

Министерство здравоохранения Донецкой Народной Республики
Государственная образовательная организация
высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького»

На правах рукописи

Боряк Стелла Алишеровна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА
У БОЛЬНЫХ С ЛАКТОЗНОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация

на соискание научной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Проценко Татьяна Виталиевна

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию с другими экземплярами,
которые были представлены в диссертационный совет

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 01.011.03
Золотухин С.Э.

Донецк – 2021

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Особенности течения атопического дерматита на современном этапе и риски формирования тяжелых форм дерматоза.....	12
1.2. Лактозная непереносимость и ее значение в развитии дерматозов.....	20
1.3. Современные тенденции лечения атопического дерматита и предупреждения развития «атопического марша».....	24
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1. Дизайн исследования. Критерии включения и исключения	31
2.2. Общеклинические методы	33
2.3. Дерматоскопический метод	34
2.4. Молекулярно-генетический метод.....	36
2.5. Иммунологические методы.....	37
2.6. Статистические методы.....	38
РАЗДЕЛ 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У БОЛЬНЫХ С ЛАКТОЗНОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ	42
РАЗДЕЛ 4. ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ В ОЦЕНКЕ ПОРАЖЕННОЙ КОЖИ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С ЛАКТОЗНОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	75
РАЗДЕЛ 5. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С ЛАКТОЗНОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ	86
РАЗДЕЛ 6. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С ЛАКТОЗНОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ.....	103
6.1. Методика лечения	103
6.2. Результаты лечения.....	110
6.2.1. Ближайшие результаты лечения.....	110
6.2.2. Отдаленные результаты лечения.....	119

РАЗДЕЛ. 7. АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	126
ВЫВОДЫ	165
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	167
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	168
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	170

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Атопический дерматит (АтД) является одним из наиболее распространенных заболеваний в структуре дерматологической патологии (от 20 до 40%) [4, 22-24, 87, 143, 180, 204, 236, 309]. За последние 20 лет отмечен рост заболеваемости более чем в 2 раза, как среди детей, так и среди взрослого населения [10-13, 15, 30, 89, 155, 183, 212, 241].

Несмотря на изученность патогенеза и разработанные стандарты ведения и протоколы лечения АтД, до сих пор отмечают тяжелое течение заболевания, торпидность к проводимой терапии, частые рецидивы, связанные с многочисленными триггерными факторами, одним из которых является лактозная непереносимость (ЛН) [12, 48, 136].

Учитывая многофакторность обострений АтД в различные возрастные периоды, хроническое рецидивирующее течение дерматоза, актуальной остается оптимизация терапии для контроля течения дерматоза, предупреждения развития «атопического марша», сохранения качества жизни и социальной активности пациентов [4, 12, 14, 27, 143].

Степень разработанности темы

Известно, что в основе развития АтД лежит генетически детерминированная неполноценность кожного барьера, обусловленная мутацией гена филагтрина, вследствие чего заболевание начинается не как аллергическое, и укрепление кожного барьера может оборвать патологический процесс [5, 16, 37, 108, 155, 204, 238, 303].

В последующем, при сохранении неполноценности барьерных свойств эпидермиса, в кожу проникают аллергены и неаллергические раздражители, вызывающие развитие иммунозависимого воспаления и формируя аллергический генез АтД. Лактозная непереносимость (ЛН), являясь генетически детерминированным состоянием, также влияет на барьерные свойства кожи и

слизистых [3, 119, 136, 172], а сочетание двух генетически детерминированных состояний может влиять на прогноз течения дерматоза.

До 40% больных АтД имеют пищевую аллергию или пищевую непереносимость [6, 132, 280, 313]. Показано, что изменение пищевого поведения при АтД существенно повышает эффективность терапии и прогноз течения заболевания, однако до недавнего времени акцент делали только на гипоаллергенной диете [10, 22, 28, 32, 132, 144].

ЛН служит фоном развития патологии бронхо-легочной системы и пищеварительного тракта (ферментопатии, панкреатит, гастрит, дисбиоз/дисбактериоз кишечника), которые могут как усиливать проявления АтД, так и способствовать его рецидивирующему течению [3, 119, 162, 188, 231, 287].

В связи с изложенным, представляется важной оценка эффективности разработанного комплексного метода лечения больных АтД с ЛН с применением, наряду с традиционной терапией, безлактозного пробиотика, UVB 311нм фототерапии, витамина D, топического ингибитора кальциневрина (ТИК), безлактозной диеты.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры дерматовенерологии и косметологии ФИПО Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» «Изучить клинико-эпидемиологические и патогенетические особенности хронических распространенных дерматозов и ИППП у лиц, проживающих в зоне боевых действий, разработать и оптимизировать диагностическую и лечебную тактику» (№ государственной регистрации 0109U008725). Диссертант выполнила фрагмент научно-исследовательской работы кафедры, посвященный изучению особенностей клиники, течения и лечения АтД у больных с ЛН.

Цель исследования: повышение эффективности лечения больных АтД с ЛН путем применения в комплексной терапии безлактозного пробиотика (Аципол), UVB 311нм фототерапии, витамина D, ТИК, безлактозной диеты на

основании установленных клинико-эпидемиологических и клинико-патогенетических особенностей дерматоза у этих больных.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Изучить клинико-эпидемиологические особенности АтД у больных с ЛН и без нее.
2. Исследовать иммунологические показатели – интерлейкин (ИЛ)-4, общий иммуноглобулин (Ig)E у больных АтД с ЛН и без нее.
3. Выявить особенности дерматоскопических признаков (ДсП) пораженной кожи у больных АтД с ЛН и без нее.
4. Провести клинико-иммунологические и клинико-дерматоскопические сопоставления в динамике лечения у больных АтД с ЛН и без нее.
5. Разработать комплексный метод лечения больных АтД с ЛН с применением безлактозного пробиотика (Аципол), UVB 311нм фототерапии, витамина D, ТИК, безлактозной диеты.
6. Внедрить разработанный метод лечения в практику здравоохранения.

Объект исследования: атопический дерматит.

Предмет исследования: дерматоскопические особенности кожи, иммунологические нарушения, особенности клиники АтД у больных с ЛН, эффективность терапии.

Научная новизна работы

Впервые выявлены особенности клинических проявлений и течения АтД у больных с ЛН.

Впервые установлены дерматоскопические особенности пораженной кожи у больных АтД с ЛН.

Определены особенности иммунологических нарушений у больных АтД с ЛН.

Разработан оригинальный, комплексный способ лечения больных АтД с ЛН с использованием в комплексной терапии безлактозного пробиотика, UVB 311нм фототерапии, витамина D, ТИК, безлактозной диеты.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана значимость ЛН в тяжести клинических проявлений и течения АтД. Установлены дерматоскопические особенности пораженной кожи у больных АтД с разными типами ЛН и показана их взаимосвязь с клиническими проявлениями дерматоза. Разработан, обоснован и внедрен в практику комплексный метод лечения больных АтД с ЛН, включающий, наряду с традиционным лечением, применение безлактозного пробиотика, UVB 311нм фототерапии, витамина D, ТИК, безлактозной диеты.

Материалы диссертационной работы внедрены в практику Республиканского клинического дерматовенерологического диспансера МЗ ДНР (г. Донецк), Республиканского клинического дерматовенерологического центра МЗ ДНР (г. Донецк), Городского дерматовенерологического диспансера г. Снежное, Городского дерматовенерологического диспансера г. Макеевка, Городского дерматовенерологического диспансера г. Горловка.

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором под руководством научного руководителя определены цель и задачи исследования, самостоятельно проведен патентный поиск и анализ научной литературы по данной теме. Автором лично проведен сбор, изучение, анализ и обобщение полученных данных. Тематический подбор больных и клинические исследования были проведены в отделениях Республиканского клинического дерматовенерологического диспансера г.Донецка. Диссертантом самостоятельно проводился сбор и подготовка материала для общеклинических, биохимических и иммунологических исследований. Автором лично проведены дерматоскопические исследования кожи, проанализированы клинико-эпидемиологические и клинико-дерматоскопические сопоставления у больных АтД с разными типами ЛН. Соискателем самостоятельно разработано и проведено лечение больных АтД с

ЛН с использованием, наряду с традиционной терапией, безлактозного пробиотика (Аципол), UVB 311нм фототерапии, витамина D, ТИК, безлактозной диеты. Автором проведен статистический анализ полученных данных, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, практические рекомендации и выводы. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы идеи соискателя. В процессе выполнения работы не использованы идеи и разработки соавторов.

Методология и методы исследования

При проведении работы использовали общеклинические методы; дерматоскопический – для оценки особенностей пораженной кожи; молекулярно-генетический – для определения типа ЛН; иммунологические – для определения иммунных нарушений у больных АтД с ЛН; статистические – для обработки полученных результатов.

Для достижения цели и задач исследования работа выполнялась в 3 этапа.

На первом этапе были изучены клинико-эпидемиологические особенности АтД у 230 больных в возрасте от 1 месяца до 78 лет, обратившихся в Республиканский (до 2015г. – областной) клинический дерматовенерологический диспансер г.Донецка.

На втором этапе 115 (50%) больных АтД были обследованы на ЛН, и проведен сравнительный анализ клинико-эпидемиологических особенностей АтД у больных в зависимости от возраста, наличия и типа ЛН (первичной, вторичной). Сопоставляли особенности анамнеза, клиники, индекса SCORAD, результатов общеклинических, клинико-лабораторных и клинико-инструментальных обследований, в т.ч. клинико-иммунологические и дерматоскопические исследования у 20 больных АтД с ЛН и 20 больных АтД без ЛН.

На третьем этапе оценена эффективность разработанного комплексного метода лечения больных АтД с ЛН в 2 терапевтических группах: 1-я – основная (50 человек), леченная по разработанному методу; 2-я – группа сравнения (50 человек), леченная традиционно.

Положения, выносимые на защиту

Выявлены особенности клиники и течения АтД с ЛН и различными ее типами. Из 115 больных АтД, обследованных на ЛН, первичная ЛН (ЛН С/С) выявлена у 65 (56,5%), вторичная ЛН (ЛН С/Т) – у 41 (35,7%) и отсутствие ЛН (ЛН Т/Т) – у 9 (7,8%) больных АтД.

Лихеноидная форма АтД была у 13 (20%) больных с ЛН С/С и у 3 (7,3%) больных с ЛН С/Т. Лихеноидной формы АтД при ЛН Т/Т не было.

Дебют АтД в возрасте до 1 года был у 28 (43,1%) больных с ЛН С/С и 15 (36,6%) больных с ЛН С/Т.

Рецидивы АтД 3 и более раз в год или непрерывно-рецидивирующее течение заболевания были отмечены у больных с ЛН С/С, чем у больных с ЛН С/Т и Т/Т – 43 (57,3%) больных с ЛН С/С, у 26 (34,7%) больных с ЛН С/Т и у 6 (8,0%) – с ЛН Т/Т.

Тяжелая форма заболевания (индекс SCORAD больше 50 баллов) была у 20 (30,8%) больных АтД с ЛН С/С и у 5 (12,2%) больных АтД с ЛН С/Т. Тяжелой формы АтД при ЛН Т/Т не наблюдалось.

Среднее значение индекса SCORAD при тяжелой форме АтД у больных с ЛН С/С было $71,5 \pm 3,1$ балла, у больных с ЛН С/Т – $59,6 \pm 4,5$ балла ($p < 0,05$).

Показано, что более выраженный сосудистый ДсП, отражающий тяжесть поражения, был у больных АтД с ЛН С/С ($2,12 \pm 0,19$ балла), чем у больных АтД с ЛН С/Т ($1,71 \pm 0,16$ балла) и у больных АтД без ЛН ($1,71 \pm 0,04$ балла).

Установлена статистически значимая разница дерматоскопического индекса (ДсИ) при индексе SCORAD больше 30 баллов у больных АтД с ЛН С/С и С/Т ($p = 0,01$).

Показано, что при одинаковом уровне индекса SCORAD уровень ИЛ-4 в сыворотке крови был выше у больных АтД с ЛН, чем у больных АтД без ЛН.

Разработан оригинальный комплексный метод лечения больных АтД с ЛН, заключающийся в применении, наряду с традиционной терапией, безлактозного пробиотика (Аципол), узкополосной фототерапии 311нм, витамина D (водный раствор Аквадетрим), проактивной терапии с ТИК (такролимус 0,03% или 0,1%

мазь) и коррекции пищевого поведения. Внедрение разработанного метода лечения показало хорошую переносимость, большую эффективность ($p < 0,01$), увеличение продолжительности ремиссии в 2,5 раза.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинического материала, использованием современных средств и методов исследований, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа полученных данных.

Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на: внутривузовских научно-практических конференциях (Донецк, 2019); межреспубликанском семинаре «Особенности мониторинга ранней диагностики раков и предраков кожи» (Луганск, 2019); II научно-практической конференции с международным участием «Медицина военного времени. Опыт Донбасса 2014-2019» (Донецк, 2019); Республиканской научно-практической online-конференции, приуроченной к 90-летию ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», Международному дню защиты детей и годовщине открытия НИИ РЗДПМ «Республиканский и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи» (Донецк, 2020).

Результаты исследований выполнены на аппаратуре, которая прошла государственный метрологический контроль и имеет высокую достоверность. Материалы, представленные в диссертации, отвечают отчетам и первичной документации по НИР.

Методы исследования и использованные диссертантом информированные согласия пациента на участие в исследовании, анкеты изучения качества жизни прошли биоэтическую экспертизу, что подтверждается протоколом № 3 заседания комитета по биоэтике ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО от 25 июня 2020г.

Публикации

Результаты диссертационной работы полностью изложены в 13 печатных работах, из которых 5 статей – в специализированных научных изданиях, рекомендованных ВАК МОН ДНР, 4 публикации в материалах съездов и конференций, 2 журнальные статьи и 2 рационализаторских предложения.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 207 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 разделов собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 49 таблицами на 42 страницах и 23 рисунками на 20 страницах. Список использованной литературы содержит 322 публикации, из них 247 изложены кириллицей, 75 – латиницей и занимает 37 страниц.

РАЗДЕЛ 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Особенности течения атопического дерматита на современном этапе и риски формирования тяжелых форм дерматоза

АтД – иммуновоспалительное заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии высыпаний, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям [9, 11, 12, 14, 15, 17, 19, 24, 27, 30, 32, 34, 44, 65, 77, 87, 91, 95, 96, 103, 124, 129, 138, 143, 154, 155, 158, 163, 170, 174, 175, 181, 183, 191, 196, 212, 222, 241, 257, 258, 273, 301, 303, 309, 318].

Почти 30% детей в экономически развитых странах болеют АтД. Стойкая тенденция роста заболеваемости за последние 40 лет зарегистрирована в России и за рубежом. В структуре дерматозов у детей АтД является лидирующей патологией [4, 10-13, 15, 16, 19, 22-24, 30, 38, 65, 67, 87, 89, 90, 96, 124, 143, 155, 163, 171, 179, 180, 183, 191, 204, 207, 209, 212, 224, 227, 236, 238, 241, 246, 301, 309].

АтД развивается у 81% детей, оба родителя которых страдают этим заболеванием, и у 56% детей – когда болен только один родитель, при этом риск развития увеличивается в полтора раза, если больна мать [11, 12, 23, 24, 30, 74, 96, 107, 117, 204, 309, 318].

Раннее формирование АтД (в возрасте 3-6 месяцев) отмечается у 45% больных, в течение первого года жизни – у 60% больных [12, 14, 23, 32, 34, 74, 90, 96, 106, 117, 143, 155, 183, 191, 196, 271].

АтД с первыми манифестациями в детстве в настоящее время персистирует у 45-60% взрослых пациентов. Это указывает на актуальность проблемы данного аллергодерматоза [13, 19, 90, 220].

На современном этапе для АтД характерны более тяжелое течение заболевания, частые рецидивы, преобладание непрерывного процесса, торпидность к проводимой терапии, более частая инвалидизация больных [9, 11, 13, 16, 30, 32, 124, 138, 204, 207, 220, 236, 241, 246].

В настоящее время основными механизмами патогенеза АтД считают: генетически детерминированные нарушения врожденного иммунитета и эпидермального барьера. Доказано, что у больных АтД одним из ключевых патогенетических механизмов являются генетически детерминированные нарушения функции эпидермального барьера, ведущую роль при этом играют мутации генов филаггрина p.R501X и c.2282del4, а также вариабельность генов протеаз и их ингибиторов, которые, в последующем, способствуют сохранению универсальной сухости кожи (ксерозу), усугубляющемуся с возрастом, особенно при наличии генетически детерминированных состояний (ферментопатий, ЛН), дефицита витамина D и других) [5, 11, 13, 14, 16, 17, 21, 24, 27-30, 37, 42, 44, 77, 96, 106, 108, 116-118, 124, 138, 143, 155, 163, 183, 196, 197, 204, 207, 212, 220, 222, 238, 242, 254, 301, 303]. Велика роль нейровегетативной дисфункции и др. [11, 12, 14, 33, 44, 60, 62, 77, 87, 96, 97, 124, 196, 207, 215, 238]. Триггерным фактором развития АтД могут быть условия окружающей среды [4, 13, 14, 17, 23, 27, 66, 87, 91, 103, 124, 143, 155, 163, 171, 174, 175, 193, 196, 201, 204, 207, 212, 283].

Доказано, что экзогенный (IgE-опосредованный, генетически детерминированный) АтД протекает тяжелее, чем эндогенный (IgE-независимый) [9, 13, 21, 26, 37, 46, 48, 80, 259, 260, 288, 298, 318].

Определены причины нарушения кожного барьера при АтД. Среди них повышенная трансэпидермальная потеря воды, нарушение потоотделения, генетически детерминированная мутация гена, кодирующего белок филаггрин, приводящая к сухости кожи [5, 11, 14, 24, 26-30, 42, 44, 96, 116, 138, 143, 163, 196, 197, 242, 243, 254, 301].

Филаггрин – ключевой белок, участвующий в дифференцировке клеток эпидермиса и осуществлении его барьерной функции. Он быстро агрегирует с кератиновым цитоскелетом, что приводит к «сжатию» клеток зернистого слоя эпидермиса в плоские безъядерные чешуйки. Образовавшийся роговой слой является барьером, который предотвращает не только потерю воды, но и попадание аллергенов и инфекционных агентов [21, 27, 29, 116, 163, 197, 204, 241, 301].

Вследствие несостоятельности кожного барьера – сухости кожных покровов, отсутствия защитной гидролипидной пленки становится возможным проникновение аллергенов в кожу [11, 16, 27, 29, 30, 44, 108, 111, 116, 163, 191, 196, 243, 303].

Проникновение аллергенов через барьеры кожи, захват их антиген-представляющими клетками - клетками Лангерганса приводит к развитию иммуноопосредованного воспаления с участием многих других иммунокомпетентных клеток [11, 12, 16, 27-29, 38, 42, 87, 95, 103, 106, 111, 114, 163, 204, 206, 207, 228, 255, 264].

Воспаление кожи при АтД является следствием активации Т-лимфоцитов в дерме, оно сопровождается повышением активности кератиноцитов и эндотелиальных клеток и приводит к продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов [5, 15, 24, 26, 27, 29, 38, 42, 44, 55, 84, 79, 80, 95, 96, 103, 107, 111, 112, 143, 151, 163, 166, 171, 195, 196, 207, 219, 247, 252, 315, 319].

Важным звеном в патогенезе этого заболевания является сдвиг Th1/Th2 цитокинового профиля в сторону Th2-реакций, который сопровождается повышенной секрецией IgE. Даже в периоды внешнего благополучия в коже сохраняется Т-лимфоцитарная инфильтрация с усиленной продукцией цитокинов 2-го типа – интерлейкинов (ИЛ)-4 и ИЛ-13. При обострении заболевания прослеживается тенденция к повышенной продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13) и повышению синтеза провоспалительных цитокинов (ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-12), что свидетельствует о дисбалансе субпопуляций Th1 и Th2 лимфоцитов при АтД. Дисрегуляцию соотношения

Th1/Th2 связывают с генетической предрасположенностью [4, 5, 8, 11, 12, 15, 16, 21, 24, 26-30, 32, 42, 44, 59, 66, 84, 85, 91, 95, 96, 101, 103, 106, 107, 117, 138, 139, 143, 149, 163, 166, 171, 174, 179, 181, 183, 189, 193, 204, 207, 214, 215, 222, 228, 252-254, 255, 272, 274, 277, 289, 303, 308, 315, 319].

В то же время нет единой точки зрения на значение ряда цитокинов, например, фактора некроза опухоли (ФНО)- α и ИЛ-6 при различных клинических формах и стадиях АтД. Имеющиеся в литературе данные о содержании различных цитокинов в сыворотке крови больных достаточно противоречивы [15, 21, 28, 42, 44, 46, 53, 59, 66, 80, 85, 101, 103, 166, 179, 207, 214, 215, 224, 315].

Проведенными ранее исследованиями показано, что активность Т-лимфоцитов коррелирует с тяжестью течения АтД. При гистологическом исследовании клеточного инфильтрата обнаруживали CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты с CD4/CD8 сходным соотношением клеток как в коже, так и в периферической крови, с доминированием CD4⁺ лимфоцитов. При этом количество CD8⁺ Т-супрессоров было снижено. Выраженность дисбаланса между CD4⁺ и CD8⁺ клетками коррелировала с тяжестью течения АтД, которое напрямую связывают с пролиферацией CD4⁺ клеток [21, 26, 27, 66, 91, 111, 189, 193, 215, 219, 224, 237, 247, 274].

В активации Т-лимфоцитов могут участвовать различные аллергены: пищевые, аэроаллергены, суперантигены и аутоаллергены. Аллергенспецифический Т-клеточный ответ может быть получен и при воздействии на Т-лимфоциты бактериями [12, 18, 27, 32, 95, 111, 138, 163, 170, 181, 186, 196, 201, 228, 247, 264, 269, 272, 283, 291, 296, 299, 300, 318].

Считается, что основным фактором, влияющим на развитие АтД и прогрессирование заболевания, может быть несостоятельность кожного барьера и инфицирование вследствие этого пораженной кожи *S.aureus* [4, 13, 16, 21, 30, 57, 65, 91, 111, 116, 123, 143, 191, 196, 204, 243]. Обсуждается роль дрожжеподобных грибков рода *Malassezia* в патогенезе АтД [13, 16, 21, 27, 30, 65, 74, 106, 196]. Описано влияние микробной биопленки на *S.aureus* и течение АтД [16, 21, 57, 74]. Биопленка определяется как структурное образование микроорганизмов,

сцепленных вместе и прикрепленных к поверхности, инкапсулированных в защитный экзополисахаридный матрикс, который они сами синтезируют. Особенная организация колоний бактерий позволяет им взаимодействовать между собой, защищаясь от внешних агрессий [16, 74, 187, 243].

S.aureus обсеменяет поврежденную атопическую кожу и образует биопленку. Было показано, что у пациентов с АтД биопленка *S.aureus* присутствует в воронке экзокринных потовых желез, что приводит к их обструкции [21, 74]. Кроме того, наличие данной пленки может быть причиной нечувствительности к системным антибиотикам и местной активации врожденного иммунитета с продуцированием провоспалительных цитокинов (ФНО- α и др.) [21, 57, 74, 166, 187, 191].

Врожденный иммунитет и способность поврежденной кожи регенерировать являются необходимыми факторами защиты от нарушений, происходящих в коже при АтД [74, 179, 189, 220].

Врожденный иммунитет – это первая линия защиты против инфекционных агентов или патогенов, является быстрым и неспецифическим ответом, который позволяет микробиому сохранять баланс, ограничивает проникновение патогенных микроорганизмов [21, 74, 220].

Распознавание микроорганизмов иммунокомпетентными клетками приводит к запуску воспалительного ответа с вовлечением в процесс Toll-подобных рецепторов (TLR), которые, в свою очередь, влияют на секрецию цитокинов клетками периферической крови [26, 44, 78, 116, 195].

Доказанное снижение функции TLRs при АтД может способствовать повышению чувствительности к бактериальной инфекции, распространению высыпаний и влиять на патогенез заболевания [44, 74, 78, 116].

Было показано, что перераспределение соотношений числа и разнообразия бактерий нормофлоры, формирующих микробиом кожи, с преобладанием *S.aureus* ведет к поддержанию иммунного воспаления, снижению чувствительности клеток иммунной системы к воздействию гормонов с развитием стероидрезистентности [21, 27, 110, 111, 116, 187, 199].

К факторам, способствующим повышению колонизации микроорганизмами кожи больных АтД, относят снижение барьерной функции кожи, связанное с нарушением сальной и потовой секреции, снижение уровня секреторного IgA на поверхности кожи, влияние провоспалительных цитокинов, действующих как адгезины для стафилококков. Установлена роль в повышении связывания стафилококков с кожей провоспалительных цитокинов, ИЛ-4 и -13, защелачивания кожи [8, 15, 16, 21, 27, 44, 57, 111, 123, 163, 189].

При АтД 70% пораженной кожи и 39% видимо здоровой кожи колонизированы *S.aureus*, что отрицательно сказывается на тяжести заболевания [12, 16, 27, 30, 56, 65, 74, 81, 96, 115, 123, 187, 190, 191].

У нелеченных пациентов количество *S.aureus* резко возрастает при обострениях [4, 21, 65, 74, 81, 191, 199].

Стафилококки выделяют 18 иммунологически различных типов энтеротоксинов. По данным литературы, основную роль при АтД отводят стафилококковым энтеротоксинам А, В и ТСТШ-1 (токсин синдрома токсического шока-1). Тяжесть течения АтД ассоциируют со способностью стафилококка продуцировать ТСТШ-1 и СЭВ (стафилококковый энтеротоксин В). Известно, что суперантигены могут индуцировать кортикостероидрезистентность, снижающую эффективность проводимой наружной терапии [4, 16, 44, 49, 111, 116, 187, 244].

Большое число исследований последних лет доказало способность бактериальных суперантигенов вызывать обострение АтД и поддерживать аллергическое воспаление. Найдены специфические IgE антитела к бактериальным энтеротоксинам, обладающие свойствами суперантигенов и способные стимулировать пролиферацию Т-клеток и макрофагов, являясь по своей природе протеинами с молекулярной массой 24-30кД, достаточной, чтобы выступать в качестве аллергенов. К энтеротоксинам, способным индуцировать продукцию специфических к ним IgE, относятся энтеротоксины А, В и С, эксфолиативный токсин и ТСТШ-1 [16, 44, 56, 106, 111, 116, 187, 244].

Исследования последних лет доказывают участие в подавлении роста *S.aureus* коагулазонегативных штаммов бактерий. Так, было обнаружено, что коагулазонегативные штаммы стафилококка, включая эпидермальный стафилококк и стафилококк хоминис, выделяют ранее не известный антимикробный пептид (AMPs). Этот белок обладает способностью селективно и направленно подавлять *S.aureus* [21, 111].

У пациентов с АД, особенно у детей с его тяжелым, экссудативным течением, наблюдается высокий уровень колонизации пораженной кожи *S.aureus*, выявлено увеличение частоты обнаружения у него токсинпродуцирующих свойств при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания и вытеснение при хронизации патологического процесса золотистым стафилококком эпидермального стафилококка и других коагулазонегативных штаммов [16, 81, 111, 115, 116, 187, 191, 199, 200].

Сравнительно недавно в качестве ключевых факторов в патогенезе АД стали рассматривать и снижение синтеза антимикробных пептидов (АМП), таких как кателицидин и β -дефензины, которые являются химической составляющей эпидермального врожденного барьера [4, 21, 26, 27, 44, 56, 116, 163, 166, 190, 220].

АМП концентрируются в роговом слое и вырабатываются кератиноцитами в ответ на воспалительный стимул, механическое повреждение кожи или на активацию распознающих рецепторов системы врожденного иммунитета (TLR) элементами бактерий, грибов, вирусов и простейших при первом контакте, без предварительной презентации антигена. В основе механизма действия АМП лежит разрушение целостности липидного слоя бактериальной клеточной мембраны. Было доказано, что ключевая роль в экспрессии АМП принадлежит витамину D. Помимо влияния этого витамина практически на все механизмы врожденного и приобретенного иммунитета, был обнаружен также в промоторной области гена кателицидина элемент ответа на витамин D (VDRE) [43, 52, 54, 104, 164, 166, 194, 205, 240].

Последние исследования показывали, что при D-витаминной недостаточности АД характеризуется более тяжелым течением; наблюдается высокая специфическая сенсibilизация к *S.aureus* [43, 54, 97, 104, 110, 122, 160, 164, 165, 173, 194, 204, 205, 216, 265].

Дефект, связанный с дефицитом АМП, связан не только с высокой колонизацией кожи *S.aureus*, но и отсутствием защиты против вирусной и грибковой инфекций. Стафилококковый α -токсин может играть роль в инфицировании организма вирусом простого герпеса с развитием герпетической экземы Капоши [21, 44, 111, 163, 178].

У 28-35% больных АД установлена микотическая сенсibilизация к плесневым и дрожжевым грибкам (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Candida*, *Penicillium*, *Cladosporium*), которые в норме колонизируют кожу, с развитием аллергических реакций немедленного или немедленно-замедленного типа [13, 21, 27, 30, 32, 44, 58, 65, 96, 123, 166, 199].

Ранее было показано, что аллергены могут проникать также через поврежденные энтероциты органов пищеварения вследствие неполноценного расщепления компонентов пищи, особенно белков, и тем самым способствовать сенсibilизации организма к трофоаллергенам [3, 11, 12, 20, 22, 27, 32, 40, 87, 105, 111, 119, 174, 175, 191, 249, 256, 259, 268, 272, 273, 290, 291, 296, 299, 300, 302, 304, 305, 307, 308, 313, 314, 318, 320]. Поглощение их дендритными клетками слизистой оболочки пищеварительного тракта с последующим «запуском» сенсibilизации организма возможно у детей первых лет жизни, дошкольного и младшего школьного возраста [10, 11, 21, 32, 72, 87, 111, 138, 152, 175, 234, 248, 260, 263, 267, 269, 286, 292, 295-297, 304, 305, 307, 308, 312, 321].

Связь АД с заболеваниями органов пищеварения, в том числе ферментопатиями, отмечают многие исследователи [3, 4, 11-13, 20, 27, 30, 39, 40, 48, 59, 68, 72, 105, 120, 124, 129, 134, 137, 148, 155, 156, 168, 170, 174, 175, 181, 191, 196-198, 204, 229, 231, 233, 248, 267, 292, 302, 311, 320].

Среди ферментопатий при АД значительную роль играют: целиакия, дисахаридазная недостаточность (лактазная недостаточность, сахарозно-

изомальтазная недостаточность), нарушение транспортных средств энтероцита (глюкозо-галактозная мальабсорбция) и др. [3, 45, 48, 68, 119, 133, 144, 156, 175, 188, 197, 198, 210, 229, 231, 234, 245, 267, 280, 287, 311, 314, 321].

Ранее проведенными исследованиями было показано, что ЛН является одним из главных факторов риска развития АтД у детей до года (76,3%) [48, 136, 145, 308].

O.Rudzeviciene et al. при обследовании 144 детей в возрасте от 1,5 до 24 месяцев с АтД лактазную недостаточность выявили у 40,9% пациентов [119].

В одном из исследований было показано, что у 95,5% детей с подозрением на ЛН были выявлены симптомы АтД с первых месяцев жизни. Проведенное генетическое исследование показало, что все дети с генотипом С/С и 90% с генотипом С/Т имели признаки АтД. Обострения кожного процесса были при нарушениях безлактозной диеты или приеме медикаментов, в состав которых входил молочный сахар [162, 304, 320].

Нарушения со стороны органов пищеварения выявлены у 94% детей в возрасте от 3 до 16 лет с аллергическими заболеваниями кожи [10, 40, 22, 105, 119, 157, 170, 290, 297]. До 40% взрослых больных со средней и тяжелой формой АтД имели пищевую аллергию или пищевую непереносимость [6, 21, 40, 132, 168, 181, 263, 269, 280, 292, 305, 313].

Отсутствие ожидаемого результата лечения приводит к необоснованно длительному назначению топических глюкокортикоидных препаратов, а иногда и системных глюкокортикостероидов с риском развития осложнений.

1.2. Лактозная непереносимость и ее значение в развитии дерматозов

Снижение активности кишечного фермента лактазы (ЕС 3.2.1.23) приводит к невозможности расщепления и, соответственно, усвоения молочного сахара – лактозы. Врожденный дефицит лактазы (первичная алактазия, МІМ 223000) – жизнеугрожающее состояние новорожденного, передается по аутосомно-

рецессивному типу, встречается с частотой 1:60000, обусловлено мутациями в кодирующей части гена лактазы. Ген лактазы расположен в локусе 2q21 и альтернативно определяется как лактаз-флорезингидралаза [7, 41, 45, 61, 76, 133, 162, 172, 185, 293].

Снижение активности лактазы у взрослых (первичная гиполактазия) также генетически обусловлена (MIM223100), но с известными оговорками рассматривается как вариант нормы, так как не является жизнеугрожающей. Ее следует отличать от вторичной гиполактазии – снижения активности кишечных ферментов в результате перенесенных заболеваний. Сроки манифестации первичной гиполактазии (от 5-6 лет до 20-21 года) и ее выраженность различаются у индивидуумов различной этнической принадлежности. Первичная гиполактазия и, соответственно, способность утилизировать лактозу полностью коррелируют с полиморфизмом (C>T) в позиции 13910 гена лактазы (LCT). Полиморфизм расположен выше точки начала транскрипции гена, т.е. в регуляторном участке гена лактазы. У взрослых T-аллель локуса C/T-13910 определяет на порядок более высокий уровень синтеза мРНК (78-98% от всего количества мРНК гена LCT), чем C-аллель (2-22%). Генотип C/C-13910 соответствует практически полному отсутствию лактазы. Генотип C/T-13910 ассоциируется со снижением уровня лактазы, тем не менее достаточным для нормальной дигестии. Генотип T/T-13910 свидетельствует о высокой активности фермента [7, 45, 51, 61, 75, 76, 126, 127, 136, 146, 159, 162, 172, 177, 229, 232, 316].

Первичная гиполактазия может быть причиной рецидивирующих болей в животе, вздутия кишечника, головных болей, анемии. Однако дефицит лактазы не сводится только к вышеперечисленным симптомам. Неспособность утилизировать молочный сахар приводит к мукозиту, неспецифическому воспалению стенки кишечника. Это проявляется гиперплазией бокаловидных клеток, инфильтрацией собственной пластинки полиморфноядерными клетками, дезинтеграцией слизистой оболочки и мышечного слоя [1, 6, 7, 41, 45, 70, 92, 99, 113, 133, 141, 159, 169, 172, 176, 202, 229, 230, 234, 235, 276, 287, 293, 312, 314, 316].

Внимание исследователей привлекает т.н. слизисто-ассоциированная лимфоидная ткань, наиболее полно представленная в кишечнике. Воспаление облегчает сенсibilизацию лимфоцитов в ней с последующим развитием аллергических реакций в слизистой оболочке других органов, в т.ч. в коже, т.к. Т- и В-лимфоциты, исходящие из слизисто-ассоциированной ткани кишечника, фиксируются в других барьерных тканях. Это положение делает понятным развитие «атопического марша» [1, 20, 22, 172, 177, 259, 280, 286, 290, 294, 296, 298, 299, 304, 314].

ЛН является самой частой причиной синдрома нарушенного энтерального всасывания, что является одним из факторов риска развития АтД. По литературным данным, в Европе около 50% взрослого населения не переносят молоко [7, 35, 50, 51, 70, 75, 98, 146, 229, 280, 281, 286, 287, 312, 316].

АтД наиболее часто манифестирует в раннем детстве после введения прикорма или перевода ребенка на искусственное кормление [12, 23, 32, 63, 86, 87, 91, 144, 176, 191, 204, 239, 257, 258, 267, 275, 283, 285, 295, 299, 300, 305, 306, 310, 311].

Аллергизирующая активность углеводов, а именно лактозы, провоцирует длительное аллергическое воспаление, приводящее к развитию вторичной лактазной недостаточности, имеющей стойкий характер [1, 2, 35, 51, 75, 86, 92, 100, 127, 133, 235, 286, 297, 299].

Рядом исследований доказано, что фактором риска при АтД часто является нарушение микробиоценоза кишечника, которое нередко сопровождает ЛН. Нарушение ферментации лактозы способствует развитию углеводного дисбаланса, увеличению колонизации кожи *S.aureus*– одним из пусковых и поддерживающих факторов АтД. Стафилококки и продукты их обмена, в свою очередь, увеличивают проницаемость слизистой оболочки кишечника, усиливают освобождение медиаторов аллергии, утяжеляя течение дерматоза [1, 35, 51, 72, 86, 89, 100, 120, 127, 134, 136, 137, 144, 176, 192, 203, 204, 210, 316].

Одной из причин вторичной лактазной недостаточности у детей считают ротавирусную инфекцию. Под действием ротавирусов серьезно страдает

тонкокишечный эпителий, к которому возбудитель имеет тропизм: происходит уплощение клеток, слизистая оболочка становится отечной, нарушаются секреция и всасывание. Многофакторный анализ различных клинических исследований показал связь между частотой встречаемости АтД, лактазной недостаточностью и дисбиотическими нарушениями в кишечном биотопе [2, 3, 51, 68, 89, 100, 102, 121, 125, 127, 235, 245].

В ряде исследований показано, что в первом и втором возрастных периодах АтД наибольшую прогностическую ценность и относительный риск имеют нарушения функции пищеварительной системы и алиментарные факторы. В первом возрастном периоде среди факторов риска наибольшую прогностическую ценность имеют лактазная недостаточность (76,27%), изменения кишечной микрофлоры (53,65%), реактивные изменения поджелудочной железы (60,52%). Отмечается связь более тяжелого течения АтД в первом периоде с лактазной недостаточностью/ЛН и дисбактериозом/дисбиозом кишечника [3, 48, 86, 109, 120, 134, 137, 157, 192, 232, 305].

Многие авторы указывают на различную частоту встречаемости ЛН у пациентов с АтД – от 37,1% до 100% [1, 45, 48, 68, 86].

Генетическим исследованием у детей Донецкого региона с клиническими признаками первичной ЛН установлен генотип С/С у 48,9% человек, что в среднем в 2-3 раза чаще, чем в Украине [45, 162].

Частота генотипа С/С среди детей с атопическими заболеваниями значительно больше, чем в целом в популяции [1, 48, 162, 172].

Определение лактазной недостаточности имеет большое значение для корректирующей диетотерапии [3, 41, 45, 50, 51, 61, 68, 86, 99, 133, 147, 159, 185, 229, 232, 266, 286, 317].

Детям, больным АтД, определение лактазной недостаточности целесообразно проводить параллельно с исследованием дисбиотических нарушений в кишечнике. Подобная тактика поможет дифференцировать причины мальабсорбции лактозы и назначить соответствующее лечение детям с адекватной

коррекцией дисбиотических нарушений [3, 41, 45, 68, 70, 86, 120, 127, 133, 136, 137, 147, 157, 184, 266, 276].

Несмотря на клиническую значимость проблемы ЛН, лишь немногочисленные работы посвящены изучению особенностей клиники и течения АтД у лиц с первичной и вторичной ЛН. В то же время только коррекция пищевого поведения с учетом выявленных изменений может существенно повысить эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий при АтД.

1.3. Современные тенденции лечения атопического дерматита и предупреждения развития «атопического марша»

В настоящее время опубликовано множество работ по терапевтическим подходам, позволяющим контролировать течение заболевания у больных АтД. Было показано, что у пациентов с легкими формами заболевания достаточной может быть лишь топическая терапия. Однако пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением АтД этого лечения недостаточно.

Всем больным АтД вне зависимости от тяжести, распространенности, остроты кожного процесса, наличия или отсутствия осложнений рекомендуют увлажняющие и смягчающие средства с целью базового ухода за кожей (эмолиенты) [12, 14-17, 19, 21, 24, 27, 28, 30, 44, 48, 74, 82, 88, 96, 117, 130, 131, 139, 163, 171, 183, 191, 208, 212, 221, 223, 236, 241, 243, 262, 270, 322]. Поскольку у больных АтД имеется дефект гена филаггрина, обуславливающий нарушение барьерных функций кожи, увлажнение уменьшает степень выраженности симптомов АтД и тяжесть течения заболевания, снижает потребность в медикаментозной терапии [14, 19, 21, 30, 44, 55, 74, 108, 171, 191, 204, 222, 242, 254, 322].

В составе эмульгентов могут быть увлажняющие активные ингредиенты (линолевая кислота, глицерин, масло Каритэ и др.); антиоксиданты (биофлавоноиды, витамины С, Е); вещества, ускоряющие процессы регенерации

кожи (экстракт алоэ, аллантоин); противовоспалительные (α -бисаболол и др.) [4, 12, 30, 48, 74, 96, 110, 140, 191, 212, 241, 243].

При ограниченном поражении кожи, при легком и среднетяжелом течении АтД при обострениях болезни назначают преимущественно наружную терапию: топические глюкокортикостероиды (ТГКС) сильной или умеренной степени активности и/или ТИК, не исключая базовую терапию эмолиентами [14, 15, 17, 19, 21, 24, 30, 44, 69, 74, 82, 96, 117, 128, 131, 143, 161, 163, 183, 208, 221-223, 227, 254, 262, 270, 282, 322].

Согласно всем клиническим рекомендациям первой линии и «золотым стандартом» терапии обострений АтД являются ТГКС. Мощный противовоспалительный, иммуносупрессивный и антипролиферативный эффект ТГКС обуславливает эффективность данного класса лекарственных препаратов у большинства больных с АтД [12, 14, 15, 17, 19, 25, 27, 28, 30, 55, 82, 88, 96, 106, 108, 117, 130, 138, 139, 143, 155, 161, 171, 182, 183, 193, 212, 223, 236, 246, 322].

В то же время показано, что длительное применение ТГКС оказывает выраженное отрицательное влияние на морфофункциональные характеристики эпидермального барьера. Активность модифицированных синтетических ТГКС во много раз превышает активность глюкокортикостероидов, синтезируемых в организме человека, а потому и их воздействие на эпидермальный барьер может быть гораздо более разрушительным. В частности, было продемонстрировано, что даже кратковременный курс сильных ТГКС приводит к замедлению регенерации эпидермиса, изменению качественного и количественного состава липидных фракций эпидермиса, уменьшению толщины рогового слоя, размера клеток зернистого слоя, числа капилляров и глубины их залегания в дерме, истончению дермы [24, 25, 36, 108, 117, 143, 171, 183, 204, 212, 246].

В результате происходит замыкание «порочного круга» – усугубление повреждения эпидермального барьера приводит к усилению трансэпидермальной потери воды, сухости кожи, что облегчает проникновение внешних триггеров (аллергенов, раздражителей, инфекционных агентов и т.д.) в глубокие слои кожи и является фактором риска более частых обострений [19, 108, 143].

Решением проблемы является переход с ТГКС, после уменьшения первичной остроты процесса, на другой класс наружных противовоспалительных препаратов – ТИК. В многочисленных клинических исследованиях было продемонстрировано, что наиболее активный представитель данного класса – топический такролимус, по клинической эффективности при лечении АтД сопоставим с сильными ТГКС и превосходит ТГКС слабой и умеренной активности, при этом оказывая положительный эффект на параметры эпидермального барьера, что отличает его от ТГКС [14, 19, 21, 24, 25, 27, 28, 30, 69, 108, 143, 171, 183, 212, 236, 246, 262, 322].

Основным показанием для применения топического такролимуса в дерматологии является АтД средней и тяжелой степени [17, 21, 24, 27, 28, 88, 96, 117, 138, 139, 143, 163, 171, 215, 221, 223, 227].

Принято считать, что отмечаемый при АтД эффект топического такролимуса объясняется ингибированием активации Т-клеток, что приводит к уменьшению уровня IgE, увеличению в очагах поражения экспрессии рецепторов ИЛ-10 [4, 21, 25, 117, 143, 171, 183, 204, 227, 246].

Высокий уровень безопасности и высокая клиническая эффективность топического такролимуса при АтД, без риска развития атрофии кожи и других побочных эффектов показаны во многих исследованиях [25, 108, 171, 204, 227, 246].

Топический такролимус рекомендован для проведения проактивной терапии в режиме 2 раза в неделю в течение длительного времени, что снижает вероятность обострения заболевания. При использовании проактивной терапии с применением такролимуса возрастает количество пациентов в стадии ремиссии, увеличивается ее длительность (в 9 раз у взрослых пациентов и в 6 раз - у детей), сокращаются сроки лечения обострений [15, 21, 24, 25, 27, 28, 96, 108, 131, 138, 139, 171, 221, 227, 236, 246, 254, 262, 322].

При среднетяжелом и тяжелом течении АтД, помимо наружных препаратов, назначают системную медикаментозную терапию и/или фототерапию [15, 17, 24, 27, 67, 96, 142, 163, 183, 221, 223, 226, 236, 282, 322].

Высокую терапевтическую эффективность имеет фототерапия UVB-лучами спектра 311нм (узкополосная), которая у больных с АтД со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания увеличивает длительность времени ремиссии примерно на 4-5 месяцев [4, 15, 21, 24, 27, 96, 135, 211, 226, 262, 282, 322].

Установлено ингибирующее действие UVB фототерапии на характерную для АтД воспалительную реакцию, реализуемую в коже Th2- и T22-лимфоцитами. В результате не только уменьшаются клинические проявления заболевания, но и снижается интенсивность зуда, улучшается качество жизни [67, 124, 135, 140, 282, 322].

По результатам многочисленных и многолетних клинических наблюдений за больными АтД ни у одного из них клинически или гистологически не было обнаружено какого-либо малигнизующего, деструктивного воздействия UVB фототерапии [4, 140, 226, 282].

В качестве системного лечения могут назначаться системные глюкокортикостероидные препараты коротким курсом [15, 17, 19, 21, 27, 96, 151, 163, 222].

В рекомендациях Российской Федерации и Американской академии дерматологии (American Academy of Dermatology) в качестве методов системной супрессивной терапии среднетяжелых и тяжелых форм АтД применяют циклоспорин, метотрексат, азатиоприн, микофенолат мофетил. По данным Rokevich E. и соавт. (2014), в качестве системной терапии тяжелых форм АтД препаратом выбора первой линии является циклоспорин, второй – азатиоприн, третьей линии – метотрексат. Такой вывод сделан на основании систематического обзора 34 рандомизированных клинических исследований с общим участием 1653 больных АтД [17, 21, 24, 26, 27, 96, 110, 112, 138, 163, 204, 221, 223, 254, 282].

Несмотря на то, что существующие методы системной терапии относятся к достаточно эффективным, у ряда больных отмечается отсутствие эффекта или его снижение, наряду с появлением серьезных побочных эффектов, обусловленных токсическим влиянием препаратов на различные органы и системы больного. Это побуждает к поиску новых методов лечения, позволяющих добиться

положительного результата у больных тяжелыми, торпидно протекающими формами АтД посредством точно направленного воздействия на отдельные звенья иммунопатогенеза. К подобного рода средствам относятся генно-инженерные или биологические препараты. В настоящее время активно проводятся исследования относительно эффективности омализумаба, ритуксимаба и др. в лечении АтД [21, 26, 27, 128, 163, 215, 270, 277, 303].

Проведенные клинические испытания продемонстрировали эффективность и безопасность применения в терапии АтД дупилумаба. Дупилумаб – препарат полностью человеческих антител, направленный против субъединицы α -рецептора ИЛ-4R α . В настоящее время дупилумаб – единственный препарат в мире, одобренный для лечения среднетяжелых и тяжелых форм АтД у взрослых [21, 26, 27, 96, 128, 138, 163, 221, 254, 261, 270, 277, 289, 303].

В последние годы было отмечено, что в поддержании барьерного гомеостаза участвует витамин D, который усиливает экспрессию белков эпидермальной дифференцировки (филаггрина, инволюкрина и лорикрина), повышает содержание липидов эпидермиса и оказывает, в зависимости от его концентрации, стимулирующее либо подавляющее действие на рост кератиноцитов [54, 122, 240, 251].

Обладая потенциальным антимикробным и противовоспалительным эффектом, активная форма витамина D в организме (кальцитриол или D-гормон) уменьшает чувствительность барьерных тканей к бактериальным и грибковым агентам у пациентов с АтД [54, 122, 194, 240]. Реализует этот эффект витамин D посредством подавления приобретенного иммунитета, стимуляции синтеза АМП и противовоспалительных цитокинов, ингибируя синтез провоспалительных цитокинов [52, 104, 165, 194, 240].

В ряде исследований было показано, что комплексная терапия АтД с использованием витамина D при выявленном его недостатке или дефиците способствовала снижению средних значений индекса SCORAD на 94%, более быстрому достижению клинической ремиссии и большей ее продолжительности [54, 122, 164, 265].

Таким образом, несмотря на изученность патогенеза АД, персонифицированные триггерные факторы дебюта и/или рецидивирования дерматоза достаточно многочисленны и разнообразны, что существенно влияет на эффективность разработанных стандартов и протоколов лечения, которые далеко не всегда приводят к достижению планируемого результата. Терапевтические воздействия требуют не только персонифицированного подхода с учетом соматического статуса пациента, но и этапного ведения больных с учетом имеющихся ферментопатий (ЛН), насыщенности витаминами, обеспечивающими барьерные свойства кожи, высокого риска поливалентной сенсibilизации. Одним из способов решения этой проблемы может быть разработка программ лечения и реабилитации с использованием немедикаментозных способов болезнь-модифицирующей терапии, в т.ч. коррекции пищевого поведения, фототерапии и др., в связи с чем и выполнено представленное исследование.

Результаты данного раздела опубликованы в:

1. Боряк, С. А. Особенности течения атопического дерматита на современном этапе и риски формирования тяжелых форм дерматоза [Текст] / С. А. Боряк // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2018. – № 2 (20). – С. 12–16.
2. Проценко, Т. В. Возможности контроля течения атопического дерматита. [Текст] / Т. В. Проценко, С. А. Боряк // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2019. – № 2 (24). – С. 42–45.
3. Показатели интерлейкина-4 у больных атопическим дерматитом в лактозной непереносимостью [Текст] / Т. В. Проценко, С. А. Боряк, А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2019. – № 4 (26). – С. 24–29.
4. Боряк, С. А. Опыт лечения атопического дерматита у больных с лактозной непереносимостью [Текст] / С. А. Боряк // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2020. – № 1 (27). – С. 46–50.

5. Особенности психогенного дистресса у больных хроническими дерматозами, проживающих в зоне боевых действий [Текст] / Т. В. Проценко, О. А. Проценко, Е. В. Киосева, А. С. Черновол, С. А. Боряк, А. Н. Провизион, Ал. С. Горбенко, А. Г. Заблоцкая, А. С. Горбенко // Медицина военного времени. Донбасс 2014-2015 : материалы международной научно-практической конференции. – Донецк, 2015. – С. 181.

6. Особенности клиники и течения хронических рецидивирующих дерматозов у лиц, проживающих в районе боевых действий [Текст] / Т. В. Проценко, О. А. Проценко, А. С. Черновол, С. А. Боряк, А. Н. Провизион, Ал. С. Горбенко, А. Г. Заблоцкая, А. С. Горбенко // Медицина военного времени. Донбасс 2014-2015 : материалы международной научно-практической конференции. – Донецк, 2015. – С. 182.

7. Боряк, С. А. Клиническая и эстетическая значимость дефицита витамина D в дерматологии [Текст] / С. А. Боряк // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2020. – № 2 (28). – С. 105.

8. Боряк, С. А. Эволюция фототерапии хронических дерматозов (обзор литературы) [Текст] / С. А. Боряк // Торсуевские чтения : сборник научно-практических работ. – Донецк, 2016. – Вып. 13. – С. 58–66.

9. Боряк, С. А. Способ лечения атопического дерматита у больных с лактозной непереносимостью [Текст] / С. А. Боряк // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2019. – № 4 (26). – С. 87–88.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования. Критерии включения и исключения

Для достижения цели и задач исследования работа выполнялась в 3 этапа.

На первом этапе были изучены клинико-эпидемиологические особенности АтД у 230 больных в возрасте от 1 месяца до 78 лет, обратившихся в Республиканский (до 2015г. – областной) клинический дерматовенерологический диспансер г.Донецка в 2013-2018гг. (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Распределение больных АтД по полу и возрасту

Возрастная категория	Мужчины абс/%	Женщины абс/%	Всего абс/%
До 2 лет	25/10,9	16/6,9	41/17,8
2 года-13 лет	47/20,4	48/20,9	95/41,3
Старше 13 лет	23/10,0	71/30,9	94/40,9
Всего абс/%	95/41,3	135/58,7	230/100

В наших наблюдениях преобладали больные старше 2 лет – 189 (82,2%) человек. Больных до 2 лет было 41 (17,8%) человек. При гендерном анализе обращало внимание преобладание среди больных женщин: 135 (58,7%) человек, при этом в возрастной группе старше 13 лет женщин было в 3 раза больше, чем мужчин – 71 (30,9%) и 23 (10,0%) соответственно. В возрастной группе от 2 до 13 лет соотношение мужчин и женщин было приблизительно одинаковым – 47(20,4%) и 48 (20,9%) больных соответственно. В возрасте до 2 лет несколько больше было мужчин, чем женщин – 25 (10,9%) и 16 (6,9%) больных соответственно.

На втором этапе (2018-2019гг.) 115 (50%) больных АтД были обследованы на ЛН, и проведен сравнительный анализ клинико-эпидемиологических особенностей АтД у больных в зависимости от возраста, наличия и типа ЛН (первичной – ЛН С/С, вторичной – ЛН С/Т, отсутствие непереносимости – ЛН Т/Т). В сравниваемых группах сопоставляли особенности анамнеза, клинической картины, дерматологического индекса SCORAD, результатов общеклинических, клинико-лабораторных и клинико-инструментальных обследований, в т.ч. были проведены сравнительные клинико-иммунологические и дерматоскопические исследования у 20 больных АтД с ЛН и 20 больных АтД без ЛН.

На третьем этапе (с 2018г.) с учетом выявленных особенностей был обоснован, разработан и внедрен в практику комплексный метод лечения больных АтД с ЛН с применением безлактозного пробиотика, узкополосной фототерапии 311нм, витамина D, проактивной терапии с ТИК и коррекции пищевого поведения. Для оценки эффективности разработанного комплексного метода лечения больные АтД с ЛН методом случайной выборки были разделены на две терапевтические группы: первая группа – основная (50 человек), пролеченных по разработанному методу; вторая – группа сравнения (50 человек), лечилась традиционно.

Эффективность терапии оценивали по ее переносимости, ближайшим (время регресса высыпаний) и отдаленным (продолжительность ремиссий и число рецидивов) результатам лечения в течение 2-х лет наблюдения.

Критериями включения в исследование были: наличие АтД, наличие ЛН, информированное согласие пациента и/или его родителей на участие в исследовании.

Критериями не включения в исследование были: пациенты с онкологическими, гематологическими, системными инфекционными заболеваниями, несогласие или неготовность выполнять рекомендации врача.

2.2. Общеклинические методы

Клиническое обследование включало сбор и анализ жалоб, анамнеза, лабораторно-инструментальное обследование состояния внутренних органов, клиническую характеристику очагов поражения.

Диагноз АД устанавливали согласно критериям J. M. Hanifin & G. Rajka (1980), степень тяжести дерматоза оценивали по индексу SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis - количественная оценка атопического дерматита) [12, 18, 21, 24, 95, 96, 218, 284, 322].

Выполняли общий клинический анализ крови, анализ крови на содержание глюкозы. Определяли показатели активности ферментов аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз по методу Райтмана и Френкеля, содержание общего билирубина и его фракций – по методу Йендрашека-Грофа, количественное содержание С-реактивного белка в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом [47, 93, 94].

Определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови осуществляли с помощью иммуноферментного метода на анализаторе SUNRISE (TECAN, Австрия) с использованием набора 25-OH Vitamin D ELISA для количественного определения концентрации 25-OH витамина D в сыворотке (EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Lubeck, Германия) [83]. Для информативности полученных данных использовали показатель кратности снижения витамина D (в разы) ниже нижней границы нормы, где 1,0 – нижняя граница нормы содержания витамина D в сыворотке крови, меньше 1,0 – показатель кратности снижения содержания витамина D в сыворотке крови ниже нижней границы нормы, больше 1,0 - показатель содержания витамина D в сыворотке крови выше нижней границы нормы.

2.3. Дерматоскопический метод

Дерматоскопию проводили с помощью дерматоскопа Heine DELTA 20+ (Германия), анализируя следующие ДсП, или паттерны: 1) сосудистый – выраженность эритемы; наличие точечных кровоизлияний как объективного критерия интенсивности зуда, соответственно активности воспалительного процесса; наличие точечных, глыбчатых сосудов различного диаметра, линейных сосудов; 2) роговой – шелушение, отражающее наличие ксероза кожи, чешуйко-корки. Все вышеперечисленные ДсП отражали объективные симптомы дерматоза, а степень их выраженности – выраженность клинических проявлений АтД.

Каждый из этих ДсП градируют по шкале от 0 до 3 баллов, включая промежуточные величины (0,5; 1,5 и 2,5), где 0 – отсутствие признака, 1 – слабо выраженный, 2 – умеренно выраженный, 3 – выраженный (табл. 2.2).

Балльная оценка ДсП при АтД

Признаки	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
<i>Сосудистый:</i>				
- эритема	Отсутствует	Слабая, бледно-розовая, с нечеткими границами	Умеренная, розово-красная	Выраженная, темно- или ярко-красная, может быть элевирующая
- сосуды	Отсутствуют	Немногочисленные точечные, единичные глыбчатые сосуды розово-красного цвета, неравномерно расположенные в очагах поражения	Умеренное количество точечных, глыбчатых сосудов, красного цвета, фокусно расположенных в очаге поражения	Множественные, преимущественно глыбчатые сосуды различного диаметра, ярко-красного цвета, расположенные фокусно или равномерно в очаге поражения
- точечные кровоизлияния	Отсутствуют	Единичные	Умеренное количество	Множественные
<i>Роговой:</i>	Отсутствует	Слабое шелушение, тонкие чешуйки, единичные чешуйко-корки	Умеренное шелушение, мелко- и среднепластинчатое шелушение, небольшое количество чешуйко-корок	Обильное шелушение, крупнопластинчатое, большое количество чешуйко-корок

Эритему в ДсП оценивали по цвету (например, розовая, в отличие от розово-красной) и интенсивности (бледно-розовая, в отличие от темно-красной). Сосуды в ДсП учитывали по их количеству, виду: точечные, глыбчатые сосуды разного диаметра в очаге поражения, их выраженности (цвет), расположению (фокусное, равномерное). Точечные кровоизлияния оценивали по их количеству в очаге поражения. Роговой ДсП оценивали по интенсивности белого и желтоватого цвета, отражающего характер и размеры чешуек и шелушения, количество чешуйко-корок.

Определяли ДсИ по степени выраженности ДсП АтД (в баллах) по разработанной оригинальной формуле:

$$\text{ДсИ АтД} = \frac{C + P + \text{Э} + \text{ТК}}{4} \quad (2.1)$$

где С – сосудистый ДсП, Р – роговой ДсП, Э – выраженность эритемы, ТК – выраженность точечных кровоизлияний. ДсИ от 2,5 до 3,0 баллов соответствовал тяжелой степени выраженности симптомов АтД, ДсИ от 1,5 до 2,49 баллов – средней степени выраженности, ДсИ меньше 1,5 баллов – легкой степени выраженности.

2.4. Молекулярно-генетический метод

Полиморфизм 13910 С/Т гена лактазы (LPH) в сыворотке венозной крови определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме Real-time с использованием анализатора Детектор «ДТ-96» (ДНК-Технология, Россия) и тест-систем ДНК-Технология (Россия). Известно, что полиморфизм -13910 С/Т гена лактазы (LPH) определяет выработку лактазы у взрослых: в норме полиморфизм С связан со снижением синтеза лактазы у взрослых, а мутантный вариант Т – с сохранением высокой лактазной активности у взрослых [68, 75, 172, 185, 316]. Было показано, что гомозиготные носители варианта С не способны к

усвоению лактозы, что может быть причиной развития патологии барьерных тканей организма [1, 41, 68, 172]. Гомозиготные носители варианта Т легко усваивают лактозу и хорошо переносят молочные продукты.

Интерпретация результатов: ЛН С/С – обнаружен полиморфизм, ассоциированный с непереносимостью лактозы, в гомозиготной форме; ЛН С/Т – обнаружен полиморфизм, ассоциированный с непереносимостью лактозы, в гетерозиготной форме; ЛН Т/Т – полиморфизм, ассоциированный с непереносимостью лактозы, не обнаружен.

2.5. Иммунологические методы

Определение концентрации общего IgE в сыворотке крови осуществляли с помощью иммуноферментного метода на анализаторе SUNRISE (TECAN, Австрия) с использованием набора реагентов, предназначенных для количественного определения общего IgE в сыворотке крови человека методом твердофазного иммуноферментного анализа (ООО «Компания Алкор Био», Россия) [93]. Для информативности полученных данных использовали показатель кратности повышения общего IgE (в разы), превышающий верхнюю границу нормы, где 1,0 – верхняя граница нормы содержания общего IgE в сыворотке крови, до 1,0 – показатель содержания общего IgE в сыворотке крови до верхней границы нормы, больше 1,0 - кратность повышения общего IgE, превышающая верхнюю границу нормы.

Обследованы 40 больных АтД, в т.ч. 20 – с ЛН и 20 больных АтД без непереносимости лактозы, имеющих аналогичные значения индекса SCORAD. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц.

У всех обследованных лиц проводили определение уровня ИЛ-4 в сыворотке крови с помощью высокочувствительной иммуноферментной тест-системы производства Bender Medsystems (США) с использованием иммуноферментного анализатора “ChemWell 2910” (США).

Статистический анализ полученных данных проводили по различиям по возрастному ($p=0,263$) и половому ($p=0,414$) составу между исследованными группами. Оценка характера распределений показателей на нормальность была выполнена с использованием критерия W Шапиро-Уилка. Учитывая отличие их от нормального, в расчетах были использованы далее методы непараметрической статистики. Рассчитаны показатели медианы, ошибки медианы, 95% доверительный интервал, минимум, максимум, I и III квартили. Проведены парные сравнения значений ИЛ-4 с использованием W -критерия Вилкоксона. Произведены расчеты показателя ранговой корреляции Кендалла (Tau) ИЛ-4 с индексом SCORAD. Статистически значимыми принимались значения на уровне $p \leq 0,05$.

2.6. Статистические методы

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10.0 (разработчик - StatSoft.Inc).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных ошибок (m), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и минимума и максимума

переменной (min-max).

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Для этого составляли единый ранжированный ряд из обеих сопоставляемых выборок, расставив их элементы по степени нарастания признака и приписав меньшему значению меньший ранг. Затем разделяли единый ранжированный ряд на два, состоящие соответственно из единиц первой и второй выборок, в каждом из которых отдельно подсчитывали сумму рангов. После этого рассчитывали значение U-критерия.

Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Вначале рассчитывалось ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножались суммы рядов и столбцов (маргинальных итогов) с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений.

Значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

С целью установления различия в группах сравнения по отдельным клиническим критериям рассчитывается H-критерий Крускала-Уоллиса (Kruskal-

Wallis test). Данный критерий предназначен для оценки различий одновременно между тремя и более выборками по уровню какого-либо признака и может рассматриваться как непараметрический аналог метода дисперсионного однофакторного анализа для несвязанных выборок.

Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона. При этом для каждого пациента вычислялась величина изменения признака. Все изменения были упорядочены по абсолютной величине (без учета знака). Затем рангам приписывался знак изменения («+» или «-»), для каждого знака ранги суммировались. Выбиралась меньшая сумма рангов (W), которая сравнивалась с критическим значением W-критерия. Если рассчитанное значение W было меньше или равно критическому, делался вывод о наличии статистической значимости различий сравниваемых выборок.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для этого каждому из сравниваемых признаков был сопоставлен их порядковый номер (ранг) по возрастанию или убыванию. Далее для каждой пары сопоставляемых значений была определена разность рангов (d).

Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия. Если рассчитанное значение t было меньше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, делался вывод об отсутствии статистической значимости взаимосвязи. Если больше – то корреляционная связь считалась статистически значимой. Значения коэффициента корреляции r интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока:

Значения коэффициента корреляции r_{xy}	Характеристика тесноты корреляционной связи
менее 0,1	связь отсутствует
0,1-0,3	Слабая
0,3-0,5	Умеренная
0,5-0,7	Заметная
0,7-0,9	Высокая
0,9-0,99	весьма высокая

Результаты проведенных исследований опубликованы в:

1. Способ оценки степени выраженности атопического дерматита с помощью дерматоскопических признаков [Текст] : рационализаторское предложение № 6360 ; ДНР / Т. В. Проценко, С. А. Борjak ; ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. – Заявл. 30.01.2020; одобр. 06.02.2020 - Донецк, 2020. – 5 с.

РАЗДЕЛ 3

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У БОЛЬНЫХ С ЛАКТОЗНОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ

Для достижения цели и задач исследования гендерные и возрастные клиничко-эпидемиологические сопоставления проведены у 230 больных АтД в возрасте от 1 месяца до 78 лет, в т.ч. у 135 (58,7%) женщин и 95 (41,3%) мужчин (табл. 3.1.).

При анализе распределения больных АтД по формам дерматоза в зависимости от пола и возраста установлено, что в наших наблюдениях преобладали пациенты с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией – 97 (42,2%), несколько чаще женщины, чем мужчины – 59 (43,7%) и 38 (40%) соответственно.

Эритематозная и эритематозно-сквамозная формы АтД были у 90 (39,1%) больных, несколько чаще у мужчин, чем у женщин – 45 (47,4%) и 45 (33,3%).

Лихеноидная форма была у 43 (18,7%) больных АтД, у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин – 31 (23%) и 12 (12,6%).

При гендерно-возрастном анализе обращало внимание, что эритематозно-сквамозная форма АтД с лихенификацией чаще была в возрастной группе от 2 до 13 лет – у 46 (48,4%) пациентов, чаще у женщин, чем у мужчин – 27 (28,4%) и 19 (20%). Несколько реже эта форма была в возрастной группе до 2 лет – у 18 (43,9%) больных, у мужчин в 2,5 раза чаще, чем у женщин – 13 (31,7%) и 5 (12,2%) соответственно. У больных старше 13 лет эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией была у 33 (35,1%) больных, у женщин более, чем в 4 раза чаще, чем у мужчин – 27 (28,7%) и 6 (6,4%).

Таблица 3.1

**Распределение больных АтД (n=230) по формам дерматоза,
по возрастным группам и полу**

№ п/п	Клиническая форма	До 2 лет			2 года – 13 лет			Старше 13 лет			Всего больных		
		м n=25 (61%) абс/%	ж n=16 (39%) абс/%	Всего n=41 (17,8%) абс/%	м n=47 (49,5%) абс/%	ж n=48 (50,5%) абс/%	Всего n=95 (41,3%) абс/%	м n=23 (24,5%) абс/%	Ж n=71 (75,5%) абс/%	Всего n=94 (40,9%) абс/%	м n=95 (41,3%) абс/%	ж n=135 (58,7%) абс/%	n=230 (100%) абс/%
1.	Эритематозная, эритематозно- сквамозная	12/ 29,3	11/ 26,8	23/ 56,1	25/26,3	18/ 19,0	43/ 45,3	8/ 8,5	16/ 17,0	24/ 25,5	45/ 47,4	45/ 33,3	90/39,1
2.	Эритематозно- сквамозная с лихенификацией	13/ 31,7	5/ 12,2	18/ 43,9	19/ 20,0	27/ 28,4	46/ 48,4	6/ 6,4	27/ 28,7	33/ 35,1	38/ 40,0	59/ 43,7	97/42,2
3.	Лихеноидная	0/0	0/0	0/0	3/ 3,15	3/ 3,15	6/6,3	9/9,6	28/ 29,8	37/ 39,4	12/ 12,6	31/ 23,0	43/18,7

Эритематозная и эритематозно-сквамозная формы АтД чаще наблюдались в возрастной группе до 2 лет – у 23 (56,1%) больных, несколько чаще у мужчин, чем у женщин – 12 (29,3%) и 11 (26,8%). Несколько реже эта форма АтД была в возрастной группе от 2 до 13 лет – у 43 (45,3%) пациентов, чаще у мужчин, чем у женщин – 25 (26,3%) и 18 (19%) соответственно. В возрастной группе старше 13 лет она была у 24 (25,5%) больных, у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин – 16 (17%) и 8 (8,5%).

Лихеноидную форму АтД чаще наблюдали в возрастной группе старше 13 лет – у 37 (39,4%) больных, у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин – 28 (29,8%) и 9 (9,6%). В возрастной группе от 2 до 13 лет лихеноидная форма была только у 6 (6,3%) больных, одинаково часто у женщин и мужчин – по 3 (3,15%). В возрастной группе до 2 лет лихеноидной формы АтД не было.

При анализе по возрастным группам отмечено, что в группе до 2 лет преобладали эритематозная и эритематозно-сквамозная формы – 23 (56,1%). Эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией была у 18 (43,9%) больных (рис.3.1.). Лихеноидной формы не наблюдалось.

В возрасте от 2 до 13 лет несколько преобладала эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией – у 46 (48,4%) больных, реже были эритематозная и эритематозно-сквамозная формы – у 43 (45,3%) больных. Лихеноидная форма АтД в этой возрастной группе была лишь у 6 (6,3%) пациентов.

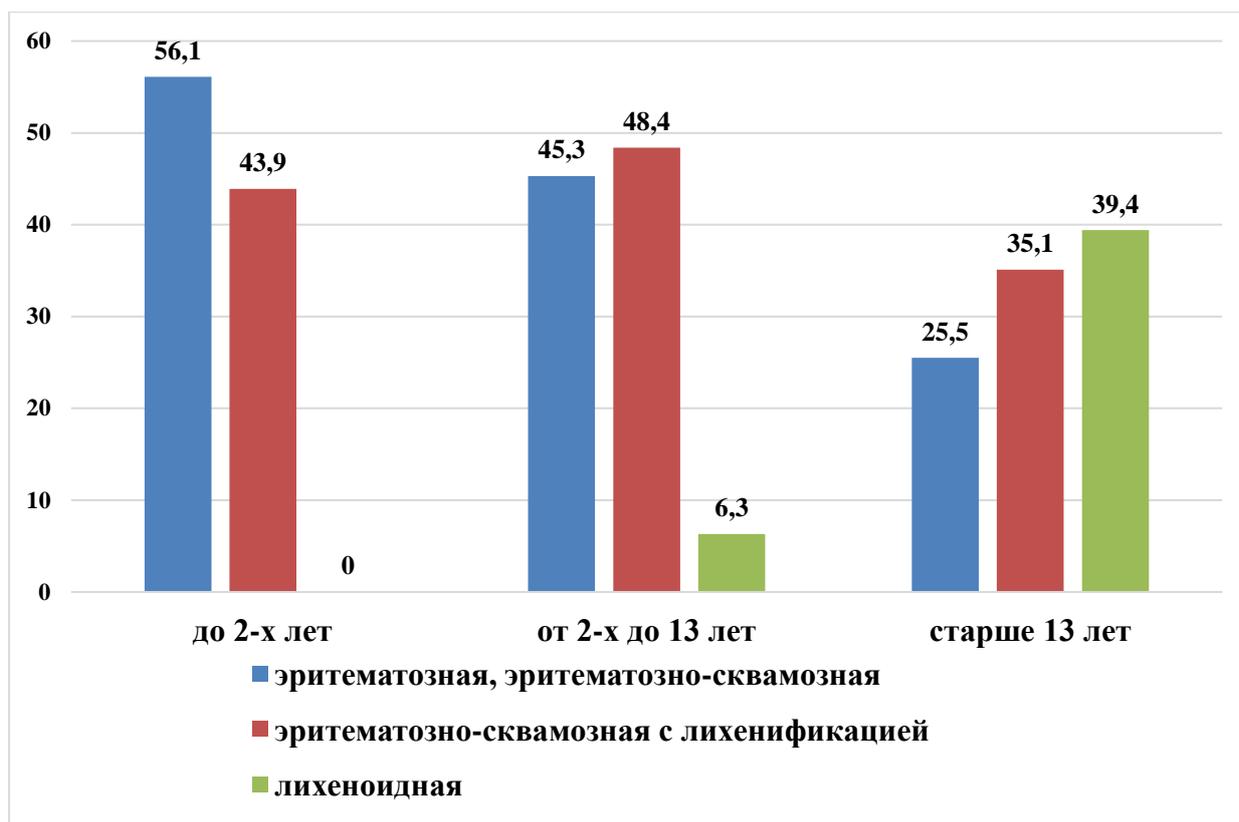


Рисунок 3.1. Клинические формы АтД в зависимости от возраста, %

В возрастной группе больных АтД старше 13 лет преобладала лихеноидная форма дерматоза – у 37 (39,4%). Эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией была у 33 (35,1%) больных. Реже были эритематозная и эритематозно-сквамозная формы – у 24 (25,5%) больных.

Таким образом, по результатам наших исследований можно отметить клинические особенности АтД в зависимости от пола и возраста. Так, у женщин с увеличением возраста АтД протекает более тяжело (с лихенификацией, проявлениями лихеноидной формы), чем у мужчин. В возрастной группе до 2 лет лихеноидная форма АтД не наблюдалась, но эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией была почти у каждого второго – у 18 (45%) больных. В возрастной группе старше 13 лет преобладала лихеноидная форма дерматоза.

Дебют дерматоза в наших наблюдениях в возрасте до 6 месяцев был у 69 (30%) больных, от 6 месяцев до 1 года – у 14 (6,1%), 34 (14,8%) больных отметили дебют АтД в возрасте от 1 года до 3 лет, 6 (2,6%) – в возрасте от 3 до 5 лет, 27 (11,7%) больных отметили начало заболевания в возрасте старше 5 лет (табл. 3.2).

Возраст дебюта АтД

Возраст дебюта	Количество больных, n=230 абс/%
до 6 месяцев	69 / 30,0
от 6 месяцев до 1 года	14 / 6,1
от 1 года до 3 лет	34 / 14,8
от 3 до 5 лет	6 / 2,6
старше 5 лет	27 / 11,7
не смогли указать	80 / 34,8

Примечательно, что большая часть больных АтД – 80 (34,8%) не смогли указать возраст дебюта заболевания.

Длительность заболевания АтД в наших исследованиях варьировала от 1 месяца до 45 лет. Преобладающее число больных болели АтД более 3-х лет – 164 (71,3%), из них 146 (63,5%) пациентов болели более 5 лет. До 1 года болели лишь 36 (15,6%) больных (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Длительность заболевания АтД

Продолжительность дерматоза	Количество больных, n=230 абс/%
до 1 года	36 / 15,6
1-3 года	30 / 13,1
3-5 лет	18 / 7,8
более 5 лет	146 / 63,5

У каждого пятого больного – у 48 (20,9%) заболевание продолжалось от 1 года до 5 лет.

Пищевые факторы были провоцирующими (триггерными) у 45 (19,6%) больных АтД, в т.ч. введение прикорма у 19 (42,2%), искусственное вскармливание – у 7 (15,6%) (табл. 3.4).

Провоцирующие (триггерные) факторы манифестации АтД

Триггерные факторы	Количество больных, n=230 абс/%
Пищевые, в т.ч.	45 / 19,6
- <i>введение прикорма</i>	19 / 42,2
- <i>искусственное вскармливание</i>	7 / 15,6
- <i>пищевые аллергены</i>	19 / 42,2
Раздражители химического или физического характера	8 / 3,5
Лекарственные препараты	15 / 6,5
Психоэмоциональные факторы	4 / 1,7
Инфекционные заболевания	5 / 2,2
Не смогли указать	153 / 66,5

У 15 (6,5%) больных АтД триггерными факторами манифестации дерматоза были лекарственные препараты, у 8 (3,5%) – раздражители химического или физического характера, у 5 (2,2%) – перенесенные инфекционные заболевания, у 4 (1,7%) – психоэмоциональные факторы. Примечательно, что большая часть больных – 153 (66,5%) не могли выделить какого-то одного фактора, приводящего к манифестации заболевания, указывали на возможность нескольких причин.

Наследственный аллергический анамнез удалось уточнить у 61 (26,5%) больного АтД (табл. 3.5).

**Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям
у больных АтД**

Наследственный анамнез	Количество больных, n=61 абс/%
АтД у родственников, в т.ч.	34 / 55,7
- АтД у матери	11 / 32,4
- АтД у отца	5 / 14,7
- АтД у обоих родителей	3 / 8,8
- АтД у других родственников	15 / 44,1
Хроническая рецидивирующая крапивница у родственников	3 / 4,9
Бронхиальная астма у родственников	6 / 9,8
Дыхательная аллергия у родственников	4 / 6,6
Полиноз у родственников	9 / 14,8
Пищевая аллергия у родственников	1 / 1,6
Лекарственная аллергия у родственников	1 / 1,6
Аллергическая реакция на укусы насекомых у родственников	1 / 1,6
Не отягощен	15 / 24,6

Атопический аллергический анамнез был у 34 (55,7%) больных, в т.ч. по материнской линии – у 11 (32,4%), по линии отца – у 5 (14,7%), по линии обоих родителей – у 3 (8,8%). Атопические аллергические заболевания у других близких родственников были у 15 (44,1%) больных АтД.

Отягощенный аллергический анамнез по другим заболеваниям выявлен у 25 (39,3%). У 9 (14,8%) больных АтД у родственников был полиноз. Бронхиальная астма и дыхательная аллергия у родственников была соответственно у 6 (9,8%) и у 4 (6,6%) больных АтД. У 3 (4,9%) больных АтД у родственников была хроническая рецидивирующая крапивница. У 1 (1,6%) больного АтД у родственника была пищевая аллергия, у 1 (1,6%) – лекарственная аллергия у родственника и у 1 (1,6%) – аллергическая реакция на укусы насекомых.

Не удалось уточнить отягощенность по аллергическому анамнезу у 15 (24,6%) больных.

169 (73,5%) больных АтД не знали о наличии или отсутствии аллергических заболеваний у родственников.

У 4 (6,6%) больных АтД у родственников был псориаз.

При обследовании родителей 6 (9,8%) больных АтД была выявлена ЛН С/С.

При анализе особенностей течения АтД ежегодные рецидивы были у 30 (13%) больных, 2 раза в год – у 78 (33,9%), 3 и более – у 122 (53,1%) (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Рецидивы в зависимости от выраженности АтД (по индексу SCORAD)

Кол-во рецидивов, абс/%	Индекс SCORAD, баллы	До 25 баллов, n=75 абс/%	25-50 баллов, n=109 абс/%	Больше 50 баллов, n=46 абс/%
1 раз в год	n=30/13,0	27/36,0	3/2,8	0/0
2 раза в год	n=78/33,9	40/53,3	37/33,9	1/2,2
3 и более раз в год	n=122/53,1	8/10,7	69/63,3	45/97,8

При анализе частоты рецидивов в зависимости от степени выраженности симптомов (по индексу SCORAD) установлено, что при легком течении дерматоза (индекс SCORAD до 25 баллов) рецидивы чаще наблюдались 1 и 2 раза в год – у 27 (36,0%) и 40 (53,3%) больных соответственно. Только у 8 (10,7%) рецидивы были 3 и более раз в год. При среднетяжелом течении (индекс SCORAD от 25 до 50 баллов) рецидивы у большинства больных были 3 и более раз в год – у 69 (63,3%), 2 раза в год – у 37 (33,9%) больных и только у 3 (2,8%) – 1 раз в год. При тяжелом течении АтД (индекс SCORAD больше 50 баллов) рецидивы в абсолютном большинстве случаев были 3 и более раз в год – у 45 (97,8%), у 1 (2,2%) больного – 2 раза в год.

При анализе степени тяжести симптомов АтД по индексу SCORAD в т.ч. в зависимости от возраста установлено, что наиболее тяжелый (индекс SCORAD больше 50 баллов) АтД был у 46 (20%) больных, среднетяжелый (индекс SCORAD 25-50 баллов) – у 109 (47,4%), легкий (индекс SCORAD до 25 баллов) – у 75 (32,6%) (табл. 3.7).

Степень тяжести АДД по индексу SCORAD

Индекс SCORAD, Возраст, кол-во больных абс/%	Индекс SCORAD, баллы абс/%	До 25 баллов абс/%	25-50 баллов абс/%	Больше 50 баллов абс/%
До 2 лет	n=41/17,8	12/29,3	26/63,4	3/7,3
2 года-13 лет	n=95/41,3	36/37,9	47/49,5	12/12,6
Старше 13 лет	n=94/40,9	27/28,7	36/38,3	31/33,0
Всего абс/%	n=230/100,0	75/32,6	109/47,4	46/20,0

При анализе особенностей течения АДД в возрастных группах отмечено преобладание больных со средней степенью тяжести симптомов (индекс SCORAD 25-50 баллов): в возрастной группе до 2 лет таких больных было 26 (63,4%), в возрастной группе от 2 до 13 лет – 47 (49,5%) и в возрастной группе старше 13 лет – 36 (38,3%). В возрастной группе до 2 лет легкая степень дерматоза (индекс SCORAD до 25 баллов) была в 4 раза чаще, чем тяжелая – 12 (29,3%) и 3 (7,3%) больных соответственно. В возрастной группе от 2 до 13 лет также в 3 раза чаще была легкая форма АДД, чем тяжелая – 36 (37,9%) и 12 (12,6%) больных соответственно. Однако в возрастной группе старше 13 лет количество больных с тяжелой формой дерматоза было больше, чем с легкой – 31 (33%) и 27 (28,7%) соответственно.

Тяжелая форма заболевания (индекс SCORAD больше 50 баллов) была значительно чаще в возрастной группе старше 13 лет – у 31 (33%) больного АДД, чем в возрастной группе от 2 до 13 лет – у 12 (12,6%) больных, а в возрастной группе до 2 лет – у 3 (7,3%).

Сопутствующая дерматологическая патология (145 случаев) выявлена у 98 (42,6%) больных, среди которой наиболее часто были вирусные – у 29 (20%) и микотические – у 16 (11%) дерматозы, акне – у 24 (16,6%), у 13 (9%) больных – алопеция (табл. 3.8, рис.3.2).

Сопутствующая дерматологическая патология у больных АтД
в зависимости от возраста и пола

Сопутствующая патология	Возраст, пол, количество случаев						Всего случаев абс/%
	До 2 лет		2 года-13 лет		Старше 13л.		
	м абс	ж абс	м абс	ж абс	м абс	ж абс	
Акне	2			3	4	15	24/16,6
Себорейный дерматит				1	3	2	6/4,1
Розацеа					1	2	3/2,0
Периоральный дерматит						3	3/2,0
Хрон. крапивница, отек Квинке	1	1	2		1	4	9/6,2
Аллергич. контакт. дерматит						2	2/1,4
Дискоидная красная волчанка					1	3	4/2,8
Витилиго				1	1	2	4/2,8
Кольцевидная гранулема			2	3			5/3,5
Алопеции			1	2	5	5	13/9,0
Ювенильная гемангиома	1	2		2			5/3,5
Факоматозы		1	2	3			6/4,1
Полосовидная атрофия					1		1/0,7
Ангииты		1	1				2/1,4
Ониходистрофия		1	1			1	3/2,0
Вирусные дерматозы	2	1	9	8	2	7	29/20,0
Микозы	2	1	2	1	1	9	16/11,0
Пиодермии			1	2		2	5/3,5
Афтозный стоматит		1	1	1			3/2,0
Розовый лишай Жибера						1	1/0,7
Синдром Хакстхаузена						1	1/0,7
Всего	8	9	22	27	20	59	145/100



Рисунок 3.2. Основная сопутствующая дерматологическая патология у больных АтД

При гендерно-возрастном анализе установлено, что вирусные дерматозы, выявленные у 29 (20,0%) больных, встречались во всех возрастных группах, но несколько чаще в возрасте от 2 до 13 лет – у 17 (34,7%), чаще у мужчин, чем у женщин – 9 (40,9%) и 8 (29,6%) соответственно.

Акне, установленные у 24 (16,6%) больных, выявляли, в основном, у лиц старше 13 лет – 19 (24,1%) случаев, несколько чаще у женщин, чем у мужчин – 15 (25,4%) и 4 (20%) соответственно, у 2 (25,0%) мальчиков наблюдали неонатальные акне.

Алопеция, обнаруженная у 13 (9,0%) больных, была чаще в возрастной группе лиц старше 13 лет – у 10 (12,7%), одинаково часто у мужчин и у женщин (по 5 больных), в возрасте 2-13 лет – у 3 (6,1%) больных, несколько чаще у женщин, чем у мужчин – 2 (7,4%) и 1 (4,6%) соответственно.

У 186 (80,9%) обследованных больных АтД, независимо от пола и возраста, выявлена разнообразная сопутствующая патология, среди которой наиболее часто была инфекционная – 36 (7,4%) больных и ЛОР-органов – 36 (7,4%) больных (табл. 3.9).

**Сопутствующая патология у больных АтД
в зависимости от возраста и пола**

Сопутствующая патология	Возраст, пол, количество случаев						Всего случаев, абс/%
	До 2 лет		2 года-13 лет		Старше 13 лет		
	м абс	ж абс	м абс	ж абс	м абс	ж абс	
Дерматологическая патология	8	9	22	27	20	59	145/29,7
Паразитарная патология	1	1		4	1	5	12/2,4
Инфекционная патология	3	1	11	15	1	5	36/7,4
Рахит	1	1					2/0,4
Гинекологическая патология				1		16	17/3,5
Заболевания щитовидной железы			1	1	1	9	12/2,4
Хроническая анемия	1	1		2		2	6/1,2
ЧДБ по ОРВИ	1	2	4	6		4	17/3,5
Патология ЛОР-органов		1	10	14	3	8	36/7,4
Аллергический ринит, риноконъюнктивит	1		7	6	11	15	40/8,2
Бронхиальная астма			1	1	6	7	15/3,1
Патология сердечно-сосудистой системы	2			3	2	5	12/2,4
Синдром дисплазии соединительной ткани		1	2	1	1		5/1,0
Патология желудочно-кишечного тракта, в т.ч.:							95/19,4
- дисбактериоз кишечника	5	6	4	13		3	31/6,3
- синдром целиакии		1	3				4/0,8
- другое	1	1	5	12	5	36	60/12,3
Патология почек, опорно-двигательного аппарата, органа зрения	4	2	7	7	3	16	39/8,0

У 95 (19,4%) больных была выявлена патология ЖКТ, среди которой дисбактериоз кишечника был у 31 (6,3%), наиболее часто у больных в возрасте до

13 лет – у 28 (90,3%) человек. 40 (8,2%) больных имели аллергический ринит, риноконъюнктивит.

Учитывая большой спектр сопутствующей соматической патологии и неодинаковое ее число у каждого больного, проведено определение количества нозологических форм сопутствующей патологии на 1 больного АтД (табл. 3.10).

Таблица 3.10

Полиморбидность у больных АтД

Количество сопутствующей патологии на 1 больного	Возраст (г), пол						Всего абс/%
	До 2 лет n=31(16,7%)		2 года–13 лет n=73 (39,2)		Старше 13л. n=82 (44,1)		
	м абс/%	ж абс/%	м абс/%	ж абс/%	м абс/%	ж абс/%	
1 нозологическая форма	7/3,7	8/4,4	13/7,0	11/5,9	6/3,2	16/8,6	61/32,8
2 нозологические формы	4/2,2	6/3,2	5/2,7	10/5,4	7/3,7	14/7,5	46/24,7
3 нозологические формы	4/2,2		7/3,7	8/4,3	4/2,2	9/4,8	32/17,2
4 нозологические формы	1/0,5		2/1,1	9/4,8	3/1,5	5/2,7	20/10,8
5 и более нозологических форм		1/0,5	4/2,2	4/2,2	2/1,1	16/8,6	27/14,5
Всего	16/8,6	15/8,1	31/16,7	42/22,6	22/11,7	60/32,3	186/100

Установлено, что 1 вид сопутствующей патологии был у 61 (32,8%) больного АтД; 2 нозологические единицы - у 46 (24,7%); 3 нозологические формы – у 32 (17,2%); 4 – у 20 (10,8%) больных; 5 и более нозологических форм сопутствующей патологии – у 27 (14,5%) больных АтД.

Максимальная полиморбидность была у лиц старше 13 лет – у 82 (44,1%), при этом у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин – 60 (32,3%) и 22 (11,7%) соответственно. В возрастной группе от 2 до 13 лет таких больных было 73 (39,2%), женщин несколько больше, чем мужчин – 42 (22,6%) и 31 (16,7%) соответственно. В возрастной группе до 2 лет таких больных было 31 (16,7%), гендерных различий не выявлено.

Изучено содержание витамина D у больных АтД в зависимости от пола и возраста (табл.3. 11).

Таблица 3.11

**Содержание витамина D в зависимости от пола и возраста
(M±m; Me; Min – Max)**

Показатель уровня витамина D	Мужчины n=11			Женщины n=7		
	До 2 лет n=4	2г.- 13 лет n=5	Старше 13 лет n=2	До 2 лет n=1	2г.- 13 лет n=4	Старше 13 лет n=2
Уровень витамина D	1,9±0,6 Me=1,6 (1,1-3,5)	1,1±0,1 Me=1,2 (0,7-1,5)	1,2±0,3 Me=1,2 (0,9-1,5)	0,8 (0,8-0,8)	1,2±0,3 Me=0,9 (0,8-2,2)	0,8±0,03 Me=0,8 (0,7-0,8)

Не выявлена статистически значимая зависимость уровня содержания витамина D в сыворотке крови от пола и возраста больных АтД ($p>0,05$).

Проведенный корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена показал отсутствие статистически значимой корреляционной связи между индексом SCORAD и уровнем витамина D в сыворотке крови ($R=-0,18$, $p=0,49$).

Проведен анализ тяжести течения АтД в зависимости от содержания витамина D в сыворотке крови (табл.3. 12).

Таблица 3.12

**Особенности АтД в зависимости от содержания витамина D
в сыворотке крови**

(M±m; Me; Min – Max)

Показатель	Содержание витамина D в сыворотке крови	
	Норма	недостаток/дефицит
Количество рецидивов АтД в год	2,6±0,2 Me=3,0 (2,0-3,0)	5,3±0,5* Me=5,5 (3,0-7,0)
Продолжительность ремиссий АтД, месяцы	5,3±0,4 Me=5,5 (4,0-7,0)	2,3±0,3# Me=2,0 (1,5-4,0)

Примечание: * - уровень статистической значимости различий между количеством рецидивов АтД в год при норме и недостатке/дефиците витамина D в сыворотке крови $p=0,002$;

- уровень статистической значимости различий между продолжительностью ремиссий АтД ДсИ при норме и недостатке/дефиците витамина D в сыворотке крови $p=0,002$.

При анализе особенностей течения АтД в зависимости от содержания витамина D (норма или недостаток/дефицит) в сыворотке крови выявлены статистически значимые различия в количестве рецидивов дерматоза в год и в продолжительности ремиссий заболевания. При недостатке/дефиците витамина D число рецидивов АтД в год было достоверно больше, чем при содержании витамина D в сыворотке крови в пределах нормы – $5,3 \pm 0,5$ обострений и $2,6 \pm 0,2$ обострения в год соответственно (рис.3.3).

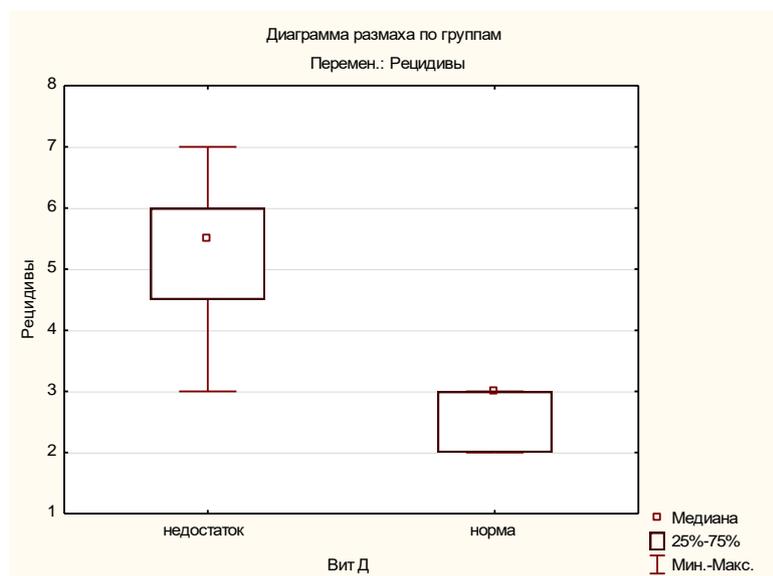


Рисунок 3.3. Количество рецидивов АтД в год при недостатке/дефиците и норме витамина D в сыворотке крови

Продолжительность ремиссий АтД при содержании витамина D в сыворотке крови в пределах нормы была статистически значимо больше, чем при

его недостатке/дефиците – $5,3 \pm 0,4$ месяца и $2,3 \pm 0,3$ месяца соответственно (рис.3.4).

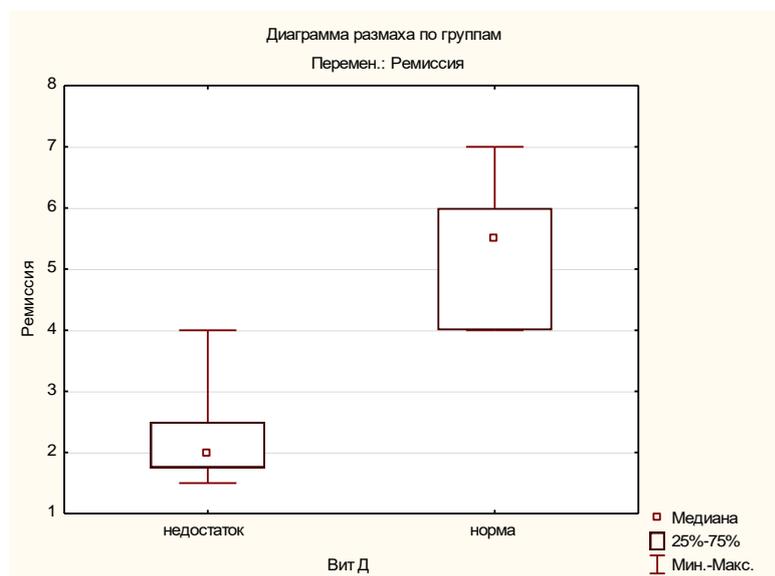


Рисунок 3.4. Продолжительность ремиссий АтД (в месяцах) при недостатке/дефиците и норме витамина D в сыворотке крови

В последующем, на втором этапе, аналогичные сопоставления проведены у 115 больных АтД, обследованных на ЛН, среди которых первичная ЛН (ЛН С/С) выявлена у 65 (56,5%), вторичная ЛН (ЛН С/Т) – у 41 (35,7%) и отсутствие ЛН (ЛН Т/Т) – у 9 (7,8%) больных АтД (рис.3.5).

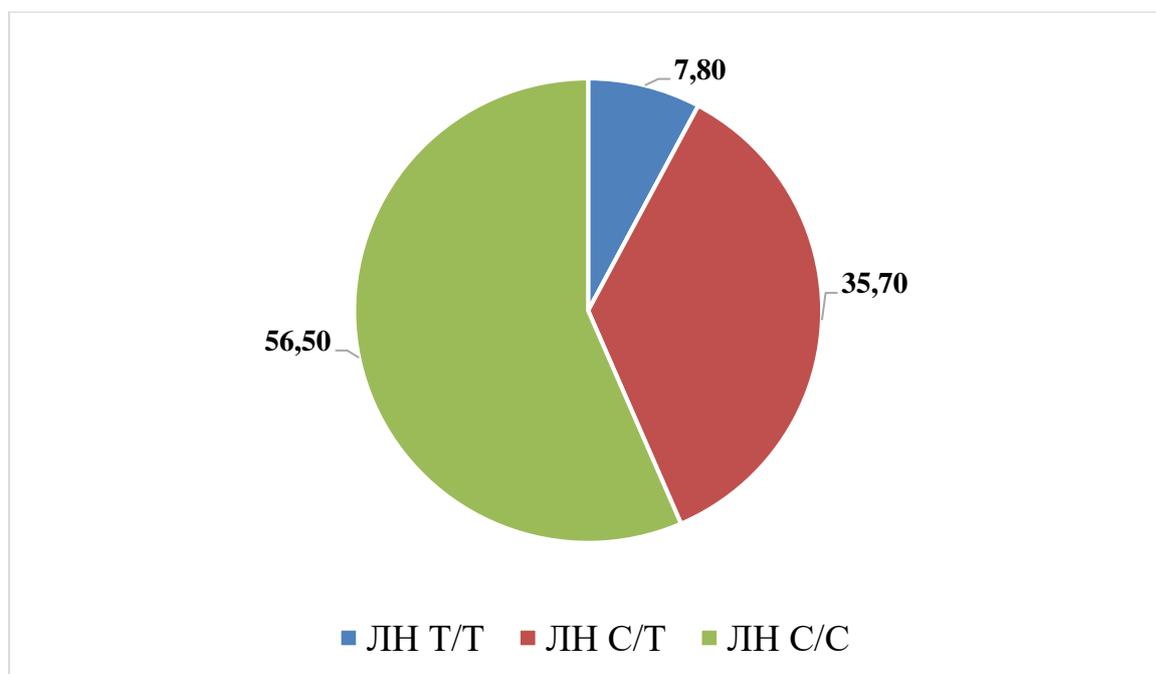


Рисунок 3.5. Типы ЛН у обследованных больных АтД, %

При анализе распределения больных АтД с ЛН по формам дерматоза в зависимости от пола и возраста установлено, что в наших наблюдениях среди этих больных преобладали пациенты с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией – 51 (44,4%), несколько чаще женщины, чем мужчины – 29 (46,0%) и 22 (42,3%) соответственно (табл. 3.13).

**Распределение больных АтД с ЛН (n=115) по формам дерматоза,
по возрастным группам и полу**

№ п/п	Клиническая форма	До 2 лет			2 года – 13 лет			Старше 13 лет			Всего		Всего больных n=115 (100,0) абс/%
		м n=14 (60,9) абс/%	ж n=9 (39,1) абс/%	Всего n=23 (20,0) абс/%	м n=26 (50,0) абс/%	ж n=26 (50,0) абс/%	Всего n= 52 (45,2) абс/%	м n=12 (30,0) абс/%	ж n=28 (70,0) абс/%	Всего n=40 (34,8) абс/%	м n=52 (45,2) абс/%	ж n=63 (54,8) абс/%	
1.	Эритематозная, эритематозно- сквамозная	5/21,7	5/21,7	10/ 43,4	15/ 28,9	9/17,3	24/ 46,2	5/12,5	9/22,5	14/35,0	25/ 48,1	23/ 36,5	48/41,7
2.	Эритематозно- сквамозная с лихенификацией	9/39,2	4/17,4	13/ 56,6	9/17,3	15/28,9	24/46,2	4/10,0	10/25,0	14/35,0	22/ 42,3	29/ 46,0	51/44,4
3.	Лихеноидная	0/0	0/0	0/0	2/3,8	2/3,8	4/7,6	3/7,5	9/22,5	12/30,0	5/9,6	11/ 17,5	16/13,9

Эритематозная и эритематозно-сквамозная формы АтД были у 48 (41,7%) больных, несколько чаще у мужчин, чем у женщин – 25 (48,1%) и 23 (36,5%).

Лихеноидная форма была у 16 (13,9%) больных АтД, у женщин почти в 2 раза чаще, чем у мужчин – 11 (17,5%) и 5 (9,6%).

При гендерно-возрастном анализе обращало внимание, что эритематозно-сквамозная форма АтД с лихенификацией чаще была в возрастной группе до 2 лет – у 13 (56,6%) пациентов; более чем в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин – 9 (39,2%) и 4 (17,4%). Несколько реже эта форма была в возрастной группе от 2 до 13 лет – у 24 (46,2%) больных, несколько чаще у женщин, чем у мужчин – 15 (28,9%) и 9 (17,3%) соответственно. Реже эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией была в возрастной группе старше 13 лет – у 14 (35%) больных, у женщин в 2,5 раза чаще, чем у мужчин – 10 (25%) и 4 (10%).

Эритематозную и эритематозно-сквамозную формы АтД чаще наблюдали в возрастной группе от 2 до 13 лет – у 24 (46,2%) больных, чаще у мужчин, чем у женщин – 15 (28,9%) и 9 (17,3%). Несколько реже эта форма АтД была в возрастной группе до 2 лет – у 10 (43,4%) пациентов, у 5 (21,7%) мужчин и 5 (21,7%) женщин. Эритематозную и эритематозно-сквамозную формы АтД реже выявляли в возрастной группе старше 13 лет – у 14 (35%) больных, у женщин почти в 2 раза чаще, чем у мужчин – 9 (22,5%) и 5 (12,5%).

Лихеноидную форму АтД чаще наблюдали в возрастной группе старше 13 лет – у 12 (30%) больных, у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин – 9 (22,5%) и 3 (7,5%). В возрастной группе от 2 до 13 лет лихеноидная форма была только у 4 (7,6%) больных, у 2 (3,8%) женщин и 2 (3,8%) мужчин. В возрастной группе до 2 лет лихеноидной формы АтД не было.

При анализе по возрастным группам отмечено, что у больных до 2 лет преобладала эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией – у 13 (56,6%), несколько реже были эритематозная и эритематозно-сквамозная формы – у 10 (43,4%) больных (рис.3.6.). Лихеноидной формы в этой возрастной группе не наблюдали.

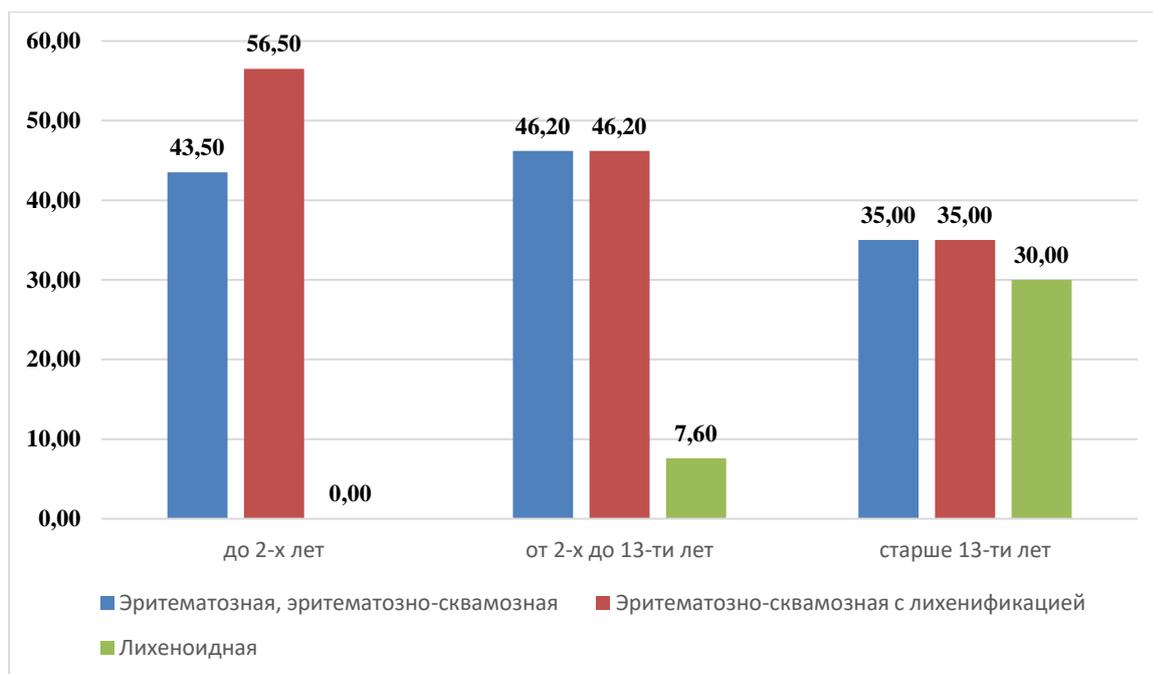


Рисунок 3.6. Клинические формы АтД у больных с ЛН в зависимости от возраста, %

В возрасте от 2 до 13 лет было равное количество больных с эритематозной, эритематозно-сквамозной и эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией – по 24 (46,2%) больных. Лихеноидная форма АтД в этой возрастной группе была у 4 (7,6%) пациентов.

В возрастной группе старше 13 лет эритематозная, эритематозно-сквамозная и эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией также были одинаково часто – у 14 (35%) больных. Лихеноидная форма АтД встречалась несколько реже – у 12 (30%) больных.

Таким образом, по результатам наших исследований можно отметить гендерно-возрастные клинические особенности АтД у больных с ЛН. Так, у женщин с увеличением возраста (возрастные группы 2 года – 13 лет и старше 13 лет) АтД протекал более тяжело (большее количество больных с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией и лихеноидной формой), чем у мужчин. У мужчин более выраженные проявления АтД были в возрастной группе до 2 лет, где эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией встречалась более чем в 2 раза чаще, чем у женщин.

Были проанализированы формы АтД у больных с разными типами ЛН (рис.3.7).

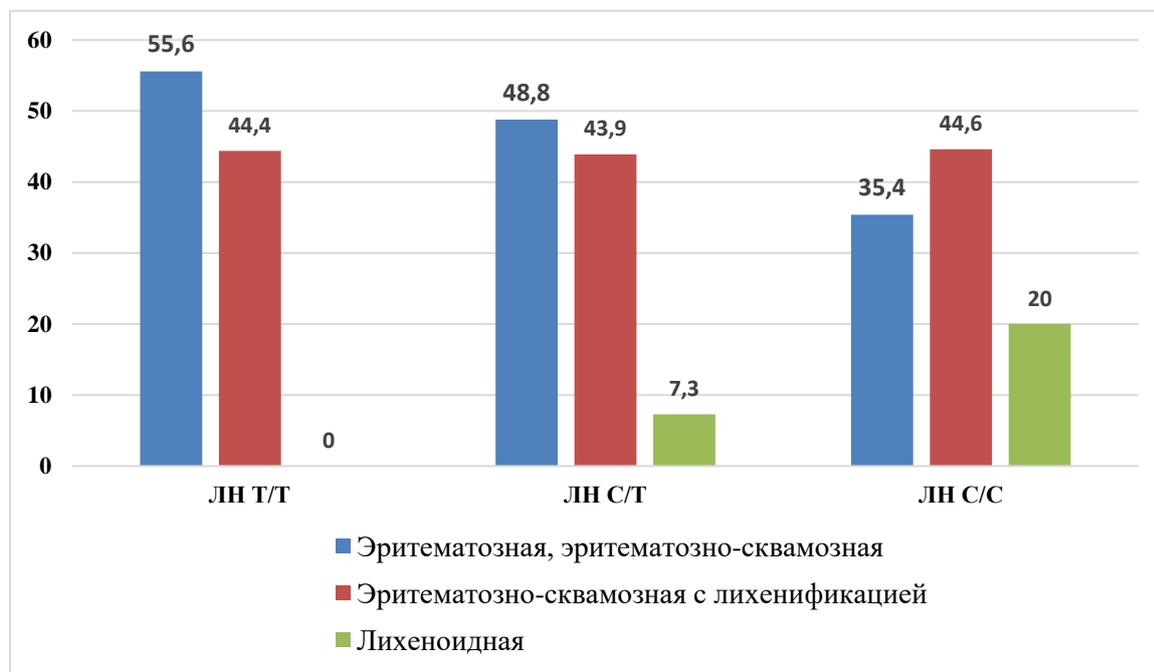


Рисунок 3.7. Клинические формы АтД у больных с разными типами ЛН, %

У больных с ЛН Т/Т несколько чаще были эритематозная и эритематозно-сквамозная формы АтД – у 5 (55,6%), эритематозно-сквамозная с лихенификацией – у 4 (44,4%) больных, лихеноидной формы не было ни у одного из больных АтД.

У больных с ЛН С/Т также чаще были эритематозная, эритематозно-сквамозная формы – у 20 (48,8%) больных АтД, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией была у 18 (43,9%), значительно реже лихеноидная форма – у 3 (7,3%).

При ЛН С/С значительно чаще была более тяжелая форма АтД – эритематозно-сквамозная с лихенификацией – у 29 (44,6%) больных, значительно реже – эритематозная и эритематозно-сквамозная формы – у 23 (35,4%). Лихеноидная форма при этом виде ЛН была значительно чаще – у 13 (20,0%), чем при ЛН С/Т – у 3 (7,3%).

Таким образом, у больных АтД с ЛН С/С чаще встречались эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией и лихеноидная форма дерматоза, чем у больных АтД с ЛН С/Т и Т/Т.

Дебют дерматоза в возрасте до 6 месяцев был у 29 (25,2%) больных АтД с ЛН, от 6 месяцев до 1 года – у 17 (14,9%), 22 (19,1%) больных отметили дебют АтД в возрасте от 1 года до 3 лет, 5 (4,3%) – в возрасте от 3 до 5 лет, 13 (11,3%) больных отметили начало заболевания в возрасте старше 5 лет (табл. 3.14).

Таблица 3.14

Возраст дебюта АтД у больных с ЛН

Возраст дебюта	Количество больных, n=115 абс/%		
	ЛН Т/Т n=9 абс/%	ЛН С/Т n=41 абс/%	ЛН С/С n=65 абс/%
до 6 месяцев n=29/25,2	2/22,2	10/24,4	17/26,2
от 6 месяцев до 1 года n=17/14,9	1/11,1	5/12,2	11/16,9
от 1 года до 3 лет n=22/19,1	2/22,2	6/14,6	14/21,5
от 3 до 5 лет n=5/4,3		1/2,4	4/6,2
старше 5 лет n=13/11,3	2/22,2	5/12,2	6/9,2
не смогли указать n=29/25,2	2/22,2	14/34,2	13/20,0

При анализе возраста дебюта АтД в зависимости от вида ЛН установлено, что дебют заболевания в возрасте до 1 года при ЛН С/С был у 28 (43,1%), в то время как при ЛН С/Т – 15 (36,6%). Дебют дерматоза в возрасте от 1 года до 3 лет был у 14 (21,5%) больных с ЛН С/С и у 6 (14,6%) – с ЛН С/Т, в возрасте от 3 до 5 лет – у 4 (6,2%) и 1 (2,4%) больных соответственно. При позднем дебюте АтД (в возрасте старше 5 лет) больных с ЛН С/Т было несколько больше, чем с ЛН С/С – 12,2% и 9,2% соответственно.

Значительная часть больных – 29 (25,2%) не смогли указать возраст дебюта заболевания.

При анализе длительности заболевания установлено, что 58 (50,4%) пациентов болели более 5 лет, до 1 года болели лишь 18 (15,7%) больных (табл.3.15).

Таблица 3. 15

Длительность заболевания АтД у больных с ЛН

Продолжительность дерматоза	Количество больных, n=115 абс/%
до 1 года	18 / 15,7
1-3 года	27 / 23,5
3-5 лет	12 / 10,4
более 5 лет	58 / 50,4

Длительность заболевания АтД от 1 года до 5 лет была у 39 (33,9%) больных.

Пищевые факторы были провоцирующими у 27 (23,5%) больных АтД с ЛН, в т.ч. введение прикорма у 11 (40,8%), искусственное вскармливание – у 7 (25,9%) (табл. 3.16).

У 7 (6,1%) больных АтД с ЛН триггерными факторами манифестации дерматоза были лекарственные препараты, у 5 (4,4%) – раздражители химического или физического характера, у 3 (2,6%) – психоэмоциональные факторы, у 2 (1,7%) – перенесенные инфекционные заболевания.

Провоцирующие (триггерные) факторы манифестации АтД у больных с ЛН

Триггерные факторы	Количество больных, n=115 абс/%
Пищевые, в т.ч.	27 / 23,5
- введение прикорма	11 / 40,8
- искусственное вскармливание	7 / 25,9
- пищевые аллергены	9 / 33,3
Раздражители химического или физического характера	5 / 4,4
Лекарственные препараты	7 / 6,1
Психоэмоциональные факторы	3 / 2,6
Инфекционные заболевания	2 / 1,7
Не смогли указать	71 / 61,7

Большая часть больных – 71 (61,7%) не могли указать какого-либо одного провоцирующего фактора манифестации дерматоза.

При анализе особенностей течения АтД у больных с ЛН установлено, что 3 и более раз в год рецидивы были у 75 (65,2%) больных, в т.ч. при легкой форме (индекс SCORAD до 25 баллов) – у 6 (8,0%), среднетяжелой (индекс SCORAD 25-50 баллов)– у 44 (58,7%) и у всех больных с тяжелой формой дерматоза (индекс SCORAD больше 50 баллов) – у 25 (33,3%) (табл. 3.17).

Таблица 3.17

Рецидивы АтД у больных с ЛН по индексу SCORAD

Кол-во рецидивов \ Индекс SCORAD, баллы	До 25 баллов абс/%	25-50 баллов абс/%	Больше 50 баллов абс/%	
1 раз в год	n=8/7,0	7/87,5	1/12,5	0/0
2 раза в год	n=32/27,8	19/59,4	13/40,6	0/0
3 и более раз в год	n=75/65,2	6/8,0	44/58,7	25/33,3

У 32 (27,8%) больных рецидивы заболевания были 2 раза в год; из них у 19 (59,4%) – с легкой степенью тяжести дерматоза и у 13 (40,6%) – средней степенью тяжести течения. Рецидивы 1 раз в год были у 8 (7,0%) больных, в т.ч. у 7 (87,5%) – с легкой формой дерматоза и у 1 (12,5%) – со среднетяжелой формой.

При анализе особенностей течения АД в зависимости от типа ЛН установлено, что у больных с ЛН Т/Т рецидивы дерматоза 1 раз в год были у 1 (11,1%) человека, 2 раза в год – у 2 (22,2%), 3 и более раз в год – у 6 (66,7%) (у больных со среднетяжелой формой дерматоза) (табл. 3.18).

Таблица 3.18

Особенности течения АД в зависимости от типа ЛН

Количество рецидивов		1 раз в год	2 раза в год	3 и более раз в год
		абс/% n=8	абс/% n=32	абс/% n=75
Тип ЛН				
Т/Т	n=9/7,8	1/11,1	2/22,2	6/66,7
С/Т	n=41/35,7	3/7,3	12/29,3	26/63,4
С/С	n=65/56,5	4/6,2	18/27,7	43/66,2

У больных с ЛН С/Т рецидивы 1 раз в год наблюдались у 3 (7,3%) больных, 2 раза в год – у 12 (29,3%) и 3 и более раз в год – у 26 (63,4%) больных. У больных с ЛН С/С рецидивы АД 1 раз в год встречались реже, чем у больных с ЛН Т/Т и С/Т – у 4 (6,2%); 2 раза в год – у 18 (27,7%) и 3 и более раз в год – у 43 (66,2%).

Проведен анализ количества больных АД с разными степенями тяжести в зависимости от типа ЛН. Тяжелое течение АД (индекс SCORAD больше 50 баллов) было у 25 (21,8%) больных, среднетяжелое (индекс SCORAD 25-50 баллов) – у 58 (50,4%), легкое (индекс SCORAD до 25 50 баллов) – у 32 (27,8%) (табл. 3.19, рис.3.8).

Таблица 3.19

Степень тяжести АД в зависимости от типа ЛН

Индекс SCORAD		До 25 баллов	25-50 баллов	Больше 50 баллов
		абс / %	абс / %	абс / %
Тип ЛН				
Т/Т	n=9	3 / 33,3	6 / 66,7	
С/Т	n=41	13 / 31,7	23 / 56,1	5 / 12,2
С/С	n=65	16 / 24,6	29 / 44,6	20 / 30,8
Всего абс/%	n=115	32 / 27,8	58 / 50,4	25 / 21,8

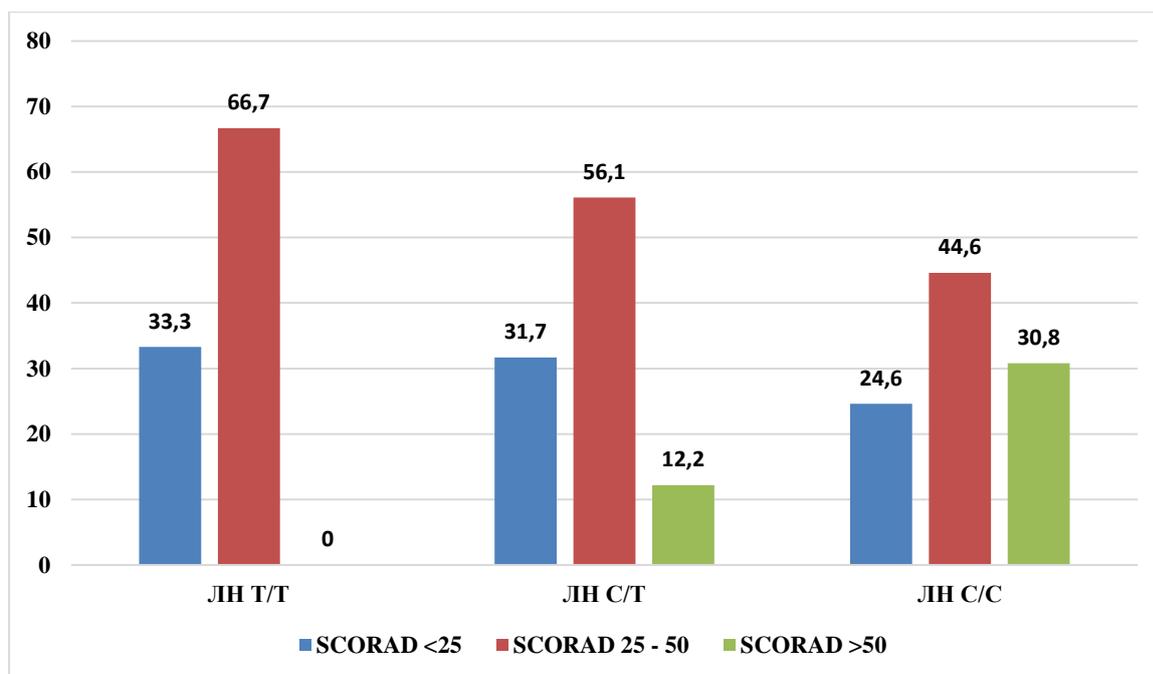


Рисунок 3.8. Тяжесть течения АтД в зависимости от типа ЛН

При ЛН С/С тяжелая форма АтД была у 20 (30,8%) больных, при ЛН С/Т таких больных было 5 (12,2%), при ЛН Т/Т в наших наблюдениях таких больных не было. При всех типах ЛН преобладали больные со среднетяжелой формой дерматоза: при ЛН Т/Т таких больных было 6 (66,7%), при ЛН С/Т – 23 (56,1%) и при ЛН С/С – 29 (44,6%). Легкая форма дерматоза при ЛН С/С регистрировалась несколько реже, чем при ЛН С/Т и ЛН Т/Т: у 16 (24,6%), 13 (31,7%) и 3 (33,3%) больных соответственно.

При ЛН С/Т в 2,5 раза чаще наблюдалась легкая форма АтД, чем тяжелая – 13 (31,7%) и 5 (12,2%) больных соответственно.

Тяжелая форма заболевания (индекс SCORAD больше 50 баллов) встречалась значительно чаще при ЛН С/С – у 20 (30,8%) больных АтД, чем при ЛН С/Т – у 5 (12,2%) больных.

Был проведен анализ тяжести течения АтД по индексу SCORAD при разных типах ЛН (табл. 3.20).

**Средние значения индекса SCORAD в зависимости от
тяжести дерматоза и типа ЛН
(M±m; Me; Min – Max)**

Тип ЛН	Индекс SCORAD			
	До 25 баллов	25-50 баллов	Больше 50 баллов	Среднее значение, баллы
Т/Т	7,9±0,8 Me=8,2 (6,4–9,0)	31,1±1,6 Me=30,9 (25,8–36,8)		23,3±1,4 Me=28,5 (6,4–36,8)
С/Т	12,7±1,6 Me=10,0 (6,2–22,5)	33,7±1,4 Me=33,0 (25,3–46,8)	59,6±4,5 Me=54,5 (52,6–76,8)	30,2±2,8 Me=28,5 (6,2–76,8)
С/С	14,3±1,5 Me=12,3 (6,2–24,5)	33,6±1,2 Me=31,5 (25,5–46,9)	71,5±3,1* Me=66,3 (56,0–96,5)	40,5±3,9 Me=33,0 (6,2–96,5)
При всех типах ЛН	13,0±1,6 Me=10,0 (6,2–24,5)	33,4±1,3 Me=31,5 (25,3–46,9)	69,1±3,1 Me=63,0 (52,6–96,5)	35,5±2,0 Me=31,0 (6,2–96,5)

Примечание: * - уровень статистической значимости различий индекса SCORAD больше 50 баллов между больными с ЛН С/С и С/Т на уровне $p < 0,05$.

При ЛН Т/Т среднее значение индекса SCORAD составило 23,3±1,4 балла, при ЛН С/Т – 30, 2±2,8 балла и при ЛН С/С – 40, 5±3,9 балла. Однако разница между этими значениями не была статистически значимой: разница значений индекса SCORAD при ЛН Т/Т и С/С была на уровне значимости $p = 0,058$, как и при сравнении индекса SCORAD при ЛН С/Т и С/С ($p = 0,058$) и при ЛН Т/Т и С/Т ($p > 0,05$).

Особый интерес представляет факт, что при исключении из 106 больных АтД с ЛН 6 больных в возрасте до 1 года, существенно и статистически значимо меняются средние значения индекса SCORAD. Так, индекс SCORAD у всех 106 больными АтД с ЛН, в т.ч. с больными до 1 года (у 41 больного с ЛН С/Т 30,2±2,8 балла и у 65 больных с ЛН С/С 40,5±3,9 балла) имел уровень значимости

различий $p=0,058$, то при сопоставлении этих же данных без больных в возрасте до 1 года (40 больных с ЛН С/Т $30,0 \pm 2,6$ балла и 60 больных с ЛН С/С $41,7 \pm 3,2$ балла) уровень значимости различий составил $p=0,03$ ($p < 0,05$).

Среднее значение индекса SCORAD до 25 баллов у больных АтД с ЛН С/С было выше – $14,3 \pm 1,5$ балла, чем у больных АтД с ЛН С/Т – $12,7 \pm 1,6$ балла, но эта разница не была статистически значимой ($p > 0,05$). Среднее значение индекса SCORAD от 25 до 50 баллов у больных АтД с ЛН С/С ($33,6 \pm 1,2$ балла) практически не отличалось от среднего значения индекса SCORAD у больных АтД с ЛН С/Т ($33,7 \pm 1,4$ балла).

При дальнейшем анализе индекса SCORAD в зависимости от типа ЛН выявлены статистически значимые различия индекса SCORAD. При индексе SCORAD больше 50 баллов у больных АтД с ЛН С/С индекс SCORAD был достоверно выше ($p < 0,05$), чем у больных АтД с ЛН С/Т – $71,5 \pm 3,1$ балла и $59,6 \pm 4,5$ балла соответственно.

Хотя при использовании критерия Манна-Уитни статистически значимой разницы значений индексов SCORAD у больных АтД с разными типами ЛН не было выявлено, однако при проведении сравнительного анализа с использованием критерия Крускала-Уоллиса выявлены статистически значимые различия индекса SCORAD у больных АтД с разными типами ЛН ($H=6,2$; $p < 0,05$ (0,046)). Такой же вывод получен при использовании метода максимального правдоподобия Пирсона Хи-квадрат, который показал влияние разных типов ЛН на значение индекса SCORAD на уровне значимости $p=0,04$.

Таким образом, проведенные исследования показали отличия в течении АтД у больных с разными типами ЛН, что необходимо учитывать в лечебно-профилактической тактике.

Выводы:

1. По результатам наших исследований можно отметить клинические особенности АтД в зависимости от пола и возраста. Так, у женщин с увеличением возраста АтД протекает более тяжело (с лихенификацией, проявлениями

лихеноидной формы), чем у мужчин. В возрастной группе до 2 лет лихеноидная форма АТД не наблюдалась, но эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией была почти у каждого второго – у 18 (45%) больных. В возрастной группе старше 13 лет преобладала лихеноидная форма дерматоза.

2. Дебют дерматоза в наших наблюдениях в возрасте до 6 месяцев был у 69 (30%) больных. 80 (34,8%) больных АТД не смогли указать возраст дебюта заболевания. Преобладающее число больных болели АТД более 3-х лет – 164 (71,3%), из них 146 (63,5%) пациентов болели более 5 лет. Пищевые факторы были провоцирующими (триггерными) у 45 (19,6%) больных АТД. Большая часть больных – 153 (66,5%) не могли выделить факторы, приводящие к манифестации заболевания. Атопический аллергический анамнез был у 34 (55,7%) больных, в т.ч. по материнской линии – у 11 (32,4%), по линии отца – у 5 (14,7%), по линии обоих родителей – у 3 (8,8%). Атопические аллергические заболевания у других близких родственников были у 15 (44,1%) больных АТД.

3. Установлено, что при легком течении дерматоза (индекс SCORAD до 25 баллов) рецидивы чаще наблюдались 1-2 раза в год – у 27 (36,0%) и 40 (53,3%) больных соответственно. Только у 8 (10,7%) рецидивы были 3 и более раз в год. При среднетяжелом течении (индекс SCORAD от 25 до 50 баллов) рецидивы у большинства больных были 3 и более раз в год – у 69 (63,3%), 2 раза в год – у 37 (33,9%) больных и только у 3 (2,8%) – 1 раз в год. При тяжелом течении АТД (индекс SCORAD больше 50 баллов) рецидивы в абсолютном большинстве случаев были 3 и более раз в год – у 45 (97,8%), у 1 (2,2%) больного – 2 раза в год.

4. Тяжелая форма заболевания (индекс SCORAD больше 50 баллов) встречалась значительно чаще в возрастной группе старше 13 лет – у 31 (33%) больного АТД, чем в возрастной группе от 2 до 13 лет – у 12 (12,6%) больных, а в возрастной группе до 2 лет – у 3 (7,3%).

5. У 186 (80,9%) обследованных больных АТД, независимо от пола и возраста, выявлена разнообразная сопутствующая патология, среди которой наиболее часто была инфекционная – 36 (7,4%) больных и ЛОР-органов – 36 (7,4%) больных. Установлено, что 1 вид сопутствующей патологии был у 61

(32,8%) больного АтД; 2 нозологические единицы - у 46 (24,7%); 3 нозологические формы - у 32 (17,2%); 4 - у 20 (10,8%) больных; 5 и более нозологических форм сопутствующей патологии - у 27 (14,5%) больных АтД.

6. При анализе особенностей течения АтД в зависимости от содержания витамина D (норма или недостаток/дефицит) в сыворотке крови выявлены статистически значимые различия в количестве рецидивов дерматоза в год и в продолжительности ремиссий заболевания. При недостатке/дефиците витамина D число рецидивов АтД в год было достоверно больше, чем при содержании витамина D в сыворотке крови в пределах нормы - $5,3 \pm 0,5$ обострений и $2,6 \pm 0,2$ обострения в год соответственно. Продолжительность ремиссий АтД при содержании витамина D в сыворотке крови в пределах нормы была статистически значимо больше, чем при его недостатке/дефиците - $5,3 \pm 0,4$ месяца и $2,3 \pm 0,3$ месяца соответственно.

7. У больных АтД, обследованных на ЛН, первичная ЛН (ЛН С/С) выявлена у 65 (56,5%), вторичная ЛН (ЛН С/Т) - у 41 (35,7%) и отсутствие ЛН (ЛН Т/Т) - у 9 (7,8%) больных АтД.

8. При анализе распределения больных АтД с ЛН по формам дерматоза в зависимости от пола и возраста установлено, что в наших наблюдениях среди этих больных преобладали пациенты с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией - 51 (44,4%), несколько чаще женщины, чем мужчины - 29 (46,0%) и 22 (42,3%) соответственно.

9. По результатам наших исследований можно отметить гендерно-возрастные клинические особенности АтД у больных с ЛН. Так, у женщин с увеличением возраста возрастные группы 2 года - 13 лет и старше 13 лет) АтД протекал более тяжело (большее количество больных с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией и лихеноидной формой), чем у мужчин. У мужчин более выраженные проявления АтД были в возрастной группе до 2 лет, где эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией встречалась более чем в 2 раза чаще, чем у женщин.

10. У больных с ЛН Т/Т несколько чаще были эритематозная и эритематозно-сквамозная формы АтД – у 5 (55,6%), эритематозно-сквамозная с лихенификацией – у 4 (44,4%) больных, лихеноидной формы не было ни у одного из больных АтД. У больных с ЛН С/Т также чаще были эритематозная, эритематозно-сквамозная формы – у 20 (48,8%) больных АтД, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией была у 18 (43,9%), значительно реже лихеноидная форма – у 3 (7,3%). При ЛН С/С значительно чаще была более тяжелая форма АтД – эритематозно-сквамозная с лихенификацией – у 29 (44,6%) больных, значительно реже – эритематозная и эритематозно-сквамозная формы – у 23 (35,4%). Лихеноидная форма при этом виде ЛН была значительно чаще – у 13 (20,0%), чем при ЛН С/Т – у 3 (7,3%). Таким образом, у больных АтД с ЛН С/С чаще встречались эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией и лихеноидная форма дерматоза, чем у больных АтД с ЛН С/Т и Т/Т.

11. При анализе возраста дебюта АтД в зависимости от вида ЛН установлено, что дебют заболевания в возрасте до 1 года при ЛН С/С был у 28 (43,1%), в то время как при ЛН С/Т – 15 (36,6%). Дебют дерматоза в возрасте от 1 года до 3 лет был у 14 (21,5%) больных с ЛН С/С и у 6 (14,6%) – с ЛН С/Т, в возрасте от 3 до 5 лет – у 4 (6,2%) и 1 (2,4%) больных соответственно. При позднем дебюте АтД (в возрасте старше 5 лет) больных с ЛН С/Т было несколько больше, чем с ЛН С/С – 12,2% и 9,2% соответственно. При анализе длительности заболевания установлено, что 58 (50,4%) пациентов болели более 5 лет, до 1 года болели лишь 18 (15,7%) больных. Пищевые факторы были провоцирующими у 27 (23,5%) больных АтД с ЛН, в т.ч. введение прикорма у 11 (40,8%), искусственное вскармливание – у 7 (25,9%).

12. При анализе особенностей течения АтД у больных с ЛН установлено, что 3 и более раз в год рецидивы были у 75 (65,2%) больных, в т.ч. при легкой форме (индекс SCORAD до 25 баллов) – у 6 (8,0%), среднетяжелой (индекс SCORAD 25-50 баллов) – у 44 (58,7%) и у всех больных с тяжелой формой дерматоза (индекс SCORAD больше 50 баллов) – у 25 (33,3%). При анализе особенностей течения АтД в зависимости от типа ЛН установлено, что у больных

с ЛН Т/Т рецидивы дерматоза 1 раз в год были у 1 (11,1%) человека, 2 раза в год – у 2 (22,2%), 3 и более раз в год – у 6 (66,7%) (у больных со среднетяжелой формой дерматоза). У больных с ЛН С/Т рецидивы 1 раз в год наблюдались у 3 (7,3%) больных, 2 раза в год – у 12 (29,3%) и 3 и более раз в год – у 26 (63,4%) больных. У больных с ЛН С/С рецидивы АтД 1 раз в год встречались реже, чем у больных с ЛН Т/Т и С/Т – у 4 (6,2%); 2 раза в год – у 18 (27,7%) и 3 и более раз в год – у 43 (66,2%).

13. При ЛН С/С тяжелая форма АтД была у 20 (30,8%) больных, при ЛН С/Т таких больных было 5 (12,2%), при ЛН Т/Т в наших наблюдениях таких больных не было. При всех типах ЛН преобладали больные со среднетяжелой формой дерматоза: при ЛН Т/Т таких больных было 6 (66,7%), при ЛН С/Т – 23 (56,1%) и при ЛН С/С – 29 (44,6%). Легкая форма дерматоза при ЛН С/С регистрировалась несколько реже, чем при ЛН С/Т и ЛН Т/Т: у 16 (24,6%), 13 (31,7%) и 3 (33,3%) больных соответственно. При ЛН С/Т в 2,5 раза чаще наблюдалась легкая форма АтД, чем тяжелая – 13 (31,7%) и 5 (12,2%) больных соответственно. Тяжелая форма заболевания (индекс SCORAD больше 50 баллов) встречалась значительно чаще при ЛН С/С – у 20 (30,8%) больных АтД, чем при ЛН С/Т – у 5 (12,2%) больных.

14. При ЛН Т/Т среднее значение индекса SCORAD составило $23,3 \pm 1,4$ балла, при ЛН С/Т – $30, 2 \pm 2,8$ балла и при ЛН С/С – $40, 5 \pm 3,9$ балла. Однако разница между этими значениями не была статистически значимой: разница значений индекса SCORAD при ЛН Т/Т и С/С была на уровне значимости $p=0,058$, как и при сравнении индекса SCORAD при ЛН С/Т и С/С ($p=0,058$) и при ЛН Т/Т и С/Т ($p>0,05$). Среднее значение индекса SCORAD до 25 баллов у больных АтД с ЛН С/С было выше – $14,3 \pm 1,5$ балла, чем у больных АтД с ЛН С/Т – $12,7 \pm 1,6$ балла, но эта разница не была статистически значимой ($p>0,05$). Среднее значение индекса SCORAD от 25 до 50 баллов у больных АтД с ЛН С/С ($33,6 \pm 1,2$ балла) практически не отличалось от среднего значения индекса SCORAD у больных АтД с ЛН С/Т ($33,7 \pm 1,4$ балла). При дальнейшем анализе индекса SCORAD в зависимости от типа ЛН выявлены статистически значимые

различия индекса SCORAD. При индексе SCORAD больше 50 баллов у больных АТД с ЛН С/С индекс SCORAD был достоверно выше ($p < 0,05$), чем у больных АТД с ЛН С/Т – $71,5 \pm 3,1$ балла и $59,6 \pm 4,5$ балла соответственно. При проведении сравнительного анализа с использованием критерия Крускала-Уоллиса выявлены статистически значимые различия индекса SCORAD у больных АТД с разными типами ЛН ($H=6,2$; $p < 0,05$ (0,046)). Такой же вывод получен при использовании метода максимального правдоподобия Пирсона Хи-квадрат, который показал влияние разных типов ЛН на значение индекса SCORAD на уровне значимости $p=0,04$.

Результаты проведенных исследований опубликованы в следующих печатных работах:

1. Боряк, С. А. Клинико-эпидемиологические особенности атопического дерматита [Текст] / С. А. Боряк, Е. Б. Демко // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2017. – № 4 (18). – С. 22–25.

2. Особенности клиники и течения хронических рецидивирующих дерматозов у лиц, проживающих в районе боевых действий [Текст] / Т. В. Проценко, О. А. Проценко, А. С. Черновол, С. А. Боряк, А. Н. Провизион, Ал. С. Горбенко, А. Г. Заблоцкая, А. С. Горбенко // Медицина военного времени. Донбасс 2014-2015 : материалы международной научно-практической конференции. – Донецк, 2015. – С. 182.

3. Боряк, С. А. Клинико-эпидемиологические особенности атопического дерматита у больных с первичной и вторичной лактозной непереносимостью [Текст] / С. А. Боряк // Университетская клиника. – 2020. – Приложение (Наука побеждать... болезнь : материалы Международного медицинского форума Донбасса, 12-3 ноября

РАЗДЕЛ 4

ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ В ОЦЕНКЕ ПОРАЖЕННОЙ КОЖИ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С ЛАКТОЗНОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Дерматоскопия как неинвазивный инструментальный метод визуальной оценки поверхностных структур кожи в последние годы широко используется в дерматологии при различных воспалительных, пигментных и других дерматозах [64, 73, 213, 241, 278, 279]. При АтД в основе дерматоскопического диагностического алгоритма лежит, наряду с оценкой барьерного состояния кожи, изучение структуры и функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла, изменение которых является основой образования ведущего клинического симптома дерматоза – эритемы, оценка степени выраженности которой позволяет оптимизировать лечебно-реабилитационные мероприятия [64, 73, 213, 224, 225, 250, 278, 279].

Для достижения цели и задач исследования проведен сравнительный анализ ДсП в 3-х группах больных АтД, сопоставимых по клиническим формам дерматоза и степени тяжести: 1-я группа – 6 (23,1%) больных без ЛН (ЛН Т/Т), 2-я группа – 9 (34,6%) больных с вторичной ЛН (ЛН С/Т), 3-я группа – 11 (42,3%) больных с первичной ЛН (ЛН С/С) (табл. 4.1).

Распределение обследованных больных АтД в зависимости от типа ЛН, клинической формы АтД и тяжести процесса

Тип ЛН, количество больных	Т/Т	С/Т	С/С
Особенности АтД, количество больных	n=6	n=10	n=10
<i>Клиническая форма:</i>			
- эритематозно-сквамозная, n=9	2	4	3
- эритематозно-сквамозная с лихенификацией, n=17	4	6	7
<i>Тяжесть АтД, в баллах:</i>			
- индекс SCORAD меньше 25, n=4		2	2
- индекс SCORAD 25-50, n=20	6	7	7
- индекс SCORAD больше 50, n= 2		1	1

Результаты дерматоскопических исследований сопоставляли с клиническими формами АтД и тяжестью дерматоза по индексу SCORAD.

Эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией была у большинства больных АтД при всех типах ЛН – у 17 (65,4%) больных, в т.ч. у 7 (26,9%) больных с ЛН С/С, у 6 (23,1%) больных с ЛН С/Т и у 4 (15,4%) больных без ЛН. Эритематозно-сквамозная форма АтД была у 9 (34,6%) больных, в т.ч. у 3 (11,5%) больных с ЛН С/С, у 4 (15,4%) больных с ЛН С/Т и у 2 (7,7%) больных без ЛН.

Большинство обследованных больных были со средней тяжестью дерматоза (индекс SCORAD 25-50 баллов) – 20 (76,9%), в т.ч. 7 (26,9%) больных с ЛН С/С, такое же количество больных с ЛН С/Т и 6 (23,1%) больных без ЛН. 4 (15,4%) больных АтД были с легкой формой заболевания (индекс SCORAD меньше 25 баллов), из них 2 (7,7%) больных с ЛН С/С и 2 (7,7%) – с ЛН С/Т. Тяжелый АтД (индекс SCORAD больше 50 баллов) был у 2 (7,7%) больных, в т.ч. у 1 (3,85%) больного с ЛН С/С и 1 (3,85%) – с ЛН С/Т.

Чтобы свести к минимуму разночтения в интерпретации ДсП при различных типах ЛН и различных формах АтД, их определяли только в очагах

поражения с наиболее клинически выраженным воспалением (эритемой, шелушением, эксфолиациями), в одной топографической зоне (сгибательная поверхность предплечий), при отсутствии предшествующей мазевой терапии в течение 2-х суток.

Проведены сопоставления ДсП с индексом SCORAD в зависимости от клинической формы АтД.

При эритематозно-сквамозной форме АтД с индексом SCORAD меньше 25 баллов сосудистый ДсП был в виде диффузной эритемы бледно-розового цвета и/или единичных точечных сосудов, расположенных фокусно. В наших наблюдениях при этой форме дерматоза и индексе SCORAD меньше 25 баллов мы не встречали глыбчатые сосуды, точечные кровоизлияния. Роговой ДсП был представлен скудными тонкими белыми или бело-желтыми линиями и/или глыбками, отражающими наличие шелушения и характер чешуек. При этой же клинической форме, но при индексе SCORAD 25-50 баллов, наблюдали наиболее выраженные ДсП: эритему разной степени выраженности (от розовой до розово-красной), различное количество фокусно расположенных точечных и глыбчатых сосудов разного диаметра, точечные кровоизлияния (от 1 до 4-5 в одном очаге поражения), что отражало интенсивность зуда. Шелушение было скудное или умеренное, больше было чешуйко-корок желтоватого цвета. При индексе SCORAD больше 50 баллов наиболее выраженным был сосудистый ДсП, представленный диффузной эритемой ярко- или темно-красного цвета. Точечные, чаще глыбчатые сосуды разного диаметра располагались диффузно или отсутствовали вообще, возможно, из-за выраженного отека сосочкового слоя дермы. Характерными были точечные кровоизлияния, особенно при интенсивном зуде. Шелушение, как правило, было умеренным, наблюдали множественные чешуйко-корки.

При сопоставлении ДсП с ЛН у больных этой клинической формой АтД обращало внимание, что сосудистый признак был более выраженным у больных АтД с ЛН С/С (цвет и интенсивность эритемы, больший диаметр глыбчатых сосудов), чем у больных АтД с ЛН С/Т и без ЛН.

У больных с эритематозно-сквамозной формой АтД с лихенификацией и индексом SCORAD до 25 баллов эритема была слабо выраженной, бледно-розового цвета. Точечные, глыбчатые сосуды отсутствовали, наблюдали единичные точечные кровоизлияния. Как правило, во всех наблюдениях было выражено мелкопластинчатое шелушение, единичные чешуйко-корки. При этой же клинической форме АтД, но при индексе SCORAD 25-50 баллов в очагах поражения наблюдали эритему разной степени выраженности (от бледно-розовой до красной), немногочисленные точечные сосуды, расположенные равномерно; глыбчатые сосуды были меньшего диаметра, чем при эритематозно-сквамозной форме АтД; наблюдали различное число точечных кровоизлияний. Роговой признак был представлен умеренным количеством мелко- или среднепластинчатых чешуек (ихтиозиформное шелушение), чешуйко-корок. При индексе SCORAD больше 50 баллов эритема была застойно-розового или синюшно-красного цвета, с единичными, беспорядочно расположенными точечными или глыбчатыми сосудами маленького диаметра, большим количеством точечных кровоизлияний, чешуйко-корок.

При сопоставлении ДсП с ЛН у больных этой клинической формой АтД убедительной разницы в дерматоскопической картине при разных типах ЛН не было.

В целом, при сопоставлении ДсП АтД и тяжести дерматоза отмечено, что при средне-тяжелом АтД, независимо от клинической формы, были представлены все ДсП, в отличие от легкого течения АтД, при котором ДсП были слабо выражены или вообще не отличались от ДсП здоровой кожи; при тяжелой форме заболевания обычно преобладал один из ДсП (роговой или сосудистый).

Обращало внимание, что в очагах поражения, подвергавшихся длительному нанесению ТГКС, преобладали линейные сосуды, представлявшие собой медикаментозные телеангиэктазии. В последующем при расчете ДСИ они не учитывались.

Для достоверности сравнительных сопоставлений ДсИ у больных АтД с различными видами ЛН был проведен корреляционный анализ с подобранными попарно, приблизительно одинаковыми индексами SCORAD (табл. 4.2).

Таблица 4.2

**Клинико-дерматоскопические сопоставления у больных АтД
в зависимости от типа ЛН и тяжести дерматоза**

№№ Пп	Тип ЛН					
	Т/Т		С/Т		С/С	
	SCORAD, баллы	ДсИ, баллы	SCORAD, баллы	ДсИ, баллы	SCORAD, баллы	ДсИ, баллы
1.			21,5	0,88	21,2	1,0
2.			22,5	1,13	22,0	1,25
3.	25,8	1,63	25,3	1,5	25,5	1,63
4.	28,5	1,75	26,5	1,63	26,5	1,75
5.	30,0	1,75	26,8	1,75	26,8	2,0
6.	31,7	1,63	31,0	2,0	31,0	2,6
7.	33,5	1,75	34,8	2,13	34,8	2,5
8.	36,8	1,75	38,0	2,13	38,0	2,5
9.			40,0	2,25	40,5	2,6
10.			58,6	2,63	58,5	2,88

ДсИ находился в прямой статистически значимой ($p < 0,01$) зависимости от величины индекса SCORAD: при индексе SCORAD до 30 баллов среднее значение ДсИ составило $1,5 \pm 0,1$ балла, при индексе SCORAD больше 30 баллов – $2,3 \pm 0,1$ балла. С увеличением индекса SCORAD, соответственно, увеличивался ДсИ. Это же подтверждалось корреляционным анализом с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

У всех обследованных больных отмечалась сильная прямая корреляционная связь между ДсИ и индексом SCORAD ($R = +0,89$, $p < 0,01$). Наиболее сильная прямая корреляционная связь между ДсИ и индексом SCORAD наблюдалась у

больных АтД с индексом SCORAD до 30 баллов ($R=+0,93$, $p<0,01$). У больных АтД с индексом SCORAD больше 30 баллов определялась средняя прямая корреляционная связь между ДсИ и индексом SCORAD ($R=+0,60$, $p=0,029$) (табл.4.3).

Таблица 4.3

**Корреляционная связь между ДсИ и индексом SCORAD у больных
АтД и ЛН**

Корреляционная связь между:	N	Спирмена R	Уровень значимости (p)
ДсИ и SCORAD	26	+0,89	<0,01
ДсИ и SCORAD до 30 баллов	13	+0,93	<0,01
ДсИ и SCORAD больше 30 баллов	13	+0,60	0,029
ДсИ и SCORAD	20	+0,95	<0,01

Примечание: N – количество обследованных больных; R – выборочный коэффициент ранговой корреляции Спирмена; p – уровень значимости.

Более выраженная сильная прямая корреляционная связь между ДсИ и индексом SCORAD ($R=+0,95$, $p<0,01$) была у больных АтД с ЛН С/С и с ЛН С/Т.

Проведен анализ величины ДсИ у больных АтД с различными типами ЛН и индексом SCORAD до 30 баллов и более 30 баллов (табл. 4.4).

ДсИ в зависимости от типа ЛН и индекса SCORAD
(M±m; Me; Min – Max)

Показатель	ЛН, тип		
	Т/Т	С/Т	С/С
ДсИ, баллы	1,71±0,04 Me=1,75 (1,63-1,75)	1,71±0,16 Me=1,75 (0,88-2,25)	2,12±0,19 Me=2,5 (1,0-2,88)
При индексе SCORAD до 30 баллов:	1,71±0,04 Me=1,75 (1,63-1,75)	1,38±0,16 Me=1,5 (0,88-1,75)	1,53±0,18 Me=1,63 (1,0-2,0)
При индексе SCORAD больше 30 баллов:	1,71±0,04 Me=1,75 (1,63-1,75)	2,13±0,05 [#] Me=2,13 (2,0-2,25)	2,62±0,06 ^{*0} Me=2,6 (2,5-2,88)

Примечание: * - уровень статистической значимости различий между ДсИ при ЛН С/С и ДсИ при ЛН С/Т при индексе SCORAD больше 30 баллов $p=0,01$;

[#] - уровень статистической значимости различий между ДсИ при ЛН С/Т при индексе SCORAD до и больше 30 баллов $p=0,02$;

⁰ - уровень статистической значимости различий между ДсИ при ЛН С/С при индексе SCORAD до и больше 30 баллов $p<0,01$.

При сопоставлении ДсИ с различными типами ЛН, но без учета индекса SCORAD установлено, что среднее значение ДсИ у больных АтД без ЛН (1,71±0,04 балла) не отличалось от среднего значения ДсИ у больных АтД с ЛН С/Т (1,71±0,16 балла). Среднее значение ДсИ у больных АтД с ЛН С/С было выше – 2,12±0,19 балла, но статистически значимой разницы между ДсИ при различных типах ЛН не выявлено ($p>0,05$).

При дальнейшем анализе ДсИ в зависимости от индекса SCORAD выявлены достоверные существенные различия ДсИ. При индексе SCORAD больше 30 баллов у больных АтД с ЛН С/С ДсИ был достоверно выше ($p=0,01$), чем у

больных АтД с ЛН С/Т – $2,62 \pm 0,06$ балла и $2,13 \pm 0,05$ балла соответственно (рис.4.1).

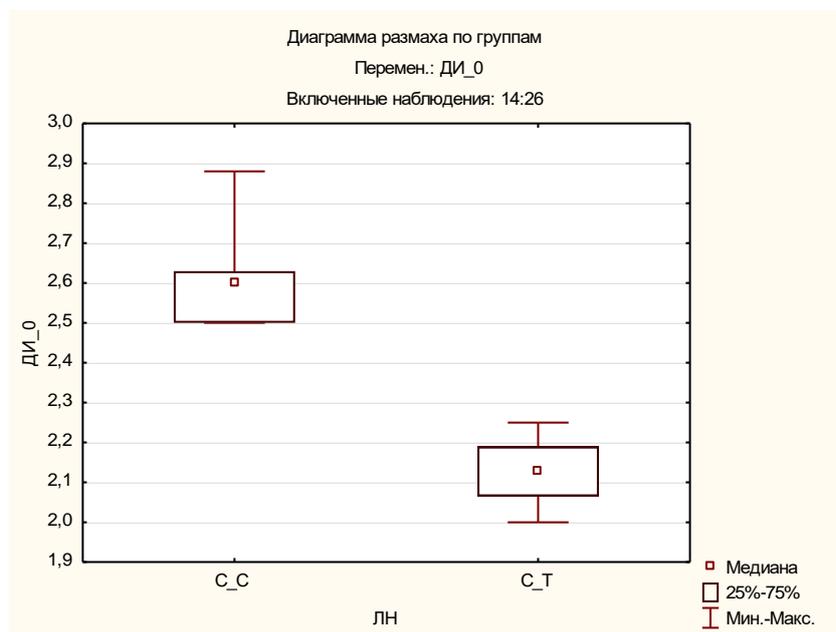


Рисунок 4.1. ДсИ при индексе SCORAD больше 30 баллов у больных АтД с ЛН С/С и С/Т

Полученные результаты свидетельствовали о более выраженном воспалительном процессе при одинаковых значениях индекса SCORAD у больных АтД с ЛН С/С, чем у больных АтД с ЛН С/Т.

При индексе SCORAD меньше 30 баллов разница между ДсИ при ЛН С/С и ЛН С/Т есть ($1,53 \pm 0,18$ балла и $1,38 \pm 0,16$ балла соответственно), но она статистически не значима ($p > 0,05$).

Отмечалась статистически значимая разница ДсИ у больных АтД с ЛН С/Т при индексе SCORAD до 30 и более 30 баллов ($1,38 \pm 0,16$ балла и $2,13 \pm 0,05$ балла соответственно; $p = 0,02$). Аналогичная тенденция отмечалась у больных АтД с ЛН С/С и индексом SCORAD до и более 30 баллов: ДсИ был $1,53 \pm 0,18$ балла и $2,62 \pm 0,06$ балла соответственно ($p < 0,01$).

Среднее значение ДсИ у больных АтД без ЛН не зависело от величины индекса SCORAD (до или более 30 баллов) и составило $1,71 \pm 0,04$ балла.

Проведенный корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена показал прямую сильную корреляционную связь между ДСИ и С-реактивным белком (СРБ) у больных АтД с ЛН ($N=9$, $R=+0,78$, $p=0,01$). При показателях СРБ, даже не превышающих норму, ДСИ был выше у больных АтД с ЛН с более высоким значением СРБ. Известно, что СРБ отражает выраженность воспалительного процесса в соединительной ткани, в т.ч. дерме [93]. Поэтому даже при количественных показателях СРБ в пределах допустимых норм у больных АтД с ЛН воспалительные реакции в коже выражены в большей степени.

Для оценки эффективности разработанного способа лечения были проведены сравнительные исследования ДСИ в двух терапевтических группах (основная – 10 человек и группа сравнения – 10 человек), из них: 10 больных АтД с ЛН С/С и ДСИ $2,07 \pm 0,2$ балла и 10 больных с ЛН С/Т и ДСИ $1,8 \pm 0,17$ балла. Разница между ДСИ была статистически не значима ($p > 0,05$). В основную группу входили 6 больных АтД с ЛН С/С и 4 больных АтД с ЛН С/Т, в группу сравнения – 4 больных АтД с ЛН С/С и 6 больных АтД с ЛН С/Т. Средние значения ДСИ в основной группе и группе сравнения были сопоставимы ($1,96 \pm 0,18$ и $1,91 \pm 0,2$ балла соответственно).

Через 3 месяца от начала терапии производили повторный расчет ДСИ и сопоставляли его с индексом SCORAD.

В основной группе индекс SCORAD был равен нулю у 9 больных, у 1 – 3,8 балла, при этом дерматоскопическая картина в местах бывших очагов поражения ничем не отличалась от окружающей здоровой кожи, т.е. ДСИ=0.

В группе сравнения значения индекса SCORAD варьировали от 3,8 балла до 12,3 балла. ДСИ был возможен к количественному определению при индексе SCORAD 8 баллов и более. Индекс SCORAD больше 8 баллов был у 4 больных эритематозно-сквамозной формой АтД с лихенификацией; у 3 из них была ЛН С/С, у 1 – ЛН С/Т. Среднее значение ДСИ у этих больных составило $0,5 \pm 0,09$ балла (у больного с ЛН С/Т – 0,38 балла, у больных с ЛН С/С – 0,38; 0,5 и 0,75 балла) за счет сосудистого компонента (бледно-розовая диффузная эритема) и/или

слабо выраженного рогового ДсП (скудное шелушение тонкими мелкопластинчатыми чешуйками).

Таким образом, проведенное дерматоскопическое обследование показало возможности определения достоверных отличий в клинической картине, интенсивности кожного процесса у больных АтД при разных типах ЛН и оценки динамики этих изменений в процессе лечения. Выявленные данные могут быть использованы для оценки эффективности терапии АтД и оптимизации реабилитационных программ.

Выводы:

1. Дерматоскопическими исследованиями выявлены более выраженные изменения у больных АтД с ЛН, наиболее выраженные при индексе SCORAD больше 30 баллов.

2. Показано, что сосудистый ДсП был более выражен у больных АтД с ЛН С/С, чем у больных АтД с ЛН С/Т и без ЛН.

3. Установлены особенности ДсП в зависимости от тяжести АтД: при средне-тяжелом АтД были представлены все ДсП, в отличие от легкой формы дерматоза, при которой ДсП были слабо выражены; при тяжелой форме заболевания преобладал один из ДсП (сосудистый или роговой).

4. Установлено, что при длительном нанесении ТГКС в очагах поражения были линейные сосуды, представлявшие собой медикаментозные телеангиэктазии.

5. Показано, что ДсИ возможен к количественному определению при индексе SCORAD 8 баллов и более.

6. Установлено, что среднее значение ДсИ у больных АтД с С/С было выше ($2,12 \pm 0,19$ балла), чем среднее значение ДсИ у больных АтД без ЛН ($1,71 \pm 0,04$ балла) ($p > 0,05$) и выше, чем у больных АтД с ЛН С/Т ($1,71 \pm 0,16$ балла) ($p > 0,05$).

7. Выявлена прямая статистически значимая ($p < 0,01$) зависимость ДсИ от величины индекса SCORAD, особенно у больных АтД с ЛН С/С и ЛН С/Т ($R = +0,95$, $p < 0,01$).

8. Выявлена прямая сильная корреляционная связь между ДСИ и СРБ у больных АД с ЛН, даже при показателях СРБ, не превышающих норму ($R=+0,78$, $p=0,01$).

9. Выявлена статистически значимая разница между ДСИ при индексе SCORAD больше 30 баллов у больных АД с ЛН С/С и ЛН С/Т ($p=0,01$).

10. Показана разница между ДСИ при индексе SCORAD меньше 30 баллов у больных АД с ЛН С/С и ЛН С/Т ($p>0,05$).

11. Проведенные клинико-дерматоскопические сопоставления показали более выраженный воспалительный процесс при одинаковых значениях индекса SCORAD у больных с ЛН, более выраженный при ЛН С/С, чем при ЛН С/Т.

Результаты проведенных исследований опубликованы в:

2. Способ оценки степени выраженности атопического дерматита с помощью дерматоскопических признаков [Текст] : рационализаторское предложение № 6360 ; ДНР / Т. В. Проценко, С. А. Боряк ; ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. – Заявл. 30.01.2020; одобр. 06.02.2020 - Донецк, 2020. – 5 с.

РАЗДЕЛ 5

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С ЛАКТОЗНОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ

У 97 (42,2%) больных АтД исследовали уровень общего IgE в сыворотке крови, в том числе у 52(53,6%) женщин и у 45(46,4%) мужчин (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Показатели общего IgE у обследованных больных АтД

Общий IgE, пределы повышения	Мужчины абс/%	Женщины абс/%	Всего абс/%
В пределах нормальных значений	17/37,8	29/55,8	46/47,4
Повышенный, - в т.ч. в 3 раза и более	28/62,2 20/71,4	23/44,2 15/65,2	51/52,6 35/68,6

У 46 (47,4%) больных АтД общий IgE был в пределах нормы, у 51 (52,6%) – повышен, в том числе у 35 (68,6%) из них – в 3 раза и более.

Из 45 обследованных мужчин у 17 (37,8%) общий IgE был в пределах нормы, у 28 (62,2%) общий IgE был повышен, в том числе у 20 (71,4%) из них общий IgE был повышен в 3 раза и более.

Из 52 обследованных женщин у 29 (55,8%) общий IgE был в пределах нормы, у 23 (44,2%) был повышен, в том числе у 15 (65,2%) из них общий IgE был повышен в 3 раза и более.

Изучалось влияние пола и возраста больных АтД на уровень общего IgE в сыворотке крови (табл. 5.2).

**Показатели общего IgE в зависимости от пола и возраста
(M±m; Me; Min – Max)**

Показатель кратности повышения общего IgE, в разы	Мужчины			Женщины		
	До 2 лет	2г.- 13 лет	Старше 13 лет	До 2 лет	2г.- 13 лет	Старше 13 лет
Кратность повышения общего IgE в количество раз	3,2±0,7 Me=4,1 (0,02-6,5)	4,2±1,2 Me=1,4 (0-19,0)	3,0±1,0 Me=1,9 (0,03-11,4)	1,3±1,2 Me=0,2 (0,02-4,9)	2,7±0,9 Me=0,8 (0,03-15,4)	2,8±0,7 Me=1,0 (0,02-10,1)

Показатель кратности повышения общего IgE в сыворотке крови не зависел от возраста и пола больных АтД ($p > 0,05$ при проведении сравнительного анализа по критерию Крускала-Уоллиса).

Обнаружена слабая прямая корреляционная связь между количеством эозинофилов в сыворотке крови и показателем кратности повышения общего IgE у больных АтД ($p < 0,01$) (табл. 5.3).

Таблица 5.3

Корреляционная связь между эозинофилами и кратностью повышения общего IgE у больных АтД

Корреляционная связь между:	N	Спирмена R	Уровень значимости (p)
<i>Эозинофилы и кратность повышения IgE, в т.ч.</i>	77	+0,31	<0,01
Эозинофилы и кратность повышения IgE у женщин	41	+0,31	<0,05
Эозинофилы и кратность повышения IgE у мужчин	36	+0,24	>0,05

Примечание: N – количество обследованных больных; R – выборочный коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Однако статистически значимая корреляционная связь между этими показателями была выявлена только у женщин ($R = +0,31$, $p < 0,05$). У мужчин такой связи не наблюдалось ($R = +0,24$, $p > 0,05$).

Также выявлена прямая слабая корреляционная связь между индексом SCORAD и показателем кратности повышения общего IgE в сыворотке крови у больных АтД ($p=0,001$) (табл. 5.4).

Таблица 5.4

Корреляционная связь между индексом SCORAD и кратностью повышения общего IgE у больных АтД

Корреляционная связь между:	N	Спирмена R	Уровень значимости (p)
<i>Индекс SCORAD и кратность повышения общего IgE, в т.ч.</i>	97	+0,33	<0,01
Индекс SCORAD и кратность повышения общего IgE у женщин	52	+0,36	<0,01
Индекс SCORAD и кратность повышения общего IgE у мужчин	45	+0,34	<0,05

Примечание: N – количество обследованных больных; R – выборочный коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Причем эта связь между индексом SCORAD и кратностью повышения общего IgE наблюдалась как у женщин ($R=+0,36$, $p=0,008$), так и у мужчин ($R=+0,34$, $p=0,02$).

Были изучены показатели общего IgE у 70 больных АтД с ЛН (табл. 5.5).

Таблица 5.5

Показатели общего IgE у больных АтД с ЛН

Общий IgE, пределы повышения	Тип ЛН, количество больных абс / %			Всего абс / %
	T/T n=3	C/T n=28	C/C n=39	
В пределах нормальных значений	2 / 66,7	13 / 46,4	17 / 43,6	32 / 45,7
Повышенный, - в т.ч. в 3 раза и более	1 / 33,3	15 / 53,6	22 / 56,4	38 / 54,3
	1 / 100,0	12 / 80,0	13 / 59,1	26 / 68,4

У 32 (45,7%) больных АтД с разными типами ЛН уровень общего IgE в сыворотке крови был в пределах нормы, у 38 (54,3%) – общий IgE был повышен, в т.ч. у 26 (68,4%) из них – в 3 раза и более.

При ЛН Т/Т у 2 (66,7%) больных общий IgE был в пределах нормы, у 1 (33,3%) этот показатель был повышен почти в 9 раз. При ЛН С/Т у 13 (46,4%) больных общий IgE был в пределах нормы, у 15 (53,6%) больных общий IgE был повышен, в том числе у 12 (80,0%) из них более, чем в 3 раза. При ЛН С/С у 17 (43,6%) больных общий IgE был в пределах нормы, у 22 (56,4%) больных он был повышен, в том числе у 13 (59,1%) больных – в 3 раза и более.

Были изучены показатели кратности повышения общего IgE в сыворотке крови у больных АтД с разными типами ЛН (табл. 5.6).

Таблица 5.6

Содержание IgE в зависимости от типа ЛН
($M \pm m$; Me; Min – Max)

Показатель кратности повышения общего IgE, в разы	Тип ЛН		
	Т/Т	С/Т	С/С
Кратность повышения общего IgE в количество раз	3,2±2,9 Me=0,3 (0,2-8,9)	3,9±0,9 Me=1,7 (0,01-15,4)	3,0±0,6 Me=1,9 (0,02-19,0)

Средний показатель кратности повышения общего IgE у больных АтД с ЛН Т/Т составил 3,2±2,9 раза (при min – 0,2 и max – 8,9). У больных АтД с ЛН С/Т этот показатель составил 3,9±0,9 раза (при min – 0,01 и max – 15,4). У больных АтД с ЛН С/С средний показатель кратности повышения общего IgE составил 3,0±0,6 раза (при min – 0,02 и max – 19,0).

Статистически значимых различий между показателями кратности увеличения общего IgE при разных типах ЛН не выявлено ($p > 0,05$), т.е. ЛН не влияла на кратность повышения общего IgE в сыворотке крови у больных АтД.

Уровни ИЛ-4 в сыворотке крови определялись в трех группах: у больных АтД и сопутствующей ЛН (20 человек); у пациентов АтД без непереносимости лактозы (20 человек); в контрольной группе здоровых лиц (20 человек). Исследуемые группы были сформированы таким образом, чтобы при проведении

статистической обработки данных исключить влияние возрастного и полового факторов, а также тяжести кожных проявлений АтД на результаты исследования.

Проведенные сравнения полового и возрастного состава исследуемых групп показали отсутствие статистически значимых различий по полу ($p=0,414$) и возрасту ($p=0,263$).

У больных АтД с ЛН при выполнении статистического анализа было установлено, что медиана значений индекса SCORAD составила $15,7 \pm 6,9$ баллов, при этом левый 95% доверительный интервал составил 10 баллов, а правый 95% доверительный интервал – 34,8 баллов (табл. 5.7). Минимальное значение индекса SCORAD в данной группе больных составило 6,2 балла, а максимальное 86,1 балла, межквартильный размах (25% - 75% перцентили) соответствовал значениям 9,9 – 40,9 баллов.

Таблица 5.7

Индекс SCORAD у больных АтД с ЛН

N	Индекс SCORAD (баллы):			
	Me	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
20	15,7	6,9	10	34,8

Примечание. N – количество обследованных, Me – медиана, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал.

Индекс SCORAD у больных АтД без ЛН был подобран так, чтобы исключить влияние различий степени тяжести АтД на синтез ИЛ-4 при сравнении исследуемых групп. При статистическом анализе было показано, что его медиана составила $15,8 \pm 6,1$ баллов, при этом левый 95% доверительный интервал составил 10,7 баллов, а правый 95% доверительный интервал – 34,7 баллов (табл. 5.8). Минимальное значение индекса SCORAD в данной группе лиц составило 7,2 балла, а максимальное 65,5 баллов, межквартильный размах (25% - 75% перцентили) соответствовал значениям 10,1 – 41,5 баллов.

Индекс SCORAD у больных АтД без ЛН

N	Индекс SCORAD (баллы):			
	Me	Me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
20	15,8	6,1	10,7	34,7

Примечание. N – количество обследованных, Me – медиана, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

Сравнение центральных тенденций индекса SCORAD с использованием W-критерия Вилкоксона показало отсутствие статистически значимых различий ($p=0,989$) между больными АтД с ЛН и больными АтД без ЛН (рис.5.1).

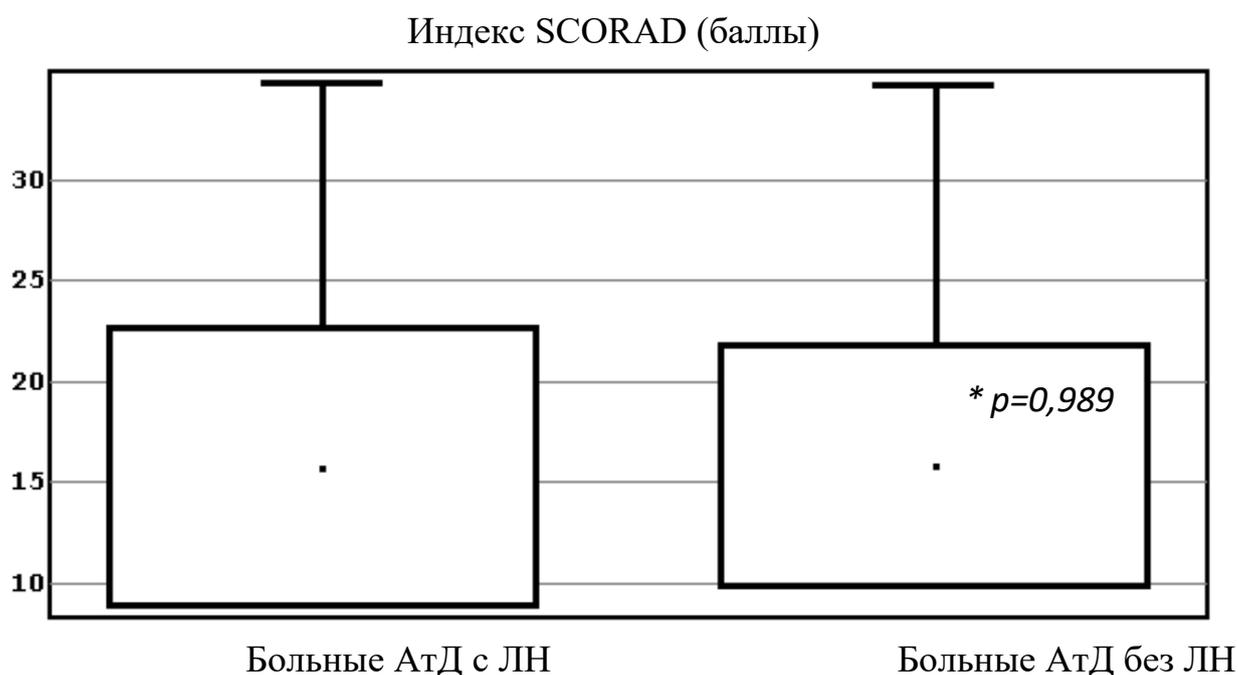


Рисунок 5.1. Индекс SCORAD у больных АтД с ЛН и без ЛН

При исследовании уровня ИЛ-4 у больных АтД с ЛН было установлено, что медиана данного цитокина составила $19,4 \pm 2,2$ пг/мл, при этом левый 95% доверительный интервал составил 14,9 пг/мл, а правый 95% доверительный интервал – 26,9 пг/мл (табл. 5.9). Минимальное значение показателя в данной

группе лиц составило 8,1 пг/мл, а максимальное 35,4 пг/мл, межквартильный размах (25% - 75% перцентили) соответствовал значениям 14,3 – 27,2 пг/мл.

Анализ сывороточных уровней ИЛ-4 в группе больных АтД без ЛН показал, что его медиана составила $15,2 \pm 1,7$ пг/мл, при этом левый 95% доверительный интервал составил 12,1 пг/мл, а правый 95% доверительный интервал – 18,2 пг/мл (табл. 5.10). Минимальное значение показателя в данной группе больных составило 5,1 пг/мл, а максимальное – 29,6 пг/мл, межквартильный размах (25% - 75% перцентили) соответствовал значениям 11,7 – 18,8 пг/мл.

Таблица 5.9

Уровни ИЛ-4 у больных АтД с ЛН

N	Уровни (пг/мл) ИЛ-4:			
	Me	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
20	19,4	2,2	14,9	26,9

Примечание. N – количество обследованных, Me – медиана, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 5.10

Уровни ИЛ-4 у больных АтД без ЛН

N	Уровни (пг/мл) ИЛ-4:			
	Me	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
20	15,2	1,7	12,1	18,2

Примечание. N – количество обследованных, Me – медиана, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал.

При исследовании уровней ИЛ-4 в контрольной группе здоровых лиц было установлено, что медиана данного показателя составила $4,8 \pm 0,6$ пг/мл, при этом левый 95% доверительный интервал составил 3,6 пг/мл, а правый 95%

доверительный интервал – 7,3 пг/мл (табл. 5.11). Минимальное значение показателя в данной группе лиц составило 0 пг/мл, а максимальное 8,2 пг/мл, межквартильный размах (25% - 75% перцентили) соответствовал значениям 3,6 – 7,3 пг/мл.

Таблица 5.11

Уровни ИЛ-4 в контрольной группе здоровых лиц

N	Уровни (пг/мл) ИЛ-4:			
	Me	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
20	4,8	0,6	3,6	7,3

Примечание. N – количество обследованных, Me – медиана, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал.

Сравнение центральных тенденций уровней ИЛ-4 в сыворотке крови у больных АтД с ЛН с контрольной группой здоровых лиц с использованием W-критерия Вилкоксона показало наличие статистически значимых различий в концентрациях данного цитокина ($p < 0,001$). При этом показатели ИЛ-4 у больных АтД с ЛН были достоверно выше, чем у здоровых лиц. Показаны установленные различия значений медианы, ошибки медианы и 95% доверительных интервалов в двух сравниваемых группах (рис.5.2).

Уровень ИЛ-4 (пг/мл)

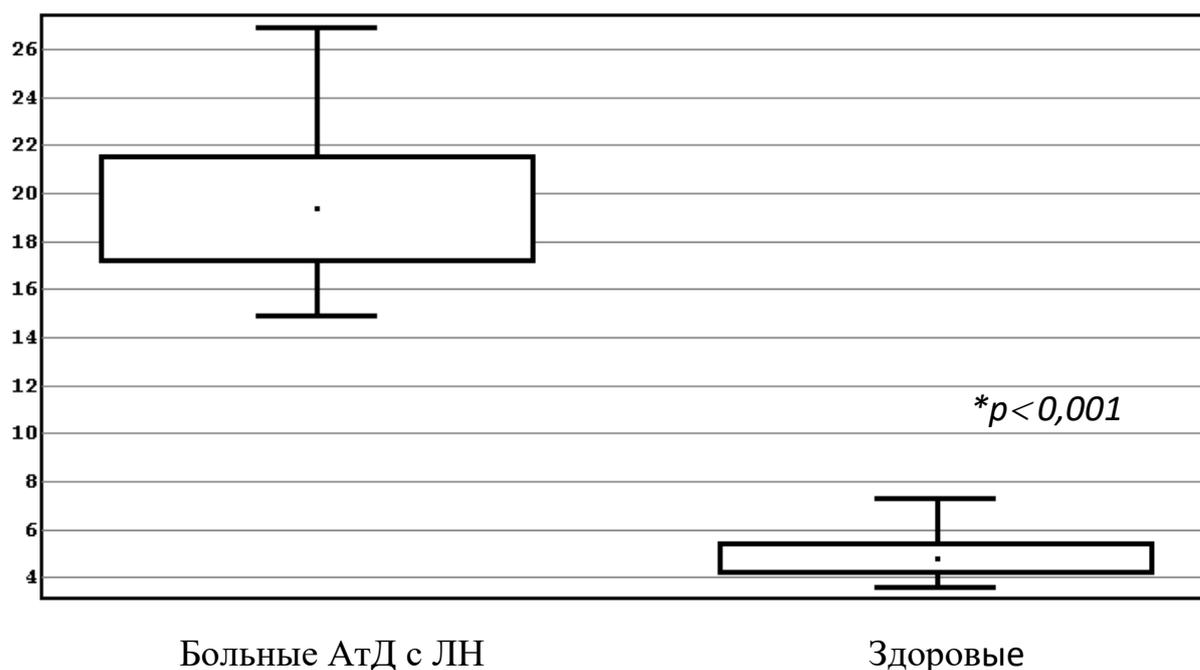


Рисунок 5.2. Уровни ИЛ-4 у больных АтД с ЛН и у здоровых лиц

Сравнение центральных тенденций уровней ИЛ-4 в сыворотке крови у больных АтД без ЛН с контрольной группой здоровых лиц также показало наличие статистически значимых различий в концентрациях данного цитокина ($p < 0,001$) между исследованными группами. Сывороточные концентрации ИЛ-4 у больных АтД без ЛН были достоверно выше, чем у здоровых лиц. Показаны установленные различия значений медианы, ошибки медианы и 95% доверительных интервалов в двух сравниваемых группах (рис.5.3).

Уровень ИЛ-4 (пг/мл)

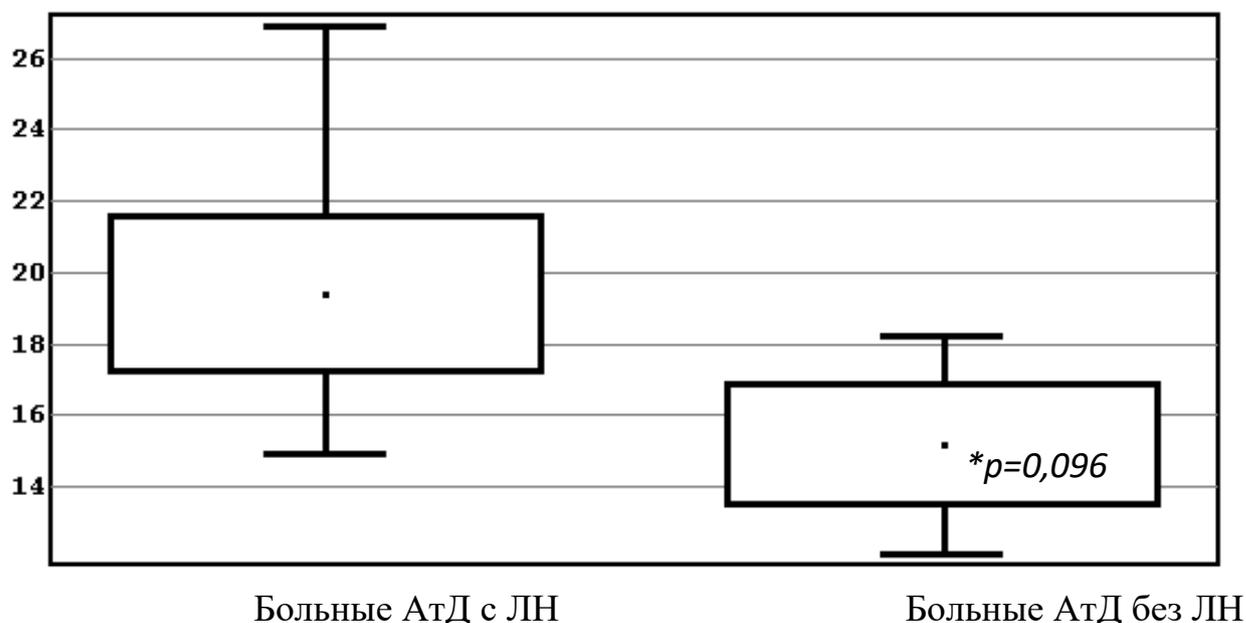


Рисунок 5.4. Уровни ИЛ-4 у больных АтД с ЛН и без ЛН

Проведенный далее корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Кендалла показал наличие прямой корреляционной связи средней интенсивности между концентрациями ИЛ-4 (пг/мл) и индексом SCORAD у больных АтД с ЛН (табл. 5.12).

Таблица 5.12

Коэффициент корреляционной связи между индексами SCORAD и уровнями ИЛ-4 у больных АтД с ЛН и без ЛН

Исследование корреляционной связи между:	N	Корреляционный коэффициент Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
ИЛ-4 и индекс SCORAD у больных АтД с ЛН	20	0,684	<0,01
ИЛ-4 и индекс SCORAD у больных АтД без ЛН	20	0,553	<0,01

Примечание. N- количество обследованных лиц.

Аналогичная корреляционная зависимость была установлена при проведении корреляционного анализа между показателями сывороточных уровней ИЛ-4 (пг/мл) и индексом SCORAD у больных АтД без ЛН, однако корреляционный коэффициент Кендалла был ниже, чем у больных АтД с ЛН.

Для оценки эффективности разработанного способа лечения были проведены сравнительные исследования ИЛ-4 в двух терапевтических группах больных АтД с ЛН: основная – 9 человек и группа сравнения – 10 человек.

Сравнение центральных тенденций уровней ИЛ-4 в сыворотке крови с использованием W-критерия Вилкоксона до лечения не выявило статистически значимых различий в концентрациях данного цитокина у больных АтД с ЛН основной группы, по сравнению с больными АтД с ЛН группы сравнения ($p > 0,05$).

При исследовании уровня ИЛ-4 в основной группе больных АтД с ЛН до лечения было установлено, что медиана данного цитокина составила $26,1 \pm 3,1$ пг/мл, при этом левый 95% доверительный интервал составил 17,1 пг/мл, а правый 95% доверительный интервал – 31,4 пг/мл (табл. 5.13). Минимальное значение показателя в данной группе лиц составило 12,3 пг/мл, а максимальное 35,4 пг/мл, межквартильный размах (25% - 75% перцентили) соответствовал значениям 18,8 – 28,8 пг/мл.

Таблица 5.13

Показатели уровня ИЛ-4 в основной группе больных АтД с ЛН

Время обследования	N	Me	me	Левый 95%ДИ	Правый 95%ДИ
до лечения	9	26,1	3,1	17,1	31,4
после лечения	9	5,3	1,8	4,1	12,9

Примечание. N – количество обследованных, Me – медиана, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал.

Анализ сывороточных уровней ИЛ-4 в основной группе больных АтД с ЛН после лечения через 3 месяца показал, что его медиана уменьшилась с $26,1 \pm 3,1$ пг/мл и составила $5,3 \pm 1,8$ пг/мл, при этом левый 95% доверительный интервал составил 4,1 пг/мл, а правый 95% доверительный интервал – 12,9 пг/мл. Минимальное значение показателя в данной группе больных через 3 месяца составило 3,8 пг/мл, а максимальное – 14,8 пг/мл, межквартильный размах (25% - 75% перцентили) соответствовал значениям 4,3 – 11,7 пг/мл.

Сравнение центральных тенденций уровней ИЛ-4 в сыворотке крови в основной группе больных АтД с ЛН с использованием W-критерия Вилкоксона показало наличие статистически значимых различий в концентрациях данного цитокина до и после лечения ($p=0,004$). При этом показатели ИЛ-4 у больных АтД с ЛН в основной группе после лечения были достоверно ниже, чем до лечения.

При исследовании уровней ИЛ-4 у больных АтД в группе сравнения до лечения было установлено, что медиана данного показателя составила $15,1 \pm 2,9$ пг/мл, при этом левый 95% доверительный интервал составил 10,2 пг/мл, а правый 95% доверительный интервал – 26,9 пг/мл (табл. 5.14). Минимальное значение показателя в данной группе лиц составило 8,1 пг/мл, а максимальное 29,7 пг/мл, межквартильный размах (25% - 75% перцентили) соответствовал значениям 11,2 – 22,2 пг/мл.

Таблица 5.14

Показатели уровня ИЛ-4 у больных АтД с ЛН в группе сравнения

Время обследования	N	Me	me	Левый 95%ДИ	Правый 95%ДИ
до лечения	10	15,1	2,9	10,2	26,9
после лечения	10	12,4	3,1	9,8	24,4

Примечание. N – количество обследованных, Me – медиана, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал.

Анализ сывороточных уровней ИЛ-4 в группе сравнения больных АтД с ЛН после лечения через 3 месяца показал, что его медиана уменьшилась с $15,1 \pm 2,9$ пг/мл и составила $12,4 \pm 3,1$ пг/мл, при этом левый 95% доверительный интервал составил 9,8 пг/мл, а правый 95% доверительный интервал – 24,4 пг/мл. Минимальное значение показателя в данной группе больных через 3 месяца составило 7,9 пг/мл, а максимальное – 31,4 пг/мл, межквартильный размах (25% - 75% перцентили) соответствовал значениям 10,1 – 23,9 пг/мл.

Сравнение центральных тенденций уровней ИЛ-4 в сыворотке крови у больных АтД с ЛН в группе сравнения с использованием W-критерия Вилкоксона показало наличие различий в концентрациях данного цитокина до и после лечения на уровне значимости $p=0,084$.

Сравнение центральных тенденций уровней ИЛ-4 в сыворотке крови у больных АтД с ЛН основной группы с группой сравнения больных АтД с ЛН после лечения через 3 месяца с использованием W-критерия Вилкоксона показало наличие статистически значимых различий в концентрациях данного цитокина ($p < 0,05$). При этом показатели ИЛ-4 в группе сравнения после лечения были достоверно выше, чем в основной группе. Показаны установленные различия значений медианы, ошибки медианы и 95% доверительных интервалов в двух сравниваемых группах (рис.5.5).

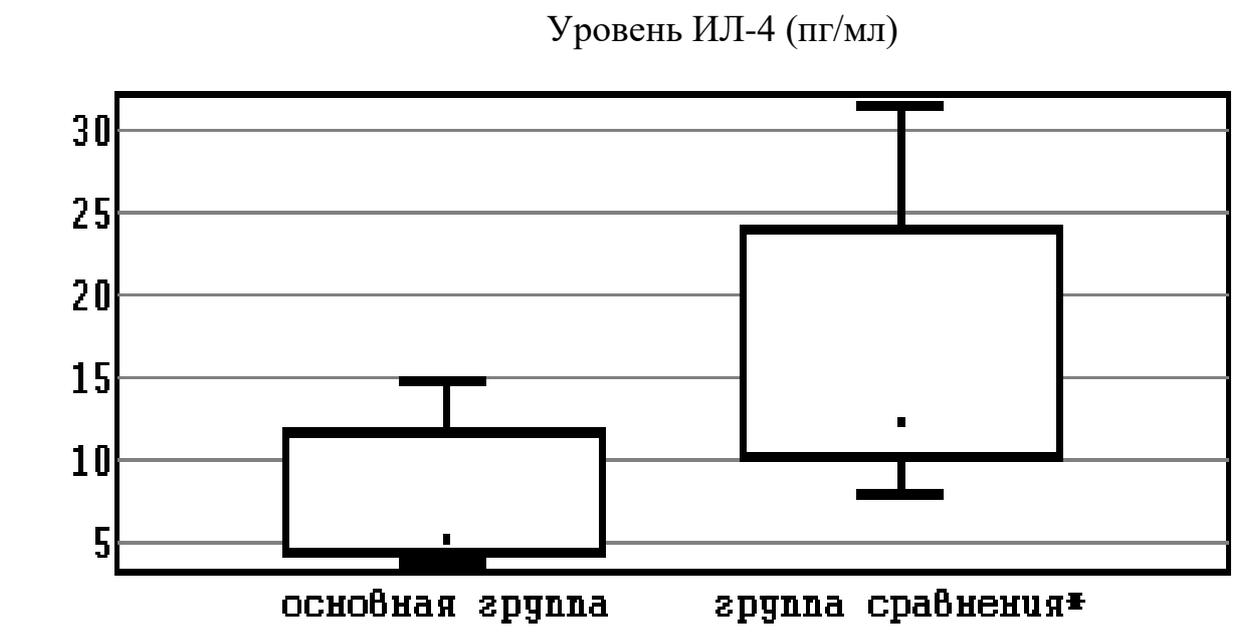


Рисунок 5.5. Показатели уровня ИЛ-4 после лечения, пг/мл.

Примечание: * $p=0,035$ при сравнении с основной группой.

Таким образом, проведенные клинико-иммунологические сопоставления показали преимущества разработанного способа лечения с применением, наряду с традиционной терапией, безлактозного пробиотика (Аципол), UVB 311нм фототерапии, витамина D, ТИК, безлактозной диеты.

Выводы:

1. Показано, что уровень общего IgE в сыворотке крови не зависел от возраста и пола больных АтД ($p>0,05$).
2. Установлено, что общий IgE был повышен у 52,6% обследованных больных АтД, в том числе у 68,6% из них – в 3 раза и более.
3. Обнаружена слабая прямая статистически значимая ($p<0,01$) связь между количеством эозинофилов в сыворотке крови и показателем кратности повышения общего IgE у больных АтД. Статистически значимая корреляционная

связь между этими показателями была выявлена только у женщин ($p < 0,05$). У мужчин такой связи не наблюдалось ($p > 0,05$).

4. Выявлена слабая прямая статистически значимая ($p < 0,01$) связь между индексом SCORAD и показателем кратности повышения общего IgE в сыворотке крови у больных АтД.

5. Статистически значимых различий между показателями кратности увеличения общего IgE при разных типах ЛН не выявлено ($p > 0,05$).

6. Установлено, что уровни ИЛ-4 в сыворотке крови у больных АтД, как с ЛН, так и без, существенно выше ($p < 0,001$), по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе здоровых лиц.

7. У всех обследованных больных АтД, как с ЛН, так и без, установлены прямые корреляционные связи ($p < 0,01$) уровней ИЛ-4 с интенсивностью кожных проявлений АтД (индекс SCORAD).

8. Показано, что уровни ИЛ-4 в сыворотке крови больных АтД с ЛН, при аналогичных значениях индекса SCORAD, были выше ($p = 0,096$), по сравнению с аналогичными показателями больных АтД без ЛН.

9. Установлено, что уровни ИЛ-4 в сыворотке крови у больных АтД с ЛН основной группы после лечения стали достоверно ниже, чем до лечения ($p = 0,004$).

10. Установлено, что уровни ИЛ-4 в сыворотке крови у больных АтД с ЛН группы сравнения также стали ниже, но эти изменения были недостоверны ($p = 0,084$).

11. Установлены статистически значимые различия в концентрациях ИЛ-4 в основной группе и группе сравнения после лечения: показатели ИЛ-4 в группе сравнения после лечения были достоверно выше, чем в основной группе ($p < 0,05$), что подтверждало клиническую эффективность разработанного метода лечения с применением, наряду с традиционной терапией, безлактозного пробиотика (Аципол), UVB 311 нм фототерапии, витамина D, ТИК, безлактозной диеты.

Результаты проведенных исследований опубликованы в:

1. Показатели интерлейкина-4 у больных атопическим дерматитом в лактозной непереносимостью [Текст] / Т. В. Проценко, С. А. Боряк, А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2019. – № 4 (26). –С. 24–29.

РАЗДЕЛ 6

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С ЛАКТОЗНОЙ
НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ**6.1. Методика лечения**

Лечение больных АтД проводили в соответствии со стандартами лечения и унифицированными клиническими протоколами МЗ ДНР [96, 218].

Традиционная терапия АтД, в зависимости от возраста, тяжести дерматоза и особенностей клинических проявлений включала антигистаминные (цетиризин таблетки взрослым и детям старше 6 лет по 10 мг в сутки, детям 2-6 лет по 5 мг в сутки, детям 1-2 лет по 5 капель (2,5 мг) 2 раза в день 10-20 дней) или препараты, стабилизирующие мембраны тучных клеток (кетотифен по 1 таблетке в сутки 20-30 дней), седативные препараты (глицин по 100 мг 3 раза в день 1 месяц), гипосенсибилизирующие (10% раствор глюконата кальция по 5-10 мл в/м ежедневно, 10 дней), сорбенты, гепатопротекторы (расторопша). Наружно, в зависимости от семиотики сыпи, применяли примочки с 2% раствором борной кислоты или индифферентную водно-взбалтываемую взвесь, гидрокортизона 17-бутират в форме 0,1% мази, 0,1% крема или 0,1% эмульсии 2 раза в день 10-14 дней, ТИК (пимекролимус 1% крем 2 раза в сутки или такролимус 0,03% или 0,1% мазь 1-2 раза в сутки 1 месяц), эмоленты, общее ультрафиолетовое облучение (УФО) ежедневно или через день, на курс – 10 процедур.

Полученные в результате проведенного исследования данные об особенностях клиники и течения АтД у больных с ЛН послужили обоснованием разработки комплексного способа лечения, сочетающего, наряду с традиционной терапией, применение безлактозного пробиотика (Аципол), UVB 311нм фототерапии, витамина D, ТИК, безлактозной диеты.

Аципол назначали, в зависимости от возраста, детям до 3 лет — по 1 капсуле 3 раза в сутки, с пищей, предварительно вскрыв капсулу и растворив ее

содержимое в кипяченой воде; взрослым и детям старше 3 лет — по 1 капсуле 3 раза в сутки за 30 минут до приема пищи, продолжительность приема – 1 месяц. Обоснованием к применению безлактозного пробиотика Аципола в лечении больных АД с ЛН был его состав, включающий 4 штамма ацидофильных лактобацилл (NK1, NK2, NK5 и NK12) и полисахарид кефирного грибка, отсутствие в его основе лактозы. Доказано, что живые лактобактерии (*L. Acidophilus*) в составе препарата обладают высокой антагонистической активностью в отношении энтеропатогенных микроорганизмов, способствуют росту собственной микрофлоры кишечника, восстанавливая нарушенный баланс биоценоза кишечника – ключевого звена поддержания гомеостатических функций организма, в т.ч. гипосенсибилизирующей, иммунокорригирующей, синтетической [31, 109]. Пробиотические бактерии, обладающие антигенной активностью, способны оказывать иммуномодулирующее действие, активируя факторы местного иммунитета, в том числе в барьерных тканях (коже, слизистых). Полисахарид кефирного грибка также обладает неспецифическим иммуномодулирующим действием, повышая как общую резистентность организма, так и отдельных его подсистем (кожи) [31, 71, 109, 150].

UVB 311нм фототерапию назначали в режиме 4 процедуры в неделю, начальная доза составляла 0,1Дж/см² с последующим увеличением, при отсутствии эритемы, каждую последующую процедуру, на 0,1-0,2Дж/см², на курс – 16 процедур (основной курс).

В последующем проводили профилактические курсы UVB 311нм фототерапии в режиме 2 раза в неделю, на курс – 12 процедур. Доза разового облучения при профилактических курсах являлась фиксированной – 0,5Дж/см². Процедуры UVB 311нм фототерапии проводили с помощью аппарата Waldman UV-1000 KL (Германия).

Обоснованием применения узкополосной UVB 311нм фототерапии являлись ее доказанные иммунокорригирующее и гипосенсибилизирующее действия, способность восстанавливать нарушенные функции эпидермального барьера [4, 67, 124, 135, 140, 226]. Доказано, что средневолновой спектр UVB

оказывает супрессивное действие на продукцию антигенов *S.aureus*, что обеспечивает дополнительный противовоспалительный эффект [4, 135, 140, 211, 226]. Узкополосная UVB 311нм фототерапия отличается высокой эффективностью и безопасностью, требует меньшее количество процедур для достижения клинического эффекта, чем другие виды фототерапии [4, 124, 135, 140].

Витамин D3 назначали в виде водного раствора (Аквадетрим) в возрастных терапевтических дозировках в течение 2 месяцев, в зависимости от уровня его содержания в сыворотке крови (норма, недостаток, дефицит).

Обоснованием к применению витамина D было то, что он, контролируя факторы местного воспалительного иммунного ответа, уменьшает восприимчивость к инфекциям [43, 52, 194], восстанавливает нарушенную функцию эпидермального барьера путем регуляции синтеза филаггрина и инволюкрина [54, 204, 205, 240, 251]. Доказана прямая связь между дефицитом витамина D и тяжестью АтД [43, 54, 104, 110, 122, 160, 173, 204, 216, 265]. Установлена взаимосвязь снижения уровня сывороточного кальцитриола и степени гидратации кожи у больных АтД, что подтверждает значение витамина D в сохранении эпидермального барьера [43, 54, 122, 160, 164, 165, 205]. Витамин D активно участвует в регуляции общего иммунитета, оказывая как прямое, так и опосредованное влияние на В-лимфоциты, влияя на пролиферацию и фенотип Т-лимфоцитов [43, 52, 54, 104, 122, 153, 160, 167, 194, 204, 217, 240].

ТИК (такролимус 0,03% или 0,1% мазь) применяли 1 раз в сутки вечером ежедневно 1 месяц, затем в режиме проактивной (интермиттирующей) терапии – 1 раз в сутки вечером 2 дня в неделю (понедельник и четверг) в течение 3-х месяцев.

Обоснованием для проактивной терапии ТИК были доказанные механизмы действия с широким спектром иммуномодулирующих эффектов за счет связывания с поверхностными клеточными глюкокортикоидными рецепторами, ингибирования адгезии тучных клеток, супрессии высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, угнетения экспрессии рецепторов ИЛ

и высокоаффинного поверхностного рецептора для IgE на клетках Лангерганса [227, 246]. Проактивная терапия ТИК позволяет обеспечить контроль над субклиническим воспалением в бывших очагах поражения, которые регулярно у больных АтД переходят в новое выраженное обострение [139, 227]. Использование проактивной терапии повышает эффективность и сокращает продолжительность лечения, приводит к удлинению периодов ремиссии, уменьшению числа обострений, улучшению состояния кожи и прогноза заболевания в целом, а также повышает качество жизни больных [25, 171, 246].

Всем больным АтД с ЛН назначали гипоаллергенную и безлактозную диету – диету с исключением или ограничением продуктов, содержащих лактозу. Диету подбирали индивидуально, с учетом возраста пациента, сопутствующей патологии, типа ЛН, контролировали ведением пищевого дневника в течение 3-6 месяцев. Из рациона больных исключали цельное, сгущенное и концентрированное (сухое) молоко, колбасные изделия, джем, повидло, супы и пюре быстрого приготовления, кетчуп, майонез, горчицу, шоколад, какао. Длительность безлактозной диеты зависела от типа ЛН. При первичной ЛН безлактозную диету рекомендовали пожизненно. При вторичной ЛН безлактозную диету назначали на 3-6 месяцев с последующим постепенным расширением пищевого рациона.

В зависимости от метода лечения 100 больных АтД с ЛН были разделены методом случайной выборки на две терапевтические группы: первая группа – основная (50 человек), пролеченных по разработанному методу; вторая – группа сравнения (50 человек), лечилась традиционно.

Основная группа и группа сравнения были статистически однородны по полу ($\chi^2=0,04$, $p=0,84$). В основной группе было 27 (54%) женщин и 23 (46%) мужчины, а в группе сравнения – 28 (56%) женщин и 22 (44%) мужчины.

Также основная группа и группа сравнения были статистически сопоставимы по возрасту ($p=0,75$). Так, средний возраст у больных основной группы составил $14,7 \pm 2,2$ (Me=7,0, min – 1,2, max – 63,0) лет, а в группе сравнения – $14,3 \pm 1,9$ (Me=10,5, min – 1,1, max – 56,0) лет.

В наших наблюдениях преобладали больные АтД в возрасте от 2 до 13 лет – 48 (48,%); больных старше 13 лет было 37 (37,%) человек; наименьшую долю составили больные в возрасте от 1 года до 2 лет – 15 (15,%).

При гендерном анализе установлено, что в наших наблюдениях преобладали женщины, как в основной группе, так и в группе сравнения – 27 (54%) и 28 (56%) больных соответственно (табл. 6.1; 6.2).

Таблица 6.1

**Распределение больных АтД с ЛН по полу и возрасту
(основная группа)**

Пол	Возраст			Всего абс./%
	От 1 до 2 лет	2-13 лет	Старше 13 лет	
Мужской	4 / 8,0	12 / 24,0	7 / 14,0	23/46,0
Женский	3 / 6,0	13 / 26,0	11 / 22,0	27/54,0
Всего абс./%	7 / 14,0	25 / 50,0	18 / 36,0	50/100,0

Таблица 6.2

**Распределение больных АтД с ЛН по полу и возрасту
(группа сравнения)**

Пол	Возраст			Всего абс./%
	От 1 до 2 лет	2-13 лет	Старше 13 лет	
Мужской	4 / 8,0	13 / 26,0	5 / 10,0	22/44,0
Женский	4 / 8,0	10 / 20,0	14 / 28,0	28/56,0
Всего абс./%	8 / 16,0	23 / 46,0	19 / 38,0	50/100,0

В основной группе 15 (30%) больных АтД были с эритематозной, эритематозно-сквамозной формой дерматоза, 24 (48%) – с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией и 11 (22%) больных – с лихеноидной формой. В группе сравнения у 20 (40%) больных была эритематозная, эритематозно-сквамозная форма АтД, у 21 (42%) – эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией и у 9 (18%) – лихеноидная, что статистически не различало данные группы между собой ($\chi^2=6,4$, $p=0,77$).

Не было различий в группах сравнения и по количеству рецидивов дерматоза ($\chi^2=0,86$, $p=0,94$). Так, рецидивы АтД 3 и более раз в год были у 37

(74%) больных в основной группе и у 30 (60%) больных группы сравнения. Два рецидива дерматоза в год было у 10 (20%) больных в основной группе и у 16 (32%) в группе сравнения. Ежегодные рецидивы АД были лишь у 3 (6%) больных основной группы и у 4 (8%) больных группы сравнения.

При анализе показателей крови основные значимые параметры в группах сравнения статистически значимо не отличались (табл. 6.3).

Таблица 6.3

Сопоставимость групп по различным показателям крови
($M \pm m$; Me; Min – Max)

Показатель	Группы		p=
	Основная n=50	Сравнения n=50	
Эозинофилы	3,8±0,5 Me=3,0 (1,0-13,3)	4,1±0,5 Me=4,0 (0,00-11,4)	0,82
Кратность повышения общего IgE в количестве раз	2,8±0,6 Me=1,1 (0,02-15,4)	3,9±0,9 Me=1,6 (0,01-19,0)	0,82
СРБ	2,4±0,3 Me=2,5 (0,4-5,5)	1,9±0,3 Me=1,8 (0,3-4,0)	0,28
Билирубин общий, мкмоль/л	10,1±0,7 Me=9,3 (5,4-18,6)	12,8±1,8 Me=10,4 (5,0-46,8)	0,47
Глюкоза, ммоль/л	4,4±0,2 Me=4,5 (3,1-5,8)	4,7±0,1 Me=4,6 (3,6-6,1)	0,33

Группы сравнения перед началом лечения были статистически равноценными по степени тяжести течения дерматоза, которую оценивали по значению индекса SCORAD 1 ($p=0,83$): в основной группе индекс SCORAD 1 составил $36,4 \pm 3,1$ балла, в группе сравнения – $37,7 \pm 3,2$ балла (рис.6.1).

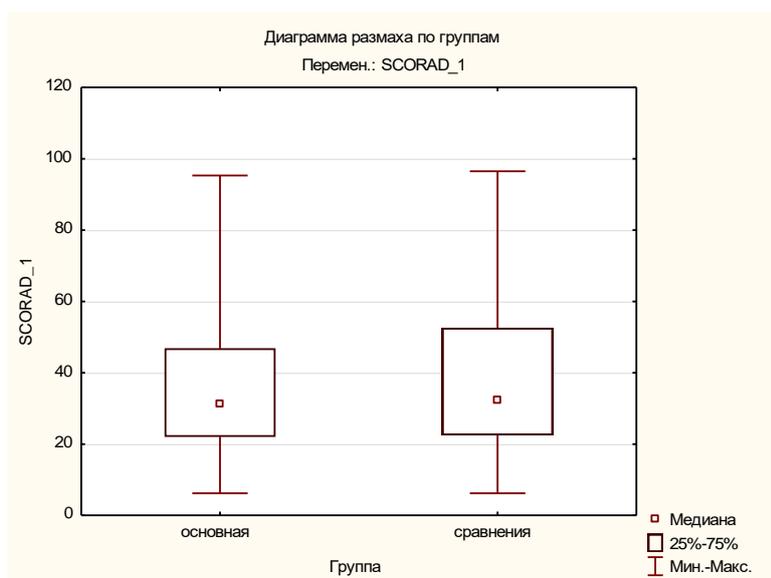


Рисунок 6.1. Сопоставимость групп сравнения по значению индекса SCORAD 1 до начала лечения

При гендерно-возрастном анализе степени выраженности дерматоза у больных основной группы отмечено, что в возрасте от 1 года до 2 лет тяжелый АДД был только у 1 (14,3%) мужчины; в возрастной группе от 2 до 13 лет таких больных было 4 (16%), из которых 3 (12%) – женщины. Наибольшее количество больных тяжелой формой АДД было в возрастной группе старше 13 лет – 7 (38,9%) человек, несколько больше женщин, чем мужчин – 4 (22,2%) и 3 (16,7%) больных соответственно (табл. 6.4).

Таблица 6.4

Оценка SCORAD 1 по возрасту и полу (основная группа)

Индекс SCORAD 1, баллы	Возраст (г), пол						Всего n=50 (100%) абс./%
	От 1 до 2 лет n=7 (14%)		2-13 лет n=25 (50%)		Старше 13 лет n=18 (36%)		
	м абс./%	ж абс./%	м абс./%	ж абс./%	м абс./%	ж абс./%	
До 25	1/14,3		2/8	5/20	2/11,1	4/22,2	14/28
25-50	2/28,6	3/42,8	9/36	5/20	2/11,1	3/16,7	24/48
Больше 50	1/14,3		1/4	3/12	3/16,7	4/22,2	12/24

При гендерно-возрастном анализе степени выраженности дерматоза у больных группы сравнения отмечено такое же соотношение. В возрастной группе от 1 года до 2 лет тяжелый АтД был у 2 (25%), в т.ч. у 1 (12,5%) мужчины и 1 (12,5%) женщины; в возрастной группе от 2 до 13 лет таких больных было 5 (21,8%), из которых 3 (13,1%) – женщины. Наибольшее количество больных тяжелой формой АтД было в возрастной группе старше 13 лет – 6 (31,5%) человек, из которых 5 (26,2%) – женщины (табл. 6.5).

Таблица 6.5

Оценка SCORAD 1 по возрасту и полу (группа сравнения)

Индекс SCORAD 1, баллы	Возраст (г), пол						Всего n=50 (100%) абс./%
	От 1 до 2 лет n=8 (16%)		2-13 лет n=23 (46%)		Старше 13 лет n=19 (38%)		
	м абс./%	ж абс./%	м абс./%	ж абс./%	м абс./%	ж абс./%	
До 25			5/21,7	2/8,7	3/15,8	3/15,8	13/26
25-50	3/37,5	3/37,5	6/26,1	5/21,7	1/5,3	6/31,6	24/48
Больше 50	1/12,5	1/12,5	2/8,7	3/13,1	1/5,3	5/26,2	13/26

Не было статистически значимых различий в группах и по типам ЛН ($p=1,0$). И в основной группе, и в группе сравнения было по 20 (40%) больных АтД с ЛН С/Т и по 30 (60%) больных АтД с ЛН С/С.

Таким образом, проведенный выше анализ показал, что до начала лечения группы сравнения статистически значимых различий друг от друга не имели.

6.2. Результаты лечения

Эффективность терапии оценивали по переносимости, динамике индекса SCORAD, времени наступления регресса сыпи, продолжительности ремиссии и числу рецидивов.

6.2.1. Ближайшие результаты лечения

Переносимость лечения у всех больных АтД в обеих группах сравнения была удовлетворительной.

Для оценки ближайших результатов в 2-х терапевтических группах сравнивали индекс SCORAD до лечения (SCORAD 1), через 30 дней (SCORAD 2) и через 3 месяца (SCORAD 3) (табл. 6.6).

Таблица 6.6

**Динамика индекса SCORAD после лечения в группах сравнения
(M±m; Me; Min – Max)**

Показатель	Группы		P
	Основная n=50	Сравнения n=50	
SCORAD 1, баллы	36,4±3,1 Me=31,0 (6,2-95,3)	37,7±3,2 Me=32,3 (6,2-96,5)	=0,83
SCORAD 2, баллы	7,3±0,8 [#] Me=5,6 (0,0-23,8)	15,9±1,4 ^{*#} Me=12,9 (3,6-44,2)	<0,001
SCORAD 3, баллы	1,1±0,3 ⁰ Me=0,0 (0,0-5,5)	8,6±0,8 ^{*0} Me=7,1 (0,0-28,2)	<0,001

* - уровень статистической значимости различий между индексами SCORAD 2 в основной группе и группе сравнения и индексами SCORAD 3 в основной группе и группе сравнения $p < 0,001$;

[#] - уровень статистической значимости различий между индексами SCORAD 1 и 2 в основной группе и индексами SCORAD 1 и 2 в группе сравнения $p < 0,001$;

⁰ - уровень статистической значимости различий между индексами SCORAD 2 и 3 в основной группе и индексами SCORAD 2 и 3 в группе сравнения $p < 0,001$.

В результате лечения в обеих группах наблюдалась положительная динамика. В основной группе среднее значение индекса SCORAD 2 (7,3±0,8 балла) было статистически значимо ($p < 0,001$) ниже среднего значения индекса SCORAD 1 (36,4±3,1 балла), а среднее значение индекса SCORAD 3 (1,1±0,3

балла) – статистически значимо ($p < 0,001$) ниже среднего значения индекса SCORAD 2 в этой же группе.

Также и в группе сравнения средние значения индексов SCORAD 2 и 3 ($15,9 \pm 1,4$ балла и $8,6 \pm 0,8$ балла соответственно) статистически значимо ($p < 0,001$) отличались между собой и средним значением индекса SCORAD 1 ($37,7 \pm 3,2$ балла).

Среднее значение индекса SCORAD 2 в основной группе ($7,3 \pm 0,8$ балла) было статистически значимо ($p < 0,001$) ниже, чем в группе сравнения – $15,9 \pm 1,4$ балла (рис.6.2).

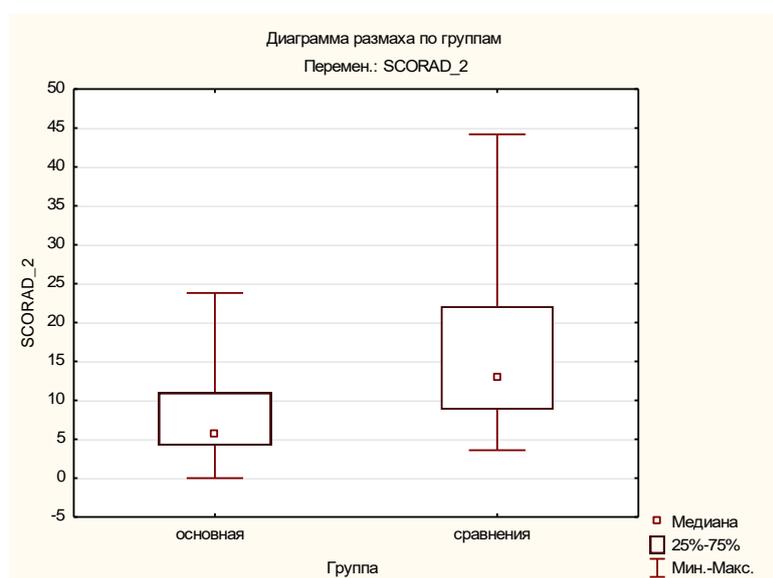


Рисунок 6.2. Индекс SCORAD 2 в группах сравнения через 1 месяц после начала лечения

Также среднее значение индекса SCORAD 3 через 3 месяца после начала лечения в основной группе составило $1,1 \pm 0,3$ балла, что было статистически значимо ($p < 0,001$) ниже, чем у больных в группе сравнения – $8,6 \pm 0,8$ балла соответственно (рис.6.3).

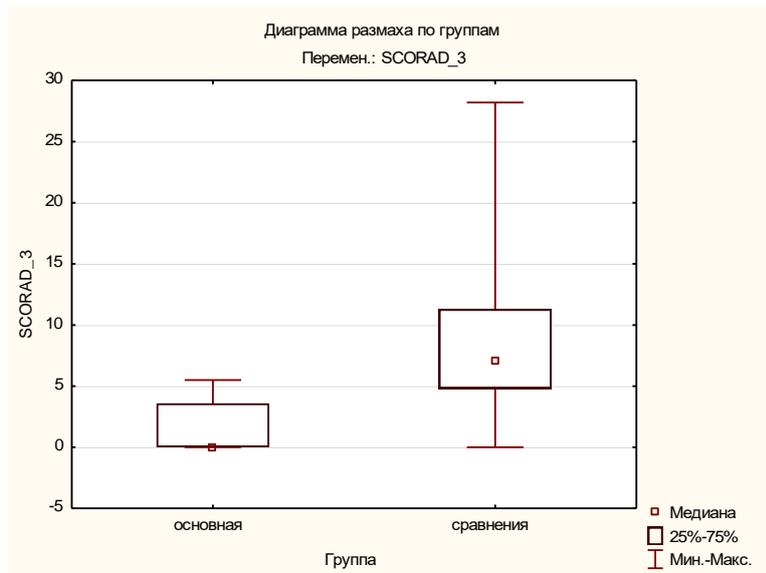


Рисунок 6.3. Индекс SCORAD 3 в группах сравнения через 3 месяца после начала лечения

При сравнительном анализе результатов лечения отмечено, что в основной группе индекс SCORAD через 1 месяц после лечения уменьшился в 5 раз (с $36,4 \pm 3,1$ балла до $7,3 \pm 0,8$ балла), в группе сравнения – лишь в 2,4 раза (с $37,7 \pm 3,2$ балла до $15,9 \pm 1,4$ балла). Через 3 месяца в основной группе индекс SCORAD был лишь $1,1 \pm 0,3$ балла (в 36 раз меньше индекса SCORAD 1; Δ SCORAD 97%); в группе сравнения индекс SCORAD уменьшился лишь в 4,4 раза ($8,6 \pm 0,8$ балла), Δ SCORAD 77%. Индекс SCORAD 3 через 3 месяца в основной группе был более, чем в 8 раз ниже, чем в группе сравнения – $1,1 \pm 0,3$ и $8,6 \pm 0,8$ балла соответственно.

При проведении анализа показателей индекса SCORAD у больных с разными типами ЛН установлено, что значение индекса SCORAD 1 у больных АтД с ЛН С/Т было статистически значимо меньше, чем у больных АтД с ЛН С/С – $30,0 \pm 2,6$ и $41,7 \pm 3,2$ балла соответственно ($p=0,03$) (табл. 6.7).

**Динамика индекса SCORAD после лечения в зависимости
от типа ЛН
(M±m; Me; Min – Max)**

Показатель	Тип ЛН	
	С/С n=60	С/Т n=40
SCORAD 1, баллы	41,7±3,2 Me=35,4 (6,2-96,5)	30,0±2,6* Me=28,3 (6,2-76,8)
SCORAD 2, баллы	13,5±1,3 Me=11,3 (0,0-44,2)	8,7±1,1# Me=6,4 (0,0-28,3)
SCORAD 3, баллы	5,6±0,8 Me=4,1 (0,0-28,2)	3,8±0,8 Me=1,8 (0,0-18,0)

* - уровень статистической значимости различий между индексами SCORAD 1 у больных с ЛН С/С и ЛН С/Т $p < 0,05$;

- уровень статистической значимости различий между индексами SCORAD 2 у больных с ЛН С/С и ЛН С/Т $p < 0,01$.

При проведении анализа показателей индекса SCORAD у больных с разными типами ЛН установлено, что при прочих равных условиях эффективность терапии у больных АтД с ЛН С/Т была выше, чем у больных АтД с ЛН С/С. Так, индекс SCORAD 2 у больных с ЛН С/Т был статистически значимо ниже, чем у больных АтД с ЛН С/С – $8,7 \pm 1,1$ и $13,5 \pm 1,3$ балла соответственно ($p < 0,01$).

Индекс SCORAD 3 у больных АтД с ЛН С/Т ($3,8 \pm 0,8$ балла) был ниже, чем у больных АтД с ЛН С/С ($5,6 \pm 0,8$ балла), но эта разница не была статистически значимой ($p > 0,05$).

Таким образом, установлено, что эффективность терапии у больных АтД с ЛН С/Т была лучше, чем у больных АтД с ЛН С/С.

Был проведен анализ динамики показателей индекса SCORAD после лечения в зависимости от типа ЛН в группах сравнения (табл. 6.8).

Таблица 6.8

**Динамика индекса SCORAD после лечения в зависимости
от типа ЛН в группах сравнения
(M±m; Me; Min – Max)**

Показатель	Группы					
	Основная n=50			Сравнения n=50		
	ЛН С/С n=30	ЛН С/Т n=20	p=	ЛН С/С n=30	ЛН С/Т n=20	p=
SCORAD 1, баллы	42,2±4,4 Me=36,8 (7,5-95,3)	27,7±3,3* Me=27,8 (6,2-58,6)	0,04	41,1±4,7 Me=33,2 (6,2-96,5)	32,4±3,9 Me=32,0 (7,2-76,8)	0,34
SCORAD 2, баллы	9,2±1,2 Me=8,2 (0,0-23,8)	4,3±0,8# Me=4,7 (0,0-13,2)	0,003	17,8±2,1 Me=14,4 (3,6-44,2)	13,0±1,6 Me=12,6 (3,8-28,3)	0,25
SCORAD 3, баллы	1,6±0,4 Me=0,0 (0,0-5,5)	0,4±0,3\$ Me=0,0 (0,0-3,8)	0,02	9,6±1,2 Me=7,2 (0,0-28,2)	7,2±1,0 Me=7,0 (0,0-18,0)	0,42

* - уровень статистической значимости различий между индексами SCORAD 1 у больных АтД с ЛН С/Т и ЛН С/С в основной группе $p < 0,05$;

- уровень статистической значимости различий между индексами SCORAD 2 у больных АтД с ЛН С/Т и ЛН С/С в основной группе $p < 0,005$;

\$ - уровень статистической значимости различий между индексами SCORAD 3 у больных АтД с ЛН С/Т и ЛН С/С в основной группе $p < 0,05$.

До лечения в основной группе выраженность кожной симптоматики по значению индекса SCORAD при ЛН С/Т (27,7±3,3 балла) было статистически значимо ниже, чем при ЛН С/С (42,2±4,4 балла), $p < 0,05$ (рис.6.4).

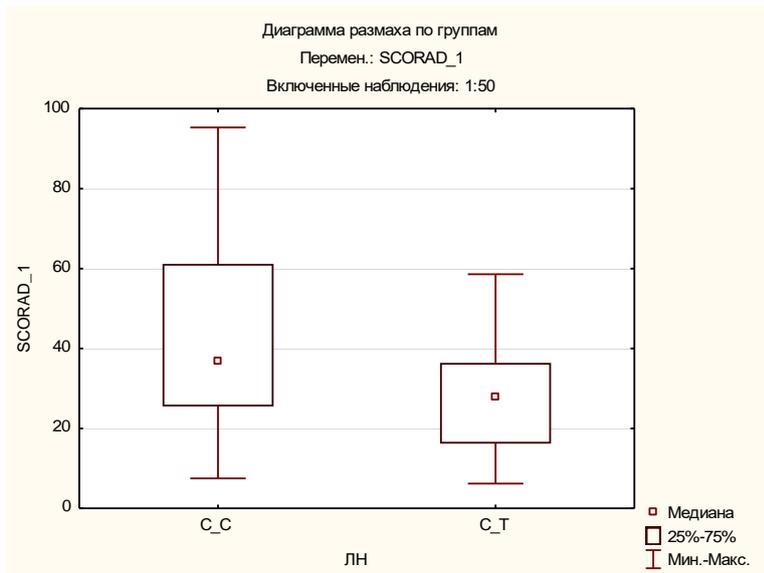


Рисунок 6.4. Индекс SCORAD 1 у больных АтД с ЛН С/С и ЛН С/Т в основной группе

Среднее значение индекса SCORAD 2 в основной группе у больных АтД с ЛН С/Т ($4,3 \pm 0,8$ балла) было статистически значимо ниже среднего значения индекса SCORAD 2 у больных АтД с ЛН С/С ($9,2 \pm 1,2$ балла), $p < 0,005$ (рис.6.5).

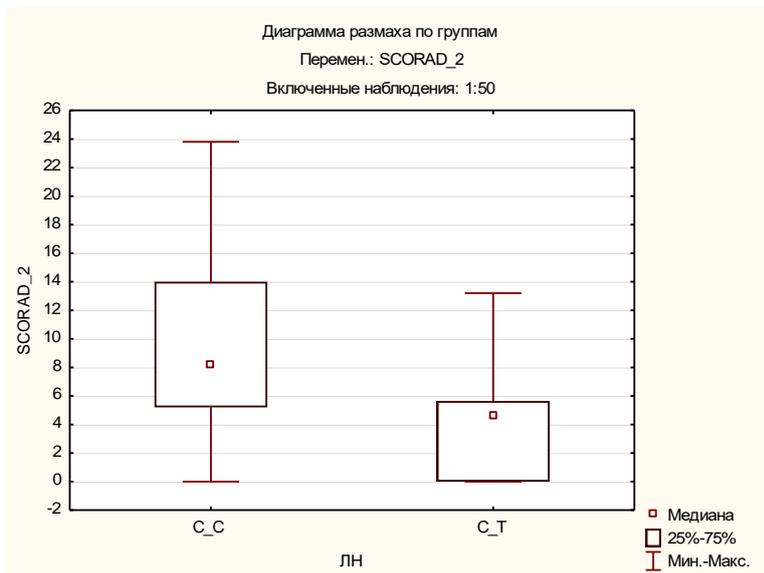


Рисунок 6.5. Индекс SCORAD 2 у больных АтД с ЛН С/С и ЛН С/Т в основной группе (через 1 месяц после начала лечения)

Статистически значимо ($p < 0,05$) отличалось и среднее значение индекса SCORAD 3 в основной группе у больных АтД при ЛН С/Т и ЛН С/С – $0,4 \pm 0,3$ балла и $1,6 \pm 0,4$ балла соответственно (рис.6.6).

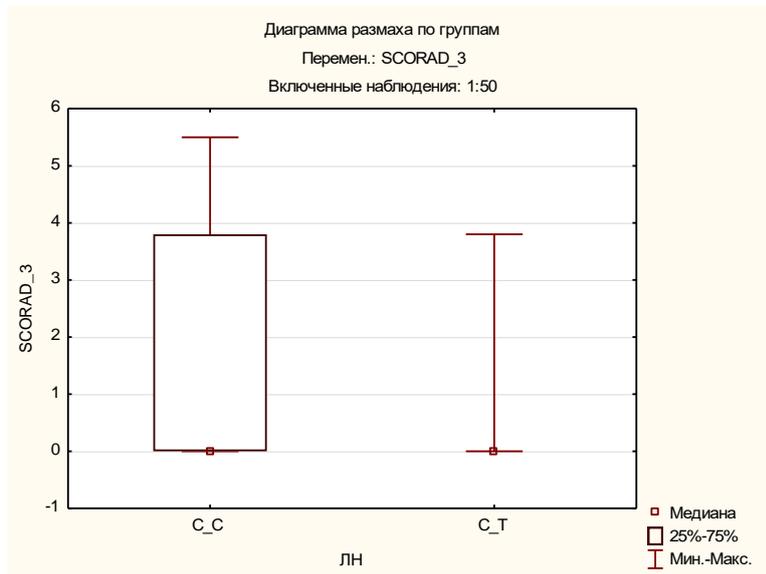


Рисунок 6.6. Индекс SCORAD 3 у больных АтД с ЛН С/С и ЛН С/Т в основной группе (через 3 месяца после начала лечения)

В группе сравнения средние значения индексов SCORAD 1, 2 и 3 у больных АтД с ЛН С/Т и ЛН С/С статистически значимо не различались $p > 0,05$ (рис.6.7-6.9).

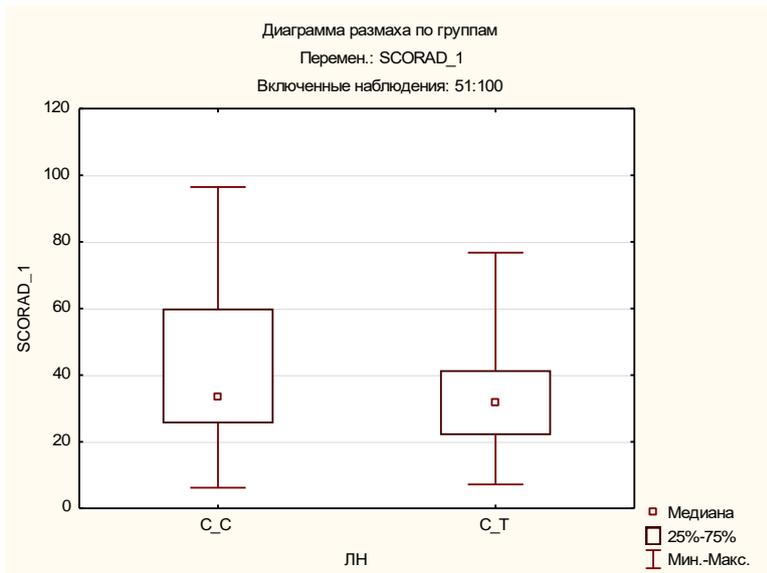


Рисунок 6.7. Индекс SCORAD 1 у больных АтД с ЛН С/С и ЛН С/Т в группе сравнения

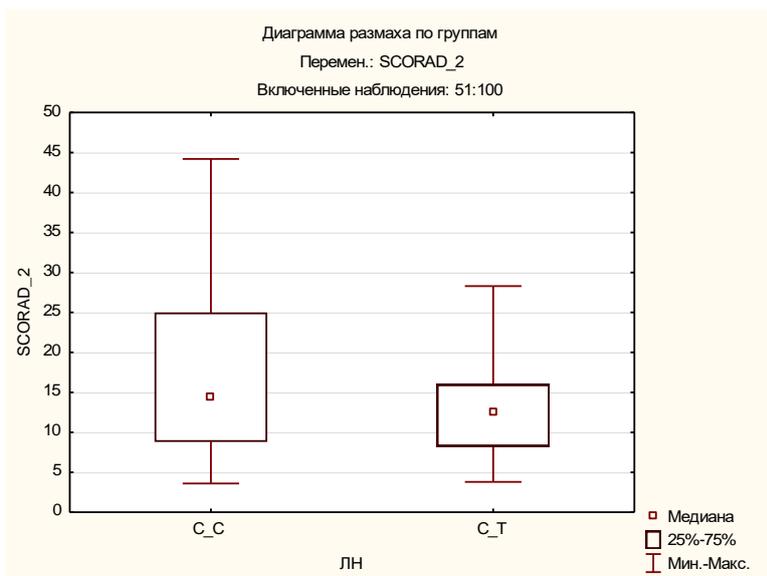


Рисунок 6.8. Индекс SCORAD 2 у больных АтД с ЛН С/С и ЛН С/Т в группе сравнения

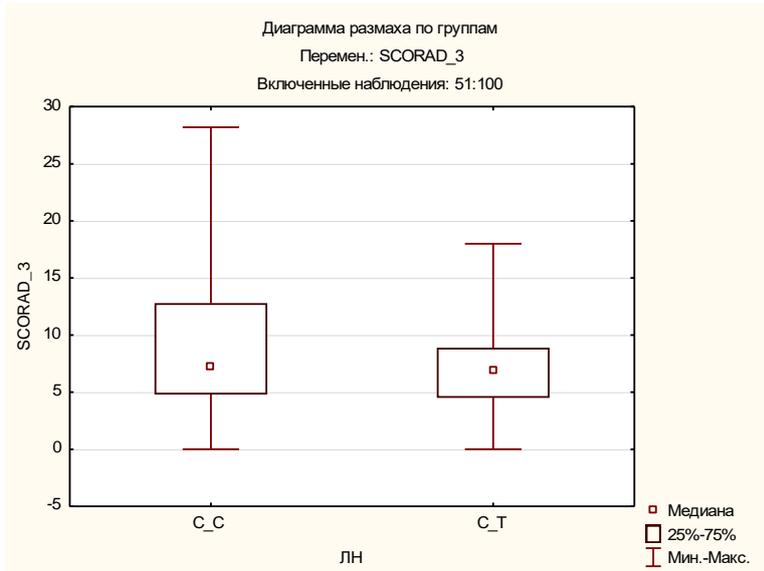


Рисунок 6.9. Индекс SCORAD 3 у больных АтД с ЛН С/С и ЛН С/Т в группе сравнения

Таким образом, установлено, что эффективность терапии по разработанной методике у больных АтД с ЛН С/Т была выше, чем больных АтД с ЛН С/С. В группе сравнения эффект проводимой терапии не отличался при разных типах ЛН.

6.2.2. Отдаленные результаты лечения

Отдаленные результаты лечения оценивали по количеству рецидивов в течение 12 месяцев и продолжительности ремиссии, как в основной, так и в группе сравнения (табл. 6.9).

Таблица 6.9

Распределение больных АтД с ЛН в группах сравнения по числу рецидивов

Группы	Число рецидивов в течение 12 месяцев			
	Не было абс./%	1 абс./%	2 абс./%	3 и более абс./%
Основная, n=50 (100%)	32/64	17/34	1/2	-
Сравнения, n=50 (100%)	19/38	13/26	13/26	5/10

Установлено, что клиническая ремиссия в течение 12 месяцев наблюдения была у 51 (51%) больного АтД, при этом в основной группе таких больных было в 1,7 раза больше, чем в группе сравнения – 32 (64%) и 19 (38%) больных соответственно.

3 и более рецидивов в год в течение 1 года наблюдения было у 5 (10%) больных в группе сравнения и ни у одного из 50 больных основной группы. 2 рецидива в течение 12 месяцев наблюдения было у 13 (26%) больных в группе сравнения и лишь у 1 (2%) больного основной группы. Однократно рецидив в течение года наблюдения был у 17 (34%) больных основной группы; в группе сравнения таких больных было 13 (26%).

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Больной Л., 10 лет, приведен родителями на прием в Республиканский клинический дерматовенерологический диспансер (РКДВД) в связи с высыпаниями на коже нижних конечностей, сопровождающимися умеренным постоянным зудом.

Из анамнеза жизни: ребенок от первой нормально протекавшей беременности, первых срочных родов. При рождении масса тела составляла 3600г, рост 53см. Рост и развитие ребенка по возрасту, прививки в срок. С четырех месяцев ребенок находился на искусственном вскармливании.

Со слов мамы, с шестимесячного возраста впервые отметила постоянную сухость кожи. С 6,5 лет у ребенка впервые манифестировали явления АтД после употребления шоколада, сыра. В это же время возникли явления аллергического риноконъюнктивита, который в последующем приобрел сезонный характер. Ребенок ежегодно лечился у дерматолога по месту жительства с диагнозом «Распространенный атопический дерматит», получал антигистаминные препараты, различные гормональные кремы с кратковременным клиническим эффектом. Высыпания АтД рецидивировали 6-8 раз в год. Индекс SCORAD, согласно представленным медицинским выпискам, колебался от 20 до 58,5 балла.

Последнее обострение за 2 недели до обращения в РКДВД после употребления большого количества сладкого.

В анамнезе: частые ОРВИ.

Наследственность: у мамы – реакция на употребление молока в виде диареи, лабораторно подтверждена первичная ЛН. У одного двоюродного брата – АтД на фоне первичной ЛН, у второго двоюродного брата – псориаз на фоне первичной ЛН. У дяди по материнской линии – выраженная сухость кожи, не обследовался, за медицинской помощью не обращался.

Объективный статус: патологический процесс носит распространенный симметричный характер и локализуется на коже разгибательной поверхности бедер. Высыпания полиморфные, представлены множественными очагами гиперемии ярко-красного цвета с микровезикулами и микропапулами на поверхности и мелкопластинчатым шелушением, с четкими границами, до 5см в диаметре, округлой формы, часть очагов с микроэрозиями и мокнущей поверхностью, тонкими желтоватыми корочками. Красная кайма губ сухая, шелушится, в углах рта – поверхностные трещины, глубокая центральная трещина в области нижней губы. Верхние и нижние периорбитальные области коричневатого-серого цвета, с шершавой поверхностью (периорбитальная гиперпигментация). Выражена генерализованная сухость кожи, особенно разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей. Дермографизм белый стойкий. SCORAD 31 балл.

Данные лабораторного обследования:

- общий анализ крови при поступлении: эритроциты – $5,53 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 153г/л, лейкоциты – $10,15 \times 10^9/л$, нейтрофилы – 57,9%, эозинофилы – 1,8%, моноциты – 11,3%, лимфоциты – 28,4%, тромбоциты – $333 \times 10^9/л$, СОЭ – 5мм/ч;
- биохимический анализ крови: глюкоза – 4,4ммоль/л, билирубин общий – 5,9мкмоль/л, билирубин прямой – 1,62мкмоль/л, билирубин непрямой – 4,28мкмоль/л, АЛТ – 76,15 U/I (норма <50), АСТ – 48,42 U/I (норма <50);
- тест на лактазную недостаточность (ПЦР-генетика) МСМ6 – 13910 T>C: генотип C/C (генотип, связанный с непереносимостью лактозы);

- 25-ОН витамин D: 8,6 ng/ml (норма 12,68-46,52);
- иммунологическое исследование: общий иммуноглобулин E 410 U/ml (норма <52).

При дерматоскопии в очагах поражения на фоне диффузной эритемы ярко-красного цвета, наиболее выраженной вокруг сально-волосяных фолликулов, видны множественные, беспорядочно расположенные точечные, глыбчатые сосуды, желтые чешуйко-корки, немногочисленные точечные кровоизлияния. Дерматоскопический индекс 2,6 балла, что соответствует тяжелому течению АтД.

На основании анамнеза, клинической картины, данных лабораторного обследования был установлен диагноз «Атопический дерматит в стадии обострения, в форме микробной экземы, среднетяжелое течение, на фоне первичной ЛН, дефицита витамина D».

Пациенту была назначена безлактозная и гипоаллергенная диета с ведением пищевого дневника.

Проведена терапия: 10% раствор глюконата кальция 5,0 внутримышечно 1 раз в сутки 10 дней, дезлоратадин (Блогир 3, таблетки для рассасывания) 2,5мг в сутки 10 дней, Аципол по 1 капсуле 3 раза в сутки за 30 минут до еды 1 месяц, Аквадетрим по 2000 МЕ (4 капли) 1 раз в сутки 2 месяца. Наружно: на очаги мокнутия 2% водный раствор эозина, крем бетаметазона дипропионат + гентамицина сульфат + клотримазол (Акридерм ГК) 1 раз в сутки в течение 7 дней, эмомент с 2% мочевиной (2% эмульсия Топикрем).

Проявления микробной экземы регрессировали на 5-й день. Сохранялась инфильтрация в местах разрешившихся экзематозных высыпаний. К проводимой терапии добавили UVB 311нм фототерапию в режиме 4 процедуры в неделю, начальная доза составляла 0,1Дж/см² с последующим увеличением, при отсутствии эритемы, на 0,1-0,2Дж/см², на курс – 16 процедур. Наружно на места инфильтрации – мазь такролимус 0,03% 1 раз в сутки вечером 1 месяц.

Через 1 месяц от начала терапии кожный процесс регрессировал полностью. Сухость кожи значительно уменьшилась. SCORAD 8,5 балла (Δ SCORAD 73%).

В последующем продолжен прием Аквадетрима до 2-х месяцев в дозе 2000 МЕ, затем по 1000 МЕ (2 капли) в течение 3 месяцев. Повторный курс Аципола проведен в том же режиме с интервалом в 1 месяц; мазь такролимус 0,03% в режиме проактивной терапии – 1 раз в сутки вечером 2 дня в неделю (понедельник и четверг) в течение 6 месяцев; эмоленты на всю сухую кожу длительно; повторный профилактический курс UVB 311нм фототерапии через 2 месяца в режиме 2 процедуры в неделю, доза разового облучения была фиксированной – 0,5Дж/см², на курс – 12 процедур.

При повторном осмотре через 6 месяцев кожный процесс в стадии полной клинической ремиссии (Δ SCORAD 100%).

Даны рекомендации по дальнейшему уходу за кожей, питанию, поведенческим реакциям.

Особенностью данного клинического случая явилось то, что тяжелое, торпидное к проводимой терапии, часто рецидивирующее течение АтД было на фоне отягощенного семейного анамнеза, как аллергического, так и по генетически детерминированной ферментопатии – ЛН. Появившийся одновременно с аллергическими поражениями кожи аллергический риноконъюнктивит можно расценить как дебют «атопического марша» с последующим высоким риском развития атопической бронхиальной астмы. Впервые выявленный у ребенка дефицит витамина D, возможно, обуславливал неполноценность кожно-слизистого барьера и служил триггерным фактором рецидивирования не только дерматоза, но и кожно-слизистого синдрома. Отчетливая положительная динамика у данного ребенка на фоне коррекции питания из-за ЛН, восполнения дефицита витамина D и укрепления кожно-слизистого барьера (безлактозный пробиотик Аципол, 311нм фототерапия) показал значимость персонализированного подхода к лечению больных АтД.

Отдаленные результаты в течение 2-х лет прослежены у 68 больных, в т.ч. у 30 больных, пролеченных по разработанной методике, и у 38 – получавших традиционную терапию. Ремиссия дерматоза в течение 2-х лет была у 22 (73,3%) больных АтД основной группы и у 15 (39,5%) больных АтД группы сравнения.

Таким образом, проведенное исследование показало, что разработанный метод лечения больных АтД с ЛН с применением, наряду с традиционной терапией, безлактозного пробиотика (Аципол), UVB 311нм фототерапии, витамина D, ТИК (такролимус 0,03% или 0,1%), безлактозной диеты отличался хорошей переносимостью, обеспечивал высокую клиническую эффективность, способствовал восстановлению нарушенных биофизических параметров кожи, нормализации иммунологических показателей.

Выводы:

1. Разработан оригинальный комплексный метод лечения, заключающийся в применении безлактозного пробиотика (Аципол), узкополосной фототерапии 311нм, витамина D, проактивной терапии с ТИК (такролимус 0,03% или 0,1%) и коррекции пищевого поведения.

2. Внедрение разработанного метода лечения показало хорошую переносимость, большую эффективность и стойкую клиническую ремиссию в течение 12 месяцев наблюдения у 32 (64%) больных, в сравнении с традиционной терапией – у 19 (38%). Ремиссия дерматоза в течение 2-х лет была у 22 (73,3%) больных АтД основной группы и у 15 (39,5%) больных АтД группы сравнения. Клиническая эффективность разработанного метода лечения сопровождалась нормализацией и/или тенденцией к нормализации иммунологических и дерматоскопических изменений.

3. В основной группе индекс SCORAD 2 после лечения уменьшился в 5 раз (с $36,4 \pm 3,1$ балла до $7,3 \pm 0,8$ балла), в группе сравнения – лишь в 2,4 раза (с $37,7 \pm 3,2$ балла до $15,9 \pm 1,4$ балла); через 3 месяца в основной группе индекс SCORAD 3 был лишь $1,1 \pm 0,3$ балла (в 36 раз меньше индекса SCORAD 1), а в группе сравнения индекс SCORAD уменьшился в 4,4 раза ($8,6 \pm 0,8$ балла). Индекс SCORAD 3 через 3 месяца в основной группе был более, чем в 8 раз ниже, чем в группе сравнения – $1,1 \pm 0,3$ и $8,6 \pm 0,8$ балла соответственно.

4. Эффективность разработанного комплексного метода лечения была выше у больных АтД с ЛН С/Т, чем у больных АтД с ЛН С/С. Среднее значение индекса SCORAD 2 у больных АтД с ЛН С/Т ($4,3 \pm 0,8$ балла) было статистически

значимо ($p < 0,005$) ниже среднего значения индекса SCORAD 2 у больных АД с ЛН С/С ($9,2 \pm 1,2$ балла). Статистически значимо ($p < 0,05$) отличалось и среднее значение индекса SCORAD 3 у больных АД с ЛН С/Т и ЛН С/С – $0,4 \pm 0,3$ балла и $1,6 \pm 0,4$ балла соответственно.

Результаты проведенных исследований опубликованы в следующих печатных работах:

1. Проценко, Т. В. Возможности контроля течения атопического дерматита. [Текст] / Т. В. Проценко, С. А. Боряк // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2019. – № 2 (24). – С. 42–45.

2. Боряк, С. А. Опыт лечения атопического дерматита у больных с лактозной непереносимостью [Текст] / С. А. Боряк // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2020. – № 1 (27). – С. 46–50.

3. Боряк, С. А. Клиническая и эстетическая значимость дефицита витамина D в дерматологии [Текст] / С. А. Боряк // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2020. – № 2 (28). – С. 105.

4. Боряк, С. А. Эволюция фототерапии хронических дерматозов (обзор литературы) [Текст] / С. А. Боряк // Торсуевские чтения : сборник научно-практических работ. – Донецк, 2016. – Вып. 13. – С. 58–66.

5. Боряк, С. А. Способ лечения атопического дерматита у больных с лактозной непереносимостью [Текст] / С. А. Боряк // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2019. – № 4 (26). – С. 87–88.

6. Способ терапии атопического дерматита у больных с лактозной непереносимостью [Текст] : рационализаторское предложение № 6336 ; ДНР / Т. В. Проценко, С. А. Боряк, Ю. В. Рудюк ; ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. – Заявл. 11.11. 2019; одобр. 18.11.2019 – Донецк, 2019. – 6 с.

РАЗДЕЛ 7

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В структуре дерматозов АтД является лидирующей патологией, им болеют до 30% детей и 10% взрослого населения в экономически развитых странах [12, 13, 90, 163, 191, 309]. Недостаточно леченный дерматоз может привести к развитию «атопического марша» (бронхиальной астмы, аллергического риноконъюнктивита), а склонность к аллергическим реакциям реагинового типа сохраняется всю оставшуюся жизнь, являясь причиной аллергических реакций немедленного или немедленно-замедленного типа, аллергодерматозов у взрослых [143].

На современном этапе для АтД характерны более тяжелое течение заболевания, торпидность к проводимой терапии, частые рецидивы, связанные с многочисленными триггерными факторами, одним из которых является ЛН [9, 13, 48, 138, 145, 241]. У 95,5% детей с ЛН были выявлены симптомы АтД с первых месяцев жизни [162].

В то же время, до настоящего времени не исследовали влияние ЛН на выраженность клинических проявлений и тяжесть течения АтД. Несмотря на распространенность как ЛН, так и АтД, проблеме взаимосвязи этих патологий до настоящего времени не уделяли должного внимания. Разработанные стандарты лечения АтД учитывают тяжесть течения дерматоза, но не индивидуализируют терапию больных с учетом соматической патологии. В то же время своевременное выявление ЛН у больных АтД и коррекция лечебной тактики может повысить эффективность ближайших и отдаленных результатов лечения, предупредить развитие «атопического марша», снизить медикаментозную нагрузку, повысить качество жизни пациентов и сохранить их социальную активность, в связи с чем и предпринято наше исследование.

Для достижения цели и задач исследования работа выполнялась в 3 этапа.

На первом этапе были изучены клинико-эпидемиологические особенности АтД у 230 больных в возрасте от 1 месяца до 78 лет, обратившихся в Республиканский (до 2015г. – областной) клинический дерматовенерологический диспансер г.Донецка в 2013-2017гг.

В наших наблюдениях преобладали больные старше 2 лет – 189 (82,2%) человек. Больных до 2 лет было 41 (17,8%) человек. При гендерном анализе обращало внимание преобладание среди больных женщин: 135 (58,7%) человек, при этом в возрастной группе старше 13 лет женщин было в 3 раза больше, чем мужчин – 71 (30,9%) и 23 (10,0%) соответственно. В возрастной группе от 2 до 13 лет соотношение мужчин и женщин было приблизительно одинаковым – 47(20,4%) и 48 (20,9%) больных соответственно. В возрасте до 2 лет несколько больше было мужчин, чем женщин – 25 (10,9%) и 16 (6,9%) больных соответственно.

На втором этапе (2017-2018гг.) 115 (50%) больных АтД были обследованы на ЛН, и проведен сравнительный анализ клинико-эпидемиологических особенностей АтД у больных в зависимости от возраста, наличия и типа ЛН (первичной – ЛН С/С, вторичной – ЛН С/Т, отсутствие непереносимости – ЛН Т/Т). В сравниваемых группах сопоставляли особенности анамнеза, клинической картины, дерматологического индекса SCORAD, результатов общеклинических, клинико-лабораторных и клинико-инструментальных обследований, в т.ч. были проведены сравнительные клинико-иммунологические и дерматоскопические исследования у 20 больных АтД с ЛН и 20 больных АтД без ЛН.

На третьем этапе (с 2017г.) с учетом выявленных особенностей был обоснован, разработан и внедрен в практику комплексный метод лечения больных АтД с ЛН с применением безлактозного пробиотика, узкополосной фототерапии 311нм, витамина D, проактивной терапии с ТИК и коррекции пищевого поведения.

Для оценки эффективности разработанного комплексного метода лечения больные АтД с ЛН методом случайной выборки были разделены на две терапевтические группы: первая группа – основная (50 человек), пролеченных по

разработанному методу; вторая – группа сравнения (50 человек), лечилась традиционно.

Эффективность терапии оценивали по ее переносимости, ближайшим (время регресса высыпаний) и отдаленным (продолжительность ремиссий и число рецидивов) результатам лечения в течение 2-х лет наблюдения.

Критериями включения в исследование были: наличие АтД, наличие ЛН, информированное согласие пациента и/или его родителей на участие в исследовании.

Критериями не включения в исследование были: пациенты с онкологическими, гематологическими, системными инфекционными заболеваниями, несогласие или неготовность выполнять рекомендации врача.

Клиническое обследование включало сбор и анализ жалоб, анамнеза, лабораторно-инструментальное обследование состояния внутренних органов, клиническую характеристику очагов поражения.

Диагноз АтД устанавливали согласно критериям J. M. Hanifin и G. Rajka (1980), степень тяжести дерматоза оценивали по индексу SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis - количественная оценка атопического дерматита) [12, 18, 21, 24, 95, 96, 284, 322].

Выполняли общий клинический анализ крови, анализ крови на содержание глюкозы. Определяли показатели активности ферментов аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз по методу Райтмана и Френкеля, содержание общего билирубина и его фракций – по методу Йендрашека-Грофа, количественное содержание С-реактивного белка в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом [47].

Определение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови осуществляли с помощью иммуноферментного метода на анализаторе SUNRISE (TECAN, Австрия) с использованием набора 25-ОН Vitamin D ELISA для количественного определения концентрации 25-ОН витамина D в сыворотке (EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Lubeck, Германия) [83]. Для информативности полученных данных использовали показатель кратности снижения витамина D (в

разы) ниже нижней границы нормы, где 1,0 – нижняя граница нормы содержания витамина D в сыворотке крови, меньше 1,0 – показатель кратности снижения содержания витамина D в сыворотке крови ниже нижней границы нормы, больше 1,0 - показатель содержания витамина D в сыворотке крови выше нижней границы нормы.

Дерматоскопию проводили с помощью дерматоскопа Heine DELTA 20+ (Германия), анализируя следующие ДсП: 1) сосудистый – выраженность эритемы; наличие точечных кровоизлияний как объективного критерия интенсивности зуда, соответственно активности воспалительного процесса; наличие точечных, глыбчатых сосудов различного диаметра, линейных сосудов; 2) роговой – шелушение, отражающее наличие ксероза кожи, чешуйко-корки. Все вышеперечисленные ДсП отражали объективные симптомы дерматоза, а степень их выраженности – выраженность клинических проявлений АтД.

Каждый из этих ДсП градируют по шкале от 0 до 3 баллов, включая промежуточные величины (0,5; 1,5 и 2,5), где 0 – отсутствие признака, 1 – слабо выраженный, 2 – умеренно выраженный, 3 – выраженный.

Эритему в ДсП оценивали по цвету (например, розовая, в отличие от розово-красной) и интенсивности (бледно-розовая, в отличие от темно-красной). Сосуды в ДсП учитывали по их количеству, виду: точечные, глыбчатые сосуды разного диаметра в очаге поражения, их выраженности (цвет), расположению (фокусное, равномерное). Точечные кровоизлияния оценивали по их количеству в очаге поражения.

Роговой ДсП оценивали по интенсивности белого и желтоватого цвета, отражающего характер и размеры чешуек и шелушения, количество чешуйко-корок.

Определяли ДсИ по степени выраженности ДсП АтД (в баллах) по разработанной оригинальной формуле:

$$\text{ДсИ АтД} = \frac{C+P+\text{Э}+TK}{4} \quad (7.1)$$

где С – сосудистый ДсП, Р – роговой ДсП, Э – выраженность эритемы, ТК – выраженность точечных кровоизлияний. ДсИ от 2,5 до 3,0 баллов соответствовал тяжелой степени выраженности симптомов АтД, ДсИ от 1,5 до 2,49 баллов – средней степени выраженности, ДсИ меньше 1,5 баллов – легкой степени выраженности (Способ оценки степени выраженности атопического дерматита с помощью дерматоскопических признаков : рационализаторское предложение № 6360 ; ДНР / Т. В. Проценко, С. А. Боряк ; ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. – Заявл. 30.01.2020; одобр. 06.02.2020 - Донецк, 2020. – 5 с.).

Полиморфизм 13910 С/Т гена лактазы (LPH) в сыворотке венозной крови определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме Real-time с использованием анализатора Детектор «ДТ-96» (ДНК-технология, Россия) и тест-систем ДНК-Технология (Россия). Известно, что полиморфизм -13910 С/Т гена лактазы (LPH) определяет выработку лактазы у взрослых: в норме полиморфизм С связан со снижением синтеза лактазы у взрослых, а мутантный вариант Т – с сохранением высокой лактазной активности у взрослых [68, 172, 316]. Было показано, что гомозиготные носители варианта С не способны к усвоению лактозы, что может быть причиной развития патологии барьерных тканей организма [1, 41, 68, 172]. Гомозиготные носители варианта Т легко усваивают лактозу и хорошо переносят молочные продукты.

Интерпретация результатов: ЛН С/С – обнаружен полиморфизм, ассоциированный с непереносимостью лактозы, в гомозиготной форме; ЛН С/Т – обнаружен полиморфизм, ассоциированный с непереносимостью лактозы, в гетерозиготной форме; ЛН Т/Т – полиморфизм, ассоциированный с непереносимостью лактозы, не обнаружен.

Определение концентрации общего IgE в сыворотке крови осуществляли с помощью иммуноферментного метода на анализаторе SUNRISE (TECAN, Австрия) с использованием набора реагентов, предназначенных для количественного определения общего IgE в сыворотке крови человека методом твердофазного иммуноферментного анализа (ООО «Компания Алкор Био», Россия) [93]. Для информативности полученных данных использовали показатель

кратности повышения общего IgE (в разы), превышающий верхнюю границу нормы, где 1,0 – верхняя граница нормы содержания общего IgE в сыворотке крови, до 1,0 – показатель содержания общего IgE в сыворотке крови до верхней границы нормы, больше 1,0 - кратность повышения общего IgE, превышающая верхнюю границу нормы.

Обследованы 40 больных АД, в т.ч. 20 – с ЛН и 20 больных АД без непереносимости лактозы, имеющих аналогичные значения индекса SCORAD. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц.

У всех обследованных лиц проводили определение уровня ИЛ-4 в сыворотке крови с помощью высокочувствительной иммуноферментной тест-системы производства Bender Medsystems (США) с использованием иммуноферментного анализатора “ChemWell 2910” (США).

Статистический анализ полученных данных проводили по различиям по возрастному ($p=0,263$) и половому ($p=0,414$) составу между исследованными группами. Оценка характера распределений показателей на нормальность была выполнена с использованием критерия W Шапиро-Уилка. Учитывая отличие их от нормального, в расчетах были использованы далее методы непараметрической статистики. Рассчитаны показатели медианы, ошибки медианы, 95% доверительный интервал, минимум, максимум, I и III квартили. Проведены парные сравнения значений ИЛ-4 с использованием W-критерия Вилкоксона. Произведены расчеты показателя ранговой корреляции Кендалла (Tau) ИЛ-4 с индексом SCORAD. Статистически значимыми принимались значения на уровне $p \leq 0,05$.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10.0 (разработчик - StatSoft.Inc).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия

нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных ошибок (m), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и минимума и максимума переменной ($min-max$).

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U -критерий Манна-Уитни. Для этого составляли единый ранжированный ряд из обеих сопоставляемых выборок, расставив их элементы по степени нарастания признака и приписав меньшему значению меньший ранг. Затем разделяли единый ранжированный ряд на два, состоящие соответственно из единиц первой и второй выборок, в каждом из которых отдельно подсчитывали сумму рангов. После этого рассчитывали значение U -критерия.

Рассчитанные значения U -критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Вначале рассчитывалось ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножались суммы рядов и столбцов

(маргинальных итогов) с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений.

Значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

С целью установления различия в группах сравнения по отдельным клиническим критериям рассчитывался Н-критерий Крускала-Уоллиса (Kruskal-Wallis test). Данный критерий предназначен для оценки различий одновременно между тремя и более выборками по уровню какого-либо признака и может рассматриваться как непараметрический аналог метода дисперсионного однофакторного анализа для несвязанных выборок.

Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона. При этом для каждого пациента вычислялась величина изменения признака. Все изменения были упорядочены по абсолютной величине (без учета знака). Затем рангам приписывался знак изменения («+» или «-»), для каждого знака ранги суммировались. Выбиралась меньшая сумма рангов (W), которая сравнивалась с критическим значением W-критерия. Если рассчитанное значение W было меньше или равно критическому, делался вывод о наличии статистической значимости различий сравниваемых выборок.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для этого каждому из сравниваемых признаков был сопоставлен их порядковый номер (ранг) по возрастанию или убыванию. Далее для каждой пары сопоставляемых значений была определена разность рангов (d).

Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с

помощью t-критерия. Если рассчитанное значение t было меньше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, делался вывод об отсутствии статистической значимости взаимосвязи. Если больше – то корреляционная связь считалась статистически значимой. Значения коэффициента корреляции r интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока.

Для достижения цели и задач исследования гендерные и возрастные клиничко-эпидемиологические сопоставления проведены у 230 больных АтД в возрасте от 1 месяца до 78 лет, в т.ч. у 135 (58,7%) женщин и 95 (41,3%) мужчин.

При анализе распределения больных по формам дерматоза в зависимости от пола и возраста установлено, что в наших наблюдениях преобладали пациенты АтД эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией – 97 (42,2%), несколько чаще женщины, чем мужчины – 59 (43,7%) и 38 (40%) соответственно.

Эритематозная и эритематозно-сквамозная формы АтД были у 90 (39,1%) больных, несколько чаще у мужчин, чем у женщин – 45 (47,4%) и 45 (33,3%).

Лихеноидная форма была у 43 (18,7%) больных АтД, у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин – 31 (23%) и 12 (12,6%).

При гендерно-возрастном анализе обращало внимание, что эритематозно-сквамозная форма АтД с лихенификацией чаще была в возрастной группе от 2 до 13 лет – у 46 (48,4%) пациентов, чаще у женщин, чем у мужчин – 27 (28,4%) и 19 (20%). Несколько реже эта форма была в возрастной группе до 2 лет – у 18 (43,9%) больных, у мужчин в 2,5 раза чаще, чем у женщин – 13 (31,7%) и 5 (12,2%) соответственно. У больных старше 13 лет эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией была у 33 (35,1%) больных, у женщин более, чем в 4 раза чаще, чем у мужчин – 27 (28,7%) и 6 (6,4%).

В возрастной группе больных АтД старше 13 лет преобладала лихеноидная форма дерматоза – у 37 (39,4%). Эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией была у 33 (35,1%) больных. Реже были эритематозная и эритематозно-сквамозная формы – у 24 (25,5%) больных.

Таким образом, по результатам наших исследований можно отметить клинические особенности АтД в зависимости от пола и возраста. Так, у женщин с

увеличением возраста АтД протекает более тяжело (с лихенификацией, проявлениями лихеноидной формы), чем у мужчин. В возрастной группе до 2 лет лихеноидная форма АтД не наблюдалась, но эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией была почти у каждого второго – у 18 (45%) больных. В возрастной группе старше 13 лет преобладала лихеноидная форма дерматоза.

Дебют дерматоза в наших наблюдениях в возрасте до 6 месяцев был у 69 (30%) больных, от 6 месяцев до 1 года – у 14 (6,1%), 34 (14,8%) больных отметили дебют АтД в возрасте от 1 года до 3 лет, 6 (2,6%) – в возрасте от 3 до 5 лет, 27 (11,7%) больных отметили начало заболевания в возрасте старше 5 лет.

Примечательно, что большая часть больных АтД – 80 (34,8%) не смогли указать возраст дебюта заболевания.

Длительность заболевания АтД в наших исследованиях варьировала от 1 месяца до 45 лет. Преобладающее число больных болели АтД более 3-х лет – 164 (71,3%), из них 146 (63,5%) пациентов болели более 5 лет. До 1 года болели лишь 36 (15,6%) больных.

У каждого пятого больного – у 48 (20,9%) заболевание продолжалось от 1 года до 5 лет.

Пищевые факторы были провоцирующими у 45 (19,6%) больных АтД, в т.ч. введение прикорма у 19 (42,2%), искусственное вскармливание – у 7 (15,6%).

У 15 (6,5%) больных АтД триггерными факторами манифестации дерматоза были лекарственные препараты, у 8 (3,5%) – раздражители химического или физического характера, у 5 (2,2%) – перенесенные инфекционные заболевания, у 4 (1,7%) – психоэмоциональные факторы. Примечательно, что большая часть больных – 153 (66,5%) не могли выделить какого-то одного фактора, приводящего к манифестации заболевания, указывали на возможность нескольких причин.

Наследственный аллергический анамнез удалось уточнить у 61 (26,5%) больного АтД.

Атопический аллергический анамнез был у 34 (55,7%) больных, в т.ч. по материнской линии – у 11 (32,4%), по линии отца – у 5 (14,7%), по линии обоих

родителей – у 3 (8,8%). Атопические аллергические заболевания у других близких родственников были у 15 (44,1%) больных АтД.

Отягощенный аллергический анамнез по другим заболеваниям выявлен у 25 (39,3%). У 9 (14,8%) больных АтД у родственников был полиноз. Бронхиальная астма и дыхательная аллергия у родственников была соответственно у 6 (9,8%) и у 4 (6,6%) больных АтД. У 3 (4,9%) больных АтД у родственников была хроническая рецидивирующая крапивница. У 1 (1,6%) больного АтД у родственника была пищевая аллергия, у 1 (1,6%) – лекарственная аллергия у родственника и у 1 (1,6%) – аллергическая реакция на укусы насекомых.

Не удалось уточнить отягощенность по аллергическому анамнезу у 15 (24,6%) больных.

169 (73,5%) больных АтД не знали о наличии или отсутствии аллергических заболеваний у родственников.

У 4 (6,6%) больных АтД у родственников был псориаз.

При обследовании родителей 6 (9,8%) больных АтД была выявлена ЛН С/С.

При анализе особенностей течения АтД ежегодные рецидивы были у 30 (13%) больных, 2 раза в год – у 78 (33,9%), 3 и более – у 122 (53,1%).

При анализе частоты рецидивов в зависимости от степени выраженности симптомов (по индексу SCORAD) установлено, что при легком течении дерматоза (индекс SCORAD до 25 баллов) рецидивы чаще наблюдались 1 и 2 раза в год – у 27 (36,0%) и 40 (53,3%) больных соответственно. Только у 8 (10,7%) рецидивы были 3 и более раз в год. При среднетяжелом течении (индекс SCORAD от 25 до 50 баллов) рецидивы у большинства больных были 3 и более раз в год – у 69 (63,3%), 2 раза в год – у 37 (33,9%) больных и только у 3 (2,8%) – 1 раз в год. При тяжелом течении АтД (индекс SCORAD больше 50 баллов) рецидивы в абсолютном большинстве случаев были 3 и более раз в год – у 45 (97,8%), у 1 (2,2%) больного – 2 раза в год.

При анализе количества больных в зависимости от степени тяжести симптомов АтД (по индексу SCORAD) установлено, что тяжелым (индекс

SCORAD больше 50 баллов) АтД был у 46 (20%) больных, среднетяжелым (индекс SCORAD 25-50 баллов) – у 109 (47,4%), легким (индекс SCORAD до 25 баллов) – у 75 (32,6%).

При анализе тяжести АтД в возрастных группах отмечено преобладание больных со средней степенью тяжести симптомов (индекс SCORAD 25-50 баллов): в возрастной группе до 2 лет таких больных было 26 (63,4%), в возрастной группе от 2 до 13 лет – 47 (49,5%) и в возрастной группе старше 13 лет – 36 (38,3%). В возрастной группе до 2 лет легкая степень дерматоза (индекс SCORAD до 25 баллов) была в 4 раза чаще, чем тяжелая – 12 (29,3%) и 3 (7,3%) больных соответственно. В возрастной группе от 2 до 13 лет также в 3 раза чаще была легкая форма АтД, чем тяжелая – 36 (37,9%) и 12 (12,6%) больных соответственно. Однако в возрастной группе старше 13 лет количество больных с тяжелой формой дерматоза было больше, чем с легкой – 31 (33%) и 27 (28,7%) соответственно.

Тяжелая форма АтД (индекс SCORAD больше 50 баллов) была значительно чаще у больных старше 13 лет – у 31 (33%), чем в возрасте от 2 до 13 лет – у 12 (12,6%) больных, а у больных до 2 лет – лишь у 3 (7,3%).

Сопутствующая дерматологическая патология (145 случаев) выявлена у 98 (42,6%) больных, среди которой наиболее часто были вирусные – у 29 (20%) и микотические – у 16 (11%) дерматозы, акне – у 24 (16,6%), у 13 (9%) больных – алопеция.

При гендерно-возрастном анализе установлено, что вирусные дерматозы, выявленные у 29 (20,0%) больных, встречались во всех возрастных группах, но несколько чаще в возрасте от 2 до 13 лет – у 17 (34,7%), чаще у мужчин, чем у женщин – 9 (40,9%) и 8 (29,6%) соответственно.

Акне, установленные у 24 (16,6%) больных, выявляли, в основном, у лиц старше 13 лет – 19 (24,1%) случаев, несколько чаще у женщин, чем у мужчин – 15 (25,4%) и 4 (20%) соответственно, у 2 (25,0%) мальчиков наблюдали неонатальные акне.

Алопеция, обнаруженная у 13 (9,0%) больных, была чаще в возрастной группе лиц старше 13 лет – у 10 (12,7%), одинаково часто у мужчин и у женщин (по 5 больных), в возрасте 2-13 лет – у 3 (6,1%) больных, несколько чаще у женщин, чем у мужчин – 2 (7,4%) и 1 (4,6%) соответственно.

У 186 (80,9%) обследованных больных АтД, независимо от пола и возраста, выявлена разнообразная сопутствующая соматическая патология, среди которой инфекционная была у 36 (7,4%) больных, ЛОР-органов – у 36 (7,4%) больных.

У 95 (19,4%) больных была выявлена патология ЖКТ, среди которой дисбактериоз кишечника был у 31 (6,3%), наиболее часто у больных в возрасте до 13 лет – у 28 (90,3%) человек. 40 (8,2%) больных имели аллергический ринит, риноконъюнктивит.

Учитывая большой спектр сопутствующей соматической патологии и неодинаковое ее число у каждого больного, проведено определение полиморбидности – количества сопутствующих патологий на 1 больного АтД.

Установлено, что 1 вид сопутствующей патологии был у 61 (32,8%) больного АтД; 2 вида - у 46 (24,7%); 3 вида – у 32 (17,2%); 4 – у 20 (10,8%) больных; 5 и более видов сопутствующей патологии – у 27 (14,5%) больных АтД. Максимальная полиморбидность была у лиц старше 13 лет – у 82 (44,1%), при этом у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин – 60 (32,3%) и 22 (11,7%) соответственно. В возрастной группе от 2 до 13 лет таких больных было 73 (39,2%), женщин несколько больше, чем мужчин – 42 (22,6%) и 31 (16,7%) соответственно. В возрастной группе до 2 лет таких больных было 31 (16,7%), гендерных различий не выявлено.

Изучено содержание витамина D у больных АтД в зависимости от пола и возраста.

Не выявлена статистически значимая зависимость уровня содержания витамина D в сыворотке крови от пола и возраста больных АтД ($p > 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена показал отсутствие статистически значимой

корреляционной связи между индексом SCORAD (тяжесть проявлений АтД) и уровнем витамина D в сыворотке крови ($R=-0,18$, $p=0,49$).

Проведен анализ тяжести течения АтД в зависимости от содержания витамина D в сыворотке крови.

При анализе особенностей течения АтД в зависимости от содержания витамина D (норма или недостаток/дефицит) в сыворотке крови выявлены статистически значимые различия в количестве рецидивов дерматоза в год и в продолжительности ремиссий заболевания. При недостатке/дефиците витамина D число рецидивов АтД в год было достоверно больше, чем при содержании витамина D в сыворотке крови в пределах нормы – $5,3\pm 0,5$ обострений и $2,6\pm 0,2$ обострения в год соответственно.

Продолжительность ремиссий АтД при содержании витамина D в сыворотке крови в пределах нормы была статистически значимо больше, чем при его недостатке/дефиците – $5,3\pm 0,4$ месяца и $2,3\pm 0,3$ месяца соответственно.

В последующем, на втором этапе, клинико-эпидемиологические сопоставления проведены у 115 больных АтД, обследованных на ЛН, среди которых первичная ЛН (ЛН С/С) выявлена у 65 (56,5%), вторичная ЛН (ЛН С/Т) – у 41 (35,7%) и отсутствие ЛН (ЛН Т/Т) – у 9 (7,8%) больных АтД.

При анализе распределения больных АтД с ЛН по формам дерматоза в зависимости от пола и возраста установлено, что в наших наблюдениях среди этих больных преобладали пациенты с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией – 51 (44,4%), несколько чаще женщины, чем мужчины – 29 (46,0%) и 22 (42,3%) соответственно.

Эритематозная и эритематозно-сквамозная формы АтД были у 48 (41,7%) больных, несколько чаще у мужчин, чем у женщин – 25 (48,1%) и 23 (36,5%).

Лихеноидная форма была у 16 (13,9%) больных АтД, у женщин почти в 2 раза чаще, чем у мужчин – 11 (17,5%) и 5 (9,6%).

При гендерно-возрастном анализе обращало внимание, что эритематозно-сквамозная форма АтД с лихенификацией чаще была в возрастной группе до 2 лет – у 13 (56,6%) пациентов; более чем в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин – 9

(39,2%) и 4 (17,4%). Несколько реже эта форма была в возрастной группе от 2 до 13 лет – у 24 (46,2%) больных, несколько чаще у женщин, чем у мужчин – 15 (28,9%) и 9 (17,3%) соответственно. Реже эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией была в возрастной группе старше 13 лет – у 14 (35%) больных, у женщин в 2,5 раза чаще, чем у мужчин – 10 (25%) и 4 (10%).

Эритематозную и эритематозно-сквамозную формы АтД чаще наблюдали в возрастной группе от 2 до 13 лет – у 24 (46,2%) больных, чаще у мужчин, чем у женщин – 15 (28,9%) и 9 (17,3%). Несколько реже эта форма АтД была в возрастной группе до 2 лет – у 10 (43,4%) пациентов, у 5 (21,7%) мужчин и 5 (21,7%) женщин. Эритематозную и эритематозно-сквамозную формы АтД реже выявляли в возрастной группе старше 13 лет – у 14 (35%) больных, у женщин почти в 2 раза чаще, чем у мужчин – 9 (22,5%) и 5 (12,5%).

Лихеноидную форму АтД чаще наблюдали в возрастной группе старше 13 лет – у 12 (30%) больных, у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин – 9 (22,5%) и 3 (7,5%). В возрастной группе от 2 до 13 лет лихеноидная форма была только у 4 (7,6%) больных, у 2 (3,8%) женщин и 2 (3,8%) мужчин. В возрастной группе до 2 лет лихеноидной формы АтД не было.

При анализе по возрастным группам отмечено, что у больных до 2 лет преобладала эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией – у 13 (56,6%), несколько реже были эритематозная и эритематозно-сквамозная формы – у 10 (43,4%) больных. Лихеноидной формы в этой возрастной группе не наблюдали.

В возрасте от 2 до 13 лет было равное количество больных с эритематозной, эритематозно-сквамозной и эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией – по 24 (46,2%) больных. Лихеноидная форма АтД в этой возрастной группе была у 4 (7,6%) пациентов.

В возрастной группе старше 13 лет эритематозная, эритематозно-сквамозная и эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией также были одинаково часто – у 14 (35%) больных. Лихеноидная форма АтД встречалась несколько реже – у 12 (30%) больных.

Таким образом, по результатам наших исследований можно отметить гендерно-возрастные клинические особенности АтД у больных с ЛН. Так, у женщин с увеличением возраста АтД протекал более тяжело (большее количество больных с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией и лихеноидной формой), чем у мужчин. У мужчин более выраженные проявления АтД были в возрастной группе до 2 лет, где эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией встречалась более чем в 2 раза чаще, чем у женщин.

Были проанализированы формы АтД у больных с разными типами ЛН.

У больных с ЛН Т/Т несколько чаще были более легкие формы дерматоза – эритематозная и эритематозно-сквамозная – у 5 (55,6%), эритематозно-сквамозная с лихенификацией была у 4 (44,4%) больных, лихеноидной формы не было ни у одного из больных АтД.

У больных с ЛН С/Т были более тяжелые проявления АтД по сравнению с больными с ЛН Т/Т. Так, у 3 (7,3%) больных с ЛН С/Т была лихеноидная форма АтД, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией была у 18 (43,9%), более легкие (эритематозная, эритематозно-сквамозная) формы были у 20 (48,8%) больных АтД.

При ЛН С/С значительно чаще были более тяжелые формы АтД по сравнению с больными АтД с ЛН С/Т – лихеноидная форма у 13 (20,0%), эритематозно-сквамозная с лихенификацией – у 29 (44,6%) больных, значительно реже – эритематозная и эритематозно-сквамозная формы – у 23 (35,4%) больных.

Таким образом, у больных АтД при ЛН были более тяжелые формы дерматоза, чем у больных АтД без ЛН, и при первичной ЛН С/С они были более тяжелыми, чем при вторичной ЛН С/Т.

Дебют АтД при ЛН в возрасте до 1 года был у 46 (40,1%) больных АтД с ЛН, при этом у каждого 4-го больного – в возрасте до 6 месяцев – у 29 (25,2%). В то же время у каждого 10-го пациента первые признаки АтД были в возрасте старше 5 лет – у 13 (11,3%).

При анализе дебюта АтД в зависимости от вида ЛН установлено, что дебют заболевания в возрасте до 1 года при ЛН С/С был у 28 (43,1%), в то время как при

ЛН С/Т – 15 (36,6%). Дебют дерматоза в возрасте от 1 года до 3 лет был у 14 (21,5%) больных с ЛН С/С и у 6 (14,6%) – с ЛН С/Т, в возрасте от 3 до 5 лет – у 4 (6,2%) и 1 (2,4%) больных соответственно. При позднем дебюте АтД (в возрасте старше 5 лет) больных с ЛН С/Т было несколько больше, чем с ЛН С/С – 12,2% и 9,2% соответственно.

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно отметить, что при ЛН С/С дебют АтД был в более раннем возрасте, чем при ЛН С/Т.

Значительная часть больных – 29 (25,2%) не смогли указать возраст дебюта заболевания.

При анализе длительности заболевания установлено, что 58 (50,4%) пациентов болели более 5 лет, до 1 года болели лишь 18 (15,7%) больных.

Длительность заболевания АтД от 1 года до 5 лет была у 39 (33,9%) больных.

Пищевые факторы были провоцирующими у 27 (23,5%) больных АтД с ЛН, в т.ч. введение прикорма у 11 (40,8%), искусственное вскармливание – у 7 (25,9%).

У 7 (6,1%) больных АтД с ЛН триггерными факторами манифестации дерматоза были лекарственные препараты, у 5 (4,4%) – раздражители химического или физического характера, у 3 (2,6%) – психоэмоциональные факторы, у 2 (1,7%) – перенесенные инфекционные заболевания.

Большая часть больных – 71 (61,7%) не могли указать какого-либо одного провоцирующего фактора манифестации дерматоза.

При анализе особенностей течения АтД у больных с ЛН установлено, что 3 и более раз в год рецидивы были у 75 (65,2%) больных, в т.ч. при легкой форме (индекс SCORAD до 25 баллов) – у 6 (8,0%), среднетяжелой (индекс SCORAD 25-50 баллов) – у 44 (58,7%) и у всех больных с тяжелой формой дерматоза (индекс SCORAD больше 50 баллов) – у 25 (33,3%).

У 32 (27,8%) больных рецидивы заболевания были 2 раза в год; из них у 19 (59,4%) – с легкой степенью тяжести дерматоза и у 13 (40,6%) – средней степенью

тяжести течения. Рецидивы 1 раз в год были у 8 (7,0%) больных, в т.ч. у 7 (87,5%) – с легкой формой дерматоза и у 1 (12,5%) – со среднетяжелой формой.

При анализе особенностей течения АтД в зависимости от типа ЛН установлено, что у больных с ЛН Т/Т рецидивы дерматоза 1 раз в год были у 1 (11,1%) человека, 2 раза в год – у 2 (22,2%), 3 и более раз в год – у 6 (66,7%) (у больных со среднетяжелой формой дерматоза).

У больных с ЛН С/Т рецидивы 1 раз в год наблюдались у 3 (7,3%) больных, 2 раза в год – у 12 (29,3%) и 3 и более раз в год – у 26 (63,4%) больных. У больных с ЛН С/С рецидивы АтД 1 раз в год встречались реже, чем у больных с ЛН Т/Т и С/Т – у 4 (6,2%); 2 раза в год – у 18 (27,7%) и 3 и более раз в год – у 43 (66,2%).

Проведен анализ количества больных АтД с разными степенями тяжести в зависимости от типа ЛН. Тяжелое течение АтД (индекс SCORAD больше 50 баллов) было у 25 (21,8%) больных, среднетяжелое (индекс SCORAD 25-50 баллов) – у 58 (50,4%), легкое (индекс SCORAD до 25 50 баллов) – у 32 (27,8%).

При ЛН С/С тяжелая форма АтД была у 20 (30,8%) больных, при ЛН С/Т таких больных было 5 (12,2%), при ЛН Т/Т в наших наблюдениях таких больных не было. При всех типах ЛН преобладали больные со среднетяжелой формой дерматоза: при ЛН Т/Т таких больных было 6 (66,7%), при ЛН С/Т – 23 (56,1%) и при ЛН С/С – 29 (44,6%). Легкая форма дерматоза при ЛН С/С регистрировалась несколько реже, чем при ЛН С/Т и ЛН Т/Т: у 16 (24,6%), 13 (31,7%) и 3 (33,3%) больных соответственно.

При ЛН С/Т в 2,5 раза чаще наблюдалась легкая форма АтД, чем тяжелая – 13 (31,7%) и 5 (12,2%) больных соответственно.

Тяжелая форма заболевания (индекс SCORAD больше 50 баллов) встречалась значительно чаще при ЛН С/С – у 20 (30,8%) больных АтД, чем при ЛН С/Т – у 5 (12,2%) больных.

Был проведен анализ тяжести течения АтД по индексу SCORAD при разных типах ЛН.

При ЛН Т/Т среднее значение индекса SCORAD составило $23,3 \pm 1,4$ балла, при ЛН С/Т – $30,2 \pm 2,8$ балла и при ЛН С/С – $40,5 \pm 3,9$ балла. Однако разница

между этими значениями не была статистически значимой: разница значений индекса SCORAD при ЛН Т/Т и С/С была на уровне значимости $p=0,058$, как и при сравнении индекса SCORAD при ЛН С/Т и С/С ($p=0,058$) и при ЛН Т/Т и С/Т ($p>0,05$).

Особый интерес представляет факт, что при исключении из 106 больных АтД с ЛН 6 больных в возрасте до 1 года, существенно и статистически значимо менялись средние значения индекса SCORAD. Так, индекс SCORAD у всех 106 больных АтД с ЛН, в т.ч. с больными до 1 года (у 41 больного с ЛН С/Т $30,2\pm 2,8$ балла и у 65 больных с ЛН С/С $40,5\pm 3,9$ балла) имел уровень значимости различий $p=0,058$, то при сопоставлении этих же данных без больных в возрасте до 1 года (40 больных с ЛН С/Т $30,0\pm 2,6$ балла и 60 больных с ЛН С/С $41,7\pm 3,2$ балла) уровень значимости различий составил $p=0,03$ ($p<0,05$).

Среднее значение индекса SCORAD до 25 баллов у больных АтД с ЛН С/С было выше – $14,3\pm 1,5$ балла, чем у больных АтД с ЛН С/Т – $12,7\pm 1,6$ балла, но эта разница не была статистически значимой ($p>0,05$). Среднее значение индекса SCORAD от 25 до 50 баллов у больных АтД с ЛН С/С ($33,6\pm 1,2$ балла) практически не отличалось от среднего значения индекса SCORAD у больных АтД с ЛН С/Т ($33,7\pm 1,4$ балла).

При дальнейшем анализе индекса SCORAD в зависимости от типа ЛН выявлены статистически значимые различия индекса SCORAD. При индексе SCORAD больше 50 баллов у больных АтД с ЛН С/С индекс SCORAD был достоверно выше ($p<0,05$), чем у больных АтД с ЛН С/Т – $71,5\pm 3,1$ балла и $59,6\pm 4,5$ балла соответственно.

Хотя при использовании критерия Манна-Уитни статистически значимой разницы значений индексов SCORAD у больных АтД с разными типами ЛН не было выявлено, однако при проведении сравнительного анализа с использованием критерия Крускала-Уоллиса выявлены статистически значимые различия индекса SCORAD у больных АтД с разными типами ЛН ($H=6,2$; $p<0,05$ (0,046)). Такой же вывод получен при использовании метода максимального правдоподобия

Пирсона Хи-квадрат, который показал влияние разных типов ЛН на значение индекса SCORAD на уровне значимости $p=0,04$.

Таким образом, проведенные исследования показали отличия в течении АтД у больных с разными типами ЛН, что необходимо учитывать в лечебно-профилактической тактике.

Дерматоскопия как неинвазивный инструментальный метод визуальной оценки поверхностных структур кожи в последние годы широко используется в дерматологии при различных воспалительных, пигментных и других дерматозах [64]. При АтД в основе дерматоскопического диагностического алгоритма лежит, наряду с оценкой барьерного состояния кожи, изучение структуры и функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла, изменение которых является основой образования ведущего клинического симптома дерматоза – эритемы, оценка степени выраженности которой позволяет оптимизировать лечебно-реабилитационные мероприятия [64].

Для достижения цели и задач исследования проведен сравнительный анализ ДсП в 3-х группах больных АтД, сопоставимых по клиническим формам дерматоза и степени тяжести: 1-я группа – 6 (23,1%) больных с ЛН Т/Т, 2-я группа – 9 (34,6%) больных с ЛН С/Т, 3-я группа – 11 (42,3%) больных с ЛН С/С.

Результаты дерматоскопических исследований сопоставляли с клиническими формами АтД и тяжестью дерматоза по индексу SCORAD.

Эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией была у большинства больных АтД при всех типах ЛН – у 17 (65,4%) больных, в т.ч. у 7 (26,9%) больных с первичной ЛН, у 6 (23,1%) больных с вторичной ЛН и у 4 (15,4%) больных без ЛН. Эритематозно-сквамозная форма АтД была у 9 (34,6%) больных, в т.ч. у 3 (11,5%) больных с первичной ЛН, у 4 (15,4%) больных с вторичной ЛН и у 2 (7,7%) больных без ЛН.

Большинство обследованных больных были со средней тяжестью дерматоза (индекс SCORAD 25-50 баллов) – 20 (76,9%), в т.ч. 7 (26,9%) больных с первичной ЛН, такое же количество больных с вторичной ЛН и 6 (23,1%) больных без ЛН. 4 (15,4%) больных АтД были с легкой формой заболевания

(индекс SCORAD меньше 25 баллов), из них 2 (7,7%) больных с первичной ЛН и 2 (7,7%) – с вторичной ЛН. Тяжелый АтД (индекс SCORAD больше 50 баллов) был у 2 (7,7%) больных, в т.ч. у 1 (3,85%) больного с первичной ЛН и 1 (3,85%) – с вторичной ЛН.

Чтобы свести к минимуму разночтения в интерпретации ДсП при различных типах ЛН и различных формах АтД, их определяли только в очагах поражения с наиболее клинически выраженным воспалением (эритемой, шелушением, эксфолиациями), в одной топографической зоне (сгибательная поверхность предплечий), при отсутствии предшествующей мазевой терапии в течение 2-х суток.

Проведены сопоставления ДсП с индексом SCORAD в зависимости от клинической формы АтД.

При эритематозно-сквамозной форме АтД с индексом SCORAD меньше 25 баллов сосудистый ДсП был в виде диффузной эритемы бледно-розового цвета и/или единичных точечных сосудов, расположенных фокусно. В наших наблюдениях при этой форме дерматоза и индексе SCORAD меньше 25 баллов мы не встречали глыбчатые сосуды, точечные кровоизлияния. Роговой ДсП был представлен скудными тонкими белыми или бело-желтыми линиями и/или глыбками, отражающими наличие шелушения и характер чешуек. При этой же клинической форме, но при индексе SCORAD 25-50 баллов, наблюдали наиболее выраженные ДсП: эритему разной степени выраженности (от розовой до розово-красной), различное количество фокусно расположенных точечных и глыбчатых сосудов разного диаметра, точечные кровоизлияния (от 1 до 4-5 в одном очаге поражения), что отражало интенсивность зуда. Шелушение было скудное или умеренное, больше было чешуйко-корок желтоватого цвета. При индексе SCORAD больше 50 баллов наиболее выраженным был сосудистый ДсП, представленный диффузной эритемой ярко- или темно-красного цвета. Точечные, чаще глыбчатые сосуды разного диаметра располагались диффузно или отсутствовали вообще, возможно, из-за выраженного отека сосочкового слоя дермы. Характерными были точечные кровоизлияния, особенно при интенсивном

зуде. Шелушение, как правило, было умеренным, наблюдали множественные чешуйко-корки.

При сопоставлении ДсП с ЛН у больных этой клинической формой АтД обращало внимание, что сосудистый признак был более выраженным у больных АтД с первичной ЛН (цвет и интенсивность эритемы, больший диаметр глыбчатых сосудов), чем у больных АтД с вторичной ЛН и без ЛН.

У больных с эритематозно-сквамозной формой АтД с лихенификацией и индексом SCORAD до 25 баллов эритема была слабо выраженной, бледно-розового цвета. Точечные, глыбчатые сосуды отсутствовали, наблюдали единичные точечные кровоизлияния. Как правило, во всех наблюдениях было выражено мелкопластинчатое шелушение, единичные чешуйко-корки. При этой же клинической форме АтД, но при индексе SCORAD 25-50 баллов в очагах поражения наблюдали эритему разной степени выраженности (от бледно-розовой до красной), немногочисленные точечные сосуды, расположенные равномерно; глыбчатые сосуды были меньшего диаметра, чем при эритематозно-сквамозной форме АтД; наблюдали различное число точечных кровоизлияний. Роговой признак был представлен умеренным количеством мелко- или среднепластинчатых чешуек (ихтиозиформное шелушение), чешуйко-корок. При индексе SCORAD больше 50 баллов эритема была застойно-розового или синюшно-красного цвета, с единичными, беспорядочно расположенными точечными или глыбчатыми сосудами маленького диаметра, большим количеством точечных кровоизлияний, чешуйко-корок.

При сопоставлении ДсП с ЛН у больных этой клинической формой АтД убедительной разницы в дерматоскопической картине при разных типах ЛН не было.

В целом, при сопоставлении ДсП АтД и тяжести дерматоза отмечено, что при средне-тяжелом АтД, независимо от клинической формы, были представлены все ДсП, в отличие от легкого течения АтД, при котором ДсП были слабо выражены или вообще не отличались от ДсП здоровой кожи; при тяжелой форме заболевания обычно преобладал один из ДсП (роговой или сосудистый).

Обращало внимание, что в очагах поражения, подвергавшихся длительному нанесению ТГКС, преобладали линейные сосуды, представлявшие собой медикаментозные телеангиэктазии. В последующем при расчете ДсИ они не учитывались.

Для достоверности сравнительных сопоставлений ДсИ у больных АтД с различными видами ЛН был проведен корреляционный анализ с подобранными попарно, приблизительно одинаковыми индексами SCORAD.

ДсИ находился в прямой статистически значимой ($p < 0,01$) зависимости от величины индекса SCORAD: при индексе SCORAD до 30 баллов среднее значение ДсИ составило $1,5 \pm 0,1$ балла, при индексе SCORAD больше 30 баллов – $2,3 \pm 0,1$ балла. С увеличением индекса SCORAD, соответственно, увеличивался ДсИ. Это же подтверждалось корреляционным анализом с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

У всех обследованных больных отмечалась сильная прямая корреляционная связь между ДсИ и индексом SCORAD ($R = +0,89$, $p < 0,01$). Наиболее сильная прямая корреляционная связь между ДсИ и индексом SCORAD наблюдалась у больных АтД с индексом SCORAD до 30 баллов ($R = +0,93$, $p < 0,01$). У больных АтД с индексом SCORAD больше 30 баллов определялась средняя прямая корреляционная связь между ДсИ и индексом SCORAD ($R = +0,60$, $p = 0,029$).

Более выраженная сильная прямая корреляционная связь между ДсИ и индексом SCORAD ($R = +0,95$, $p < 0,01$) была у больных АтД с первичной и вторичной ЛН.

Проведен анализ величины ДсИ у больных АтД с различными типами ЛН и индексом SCORAD до 30 баллов и более 30 баллов.

При сопоставлении ДсИ с различными типами ЛН, но без учета индекса SCORAD установлено, что среднее значение ДсИ у больных АтД без ЛН ($1,71 \pm 0,04$ балла) не отличалось от среднего значения ДсИ у больных АтД с вторичной ЛН ($1,71 \pm 0,16$ балла). Среднее значение ДсИ у больных АтД с первичной ЛН было выше – $2,12 \pm 0,19$ балла, но статистически значимой разницы между ДсИ при различных типах ЛН не выявлено ($p > 0,05$).

При дальнейшем анализе ДсИ в зависимости от индекса SCORAD выявлены достоверные существенные различия ДсИ. При индексе SCORAD больше 30 баллов у больных АтД с первичной ЛН ДсИ был достоверно выше ($p=0,01$), чем у больных АтД с вторичной ЛН – $2,62\pm 0,06$ балла и $2,13\pm 0,05$ балла соответственно. Полученные результаты свидетельствовали о более выраженном воспалительном процессе при одинаковых значениях индекса SCORAD у больных АтД с первичной ЛН, чем у больных АтД с вторичной ЛН.

При индексе SCORAD меньше 30 баллов разница между ДсИ при первичной и вторичной ЛН есть ($1,53\pm 0,18$ балла и $1,38\pm 0,16$ балла соответственно), но она статистически не значима ($p>0,05$).

Отмечалась статистически значимая разница ДсИ у больных АтД с вторичной ЛН при индексе SCORAD до 30 и более 30 баллов ($1,38\pm 0,16$ балла и $2,13\pm 0,05$ балла соответственно; $p=0,02$). Аналогичная тенденция отмечалась у больных АтД с первичной ЛН и индексом SCORAD до и более 30 баллов: ДсИ был $1,53\pm 0,18$ балла и $2,62\pm 0,06$ балла соответственно ($p<0,01$).

Среднее значение ДсИ у больных АтД без ЛН не зависело от величины индекса SCORAD (до или более 30 баллов) и составило $1,71\pm 0,04$ балла.

Проведенный корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена показал прямую сильную корреляционную связь между ДсИ и СРБ у больных АтД с ЛН ($N=9$, $R=+0,78$, $p=0,01$). При показателях СРБ, даже не превышающих норму, ДсИ был выше у больных АтД с ЛН с более высоким значением СРБ. Известно, что СРБ отражает выраженность воспалительного процесса в соединительной ткани, в т.ч. дерме [93]. Поэтому даже при количественных показателях СРБ в пределах допустимых норм, у лиц с ЛН аллергические воспалительные реакции в коже были достаточно выражены.

У 97 (42,2%) больных АтД исследовали уровень общего IgE в сыворотке крови, в том числе у 52 (53,6%) женщин и у 45 (46,4%) мужчин.

У 46 (47,4%) больных АтД общий IgE был в пределах нормы, у 51 (52,6%) – повышен, в том числе у 35 (68,6%) из них – в 3 раза и более.

Из 45 обследованных мужчин у 17 (37,8%) общий IgE был в пределах нормы, у 28 (62,2%) общий IgE был повышен, в том числе у 20 (71,4%) из них общий IgE был повышен в 3 раза и более.

Из 52 обследованных женщин у 29 (55,8%) общий IgE был в пределах нормы, у 23 (44,2%) был повышен, в том числе у 15 (65,2%) из них общий IgE был повышен в 3 раза и более.

Изучалось влияние пола и возраста больных АтД на уровень общего IgE в сыворотке крови.

Показатель кратности повышения общего IgE в сыворотке крови не зависел от возраста и пола больных АтД ($p > 0,05$ при проведении сравнительного анализа по критерию Крускала-Уоллиса).

Обнаружена слабая прямая корреляционная связь между количеством эозинофилов в сыворотке крови и показателем кратности повышения общего IgE у больных АтД ($p < 0,01$).

Однако статистически значимая корреляционная связь между этими показателями была выявлена только у женщин ($R = +0,31$, $p < 0,05$). У мужчин такой связи не наблюдалось ($R = +0,24$, $p > 0,05$).

Также выявлена прямая слабая корреляционная связь между индексом SCORAD и показателем кратности повышения общего IgE в сыворотке крови у больных АтД ($p = 0,001$).

Причем эта связь между индексом SCORAD и кратностью повышения общего IgE наблюдалась как у женщин ($R = +0,36$, $p = 0,008$), так и у мужчин ($R = +0,34$, $p = 0,02$).

Были изучены показатели общего IgE у 70 больных АтД с ЛН.

У 32 (45,7%) больных АтД с разными типами ЛН уровень общего IgE в сыворотке крови был в пределах нормы, у 38 (54,3%) – общий IgE был повышен, в т.ч. у 26 (68,4%) из них – в 3 раза и более.

При ЛН Т/Т у 2 (66,7%) больных общий IgE был в пределах нормы, у 1 (33,3%) этот показатель был повышен почти в 9 раз. При ЛН С/Т у 13 (46,4%) больных общий IgE был в пределах нормы, у 15 (53,6%) больных общий IgE был

повышен, в том числе у 12 (80,0%) из них более, чем в 3 раза. При ЛН С/С у 17 (43,6%) больных общий IgE был в пределах нормы, у 22 (56,4%) больных он был повышен, в том числе у 13 (59,1%) больных – в 3 раза и более.

Были изучены показатели кратности повышения общего IgE в сыворотке крови у больных АтД с разными типами ЛН.

Средний показатель кратности повышения общего IgE у больных АтД с ЛН Т/Т составил $3,2 \pm 2,9$ раза (при min – 0,2 и max – 8,9). У больных АтД с ЛН С/Т этот показатель составил $3,9 \pm 0,9$ раза (при min – 0,01 и max – 15,4). У больных АтД с ЛН С/С средний показатель кратности повышения общего IgE составил $3,0 \pm 0,6$ раза (при min – 0,02 и max – 19,0).

Статистически значимых различий между показателями кратности увеличения общего IgE при разных типах ЛН не выявлено ($p > 0,05$), т.е. ЛН не влияла на кратность повышения общего IgE в сыворотке крови у больных АтД.

Уровни ИЛ-4 в сыворотке крови определялись в трех группах: у больных АтД и сопутствующей ЛН (20 человек); у пациентов АтД без непереносимости лактозы (20 человек); в контрольной группе здоровых лиц (20 человек). Исследуемые группы были сформированы таким образом, чтобы при проведении статистической обработки данных исключить влияние возрастного и полового факторов, а также тяжести кожных проявлений АтД на результаты исследования. Проведенные сравнения полового и возрастного состава исследуемых групп показали отсутствие статистически значимых различий по полу ($p = 0,414$) и возрасту ($p = 0,263$).

У больных АтД с ЛН при выполнении статистического анализа было установлено, что медиана значений индекса SCORAD составила $15,7 \pm 6,9$ баллов, при этом левый 95% доверительный интервал составил 10 баллов, а правый 95% доверительный интервал – 34,8 баллов. Минимальное значение индекса SCORAD в данной группе больных составило 6,2 балла, а максимальное 86,1 балла, межквартильный размах (25% - 75% перцентили) соответствовал значениям 9,9 – 40,9 баллов.

Индекс SCORAD у больных АДД без ЛН был подобран так, чтобы исключить влияние различий степени тяжести АДД на синтез ИЛ-4 при сравнении исследуемых групп. При статистическом анализе было показано, что его медиана составила $15,8 \pm 6,1$ баллов, при этом левый 95% доверительный интервал составил 10,7 баллов, а правый 95% доверительный интервал – 34,7 баллов. Минимальное значение индекса SCORAD в данной группе лиц составило 7,2 балла, а максимальное 65,5 баллов, межквартильный размах (25% - 75% перцентили) соответствовал значениям 10,1 – 41,5 баллов.

Сравнение центральных тенденций индекса SCORAD с использованием W-критерия Вилкоксона показало отсутствие статистически значимых различий ($p=0,989$) между больными АДД с ЛН и больными АДД без ЛН.

При исследовании уровня ИЛ-4 у больных АДД с ЛН было установлено, что медиана данного цитокина составила $19,4 \pm 2,2$ пг/мл, при этом левый 95% доверительный интервал составил 14,9 пг/мл, а правый 95% доверительный интервал – 26,9 пг/мл. Минимальное значение показателя в данной группе лиц составило 8,1 пг/мл, а максимальное 35,4 пг/мл, межквартильный размах (25% - 75% перцентили) соответствовал значениям 14,3 – 27,2 пг/мл.

Анализ сывороточных уровней ИЛ-4 в группе больных АДД без ЛН показал, что его медиана составила $15,2 \pm 1,7$ пг/мл, при этом левый 95% доверительный интервал составил 12,1 пг/мл, а правый 95% доверительный интервал – 18,2 пг/мл. Минимальное значение показателя в данной группе больных составило 5,1 пг/мл, а максимальное – 29,6 пг/мл, межквартильный размах (25% - 75% перцентили) соответствовал значениям 11,7 – 18,8 пг/мл.

При исследовании уровней ИЛ-4 в контрольной группе здоровых лиц было установлено, что медиана данного показателя составила $4,8 \pm 0,6$ пг/мл, при этом левый 95% доверительный интервал составил 3,6 пг/мл, а правый 95% доверительный интервал – 7,3 пг/мл. Минимальное значение показателя в данной группе лиц составило 0 пг/мл, а максимальное 8,2 пг/мл, межквартильный размах (25% - 75% перцентили) соответствовал значениям 3,6 – 7,3 пг/мл.

Сравнение центральных тенденций уровней ИЛ-4 в сыворотке крови у больных АтД с ЛН с контрольной группой здоровых лиц с использованием W-критерия Вилкоксона показало наличие статистически значимых различий в концентрациях данного цитокина ($p < 0,001$). При этом показатели ИЛ-4 у больных АтД с ЛН были достоверно выше, чем у здоровых лиц. Показаны установленные различия значений медианы, ошибки медианы и 95% доверительных интервалов в двух сравниваемых группах.

Сравнение центральных тенденций уровней ИЛ-4 в сыворотке крови у больных АтД без ЛН с контрольной группой здоровых лиц также показало наличие статистически значимых различий в концентрациях данного цитокина ($p < 0,001$) между исследованными группами. Сывороточные концентрации ИЛ-4 у больных АтД без ЛН были достоверно выше, чем у здоровых лиц. Показаны установленные различия значений медианы, ошибки медианы и 95% доверительных интервалов в двух сравниваемых группах.

В то же время сравнение центральных тенденций уровней ИЛ-4 в сыворотке крови с использованием W-критерия Вилкоксона не выявило статистически значимых различий в концентрациях данного цитокина у больных АтД с ЛН, по сравнению с больными АтД без ЛН. Однако были выявлены различия на уровне статистической тенденции ($p = 0,096$).

Проведенный далее корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Кендалла показал наличие прямой корреляционной связи средней интенсивности между концентрациями ИЛ-4 (пг/мл) и индексом SCORAD у больных АтД с ЛН.

Аналогичная корреляционная зависимость была установлена при проведении корреляционного анализа между показателями сывороточных уровней ИЛ-4 (пг/мл) и индексом SCORAD у больных АтД без ЛН, однако корреляционный коэффициент Кендалла был ниже, чем у больных АтД с ЛН.

Полученные в результате проведенного исследования данные об особенностях клиники и течения АтД у больных с ЛН послужили обоснованием

разработки комплексного способа лечения, сочетающего, наряду с традиционной терапией, применение безлактозного пробиотика (Аципол), UVB 311нм фототерапии, витамина D, ТИК, безлактозной диеты.

Традиционную терапию больных АтД проводили в соответствии со стандартами лечения и унифицированными клиническими протоколами МЗ ДНР [96, 218].

Аципол назначали, в зависимости от возраста, детям до 3 лет — по 1 капсуле 3 раза в сутки, с пищей, предварительно вскрыв капсулу и растворив ее содержимое в кипяченой воде; взрослым и детям старше 3 лет — по 1 капсуле 3 раза в сутки за 30 минут до приема пищи, продолжительность приема – 1 месяц.

Обоснованием к применению безлактозного пробиотика Аципола в лечении больных АтД с ЛН был его состав, включающий 4 штамма ацидофильных лактобацилл (NK1, NK2, NK5 и NK12) и полисахарид кефирного грибка, отсутствие в его основе лактозы. Доказано, что живые лактобактерии (*L. Acidophilus*) в составе препарата обладают высокой антагонистической активностью в отношении энтеропатогенных микроорганизмов, способствуют росту собственной микрофлоры кишечника, восстанавливая нарушенный баланс биоценоза кишечника – ключевого звена поддержания гомеостатических функций организма, в т.ч. гипосенсибилизирующей, иммунокорригирующей, синтетической [31, 109]. Пробиотические бактерии, обладающие антигенной активностью, способны оказывать иммуномодулирующее действие, активируя факторы местного иммунитета, в том числе в барьерных тканях (коже, слизистых). Полисахарид кефирного грибка также обладает неспецифическим иммуномодулирующим действием, повышая как общую резистентность организма, так и отдельных его подсистем (кожи) [31, 71, 109, 150].

UVB 311нм фототерапию назначали в режиме 4 процедуры в неделю, начальная доза составляла $0,1 \text{ Дж/см}^2$ с последующим увеличением, при отсутствии эритемы, каждую последующую процедуру, на $0,1-0,2 \text{ Дж/см}^2$, на курс – 16 процедур (основной курс).

В последующем проводили профилактические курсы UVB 311нм фототерапии в режиме 2 раза в неделю, на курс – 12 процедур. Доза разового облучения при профилактических курсах являлась фиксированной – 0,5Дж/см². Процедуры UVB 311нм фототерапии проводили с помощью аппарата Waldman UV-1000 KL (Германия).

Обоснованием применения узкополосной UVB 311нм фототерапии являлись ее доказанные иммунокорректирующее и гипосенсибилизирующее действия, способность восстанавливать нарушенные функции эпидермального барьера [4, 67, 124, 135, 140, 226]. Доказано, что средневолновой спектр UVB оказывает супрессивное действие на продукцию антигенов *S.aureus*, что обеспечивает дополнительный противовоспалительный эффект [4, 135, 140, 226]. Узкополосная UVB 311нм фототерапия отличается высокой эффективностью и безопасностью, требует меньшее количество процедур для достижения клинического эффекта, чем другие виды фототерапии [4, 124, 135, 140].

Витамин D₃ назначали в виде водного раствора (Аквадетрим) в возрастных терапевтических дозировках в течение 2 месяцев, в зависимости от уровня его содержания в сыворотке крови (норма, недостаток, дефицит).

Обоснованием к применению витамина D было то, что он, контролируя факторы местного воспалительного иммунного ответа, уменьшает восприимчивость к инфекциям [43, 52], восстанавливает нарушенную функцию эпидермального барьера путем регуляции синтеза филагтрина и инволюкрина [54, 240, 251]. Доказана прямая связь между дефицитом витамина D и тяжестью АД [43, 54, 104, 110, 122, 160, 173, 216, 265]. Установлена взаимосвязь снижения уровня сывороточного кальцитриола и степени гидратации кожи у больных АД, что подтверждает значение витамина D в сохранении эпидермального барьера [43, 54, 122, 160, 164, 165]. Витамин D активно участвует в регуляции общего иммунитета, оказывая как прямое, так и опосредованное влияние на В-лимфоциты, влияя на пролиферацию и фенотип Т-лимфоцитов [43, 52, 54, 104, 122, 153, 160, 167, 217, 240].

ТИК (такролимус 0,03% или 0,1% мазь) применяли 1 раз в сутки вечером ежедневно 1 месяц, затем в режиме проактивной (интермиттирующей) терапии – 1 раз в сутки вечером 2 дня в неделю (понедельник и четверг) в течение 3-6 месяцев.

Обоснованием для проактивной терапии ТИК были доказанные механизмы действия с широким спектром иммуномодулирующих эффектов за счет связывания с поверхностными клеточными глюкокортикоидными рецепторами, ингибирования адгезии тучных клеток, супрессии высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, угнетения экспрессии рецепторов ИЛ и высокоаффинного поверхностного рецептора для IgE на клетках Лангерганса [227, 246]. Проактивная терапия ТИК позволяет обеспечить контроль над субклиническим воспалением в бывших очагах поражения, которые регулярно у больных АтД переходят в новое выраженное обострение [139, 227]. Использование проактивной терапии повышает эффективность и сокращает продолжительность лечения, приводит к удлинению периодов ремиссии, уменьшению числа обострений, улучшению состояния кожи и прогноза заболевания в целом, а также повышает качество жизни больных [25, 171, 246].

Всем больным АтД с ЛН назначали гипоаллергенную и безлактозную диету – диету с исключением или ограничением продуктов, содержащих лактозу. Диету подбирали индивидуально, с учетом возраста пациента, сопутствующей патологии, типа ЛН, контролировали ведением пищевого дневника в течение 3-6 месяцев. Из рациона больных исключали цельное, сгущенное и концентрированное (сухое) молоко, колбасные изделия, джем, повидло, супы и пюре быстрого приготовления, кетчуп, майонез, горчицу, шоколад, какао. Длительность безлактозной диеты зависела от типа ЛН. При первичной ЛН безлактозную диету рекомендовали пожизненно. При вторичной ЛН безлактозную диету назначали на 3-6 месяцев с последующим постепенным расширением пищевого рациона.

В зависимости от метода лечения 100 больных АтД с ЛН были разделены методом случайной выборки на две терапевтические группы: первая группа –

основная (50 человек), пролеченных по разработанному методу; вторая – группа сравнения (50 человек), лечилась традиционно.

Основная группа и группа сравнения были статистически однородны по полу ($\chi^2=0,04$, $p=0,84$). В основной группе было 27 (54%) женщин и 23 (46%) мужчины, а в группе сравнения – 28 (56%) женщин и 22 (44%) мужчины.

Также основная группа и группа сравнения были статистически сопоставимы по возрасту ($p=0,75$). Так, средний возраст у больных основной группы составил $14,7 \pm 2,2$ (Me=7,0, min – 1,2, max – 63,0) лет, а в группе сравнения – $14,3 \pm 1,9$ (Me=10,5, min – 1,1, max – 56,0) лет.

В наших наблюдениях преобладали больные АтД в возрасте от 2 до 13 лет – 48 (48,%); больных старше 13 лет было 37 (37,%) человек; наименьшую долю составили больные в возрасте от 1 года до 2 лет – 15 (15,%).

При гендерном анализе установлено, что в наших наблюдениях преобладали женщины, как в основной группе, так и в группе сравнения – 27 (54%) и 28 (56%) больных соответственно.

В основной группе 15 (30%) больных АтД были с эритематозной, эритематозно-сквамозной формой дерматоза, 24 (48%) – с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией и 11 (22%) больных – с лихеноидной формой. В группе сравнения у 20 (40%) больных была эритематозная, эритематозно-сквамозная форма АтД, у 21 (42%) – эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией и у 9 (18%) – лихеноидная, что статистически не различало данные группы между собой ($\chi^2=6,4$, $p=0,77$).

Не было различий в группах сравнения и по количеству рецидивов дерматоза ($\chi^2=0,86$, $p=0,94$). Так, рецидивы АтД 3 и более раз в год были у 37 (74%) больных в основной группе и у 30 (60%) больных группы сравнения. Два рецидива дерматоза в год было у 10 (20%) больных в основной группе и у 16 (32%) в группе сравнения. Ежегодные рецидивы АтД были лишь у 3 (6%) больных основной группы и у 4 (8%) больных группы сравнения.

При анализе показателей крови основные значимые параметры в группах сравнения статистически значимо не отличались.

Группы сравнения перед началом лечения были статистически равноценными по степени тяжести течения дерматоза, которую оценивали по значению индекса SCORAD 1 ($p=0,83$): в основной группе индекс SCORAD 1 составил $36,4 \pm 3,1$ балла, в группе сравнения – $37,7 \pm 3,2$ балла.

При гендерно-возрастном анализе степени выраженности дерматоза у больных основной группы отмечено, что в возрасте от 1 года до 2 лет тяжелый АтД был только у 1 (14,3%) мужчины; в возрастной группе от 2 до 13 лет таких больных было 4 (16%), из которых 3 (12%) – женщины. Наибольшее количество больных тяжелой формой АтД было в возрастной группе старше 13 лет – 7 (38,9%) человек, несколько больше женщин, чем мужчин – 4 (22,2%) и 3 (16,7%) больных соответственно.

При гендерно-возрастном анализе степени выраженности дерматоза у больных группы сравнения отмечено такое же соотношение. В возрастной группе от 1 года до 2 лет тяжелый АтД был у 2 (25%), в т.ч. у 1 (12,5%) мужчины и 1 (12,5%) женщины; в возрастной группе от 2 до 13 лет таких больных было 5 (21,8%), из которых 3 (13,1%) – женщины. Наибольшее количество больных тяжелой формой АтД было в возрастной группе старше 13 лет – 6 (31,5%) человек, из которых 5 (26,2%) – женщины.

Не было статистически значимых различий в группах и по типам ЛН ($p=1,0$). И в основной группе, и в группе сравнения было по 20 (40%) больных АтД с ЛН С/Т и по 30 (60%) больных АтД с ЛН С/С.

Таким образом, проведенный выше анализ показал, что до начала лечения группы сравнения статистически значимых различий друг от друга не имели.

Эффективность терапии оценивали по переносимости, динамике индекса SCORAD, времени наступления регресса сыпи, продолжительности ремиссии и числу рецидивов.

Переносимость лечения у всех больных АтД в обеих группах сравнения была удовлетворительной.

Для оценки ближайших результатов в 2-х терапевтических группах сравнивали индекс SCORAD до лечения (SCORAD 1), через 30 дней (SCORAD 2) и через 3 месяца (SCORAD 3).

В результате лечения в обеих группах наблюдалась положительная динамика. В основной группе среднее значение индекса SCORAD 2 ($7,3 \pm 0,8$ балла) было статистически значимо ($p < 0,001$) ниже среднего значения индекса SCORAD 1 ($36,4 \pm 3,1$ балла), а среднее значение индекса SCORAD 3 ($1,1 \pm 0,3$ балла) – статистически значимо ($p < 0,001$) ниже среднего значения индекса SCORAD 2 в этой же группе.

Также и в группе сравнения средние значения индексов SCORAD 2 и 3 ($15,9 \pm 1,4$ балла и $8,6 \pm 0,8$ балла соответственно) статистически значимо ($p < 0,001$) отличались между собой и средним значением индекса SCORAD 1 ($37,7 \pm 3,2$ балла).

Среднее значение индекса SCORAD 2 в основной группе ($7,3 \pm 0,8$ балла) было статистически значимо ($p < 0,001$) ниже, чем в группе сравнения – $15,9 \pm 1,4$ балла.

Также среднее значение индекса SCORAD 3 через 3 месяца после начала лечения в основной группе составило $1,1 \pm 0,3$ балла, что было статистически значимо ($p < 0,001$) ниже, чем у больных в группе сравнения – $8,6 \pm 0,8$ балла соответственно.

При сравнительном анализе результатов лечения отмечено, что в основной группе индекс SCORAD через 1 месяц после лечения уменьшился в 5 раз (с $36,4 \pm 3,1$ балла до $7,3 \pm 0,8$ балла), в группе сравнения – лишь в 2,4 раза (с $37,7 \pm 3,2$ балла до $15,9 \pm 1,4$ балла). Через 3 месяца в основной группе индекс SCORAD был лишь $1,1 \pm 0,3$ балла (в 36 раз меньше индекса SCORAD 1; Δ SCORAD 97%), а в группе сравнения индекс SCORAD уменьшился лишь в 4,4 раза ($8,6 \pm 0,8$ балла), Δ SCORAD 77%. Индекс SCORAD 3 через 3 месяца в основной группе был более, чем в 8 раз ниже, чем в группе сравнения – $1,1 \pm 0,3$ и $8,6 \pm 0,8$ балла соответственно.

При проведении анализа показателей индекса SCORAD у больных с разными типами ЛН установлено, что значение индекса SCORAD 1 у больных АтД с ЛН С/Т было статистически значимо меньше, чем у больных АтД с ЛН С/С – $30,0 \pm 2,6$ и $41,7 \pm 3,2$ балла соответственно ($p=0,03$).

При проведении анализа показателей индекса SCORAD у больных с разными типами ЛН установлено, что при прочих равных условиях эффективность терапии у больных АтД с ЛН С/Т была выше, чем у больных АтД с ЛН С/С. Так, индекс SCORAD 2 у больных с ЛН С/Т был статистически значимо ниже, чем у больных АтД с ЛН С/С – $8,7 \pm 1,1$ и $13,5 \pm 1,3$ балла соответственно ($p<0,01$).

Индекс SCORAD 3 у больных АтД с ЛН С/Т ($3,8 \pm 0,8$ балла) был ниже, чем у больных АтД с ЛН С/С ($5,6 \pm 0,8$ балла), но эта разница не была статистически значимой ($p>0,05$).

Таким образом, установлено, что эффективность терапии у больных АтД с ЛН С/Т была лучше, чем у больных АтД с ЛН С/С.

Был проведен анализ динамики показателей индекса SCORAD после лечения в зависимости от типа ЛН в группах сравнения.

До лечения в основной группе выраженность кожной симптоматики по значению индекса SCORAD при ЛН С/Т ($27,7 \pm 3,3$ балла) было статистически значимо ниже, чем при ЛН С/С ($42,2 \pm 4,4$ балла), $p<0,05$.

Среднее значение индекса SCORAD 2 в основной группе у больных АтД с ЛН С/Т ($4,3 \pm 0,8$ балла) было статистически значимо ниже среднего значения индекса SCORAD 2 у больных АтД с ЛН С/С ($9,2 \pm 1,2$ балла), $p<0,005$.

Статистически значимо ($p<0,05$) отличалось и среднее значение индекса SCORAD 3 в основной группе у больных АтД при ЛН С/Т и ЛН С/С – $0,4 \pm 0,3$ балла и $1,6 \pm 0,4$ балла соответственно.

В группе сравнения средние значения индексов SCORAD 1, 2 и 3 у больных АтД с ЛН С/Т и ЛН С/С статистически значимо не различались $p>0,05$.

Таким образом, установлено, что эффективность терапии по разработанной методике у больных АтД с ЛН С/Т была выше, чем у больных АтД с ЛН С/С. В

группе сравнения эффект проводимой терапии не отличался при разных типах ЛН.

Для оценки эффективности разработанного способа лечения были проведены сравнительные исследования ДсП в двух терапевтических группах (основная – 10 человек и группа сравнения – 10 человек), из них: 10 больных АтД с первичной ЛН и ДсИ $2,07 \pm 0,2$ балла и 10 больных с вторичной ЛН и ДсИ $1,8 \pm 0,17$ балла. Разница между ДсИ была статистически не значима ($p > 0,05$). В основную группу входили 6 больных АтД с первичной ЛН и 4 больных АтД с вторичной ЛН, в группу сравнения – 4 больных АтД с первичной ЛН и 6 больных АтД с вторичной ЛН. Средние значения ДсИ в основной группе и группе сравнения были сопоставимы ($1,96 \pm 0,18$ и $1,91 \pm 0,2$ балла соответственно).

Через 3 месяца от начала терапии производили повторный расчет ДсИ и сопоставляли его с индексом SCORAD.

В основной группе индекс SCORAD был равен нулю у 9 больных, у 1 – 3,8 балла, при этом дерматоскопическая картина в местах бывших очагов поражения ничем не отличалась от окружающей здоровой кожи, т.е. ДсИ=0.

В группе сравнения значения индекса SCORAD варьировали от 3,8 балла до 12,3 балла. ДсИ был возможен к количественному определению при индексе SCORAD 8 баллов и более. Индекс SCORAD больше 8 баллов был у 4 больных эритематозно-сквамозной формой АтД с лихенификацией; у 3 из них была первичная ЛН, у 1 – вторичная ЛН. Среднее значение ДсИ у этих больных составило $0,5 \pm 0,09$ балла (у больного с вторичной ЛН – 0,38 балла, у больных с первичной ЛН – 0,38; 0,5 и 0,75 балла) за счет сосудистого компонента (бледно-розовая диффузная эритема) и/или слабо выраженного рогового ДсП (скудное шелушение тонкими мелкопластинчатыми чешуйками).

Таким образом, проведенное дерматоскопическое обследование показало возможности определения достоверных отличий в клинической картине, интенсивности кожного процесса у больных АтД при разных типах ЛН и оценки динамики этих изменений в процессе лечения. Выявленные данные могут быть

использованы для оценки эффективности терапии АтД и оптимизации реабилитационных программ.

Для оценки эффективности разработанного способа лечения были проведены сравнительные исследования ИЛ-4 в двух терапевтических группах больных АтД с ЛН: основная – 9 человек и группа сравнения – 10 человек.

Сравнение центральных тенденций уровней ИЛ-4 в сыворотке крови с использованием W-критерия Вилкоксона до лечения не выявило статистически значимых различий в концентрациях данного цитокина у больных АтД с ЛН основной группы, по сравнению с больными АтД с ЛН группы сравнения ($p > 0,05$).

При исследовании уровня ИЛ-4 в основной группе больных АтД с ЛН до лечения было установлено, что медиана данного цитокина составила $26,1 \pm 3,1$ пг/мл, при этом левый 95% доверительный интервал составил 17,1 пг/мл, а правый 95% доверительный интервал – 31,4 пг/мл. Минимальное значение показателя в данной группе лиц составило 12,3 пг/мл, а максимальное 35,4 пг/мл, межквартильный размах (25% - 75% перцентили) соответствовал значениям 18,8 – 28,8 пг/мл.

Анализ сывороточных уровней ИЛ-4 в основной группе больных АтД с ЛН после лечения через 3 месяца показал, что его медиана уменьшилась с $26,1 \pm 3,1$ пг/мл и составила $5,3 \pm 1,8$ пг/мл, при этом левый 95% доверительный интервал составил 4,1 пг/мл, а правый 95% доверительный интервал – 12,9 пг/мл. Минимальное значение показателя в данной группе больных через 3 месяца составило 3,8 пг/мл, а максимальное – 14,8 пг/мл, межквартильный размах (25% - 75% перцентили) соответствовал значениям 4,3 – 11,7 пг/мл.

Сравнение центральных тенденций уровней ИЛ-4 в сыворотке крови в основной группе больных АтД с ЛН с использованием W-критерия Вилкоксона показало наличие статистически значимых различий в концентрациях данного цитокина до и после лечения ($p = 0,004$). При этом показатели ИЛ-4 у больных АтД с ЛН в основной группе после лечения были достоверно ниже, чем до лечения.

При исследовании уровней ИЛ-4 у больных АтД в группе сравнения до лечения было установлено, что медиана данного показателя составила $15,1 \pm 2,9$ пг/мл, при этом левый 95% доверительный интервал составил 10,2 пг/мл, а правый 95% доверительный интервал – 26,9 пг/мл. Минимальное значение показателя в данной группе лиц составило 8,1 пг/мл, а максимальное 29,7 пг/мл, межквартильный размах (25% - 75% перцентили) соответствовал значениям 11,2 – 22,2 пг/мл.

Анализ сывороточных уровней ИЛ-4 в группе сравнения больных АтД с ЛН после лечения через 3 месяца показал, что его медиана уменьшилась с $15,1 \pm 2,9$ пг/мл и составила $12,4 \pm 3,1$ пг/мл, при этом левый 95% доверительный интервал составил 9,8 пг/мл, а правый 95% доверительный интервал – 24,4 пг/мл. Минимальное значение показателя в данной группе больных через 3 месяца составило 7,9 пг/мл, а максимальное – 31,4 пг/мл, межквартильный размах (25% - 75% перцентили) соответствовал значениям 10,1 – 23,9 пг/мл.

Сравнение центральных тенденций уровней ИЛ-4 в сыворотке крови у больных АтД с ЛН в группе сравнения с использованием W-критерия Вилкоксона показало наличие различий в концентрациях данного цитокина до и после лечения на уровне значимости $p=0,084$.

Сравнение центральных тенденций уровней ИЛ-4 в сыворотке крови у больных АтД с ЛН основной группы с группой сравнения больных АтД с ЛН после лечения через 3 месяца с использованием W-критерия Вилкоксона показало наличие статистически значимых различий в концентрациях данного цитокина ($p < 0,05$). При этом показатели ИЛ-4 в группе сравнения после лечения были достоверно выше, чем в основной группе. Показаны установленные различия значений медианы, ошибки медианы и 95% доверительных интервалов в двух сравниваемых группах.

Отдаленные результаты лечения оценивали по количеству рецидивов в течение 12 месяцев и продолжительности ремиссии, как в основной, так и в группе сравнения.

Установлено, что клиническая ремиссия в течение 12 месяцев наблюдения была у 51 (51%) больного АтД, при этом в основной группе таких больных было в 1,7 раза больше, чем в группе сравнения – 32 (64%) и 19 (38%) больных соответственно.

3 и более рецидивов в год в течение 1 года наблюдения было у 5 (10%) больных в группе сравнения и ни у одного из 50 больных основной группы. 2 рецидива в течение 12 месяцев наблюдения было у 13 (26%) больных в группе сравнения и лишь у 1 (2%) больного основной группы. Однократно рецидив в течение года наблюдения был у 17 (34%) больных основной группы; в группе сравнения таких больных было 13 (26%).

Отдаленные результаты в течение 2-х лет прослежены у 68 больных, в т.ч. у 30 больных, пролеченных по разработанной методике, и у 38 – получавших традиционную терапию. Ремиссия дерматоза в течение 2-х лет была у 22 (73,3%) больных АтД основной группы и у 15 (39,5%) больных АтД группы сравнения.

Таким образом, проведенное исследование показало, что разработанный метод лечения больных АтД с ЛН с применением, наряду с традиционной терапией, безлактозного пробиотика (Аципол), UVB 311нм фототерапии, витамина D, ТИК (такролимус 0,03% или 0,1%), безлактозной диеты отличался хорошей переносимостью, обеспечивал высокую клиническую эффективность, способствовал восстановлению нарушенных биофизических параметров кожи, нормализации иммунологических показателей.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обобщение и новое решение научной задачи, заключающейся в повышении эффективности лечения больных АтД с ЛН путем применения в комплексной терапии безлактозного пробиотика, UVB 311нм фототерапии, витамина D, ТИК, безлактозной диеты на основании установленных клинико-эпидемиологических и клинико-патогенетических особенностей дерматоза у этих больных.

1. Из 115 больных АтД, обследованных на ЛН, первичная ЛН (ЛН С/С) выявлена у 65 (56,5%), вторичная ЛН (ЛН С/Т) – у 41 (35,7%), отсутствие ЛН (ЛН Т/Т) – у 9 (7,8%) больных.

2. Показано, что у больных АтД с ЛН С/С чаще были более тяжелые формы дерматоза (эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией и лихеноидная форма) – у 29 (44,6%) и у 13 (20,0%) больных, чем у больных АтД с ЛН С/Т – у 18 (43,9%) и 3 (7,3%) больных и у больных АтД с ЛН Т/Т – у 4 (44,4%) больных и 0 больных. Более ранний дебют дерматоза – в возрасте до 1 года был у 28 (43,1%) больных АтД с ЛН С/С, у 15 (36,6%) больных АтД с ЛН С/Т. Тяжелое течение АтД (3 и более рецидивов в год) было у 43 (66,2%) больных с ЛН С/С, у 26 (63,4%) больных с ЛН С/Т и у 6 (66,7%) больных с ЛН Т/Т. Тяжелая форма заболевания (индекс SCORAD больше 50 баллов) была у 20 (30,8%) больных АтД с ЛН С/С, у 5 (12,2%) больных АтД с ЛН С/Т; при ЛН Т/Т в наших наблюдениях таких больных не было. Индекс SCORAD при тяжелой форме у больных АтД с ЛН С/С составил $71,5 \pm 3,1$ балла, у больных АтД с ЛН С/Т – $59,6 \pm 4,5$ балла ($p < 0,05$).

3. Клинико-дерматоскопические сопоставления у больных АтД с ЛН показали, что при одинаковых значениях индекса SCORAD при ЛН С/С воспалительный процесс был более выражен, чем при ЛН С/Т. Показана статистическая разница ДсИ при индексе SCORAD больше 30 баллов у больных АтД с ЛН С/С и ЛН С/Т ($p = 0,01$). Выявлена прямая статистически значимая ($p < 0,01$) зависимость ДсИ от величины индекса SCORAD, особенно у больных

АтД с ЛН С/С и ЛН С/Т ($R=+0,95$, $p<0,01$); выявлена прямая сильная корреляционная связь между ДСИ и СРБ у больных АтД с ЛН, даже при показателях СРБ, не превышающих норму ($R=+0,78$, $p=0,01$).

4. У всех больных АтД, как с ЛН, так и без нее, установлены прямые корреляционные связи ($p<0,01$) уровней ИЛ-4 с интенсивностью кожных проявлений по индексу SCORAD. Уровни ИЛ-4 больных АтД с ЛН при аналогичных значениях индекса SCORAD были выше ($p=0,096$), по сравнению с показателями больных АтД без ЛН.

5. Разработан оригинальный комплексный метод лечения больных АтД с ЛН, заключающийся в применении, наряду с традиционной терапией, безлактозного пробиотика (Аципол), узкополосной фототерапии 311нм, витамина D, проактивной терапии с ТИК и коррекции пищевого поведения. Внедрение данного метода лечения показало хорошую переносимость, более быстрый регресс клинических проявлений в основной группе (Δ SCORAD 97%), по сравнению с группой, леченных традиционно (Δ SCORAD 77%), стойкую клиническую ремиссию в течение 2-х лет у 22 (73,3%) больных, по сравнению с 15 (39,5%) больных, леченных традиционно. Установлено снижение уровня ИЛ-4 у больных АтД с ЛН основной группы ($p=0,004$), в отличие от группы сравнения ($p=0,084$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным АтД, особенно с дебютом в раннем возрасте и с тяжелым течением дерматоза, показано обследование для выявления ЛН с целью своевременной коррекции лечебно-реабилитационных мероприятий.

2. Применение разработанного метода лечения больных АтД с ЛН, включающего, наряду с традиционной терапией, безлактозный пробиотик, узкополосную фототерапию 311нм, витамин D, проактивную терапии ТИК и коррекцию пищевого поведения, позволяет восстановить нарушенные биохимические и иммунологические показатели, достичь более стойкой и длительной клинической ремиссии.

3. Необходимо внедрить результаты диссертационного исследования в практику образовательного процесса последипломного обучения врачей, включить их в соответствующие методические документы по лечению и реабилитации больных АтД.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АМП	–	антимикробный пептид
АтД	–	атопический дерматит
ДсИ	–	дерматоскопический индекс
ДсП	–	дерматоскопический признак
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ИЛ	–	интерлейкин
ИППП	–	инфекции, передающиеся половым путем
ИФА	–	иммуноферментный анализ
ИФН	–	интерферон
кДа	–	килоДальтон
ЛН	–	лактозная непереносимость
мг	–	миллиграмм
мкмоль/л	–	микромоль на литр
мл	–	миллилитр
ммоль/л	–	миллимоль на литр
пг/мл	–	пикограмм вещества в 1 мл
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
СРБ	–	С-реактивный белок
СЭВ	–	стафилококковый энтеротоксин В
ТГКС	–	топические глюкокортикостероиды
ТИК	–	топические ингибиторы кальциневрина
ТСТШ	–	токсин синдрома токсического шока
УФО	–	ультрафиолетовое облучение
ФНО	–	фактор некроза опухоли
Ig	–	иммуноглобулин
L. Acidophilus	–	Lactobacillus acidophilus
S.(aureus)	–	Staphylococcus (aureus)
SCORAD	–	Scoring Atopic Dermatitis

- TLR – Toll-like receptor
- UVB – Ultra Violet B (ультрафиолетовые лучи спектра B)
- VDRE – vitamin D response elements

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абатуров, А. Е. Клиническое значение избыточного содержания лактозы в диете (часть 2) [Текст] / А. Е. Абатуров, А. А. Никулина // Здоровье ребенка. – 2016. – № 2. – С. 150–157.

2. Абатуров, О. Є. Лактазна недостатність у дітей з ротавірусною інфекцією [Текст] / О. Є. Абатуров, Ю. Ю. Степанова // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – Т. 4, № 1. – С. 6.

3. Алешукина, А. В. Вторичная лактазная недостаточность у детей с дисбиозами кишечника на фоне атопического дерматита [Текст] / А. В. Алешукина, Е. В. Голошва // Педиатрия: журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 4. – С. 15–21.

4. Алипов, Н. В. Фототерапия при атопическом дерматите: современные возможности применения [Текст] / Н. В. Алипов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 518–521.

5. Аллергенспецифическая иммунотерапия при экспериментальном атопическом дерматите [Текст] / Н. Н. Шершакова [и др.] // Иммунология. – 2014. – Т. 35, № 3. – С. 155–160.

6. Аллергия к белкам коровьего молока. Подходы и алгоритмы лечения [Текст] / Е. А. Вишнева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 65–69.

7. Артюхова, С. И. Распространение гиполактазии среди мирового населения [Текст] / С. И. Артюхова, С. В. Сыскин // Динамика систем, механизмов и машин. – 2014. – № 6. – С. 62–66.

8. Асирян, Е. Г. Особенности выявления антител различных классов к пищевым аллергенам в сыворотке крови и слюне при атопическом дерматите [Текст] / Е. Г. Асирян // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2013. – № 1 (32). – С. 8–15.

9. Асирян, Е. Г. Определение общего и специфического IgE при атопическом дерматите у детей [Текст] / Е. Г. Асирян // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2013. – № 4 (35). – С. 24–30.
10. Асирян, Е. Г. Роль пищевых аллергенов в развитии атопического дерматита у детей [Текст] / Е. Г. Асирян // Охрана материнства и детства. – 2013. – № 1 (21). – С. 53–58.
11. Асхаков, М.С. Современный взгляд на клинико-морфологические и осложненные формы атопического дерматита [Текст] / М. С. Асхаков // Вестник молодого ученого. – 2017. - № 2. – С. 15-21.
12. Атопический дерматит [Текст]: руководство для врачей / под ред. Т.В.Проценко. – Донецк: Східний видавничий дім, 2003. – 128 с.
13. Атопический дерматит : инфекционная отягощенность как фактор хронизации заболевания [Текст] / М. С. Давиденко [и др.] // Дерматология в России. – 2018. – № S2. – С. 10–12.
14. Атопический дерматит : новое в европейских и американских рекомендациях [Текст] // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 9. – С. 16–20.
15. Атопический дерматит : обзор современных терапевтических средств [Текст] / В. С. Горский [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 9–13.
16. Атопический дерматит : оптимизация топической терапии [Текст] / С. В. Батыршина [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 3. – С. 102–111.
17. Атопический дерматит : современный взгляд на проблему [Текст] / Т. М. Филимонова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 7. – С. 36–40.
18. Атопический дерматит в схемах и таблицах [Текст] // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2017. – № 1. – С. 98–102.
19. Атопический дерматит взрослых [Текст] / Е. Дворянкова [и др.] // Врач. – 2018. – Т. 29, № 3. – С. 9–13.

20. Атопический дерматит и глютенная энтеропатия у детей [Текст] / З. Т. Рахимова [и др.] // Вестник последипломного медицинского образования. – 2013. – № 1. – С. 41–42.
21. Атопический дерматит и экзематозные расстройства [Текст] / под ред. : Дональда Рудикоффа, Стивена Р.Козна, Ноа Шайнфельда ; пер. с англ. под ред. Н. Н. Потекаева, А. Н. Львова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 384 с.
22. Атопический дерматит и пищевая аллергия: особенности ведения больных в России и других странах (Европы, США и Японии), школа атопического дерматита как основа успешного лечения детей [Текст] / А. В. Кудрявцева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 4. – С. 173–180.
23. Атопический дерматит у детей: пре- и перинатальные факторы риска [Текст] / Э. Б. Белан [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 19–22.
24. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии [Текст] / Л. С. Намазова-Баранова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 279–294.
25. Бакулев, А. Л. Эффективность топической терапии такролимусом при атопическом дерматите у взрослых [Текст] / А. Л.Бакулев, С. С.Кравченя // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 5. – С. 106–111.
26. Балаболкин, И. И. Атопический дерматит у детей : иммунологические аспекты патогенеза и терапии [Текст] / И. И. Балаболкин, В. А. Булгакова, Т. И. Елисеева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 128–135.
27. Балаболкин, И. И. Атопический дерматит у детей [Текст] / И. И. Балаболкин, В. А. Булгакова, Т. И. Елисеева. – Москва : ООО «Медицинское информационное агенство», 2018. – 304 с.
28. Балаболкин, И. И. Современный взгляд на развитие и подходы к терапии атопического дерматита у детей [Текст] / И. И. Балаболкин, В. А. Булгакова, Т. И. Елисеева // Фарматека. – 2020. – Т. 27, № 1. – С. 20–27.

29. Барабошкина, Е. Н. Получение и экспериментальное исследование водорастворимого фуллерена и его производных, подавляющих аллергическое воспаление [Текст] : дис. ... канд. биол. наук : 03.03.03 : защищена 2016 г. / Барабошкина Елена Николаевна. – Москва, 2016. – 134 с.

30. Бардова, Е. А. Атопический дерматит у взрослых: принципы местного лечения и косметологического ухода [Текст] / Е. А. Бардова // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2016. – № 4 (63). – С. 59–64.

31. Бармина, О. С. Клинико-лабораторная эффективность мультипробиотического препарата Аципол в комплексной терапии «инвазивных» ОКИ у детей [Текст] / О. С. Бармина [и др.] // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 76–79.

32. Баткаев, Э. А. Диетотерапия больных атопическим дерматитом [Текст] / Э. А. Баткаев, О. С. Шелестовская, В. Х. Гобеева // Вестник последипломного медицинского образования. – 2018. – № 3. – С. 14–19.

33. Батыршина, С. В. Атопический дерматит: нейро-иммунно-эндокринный интерфейс [Текст] / С. В. Батыршина, Р. Г. Халилова // Вестник последипломного медицинского образования. – 2014. – № 4. – С. 42–43.

34. Батыршина, С. В. Атопический дерматит: особенности формирования и течения, клинико-иммунологические параллели [Текст] / С. В. Батыршина, Р. Г. Халилова // Вестник последипломного медицинского образования. – 2013. – № 1. – С. 41.

35. Безкаравайный, Б. А. Актуальные вопросы коррекции транзиторной лактазной недостаточности [Текст] / Б. А. Безкаравайный, Н. А. Яковенко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2013. – Т. 3, № 3 (9). – С. 141–144.

36. Безуглый, А. П. Высокочастотное ультразвуковое исследование маркеров старения кожи [Текст] / А. П. Безуглый, Р. Н. Волошин, П. А. Белов // Торсуевские чтения. – 2020. – № 1 (27). – С. 72-85.

37. Белки острой фазы воспаления при IGE-опосредованном и IGE-независимом атопическом дерматите [Текст] / А. В. Бурдина [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 4. – С. 35–39.

38. Бен, М. М. Клинико-диагностическое значение определения неоптерина при атопическом дерматите у детей [Текст] / М. М. Бен, Е. Ю. Янчевская, О. А. Меснянкина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 3. – С. 24–27.

39. Бережний, В. В. Використання кисломолочних продуктів функціонального харчування у практиці лікарів-педіатрів та лікарів загальної практики - сімейних лікарів [Текст] / В. В. Бережний, Г. В. Дрох, Ю. І. Бондарець // Современная педиатрия. – 2015. – № 8 (72). – С. 82–87.

40. Берестенникова, Л. Н. Подходы к ведению различных клинических форм аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного возраста [Текст] / Л. Н. Берестенникова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 11-5. – С. 825–830.

41. Богданова, Н. М. Лактазная недостаточность и непереносимость лактозы: основные факторы развития и принципы диетотерапии [Текст] / Н. М. Богданова // Медицина: теория и практика. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 62–70.

42. Бойцова, Е. А. Интерлейкин 4. Биологические функции и клиническое значение в развитии аллергии (научный обзор) [Текст] / Е. А. Бойцова, Г. О. Азимуродова, Т. В. Косенкова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2020. – № 2 (75). – С. 70–79.

43. Болотная, Л. А. Витамин D и патология кожи [Текст] / Л. А. Болотная, Е. И. Сариян, Е. И. Лысенко // Міжнародний медичний журнал. – 2018. – № 4. – С. 76–80.

44. Болотная, Л. А. Профилактика бактериальных осложнений при атопическом дерматите с использованием средств на основе термальной воды, меди и цинка [Текст] / Л. А. Болотная // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2013. – № 1 (48). – С. 094–101.

45. Бордюгова, Е. В. Диагностика первичной лактазной недостаточности в Донецком регионе [Текст] / Е. В. Бордюгова, А. В. Дубовая, Т. С. Гречка // Инновационные перспективы здравоохранения Донбасса в рамках Международного научного форума "Инновационные перспективы Донбасса: инфраструктурное и социально-экономическое развитие" : материалы международной научно-практической конференции, 21 мая 2015 г. – Донецк, 2015. – С. 64–70.

46. Бурдина, А. В. Оптимизация лечения и контроля атопического дерматита с использованием иммунорегуляторных белков [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 : защищена 2016 г. / Бурдина Анастасия Вадимовна. – Новокузнецк, 2015. – 127 с.

47. Бутов, М.А. Пропедевтика внутренних болезней [Текст] / М.А. Бутов. – Москва: Форум, 2011. – 511 с.

48. Варданян, К. Л. Анализ факторов прогноза и дифференциальная диагностика атопического дерматита у больных разных возрастных групп [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 : защищена 13 марта 2005 г. / Варданян Каринэ Левоновна ; Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт МЗ РФ. – Москва, 2005. – 24 с.

49. Васенова, В. Ю. Современный взгляд на атопический дерматит: роль антиэндотоксиновой терапии [Текст] / В. Ю. Васенова, Ю. С. Бутов, Ю. С. Федорова // Вестник эстетической медицины. – 2014. – Т. 13, № 3-4. – С. 124.

50. Вахрушев, Я. М. Исследование распространенности первичной и вторичной лактазной недостаточности [Текст] / Я. М. Вахрушев, Н. В. Баканова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2015. – № 2. – С. 35–37.

51. Використання водневого дихального тесту для діагностики кишкових колек у дітей грудного віку, обумовлених лактазною недостатністю [Текст] / Ю. В. Марушко [та ін.] // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика [Текст]. – Київ, 2013. – Вип. 22, кн. 3. – С. 235–240.

52. Витебская, А. В. Дефицит витамина D и аутоиммунные заболевания [Текст] / А. В. Витебская, М. И. Тихая // Доктор.Ру. – 2017. – № 4 (133). – С. 45–48.
53. Влияние гептапептида семакс на содержание фактора некроза опухолей-альфа и биогенез свободных радикалов при atopическом дерматите [Текст] / С. Г. Сапунцова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 61–64.
54. Влияние дефицита витамина D на развитие кожных патологий [Текст] / Е. Дворянкова [и др.] // Врач. – 2017. – № 12. – С. 48–51.
55. Влияние наружной терапии на содержание цитокинов "кожного окна" при atopическом дерматите [Текст] / М. А. Волошина [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8 (17), № 3. – С. 655–657.
56. Влияние озонотерапии на показатели неспецифической противомикробной резистентности при atopическом дерматите у детей раннего возраста [Текст] / Я. Ю. Иллек [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 229.
57. Восстановление микробиоценоза кожи при инфицированном atopическом и себорейном дерматите [Текст] // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2016. – № 3. – С. 37–38.
58. Гайдина, Т. А. Частота выявления грибов рода *Candida* с кожи пациентов, наблюдающихся с диагнозом atopический дерматит [Текст] / Т. А. Гайдина, П. А. Скрипкина, А. О. Галайда // Успехи медицинской микологии. – 2018. – Т. 18. – С. 302–303.
59. Гостищева, Е. В. Течение atopического дерматита у детей с учетом функциональных нарушений в иммунной, билиарной системах и их фармакотерапия [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 : защищена 2014 г. / Гостищева Елена Викторовна. – Симферополь, 2014. – 156 с.
60. Громов, И. А. Опыт применения поливитаминов в комплексном лечении atopического дерматита [Текст] / И. А. Громов, Р. М. Торшхоева, К. А. Ларина // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, № 1. – С. 76–79.

61. Губская, Е. Ю. Лактазная недостаточность [Текст] / Е. Ю. Губская, А. А. Мартыничук // Therapia. Український медичний вісник. – 2013. – № 5 (80). – С. 14–17.
62. Гутка, В. И. Оценка эффективности комплексного лечения с использованием методики управляемого дыхания у больных атопическим дерматитом [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 : защищена 19 марта 2018 г. / Гутка Владимир Орестович.– Санкт-Петербург, 2017. – 115 с.
63. Данилова, В. И. Раннее искусственное вскармливание как фактор риска развития пищевой аллергии / В. И. Данилова, А. М. Танташева // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – № 1. – С. 81–84.
64. Дерматоскопия в клинической практике [Текст] : Руководство для врачей / под ред. Н. Н. Потекаева – Москва : МДВ, 2010 – 144 с.
65. Джавадзаде, Т. З. Видовой состав микрофлоры кожи при атопическом дерматите у детей в различные возрастные периоды / Т. З. Джавадзаде // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-10. – С. 2048–2051.
66. Диагностическая значимость субпопуляционного состава лимфоцитов при атопическом дерматите у детей раннего возраста [Текст] / Е. А. Дементьева [и др.] // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 172–177.
67. Динамика интенсивности зуда и экспрессии белков факторов роста в коже больных атопическим дерматитом под действием ультрафиолетовой фототерапии [Текст] / А.А. Кубанова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 5. – С. 59–65.
68. До питання диференціальної діагностики синдромів мальабсорбції (лактазна недостатність, непереносимість глютену, целиакія) / Д. І. Квіт [та ін.] // Гастроентерологія. – 2015. – № 1. – С. 63–67.
69. Елисютина, О. Г. Контроль аллергического воспаления кожи при атопическом дерматите с применением топических ингибиторов кальциневрина / О. Г. Елисютина, О. А. Ерина // Российский аллергологический журнал. – 2015. – № 6. – С. 84–93.

70. Ефективність дієти з повним та неповним обмеженням лактози у пацієнтів з різним ступенем дефіциту лактази / В. Г. Передерій [та ін.] // Запорозький медичинський журнал. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 41–45.

71. Завгородняя, Е. Ф. Атопический дерматит у детей и его связь с дисбиотическим состоянием кишечника / Е. Ф. Завгородняя, Л. А. Сташкевич // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2013. – № 22 (22). – С. 66–70.

72. Зайнуллина, О. Н. Особенности микробиоценоза кишечника и его роль при атопическом дерматите у детей / О. Н. Зайнуллина, Д. В. Печкуров, З. Р. Хисматуллина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 4 (70). – С. 109–115.

73. Зайнуллина, О. Н. Современные методы оценки состояния кожи при атопическом дерматите у детей / О. Н. Зайнуллина, Д. В. Печкуров, З. Р. Хисматуллина // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2017. – № 4 (51). – С. 4–9.

74. Заславский, Д. В. Микробиом кожи при атопическом дерматите и особенности различных средств базисного ухода за кожей / Д. В. Заславский, А. Н. Барина // Медицинский совет. – 2018. – № 2. – С. 170–176.

75. Звягинцева, Т. Д. Вторичная лактазная недостаточность [Текст] / Т. Д. Звягинцева, И. И. Шаргород // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 2 (76). – С. 40–46.

76. Зиатдинова, Н. В. Лактазная недостаточность у детей [Текст] / Н. В. Зиатдинова, Р. А. Файзуллина // Практическая медицина. – 2010. – № 3. – С. 44–47.

77. Иванова, Н. М. Современные представления о патогенезе «атопического марша» и возможной роли белков теплового шока [Текст] / Н. М. Иванова, Н. Н. Цыбиков, И. Н. Сормолотова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94, № 2. – С. 27–32.

78. Изучение роли ТОЛЛ-рецепторов при атопическом дерматите у детей [Текст] / Я. Ю. Иллек [и др.] // Актуальные вопросы педиатрии : материалы

межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Пермь, 2015. – С. 48–52.

79. Изучение роли эозинофил-специфических интерлейкинов и хемокинов в формировании аллергического воспаления, связанного с множественной интолерантностью к пищевым и пыльцевым аллергенам [Текст] : отчет о НИР (промежуточ.) / Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова; рук. Пампура А. Н. ; исполн.: Варламов Е. Е. [и др.]. – Москва, 2015. – 13 с. – Библиогр.: с. 12-13. – № ГР 115022070013.

80. Иммунологические аспекты патогенеза и особенности клинического течения хронических дерматозов [Текст] : отчет о НИР (заключительный) : 238к / Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей ; рук. Коняхина И. Г. ; исполн.: Школьникова Т. В. [и др.]. – Новокузнецк, 2015. – 46 с. – Библиогр.: с. 45-46. – № ГР 01201253237.

81. Иммунологические, биохимические и патоморфологические основы развития системного воспаления и его влияние в формировании субстрата заболевания у больных аллергическими, аутоиммунными пролиферативными дерматозами и периферическими лимфомами кожи [Текст] : отчет о НИР / Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии ; рук. Кунгуров Н. В. ; исполн.: Кохан М. М. [и др.]. – Екатеринбург, 2016. – 218 с. – Библиогр.: с. 171–179. – № ГР 115060840024. – Инв. № 012017/Г/П/00-63.

82. Иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты озонотерапии при атопическом дерматите у детей дошкольного и младшего школьного возраста [Текст] / Я. Ю. Иллек [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2013. – № 5. – С. 89–92.

83. Инструкция пользователя. 25-ОН Витамин D ИФА : Версия 6.0. [Текст]. – Москва, 2016. – 9 с.

84. Интерлейкин-4 регулирует поглощение глюкозы, активацию инсулиновой и STAT6-зависимой сигнализации в адипоцитах 3T3-L1 [Текст] / С. С. Мичурина [и др.] // Гены и Клетки. – 2019. – Т. 14, № S. – С. 157.

85. Исследование уровня циркулирующих цитокинов у больных атопическим дерматитом [Текст] / Е. Н. Волкова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 2. – С. 26–30.

86. Іовіца, Т. В. Визначення лактазної недостатності у дітей з атопічним дерматитом за допомогою водневого дихального тесту [Текст] / Т. В. Іовіца, Ю. В. Марушко, М. А. Аль-Нажар // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.– К., 2013. – Вип. 22, кн. 3. – С. 90–95.

87. Іщейкін, К. Є. Штучне вигодування як провокуючий фактор атопічного дерматиту у дітей [Текст] / К. Є. Іщейкін // Проблеми екології та медицини. – 2012. – Т. 16, № 5-6. – С. 3–7.

88. К вопросу о рациональном выборе топической терапии при атопическом дерматите [Текст] / Е. В. Дворянкова [и др.] // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2015. – № 1. – С. 70–74.

89. Кадельник, Л. О. Сучасні уявлення про мікрофлору шлунково-кишкового тракту та чинники, що впливають на інτερстиальну нормофлору [Текст] / Л. О. Кадельник // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – № 2 (44). – С. 207–213.

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

91. Клименко, В. А. Клініко - патогенетичні особливості та обґрунтування терапії атопічного дерматиту у дітей [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 14.01.10 : захищена 24 квітня 2009 р. / Клименко Вікторія Анатоліївна ; Харківський національний медичний університет. – Харків, 2009. – 37 с.

92. Климов, Л. Я. Непереносимость лактозы у детей грудного возраста и экскреция с калом углеводных компонентов гликопротеинов [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 : защищена 1997 г. / Климов Леонид Яковлевич ; Ставропольская государственная медицинская академия. – Ставрополь, 1997. – 26 с.

93. Клиническая лабораторная диагностика [Текст]: национальное руководство: в 2 т. / под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т. 1. – 928 с.

94. Клиническая лабораторная диагностика [Текст]: национальное руководство: в 2 т. / под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т. 2. – 808 с.

95. Клиническая эффективность иммунотерапии в лечении atopического дерматита у детей [Текст] / Е. А. Коков [и др.] // РМЖ. – 2019. – Т. 27, № 3. – С. 11–14.

96. Клинические рекомендации по ведению больных atopическим дерматитом [Текст] / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – Москва, 2017. – 42 с.

97. Ковригина, Е. С. Эффективность применения витаминно-минерального комплекса у часто болеющих детей, страдающих atopическим дерматитом / Е. С. Ковригина, Д. Д. Панков, И. В. Ключникова // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7, № 5. – С. 65–69.

98. Козлов, А. И. D-витаминный статус и персистенция лактазы в европейских популяциях (обзор литературы с элементами мета-анализа) [Текст] / А. И. Козлов, Г. Г. Вершубская // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. – 2017. – № 3. – С. 68–75.

99. Колтунцева, И. В. Диета при лактазной недостаточности у взрослых и детей старшего возраста [Текст] / И. В. Колтунцева // Медицинская сестра. – 2008. – № 8. – С. 28.

100. Кондракова, О. А. Нарушения микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста с вторичной лактазной недостаточностью [Текст] / О. А. Кондракова, Л. Н. Мазанкова, А. М. Затевалов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53, № 2. – С. 74–81.

101. Концентрации витамина D, общего IgE, цитокинов и спектр жирных кислот в пуповинной крови у новорожденных от матерей с наличием в анамнезе

клинических проявлений атопического дерматита [Текст] / С. Ю. Терещенко [и др.] // Journal of Siberian Federal University. Biology. – 2010. – № 3. – С. 407–417.

102. Корепин, С. А. Развитие лактазной недостаточности у детей раннего возраста [Текст] / С. А. Корепин // Forcipe. – 2019. – Т. 2, № 5. – С. 554–555.

103. Королева, Т. В. Экспрессия генов при атопическом дерматите у детей [Текст] / Т. В. Королева, Н. Н. Мурашкин // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 1. – С. 49–52.

104. Коррекция витаминно-дефицитных состояний у детей с атопией [Текст] / Е. А. Вишнева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 101–104.

105. Коррекция функциональных нарушений моторики органов пищеварения при атопическом дерматите у детей [Текст] / Н. Г. Короткий [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т. 13, № 4. – С. 5–10.

106. Кочергин, Н. Г. Комбинированная наружная терапия при атопическом дерматите [Текст] / Н. Г. Кочергин, О. Ю. Олисова // Фарматека. – 2017. – № S4. – С. 44–49.

107. Кошелева, И. В. Значение сывороточных уровней и генетических особенностей противовоспалительных цитокинов у больных атопическим дерматитом [Текст] / И. В. Кошелева, А. Р. Хасанова, И. С. Беляков // Лечащий врач. – 2019. – № 1. – С. 53.

108. Круглова, Л. С. Влияние наружной противовоспалительной терапии на морфофункциональные характеристики эпидермального барьера. Оптимизация схем лечения атопического дерматита [Текст] / Л. С. Круглова, Д. Д. Петрунин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94, № 4. – С. 73–82.

109. Крючкова, Т. А. Клиническая эффективность применения пробиотика «Аципол» у детей, страдающих атопическим дерматитом [Текст] / Т. А. Крючкова [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2012. – № 22(141), вып. 20. – С. 155–157.

110. Кудрявцева, А. В. Атопический дерматит у детей: возможные причины прогрессирования заболевания, лечение [Текст] / А. В. Кудрявцева, А. Мингалиев, Е. Нескородова // Врач. – 2015. – № 5. – С. 30–33.

111. Кудрявцева, А. В. Нарушение кожного барьера как ведущий фактор формирования местного воспалительного процесса при атопическом дерматите [Текст] / А. В. Кудрявцева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 4. – С. 82–89.

112. Кудрявцева, А. В. Циклоспорин А при атопическом дерматите у детей: мифы и реальность терапии тяжелых форм заболевания [Текст] / А. В. Кудрявцева // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 85–91.

113. Лактазная недостаточность: соматоневрология и нейродиетология [Текст] / В. М. Студеникин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 2. – С. 15–18.

114. Ларькова, И. А. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей с поллинозом: как повысить эффективность? [Текст] / И. А. Ларькова, В. А. Ревякина, В. А. Мухортых // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 158.

115. Ларькова, И. А. Атопический дерматит, осложненный вторичным инфицированием: эффективность и безопасность наружной антимикробной терапии [Текст] / И. А. Ларькова, В. А. Ревякина, В. А. Мухортых // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 4. – С. 146.

116. Ларькова, И. А. Эффективная терапия атопического дерматита у детей, осложненного вторичной инфекцией [Текст] / И. А. Ларькова // Медицинский сонет. – 2016. – № 01. – С. 162–167.

117. Ларькова, И. А. Эффективность дифференцированной наружной терапии при атопическом дерматите у детей [Текст] / И. А. Ларькова, Л. Д. Ксензова // Фарматека. – 2014. – № s4-14. – С. 27–31.

118. Левашева, С. В. Нарушения регуляции эпидермального барьера в формировании атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей [Текст] :

дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 : защищена 21 декабря 2015 г. / Левашева Светлана Владимировна. – Уфа, 2015. – 156 с.

119. Лимаренко, М. П. Ферментопатия как причины кожных проявлений атопии у детей [Текст] / М. П. Лимаренко // Здоровье ребенка. – 2015. – № 3. – С. 88–91.

120. Мазанкова, Л. Н. Патогенетическое значение изменений микробиоценоза кишечника при атопическом дерматите у детей [Текст] / Л. Н. Мазанкова, Н. В. Матюнина, Е. В. Новосад // Пластическая хирургия и косметология. – 2012. – № 2. – С. 241–244.

121. Мазанкова, Л. Н. Патогенетические основы лактазной недостаточности при ротавирусной инфекции у детей: методы коррекции [Текст] / Л. Н. Мазанкова, С. Г. Горбунов // Фарматека. – 2020. – Т. 27, № 1. – С. 28–32.

122. Майлян, Э. А. Экстраклеточные эффекты витамина D: роль в патогенезе аллергических заболеваний [Текст] / Э. А. Майлян, Н. А. Резниченко, Д. Э. Майлян // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2017. – № 5 (254), вып. 37. – С. 22–32.

123. Маланичева, Т. Г. Особенности наружной и системной фармакотерапии при атопическом дерматите у детей, осложненном вторичной инфекцией [Текст] / Т. Г. Маланичева, Н. В. Зиатдинова, А. М. Закирова // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 21–24.

124. Маляренко, Е. Н. УФВ 311нм терапия в профилактике обострений атопического дерматита [Электронный ресурс] / Е. Н. Маляренко, Л. С. Круглова // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1. – Режим доступа: <http://www.cyberleninka.ru/article/n>, свободный.

125. Мамаева, Л. В. Лактазная недостаточность и пищевая аллергия к молоку в пожилом и старческом возрасте [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05, 14.00.36 : защищена 2007 г. / Мамаева Лилия Викторовна ; Красноярская государственная медицинская академия. – Красноярск, 2007. – 27 с.

126. Марушко, Р. В. Нові підходи у діагностиці транзиторної лактазної недостатності у дітей грудного віку [Текст] / Р. В. Марушко, Т. В. Іовіца, Н. С.

Бойко // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – Т. 4, № 1. – С. 44–45.

127. Марушко, Ю. В. Актуальні питання діагностики та терапії вторинної лактазної недостатності у дітей [Текст] / Ю. В. Марушко, М. Г. Грачова, Т. В. Іовіца // Современная педиатрия. – 2014. – № 8(64). – С. 110–114.

128. Маслова, Л. В. Атопический дерматит: настоящее и будущее фармакотерапии [Текст] / Л. В. Маслова // Рецепт. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 119–127.

129. Математическая модель прогноза развития атопического дерматита у детей [Текст] / С. В. Левашева [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 27–31.

130. Матушевская, Е. В. Атопический дерматит в практике врача-дерматовенеролога: рациональный выбор терапии [Текст] / Е. В. Матушевская, Е. В. Свирщевская // РМЖ. – 2013. – Т. 21, № 8. – С. 410–412.

131. Мачарадзе, Д. Ш. Атопический дерматит: новые цели терапии [Текст] / Д. Ш. Мачарадзе // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 70–73.

132. Мачарадзе, Д. Ш. Атопический дерматит и пищевая аллергия. что общего? [Текст] / Д. Ш. Мачарадзе // Лечащий врач. – 2013. – № 5. – С. 24.

133. Мескина, Е. Р. Мальабсорбция и непереносимость лактозы: современная концепция, диагностика и клинический контроль [Текст] / Е. Р. Мескина // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14, № 5. – С. 39–57.

134. Метаболическая активность кишечной микрофлоры при тяжелом атопическом дерматите у детей [Текст] / Н. Г. Короткий [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 4. – С. 144–145.

135. Методы физиотерапии в детской дерматологии [Текст] / Л. С. Круглова [и др.] – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 344 с.

136. Мехова, Г. А. Клиническая значимость лактозной недостаточности в дерматологии [Текст] / Г. А. Мехова // Торсуевские чтения. – 2017. – № 4 (18). – С. 38–42.

137. Микробиотические и моторные расстройства желудочно-кишечного тракта при тяжелом атопическом дерматите у детей [Текст] / Н. Г. Короткий [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 1 (125). – С. 21–27.

138. Мингалиев, Р. А. Атопический дерматит у детей как мультифакториальное заболевание, причины возникновения и особенности лечения [Текст] / Р. А. Мингалиев, А. В. Кудрявцева // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2017. – № 1 (48). – С. 8–14.

139. Мокия-Сербина, С. А. Атопический дерматит - тактика современной терапии [Текст] / С. А. Мокия-Сербина // Современная педиатрия. – 2017. – № 8 (88). – С. 106–110.

140. Монахов, С. А. Узковоловая фототерапия 311нм в лечении больных атопическим дерматитом [Текст] / С. А. Монахов, Н. Б. Корчажкина, О. Ю. Олисова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 3. – С. 25–27.

141. Морфологические и морфометрические изменения двенадцатиперстной кишки при атопическом дерматите у детей [Текст] / Е. Ю. Калинина [и др.] // Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии : сборник статей / под редакцией В. П. Новиковой, Т. В. Косенковой. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 153–166.

142. Муратова, Ж. К. Влияние бальнеотерапии на динамику симптомов и морфологических элементов при атопическом дерматите у детей [Текст] / Ж. К. Муратова, Ш. А. Сулайманов // Заметки ученого. – 2016. – № 2 (8). – С. 81–84.

143. Мурашкин, Н. Н. Принципы терапии атопического дерматита в детском возрасте в аспекте современных представлений о патогенезе заболевания [Текст] / Н. Н. Мурашкин, Э. Т. Амбарчян, А. И. Материкин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 3. – С. 85–88.

144. Мызгина, Т. И. Проведение лечебного питания детей в течении первого года жизни, имеющих высокий риск развития атопии [Текст] / Т. И.

Мызгина, Л. С. Зюзина, Л. М. Пономаренко // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – Вип. 4. – С. 108–111.

145. Набута лактазна недостатність у дітей раннього віку та методи її корекції [Текст] / Л. В. Пипа [та ін.] // Современная педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 201–202.

146. Нагорная, Н. В. Лактазная недостаточность у детей [Текст] / Н. В. Нагорная, Е. В. Бордюгова, А. В. Дубовая // Здоровье ребенка. – 2012. – № 7 (42). – С. 104–109.

147. Нагорная, Н. В. Лактазная недостаточность у детей (причины, клиника, диагностика, лечение) [Текст] / Н. В. Нагорная, Е. В. Бордюгова, А. В. Дубовая // Университетская клиника. – 2005. – Т. 1, № 1. – С. 56–59.

148. Наринская, Н. М. Роль функциональных нарушений моторики кишечника у детей с атопическим дерматитом (механизмы развития, диагностика, коррекция) [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 : защищена 25 апреля 2016 г. / Наринская Наталья Михайловна. – Москва, 2015. – 119 с.

149. Нейротрофины и нейропептиды как медиаторы воспаления при хронических дерматозах [Текст] / А.А. Кубанова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 6. – С. 57–61.

150. Нетребенко О. К. Роль пробиотиков и умеренно гидролизованого белка в снижении риска атопии у детей (обзор литературы) [Текст] / О. К. Нетребенко // Перинатология и педиатрия. – 2009. – № 4 (40). – С. 87–91.

151. Ниязов, Д. Д. Тяжелый атопический дерматит и т-клеточная лимфома кожи: различия и сходства [Текст] / Д. Д. Ниязов, Е. С. Феденко, М. Н. Болдырева // Российский аллергологический журнал. 2012. – № 5. – С. 10–16.

152. Няньковская. Е. С. Современные подходы к диагностике и диетотерапии пищевой аллергии на белок коровьего молока у детей раннего возраста [Текст] / Е. С. Няньковская // Здоровье ребенка. – 2015. – № 62. – С. 85–92.

153. Обеспеченность витамином D и коррекция его недостаточности у детей раннего возраста в Российской Федерации (фрагмент национальной программы)

[Текст] / И. Н. Захарова [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 5. – С. 23–28.

154. Обоснованность применения поливитаминовых препаратов у детей с атопическим дерматитом / Л. С. Намазова-Баранова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 2. – С. 60–66.

155. Овсянникова, О. Б. Атопические дерматиты в амбулаторной практике [Текст] / О. Б. Овсянникова // Медицинский совет. – 2012. – № 3. – С. 96–101.

156. Оптимізація лікування гастроінтестинальної харчової алергії в дітей раннього віку [Текст] / О. Г. Шадрін [и др.] // Перінатологія і педіатрія. – 2015. – № 3 (63). – С. 84–88.

157. Особенности и пути коррекции моторики и микрофлоры кишечника при тяжелом атопическом дерматите у детей [Текст] / Н. Г. Короткий [и др.] // Вестник последипломного медицинского образования. – 2015. – № 3. – С. 15–23.

158. Особенности распределения антигенов главного комплекса гистосовместимости при атопическом дерматите у детей разного возраста [Текст] / Я. Ю. Иллек [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 82–85.

159. Особливості перебігу та лікування лактазної недостатності у дітей та дорослих з позиції сімейного лікаря [Текст] / Ю. І. Решетілов [та ін.] // Семейная медицина. – 2013. – № 3 (47). – С. 43–46.

160. Павлик, Е. В. Ефективність застосування вітаміну D у дітей, хворих на бронхіальну астму та атопічний дерматит [Текст] / Е. В. Павлик // Здоровье ребенка. – 2016. – № 2. – С. 72–78.

161. Пампура, А. Н. Топические глюкокортикостероиды при атопическом дерматите: от механизмов к клинической практике [Текст] / А. Н. Пампура // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 5. – С. 66–71.

162. Первичная лактазная недостаточность в Донецком регионе [Электронный ресурс] / Е. В. Бордюгова [и др.] // Донецкие чтения 2016. Образование, наука и вызовы современности. Т. 2. Химические, биологические и медицинские науки: материалы I Международной научной конференции ; 16 - 18

мая 2016 г., Донецк / ред. С. В. Беспалова. – Ростов-на-Дону : Издательство Южного федерального университета, 2016. – С. 286–289.

163. Перспективные направления в терапии атопического дерматита [Текст] / А. А. Кубанова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 5. – С. 34–46.

164. Пестова, В. Ю. Клинико-патогенетическое значение применения витамина D в комплексной терапии атопического дерматита [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 : защищена 2017 г. / Пестова Виктория Юрьевна ; Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. – Москва, 2017. – 24 с.

165. Пестова, В. Ю. Применение альфакальцидола в комплексной терапии атопического дерматита [Текст] / В. Ю. Пестова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 6. – С. 952–958.

166. Петрищева, И. В. Некоторые вопросы патогенеза атопического дерматита [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03 : защищена 16 апреля 2015 г. / Петрищева Ирина Владимировна. – Чита, 2015. – 115 с.

167. Пигарова, Е. А. Неклассические эффекты витамина D [Текст] / Е. А. Пигарова, А. А. Петрушкина // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 90–101.

168. Пищевая аллергия и сенсibilизация у больных с атопическим дерматитом [Текст] / Н. Г. Макарова [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 85–92.

169. Пищевая аллергия на белок коровьего молока или непереносимость лактозы? Принципы дифференциальной диагностики и диетотерапии [Текст] / С. Л. Няньковский [и др.] // Здоровье ребенка. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 171–176.

170. Платонова, Н. Б. Аллергия к белкам коровьего молока [Текст] / Н. Б. Платонова // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 3. – С. 153–156.

171. Поддерживающая терапия при atopическом дерматите у взрослых и детей [Текст] / Е. В. Матушевская [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 14–20.

172. Полиморфизм гена лактазы у детей с atopическими заболеваниями [Текст] / В. М. Делягин [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 4. – С. 15–17.

173. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе – рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D / Павел Плудовски [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – № 2. – С. 109–118.

174. Прилуцкий, А. С. Оценка уровней интерлейкина-4 и связь с индексом SCORAD в динамике лечения atopического дерматита [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко, Д. В. Даниленко // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. – 2019. – № 1 (23). – С. 6–11.

175. Применение синбиотика нормофлорины при atopическом дерматите с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта у детей [Текст] / Н. Г. Лупаш [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 5 (134). – С. 48–52.

176. Пробиотики, пребиотики и кишечная микрофлора: современный взгляд. Часть II [Текст] / подготовила и перевела Е. Г. Куринная. – Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 1. – С. 96–102.

177. Проблемні питання перебігу лактазної недостатності у дітей раннього віку [Текст] / О. Г. Шадрин [та ін.] // Современная педиатрия. – 2011. – № 6. – С. 1–6.

178. Провизион, Л. Н. Случай развития герпетической экземы у больной с atopическим анамнезом [Текст] / Л. Н. Провизион, А. Н. Провизион // Торсуевские чтения. – 2019. – № 1 (23). – С. 22–26.

179. Прогнозирование риска развития атопического дерматита у детей грудного и раннего возраста с пищевой аллергией [Текст] / И. Н. Чайникова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8 (17), № 3. – С. 622–625.

180. Прогнозирование течения атопического дерматита у детей с использованием дискретного моделирования динамических систем [Текст] / Е. В. Высоцкая [и др.] // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2014. – Т. 3, № 4 (69). – С. 21–25.

181. Прохоров, Е. В. Степень тяжести атопического дерматита и уровень интерлейкина-4 у детей с пищевой аллергией [Текст] / Е. В. Прохоров // Торсуевские чтения. – 2018. – № 4 (22). – С. 22–26.

182. Проценко, Т. В. Рациональная топическая терапия хронических дерматозов [Текст] / Т. В. Проценко, И. Е. Милус, О. А. Проценко // Торсуевские чтения. – 2017. – № 2 (16). – С. 41–44.

183. Прошутинская, Д. В. Атопический дерматит у детей. Современный алгоритм лечения и контроля над заболеванием [Текст] / Д. В. Прошутинская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – №2. – С. 65–70.

184. Проявления рахита у младенцев с транзиторной непереносимостью лактозы и меры по его профилактике [Текст] / М. Ю. Денисов [и др.] // Педиатр. – 2013. – № 3. – С. 24–28.

185. Пучков, К. С. Сучасні підходи до діагностики та лікування лактазної недостатності [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.36 / Пучков Костянтин Сергійович ; Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця. – Київ, 2011. – 16 с.

186. Различия в молекулярном профиле сенсибилизации у больных атопическим дерматитом в зависимости от возраста и наличия респираторной и пищевой аллергии [Текст] / О. В. Штырбул [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 70–71.

187. Распространенность токсигенных штаммов *staphylococcus aureus* при атопическом дерматите [Текст] / А. Ф. Шамсутдинов [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – № 3 (95). – С. 68–72.

188. Растольцев, К. В. Врожденная галактоземия у новорожденного ребенка с мальформацией сосудов внутренних органов [Текст] / К. В. Растольцев, И. А. Кузьмичева, Н. И. Лазарева // Архив патологии. – 2011. – Т. 73, № 6. – С. 44–47.

189. Резнікова, А. О. Обґрунтування алгоритму лікування атопічного дерматиту в залежності від вікових особливостей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.20 ; захищена 11 травня 2017 р. / Резнікова Анна Олексіївна ; Інститут дерматології та венерології НАМН України. – Харків, 2017. – 21 с.

190. Результаты лечения вторичных импетигиозных поражений при атопическом дерматите у детей и роль пероральных антибиотиков [Текст] / J. В. Travers [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2013. – № 3 (34). – С. 27.

191. Роль нарушений эпидермального барьера при атопическом дерматите: современные концепции патогенеза заболевания [Текст] / Н. Н. Мурашкин [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 85–88.

192. Роль микрофлоры тонкой кишки в развитии вторичной лактазной недостаточности и возможности ее лечения пробиотиками [Текст] / И. Н Ручкина [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 2. – С. 21–26.

193. Роль CLA+T-клеток в развитии кожных заболеваний [Текст] / А. В. Патрушев [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94, № 3. – С. 20–29.

194. Романенкова, Ю. С. Роль витамина D в развитии заболеваний кожи [Текст] / Ю. С. Романенкова, М. И. Кызымко, Т. И. Кузьминова // Сборник научных трудов. – М., 2017. – С. 99.

195. Рыбакова, Т. Н. Нарушение противомикробной резистентности и её коррекция при атопическом дерматите у детей раннего возраста [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 : защищена 23 июня 2015 г. / Рыбакова Татьяна Николаевна. – Киров, 2015. – 128 с.

196. Самцов, А. В. Рекомендации по лечению атопического дерматита (атопической экземы) Американской академии дерматологии, Европейской академии дерматовенерологии и Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Мнение экспертов [Текст] / А. В. Самцов, Е. В. Соколовский, Е. А. Аравийская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 6. – С. 11–16.

197. Свечникова, Е. В. Торпидное течение атопического дерматита: обоснование новых диагностических возможностей [Текст] : дис. ... доктора мед. наук : 14.01.10 : защищена 13 октября 2016 г. / Свечникова Елена Владимировна. – Новосибирск, 2016. – 208 с.

198. Свечникова, Е. В. Атопический дерматит при целиакии и аллергической энтеропатии [Текст] / Е. В. Свечникова // Вестник РАЕН. – 2015. – Т. 15, № 4. – С. 65–69.

199. Силина, Л. В. Видовой состав микрофлоры кожи при атопическом дерматите [Текст] / Л. В. Силина, Т. В. Бибичева, Н. И. Мятенко // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 80–84.

200. Славянская, Т. А. Возможно ли прогнозирование инфекционных осложнений при атопическом дерматите? [Текст] / Т. А. Славянская // Вестник последипломного медицинского образования. – 2016. – № 3. – С. 74.

201. Славянская, Т. А. Сравнительная эффективность подкожной и сублингвальной иммунотерапии при атопическом дерматите у детей: проблемы и перспективы [Текст] / Т. А. Славянская, В. В. Деркач, Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17, № 1. – С. 30.

202. Случай поздней диагностики первичной лактозной недостаточности у ребенка [Текст] / Е. В. Прохоров [и др.] // Современная педиатрия. – 2008. – № 5. – С. 94–95.

203. Слюсарева, Е. С. Прогнозирование особенностей течения атопического дерматита у детей раннего возраста [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 : защищена 01 марта 2016 г. / Слюсарева Елена Сергеевна. – Ростов-на-Дону, 2015. – 144 с.

204. Смирнова, Г. И. Атопический дерматит у детей: новое в патогенезе, диагностике и лечении [Текст] / Г. И. Смирнова // Лечащий врач. – 2017. – № 4. – С. 12.

205. Смирнова, Г. И. Витамин D и аллергические болезни у детей [Текст] / Г. И. Смирнова, Р. Е. Румянцев // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 166–172.

206. Современные представления о дендритных клетках кожи [Текст] / О. В. Антонова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 1. – С. 17–20.

207. Современный взгляд на иммунопатогенез атопического дерматита [Текст] / Е. И. Погорелова [и др.] // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 157–163.

208. Соколова, К. А. Подходы к лечению кожных проблем при атопическом дерматите [Текст] / К. А. Соколова // Тотальные аспекты инновационных технологий : научный вестник (специальный выпуск). – 2014. – № 4. – С. 363–367.

209. Соколова, Т. В. Контингенты риска при атопическом дерматите: акцент на подростков [Текст] / Т. В. Соколова, В. В. Гладько, М. С. Давиденко // Актуальные вопросы дерматовенерологии : сборник научных трудов по материалам Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посв. 80-летию кафедры дерматовенерологии КГМУ и 100-летию со дня рождения профессора В.А. Леонова / под общ. ред. Л. В. Силовой, Т. П. Исаенко. – Курск, 2018. – С. 141–146.

210. Сорокман, Т. В. Клинические формы лактазной недостаточности у детей [Текст] / Т. В. Сорокман, Н. А. Попелюк, Л. В. Швыгар // Гастроэнтерология. – 2018. – Т. 52, № 2. – С. 93–97.

211. Сосин, И. Н. Физиотерапия кожных и венерических болезней [Текст]: практическое руководство / И. Н. Сосин, А. Г. Буявых. – Симферополь, 2001. – 334 с.

212. Сравнительная характеристика применения топических глюкокортикостероидов и увлажняющих кремов на основе мочевины при атопическом дерматите [Текст] / Э. М. Жуанышева [и др.] // Medicus. – 2016. – № 3 (9). – С. 23–25.

213. Суид, Каула. Дерматоскопия : возможности применения для дифференциальной диагностики воспалительных дерматозов [Текст] / Каула Суид // Дерматологія та венерологія. – 2011. – № 1 (51). – С. 17–22.

214. Терапевтический эффект озона при атопическом дерматите у детей раннего возраста [Текст] / Я. Ю. Иллек [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 6–9.

215. Тихомиров, А. А. Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к терапии тяжелых форм атопического дерматита у детей [Текст] : дис. ... доктора мед. наук : 14.01.10 : защищена 2014 г. / Тихомиров Александр Александрович. – Москва, 2014. – 356 с.

216. Тяжка, О. В. Забезпеченість вітаміном D дітей з алергічними захворюваннями залежно від тяжкості хвороби [Текст] / О. В. Тяжка, З. В. Сельська // Перінатологія і педіатрія. – 2015. – № 4 (64). – С. 74–76.

217. Тяжка, О. В. Застосування вітаміну D у комплексній терапії дітей з алергічними захворюваннями та його кількісна динаміка у крові в різні періоди хвороби [Текст] / О. В. Тяжка, З. В. Сельська // Здоровье ребенка. – 2013. – № 8. – С. 62–65.

218. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Атопический дерматит», утвержденный приказом министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики № 1554 от 28.12.2016г.

219. Уровень экспрессии эрготопоассоциированных маркеров Т-лимфоцитов при атопическом дерматите в условиях поликлональной активации *in vitro* [Текст] / Е. А. Блинова [и др.] // Цитология. – 2017. – № 6. – С. 428–433.

220. Уровень эндотелина (1-21) и альфа-дефензина (1-3) при атопическом дерматите при обострении и ремиссии [Текст] / И. В. Петрищева [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 68–70.

221. Феденко, Е. С. Федеральные клинические рекомендации. атопический дерматит [Текст] / Е. С. Феденко, О. Г. Елисютина // Российский аллергологический журнал. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 35–45.

222. Феденко, Е. С. Тяжелый атопический дерматит: трудности лечения [Текст] / Е. С. Феденко, О. Г. Елисютина, О. В. Штырбул // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 4. – С. 33–38.

223. Феденко, Е. С. Атопический дерматит. Когда и как использовать топические глюкокортикостероиды? [Текст] / Е. С. Феденко // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 32–36.

224. Федорцов, О. Е. Новые подходы к диагностике атопического дерматита у детей [Текст] / О. Е. Федорцов, О. Н. Мочульская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 3. – С. 99–104.

225. Федорців, О. Є. Дерматоскопія та ультразвукова діагностика шкіри як малоінвазивні методи обстеження при атопічному дерматиті у дітей [Текст] / О. Є. Федорців, О. М. Мочульська // Современная педиатрия. – 2016. – № 7 (79). – С. 54–58.

226. Физиотерапия в дерматологии [Текст] / Л. С.Круглова [и др.] – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016 – 344 с.

227. Филимонкова, Н. Н. Опыт применения такролимуса в комплексной терапии атопического дерматита [Текст] / Н. Н. Филимонкова, Я. В. Кащеева, М. С. Колбина // Вестник дерматологии и венерологии. 2016. – № 3. – С. 117– 122.

228. Фирсова, Е. К. Клинико-иммунологическая эффективность аллергенспецифической иммунотерапии при атопическом дерматите [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.09 : защищена 29 февраля 2012 г. / Фирсова Елена Константиновна; Челябинская государственная медицинская академия. – Челябинск, 2012. – 21 с.

229. Циммерман, Я. С. Целиакия и гиполактазия у взрослых: этиология, патогенез, диагностика и лечение [Текст] / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2011. – Т. 89, № 2. – С. 14–20.

230. Частота функціональних розладів і клінічних симптомів, що можуть бути пов'язані з лактазною недостатністю в дітей раннього віку м. Львова [Текст] / Р. В. Ткач [та ін.] // Здоровье ребенка. – 2016. – № 5.1. – С. 60–64.

231. Чемоданов, В. В. Атопический дерматит на фоне дисплазии соединительной ткани [Текст] / В. В. Чемоданов, Е. Е. Краснова, Е. Б. Карпова // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами : материалы IV Межрегиональной научно-практической конференции Центрального федерального округа с международным участием для специалистов, оказывающих помощь по медицинской реабилитации / отв. ред. И. К. Томилова. – Иваново, 2016 – С. 205–207.

232. Черновол, А. С. Особенности клиники и течения атопического дерматита у детей с лактазной недостаточностью [Текст] / А. С. Черновол, А. Ю. Рудюк // Торсуевские чтения : сборник научно - практ. работ. – Донецк, 2015. – Вып. 9. – С. 55–60.

233. Чуева, М. А. Эндоскопическая и морфологическая картина нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта при атопическом дерматите у детей [Текст] / М. А. Чуева, Н. В. Малюжинская, Е. М. Никифорова // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2014. – № 12-2. – С. 157–160.

234. Шадрін, О. Г. Кишкові коліки у дітей раннього віку при різних типах лактазної недостатності. Особливості діагностики та корекції [Текст] / О. Г. Шадрін, К. О. Хомутовська // Современная педиатрия. – 2014. – № 6. – С. 102–107.

235. Шайтанова, В. Н. Непереносимость лактозы и комплексный лактозотолерантный тест в диагностике и диетотерапии детей грудного возраста [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 : защищена 1996 г. / Шайтанова Вера Николаевна ; Ставропольская государственная медицинская академия. – Ставрополь, 1996. – 26 с.

236. Шамов, Б. А. Атопический дерматит: клинические проявления и лечение [Текст] / Б. А. Шамов // Дневник казанской медицинской школы. – 2014. – № 1 (4). – С. 63–65.

237. Шамов, Б. А. Математическое прогнозирование иммунологических показателей у детей с атопическим дерматитом [Текст] / Б. А. Шамов // Практическая медицина. – 2013. – № 1-4. – С. 52–54.

238. Шандра, А. А. Атопический дерматит и взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем [Текст] / А. А. Шандра, В. В. Шухтин // Дерматология та венерология. – 2015. – № 2 (68). – С. 30–41.

239. Шахабиддинов, Т. Т. Эндогенная интоксикация у детей грудного возраста при атопическом дерматите в зависимости от вида вскармливания [Текст] / Т. Т. Шахабиддинов, Р. Ш. Мухамеджанова, М. А. Юлдашев // Вестник последипломного медицинского образования. – 2012. – № 1. – С. 45–46.

240. Швальфенберг, Джерри К. Обзор решающей роли витамина D в функционировании иммунной системы и клиническое значение дефицита витамина D [Текст] / Джерри К. Швальфенберг // Mol. Nutr. Food Res. – 2011. – № 55. – С. 96–108.

241. Шиманская, И. Г. Оценка комплаентности и эффективности применения крема Декспан плюс в терапии атопического дерматита [Текст] / И. Г. Шиманская, Н. А. Милькото // Дерматовенерология. Косметология. – 2018. – Т. 4, № 3. – С. 383–390.

242. Щегельская, Т. Ю. Современные средства ухода за кожей детей как основа базовой терапии при атопическом дерматите [Текст] / Т. Ю. Щегельская // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 487–489.

243. Щегельская, Т. Ю. Современный взгляд на базовый уход за кожей детей при атопическом дерматите [Текст] / Т. Ю. Щегельская, О. Я. Цейтлин // РМЖ. – 2016. – Т. 24, № 18. – С. 1210–1216.

244. Энтеротоксигенная активность разных видов стафилококков, выделенных при атопическом дерматите у детей (Часть 2) [Текст] / Ф. С. Флуер [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2013. – № 1 (32). – С. 17–20.
245. Эпигенетические факторы и оптимизация алгоритма дифференциальной диагностики гастроинтестинальной формы пищевой аллергии и интолерантности к лактозе у младенцев [Текст] / Е. С. Зернова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 4 (78). – С. 52–55.
246. Эффективность и безопасность применения такролимуса при атопическом дерматите по сравнению с топическими кортикостероидами [Текст] / Р. М. Загратдинова [и др.] // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2013. – № 1. – С. 51–53.
247. Эффективность озонотерапии при атопическом дерматите у детей разного возраста [Текст] / Я. Ю. Иллек [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18, № 3. – С. 186–188.
248. A case-control study of food hyper-sensitivity, timing of weaning and family history of allergies in young children with atopic dermatitis [Text] / E. Estrada-Reyes [et al.] // *Allergol Immunopathol (Madr)*. – 2007. – Vol. 35, N 3. – P. 101–104.
249. A hydrolysed rice-based formula is tolerated by children with cow's milk allergy: a multi-centre study [Text] / A. Fiocchi [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2006. – Vol. 36, N 3. – P. 311–316.
250. A three-cohort comparison with videodermatoscopic evidence of the distinct homogeneous bushy capillary microvascular pattern in psoriasis vs atopic dermatitis and contact dermatitis : Letter to the editor [Text] / F. Lacarrubba [et al.] // *European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2015. – DOI:10.1111/jdv.12998.
251. Analogs of $1\alpha, 25$ -dihydroxy vitamin D₃ as pluripotent immunomodulators [Text] / E. Van Etten [et al.] // *J. Cell. Biochem*. – 2003. – Vol. 88. – P. 223–226.
252. Antagonistic Effects of IL-4 on IL-17A-Mediated Enhancement of Epidermal Tight Junction Function [Text] / M. G. Brewer [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2019. – Vol. 20, N 17. – P. 4070.

253. Apremilast Normalizes Gene Expression of Inflammatory Mediators in Human Keratinocytes and Reduces Antigen-Induced Atopic Dermatitis in Mice. Version 2. [Text] / P. H. Schafer [et al.] // *Drugs R D.* – 2019. – Vol. 19, N 4. – P. 329–338.

254. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019 [Text] / D. Simon [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2019. – Vol. 178, N 3. – P. 207–218.

255. Augments IL-31/IL-31 Receptor Alpha Interaction Leading to Enhanced Ccl 17 and Ccl 22 Production in Dendritic Cells: Implications for Atopic Dermatitis [Text] / S. Miake [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20, N 16. – P. 4053.

256. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy [Text] / K. M. Järvinen [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 110, N 2. – P. 293–297.

257. Breastfeeding and atopic eczema in Japanese infants: The Osaka Maternal and Child Health Study [Text] / Y. Miyake [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2009. – Vol. 20, N 3. – P. 234–241.

258. Breastfeeding and risk of atopic dermatitis, by parental history of allergy, during the first 18 months of life [Text] / C. S. Benn [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 160, N 3. – P. 217–223.

259. Cantani, A. Natural history of cow's milk allergy. An eight-year follow-up study in 115 atopic children [Text] / A. Cantani, M. Micera // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2004. – Vol. 8, N 4. – P. 153–164.

260. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status [Text] / K. M. Saarinen [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116, N 4. – P. 869–875.

261. Clinical Response and Quality of Life in Patients with Severe Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab: A Single-Center Real-Life Experience [Text] / S. Ferrucci [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9, N 3. – P. 791.

262. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I [Text] / A. Wollenberg [et al.] // JEADV – 2018. – Vol. 32. – P. 657–682.

263. Constantinide, P. The role of specific IgE to evolution and prognosis of cow's milk protein allergies in children [Text] / P. Constantinide, L. M. Trandafir, M. Burlea // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2011. – Vol. 115, N 4. – P. 1012–1017.

264. Contribution of IgE and immunoglobulin free light chain in the allergic reaction to cow's milk proteins [Text] / B. Schouten [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 125, N 6. – P. 1308–13014.

265. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children [Text] / D. G. Peroni [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2011. – Vol. 164. – P. 1078–1082.

266. Cow's milk allergic children can present sensitisation to probiotics [Text] / F. M. Bruni [et al.] // Acta Paediatr.- 2009. – Vol. 98, N 2. – P. 321–323.

267. Cow's Milk Allergy Is a Major Contributor in Recurrent Perianal Dermatitis of Infants [Text] / M. A. El-Hodhod [et al.] // ISRN Pediatr. – 2012. – Vol. 2012. – P. 408769. doi: 10.5402/2012/408769.

268. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants [Text] / M. C. García-Ara [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2004. – Vol. 34, N 6. – P. 866–870.

269. Cudowska, B. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with atopic eczema dermatitis syndrome [Text] / B. Cudowska, M. Kaczmarek // Roczn. Akad. Med. Białymst. – 2005. – Vol. 50. – P. 261–267.

270. Del Rosso, J. Q. Monoclonal antibody therapies for Atopic Dermatitis: Where Are We Now in the Spectrum of Disease Management? [Text] / J. Q. Del Rosso [et al.] // J Clin Aesthet Dermatol. – 2019. – Vol. 12, N 2. – P. 39–41.

271. Development of atopic dermatitis during the first 3 years of life: the Copenhagen prospective study on asthma in childhood cohort study in high-risk children [Text] / L. B. Halkjaer [et al.] // Arch. Dermatol. – 2006. – Vol. 142, N 5. – P. 561–566.

272. Differences in antigen-specific T-cell responses between infants with atopic dermatitis with and without cow's milk allergy: relevance of TH2 cytokines [Text] / R. P. Schade [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 106, N 6. – P. 1155–1162.

273. Early feeding in infancy and atopic dermatitis - a prospective observational Study [Text] / I. Nentwich [et al.] // *Klin. Padiatr.* – 2009. – Vol. 221, N 2. – P. 78–82.

274. Effect of cinnamamides on atopic dermatitis through regulation of IL-4 in CD4⁺ cells [Text] / E. J. Choi [et al.] // *J Enzyme Inhib Med Chem.* – 2019. – Vol. 34, N 1. – P. 613–619.

275. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life--results from the GINI-birth cohort study [Text] / B. Laubereau [et al.] // *J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 144, N 5. – P. 602–607.

276. Effect of exogenous beta-galactosidase in patients with lactose malabsorption and intolerance: a crossover double-blind placebo-controlled study [Text] / M. Montalto [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 59, N 4. – P. 489–493.

277. Engineering of anti-human interleukin-4 receptor alpha antibodies with potent antagonistic activity [Text] / J. E. Kim [et al.] // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 7772.

278. Errichetti, Enzo Ioannides. Dermoscopy in general dermatology [Text] / Enzo Ioannides Errichetti, Dimitrios Lallas Aimilios // CRC Press, 2019. – P. 32–37.

279. Errichetti, Enzo. Dermoscopy in general dermatology : A Practical Overview [Text] / Enzo Errichetti, Giuseppe Stinco // *Dermatol Ther (Heidelb).* – 2016. - № 9. - DOI 10.1007/s13555-016-0141-6.

280. Food hypersensitivity among Finnish university students: association with atopic Diseases [Text] / L. Mattila [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2003. – Vol. 33, N 5. – P. 600–606.

281. Growth in infants with cow's milk allergy [Text] / J. M. Moreno Villares [et al.] // *An Pediatr. (Barc).* – 2006. – Vol. 64, N 3. – P. 244–247.

282. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents [Text] / R. Sidbury

[et al.] // Journal of the American Academy of Dermatolog. – 2014. – DOI:10.1016/j.jaad.2014.03.030

283. Halcken, S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention [Text] / S. Halcken // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2004. – Vol. 15, Suppl. 16. – P. 4–5, 9–32.

284. Hanifin, J. M. Diagnostic features of atopic dermatitis [Text] / J. M. Hanifin, G. Rajka // *Acta Dermato-Venereologica.* – 1980. – Vol. 92. – P. 44–47.

285. Hon, K. L. Periorificial and acral dermatitis in a newborn having milk intolerance [Text] / K. L. Hon, C. M. Chow, E. C. Hung // *Indian. J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 77, N 7. – P. 805–806.

286. Hutyra, T. Determination of lactose intolerance frequency in children with food allergy [Text] / T. Hutyra, B. Iwańczak // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2008. – Vol. 25, N 148. – P. 340–344.

287. Hutyra, T. Determination of milk and dairy products consumption and their connection with lactose malabsorption or lactose intolerance in selected disorders of the alimentary tract in children [Text] / T. Hutyra, B. Iwańczak // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2009. – Vol. 26, N 152. – P. 110–116.

288. IgE antibody responses in young children with atopic dermatitis [Text] / U. Wahn [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2008. – Vol. 19, N 4. – P. 332–336.

289. IL-4R α Blockade by Dupilumab Decreases *Staphylococcus aureus* Colonization and Increases Microbial Diversity in Atopic Dermatitis [Text] / C. Callewaert [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2020. – Vol. 140, N 1. – P. 191–202.

290. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study [Text] / A. Fiocchi [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2008. – Vol. 101, N 2. – P. 166–173.

291. Järvinen, K. M. Concurrent cereal allergy in children with cow's milk allergy manifested with atopic dermatitis [Text] / K. M. Järvinen, M. Turpeinen, H. Suomalainen // *Clin. Exp. Allergy.* – 2003. – Vol. 33, N 8. – P. 1060–1066.

292. Kaczmarek, M. Hypersensitivity to hydrolyzed cow's milk protein formula in infants and young children with atopic eczema/dermatitis syndrome with cow's milk protein allergy [Text] / M. Kaczmarek, J. Wasilewska, M. Lasota // *Rocz. Akad. Med. Białymst.* – 2005. – Vol. 50. – P. 274–278.

293. Lactose intolerance among severely malnourished children with diarrhoea admitted to the nutrition unit, Mulago hospital, Uganda [Text] / R. Nyeko [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2010. – N 10. – P. 31. – doi: 10.1186/1471-2431-10-31.

294. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases [Text] / G. Ricci [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2006. – Vol. 55, N 5. – P. 765–771.

295. Lower prevalence of atopic dermatitis in breast-fed infants whose allergic mothers restrict dairy products [Text] / P. Jirapinyo [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2013. – Vol. 96, N 2. – P. 192–195.

296. Maintenance of tolerance to cow's milk in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin G4 [Text] / B. Rutter [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2007. – Vol. 37, N 7. – P. 1103–1110.

297. Maloney, J. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy [Text] / J. Maloney, A. Nowak-Węgrzyn // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2007. – Vol. 18, N 4. – P. 360–367.

298. Memory T cell proliferation in cow's milk allergy after CD25+ regulatory T cell removal suggests a role for casein-specific cellular immunity in IgE-mediated but not in non-IgE-mediated cow's milk allergy [Text] / G. B. Sletten [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2007. – Vol. 142, N 3. – P. 190–198.

299. Natural course of cow's milk allergy in childhood atopic eczema/dermatitis Syndrome [Text] / A. P. Oranje [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2002. – Vol. 89, N 6, Suppl. 1. – P. 52–55.

300. Natural course of sensitization to cow's milk and hen's egg in childhood atopic dermatitis: ETAC study group [Text] / A. Wolkerstorfer [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2002. – Vol. 32, N 1. – P. 70–73.

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

302. Partially hydrolyzed cow's milk formula has a therapeutic effect on the infants with mild to moderate atopic dermatitis: a randomized, double-blind study [Text] / Y. Y. Jin [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 22, N 7. – P. 688–694.

303. Pathogenesis of Atopic Dermatitis: Current Paradigm [Text] / M. Furue [et al.] // *Iran J. Immunol.* – 2019. – Vol. 16, N 2. – P. 97–107.

304. Patients suffering from non-IgE-mediated cow's milk protein intolerance cannot be diagnosed based on IgG subclass or IgA responses to milk allergens [Text] / H. Hochwallner [et al.] // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66, N 9. – P. 1201-1207.

305. Prevention of food allergy [Text] / G. du Toit [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137. – P. 998–1010.

306. Prolonged exclusive breastfeeding is associated with increased atopic dermatitis: a prospective follow-up study of unselected healthy newborns from birth to age 20 years [Text] / M. Pesonen [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2006. – Vol. 36, N 8. – P. 1011–1018.

307. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis [Text] / B. Niggemann [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2001. – Vol. 12, N 2. – P. 78–82.

308. Rautava, S. Cow's milk allergy in infants with atopic eczema is associated with aberrant production of interleukin-4 during oral cow's milk challenge [Text] / S. Rautava, E. Isolauri // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2004. – Vol. 39, N 5. – P. 529–535.

309. Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3.5 years of age [Text] / D. J. Purvis [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2005. – Vol. 152, N 4. – P. 742–749.

310. Role of breast feeding in primary prevention of asthma and allergic diseases in a traditional society [Text] / A. Bener [et al.] // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 39, N 10. – P. 337–343.

311. Rudzeviciene, O. Lactose malabsorption in young Lithuanian children with atopic dermatitis [Text] / O. Rudzeviciene, I. Narkeviciute, R. Eidukevicius // Acta Paediatr. – 2004. – Vol. 93, N 4. – P. 482–486.

312. Saarinen, K. M. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy [Text] / K. M. Saarinen, H. Suomalainen, E. Savilahti // Clin. Exp. Allergy. – 2001. – Vol. 31, N 3. – P. 423–429.

313. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis [Text] / C. García [et al.] // Allergol. Immunopathol. (Madr). – 2007. – Vol. 35, N 1. – P. 15–20.

314. Serum immunoglobulin E, IgA, and IgG antibodies to different cow's milk proteins in children with cow's milk allergy: association with prognosis and clinical manifestations [Text] / E. Hidvegi [et al.] // Pediatr. Allergy Immunol. – 2002. – Vol. 13, N 4. – P. 255–261.

315. Soshiho-Tang, a Traditional Herbal Medicine, Alleviates Atopic Dermatitis Symptoms *via* Regulation of Inflammatory Mediators [Text] / J. H. Lee [et al.] // Front Pharmacol. – 2019. – Vol. 10. – P. 742.

316. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem [Text] / S. B. Matthews [et al.] // Postgrad Med J. – 2005. – Vol. 81, N 953. – P. 167–173.

317. The methods to reduce the prevalence of lactose intolerance in children [Text] / X. F. Zhao [et al.] // Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. – 2007. – Vol. 41, N 3. – P. 176–178.

318. The role of cow milk allergy in increasing the severity of atopic dermatitis [Text] / Z. Pourpak [et al.] // Immunol. Invest. – 2004. – Vol. 33, N 1. – P. 69–79.

319. The Role of Interleukin-4 and 13 Gene Polymorphisms in Allergic Rhinitis: A Case Control Study [Text] / A. Shirvani [et al.] // Rep Biochem Mol Biol. – 2019. – Vol. 8, N 2. – P. 111–118.

320. Unnecessary milk elimination diets in children with atopic dermatitis [Text] / J. L. Sinagra [et al.] // Pediatr Dermatol. – 2007. – Vol. 24, N 1. – P. 1–6.

321. Usefulness of skin prick test using bifurcated needle for the diagnosis of food allergy among infantile atopic dermatitis--second report. In the case of cow's milk allergy [Text] / M. Ogata [et al.] // Arerugi. – 2010. – Vol. 59, N 7. – P. 839–846.

322. Wollenberg, A. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I [Text] / A.Wollenberg [et al.] // JEADV. – 2018. –Vol.32. – P. 657-682.