

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2020

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», г.Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Проценко Татьяна Виталиевна

Официальные оппоненты: Волошин Руслан Николаевич
доктор медицинских наук, доцент,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
(ФГБОУ ВО) «Ростовский государственный
медицинский университет» МЗ РФ, профессор
кафедры дерматовенерологии факультета
повышения квалификации (ФПК) и
профессиональной подготовки специалистов (ППС)

Милус Ирина Евгеньевна
кандидат медицинских наук,
Республиканский клинический
дерматовенерологический центр (РКДВЦ) МЗ ДНР
директор

**Ведущая организация: Государственное учреждение Луганской
Народной Республики «Луганский
государственный медицинский университет
имени Святителя Луки»**

Защита состоится «___» _____ 2021 года в 11.00 часов на заседании
диссертационного совета Д 01.011.03 при Государственной образовательной
организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный
медицинский университет имени М.Горького» по адресу: г. Донецк, ул. Полоцкая,
2а, Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В.Бондаря.
Тел.: (062) 332-70-35, e-mail: spec-sovrt-01-011-03@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке организации по адресу:
283003, г. Донецк, пр.Ильича, 16; dnmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.011.03

С.Э.Золотухин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

АтД является одним из наиболее распространенных заболеваний в структуре дерматологической патологии, занимая в ней, по данным разных источников, от 20 до 40% (Смирнова Г.И., 2013). За последние 20 лет отмечен рост заболеваемости более, чем в 2 раза. Основную возрастную группу пациентов составляют дети, на долю которых приходится до 20% от общего числа случаев. Среди взрослого населения распространенность АтД колеблется от 3 до 10% (Горский В.С. и соавт., 2018).

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 лактозная непереносимость (ЛН) (Варданян К.Л., 2005; Мехова Г.А., 2017).

Учитывая многофакторность обострений АтД в различные возрастные периоды, хроническое рецидивирующее течение дерматоза, актуальной остается оптимизация терапии для сохранения длительной ремиссии (Мурашкин Н.Н. и соавт., 2017).

Степень разработанности темы

Актуальность проблемы атопического дерматита (АтД) объясняется распространенностью дерматоза (до 20% популяции), хроническим рецидивирующим течением с риском развития «атопического марша», инвалидизации больных и социальной дезадаптацией (Кривонос О.В. и соавт., 2009; Asher M.I. et al., 2006).

Несмотря на изученные механизмы развития АтД и разработанные протоколы и стандарты ведения больных, множество и разнообразие триггерных факторов диктуют необходимость оптимизации подходов к ведению конкретного больного в различные возрастные периоды. В связи с этим особый интерес представляет сочетание двух генетически обусловленных патологий: АтД, в основе которого лежат генетически детерминированные нарушения барьерной функции кожи и высокий риск развития аллергических реакций реактинового типа, и генетически обусловленного нарушения метаболизма организма – лактазной недостаточности и/или лактозной непереносимости (ЛН).

До 40% больных со средней и тяжелой формой АтД имеют пищевую аллергию или пищевую непереносимость (Мачарадзе, Д.Ш., 2013). Известно, что изменение пищевого поведения при АтД существенно повышает эффективность терапии и прогноз течения заболевания, однако до недавнего времени акцент делали только на гипоаллергенной диете (Arkwright P. et al., 2013).

ЛН, клиническая значимость которой привлекает внимание клиницистов разного профиля в последние десятилетия, служит фоном развития разнообразной патологии пищеварительного тракта (ферментопатии, панкреатит, гастрит, дисбиоз или дисбактериоз кишечника), которые могут как усиливать проявления АтД, так и способствовать его рецидивирующему течению (Бордюгова Е.В. и соавт., 2016).

Выявление клинико-эпидемиологических и клинико-патогенетических особенностей у больных АтД с ЛН и установление их роли в патогенезе дерматоза может способствовать оптимизации лечения больных АтД.

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

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, 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 первичной, вторичной ЛН и без нее.
2. Исследовать показатели иммунитета (интерлейкин-4, общий IgE, СРБ) у больных АтД с первичной, вторичной ЛН и без нее.
3. Выявить особенности дерматоскопических изменений кожи у больных АтД с первичной, вторичной ЛН и без нее.
4. Провести клинико-иммунологические, клинико-дерматоскопические сопоставления у больных АтД с первичной, вторичной ЛН и без нее.
5. Разработать комплексный метод лечения больных АтД с ЛН с применением безлактозного пробиотика, UVB 311нм фототерапии, витамина D, ТИК, безлактозной диеты.
6. Внедрить разработанные методы лечения в практику здравоохранения.

Объект исследования: атопический дерматит.

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

Научная новизна работы

Впервые выявлены особенности эпидемиологии, клинических проявлений и течения АтД у лиц с разными типами ЛН.

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

Впервые определены особенности иммунных 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, 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 для характеристики изучаемой группы больных использовали общеклинические методы; дерматоскопический – для оценки особенностей пораженной кожи; молекулярно-генетический – для определения типа ЛН; иммунологические – для определения нарушений иммунных показателей 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 – 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 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. Обе группы были репрезентативны по основным сравниваемым параметрам. Эффективность лечения оценивали по динамике индекса SCORAD, дерматоскопическому индексу (ДСИ), продолжительности ремиссии и количеству рецидивов в течение 2-х лет наблюдения.

Положения, выносимые на защиту

Вскрыты особенности клиники и течения АтД у больных с разными типами ЛН. 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.

У больных АтД с ЛН С/С чаще встречались эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией (у 29 (44,6%) больных) и лихеноидная форма дерматоза (у 13 (20,0%) больных), чем у больных АтД с ЛН С/Т (18 (43,9%) больных и 3 (7,3%) соответственно) и Т/Т – 4 (44,4%) больных с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией. Лихеноидной формы АтД при ЛН Т/Т не было.

Дебют дерматоза в возрасте до 1 года наблюдался чаще у больных с ЛН С/С, чем у больных с ЛН С/Т – у 28 (43,1%) и 15 (36,6%) больных соответственно.

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

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 дерматоскопическом исследовании было установлено, что сосудистый дерматоскопический признак (ДсП) был более выражен у больных АтД с первичной ЛН, чем у больных АтД с вторичной ЛН и без ЛН. Установлено, что среднее значение ДсИ у больных АтД с первичной ЛН было выше ($2,12 \pm 0,19$ балла), чем среднее значение ДсИ у больных АтД без ЛН ($1,71 \pm 0,04$ балла) и выше, чем у больных АтД с вторичной ЛН ($1,71 \pm 0,16$ балла). Выявлена статистически значимая разница между ДсИ при индексе SCORAD больше 30 баллов у больных АтД с первичной и вторичной ЛН ($p = 0,01$). Проведенные клинико-дерматоскопические сопоставления показали более выраженный воспалительный процесс при одинаковых значениях индекса SCORAD у больных с ЛН, более выраженный при первичной ЛН, чем при вторичной ЛН.

Установлены прямые корреляционные связи ($p < 0,01$) уровней интерлейкина (ИЛ)-4 с интенсивностью кожных проявлений АтД (индекс SCORAD). Показано, что уровни ИЛ-4 в сыворотке крови больных АтД с ЛН, при аналогичных значениях индекса SCORAD, были выше, по сравнению с аналогичными показателями больных АтД без ЛН. Установлено, что уровни ИЛ-4 в сыворотке крови у больных АтД с ЛН основной группы после лечения стали достоверно ниже, чем до лечения ($p = 0,004$).

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

Показано, что наряду с клинической эффективностью, внедрение разработанного способа лечения сопровождалось тенденцией к нормализации иммунных показателей и ДсИ.

Степень достоверности и апробации 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); междисциплинарной научно-практической конференции в рамках постоянного профессионального прерывистого обучения «Актуальные вопросы коморбидности в дерматологии» (Донецк, 2020); 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 этике Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького от 25 июня 2020 г.

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 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 таблицами на страницах и рисунками на страницах. Список использованной литературы содержит 322 публикации, из них 247 изложены кириллицей, 75 – латиницей и занимает 36 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 230 больных АтД в возрасте от 1 месяца до 78 лет, в т.ч. 135 (58,7%) женщин и 95 (41,3%) мужчин.

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

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

Исследование состояло из трех этапов. На первом этапе были изучены клиничко-эпидемиологические особенности АтД у 230 больных, обратившихся в Республиканский (до 2015г. – областной) клинический дерматовенерологический диспансер г.Донецка. Проводили оценку анамнеза и клинической картины с определением индекса SCORAD.

На втором этапе 115 (50%) больных АтД были обследованы на ЛН, и проведен сравнительный анализ клиничко-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, клиничко-лабораторных и клиничко-инструментальных обследований, в т.ч. были проведены сравнительные клиничко-иммунологические и дерматоскопические исследования у 20 больных АтД с ЛН и 20 больных АтД без ЛН.

На третьем этапе 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.

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].

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).

Дерматоскопию проводили с помощью дерматоскопа Heine DELTA 20+ (Германия), анализируя следующие дерматоскопические признаки, или паттерны (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. Определяли дерматоскопический индекс (ДсИ) по степени выраженности ДсПАтД (в баллах) по разработанной оригинальной формуле.

Полиморфизм 13910 С/Т гена лактазы (LPH) в сыворотке венозной крови. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли полиморфизм 13910 С/Т гена лактазы (LPH) в сыворотке венозной крови в режиме Real-time с использованием анализатора Детектор «ДТ-96» (ДНК-технология, Россия) и тест-систем ДНК-Технология (Россия).

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).

У 40 больных АтД (в т.ч. 20 – с ЛН и 20 больных АтД без непереносимости лактозы, имеющих аналогичные значения индекса SCORAD) проводили определение уровня ИЛ-4 в сыворотке крови с помощью высокочувствительной иммуноферментной тест-системы производства Bender Medsystems (США) с использованием иммуноферментного анализатора “Chem Well 2910” (США).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. 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.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона.

С целью установления различия в группах сравнения по отдельным клиническим критериям рассчитывался Н-критерий Крускала-Уоллиса. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

У 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.

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.

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 (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.

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%).

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.

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.

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%).

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 (24,7%), 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 ($p>0,05$).

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 ($H=6,2$; $p<0,05$).

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 ($p=0,49$).

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.

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).

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 ДсПАтД 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).

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±0,1 балла. С увеличением индекса SCORAD, соответственно, увеличивался ДсИ.

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 ($1,71±0,04$ балла) не отличалось от среднего значения ДсИ у больных АтД с вторичной ЛН ($1,71±0,16$ балла). Среднее значение ДсИ у больных АтД с первичной ЛН 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 первичной ЛН ДсИ был достоверно выше ($p=0,01$), чем у больных АтД с вторичной ЛН – $2,62±0,06$ балла и $2,13±0,05$ 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 ($1,53±0,18$ балла и $1,38±0,16$ 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 ($1,38±0,16$ балла и $2,13±0,05$ балла соответственно; $p=0,02$). Аналогичная тенденция отмечалась у больных АтД с первичной ЛН и индексом SCORAD до и более 30 баллов: ДсИ был $1,53±0,18$ балла и $2,62±0,06$ 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 $1,71±0,04$ 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.

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.

Показатель кратности повышения общего IgE в сыворотке крови не зависел от возраста и пола больных АтД ($p>0,05$).

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).

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 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. 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 АтД с ЛН и больными АтД 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. 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. 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.

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.

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

Проведенный далее корреляционный анализ показал наличие прямой корреляционной связи средней интенсивности между концентрациями ИЛ-4 (пг/мл) и индексом SCORAD 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.

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.

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 – $0,5 \text{ Дж/см}^2$. Процедуры UVB 311нм фототерапии проводили с помощью аппарата Waldman UV-1000 KL (Германия).

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).

ТИК (такролимус 0,03% или 0,01% мазь) применяли 1 раз в сутки вечером ежедневно 1 месяц, затем, после достижения ремиссии или стабилизации процесса, в режиме проактивной (интермиттирующей) терапии – 1 раз в сутки вечером 2 дня в неделю (понедельник и четверг) в течение 6 месяцев.

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, степени непереносимости лактозы, типа ЛН и ее причины.

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

Анализ ближайших и отдаленных результатов выявил преимущество лечения по разработанной методике.

Сравнительную оценку клинической картины в 2-х терапевтических группах проводили до (индекс SCORAD 1) и через 30 дней после начала терапии

(индекс SCORAD 2), затем через 3 месяца после начала терапии (индекс SCORAD 3).

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; 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.

Среднее значение индекса SCORAD 2 (через 1 месяц после начала лечения) у больных с ЛН С/Т было статистически значимо ниже, чем у больных с ЛН С/С – $8,7 \pm 1,1$ и $13,5 \pm 1,3$ балла соответственно ($p < 0,01$). Индекс SCORAD 3 (через 3 месяца после начала лечения) у больных с ЛН С/Т ($3,8 \pm 0,8$ балла) был ниже, чем у больных с ЛН С/С ($5,6 \pm 0,8$ балла), но эта разница не была статистически значимой ($p > 0,05$).

Также среднее значение индекса SCORAD 2 в основной группе у больных с ЛН С/Т ($4,3 \pm 0,8$ балла) было статистически значимо ниже среднего значения индекса SCORAD 2 у больных 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 с ЛН С/Т и С/С – $0,4 \pm 0,3$ балла и $1,6 \pm 0,4$ балла соответственно.

В группе сравнения же средние значения индексов SCORAD 1, 2 и 3 у больных с ЛН С/Т и С/С статистически значимо не различались $p > 0,05$.

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).

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

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.

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. При этом показатели ИЛ-4 у больных АтД с ЛН в основной группе после лечения были достоверно ниже ($p=0,004$), чем до лечения.

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

Показатели ИЛ-4 в группе сравнения после лечения были достоверно выше ($p<0,05$), чем в основной группе.

У 32 (64,0%) больных основной группы рецидивов дерматоза в течение 12 месяцев наблюдения не было, у 17 (34,0%) рецидив был 1 раз в год и у 1 (2,0%) было 2 рецидива. В группе сравнения не было рецидивов дерматоза в течение года у 19 (38,0%), у 13 (26,0%) – 1 раз в год, у 13 (26,0%) – 2 рецидива и у 5 (10,0%) больных – 3 рецидива в течение 12 месяцев.

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. Установлены особенности клинических проявлений АтД у больных АтД с разными типами ЛН. Показано, что при ЛН С/С АтД приобретает более

тяжелые формы – эритематозно-сквамозную с лихенификацией – у 29 (44,6%) больных и лихеноидную – у 13 (20,0%); имеет более ранний дебют – в возрасте до 1 года – у 28 (43,1%) человек; более частые рецидивы (3 и более раза в год или непрерывно-рецидивирующее течение) – у 43 (57,3%) больных; большую выраженность симптомов заболевания (индекс SCORAD больше 50 баллов) – у 20 (30,8%) больных.

2. Показано, что уровни ИЛ-4 в сыворотке крови больных АтД с ЛН, при аналогичных значениях индекса SCORAD, были выше, по сравнению с аналогичными показателями больных АтД без ЛН. Установлено, что уровни ИЛ-4 в сыворотке крови у больных АтД с ЛН основной группы после лечения стали достоверно ниже, чем до лечения. 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.

3. Вскрыты клиничко-дерматоскопические особенности пораженной кожи у больных АтД в зависимости от наличия ЛН и ее типа.

4. Разработан оригинальный комплексный метод лечения, заключающийся в применении безлактозного пробиотика, узкополосной фототерапии 311нм, витамина D, проактивной терапии с ТИК и коррекции пищевого поведения. Внедрение данного метода лечения показало хорошую переносимость, большую эффективность и стойкую клиническую ремиссию в течение года у % больных, клиническая эффективность сопровождалась нормализацией и/или тенденцией к нормализации иммунологических и дерматоскопических изменений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным АтД показано обследование для выявления ЛН с целью своевременной коррекции лечебно-реабилитационных мероприятий.

2. Применение разработанного оригинального метода лечения больных АтД с ЛН, включающего, наряду с традиционной терапией, применение безлактозного пробиотика, узкополосной фототерапии 311нм, витамина D, проактивной терапии с ТИК и коррекции пищевого поведения позволяет восстановить нарушенные биохимические и иммунологические показатели, достичь более стойкой и длительной клинической ремиссии.

3. Необходимо внедрить результаты представленного диссертационного исследования в практику образовательного процесса последипломного обучения врачей, включить их в соответствующие методические документы по лечению и реабилитации больных АтД.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Борьяк, С. А. Клинико-эпидемиологические особенности атопического дерматита [Текст] / С. А. Борьяк, Е. Б. Демко // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2017. – № 4 (18). – С. 22–25. *Автор провела обработку и анализ полученного материала.*

2. Борьяк, С. А. Особенности течения атопического дерматита на современном этапе и риски формирования тяжелых форм дерматоза [Текст] / С. А. Борьяк // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2018. – № 2 (20). – С. 12–16.

3. Проценко, Т. В. Возможности контроля течения атопического дерматита [Текст] / Т. В. Проценко, С. А. Борьяк // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2019. – № 2 (24). – С. 42–45. *Автор провела сбор и обработку литературного материала, участвовала в написании текста.*

4. Показатели интерлейкина-4 у больных атопическим дерматитом с лактозной непереносимостью [Текст] / Т. В. Проценко, С. А. Борьяк, А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2019. – № 4 (26). – С. 24–29. *Автор проводила сбор материала, участвовала в разработке концепции и дизайна исследования, редактировала печатный материал.*

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

6. 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, А. Н. Провизион, Ал. С. Горбенко, А. Г. Заблоцкая, С. А. Борьяк, А. С. Горбенко // Медицина военного времени. Донбасс 2014-2015 : материалы международной научно-практической конференции (г. Донецк, ДНР, 29-30 октября 2015 г.). – Донецк, 2015. – С. 181 – 182. *Автор проводила анкетирование, обследование и лечение больных с атопическим дерматитом, включенных в исследование.*

7. Особенности клиники и течения хронических рецидивирующих дерматозов у лиц, проживающих в районе боевых действий [Текст] / Т. В. Проценко, О. А. Проценко, А. С. Черновол, А. Н. Провизион, Ал. С. Горбенко, С. А. Борьяк, А. Г. Заблоцкая, А. С. Горбенко // Медицина военного времени. Донбасс 2014-2015 : материалы международной научно-практической конференции (г. Донецк, ДНР, 29-30 октября 2015 г.). – Донецк, 2015. – С. 182. *Автор провела обследование больных атопическим дерматитом, включенных в исследование.*

8. Борьяк, С. А. Клиническая и эстетическая значимость дефицита витамина D в дерматологии [Текст] / С. А. Борьяк // Торсуевские чтения : научно-

практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2020. – № 2 (28). – С. 105.

9. Боряк, С. А. Клинико-эпидемиологические особенности атопического дерматита у больных с первичной и вторичной лактозной непереносимостью [Текст] / С. А. Боряк // Университетская клиника : научно-практический журнал : материалы 1У Международного форума Донбасса 12 – 13 ноября 2020 г. – г. Донецк. – 2020 (приложение). – С. 55.

10. 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.

11. 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.

12. 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. *Автор разработала оригинальный способ терапии атопического дерматита у больных с лактозной непереносимостью.*

13. 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. *Автор разработала оригинальный способ терапии атопического дерматита у больных с лактозной непереносимостью.*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АтД	–	атопический дерматит
ДсИ	–	дерматоскопический индекс
ДсП	–	дерматоскопический признак
ИЛ	–	интерлейкин
ЛН	–	лактозная непереносимость
ТИК	–	топические ингибиторы кальциневрина
SCORAD	–	Scoring Atopic Dermatitis