова А.С. Новые представления об этиопатогенезе атопического дерматита и тактике ведения больных // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2015. - № 1. – С. 64-69.
56. Тамразова, О. Б., Молочков А.В. Ксероз кожи-основной патогенетический фактор развития атопического дерматита // Consilium Medicum. – 2014. - № 4. – С. 48-54
57. Турбовская С.Н., Круглова Л.С., Корчажкина Н.Б. Узкополосная (311нм) фототерапия хронических дерматозов у детей. //Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. -15(2). – С. 60-65. DOI 10.18821/1681-3456-2016-15-2-60-65
58. Федорова Ю. С, Васенова В.Ю., Бутов Ю.С. Терапия синдрома эндотоксинемии при атопическом дерматите // Росс. журн. кож. и вен. бол. - 2011. - № 1. - С.16-20
59. Филимонова Т. М., Елисютина О.Г., Штырбул О.В. Атопический дерматит: современный взгляд на проблему // Эффективная фармакотерапия. - 2012. - Т. 2. - № 2. - С. 36-40.
60. Ханбабян А.Б., Каюмова Л.Н., Кочергин Н.Г. Некоторые аспекты патогенеза и терапии атопического дерматита. // РЖКВБ. – 2014. - №2. - С. 17-20
61. Чеботарёв В.В., Тамразова О.Б., Чеботарёва Н.В., Одинец А.В. Дерматовенерология: учебник для студентов высших учебных заведений. // ГЭОТАР – Медиа.- 2013. – 584 с.
62. Юдина М.М., Торопина Г.Г., Львов А.Н. и др. Нейрофизиологические механизмы зуда при атопическом дерматите: исследование длиннолатентных вызванных потенциалов на термическую стимуляцию тонких волокон // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2008. – 4. – С. 18–22.

63. Akiyama T., Carstens E. Neural processing of itch // *Neuroscience*. - 2013. - № 250. – P.697–714.
64. Alduraywish S.A., Lodge C.J., Campbell B., Allen K.J., Erbas B., Lowe A.J., Dharmage S.C. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. // *Allergy*. – 2016. - 71(1). – P. 77-89. doi: 10.1111/all.12784.
65. Archier E., Devaux S., Castela E., Gallini A., Aubin F., Le Maitre M. et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review.// *J Eur Acad Dermatol Venereol*. -2012. - 26:(Suppl. 3). – P. 22–31.
66. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. // *Am J Manag Care*. – 2017. - 23(8 Suppl). – P.115-S123
67. Bandier J., Carlsen B.C., Rasmussen M. A. et al. Skin reaction and regeneration after single sodium lauryl sulfate exposure stratified by filaggrin genotype and atopic dermatitis phenotype. // *Br. J. Dermatol*. - 2015. - Vol. 172. - № 6. – P. 1519-1529.
68. Bao L., Mohan G.C., Alexander J.B., Doo C., Shen K., Bao J., Chan L.S. A molecular mechanism for IL-4 suppression of loricrin transcription in epidermal keratinocytes: implication for atopic dermatitis pathogenesis. // *Innate Immun*. 2017. - 23(8). –P. 641–647. DOI: 10.1177/1753425917732823.
69. Bender B.G., Ballard R., Canono B. et al. Disease severity, scratching, and sleep quality in patients with atopic dermatitis. // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2008. – 58. – P. 415–420
70. Beridze L.R., Katsitadze A.G., Katsitadze T.G. Cryotherapy in treatment of skin demodecosis.//*Georgian Med News*. – 2009. – 170. – P.43-5.
71. Bieber T. Atopic dermatitis. // *N Engl J Med*. – 2008. - 358(14). – P.1483-1494. DOI: 10.1056/NEJMr074081.
72. Biedermann T., Skabytska Y., Kaesler S., Volz T. Regulation of T Cell Immunity in Atopic Dermatitis by Microbes: The Yin and Yang of Cutaneous

- Inflammation. // Front Immunol. – 2015. – 13. – 6. – P. 353. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00353.
73. Boothe D.W., Tarbox J.A., Tarbox M.B. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. // Adv Exp Med Biol. – 2017. – 1027. – P. 21-37. DOI: 10.1007/978-3-319-64804-0_3
 74. Borodzicz S., Rudnicka L., Mirowska-Guzel D., Cudnoch-Jedrzejewska A. The role of epidermal sphingolipids in dermatologic diseases [Electronic resource].// Lipids Health Dis.- 2016. – Vol. 15. - URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4717587/> (date of the application 22.03.2016).
 75. Carr W. W. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. // Paediatr Drugs. – 2013. – Vol. 15. - № 4. – P. 303–310
 76. Carson C.G. Risk factors for developing atopic dermatitis. // Dan.Med. J. – 2013.- v.60, №7.- P. 4687
 77. Celakovska J., Ettlerova K., Ettler K., Bukac J., Belobradek M. The effect of hypoallergenic diagnostic diet in adolescents and adult patients suffering from atopic dermatitis // Indian J Dermatol. – 2012. - 57(6). – P.428-33
 78. Cousins D., McDonald J., Lee T. Therapeutic approaches for control of transcription factors in allergic disease // J. Allergy. Clin. Immunol. - 2008. - Vol. 121, N4. - P. 803-809.
 79. D'Auria E., Banderali G., Barberi S., Gualandri L., Pietra B., Riva E., Cerri A. Atopic dermatitis: recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target.// Asian Pac J Allergy Immunol. –2016. - 34(2). – P. 98-108. DOI: 10.12932/AP0732.34.2.2016.
 80. De Rie M.A., Out T.A., Bos J.D. Low-dose narrowband UVB phototherapy combined with topical therapy is effective in psoriasis and does not inhibit systemic T-cell activation // Dermatology. - 1998. - Vol. 196. - № 4. - P. 412-417.

81. Di Z.H., L. Ma, R. Q. Qi et.al. T-Helper 1 and T Helper 2 Cytokines Differentially Modulate Expression of Filaggrin and its Processing Proteases in Human Keratinocytes.// Chin. Med. J. (Engl). - 2016. - Vol. 129. - № 3. – P. 295-303.
82. Dogra S., Mahajan R. Phototherapy for atopic dermatitis.// Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2015. - 81(1). – P. 10-5. DOI: 10.4103/0378-6323.148557.
83. Doss M. Human defensins and LL-37 in mucosal immunity // Journal of Leukocyte Biology. - 2010. – Vol. 87. – P. 1-14.
84. Drucker A.M. Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications.// Allergy Asthma Proc. – 2017. – 1. - 38(1). - P. 3-8. doi: 10.2500/aap.2017.38.4005.
85. Eckert L., Gupta S., Amand C. et al. The burden of atopic dermatitis in US adults: Health care resource utilization data from the 2013 National Health and Wellness Survey // J. Am. Acad. Dermatol. - 2018. - Vol. 78(1). - P.54–61
86. Eichenfield L., Tom W., Chamlin S. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. – 2014. – Vol. 71. -№ 1. – P. 116-132.
87. Elias P. M., Steinhoff M. «Outside-to-inside» (and now back to «outside») pathogenic mechanisms in atopic dermatitis // J. Invest. Dermatol. – 2008. – Vol. 128 (5). – P. 1067-1070.
88. Franz J. Legat The Antipruritic Effect of Phototherapy. // Front Med (Lausanne). – 2018. – 5. – P. 333
89. Furue M., Kadono T. "Inflammatory skin march" in atopic dermatitis and psoriasis.// Inflamm Res. – 2017. - 66(10). – P.833-842. DOI: 10.1007/s00011-017-1065-z
90. Gambichler T. Management of atopic dermatitis using photo(chemo)therapy // Arch Dermatol Res. – 2009. – 301. – P.197–203.
91. Garritsen F.M., Brouwer M.W., Limpens J., Spuls P.I. Photo (chemo) therapy in the management of atopic dermatitis: An updated systematic review with

- implications for practice and research. // Br J Dermatol 2014. – 170. – P. 501-13
92. Godse K., A. Mehta, S. Patil et al. Omalizumab-A Review // Indian J. Dermatol. – 2015. – Vol. 60. - № 4. – P. 381-384.
 93. Grundmann S.A., Beissert S. Modern Aspects of Phototherapy for Atopic Dermatitis. J Allergy (Cairo). 2012; 2012: 121797.
 94. Handjani F., Yousef S.R., Saki N., Hamidizadeh N. Interleukin-10 and Interferon- γ Levels in Patients with Cutaneous Leishmaniasis Treated with Cryotherapy. // Iran J Med Sci. – 2017. - 42(5). - P. 488-492.
 95. Hänel K. H., C. Cornelissen, B. Lüscher. Cytokines and the skin barrier. // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – Vol. 14. - № 4. – P. 6720–6745.
 96. Hebert A.A., Stringl G., Ho L.K. et al. Patient impact and economic burden of mild to moderate atopic dermatitis // Current medical research and opinion. - 2018. - Vol. 34(10). - P.1-10.
 97. Hermann N. TLR2 down-regulates Fc ϵ RI and its transcription factor PU.1 in human Langerhans cells //Allergy. – 2013. – V.68. - №5. – P.621-629.
 98. Hirota T., Takahashi A., Kubo M., Tsunoda T., Tomita K., Sakashita M. et al. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population.// Nat Genet. - 2012. – 44. – P. 1222–6.
 99. Hönzke S., Wallmeyer L., Ostrowski A. et al. Influence of Th2 Cytokines on the Cornified Envelope, Tight Junction Proteins, and Defensins in Filaggrin-Deficient Skin Equivalents. // J. Invest. Dermatol. - 2016. - Vol. 136. - № 3. – P. 631-639.
 100. Howell M. D., Parker M.L., Mustelin T. Past, present, and future for biologic intervention in atopic dermatitis// Allergy. – 2015. - Vol. 70. - № 8. – P. 887-896.
 101. Humphrey S., Hemmati I., Randhawa R., Crawford R.I., Hong C.H. Elastosis perforans serpiginosa: treatment with liquid nitrogen cryotherapy and review of the literature.// Cutan Med Surg. – 2010. - 14(1). P. 38-42.

102. Ibbotson S.H. A Perspective on the Use of NB-UVB Phototherapy vs. PUVA Photochemotherapy. // *Front Med (Lausanne)*. – 2018.- 5. – P.184. DOI: 10.3389/fmed.2018.00184
103. Ionescu M.A., Baroni A.S., Brambilla L.E. Double blind clinical trial in a series of 115 patients with seborrheic dermatitis: prevention of relapses using a topical modulator of Toll like receptor 2. // *Ital. Dermatol. Venerol.* – 2011. – V.146. - №3. – P.185-189.
104. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. // *N Engl J Med.* - 2011. -365(14). – P. 1315–1327. DOI: 10.1056/NEJMra1011040.
105. Jarrett R., Salio M., Lloyd-Lavery A. et al. Filaggrin inhibits generation of CD1a neolipid antigens by house dust mite-derived phospholipase.// *Sci Transl Med.* 2016;8(325):325ra318. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad6833
106. Jeziorkowska R., Sysa-Jędrzejowska A., Samochocki Z. Topical steroid therapy in atopic dermatitis in theory and practice // *Postepy Dermatol. Alergol.* — 2015. — Vol. 32, № 3. — P.162—166
107. Jiao D., Wong C.K., Qiu H.N., Dong J., Cai Z., Chu M., Hon K.L., Tsang M.S., Lam C.W. NOD2 and TLR2 ligands trigger the activation of basophils and eosinophils by interacting with dermal fibroblasts in atopic dermatitis-like skin inflammation. // *Cell Mol Immunol.* – 2016. - 13(4). - P.535-50. DOI: 10.1038/cmi.2015.77.
108. Kaaz K., Szepietowski J.C., Matusiak Ł. Influence of Itch and Pain on Sleep Quality in Atopic Dermatitis and Psoriasis. // *Acta Derm Venereol.* – 2019. - 99(2). – P. 175-180. DOI: 10.2340/00015555-3065.
109. Kabashima K., Otsuka A., Nomura T. Linking air pollution to atopic dermatitis.// *Nat Immunol.* – 2016. -18(1). – P.5-6. DOI: 10.1038/ni.3615.
110. Kamer B., Pasowska R., Dółka E. et al. Prevalence of atopic dermatitis in infants during the first six months of life: authors' observations // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2013. – Vol. 30. - № 5. – P. 277-28.

111. Kapur S., Watson W., Carr S. Atopic dermatitis. //Allergy Asthma Clin Immunol. – 2018. - 14(Suppl 2). - P.52. DOI: 10.1186/s13223-018-0281-6.
112. Kelleher M., A. Dunn-Galvin, J.O. Hourihane et al. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 135. - № 4. – P. 930-935.
113. Kerr A.C., Ferguson J., Attili S.K., Beattie P.E., Coleman A.J., Dawe R.S. et al. Ultraviolet A1 phototherapy: A British Photodermatology Group workshop report.// Clin Exp Dermatol. – 2012. – 37. – P.219-26
114. Kim J.E., Kim H.J., Bark-Lynn Lew et al. Consensus Guidelines for the Treatment of Atopic Dermatitis in Korea (Part II): Systemic Treatment. // Ann. Dermatol. -2015. – Vol. 27. -№ 5. –P. 578–592.
115. Kim J.E., Kim J.S., Cho D.H., Park H.J. Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis.// Int J Mol Sci.- 2016. - 17(8). DOI: 10.3390/ijms17081234.
116. Klimenko T., Ahvenainen S., Karvonen S.L. Whole-body cryotherapy in atopic dermatitis.// Arch. Dermatol. 2008. - 144(6). – P. 806–8. DOI: 10.1001/archderm.144.6.806.
117. Klonowska J., Gleń J., Nowicki R.J., Trzeciak M. New Cytokines in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis-New Therapeutic Targets. // Int J Mol Sci. – 2018. - 19(10). DOI: 10.3390/ijms19103086.
118. Landolina N., Levi-Schaffer F. Monoclonal antibodies: the new magic bullets for allergy: IUPHAR Review 17 // Br. J. Pharmacol. – 2016. - Vol. 173. - № 5. – P. 793-803.
119. Lee M., Van H. The role of antiseptic agents in atopic dermatitis / M. Lee, H. Van Bever // Asia Pac Allergy. - 2014. - Vol. 4. -№ 4. – P. 230-240.
120. Levy M. Atopic dermatitis: understanding the disease and its management //Curr. Med. Res. Opin. - 2007. - Vol. 23, N12. - P. 3091-3103
121. Lifschitz C. The impact of atopic dermatitis on quality of life. //Ann Nutr Metab. – 2015. – 66. - Suppl 1. –P. 34-40. DOI: 10.1159/000370226

122. Lipozencic J., Wolf R. Atopic dermatitis: An update and review of the literature // *Dermatol. Clin.* - 2007. - Vol. 25. - №4. - P. 605-610.
123. Lüftl M., Röcken M., Plewig G., Degitz K. PUVA inhibits DNA replication, but not gene transcription at nonlethal dosages. // *Journal of Investigative Dermatology.* – 1998. - 111(3). P. 399–405
124. Majoie I.M., Oldhoff J.M., van Weelden H., Laaper-Ertmann M., Bousema M.T., Sigurdsson V. et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. // *J Am Acad Dermatol.* – 2009. – 60. – P.77-84.
125. Mark G., Lebwohl J., Q. Del Rosso et al. Pathways to managing atopic dermatitis: consensus from the experts. // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* – 2013. – Vol. 6. - № 7. - P. 2-18.
126. McKenna S., Doward L. Quality of life of children with atopic dermatitis and their families // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* - 2007. - Vol. 8, №3.- P. 228-231
127. Mcloone P., Man I., Yule S. et al. Whole-body UVB (TL-01) or UVA-1 irradiation does not alter the levels of immunomodulatory cytokines in the serum of human volunteers // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* - 2004. - Vol. 20. - № 2. - P. 76 - 80.
128. Mohan, G. C., Lio P.A. Comparison of Dermatology and Allergy Guidelines for Atopic Dermatitis Management // *JAMA Dermatol.* – 2015. – Vol. 151. - № 9. – P. 1009-1013.
129. Mortz C.G., Andersen K.E., Dellgren C. et al. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities // *Allergy.* - 2015. - Vol. 70. - P.836–845.
130. Niebuhr M., Scharonow H., Gathmann M., Mamerow D., Werfel T. Staphylococcal exotoxins are strong inducers of IL-22: A potential role in atopic dermatitis. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – 126. P. 1176–83.

131. Nijsten T. Atopic Dermatitis and Comorbidities: Added Value of Comprehensive Dermatoepidemiology. // J Invest Dermatol. – 2017. - 137(5). - 1009-1011. DOI: 10.1016/j.jid.2017.02.003.
132. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. // Ann Nutr Metab. – 2015. - 66 Suppl 1. – P. 8-16. DOI: 10.1159/000370220.
133. Ozkaya E. Adult-onset atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. - 2005. - Vol. 52. - P. 579-582.
134. Park H., Kim K. Association of Perceived Stress with Atopic Dermatitis in Adults: A Population-Based Study in Korea.// Int J Environ Res Public Health. – 2016. - 13(8). DOI: 10.3390/ijerph13080760.
135. Patrizi A., Raone B., Ravaioli G.M. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy.// Clin Cosmet Investig Dermatol. - 2015. – 8. - P. 511–520. DOI: 10.2147/CCID.S87987
136. Pavlovsky M., Baum S., Shpiro D., Pavlovsky L., Pavlotsky F. Narrow band UVB: Is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? // J Eur Acad Dermatol Venereol . – 2011. – 25. – P. 727-9
137. Rodenbeck D.L., Silverberg J.I., Silverberg N.B. Phototherapy for atopic dermatitis. // Clin Dermatol. - 2016. - 34(5). – P. 607-13. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2016.05.011.
138. Rutkowski K., Sowa P., J. Rutkowska-Talipska et al. Allergic diseases: the price of civilisational progress// Postepy Dermatol. Alergol. - 2014. - Vol. 31. - № 2. –P. 77-83.
139. Rutt V.L., Reed K.X., Liu X., Richard E.G., Purcell S.M. Photosensitive atopic dermatitis exacerbated by UVB exposure. // Cutis. - 2017. - 100(3). – P. 180-184.
140. Saeki H., Nakahara T., Tanaka A., Kabashima K., Sugaya M., Murota H., et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2016. // J Dermatol. – 2016. – 43. – P. 1117–45.
141. Salek M., Allen R. Cyclosporin improves the quality of life of children with severe eczema and their families // Clin. Dermatol. -2000.-P. 171-184.

142. Salo H., Pekurinen M., Granlund H., Nuutinen M., Erkkö P., Reitamo S. An economic evaluation of intermittent cyclosporin A therapy versus UVAB phototherapy in the treatment of patients with severe atopic dermatitis. // *Acta Derm Venereol.* – 2004. - 84(2). P.138-41.
143. Saunders S.P., Moran T., Floudas A., Wurlod F., Kaszlikowska A., Salimi M. et al. Spontaneous atopic dermatitis is mediated by innate immunity, with the secondary lung inflammation of the atopic march requiring adaptive immunity. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – 137. – P. 482–91
144. Scoggins R.B. Cryotherapy of psoriasis. // *Arch.Dermatol.* – 1987.-123.- P. 427.
145. Shamsadini S, Varesvazirian M; Shamsadini A. Cryotherapy as a treatment for psoriasis. // *Dermatol Online J.* – 2005. - 11(2). P. 21
146. Silverberg J.I. Selected comorbidities of atopic dermatitis: Atopy, neuropsychiatric, and musculoskeletal associations.// *Clin Dermatol.*- 2017. - 35(4). - P. 360–366
147. Silverberg J.I., Garg N.K., Paller A.S. et al. Sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health: a US population-based study. // *The Journal of investigative dermatology.* – 2015. – 135. – P.56–66.
148. Silverberg J.I., Gelfand J.M., Margolis D.J., Boguniewicz M., Fonacier L., Grayson M.H., Simpson E.L., Ong P.Y., Chiesa Fuxench Z.C. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2018. -121(5). – P. 604-612. DOI: 10.1016/j.anai.2018.07.042.
149. Silverberg J.I., Gelfand J.M., Margolis D.J., Boguniewicz M., Fonacier L., Grayson M.H., Simpson E.L., Ong P.Y., Chiesa Fuxench Z.C. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2018. - 121(3). – P. 340-347. DOI: 10.1016/j.anai.2018.07.006.

150. Silverberg N.B. A practical overview of pediatric atopic dermatitis, part 2: triggers and grading. // *Cutis*. – 2016. - 97(5). – P. 326-329.
151. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., Beck L.A., Blauvelt A., Cork M.J., Silverberg J.I., Deleuran M. et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. // *N Engl J Med*. – 2016. - 375(24). – P.2335-2348
152. Situm M., Bulat V., Majcen K. et al. Benefits of controlled ultraviolet radiation in the treatment of dermatological diseases // *Coll Antropol*. – 2014. – Vol. 38. -№ 4. - P. 1249-1253
153. Strowd L.C., Feldman S.R. Dupilumab for atopic dermatitis. // *Lancet*. 2017. - 389(10086). – P. 2265-2266. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31192-3
154. Suarez A.L., Feramisco J.D., Koo J., Steinhoff M. Psychological Stress and Atopic Dermatitis: Pathophysiologic and Therapeutic Updates // *Acta Derm Venereol*. – 2013. - 92(1). – P. 7–15.
155. Suárez A.L., Feramisco J.D., Koo J., Steinhoff M. Psychoneuroimmunology of psychological stress and atopic dermatitis: pathophysiologic and therapeutic updates. // *Acta Derm Venereol*. – 2012. - 92(1). - P. 7-15. DOI: 10.2340/00015555-1188.
156. Suárez-Fariñas M., N. Dhingra, J. Gittler et al. Intrinsic atopic dermatitis (AD) shows similar Th2 and higher Th17 immune activation compared to extrinsic AD // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2013. – Vol. 132. -№ 2. – P. 361–370
157. Takeuchi S., Oba J., Esaki H., Furue M. Pruritus of patients with atopic dermatitis in daily life and their experience of therapeutic effects: results of a web-based questionnaire survey.// *Br J Dermatol*. – 2015. – 173. - P. 250–2.
158. Tawada C., Kanoh H., Nakamura M., Mizutani Y., Fujisawa T., Banno Y., et al. Interferon-gamma decreases ceramides with long-chain fatty acids: possible involvement in atopic dermatitis and psoriasis. // *J Investig Dermatol*. - 2013. – 134. –P. 712–8.

159. Thaçi D., Simpson E.L., Beck L.A., Bieber T., Blauvelt A., Papp K. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. // *Lancet*. – 2016. – 387. - P. 40-52.
160. Thomas C. T., P. Fernández-Peñas [Electronic resource] The microbiome and atopic eczema: More than skin deep // *Australas J. Dermatol*. – 2016. - URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajd.12435/full> (date of the application 12.04.2016).
161. Thyssen J.P., Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. // *J Allergy Clin Immunol*. - 2014. – 134. – P. 792-9
162. Tintle S., Shemer A., Suárez-Fariñas M., Fujita H., Gilleaudeau P., Sullivan-Whalen M., Johnson-Huang L., Chiricozzi A., Cardinale I., Duan S., Bowcock A., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2011. - 128(3). – P. 583-93.e1-4. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.05.042
163. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. // *J Dermatol Sci*. – 2010. - 58(1). – P. 1-7. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2010.02.008.
164. Tominaga M., Takamori K. Itch and nerve fibers with special reference to atopic dermatitis: therapeutic implications // *J. Dermatol*. – 2014. - Vol. 3. - № 41. – P. 205-212
165. Tsybikov N.N., Petrisheva I., Fefelova E.V., Kuznik B.I., Magen E. Expression of TLR2 and TLR4 on peripheral blood monocytes during exacerbation of atopic dermatitis.// *Allergy Asthma Proc*. – 2015. - 36(6). - e140-5. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3901.
166. Tyurin Y.A., Shamsutdinov A.F., Kalinin N.N., Sharifullina A.A., Reshetnikova I.D. Association of Toll-Like Cell Receptors TLR2 (p.Arg753GLN) and TLR4 (p.Asp299GLY)

- Polymorphisms with Indicators of General and Local Immunity in Patients with Atopic Dermatitis. // J Immunol Res. - 2017. – 2017. -8493545. DOI: 10.1155/2017/8493545
167. Vangipuram R., Tying S.K. Dupilumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. // Skin Therapy Lett. – 2017. - 22(6). – P. 1-4.
 168. Wang A.X., Xu Landén N. New insights into T cells and their signature cytokines in atopic dermatitis. //IUBMB Life 2015. - 67(8). - 601–610. DOI: 10.1002/iub.1405
 169. Watcharanurak K., Nishikawa M., Takahashi Y., Kabashima K., Takahashi R., Takakura Y. Regulation of immunological balance by sustained interferon-gamma gene transfer for acute phase of atopic dermatitis in mice. // Gene Ther. – 2013. – 20. P. 538–44.
 170. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. // Lancet. – 2016. – 387. - P. 1109- 22.
 171. Wolter S., Price N. Atopic dermatitis // Pediatric dermatology. - 2014. - Vol. 61(2). - P.241–494;
 172. Wong L.S., Wu T., Lee C.H. Inflammatory and Noninflammatory Itch: Implications in Pathophysiology-Directed Treatments.// Int J Mol Sci. – 2017. - 18(7). - pii: E1485. DOI: 10.3390/ijms18071485
 173. Yaghmaie P., Koudelka C.W., Simpson E.L. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis.// J Allergy Clin Immunol. – 2013. -131(2). – P. 428-33. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.10.041
 174. Yoon H. et al 2007
 175. Yu Y., Y. Zhang, J. Zhang et al. Impaired Toll-like receptor 2-mediated Th1 and Th17/22 cytokines secretion in human peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis [Electronic resource]. // J. Transl. Med. – 2015. - Vol.13. – URL: <http://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-015-0744-1> (date of the application 02.011.2015).

176. Zandi S., Kalia S., Lui H. UVA1 Phototherapy: A Concise and Practical Review. // Skin Therapy Lett . – 2012. – 17. - P. 1-4.
177. Zedan K., Rasheed Z., Farouk Y., Alzolibani A.A., Bin Saif G., Ismail H.A. et al. Immunoglobulin e, interleukin-18 and interleukin-12 in patients with atopic dermatitis: correlation with disease activity. // J Clin Diagn Res. – 2015. – 9. – P. 01-5.