

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Крымский федеральный университет
имени В. И. Вернадского»

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт
имени С. И. Георгиевского
(структурное подразделение)

На правах рукописи

Шеренговская Юлия Владимировна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ БАЛЬНЕО- И
МАГНИТОЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМОЙ**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент,
Прохоров Дмитрий Валериевич

Симферополь – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Современные аспекты этиопатофизиологии истинной экземы.....	16
1.2 Психоэмоциональные расстройства при истинной экземе: дискуссионные и очевидные аспекты проблемы	27
1.3 Современная концепция санаторно-курортного лечения пациентов с истинной экземой.....	32
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И СТРАТЕГИИ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМОЙ.....	44
2.1 Организация и материалы исследования.....	44
2.2 Методы обследования пациентов с истинной экземой в хронической стадии и условно здоровых лиц.....	47
2.2.1 Методики клинической оценки дерматологического статуса.....	47
2.2.2 Методики оценки психологического статуса и качества жизни.....	50
2.2.3 Методы иммунологического мониторинга и морфоиммуногистохимического анализа.....	53
2.2.3.1 Методика забора биологического материала (венозной крови и биоптатов кожи), их подготовка.....	53
2.2.3.2 Методика анализа показателей системного профиля цитокинов в плазме крови.....	55
2.2.3.3 Методика иммуногистохимического анализа показателей локального иммунного статуса в пораженной коже.....	55

2.3	Контрольные точки оценки эффективности санаторно-курортного лечения у пациентов с хронической истинной экземой легкой и средней степени тяжести.....	56
2.4	Стратегии санаторно-курортного лечения пациентов с хронической истинной экземой легкой и средней степени тяжести в условиях здравницы «Черные воды»	57
2.5	Клиническая характеристика больных с экземой.....	59
2.6.	Методы статистической обработки и анализа результатов.....	62
ГЛАВА 3	РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМНОГО ПРОФИЛЯ ЦИТОКИНОВ, ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО СТАТУСА И ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМОЙ.....	63
3.1	Демографические и клинико-anamнестические показатели пациентов с хронической истинной экземой.	63
3.2	Особенности параметров системного профиля цитокинов у пациентов с истинной экземой в хронической стадии....	65
3.3	Морфоиммунологические особенности очагов пораженной кожи у пациентов с истинной экземой в хронической стадии.....	67
3.4	Особенности психологического статуса пациентов с хронической истинной экземой и его взаимосвязь с клиническими характеристиками заболевания, показателями системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса.....	80

ГЛАВА 4	СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМОЙ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В УСЛОВИЯХ ЗДРАВНИЦЫ «ЧЕРНЫЕ ВОДЫ».....	88
4.1	Исходные характеристики пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести.....	88
4.2	Сравнительная оценка динамики показателей системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести на фоне санаторно-курортного лечения: сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / магнитолазерной терапии против бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»)	93
4.3	Сравнительная оценка отдаленных результатов у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести на фоне санаторно-курортного лечения: сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / магнитолазерной терапии против бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»).....	96
4.4	Исходные характеристики пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести.....	116
4.5	Сравнительная оценка динамики маркеров системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести на фоне санаторно-курортного лечения: сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой	

«Аджи-Су») / магнитолазерной терапии против бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»).....	121
4.6 Сравнительная оценка отдаленных результатов, устойчивости достигнутых клинических эффектов и качества жизни у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести на фоне санаторно- курортного лечения: сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / магнитолазерной терапии против бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»).....	124
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	144
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	180
ВЫВОДЫ.....	181
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	183
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	184
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	186

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В структуре дерматозов различного генеза экзема занимает лидирующую позицию и остается одной из высоко актуальных медико-социальных проблем общественного здравоохранения. Согласно данным мировой статистики, экземой страдает 2 – 10% взрослой популяции [12, 161, 226]; к тому же на протяжении последних лет отмечается ее прогрессирующий рост [39, 104, 252] с амплификацией тяжелых и рефрактерных к проводимой терапии форм [40, 123], тесно ассоциированных с резким снижением качества жизни, значительной психологической нагрузкой, временной утратой трудоспособности и существенными экономическими затратами [1, 37, 39, 180, 318].

При этом среди многочисленных клинических форм экземы наиболее распространенная – истинная экзема (ИЭ), доля которой составляет 30-40 %. Патогенез истинной экземы сложен и остается до конца не изученным. Вместе с тем в свете современных знаний, истинная экзема рассматривается как мультифакториальное заболевание с доминирующим иммунным механизмом развития [15]. Существуют убедительные доказательства в пользу того, что с клеточно-молекулярной точки зрения особая роль в механизмах манифестации, течения и исхода экзематозного процесса принадлежит девиации системного профиля цитокинов [40, 252] и локального иммунного статуса (клеточных субпопуляций иммунокомпетентных клеток) [237, 336]. В то же время, согласно данным экспертов, в качестве одного из значимых компонентов патогенеза истинной экземы выступают психоэмоциональные расстройства (прежде всего стресс, тревога и депрессия), реализуясь в тесной сопряженности с генетическими факторами и иммунологическими нарушениями [69]. По данным отечественного исследования Сухарева А. В. и

соавт. [64], психоэмоциональные расстройства широко распространены у пациентов с истинной экземой и наблюдаются более чем в 90% случаев.

Ввиду отсутствия ясности этиология заболевания, медикаментозные интервенции ориентированы на основные звенья патогенеза. Приоритетными целями терапевтической стратегии истинной экземы являются достижение стойкой клинической ремиссии либо минимизации активности патологического процесса и ее максимальной пролонгации, улучшение качества жизни (КЖ) пациентов в целом, превенция утраты трудоспособности [24, 68]. Однако современная медикаментозная терапия истинной экземы сопряжена с риском нежелательных явлений и не позволяет надежно контролировать течение заболевания [68]. В связи с этим поиск эффективных и безопасных методов лечения истинной экземы является актуальным направлением научных изысканий.

Особенность развития современной медицины состоит в использовании комбинаций различных методов коррекции, обладающих потенцирующими эффектами. В этом аспекте все большее внимание исследователей уделяется санаторно-курортному лечению (особенно в условиях здравниц Крыма), эффективность применения которого обусловлена возможностью одновременно использовать природные факторы (прежде всего, наружную бальнеотерапию) и преформированные физические факторы [11, 36, 62, 65]. Значительные терапевтические резервы этой комбинации продемонстрированы в многочисленных исследованиях и научных публикациях. Исходя из вышеуказанного, представляется перспективным включение в стандартный комплекс санаторно-курортного лечения в условиях здравницы «Черные воды» сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») и магнитолазерной терапии, совмещающих в себе интеграцию иммуномодулирующего, противовоспалительного эффектов и в то же время антистрессовые и антидепрессивные свойства.

Степень разработанности темы исследования. Доказано, что в патогенез истинной экземы вовлечен ряд провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В то же время к настоящему времени отсутствует единая точка зрения на клиническую значимость ряда из них, в частности, фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкин (IL)-4, IL-6 и IL-13. Кроме того, представленные в литературе данные о содержании этих цитокинов в плазме крови пациентов с хронической истинной экземой и их ассоциации с особенностями клинической картины заболевания достаточно противоречивы. До сих пор недостаточно информации об особенностях изменений локального иммунного статуса, а именно, клеточных популяций макрофагов, Т-лимфоцитов и тучных клеток у пациентов с истинной экземой.

Вместе с тем явно недостаточно исследований, в которых изучалась взаимосвязь психосоматического стресса, тревоги и депрессии с особенностями клинического течения истинной экземы, а также системным профилем цитокинов и локальным иммунным статусом у пациентов с истинной экземой.

В ряде исследований изучались эффекты магнитолазерной терапии у пациентов с истинной экземой, но ни в одном, доступном нам исследовании, не были использованы минеральные ванны в сочетании с магнитолазерной терапией.

В связи с чем проведение настоящего исследования является актуальным.

Цель исследования – разработка и научное обоснование санаторно-курортного лечения хронической истинной экземы легкой и средней степени тяжести посредством сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») и магнитолазерной терапии в условиях здравницы «Черные воды» (Республика Крым), базирующееся на изучении и компенсации изменений системного профиля цитокинов, локального иммунного статуса и психоэмоциональных показателей.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать клинико-патогенетические особенности хронической истинной экземы путём изучения взаимосвязи системного профиля цитокинов (TNF- α , IL-4, IL-6, IL-13), маркеров локального иммунного ответа (CD68+, CD163+, CD4+, CD8+, CD117+) с клиническими проявлениями заболевания.
2. Провести комплексный анализ показателей психоэмоционального статуса путем оценки уровня стресса, тревоги и депрессии (шкалы PSM-25, HARS, MADRS) и оценки качества жизни (опросники DLQI, Sf-36) у пациентов с ИЭ легкой и средней степени тяжести.
3. Разработать и обосновать патогенетически ориентированный метод санаторно-курортного лечения, включающий сочетанное применение бальнеотерапии (минеральные ванны с водой источника «Аджи-Су») и магнитолазерной терапии, для пациентов с хронической ИЭ лёгкой и средней степени тяжести, оценить его влияние на показатели системного и локального иммунного статуса.
4. Оценить эффективность предложенного комплекса терапии по динамике клинических показателей (индексы EASI, POEM, NRS-Pruritus), выраженности психоэмоциональных расстройств, а также показателей качества жизни, как в ближайшие, так и в отдалённые сроки (через 3 и 12 месяцев).

Научная новизна исследования. Впервые обоснована и реализована патогенетически ориентированная модель санаторно-курортного лечения больных хронической истинной экземой с применением бальнеотерапии (минеральные ванны с водой источника «Аджи-Су») в сочетании с магнитолазерной терапией, направленная на коррекцию системных и локальных иммунных нарушений, устранение психоэмоциональных расстройств и повышение качества жизни пациентов.

Получены новые данные о характере дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при хронической истинной экземе. Установлено, что заболевание сопровождается повышением уровней TNF- α , IL-6, IL-13 и снижением IL-4, а также нарушением баланса клеток врождённого и адаптивного иммунного ответа в коже — с преобладанием CD68+, CD117+ и снижением CD4+ и CD8+.

Впервые показано, что включение магнитолазерной терапии в комплекс санаторно-курортного лечения способствует достоверной нормализации цитокинового профиля, снижению экспрессии локальных маркеров воспаления и достоверному уменьшению тяжести кожного процесса (по шкалам EASI, POEM, NRS-Pruritus), с сохранением положительного эффекта через 3 и 12 месяцев.

Установлена взаимосвязь психоэмоциональных нарушений с клинической активностью экземы, и впервые продемонстрировано, что предложенная терапевтическая модель эффективно снижает уровень тревожно-депрессивных расстройств (по шкалам HARS, MADRS), одновременно повышая показатели качества жизни (DLQI).

Разработаны показания и критерии немедикаментозного лечения в условиях специализированных курортов, что расширяет возможности комплексной реабилитации больных с хронической истинной экземой и повышает долгосрочную эффективность терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы. В настоящем исследовании научно обоснованы механизмы патогенеза хронической истинной экземы с позиции системного и локального иммунного ответа, а также психоэмоциональных факторов. Впервые на комплексной основе доказано, что повышение уровней TNF- α , IL-13, IL-4, а также экспрессии CD163+, CD8+, CD117+ клеток тесно связано с клиническими проявлениями заболевания, выраженностью зуда, частотой рецидивов и снижением качества

жизни. Также впервые показана сопряженность тревожной и депрессивной симптоматики с иммунными нарушениями, что углубляет понимание нейроиммунных взаимодействий при экземе и позволяет обосновать необходимость комплексного подхода в терапии, направленного как на кожные, так и на системные проявления заболевания. Теоретически обоснована патогенетическая модель воздействия сочетанной бальнеотерапии и магнитолазерной терапии как на ключевые цитокины, так и на локальные клеточные звенья иммунитета.

Разработан и апробирован новый, клинически эффективный и безопасный санаторно-курортный комплекс лечения пациентов с хронической истинной экземой лёгкой и средней степени тяжести, включающий ванны с минеральной водой источника «Аджи-Су» в сочетании с магнитолазерной терапией. Доказано, что применение этой методики приводит к снижению индекса EASI, зуда (NRS-Pruritus), увеличению продолжительности ремиссий и снижению числа рецидивов. Методика внедрена в практическое здравоохранение Республики Крым (в том числе в здравницу «Черные воды» и кожно-венерологический диспансер), подтверждена как эффективная в отдалённой перспективе (до 12 месяцев наблюдения). Предложены чёткие показания, противопоказания, критерии включения и исключения, что делает её применимой в стандартизированном виде для повседневной клинической практики.

Методология и методы исследования Проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование. Использовались клинические, лабораторные и статистические методы. Объект исследования – больные с хронической ИЭ легкой и средней степени тяжести, предметобразцы кожи из очагов поражения больных хронической ИЭ. Работа одобрена локальным этическим комитетом ОТКЗ Медицинского института им.С.И. Георгиевского (протокол №10 от 25.05.2024 г.) и соответствует ГОСТ Р 52379-2005, Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая

клиническая практика». Все процедуры, предусмотренные протоколом исследования, проводились после добровольного подписания пациентами информированного согласия.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с хронической истинной экземой вне зависимости от степени тяжести выявляются характерные нарушения системного иммунного ответа, выражающиеся в повышении уровней TNF- α , IL-13 и тенденции к росту IL-4, что сопряжено с тяжестью заболевания, выраженностью кожного зуда и снижением качества жизни.
2. Хроническая истинная экзема сопровождается нарушением локального иммунного статуса кожи, включая достоверное увеличение экспрессии CD68+, CD163+ макрофагов, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов и CD117+ тучных клеток, что прямо связано с клиническими характеристиками заболевания (индексы EASI, POEM), частотой рецидивов и продолжительностью ремиссии.
3. У пациентов с хронической истинной экземой выявляется высокая распространённость психоэмоциональных нарушений, в том числе тревожных и депрессивных симптомов, выраженность которых статистически достоверно коррелирует с тяжестью кожного процесса, показателями цитокинового профиля и клеточного иммунного ответа.
4. Сочетанное применение бальнеотерапии (минеральные ванны с водой источника «Аджи-Су») и магнитолазерной терапии на санаторно-курортном этапе лечения обеспечивает более выраженную и устойчивую компенсацию иммунных нарушений, чем монотерапия, и способствует достоверному улучшению клинических показателей, психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов.
5. Предложенная модель комплексной терапии продемонстрировала безопасность, высокую клиническую эффективность, пролонгированный терапевтический эффект (до 12 месяцев) и может

быть рекомендована для широкого внедрения в стандартные схемы реабилитации пациентов с хронической истинной экземой лёгкой и средней степени тяжести в условиях специализированных санаториев.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация «Эффективность сочетанного применения бальнео- и магнитолазерной терапии в лечении больных с хронической истинной экземой» соответствует паспорту специальности 3.1.23 Дерматовенерология.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов проведенного исследования обосновывается методологически аргументированными принципами выполнения работы, адекватным размером и репрезентативностью выборки пациентов, рандомизированным формированием подгрупп, применением высокоинформативных методов и сертифицированной аппаратуры, основополагающих канонов доказательной медицины. Результаты проведенного исследования представлены в научных рецензируемых изданиях.

В настоящее время предложенная нами методика сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / магнитолазерной терапии для этапа санаторно-курортного лечения пациентов с хронической истинной экземой легкой и средней степени тяжести внедрена в работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Клинический кожно-венерологический диспансер», Государственного автономного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская больница восстановительного лечения «Черные воды», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета на кафедру дерматовенерологии и косметологии; кафедру медицинской реабилитации, спортивной медицины и адаптивной физической культуры.

Материалы диссертационного исследования были представлены на: 91-й международной научно-практической конференции студентов и молодых

ученых «Теоретические и практические аспекты современной медицины» (апрель 2019 г.) ; Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии, (февраль 2020 г.) ; Ежегодных научных чтениях врачей Евпаторийского курорта «АСТА EURATORICA» XXXIII (март 2020 г.); XI Республиканской научно-практической конференции «Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии» (июнь 2021 г.); VII Конференции дерматовенерологов и косметологов Крыма; XXI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (сентябрь 2021 г.); Научно-практической конференции «Медицинская наука Крыма: от истоков к современности» (декабрь 2022 г.);XVI Республиканской научно-практической конференции «Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии» (март 2023 г.), XXII Республиканской научно-практической конференции «Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии» (декабрь 2024 г.), XXV Республиканской научно-практической конференции «Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии» (декабрь 2025г).

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» ОРТКЗ Медицинского института им. С.И. Георгиевского 18 апреля 2024 года, протокол №12.

Публикации по теме диссертационного исследования. Материалы диссертации изложены в 7 научных работах, в том числе – 2 статьи в рецензируемых журналах, входящих в международную систему научного цитирования Scopus, а также 4 статьи в журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 1 патент на изобретение, в которых отражено основное содержание работы.

Личный вклад соискателя. Автор самостоятельно выполнила анализ научной литературы по изучаемому вопросу, изучила степень его разработанности, на основании чего были определены цель и задачи настоящего исследования, а также разработан дизайн. Кроме того, автор самостоятельно осуществляла набор пациентов с хронической истинной экземой легкой и средней степени тяжести, их клиническое обследование,

психологическое тестирование для оценки психоэмоционального статуса и качества жизни; выполняла забор биоптатов пораженной кожи посредством punch-биопсии, лечение (процедуры магнитолазерной терапии); провела статистическую обработку и оценку полученных результатов, сформулировала выводы, научную новизну и рекомендации для практического здравоохранения.

Структура и объем диссертации. Диссертация представлена в виде рукописи; изложена на 230 страницах компьютерного текста, дополнена 13 таблицами и 52 рисунками. Включает введение, обзор литературы, 3 главы собственных исследований, обсуждение представленных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список условных обозначений и список литературы (344 источника, из которых 71 российских и 273 зарубежных авторов).

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные аспекты этиопатофизиологии истинной экземы

Истинная экзема является одной из значимых проблем современной дерматологии. Высокая распространенность данной патологии и связанные с ней серьезные медико-социальные последствия объясняют широкий интерес к исследованиям, рассматривающим основы развития истинной экземы, результаты которых могут способствовать повышению эффективности терапии и реабилитации.

В течение последних десятилетий произошел значительный прогресс в понимании как самой сущности патологии, так и подходов к ее лечению. В свете современных представлений истинная экзема – это мультифакториальное заболевание, в основе которого лежат нейро-иммунно-кожно-эндокринные взаимодействия на клеточно-молекулярном уровне. Несомненная роль в патофизиологии данного заболевания принадлежит генетически детерминированным дефектам барьерных свойств кожи и патологическому характеру функционирования иммунной системы, реализуемым многочисленными триггерными агентами. Участие генетических факторов в патофизиологии истинной экземы подтверждено результатами многочисленных исследований [70, 106, 150, 220, 330]. Исследователи пришли к заключению, что одним из ключевых факторов, обуславливающих нарушение барьерной функции эпидермиса, является генетически опосредованный дефект метаболизма филаггрина (FLG) [216, 220]. Доказано, что две его «нулевые» мутации R501X и 2282del14, преимущественно гомозиготные, сопряжены с повышенным риском более ранней манифестации и тяжелым течением истинной экземы, более длительным персистированием и более частым рецидивированием [216, 224]. Однако патофизиология истинной экземы выходит далеко за рамки мутаций в

гене FLG [171, 253, 330]. Показана связь между предрасположенностью к экземе и полиморфизмом иммунорегуляторных генов, переключающих иммунный ответ в сторону Т-хелперов 2 типа (Th2) [106, 220]. В ряде работ представлен протективный эффект полиморфизма Th2-связанных генов интерлейкина (IL)-4 и IL-13 и их рецепторов (IL-4 Ra и IL-13Ra1) [15, 83, 85], IL-31 и IL-33, сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции 6 (STAT6), тимус-стромального стромального лимфопоэтина (TSLR) и его рецепторов (IL-7R и TSLR), фактора регуляции интерферона (IFN) II типа, Толл-подобного рецептора (TLR) и альфа-гена высокоаффинного рецептора IgE (FcεRI) [106, 194, 220, 331] в развитии истинной экземы. Имеются данные об ассоциации полиморфизма nt565G/A гена IL-6 с истинной экземой [84]. Кроме того, в недавно выполненных исследованиях продемонстрировано, что полиморфизм рецепторов витамина D (VDR) и цитохрома P450 семейства 27 (CYP27A1) связан с тяжестью истинной экземы [72, 88, 223]. Появляется все больше свидетельств того, что воздействие окружающей среды посредством модификации ДНК и посттранскрипционной модуляции микро-РНК вызывает эпигенетические изменения экспрессии генов и может привести к манифестации заболевания [106, 150]. В исследовании Ziyab A. H. et al. [146] сообщается, что метилирование ДНК в составе CpG-динуклеотиде FLG ассоциируется с повышенным риском развития экземы. Более того, гипометилирование промоторов TSLR и FcεRIγ способствует сверхэкспрессии генов у пациентов с истинной экземой [106].

Реализация генетической предрасположенности к истинной экземе осуществляется под влиянием целого ряда триггерных агентов эндогенного и экзогенного характера. Прежде всего, это биологические (пыльца, сок растений) и химические агенты (косметические и моющие средства, смолы), лекарственные аллергены [47, 167]. Значимую роль играют инфекции бактериального, грибкового и вирусного генеза, природно-антропогенные факторы и климатические воздействия. Также инициации истинной экземы могут способствовать различные желудочно-кишечные заболевания,

патология гепатобилиарной системы, поджелудочной железы, очаги хронической инфекции [55, 309, 341].

В настоящее время исследования в аспекте патофизиологии истинной экземы разворачиваются вокруг двух моделей – «наружу» [274] и «наизнанку» [157].

В основе модели «наружу» лежит первичное нарушение эпидермального барьера кожи, приводящее к транскутанному проникновению экзогенных аллергенов с последующим индуцированием каскада реакций системного иммунно-воспалительного ответа [177, 305]. Несостоятельность барьерной функции кожи обусловлена количественными и качественными структурными изменениями медиаторов межклеточного матрикса, секретируемых корнеоцитами. Ведущая роль, в регуляции которых принадлежит метаболизму FLG, состоятельности рогового конверта, корнеодесмосомам, липидному барьеру и процессам десквамации кератиноцитов.

Ключевую роль в обеспечении барьерной функции кожи отводят многофункциональному эпидермальному белку FLG. Мономеры FLG образуются вследствие дефосфорилирования и протеолитического расщепления высокофосфорилированного гистидин-богатого белка про-FLG, представляющего собой базовый компонент кератогиалиновых гранул зернистого слоя эпидермиса [115]. В процессе созревания FLG расщепляется протеазами CAPI/Press8 SASPase/ASPRV1 с высвобождением составляющих его аминокислот, включая глутамин, аргинин, гистидин, из которых в последующем образуются урокановая и пирролидинкарбоновая кислоты. Урокановая кислота протектирует кислую pH кожи, является значимым УФ-поглощающим хромофором, а также существенно лимитирует активацию дендритных клеток и интенсифицирует их возможность активизировать T-регуляторные лимфоциты. Пирролидинкарбоновая кислота считается базовой составляющей натурального увлажняющего фактора (NMF), способствующего поддержанию

гидратации эпидермиса [289]. Полноценная барьерная функция рогового слоя обеспечивается также белкового-липидным конвертом ороговевших клеток. Структура конверта представлена такими протеинами, как инволюкрин и энвоплакин [305], прошитые между собой трансглутаминазами-1 и 5 [305] и обогащенными пролином пептидами – пролином, десмоплакином и периплакином. Известно, что инволюкрин выполняет функцию каркаса, а энвоплакин и периплакин обеспечивают прочные межклеточные контакты. Обогащенные пролином пептиды итерационно прошиваются трансглутаминазами с инволюкриновой основой, консолидируя барьерный базис [305]. Клетки рогового слоя группируются между собой посредством корнеодесмосом, образованию которых способствуют десмоколлины и белки семейства армадилльо. Взаимодействие между последним обуславливает организацию межклеточных связей, которые основательно соединяются плакинами с роговым конвертом и кератином корнеоцитов.

Имманентным компонентом эпидермального барьера являются высокоспециализированные межклеточные липиды, синтезирующиеся в ламелярных тельцах [162]. Эпидермальные липиды представлены преимущественно церамидами, холестеролом и свободными жирными кислотами. Межклеточная жидкость рогового слоя кожи содержит более 300 фракций церамидов, наиболее значимым среди которых является омега-гидроксицерамид. Связываясь с инволюкрином, данный церамид образует липидный пласт, покрывающий кератиноциты. Финальной стадией процесса кератинизации эпидермиса является десквамация клеток рогового слоя, координацию которого осуществляют протеолитические калликреин-подобные пептидазы – KLK5, KLK7 и KLK14 [305]. В свою очередь, интенсивность данных пептидаз жестко контролируется семейством ингибиторов, инкорпорирующих лимфоэпителиальный ингибитор Kazal-type и ингибитор сериновых протеаз Kazal-type-5 [305]. Дефицит уроканиновой кислоты, обусловленный нарушением метаболизма FLG, способствует повышению pH рогового слоя и чрезмерной активизации KLK. В результате

чего происходит не только избыточная десквамация корнеоцитов, но и подавление экскреции липидов ламеллярных телец, обусловленное воздействием на PAR-2 рецепторы кератиноцитов и активацией проформ IL-1 α и IL-1 β , аккумулированных в цитозоле кератиноцитов [305]. Холестерол может сорбироваться базальными кератиноцитами базального слоя эпидермиса из сосудов микроциркуляторного русла, однако преимущественная его часть синтезируется из ацетата холестерина в кератиноцитах. Доказано, что синтез холестерина интенсифицируется при нарушении барьерной функции эпидермиса [134]. В эпидермисе обнаруживаются свободные жирные кислоты, в частности, пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, линолевая и жирные кислоты, сопряженные с триглицеридами, керамидами, гликосилкерамидами и фосфолипидами, метаболизм которых координируется рядом ферментов – ацетил-коферментом-А-кокарбоксилазой, синтетазой жирных кислот и прочих [54]. Несостоятельность эпидермальной барьерной функции кожи инициирует продукцию мРНК и стимуляцию вышеуказанных ферментов, что обуславливает запуск синтеза жирных кислот *de novo*. Изменения количества и фракций эпидермальных липидов способствуют инверсии процессов кератинизации, трансэпидермальной потере воды и повышению проницаемости кожи [19, 41, 162, 262].

Исследования последних лет убедительно доказывают, что нарушение эпидермальной барьерной функции кожи играет значимую роль в патофизиологии истинной экземы [44, 54, 342]. В частности, в работе Mizawa M. et al. [305] показано, что несостоятельность защитно-барьерной функции эпидермиса обуславливает интенсификацию абсорбции экзогенных антигенов на коже и их пенетрацию в эпидермис с последующим возникновением первичной сенсibilизации.

Итерационная экспозиция приводит к формированию комплекса антигена с рецепторами дендритных клеток с дальнейшим развитием реактинового типа аллергической реакции, характеризующейся

высвобождением активированными базофилами и тучными клетками различных медиаторов воспаления и IgE. В исследовании Hanifin J. M et al. [189] IgE сенсibilизация отмечена у 80% пациентов с истинной экземой. Кроме того, контактирование с клетками Лангерганса запускает процесс дифференцировки Th2-клеток и продуцирование цитокинов, мобилизирующих аксессуарные лимфоциты в очаге воспаления [305]. В свою очередь, цитокины, ингибируя дифференцировку кератиноцитов, обуславливают нарушение эпидермального барьера, тем самым замыкая порочный круг. Дисфункция терминальной дифференцировки кератиноцитов обуславливает дефицит барьерных белков и лимитирование экспрессии эпидермальных антимикробных пептидов [305], тем самым приводя к неуправляемой колонизации кожи *Staphylococcus aureus* и поддержанию воспалительного процесса [305].

Представленная модель патофизиологии истинной экземы «наизнанку» базируется на генетической дисфункциональности иммунной системы организма, ведущая роль в которой отводится поляризации Th1/Th2-цитокинового профиля в сторону Th2, сопровождающегося повышенной секрецией IgE [89]. Недавние исследования расширили представление о ключевых участниках противовоспалительного иммунного ответа при истинной экземе, доказав патофизиологическую роль других иммунных субпопуляций, таких как Th17 [151], Th22 [273], T-регуляторных клеток (Treg) [171] и клеток Th9 [300]. Кроме того, имеются убедительные данные о значимой роли Th1-клеток в поддержании хронического воспаления при истинной экземе [143]. Компоненты врожденной иммунной системы вносят значительный вклад в развитие кожного воспалительного процесса при истинной экземе, при этом ключевая роль принадлежит противовоспалительным цитокинам IL-4 [312] и IL-13 [176]. IL-4 представляет собой гликозилированный цитокин I типа, продуцируемый активированными клетками Th2, базофилами, тучными клетками, цитотоксическими T-лимфоцитами (CTL), эозинофилами и взаимодействует с разнообразными

типами клеток, в частности, с Т-естественными киллерами (NK-Т-клетками), γ/δ -Т-клетками, врожденными лимфоидными клетками (ILC2), эозинофилами, тучными клетками, базофилами, нейтрофилами [259, 308]. IL-4 инспирирует передачу сигналов в клетку посредством двух мембранных рецепторных комплексов: рецептор типа I, состоящий из цепи IL-4R α и общей γ /субъединицы IL-2R γ , экспрессируемый гемопоэтическими клетками и рецептор типа II, состоящий из IL-4R α и субъединицы IL-13R α 1, экспрессируется негематопоэтическими клетками [221, 270]. В то время как рецептор типа I связывается с IL-4 с высокой специфичностью, рецептор типа II может быть активирован как IL-4, так и IL-13 [221, 259, 270]. Эффект IL-4 реализуется путем запуска сигнального пути, опосредованного активацией рецепторов для цитокинов [247]. IL-4 оказывает влияние как на иммунные, так и на неиммунные клетки, определяя ряд этапов патогенного каскада при истинной экземе. В компартменте Т-клеток IL-4 определяет дальнейший путь дифференцировки наивных CD4⁺-клеток в клетки Th2 и индуцирует развитие клеток CTL и ILC2 [197, 206]. Кроме того, IL-4 является ведущим фактором регулирования пролиферативного ответа В-лимфоцитов и изотипической коммутации иммуноглобулинов в них, инициируя экспрессию IgE [337]. IL-4, увеличивая продукцию IL-10, блокирует продукцию IL-12, костимулирующих молекул, экспрессию антигенов МНС II на дендритных клетках, тем самым способствуя дифференцировке наивных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток к Th2 [315]. Описаны свойства IL-4 усиливать миграцию Th2-хелперов CCR4⁺ в кожу, индуцируя экспрессию CCR4-связывающих хемокинов, таких как CCL22, CCL5, CCL17, CCL2 в моноцитах и дендритных клетках [138, 160]. IL-4 также стимулирует экспрессию CCL26 (эотаксина-3) в кератиноцитах, который является ключевым хемокином для хемотаксиса эозинофилов и, аналогичным образом, инициирует в фибробластах экспрессию CCL11 (эотаксина-1), другого важного цитокина для привлечения эозинофилов [122, 141]. Моделирование на мышах позволило подтвердить ключевую роль IL-4 в патогенезе истинной экземы, подчеркнув его способность вызывать все

особенности гистопатологических проявлений истинной экземы [229, 292]. Помимо воздействия на иммунные клетки, IL-4 также влияет на дифференцировку кератиноцитов и активацию врожденного иммунитета. Стимуляция выработки IL-4 *in vitro* изменяет раннюю и терминальную дифференцировку кератиноцитов, подавляя экспрессию как белков дифференцировки терминальных кератиноцитов (например, FLG, лорикрина, инволюкрина), так и генов, связанных с дифференцировкой кератиноцитов на ранних стадиях (например, кератина (Krt)1, Krt5, Krt10, Krt14, десмоглеин (Dsg)1 α и Dsg1) [136, 233]. Кроме того, в модели *in vitro* показано, что IL-4 способен изменять содержание внеклеточных липидов в структуре рогового слоя [159]. IL-4 ослабляет продукцию антимикробных пептидов, подавляя повышенную регуляцию бета-дефензина (HBD)-2 и HBD-3, LCN2 и LL-37, подавляет выработку AMP кератиноцитами, стимулированную IL-17 [93, 119, 135, 170, 317]. Отмечается, что IL-4 способствует активации выработки фибробластами коллагена, фибронектина и фибриногена, выступающих в качестве молекул адгезии для *Staphylococcus aureus* [214, 271]. Таким образом, IL-4 способствует нарушению барьерной функции кожи и повышенной восприимчивости к бактериальным инфекциям. Отмечается, что IL-4 прямо и опосредованно стимулирует развитие зуда. Действительно, *in vitro* IL-4 способен напрямую активировать сенсорные нейроны, отвечающие за зуд, а у мышей внутрикожные инъекции IL-4 вызвали усиление и ускорение цикла «зуд-царапина» [205, 298]. С помощью чувствительного нейрон-специфического генетического удаления IL-4R α было показано, что хронический зуд зависит от нейрональной сигнализации IL-4R α и киназы Janus 1 [205]. IL-4 значительно усиливает расчесывание при низких дозах известных плуригенов, в частности, гистамина [205]. Непрямые эффекты IL-4 в усилении сигнала зуда могут быть также связаны с его способностью усиливать взаимодействие между IL-31, являющегося ключевым цитокином, вызывающим зуд, и его рецептором (IL-31R α), а также увеличивать экспрессию рецептора IL-31 в дендритных клетках костного мозга [183].

Наконец, IL-4 параллельно с фактором, стимулирующим колонии гранулоцитов/макрофагов, поддерживает дифференцировку моноцитов в дендритные клетки, которые в значительном количестве присутствуют в пораженной коже при истинной экземе и активно способствуют поддержанию активации Т-клеток в коже [99]. Существенная роль IL-4 в развитии экземы также подтверждается достаточно высокой эффективностью применения антагониста рецептора IL-4 [153]. IL-4 связывается не только с рецепторами IL-4, но и с рецепторами IL-13.

Важно отметить, что результаты ранее выполненных работ свидетельствовали о ключевой роли IL-4 в патофизиологии истинной экземы [229, 292]. Однако в более поздних исследованиях это предположение не подтвердилось [105, 137]. Была обнаружена разница между продукцией IL-4 и IL-13 в биоптатах пораженной кожи пациентов с истинной экземой с доказательствами гиперсекреции IL-13 и почти неопределяемой секреции IL-4 [91, 291], что, по мнению Tsoi L. C. et al. [91], свидетельствует о более значимой роли IL-13 в патофизиологии истинной экземы. IL-13 представляет собой плеiotропный цитокин, преимущественно продуцируемый клетками Th2 и ILC2, в меньшей степени – активированными тучными клетками, базофилами, эозинофилами, NK-Т-клетками, макрофагами, дендритными клетками и моноцитами [74, 191] и обладающий биологической активностью, в значительной степени схожей с активностью IL-4. Свободный IL-13 связывается с $\alpha 1$ -субъединицей рецептора IL-13 (IL-13R $\alpha 1$) на поверхности всех клеток, но преимущественно на моноцитах и В-клетках. В каскадной реакции этот аффинитет связывания способствует привлечению IL-4R α . Вовлеченность в сигнализацию этих рецепторов, вызывая посредством димеризации активацию янус-киназы 1 (JAK1) и тирозинкиназы 2 (TYK2), приводит к фосфорилированию STAT6, транскрипционного фактора, способствующих дифференцировке Th2-клеток и индукции синтеза IgE [182, 248, 304]. Кроме того, IL-13 обладает высокой аффинностью к $\alpha 2$ -субъединицей рецептора IL-13 (IL-13R $\alpha 2$). Последняя существует в

мембранной и растворимой формах, препятствует проведению сигнала в клетку, а связываясь с IL-13, блокирует его активность, являясь своеобразной «ловушкой» [338]. Недавние исследования показали, что повышенный уровень секреции хрящевого гликопротеина 39 (YKL-40/CHI3L1), характерный для пациентов с истинной экземой, может активировать IL-13R α^2 и через ось IL-13R α^2 – TMEM219 способствует продукции трансформирующего фактора роста β , отложению коллагена и ремоделированию фиброзной ткани [127]. Гиперсекреция IL-13 ингибирует продуцирование ключевых белков эпидермального барьера, среди которых инволюкрин, лорикрин, противомикробный белок HBD-2, что приводит к дефекту эпителиального барьера [91, 105, 136, 233, 235]. Снижая секрецию антимикробных пептидов, гиперпродукция IL-13 при истинной экземе обуславливает повышенную восприимчивость к кожным инфекциям [135]. В то же время IL-13 инициирует появление кожного зуда, поскольку сенсibiliзирует сенсорные нейроны, отвечающие за зуд [228]. Исследования биоптатов кожи пациентов с истинной экземой показали гиперсекрецию IL-13 в поврежденной [226] и неповрежденной коже [78] в сравнении со здоровыми людьми. Кроме того, тяжесть истинной экземы напрямую связана с повышенным уровнем IL-13 [133, 291], в то время как снижение его концентрации коррелирует с улучшением клинического исхода [78].

Хроническая фаза воспалительного процесса характеризуется дифференцировкой лимфоцитов как в Th2, так и в Th1-типы с преобладанием последнего, в результате чего интенсифицируется секреция IFN γ и IL-12, направленная на нивелирование внутриклеточных патогенов и ослабление гуморального иммунного ответа. Кроме того, Th1-клетки протектируют гиперпродукцию мультифункционального плейотропного провоспалительного цитокина IL-6, вклад которого в местные и системные иммунологические нарушения, наблюдаемые при истинной экземе, неоспорим [213]. Исследования *in vitro* показали, что IL-6 секретируется различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, включая

активированные Т-лимфоциты [284], моноциты [142], фибробласты [246], эндотелиальные и эпителиальные клетки [98], кератиноциты [196]. Базисный эффект ИЛ-6 обусловлен его участием в активации белков острой фазы [213], модуляции В-клеток с последующей индукцией синтеза Ig [213] и в усилении пролиферации Т-клеток [96, 97]. ИЛ-6 инспирирует передачу сигналов в клетку посредством двух рецепторных комплексов: мембраносвязанного (ИЛ-6-R) и растворимого sIL-6R. В свою очередь, комплексы ИЛ-6/ИЛ-6R/трансмембранный белок gp130 способствуют фосфорилированию JAK и активации STAT 1 [198]. При этом специфическая роль ИЛ-6 сопряжена с возможностью инициировать гены-мишени, участвующие в регуляции клеточного цикла [35]. Имеются результаты многочисленных исследований, в которых сообщается о повышенной продукции ИЛ-6 Т-клетками периферической крови при различных системных иммуно-воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит [166] и системная красная волчанка [272]. В исследовании Adelman D. C. et al. [155] показано, что сыворотка крови пациентов с общим переменным иммунодефицитом характеризуется повышенным содержанием ИЛ-6. Наряду с этим высокий уровень ИЛ-6 был обнаружен в серозной жидкости везикул и кератиноцитах у пациентов с хроническим псориазом [208]. Имеются сообщения о том, что гиперпродукция ИЛ-6 может приводить к хронизации процесса при истинной экземе. Однако в настоящее время представлены результаты единичных исследований, подтверждающих данное суждение. Toshitani A. et al. [209] в исследовании *in vitro* посредством ELISpot анализа установили, что выделенные субпопуляции Т-клеток из периферической крови пациентов с истинной экземой секретируют более высокие уровни ИЛ-6 по сравнению с субпопуляциями Т-клеток пациентов с хроническим псориазом и здоровых лиц. При этом авторами отмечено, что высокоочищенные Т-клетки (<2% моноцитов) пациентов с истинной экземой продуцируют высокие уровни ИЛ-6 без добавления специфических экзогенных антигенов или митогенов. В исследовании *invitro* Ilves T. et al. [207] с использованием ферментно-

иммуногистохимического анализа 17 биоптатов кожи пациентов с истинной экземой было показано статистически значимо более высокое содержание IL-6 в моноцитах пораженной кожи по сравнению со здоровой ($62 \pm 15\%$ против $56 \pm 12\%$, $p=0,047$).

Вышеизложенное доказывает, что тесное взаимодействие между дисфункцией эпидермального барьера и иммунной дисрегуляцией является осевым фактором в патофизиологии истинной экземы. Учитывая значимость цитокин-опосредованных векторов в этих взаимодействиях, дальнейшее изучение показателей про- и противовоспалительных цитокинов, а именно, IL-6, IL-4 и IL-13, как биомаркеров эффективности терапии, является высоко актуальным. Потенциал подобных исследований заключается в возможности расширить представления о патофизиологии истинной экземы и открыть новые терапевтические возможности.

1.2 Психоэмоциональные расстройства при истинной экземе: дискуссионные и очевидные аспекты проблемы

Психоэмоциональные расстройства (ПЭР) при истинной экземе считаются одними из наиболее распространенных, тягостно субъективно переносимых и дезадаптирующих состояний. Серьезным аспектом последствий ПЭР является существенное отягощение заболевания, модификация клинического ответа на лечение и снижение эффективности реабилитационных мероприятий [93, 282, 306.]. Кроме того, ПЭР у таких пациентов является базовой причиной снижения КЖ и социального функционирования пациентов [4, 82], увеличения расходов на здравоохранение [303]. Несмотря на вышесказанное, ПЭР у пациентов с истинной экземой зачастую не распознаются, вследствие чего лишь немногие из них получают адекватную медицинскую помощь.

Результаты многочисленных исследований указывают на значительную коморбидность ПЭР и истинной экземы, однако данные о их

распространенности существенно различаются. Это может быть связано с неоднородностью изучаемых групп, использованием различных методологических подходов и диагностических критериев ПЭР. Так, по данным систематического обзора и метаанализа 106 кросс-секционных и когортных исследований, посвященных изучению взаимосвязи между истинной экземой и ПЭР [82], распространенность ПЭР составила 19,2%. Cheng B. T. et al. [126], обследовав выборку из 436 918 взрослых США с помощью шкалы оценки здоровья (PHQ-2) и шкалы психологического дистресса Кесслера показали, что распространенность ПЭР при истинной экземе составляет 44,3%. В исследовании Amorim-Gaudencio C. et al. [77] с участием 100 госпитализированных пациентов с истинной экземой было отмечено наличие коморбинности ПЭР при истинной экземе в 71,4% случаев, согласно данным шкалы депрессии Гамильтона. Отечественные авторы Сухарева А. В. и соавт. [7], основываясь на собственном многолетнем клиническом опыте, представили доказательные данные, согласно которым ПЭР регистрируются у 93% пациентов с истинной экземой. Важно отметить, что несмотря на значительное варьирование показателей, результаты представленных исследований в высокой степени согласуются с тем, что распространенность ПЭР при истинной экземе значительно выше показателя популяции здоровых лиц (14,1–21,9%).

Литературные данные свидетельствуют о превалировании в структуре ПЭР у пациентов с истинной экземой расстройств тревожного – 10–30% и депрессивного спектра – 59–77% [69]. Из приведенных выше результатов очевидно, что проведение рутинного скрининга ПЭР тревожно-депрессивного спектра является крайне важным для полноценного ведения пациентов с истинной экземой. Вместе с тем необходимо отметить, что преимущественное число работ посвящены лишь сравнению распространенности ПЭР среди пациентов с истинной экземой и здоровых лиц [276, 278]. В то время как основные синдромальные кластеры ПЭР, патогномоничные для истинной

экземы, остаются практически неисследованными, что является необходимым для оптимизации лечебно-реабилитационных мероприятий (ЛРМ).

Гендерные различия ПЭР у пациентов с истинной экземой – достаточно актуальный вопрос, изучавшийся многими исследователями. По результатам проспективного когортного исследования Mina S. et al. [178] с участием 81 пациента (36 мужчин и 45 женщин) в возрастном цензе 10–74 лет, частота встречаемости тревожно-депрессивных расстройств значимо выше у женщин по сравнению с мужчинами. Но при сравнении их выраженности по опроснику состояния здоровья (PHQ-9) и шкалы скрининга генерализованного тревожного расстройства (GAD-7) авторами не было обнаружено гендерных различий в отношении тяжести тревожных расстройств (V Крамера=0,267; $p=0,12$). Указанные результаты согласуются с данными исследования Amorim-Gaudêncio C. et al. [77], в котором изучали возможную связь пола с развитием ПЭР у пациентов с истинной экземой с использованием квантифицированной оценочной шкалы депрессии Гамильтона (HAD). Выборка включала 117 пациентов (63 мужчины и 54 женщины) в возрастном диапазоне от 18 до 60 лет с продолжительностью заболевания более 4 месяцев. В ходе выполненного исследования депрессивные расстройства установлены у 53,3% женщин и у 40,7% мужчин.

Несмотря на то, что факт связи между возрастом и спецификой ПЭР при истинной экземе доказан, данные противоречивы. Имеются сведения, согласно которым наиболее высокий показатель распространенности депрессивных расстройств наблюдается среди пациентов в возрастном диапазоне от 41 до 50 лет – 42,8% [227]. Hussain S. et al. [140] сообщили, что частота тревожных и депрессивных расстройств значимо выше среди пациентов в возрасте от 40 до 59 лет. Напротив, в исследовании Picardi A. et al. выявлено, что пациенты молодого возраста более склонны к развитию ПЭР, чем пациенты старшего возраста [277]. Mina S. et al. [178] продемонстрировали отсутствие гендерных различий в распространенности тревожно-депрессивных расстройств. При этом авторами было обнаружено, что у

женщин возраст положительно коррелировал с выраженностью тревоги по шкале GAD-7 ($r=0,45$; $p=0,002$). Необходимо проведение дальнейших исследований для объяснения роли возрастного фактора в формировании особенностей тревожно-депрессивных расстройств.

Патофизиология ПЭР при истинной экземе многофакторна, их причинно-следственные связи продолжают изучаться. Однако уже сегодня многие мировые ученые сходятся во мнении, что как ПЭС, так и истинная экзема имеют ряд общих механизмов этиопатогенеза. Одним из подтверждений существенности этого направления исследований служат доказательные данные метаанализа, охватывающего более 24 млн. рефератов PubMed и более 3,5 млн полнотекстовых статей Elsevier [168] об общей генетической предрасположенности к ПЭР и истинной экземе. Yang T. et al. [168] было отмечено, что оба заболевания имеют идентичный генетический бэкграунд, являющийся фактором риска развития ПЭР и истинной экземы, а именно, изменениями экспрессии трех генов: гена, отвечающего за синтез кортикотропного релизинг-фактора (CRH), гена, кодирующего натриуретический белок В (NPPВ) и гена, кодирующего белки семейства костных морфогенетических протеинов (BMP7).

В качестве важнейшего патофизиологического компонента коморбидности ПЭС и истинной экземы рассматривается вовлеченность воспалительных механизмов [149, 210, 234]. В ряде клинико-биологических исследований установлено повышение уровня провоспалительных цитокинов – IL-1 и IL-6, фактора некроза опухоли (TNF- α) и интерферон гамма в крови пациентов с ПЭР [286]. Синтезирующиеся цитокины посредством гиперактивации кортиколиберинового проводящего пути нарушают метаболизм серотонина, что является патогенетическим фактором развития ПЭС. Следовательно, характерная для истинной экземы чрезмерная секреция IL-1, IL-6 и TNF- α может способствовать риску развития ПЭС [263]. В этом контексте существенны данные Yarlalagadda A. et al. [343], согласно которым провоспалительные цитокины при атопической реакции способны проникать

через гематоэнцефалический барьер и активизировать аномальные механизмы с участием некоторых специфических нейронных цепей, связанных с эмоциональной модуляцией [287]. Ishiujі Y. et al. [145] обнаружили, что у пациентов с истинной экземой наблюдается двусторонняя активация передней поясной, задней поясной и дорсолатеральной префронтальной коры головного мозга. Нарушение функции последней связано с уязвимостью развития ПЭС в более позднем возрасте. Также общее звено в патогенезе обоих заболеваний – сдвиг Th1/Th2-цитокинового профиля в сторону Th2-реакций, а именно, повышенный уровень IL-4 и IL-13 [306, 316]. Это обуславливает интерес к оценке роли показателей IL-4 и IL-13 в развитии ПЭР при истинной экземе.

В качестве потенциальных предикторов, определяющих риск развития ПЭР у пациентов с истинной экземой, рассматриваются клинические характеристики заболевания, психологические и социальные факторы. В клиническом аспекте симптоматика истинной экземы, а именно, хронический зуд играет ключевую роль в развитии ПЭР [218]. Негативное влияние зуда на психологическое состояние пациентов было продемонстрировано в многочисленных исследованиях. Например, Globe D. et al. [181] сообщили, что среди дерматологических стационарных пациентов с зудом в качестве основного симптома 70% имеют психическую патологию и 62% показано психофармакотерапевтическое или психотерапевтическое лечение. В другом исследовании при скрининге психоэмоционального статуса дерматологических амбулаторных пациентов с зудом у одной третьей пациентов были выявлены коморбидные ПЭР [283]. Связующим звеном между зудом и ПЭР при истинной экземе считается инсомния и возникающий вследствие нее феномен прогрессирующей усталости [217, 218, 338]. Установлен факт положительной корреляции между интенсивностью зуда, выраженностью инсомнических расстройств и ПЭР, отрицательной – с копинг-поведением и КЖ у пациентов с истинной экземой [328].

Рассматривая потенциальные факторы риска ПЭР у пациентов с истинной экземой, нельзя забывать о значимой роли социальных аспектов.

Показано, что 85% пациентов дерматологического профиля называют социальные последствия заболевания как основные тревожащие их симптомы [24, 102]. Существенный вклад в развитие ПЭР вносит низкая социальная поддержка [132]. Кроме того, негативное отношение окружающих к выраженным изменениям внешнего облика пациентов и смущение последних вследствие имеющегося косметического дефекта приводит к социальной стигме и социальной изоляции [268], и, как следствие, к значительному снижению уровня социального функционирования. При обследовании 2579 амбулаторных дерматологических пациентов было обнаружено, что трудности в повседневной деятельности и социальных интеракциях являются более значимыми предикторами ПЭР, чем «объективная» степень тяжести заболевания [277].

Таким образом несмотря на то, что проблеме ПЭР тревожно-депрессивного спектра при истинной экземе посвящены многие основополагающие работы, полученные результаты имеют противоречивый характер. Открытыми остаются аспекты, касающиеся распространенности, гендерных и возрастных особенностей ПЭР тревожно-депрессивного спектра, характера их взаимосвязи с основными клинико-лабораторными характеристиками заболевания, вкладе в снижение КЖ, что может оказаться полезным для повышения эффективности проводимой терапии.

1.3 Современная концепция санаторно-курортного лечения пациентов с истинной экземой

Проблема терапии и реабилитации пациентов с истинной экземой до настоящего времени не решена и продолжает оставаться актуальной. Несмотря на внедрение в дерматологическую практику новых методов и широкого арсенала фармакотерапевтических средств, значительная часть из них не обладает надлежащей эффективностью. Кроме того, долгосрочное систематическое применение комбинации нескольких препаратов в

конstellации с наружной терапией зачастую обуславливает развитие сочетанной резистентности и формирование поливалентной медикаментозной сенсibilизации, осложненной различными токсико-аллергическими реакциями [25]. В связи с этим поиск новых рациональных путей повышения эффективности ЛРМ пациентов с истинной экземой является одной из ключевых задач современной дерматологии. Перспективным направлением в этом аспекте считается санаторно-курортное лечение (СКЛ), базирующееся на комплексном применении природных и преформированных лечебных физических факторов. Правомочность данного утверждения подтверждена значительным пулом научных публикаций отечественных и зарубежных авторов [3, 56, 65]. Неопровержимыми преимуществами СКЛ признаны следующие: изменение окружающей среды пациента, обуславливающее лимитирование негативного воздействия потенциальных аллергенов и раздражителей; максимально возможное исключение фармакологической терапии посредством применения соответствующих немедикаментозных климатических и физических методов, и, как следствие, минимизация риска развития побочных эффектов и осложнений; позитивное влияние на психоэмоциональный статус пациента; возможность оптимизации и реализации полноценного комплекса ЛРМ; краткосрочность воздействия. Установлено, что СКЛ способствует сокращению нетрудоспособных дней в 2 – 3 раза, потребности в госпитализации – в 2,4 раза, снижению расходов на лечение пациентов в поликлинических и стационарных условиях в 2,6–3 раза [16].

Теоретической предпосылкой применения природных лечебных физических факторов в структуре ЛРМ пациентов с истинной экземой является системный характер их воздействия на организм, процессы саногенеза и адаптационно-приспособительные механизмы. Многолетний клинический опыт дерматологов на курортах Крыма свидетельствует, что использование природных факторов способствует нивелированию клинических проявлений истинной экземы, смягчению течения заболевания,

превенции развития рецидива, а в ряде случаев позволяет достичь стойкого выздоровления [11].

Бальнеотерапия, будучи неотъемлемым компонентом СКЛ, на современном этапе рассматривается как патогенетически обоснованный метод терапии и реабилитации пациентов с истинной экземой. Ведущими бальнеотерапевтическими факторами признаны хлоридные натриевые, сероводородные, радоновые, азотно-кремнистые и йодобромистые минеральные воды. Позитивный эффект бальнеотерапии доказан многочисленными исследователями. Мы бы хотели остановиться на результатах нескольких основных работ в данной области. В рандомизированном контролируемом исследовании эффективности бальнеотерапии водой Мертвого моря 1408 пациентов с истинной экземой показано, что через 4 недели клиническое выздоровление отмечалось у 89%, а через 6 недель – у 97% пациентов [187]. В клиническом исследовании Bordat P. et al. [152] эффективности бальнеотерапии термальными кремнистыми гидрокарбонатными водами Авен-ле-Бен в отношении тяжести дерматологического статуса 829 пациентов с истинной экземой продемонстрировано, что через 18 недель у пациентов наблюдалось статистически значимое снижение Индекса тяжести и площади поражения при экземе (EASI) с 30,4 до 14,35 баллов. Более того, после суммирования катамнестических данных за 9 месяцев, исследователями были установлены значимые различия между показателями EASI, зафиксированными спустя 3,6 и 9 месяцев после завершения курса бальнеотерапии и исходным значением. В исследовании Dikova A. J. A. et al. [144] показано, что применение 3-х недельной бальнеотерапии термальными бикарбонатно-кальциевыми водами с высоким содержанием кремния и селена Ла Рош-Позе у 100 пациентов с истинной экземой способствовало улучшению показателей EASI и индекса КЖ по результатам опросника «Дерматологический Индекс КЖ», снижению выраженности зуда и ксероза. Кроме того, исследователи подчеркнули, что достигнутые позитивные изменения сохранялись длительно – на протяжении

6 месяцев. В рандомизированном контролируемом исследовании Proksch E. et al. [100] эффективности 6-недельной бальнеотерапии разведенной водой Мертвого моря с участием 30 пациентов с истинной экземой было установлено улучшение барьерных функций кожи – значение трансэпидермальной потери воды снизилось (-19%, $p < 0,05$) и не отличалось от показателя здоровых лиц. Кроме того, через 6 недель лечения у пациентов отмечалось значительное увлажнение кожи (+14%, $p < 0,05$), уменьшение ее шероховатости (-40%, $p < 0,05$) и покраснения. В проспективном когортном исследовании клинической эффективности бальнеотерапии Тумнинскими минеральными водами 33 пациентов с истинной экземой показано, что через 10–14 дней EASI статистически значимо снизилась выраженность эритемы, инфильтрации, мокнутия, шелушения. Кроме того, отмечалось статистически значимое снижение уровня С-реактивного белка – с $0,4 \pm 0,07$ до $0,1 \pm 0,06$ усл. ед. Клиническое выздоровление зафиксировано у 14,3%, значительное улучшение у 29,5% и улучшение – у 42,9% пациентов. Эффективность бальнеотерапии достигла 92,4% [36].

В Крыму ведущим бальнеологическим центром признан курорт «Черные воды», важнейшим рекреационным природным ресурсом которого является источник минерализованной воды «Аджи-Су». Источник каптирован. Дебит вод источника составляет 1,6 л/сек. Вода «Аджи-Су» маломинерализованная (с минерализацией 4,4 г/л), хлоридного кальциево-натриевого состава с повышенным содержанием кремниевой и борной кислот, йода и органических соединений (табл. 1.1), слабощелочной реакции среды, по температуре относящаяся к группе холодных вод ($< 20^\circ\text{C}$). Ввиду своего исключительного химического состава и содержания биологически активных компонентов вода «Аджи-Су» обладает уникальными лечебными свойствами и не имеет аналогов в мировой практике [22, 43].

Таблица 1.1 – Химический состав минерализованной воды «Аджи-Су»

Название элемента	Среднее значение	Название элемента	Среднее значение
Хлор, мг/л	1729,0	Магний, мг/л	4,48
Гидрокарбонат, мг/л	204,41	Бор, мг/л	4,59
Угольный снгидрид, мг/л	25,72	Фтор, мг/л	0,528
Сероводород, мг/л	24,98	Йод, мг/л	1,31
Ртуть, мг/л	484,30	Бром, мг/л	4,068
Натрий, мг/л	688,16	Радон, н/кюри	6,19
Калий, мг/л	8,58	Сульфат, мг/л	50,53
Литий, мг/л	0,2671	Алюминий, мг/л	0,25
Рубидий, мг/л	0,0233	Марганец, мг/л	0,014
Стронций, мг/л	6,15	Гелий, мг/л	1680,32
Кальций, мг/л	380,17	Железо, мг/л	0,014

Содержащиеся в воде «Аджи-Су» ионы хлора и натрия посредством термического и химического раздражения кожи способствуют экскреции биологически активных соединений и трансмиттеров с последующей интенсификацией метаболических реакций и процессов пролиферации. Ведущим звеном в первичном механизме лечебного эффекта хлоридных натриевых ванн является влияние повышенного осмотического давления, способствующее дегидратации эпидермиса [56]. В результате чего происходит минимизация возбудимости и проводимости нервных волокон, усиливается капиллярный кровоток и улучшается микроциркуляция кожи и внутренних органов, ускоряется резорбция очагов воспаления, нарастает активность антикоагулянтной системы, что, в свою очередь, обеспечивает анальгезирующее, противовоспалительное и противозудное действие [56]. Наряду с этим сохраняющаяся после хлоридных натриевых ванн «солевая оболочка» оказывает пролонгированное влияние на нервно-рецепторный аппарат кожи и рефлексивно вызывает интермиттенции в центральной

нервной системе (ЦНС) и гипоталамусе, характеризующиеся ослаблением процессов возбуждения и преобладанием парасимпатического влияния [34]. Некоторые авторы рассматривают бальнеотерапию хлоридными натриевыми ваннами как неспецифический адаптоген [1, 2].

Известно, что именно ионы кальция контролируют ключевые процессы дефосфорилирования и протеолитического расщепления, в результате которых происходит превращение про-FLG в FLG [118, 230, 321]. В исследовании *in vitro* доказано, что кальциевые минеральные ванны, влияя на динамику цитоплазматического матричного кальция, способствуют синтезу кератина и эпидермальных белков. Помимо этого, кальций, содержащийся в воде, обуславливает редуцирование выработки иммуноглобулина E, оказывает антигистаминный эффект, инспирирует ослабление пролиферативных процессов кератиноцитов, интенсифицируя процессы их дифференцировки [321].

На сегодняшний день сероводород относят к сигнальным молекулам семейства газотрансмиттеров, свободно проникающих через мембрану и регулирующих ферментативные клеточные реакции, оказывая существенное влияние на функционирование физиологических регуляторных систем [60]. Одним из механизмов действия сероводорода является изменение нативной конформации и функциональной структуры белков посредством присоединения к сульфгидрильной группе – SH, и, как следствие, модификация реактивных свойств организма [185]. Формируемые сульфгидрильными группами дисульфидные связи активизируют антиоксидантную систему крови и нивелируют окислительный стресс. Известно, что сульфид-ион, образовавшийся в коже вследствие диссоциации сероводорода, встраивается в синтез метиониновой и цистеиновой аминокислот, инициирует дифференцировку кератиноцитов базального и шиповатого эпидермального слоя. Кроме того, были показаны свойства сульфид-иона оказывать выраженное антиоксидантное воздействие на кожу посредством удаления из клеток продуктов метаболизма и

нейтрализации повреждающего действия свободных радикалов [18]. Есть сведения, что сероводород через активацию полиморфноклеточных мононуклеаров инициирует репаративную регенерацию [56]. Среди молекулярных эффектов сероводорода описана также стимуляция иммунных реакций, в частности, интенсификация бактерицидной функции кожи, рефлекторное воздействие на иммунокомпетентные клетки, стимуляция тканевых макрофагов [31]. В исследовании Valitutti S. et al. [339] показано, что при применении сероводородных ванн в крови пациентов с экземой наблюдается угнетение пролиферации Т-лимфоцитов и продукции провоспалительных цитокинов, в частности, IL-2 и IFN- γ . Рядом исследователей доказано воздействие сероводородных ванн на снижение болевой и тактильной перцепции в результате ослабления импульсионной активности нервных проводников кожной перцепции [26]. Сероводород также участвует в нормализации корково-подкорковых взаимоотношений и функции вегетативной нервной системы.

В основе биологического и лечебного действия радоновых ванн лежит возникающее при распаде радона радиоактивное α -излучение и эманация γ -излучения. Под влиянием α -лучей происходит ионизация тканевых молекул и воды с последующим образованием таких мощных окислителей как атомарный кислород, озон, перекись водорода. Имеет значение и непосредственное воздействие α -излучения на структурные компоненты клеток. Считается, что радон, регулируя клеточный метаболизм, способствует активации ряда ферментативных систем и обогащению тканей кислородом [107]. Кроме того, установлено, что α -излучение радона оказывает кератопластическое действие [345]. В исследовании Paul F. Rühle et al. [249] показана роль радона в модуляции иммунологической реактивности организма. Продукты радиолиза белков, контактируя с сенсibilизированными Т-хелперами, индуцируют аккумуляцию противовоспалительного IL-2, усиливают синтез фактора некроза опухоли и интерферонов, что сопровождается подавлением активности воспалительного

процесса и стимуляцией репарации ткани. Описаны свойства радона оказывать седативное и вегетокорректирующее действие за счет изменения нуклеинового метаболизма [128], тем самым обеспечивая анксиолитический и антидепрессивный эффекты. Имеются сведения об анальгезирующем действии радоновых ванн посредством угнетения возбудимости окончаний периферических рецепторов и блокировки афферентных путей проведения болевой перцепции [80]. Осаждающийся на коже радон и его эманации образуют «активный слой», эффект которого сохраняется на протяжении нескольких часов.

Под влиянием йода происходит активация процессов микрогемодинамики, улучшение упруго-эластических свойств стенки сосудов, реологических свойств крови и метаболизма липидов. Кроме того, аккумулируясь в очаге воспаления, йод способствует угнетению альтернативных и экссудативных процессов, тем самым минимизируя выраженность воспаления, интенсифицирует процессы репаративной регенерации [10]. Ионы брома, проникая в головной мозг, изменяют паритет процессов торможения-возбуждения в коре головного мозга в сторону ослабления возбуждения, интенсифицируют синтез релизинг-гормонов гипоталамуса и тропинов гипофиза, и, как следствие, оказывают седативный и вегетокорректирующий эффекты [40]. Показано, что, селективно блокируя проницаемость потенциал-зависимых ионных каналов периферического нервного аппарата кожи, бром способствует ослаблению болевой и тактильной перцепции. В исследовании Белова С. Ю и соавт. [61] продемонстрировано, что при применении хлоридно-натриевых йодобромных ванн в коже пациентов наблюдается повышение уровня серотонина и гистамина в 1,5–1,7 раза. Наряду с локальными процессами авторами зафиксировано увеличение выброса в кровь универсального адаптогена IL-1, активирующего каскад ответных иммунных и гормонально-гуморальных реакций, изменяются энергетические процессы клеток с нарастанием в них

аденозинтрифосфата, креатинфосфокиназой и аденозинтрифосфатной активности.

Известно, что азотные ванны являются активно действующим средством. Специфическое химическое действие азота достигается посредством избирательной проницаемости кожи с последующим диффундированием вещества в системный кровоток [39]. Описаны свойства азотных ванн оказывать анальгезирующее и десенсибилизирующее действие [13]. В других исследованиях показано позитивное влияние азотных ванн на метаболические процессы, биохимические показатели крови, мобилизацию компенсаторно-приспособительных возможностей организма [39]. С учетом современных представлений о сопряженности иммунной системы с функциональным статусом ЦНС отдельно необходимо отметить присущий азотным ваннам выраженный седативный эффект [56].

Неотъемлемой частью СКЛ пациентов с истинной экземой наряду с использованием природных факторов является физиотерапия. В ряде исследований показано, что в основе действия физиотерапевтических факторов на организм лежит системная условно-рефлекторная реакция, затрагивающая практически все уровни нейрогуморальной регуляции [57]. Особое внимание при лечении истинной экземы уделяется физиотерапевтическим методам, способствующим нормализации иммунологической реактивности, коррекции вегетативной дисфункции, ослаблению процессов возбуждения коры головного мозга, а также, обладающим противовоспалительным эффектом. В связи с этим наше внимание привлек метод магнитолазерной терапии (МЛТ) с использованием аппарата МИЛТА-Ф-8-01, специфической особенностью которого является наличие двух факторов физиотерапевтического воздействия: постоянного магнитного поля (ПМП) и низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) – инфракрасное импульсное лазерное и непрерывное инфракрасное излучение светодиодов [9, 48]. На сегодняшний день имеется значительный фактический материал, подтверждающий эффективность МЛТ при лечении пациентов

хирургического, травматологического, гинекологического и дерматологического профиля [38]. Необходимо отметить, что в отличие от известных физиотерапевтических процедур, МЛТ является не просто суммой влияния нескольких физических факторов – совмещение их в данном методе носит характер однонаправленного синергически-резонансного воздействия, вследствие чего и происходит потенцирование положительного терапевтического эффекта и пролонгация фазы последствия [45, 46]. Такая контаминация позволяет сократить длительность процедуры и минимизировать энергетическую нагрузку на пациента. В первичном механизме действия МЛТ существенное значение отводят ориентационной перестройке жидких кристаллов, составляющих базис плазматической мембраны и многочисленных внутриклеточных структур. Возникающая под влиянием МЛТ интенсификация ионной активности в тканях обуславливает активирование биохимических и клеточных метаболических процессов с последующими изменениями регуляторных структур организма различных уровней его организации [45, 46]. Терапевтические эффекты магнитолазерного воздействия обусловлены биостимуляцией и мобилизацией имеющихся энергетических ресурсов организма [45, 46]. Показано, что МЛТ вызывает усиление периферического кровообращения, интенсификацию транскапиллярного обмена, ускорение метаболических реакций [30]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях доказано, что под влиянием МЛТ отмечается усиление митотической клеточной активности [108], что обеспечивает стремительные темпы внутри- и внеклеточных процессов физиологической и репаративной регенерации [30]. МЛТ также оказывает противоотечное действие, основой которого является активация K^+/Na^+ -аденозинтрифосфатазы клеточных мембран и феномен магнитной модификации структуры жидкости [30]. Противовоспалительный эффект МЛТ имеет мультифакториальный генез. С одной стороны, он детерминирован интенсификацией локального кровообращения и транскапиллярного обмена, аугментацией миграции фагоцитирующих клеток

из кровяного русла в воспалительный очаг, нейтрализацией тканевого ацидоза. В очаге воспаления наблюдается ослабление продуцирования провоспалительных цитокинов и простагландинов, возрастает уровень гепарина и активируется синтез лизоцима, обладающих провоспалительными свойствами. С другой стороны, МЛТ интенсифицирует локальные иммунные реакции и процессы естественной резистентности, что выражается в увеличении количества дифференцированных Т-лимфоцитов, активированных макрофагов и ростом фагоцитарного индекса [112]. Десенсибилизирующее действие МЛТ связано со стабилизацией мембраны тучных клеток, что лимитирует развитие аллергической реакции. Помимо базовых терапевтических факторов, которые определяют показания к применению МЛТ при истинной экземе, важны и ее нейротропные: седативный, анксиолитический и антидепрессивный эффекты. Ведущим нейрофизиологическим звеном в механизме седативного действия является наращивание трансмембранного потенциала покоя нейронов коры головного мозга в результате интенсификации активности натрий-калиевой помпы нейрональной мембраны и лимитирование активирующего влияния ретикулярной формации [14, 29]. Кроме того, МЛТ стимулирует продукцию энкефалиновых и эндорфиновых молекул [327]. Клинически седативный эффект МЛТ выражается в нормализации настроения, сна, аппетита, редукции эмоциональной лабильности и тревожности [29]. Результаты выполненных работ подтверждают факт высокой клинической эффективности ПМП и НИЛИ у пациентов с истинной экземой. Так, в продольном квазиэкспериментальном исследовании Pérez Rodríguez Z. et al. [264] с участием 45 пациентов с истинной экземой сообщается, что ежедневное воздействие ПМП с частотой 50 Гц и 100% интенсивностью на пораженные участки кожи в течение 15 мин. курсом 30 процедур привело к полному нивелированию кожных проявлений в 57% случаев, к умеренному – в 22%. Проявления зуда исчезли в 95,5% случаев. В работе Morita H. [130] с участием 112 пациентов с истинной экземой показано, что воздействие НИЛИ

инфракрасного диапазона в постоянном режиме на участок кожи в зоне туловища, лица и конечностей площадью 100 см^2 экспозицией 120 с 1 раз в неделю способствовало нивелированию зуда в 71% случаев и патологических кожных проявлений – в 62%. Кроме того, в процессе терапии отмечалось ослабление экспрессии эпидермальными клетками молекул межклеточной адгезии I типа и антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса. В исследовании Ракчеева А. П. и соавт. [51], в котором приняли участие пациенты с экземой кистей и рук, установлено, что воздействие НИЛИ на зоны площадью 350 см^2 расфокусированным пучком ГИЛ с плотностью мощности 5–10 мВт/см² пл на протяжении 8–10 мин. курсом 25–30 сеансов способствовало достижению клинической ремиссии у 66,2% пациентов, улучшению – у 27,7%. При этом авторы отметили, что в отдаленном периоде наблюдения у 75% пациентов отмечалась стойкая ремиссия.

Из вышеизложенного следует, что природные и преформированные лечебные физические факторы являются терапевтической альтернативой фармакологическим средствам и считаются приоритетными в структуре ЛРМ пациентов с истинной экземой. Представленные доказательства клинической эффективности бальнеотерапии и МЛТ позволяют предположить, что их сочетанное применение посредством комплексной интермодальной синергии взаимодействия применяемых компонентов позволит активно влиять на основные звенья патофизиологии истинной экземы.

Таким образом, результаты проведенного нами обзора современной научной литературы свидетельствуют о целесообразности и значимости изучения патофизиологических механизмов развития истинной экземы с учетом состояния цитокинового профиля, уточнения характера взаимосвязи с коморбидными ПЭР, а также внедрения в практику новых методов лечения, способствующих потенцированию действия базисной терапии, повышению эффективности СКЛ и улучшению КЖ пациентов.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И СТРАТЕГИИ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМОЙ

2.1 Организация и материалы исследования

В настоящем исследовании обследованы и пролечены 142 пациента, из них мужчин 82, женщин 60 (медиана возраста – 38,6 [37,1;40,3] лет) с верифицированной, в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра, истинной экземой (L30), прибывших на СКЛ ГАУЗ РК «РБВЛ «Черные воды» и подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения пациентов с истинной экземой: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 45 лет, индексом массы тела $\geq 18,5$ и $< 25,0$ кг/м² и длительностью заболевания не менее 1 года, в хронической стадии, с легкой и средней степенью тяжести заболевания (по индексу EASI 1,1–21,0 баллов), не получавшие топическую или системную терапию по поводу истинной экземы в течение 4-х и 12-ти недель соответственно до включения в исследование. В соответствии с рекомендациями, легкая степень заболевания была определена у пациентов, набравших 1,1 – 7 по индексу EASI, средняя степень у пациентов, набравших 7,1-21,0 балл по индексу EASI.

В исследование не включали пациентов младше 18 и старше 45 лет включительно с дефицитом или избыточной массой тела, в острой и подострой стадии истинной экземы, с тяжелой степенью тяжести заболевания (по индексу EASI > 21 баллов), коморбидными хроническими системными и соматическими заболеваниями, которые могли отразиться на результатах

исследования и затруднить их интерпретирование, онкологическими заболеваниями; психическими нарушениями в анамнезе. Кроме того, в исследование не включали пациентов с истинной экземой, которые перенесли острые инфекционные заболевания в течение 2-х месяцев или оперативные вмешательства в течение 6-ти месяцев до включения в исследование, принимавшие антибиотики, противовирусные средства и оральные контрацептивы в течение 3-х месяцев до включения в исследование, курящие, имеющие противопоказания к проведению бальнеотерапии и/или МЛТ, беременные или кормящие женщины, отказавшиеся от участия в исследовании (обследовании или лечении).

Исследование состояло из двух этапов, его протокол утвержден независимым локальным этическим комитетом клинических исследований (протокол №10 от 25.05.2024 г.); все процедуры осуществлялись в соответствии с основополагающими положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и рекомендациями национального законодательства.

Первый этап исследования имел проспективный одномоментный сравнительный дизайн. Задачей этого этапа было изучение изменений параметров локального иммунного статуса (в пораженной коже) и системного профиля цитокинов (в плазме крови), а также ПЭС в сплошной выборке пациентов с истинной экземой вне зависимости от степени тяжести заболевания, а также оценка их взаимосвязи с клиническими особенностями течения заболевания (оценкой индексов EASI, NRS-Pruritus, частотой рецидивов, продолжительностью ремиссии) и КЖ. Для решения поставленной задачи в качестве контрольной группы (КГ) были включены 66 пациентов (54 лица для изучения системного профиля цитокинов и 12 лиц для изучения локального иммунного статуса), сопоставимых по половым (39 мужчин и 27 женщин) и возрастным показателям (медиана возраста – 38,7 [36,6;40,0] лет), а также индексу массы тела (медиана – 23,0 [20,4;23,4]) кг/м² с пациентами группы истинной экземы в хронической стадии. Набор 54 условно здоровых

лиц в КГ проводился на базе ГБУЗ РК «Симферопольская поликлиника № 5» во время прохождения ими профилактического медицинского осмотра. Отбор 12 условно здоровых лиц осуществляли на базе хирургического отделения Клинического многопрофильного центра Святителя Луки среди пациентов, которым планировалось выполнение пластической операции.

В контрольную группу включались лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 45 лет; индексом массы тела $\geq 18,5$ и $< 25,0$ кг/м²; без кожной и иной хронической системной и соматической патологии; онкологических заболеваний; психических расстройств в анамнезе; аллергических реакций; отсутствием приема антибиотиков, противовирусных средств и оральных контрацептивов в течение 3-х месяцев до включения в исследование.

В контрольную группу не включались лица, перенесшие острые инфекционные заболевания в течение 2-х месяцев до включения в исследование; беременные женщины и женщины в период грудного вскармливания, а также отказавшиеся от участия в исследовании. До начала исследования все лица контрольной группы обязательно подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование в ходе второго этапа (СКЛ) было сравнительным проспективным рандомизированным контролируемым в параллельных группах. Задачей этого этапа была оценка эффективности СКЛ у пациентов с легкой и средней степенью тяжести истинной экземы. Для ее реализации из общей выборки пациентов (n=142) с истинной экземой на основании оценки EASI были сформированы 2 группы: группа пациентов с легкой степенью тяжести истинной экземы (n=74) и группа пациентов со средней степенью тяжести истинной экземы (n=68). В последующем пациенты каждой группы методом простой рандомизации были разделены на 2 подгруппы в зависимости от стратегии СКЛ: основная подгруппа (ОП)л (n=38) и ОПс (n=36) – пациенты с легкой и средней степенью тяжести истинной экземы, которым на фоне стандартного комплекса СКЛ проводили бальнеотерапию (ванны с водой с «Аджи-Су») в сочетании с МЛТ; подгруппа сравнения (ПС)л

(n=36) и ПСс (n=32) – пациенты с легкой и средней степенью тяжести истинной экземы, которым на фоне стандартного комплекса СКЛ проводили исключительно бальнеотерапию (ванны с водой с «Аджи-Су»). Пациенты ОПл₁ и ПСл₂, ОПс₁ и ПСс₂ были сбалансированы по основным демографическим, антропометрическим и клиническим характеристикам.

Медиана суммарного срока наблюдения за пациентами 12 месяцев (± 28 дней): длительность СКЛ составила 14 дней, после его завершения в течение 12 месяцев (± 14 дней) осуществляли мониторинг конечных результатов.

2.2 Методы обследования пациентов с истинной экземой в хронической стадии и условно здоровых лиц

2.2.1 Методики клинической оценки дерматологического статуса

Все пациенты с истинной экземой в 1-е сутки от поступления на санаторно-курортное лечение проходили стандартное клинко-диагностическое обследование. Процедура обследования пациентов предусматривала сбор жалоб, клинко-anamнестических данных (особое внимание уделялось основным показателям течения заболевания: возрасту пациента на момент дебюта заболевания, продолжительности заболевания на момент включения, частоте и тяжести рецидивов в год, характеру их возникновения, длительности ремиссии), общесоматический осмотр и визуальный осмотр кожных покровов; определение индекса массы тела. Хроническую стадию истинной экземы определяли в соответствии по следующим клиническим критериям: наличие инфильтрации, лихенизации, поствоспалительной гипо- и гиперпигментации.

С целью стандартизации оценки дерматологического статуса пациентов и анализа эффективности СКЛ использовали клинический индекс EASI [13], числовую рейтинговую шкалу для оценки интенсивности кожного зуда (Peak Pruritus Numerical Rating Scale, NRS-Pruritus) [14,15] и анкетный опросник пациент-ориентированной экземы меры (Patient-oriented Eczema Measure,

РОЕМ) [124, 334]. Оценку по EASI, NRS-Pruritus и РОЕМ осуществляли в динамике – при первичном скрининге до начала СКЛ, после его окончания на 14-й день и через 3 месяца (± 5 дней).

Индекс EASI применялся для объективного мониторинга тяжести течения истинной экземы в хронической стадии. EASI отражает площадь поражения кожи (по 6-ти бальной шкале) и выраженность актуальных клинических симптомов (эритемы, индурации/папул, эскориации и лихенификации) по 3-х бальной шкале. Суммарный показатель EASI рассчитывается по следующей формуле: общая сумма баллов X общую площадь поражения и может колебаться в диапазоне от 0 до 72 баллов.

$$\text{СП EASI} = \text{ОТ (г/ш)} \times \text{ОР (г/ш)} \times 0,1 + \text{ОТ (т)} \times \text{ОР(т)} \times 0,3 + \text{ОТ (в/к)} \times \text{ОР(в/к)} \times 0,2 + \text{ОТ (н/к)} \times \text{ОР(н/к)} \times 0,4,$$

где СП – суммарный показатель, ОТ – оценка тяжести, ОР – оценка распространенности, г/ш – голова/шея, т – туловище, в/к – верхние конечности, н/к – нижние конечности.

Стандартизированные области значений по индексу EASI и их интерпретация представлены в табл. 2.1.

Таблица 2.1 – Стандартизированные области значений по индексу EASI и их интерпретация

Значение, баллы	Интерпретация
0	Отсутствие проявлений
0,1 – 1,0	Практически отсутствие проявлений
1,1 – 7	Легкая степень тяжести
7,1 – 21	Средняя степень тяжести
21,1– 50	Тяжелая степень
>51	Очень тяжелая степень

NRS-Pruritus предусматривает оценку интенсивности кожного зуда в диапазоне от 0 до 10 баллов, где отсутствию зуда соответствует 0 баллов, легкой выраженности – значения от 1 до 2-х баллов, умеренной – от 3-х до 7-

ми баллов, значительной – от 8-ми до 9-ти баллов и очень значительной выраженности зуда – > 9-ти баллов.

Анкетный опросник РОЕМ предназначен для самостоятельного заполнения пациентами и позволяет получить субъективную оценку тяжести истинной экземы. РОЕМ содержит 7 пунктов, каждый из которых включает 5 вариантов ответов в диапазоне от 0 до 4-х баллов. Суммарный показатель рассчитывается путем суммирования значений выделенных вариантов ответов по каждому пункту и может варьировать в диапазоне от 0 до 28 баллов. Стандартизированные области значений по анкетному опроснику РОЕМ и их интерпретация представлены в табл. 2. 2.

Таблица 2.2 – Стандартизированные области значений по опроснику РОЕМ и их интерпретация

Значение	Интерпретация
0 – 2 баллов	Проявлений экземы нет или почти нет
3 – 7 баллов	Легкая степень тяжести экземы
8 – 16 баллов	Умеренная степень тяжести экземы
17 – 24 баллов	Тяжелая экзема
25 – 28 баллов	Очень тяжелая экзема

Кроме того, для оценки эффективности СКЛ проводили сравнительный анализ частоты рецидивов и длительности безрецидивного периода в динамике – при первичном скрининге до начала СКЛ и через 12 месяцев (± 14 дней) после его окончания (данные получали при визите пациентов либо путем дистанционного анкетирования).

2.2.2 Методики оценки психологического статуса и качества жизни

Все участники настоящего исследования (пациенты с истинной экземой и условно здоровые доноры) прошли комплексное психологическое тестирование для оценки ПЭС с использованием шкалы психологического стресса (The Psychological Stress Measure Scale, PSM-25) (в адаптации Н. Е. Водопьяновой, 2009) [6], шкалы тревоги Гамильтона (The Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) [188] и шкалы депрессии Монтгомери-Асберга (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale», MADRS) [250]. Оценку ПЭС с использованием вышеуказанных шкал у условно здоровых доноров КГ проводили однократно (на этапе включения в исследование), а у пациентов с истинной экземой в динамике – при первичном скрининге до начала СКЛ, через 3 месяца (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после его окончания.

Шкала PSM-25 применялась для мониторинга интенсивности психосоматического дистресса. PSM-25 состоит из 25 пунктов. Каждый пункт содержит 8 вариантов ответа, отражающие градации частоты встречаемости симптома и кодирующиеся в диапазоне от 1-го (отсутствие) до 8-ми баллов (постоянно). Суммарный показатель рассчитывался на основе совокупности значений выделенных вариантов ответов по каждому пункту. Стандартизированные области значений по шкале PSM-25 и их интерпретация представлены в табл. 2. 3.

Таблица 2.3 – Стандартизированные области значений по шкале PSM-25

Значение	Интерпретация
< 99 баллов	Низкий уровень дистресса
100 – 125 баллов	Средний уровень дистресса
> 125 баллов	Высокий уровень дистресса

Шкала HARS применялась для выявления и ранжирования по степени выраженности тревожных расстройств. HARS состоит из 14 пунктов, каждый

из которых содержит 5 вариантов ответа и оценивается по шкале Ликкена. Суммарный показатель рассчитывался по каждому пункту на основе совокупности значений выделенных вариантов ответов. Кроме того, отдельно оценивалась выраженность «психической тревоги» (пункты 1–6) и «соматической тревоги» (пункты 7–14). Стандартизированные области значений по шкале и их интерпретация представлены в табл. 2. 4.

Таблица 2. 4 – Стандартизированные области значений по шкале HARS

Значение	Интерпретация
0–7 баллов	Тревожное расстройство отсутствует
8–17 баллов	Легкая выраженность тревожного расстройства
18–24 баллов	Средняя выраженность тревожного расстройства
25 и более баллов	Тяжелое тревожное расстройство

Шкала MADRS применялась для выявления и ранжирования степени тяжести депрессивной симптоматики. Шкала содержит 10 пунктов, каждый из которых включает варианты ответов, отражающие градации интенсивности депрессивных симптомов и кодирующиеся по нарастанию их тяжести в диапазоне от 0 (отсутствие) до 6-ти баллов (максимальная выраженность). Суммарный показатель рассчитывался по каждому пункту на основе совокупности значений выделенных вариантов ответов. Стандартизированные области значений по шкале MADRS и их интерпретация представлены в табл. 2. 5.

Таблица 2. 5 – Стандартизированные области значений по шкале MADRS

Значение	Интерпретация
0–6 баллов	Депрессивная симптоматика отсутствует
7–19 баллов	Легкие депрессивные симптомы
20–34 баллов	Умеренные депрессивные симптомы
Более 34 баллов	Тяжелые депрессивные симптомы

Всем пациентам на этапе включения в исследование в 1-е сутки от момента поступления на санаторно-курортное лечение, после его окончания на 14-й день, через 3 месяца (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) была проведена оценка качества жизни с использованием специфического анкетного опросника Дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI) [172] и общего анкетного опросника для оценки КЖ (Health Status Survey», SF-36) [301]. В контрольной группе условно здоровых лиц оценка качества жизни проводилась однократно, на этапе включения в исследование с использованием опросника SF-36.

DLQI содержит 10 дескрипторов (жалобы/симптомы, самодостаточность, повседневная деятельность, одежда, досуг и социальное функционирование, физическое функционирование, учеба/работа, межличностные интеракции, сексуальное поведение, лечение), варианты ответов на которые ранжируются по шкале от 0 до 3-х баллов с максимальным значением 30 баллов, при этом более высокие баллы прямо ассоциированы с более низкой оценкой КЖ. Стандартизированные области значений по опроснику DLQI и их интерпретация представлены в табл. 2. 6.

Таблица 2.6 – Стандартизированные области значений по опроснику DLQI и их интерпретация

Значение	Интерпретация
0–1 баллов	Без снижения КЖ
2–5 баллов	Легкое снижение КЖ
6–10 баллов	Умеренное снижение КЖ
11–20 баллов	Тяжелое снижение КЖ
21–30 баллов	Крайне тяжелое снижение КЖ

Опросник SF-36 содержит 36 доменов КЖ, которые формируют 8 субшкал КЖ: физическая активность (ФА), ролевая активность, определяемая физическим состоянием (РАФС), интенсивность боли (ИБ), здоровье в целом

(ЗЦ), жизненная активность (ЖА), социальная активность (СА), ролевая активность, определяемая эмоциональным состоянием (РАЭС), психоэмоциональное состояние (ПС), значения по которым выражаются в баллах от 0 до 100. Первые четыре домена оценивают физический компонент КЖ (ФК КЖ), последующие четыре – психоэмоциональный компонент КЖ (ПЭК КЖ). В свою очередь суммарный показатель КЖ по опроснику SF-36 рассчитывался по совокупности баллов по каждой субшкале, при этом более высокие значения прямо сопряжены с более высоким уровнем КЖ.

2.2.3 Методы иммунологического мониторинга и морфоиммуногистохимического анализа

2.2.3.1 Методика забора биологического материала (венозной крови и биоптатов кожи), их подготовка

У всех 142 пациентов с истинной экземой в хронической стадии и 54 условно здоровых лиц контрольной группы забор венозной крови проводили строго натощак (после 8–12 часов голодания) в состоянии физиологического покоя в утренние часы из локтевой вены в объеме 10 мл. Материалом для биохимического мониторинга служила плазма, которую получали посредством центрифугирования цельных образцов крови (при скорости оборотов 3 тыс. в мин. на протяжении 20 мин.). Полученную плазму помещали в стерильные пробирки и замораживали при температуре -20°C . Содержали полученные пробы плазмы не более четырех недель. Для проведения биохимического мониторинга образцы плазмы размораживали при температуре 37°C .

Биоптаты пораженной кожи у 12 пациентов с истинной экземой в хронической стадии в 1-е сутки от момента поступления на СКЛ и после его окончания на 14-й день были взяты посредством punch-биопсии (диаметр 4 мм) под инфильтрационной анестезией 2% раствором лидокаина. Забор биоптатов кожи у 12 условно здоровых доноров КГ проводили однократно,

аналогичным способом, во время проведения пластической операции. После получения биоптат кожи размером 0,4 см x 0,4 см x 0,5 см помещали в пробирку, заполненную 10%-раствором нейтрального формалина и направляли в Центральную научно-исследовательскую лабораторию ФГАОУ «КФУ им. В. И. Вернадского», где его интернировали в парафиновые блоки по стандартизированной методике. Из парафиновых блоков с помощью микротомы изготавливали серийные срезы толщиной 4–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Для проведения иммуногистохимического анализа изготовленных серийных срезов использовали следующее оборудование: станция вырезки LEEC ltd (Leica, Германия), гибридный гистологический процессор LOGOS (Milestone, Италия), модульный центр для заливки Leica EG 1150 (Leica, Германия), автоматический ротационный микротом Leica RM 2255 (Leica, Германия), лабораторный микроскоп Leica DM2000 (Leica, Германия), иммуногистостейнер BondMax (Leica, Германия), цифровой сканер препаратов Aperio CS2 (Leica, Германия), система визуализации NovocastraNovolink™ на основе компактного полимера Novolink Compact Polymer™ (Leica, Германия), Иммуногистостейнер BondMax (Leica, Германия). Для получения изображений серийных срезов использовали цифровую камеру OLYMPUS C5050Z «Olympus», Япония (размер изображения 1280×960 пикселей) под 40-кратным увеличением объектива светового микроскопа OLYMPUS CX41 «Olympus», Япония; при количественном анализе использовались изображения в формате TIFF. При проведении морфометрического анализа применяли программное обеспечение ImageJ (National institutes of health Департамента здравоохранения США). Перед началом работы изображения были проградуированные для получения результатов в заданных калибровочных единицах измерений – миллиметрах (analyze>set Scale). При анализе изображений использовали цветовой режим RGB.

2.2.3.2 Методика анализа показателей системного профиля цитокинов в плазме крови

Анализ уровня цитокинов (IL-4, IL-6, IL-13 и TNF- α) в плазме крови у пациентов с истинной экземой в хронической стадии и здоровых лиц первично и у пациентов ОПл₁, ОПс₁, ПСл₂, ПСс₂ уровней IL-13 и TNF- α после окончания СКЛ (на 14-й день) проводился методом твердофазного иммуноферментного анализа на иммунохимическом анализаторе Multiscam FC ThermoFisher Scientific ins (Финляндия) с применением диагностических панелей ELISA Immundiagnostik, Bender Medsystems, Biomedica. Уровни в плазме крови IL-4, IL-6, IL-13 и TNF- α измерялись в пг/мл.

2.2.3.3 Методика иммуногистохимического анализа показателей локального иммунного статуса в пораженной коже

Иммуногистохимический анализ проводили для оценки локального иммунного статуса пациентов с истинной экземой в хронической стадии, а именно, изменений содержания субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток с цитоплазматической экспрессией (CD68+, CD163+, CD117+) и мембранной экспрессией (CD4+, CD8+) в пораженной коже первично по сравнению с кожей условно здоровых доноров и в динамике у пациентов ОПл₁, ОПс₁, ПСл₂, ПСс₂ после окончания СКЛ (на 14-й день) с использованием первичных антител CD68 (моноклональное мышинное антитело, клон KP1, Dako Cytomation, Denmark, ready to use); CD4 (моноклональное мышинное антитело, клон 4B12, Dako Cytomation, Denmark, разведение 1:50); CD8 (моноклональное мышинное антитело, клон C8/144B, Dako Cytomation, Denmark, разведение 1:50); CD163 (моноклональные мышинные антитела, клон EPR-19518, Abcam, США, разведение 1:500); CD117 (моноклональное мышинное антитело, клон T595, разведение 1:50, Leica) по

стандартной методике. Для количественной оценки содержания CD68+, CD163+, CD117+, CD4+ и CD8+ определяли их абсолютное число в 10 полях зрения при увеличении 200. Важно отметить, что для вывода о соответствии иммуногистохимических реакций была выполнена серия исследований с использованием эталонных (позитивных и негативных) проб.

2.3 Контрольные точки оценки эффективности санаторно-курортного лечения у пациентов с хронической истинной экземой легкой и средней степени тяжести

Эффективность СКЛ у пациентов с истинной экземой легкой и средней степени тяжести анализировали по четырем контрольным точкам. В суррогатной контрольной точке определяли динамику показателей IL-13 и TNF- α в плазме крови и CD4+Т-лимфоцитов, CD8+Т-лимфоцитов, CD68+ макрофагов в пораженной коже по завершению СКЛ (на 14-й день).

В комбинированной контрольной точке 1 оценивали динамику средних суммарных баллов (ССБ) по клиническому индексу EASI, доли пациентов, достигших клинического выздоровления (EASI90), регресса клинических симптомов (EASI 75), изменений ССБ и доли пациентов, достигших полного редуцирования кожного зуда по шкале NRS-Pruritus по завершению СКЛ (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения.

В комбинированной контрольной точке 2 анализировали изменения ССБ и долю пациентов, достигших редуцирования тяжести заболевания по опроснику РОЕМ, ССБ и долю пациентов с полной редукцией психосоматического стресса по шкале PSM-25, динамику ССБ и долю пациентов с полной редукцией депрессивных симптомов по шкале MADRS по завершению СКЛ (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения, снижения ССБ оценки КЖ на ≥ 5 баллов [172] и долю пациентов без влияния заболевания на КЖ по результатам опросника DLQI, увеличение ССБ оценки КЖ по опроснику SF-36, баллов по его отдельным доменам и

шкалам ФК КЖ и ПЭК КЖ в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения СКЛ; сокращение частоты рецидивов в течение 12 месяцев (± 14 дней) после окончания СКЛ. Наряду с этим анализировали длительность достигнутого эффекта (безрецидивного промежутка). Под безрецидивным промежутком понимали 12-ти месячный (± 14 дней) диапазон между окончанием СКЛ и днем наступления снижения достигнутого эффекта, характеризующегося клиническими проявлениями заболевания. Этот показатель указывает на целесообразность проведения повторного курса СКЛ. Помимо этого, нами изучалась доля пациентов без снижения ССБ по EASI на $\geq 50\%$ до 6-ти, 6-ти и более и 12-ти месяцев после окончания СКЛ.

В контрольной точке 3 фиксировали основные показатели безопасности – частоту и серьезность возникновения нежелательных явлений (НЯ), оценивали переносимость исследуемых методов санаторно-курортного лечения.

2.4 Стратегии санаторно-курортного лечения пациентов с хронической истинной экземой легкой и средней степени тяжести в условиях здравницы «Черные воды»

Всем нашим пациентам с истинной экземой легкой и средней степени тяжести проводили положенный комплекс санаторно-курортного лечения согласно рекомендациям по лечению пациентов с экземой и дерматитом, папулосквамозными нарушениями, крапивницей, эритемой и иными заболеваниями кожи и гиподермы (приказ №225 Минздравсоцразвития Российской Федерации от 22.11.2004 г.) и Национальному руководству по санаторно-курортному лечению. План СКЛ включал сбалансированное питание (диета №15) аэротерапию, общую гелиотерапию, наружную бальнеотерапию. Продолжительность пребывания пациентов с легкой и средней степенью тяжести истинной экземы в здравнице «Черные воды» составила не менее 14 дней.

Процедуры аэротерапии проводились ежедневно при температуре воздуха выше 10°C по первому (время пребывания на воздухе 2–3 часа) или второму режиму (6–9 часов) при начальной холодовой нагрузке 40 кДж/м^2 с повышением последующих разовых доз до 140 кДж/м^2 .

Общую гелиотерапию в форме ограниченных солнечных ванн кумулятивной, ослабленной или рассеянной радиации по первому или второму типу проводили ежедневно, 2 раза в день, при эквивалентно-эффективной температуре $23\text{--}26^{\circ}\text{C}$, временем первой процедуры 5–40 мин. (в соответствии с фототипом кожи) с пролонгацией каждой последующей на 20–30%.

Процедуры наружной бальнеотерапии проводили в виде ванн по стандартной методике со 2-х суток от момента поступления пациента на СКЛ, ежедневно, 1 раз в день (во второй половине дня). Для ванн использовали подземную слабоминерализованную (минерализация 4,2 г/л) воду «Аджи-Су» (регистрационное удостоверение МЗ России №RU77.99.01.003. Е.002745.02.15 от 01.06.2011г.). Температура воды ванны составляла $36\text{--}37^{\circ}\text{C}$, продолжительность процедуры 15 мин. Курс из 12 процедур.

У пациентов ОП_{л1} и ОП_{с1} бальнеотерапию (ванны с водой «Аджи-Су») проводили в сочетании с 8 сеансами МЛТ. Сеансы МЛТ проводились со 2-х суток от момента поступления пациента на СКЛ с помощью аппарата МИЛТА-Ф-8-01 (регистрационное удостоверение NoФСР 2009/04484 от 17.03.09) локально на зоны проекции крупных сосудистых пучков: подключичного сосудистого пучка, пахового и локтевых ямок по 2 мин. на каждую зону в режиме 1 сеанс в день (в утренние часы) по 2 дня с перерывами на 3-й. Все пациенты ОП_л, ОП_с, ПС_л, ПС_с фиксировали возможные возникшие у них нежелательные реакции (НР) (непосредственно во время процедур и в течение 24 часов после проведения), а также оценивали переносимость по шкале от 1 до 4 баллов, при этом отличной переносимости соответствовал 1 балл, хорошей – 2 балла, удовлетворительной – 3 балла и плохой переносимости – 4 балла.

2.5 Клиническая характеристика больных с экземой.

В исследование были включены 142 пациента с хронической истинной экземой, проходившие санаторно-курортное лечение в условиях здравницы «Черные воды» (Республика Крым). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование были включены 142 пациента с подтверждённым диагнозом хронической истинной экземы, находящихся в ремиссионной или субкомпенсированной стадии заболевания. Все пациенты соответствовали критериям включения и не имели тяжелых сопутствующих патологий, способных повлиять на результаты терапии.

Средний возраст участников составил 38,6 года, при этом межквартильный размах варьировал от 37,1 до 40,3 лет, что указывает на то, что большинство обследуемых — лица среднего трудоспособного возраста.

Пациенты имели длительный анамнез заболевания: медианная продолжительность экземы составляла 13,1 года [11,9–14,6], а средний возраст дебюта болезни — 20,1 года [19,3–22,4]. Это говорит о раннем начале патологии и её хроническом, рецидивирующем течении. По полу пациенты распределялись следующим образом: мужчины — 82 человека (57,7%); женщины — 60 человек (42,3%).

Индекс массы тела у всех пациентов находился в пределах нормы (18,5–24,9 кг/м²), что исключало влияние метаболических нарушений на течение дерматологического процесса и результаты лечения. Пациенты с дефицитом массы тела, ожирением, а также с вредными привычками (в том числе курением) в исследование не включались. Из общей выборки сформировали 4 подгруппы:

- ОПл (n=38) — лёгкая степень + бальнеотерапия + МЛТ;
- ПСл (n=36) — лёгкая степень + только бальнеотерапия;

- ОПс (n=36) — средняя степень + бальнеотерапия + МЛТ;
- ПСс (n=32) — средняя степень + только бальнеотерапия.

Для сопоставления использовалась контрольная группа (КГ) из 66 условно здоровых доноров (39 мужчин, 27 женщин), сопоставимых по возрасту (медиана — 38,7 года) и ИМТ. Эти участники не имели кожных, соматических и психических заболеваний, аллергий или признаков текущего воспаления

Все пациенты с истинной экземой в первые сутки от момента поступления на санаторно-курортное лечение (СКЛ) проходили стандартизированное клиничко-диагностическое обследование. Оно включало сбор жалоб, анамнеза заболевания и визуальную оценку кожных покровов. Особое внимание уделялось оценке признаков хронической стадии экземы: наличию инфильтрации, лихенификации, а также поствоспалительной гипо- и гиперпигментации.

Для количественной оценки выраженности клинических проявлений применялись стандартизированные шкалы:

- EASI (Eczema Area and Severity Index) — объективный показатель степени тяжести заболевания. Индекс учитывает распространённость и выраженность основных клинических признаков экземы: эритемы, инфильтрации/папул, эксфолиаций и лихенификации в 4 анатомических зонах (голова/шея, туловище, верхние и нижние конечности). Диапазон возможных значений — от 0 до 72 баллов. До лечения средние значения индекса EASI у пациентов с экземой средней степени тяжести достигали 17,6 [16,3; 19,4] в основной подгруппе (ОПс) и 17,8 [16,5; 19,8] — в подгруппе сравнения (ПСс), что соответствует выраженной степени тяжести.
- NRS-Pruritus (Numerical Rating Scale) — шкала оценки интенсивности кожного зуда, по которой пациенты самостоятельно оценивали зуд по 10-балльной шкале. До начала терапии средняя интенсивность зуда составляла 8,3 [8,0; 8,8] в ОПс и 8,4 [8,1; 8,9] в ПСс — это соответствует

высокой выраженности симптома.

- РОЕМ (Patient-Oriented Eczema Measure) — опросник, отражающий субъективную тяжесть заболевания, основанный на оценке частоты симптомов за последнюю неделю. Исходные значения также демонстрировали высокую нагрузку заболевания.

Визуально при обследовании фиксировались следующие клинические проявления:

- диффузная гиперемия кожи;
- выраженная инфильтрация и отёчность дермы;
- лихенификация с усилением кожного рисунка;
- наличие эскориаций, трещин, а также элементов гипо- и гиперпигментации как следствие предыдущих воспалений.

Таблица 2.7 Дерматологический статус пациентов до лечения по шкалам EASI, NRS-Pruritus и РОЕМ

Показатель	ОПл (n=18)	ПСл (n=18)	ОПс (n=36)	ПСс (n=32)
EASI, баллы	8,2 [7,4–9,3]	8,4 [7,6–9,5]	17,6 [16,3–19,4]	17,8 [16,5–19,8]
NRS- Pruritus, баллы	7,2 [6,9–7,6]	7,3 [6,9–7,5]	8,3 [8,0–8,8]	8,4 [8,1–8,9]
РОЕМ, баллы	12,2 [11,5–13,0]	12,4 [11,6–13,3]	19,5 [18,7–20,8]	19,7 [18,9–21,0]

Примечание: ОПл — основная подгруппа лёгкой степени тяжести, ПСл — подгруппа сравнения лёгкой степени тяжести, ОПс — основная подгруппа средней степени тяжести, ПСс — подгруппа сравнения средней степени тяжести. Значения представлены в виде медианы [25-й; 75-й перцентиль].

2.6 Методы статистической обработки и анализа результатов

Все полученные в рамках исследования данные обезличивали и вносили в электронную базу для статистической обработки и анализа с применением программы STATISTICA 8.0 (StatSoft. Inc., США). Тип ассигнования количественных переменных оценивали с использованием теста Шапиро-Уилка. Количественные переменные приведены в виде средней арифметической величины и стандартного отклонения ($m \pm SD$) при соответствии параметрическому распределению показателя и в виде медианы (Me) и квартилей [$Q1$; $Q3$] при распределении, отличном от нормального. При описании категориальных показателей использовали абсолютные величины (n) и процентные доли (%). Сравнение групп и подгрупп по количественным переменным осуществляли при помощи U-критерия Манна-Уитни и критерия Стьюдента; по категориальным – критерий χ^2 (хи-квадрат) Пирсона или двусторонний точный критерий Фишера. Динамику показателей внутри подгруппы анализировали при помощи критериев Стьюдента и Вилкоксона. Для оценки уровня значимости различий в ситуациях, когда количество наблюдений составляло менее 10, применяли критерий Фишера. Анализ взаимосвязи между изучаемыми явлениями осуществляли на основе расчета коэффициента корреляции Пирсона (r). Нами проведен также логистический регрессионный анализ с определением отношения шансов (ОШ) с его 95% доверительным интервалом (ДИ). Риск развития рецидива в течение 12 месяцев после окончания СКЛ в сравниваемых подгруппах рассчитывали при помощи логистического регрессионного анализа на основе вычисления отношения шансов (ОШ) с его 95% доверительным интервалом (ДИ). Критическим уровнем статистической значимости считали значение $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМНОГО ПРОФИЛЯ ЦИТОКИНОВ, ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО СТАТУСА И ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМОЙ

3.1 Демографические и клинико-анамнестические показатели пациентов с хронической истинной экземой

Демографические и клинико-анамнестические показатели 142 пациентов с истинной экземой в хронической стадии представлены в табл. 3. 1. Среди общей когорты пациентов преобладали мужчины – 82 (57,7%) против 60 (42,3%) женщин. Медиана возраста пациентов на момент обследования составила 38,6 [37,1;40,3] лет, возраста начала заболевания – 20,1 [19,3;22,4] лет и длительности заболевания – 13,1 [11,9;14,6] года. Все пациенты находились в хронической стадии истинной экземы. В соответствии с оценкой по индексу EASI пациенты распределились следующим образом: 74 (52,1%) – легкая степень тяжести истинной экземы с локализованным характером кожного процесса (площадь поражения <10%) и 68 (47,9%) – средняя с распространенным характером кожного процесса (площадь поражения 10–50%). При этом средний балл по индексу EASI составил 8,2 [7,3;9,2] баллов, что соответствовало средней степени тяжести истинной экземы, а средняя сумма баллов по опроснику РОЕМ – 11,5 [10,2;14,4] баллов, что соответствовало категории умеренной степени тяжести заболевания. В соответствии с данными шкалы NRS-Pruritus интенсивность кожного зуда в общей выборке пациентов соответствовала умеренной выраженности

(медиана ССБ – 4,6 [3,6;6,1] баллов).

Таблица 3.1 – Демографические и клинико-анамнестические показатели пациентов с истинной экземой в хронической стадии (n=142)

Показатель	Значение
Возраст (годы), Медиана [25%; 75%]	38,6 [37,1;40,3]
Мужчины/женщины, n (%)	82 (57,7)/ 60(42,3)
Индекс массы тела (кг/м ²), Медиана [25%; 75%]	22,9 [20,8;23,9]
Возраст начала ИЭ (годы), Медиана [25%; 75%]	20,1 [19,3;22,4]
Продолжительность ИЭ (лет), Медиана [25%;75%]	13,1 [11,9;14,6]
Хроническая стадия заболевания, n (%)	142 (100,0)
Локализованный кожный процесс, n (%)	74 (52,1%)
Распространенный кожный процесс, n (%)	68 (47,9%)
Легкая степень тяжести ИЭ, n (%)	74 (52,1%)
Средняя степень тяжести ИЭ, n (%)	68 (47,9%)
EASI ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	11,2[9,9;13,0]
РОЕМ ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	11,5[10,2;14,4]
NRS-Pruritus ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	4,6 [3,6;6,1]
Осенне- зимний вариант обострений, n (%)	51 (35,9)
Внесезонный тип обострений, n (%)	91 (64,1)
Частота рецидивов в год, Медиана [25%; 75%]	4,2 [3,3;5,5]
Непрерывно-рецидивирующее течение ИЭ, n (%)	78 (54,9%)
PSM-25 ПСС, n (%)	142 (100,0)
PSM-25 ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	114,8 [111,7;118,5]
HARS тревожные расстройства, n (%)	47 (33,1)
HARS ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	18,6 [17,1; 23,4]
MADRS депрессивные симптомы, n (%)	65 (45,5)
MADRS ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	14,8 [12,2;16,1]
DLQI ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	6,1 [4,3;8,1]

Примечание – ИЭ – истинная экзема, ПСС – психосоматический стресс, ССБ – средний суммарный балл

Для большинства – 91 (64,1%) пациентов был характерен внесезонный вариант рецидивов. Отметим, что средняя частота рецидивов составила 4,2 [3,3;5,5] раза в год, к тому же у 78 (54,9%) пациентов наблюдалось непрерывно-рецидивирующее течение. Важно также констатировать, что у всех 142 (100,0%) пациентов выявлены симптомы психосоматического стресса (медиана ССБ по шкале PSM-25 – 114,8 [111,7;118,5] баллов, что соответствовало среднему уровню тяжести), у 47 (33,1%) – тревожные расстройства (медиана ССБ по шкале HARS – 18,6 [17,1; 23,4]) баллов – средняя степень тяжести) и у 65 (45,5%) верифицирована депрессивная симптоматика (медиана ССБ по шкале MADRS – 14,8 [12,2;16,1] баллов, что соответствовало легкой степени тяжести). В то же время средний балл по опроснику DLQI составил 6,1 [4,3;8,1], что указывало на умеренное снижение КЖ.

3.2 Особенности параметров системного профиля цитокинов у пациентов с истинной экземой в хронической стадии

При анализе содержания цитокинов в плазме крови у пациентов с истинной экземой в хронической стадии установлено резкое повышение уровня TNF- α , его среднее значение было в 8,7 раза выше по сравнению с группой практически здоровых доноров ($10,1 \pm 1,87$ пг/мл против $1,16 \pm 0,45$ пг/мл, $p < 0,001$). Кроме того, у пациентов с истинной экземой в хронической стадии по сравнению с группой здоровых лиц выявлено статистически значимое повышение уровней IL-13 – в 1,6 раза ($15,2 \pm 2,39$ пг/мл против $9,8 \pm 1,35$ пг/мл, $p = 0,021$) и тенденция к повышению IL-4 ($9,4 \pm 2,76$ пг/мл против $7,2 \pm 3,03$ пг/мл соответственно, $p = 0,066$). В то же время уровень IL-6 у пациентов с истинной экземой в хронической стадии составил $3,75 \pm 1,99$ пг/мл и не отличался от показателя группы практически здоровых доноров

($2,74 \pm 1,75$ пг/мл, $p=0,088$). Уровни исследованных цитокинов в плазме крови у пациентов с истинной экземой в хронической стадии и практически здоровых доноров отображены на рис. 3. 1.

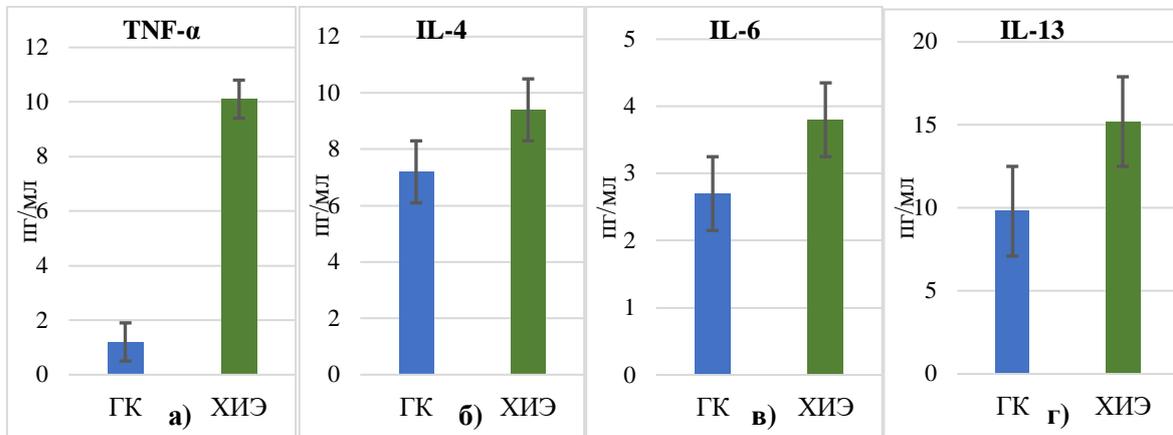


Рисунок 3.1 – Уровни исследованных цитокинов: IL-4 (а), IL-6 (б), IL-13 (в) и TNF-α (г) в плазме крови у пациентов с истинной экземой в хронической стадии и практически здоровых доноров

Примечание – ГК – группа контроля, ИЭ ХС – истинная экзема в хронической стадии

В результате проведенного корреляционного анализа установлены статистически значимые прямые высокие корреляции плазменных уровней TNF-α и IL-13 с ССБ по EASI ($r=0,89$ и $p=0,001$; $r=0,71$ и $p < 0,001$ соответственно); корреляция средней силы между повышением концентрации IL-13 и ССБ по NRS-Pruritus ($r=0,67$; $p=0,001$), а также между уровнем TNF-α и ССБ по DLQI ($r=0,79$; $p < 0,001$).

Полученные данные позволяют предполагать, что определение в плазме крови этих провоспалительных цитокинов у пациентов с хронической истинной экземой можно рассматривать в качестве опциональных биомаркеров оценки активности экзематозного процесса, эффективности терапии, в том числе в качестве маркеров прогнозирования развития рецидива.

3.3 Морфоиммунологические особенности очагов пораженной кожи у пациентов с истинной экземой в хронической стадии

При световом микроскопическом исследовании биоптатов кожи условно здоровых доноров эпидермис был представлен многослойным плоским эпителием с умеренным ороговением в виде пластинчатых эозинофильных масс, располагающихся на чешуях безъядерных эпителиоцитов с базофильными гранулами кератогиалина в цитоплазме, а промежуточный шиповатый слой состоял из 5–9 рядов клеток кубической формы с плотными десмосомальными контактами (рис. 3. 2). Перпендикулярно базальной мембране расположен один слой пролиферирующих базальных клеток цилиндрической формы с ядрами овоидной формы и наличием единичным типичных митозов (рис. 3. 2).

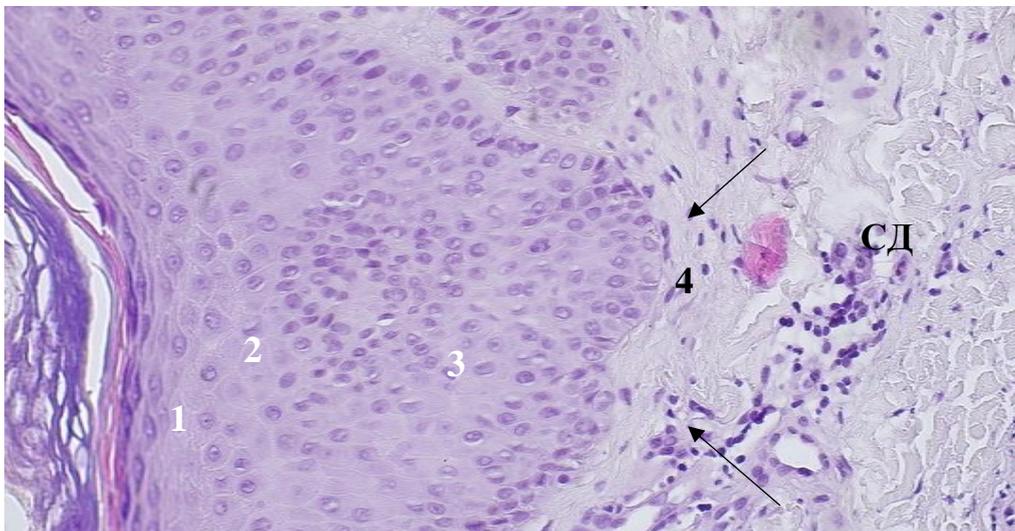


Рисунок 3. 2 – Фрагмент биоптата кожи условно здоровых доноров

Примечание –1 – роговой слой, 2 – зернистый, 3 – шиповатый, 4 – базальный, черная стрелка – базальная мембрана эпидермиса, СД – сосочковый слой дермы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 40х

Верхние слои дермы: сосочковый, расположенный между акантотическими разрастаниями эпидермиса и частью сетчатого слоя дермы в

виде переплетающихся коллагеновых и ретикулярных волокон с наличием сосудов капиллярного типа и мелкими периваскулярными инфильтратами из лимфоидных и гистиоцитарных клеток. Лимфоциты преимущественно мелкие, с гиперхромными округлыми ядрами и еле заметным ободком цитоплазмы (рис. 3. 3).

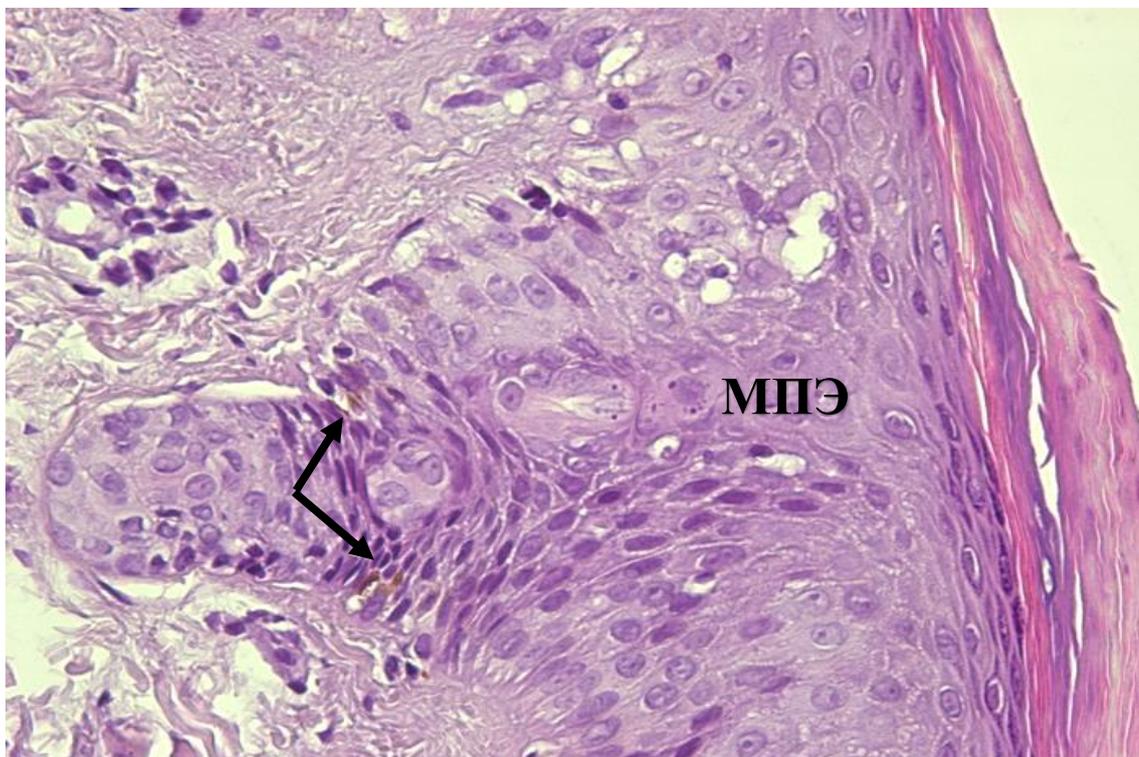


Рисунок 3.3 – Фрагмент биоптата кожи условно здоровых доноров

Примечание – А – меланоциты, стрелка – меланоциты среди клеток базального слоя ороговевающего многослойного плоского эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 40х

В свою очередь при световом микроскопическом исследовании биоптатов пораженной кожи у пациентов с легкой степенью тяжести истинной экземы в хронической стадии были обнаружены признаки лихенизации с гиперкератозом, акантозом и гипергранулезом многослойного плоского эпителия. Очагово определялись явления спонгиоза в единичных клетках шиповатого слоя, без тенденции к формированию сливных очагов, везикул и/или пузырьков. При этом

прослеживалась тенденция к экзоцитозу лимфоцитов, а также примесь интра- и субэпителиальных эозинофилов. В дерме во всех случаях определялось наличие неравномерного отека и очагового фиброза сосочкового слоя дермы и воспалительного инфильтрата, преимущественно с периваскулярной локализацией. Результаты светового микроскопического исследования биоптатов пораженной кожи у пациентов с истинной экземой в хронической стадии легкой степени тяжести представлены на рис. 3. 4.

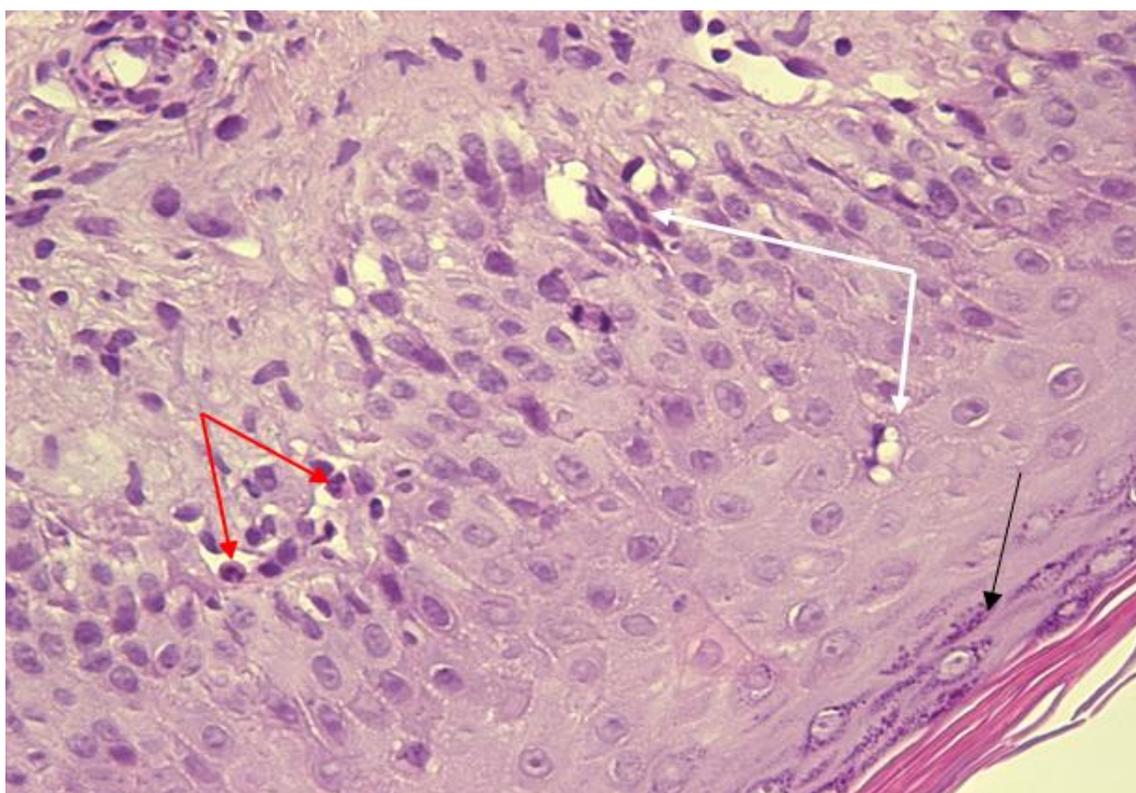


Рисунок 3.4 – Фрагмент биоптата пораженной кожи пациентов с истинной экземой в хронической стадии легкой степени тяжести

Примечание – Черная стрелка – гиперкератоз, белая стрелка – спонгиоз, красная стрелка – интраэпителиальные эозинофилы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 40х

При световом микроскопическом исследовании биоптатов пораженной кожи у пациентов со средней степенью тяжести истинной экземы в хронической стадии эпидермис местами был утолщён за счёт очагового акантоза, гиперкератоза и паракератоза с наличием на

поверхности корочек из коагулированной плазмы, инфильтрированной лимфоидными клетками и нейтрофилами. элементы кожи покрыты многослойным плоским эпителием со спонгиозом и формированием микрополостей, содержащих воспалительные клетки. В сосочковом слое дермы определялся неравномерный отёк и очаги фибриноидного набухания коллагеновых волокон. Воспалительная инфильтрация умеренной степени выраженности, но с тенденцией к периваскулярному расположению. Состав воспалительного инфильтрата микровезикул был представлен преимущественно малыми лимфоцитами, однако при этом наблюдалась примесь умеренного количества нейтрофилов. Необходимо отметить, что лишь в единичных исследованных биоптатах визуализировались явления экстравазации эритроцитов, эозинофилы не определялись.

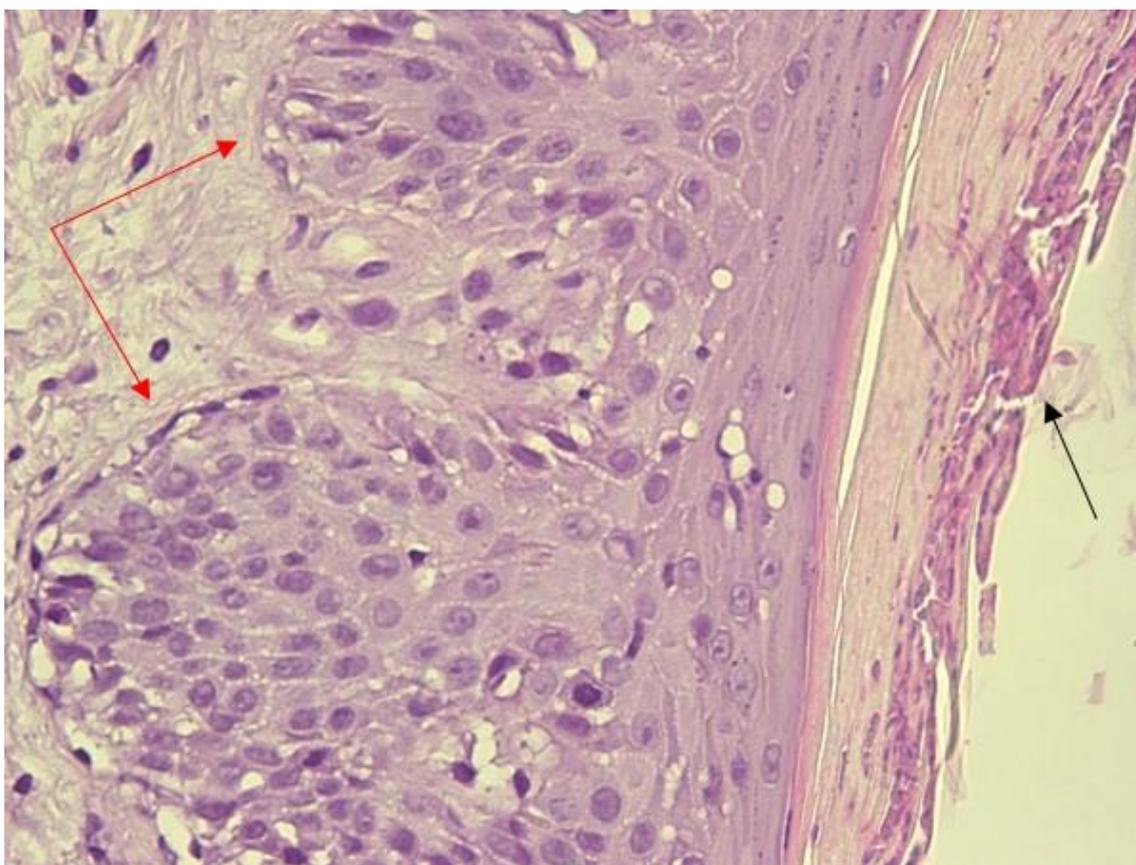


Рисунок 3. 5 – Фрагмент биоптата пораженной кожи пациентов с истинной экземой в хронической стадии средней степени тяжести

Примечание – Красная стрелка – корочка на поверхности эпителия со слабым акантозом, черная стрелка – инфильтрация нейтрофилами.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 40х

Результаты светового микроскопического исследования биоптатов пораженной кожи у пациентов с истинной экземой в хронической стадии средней степени тяжести представлены на рис. 3. 5, 3. 6.

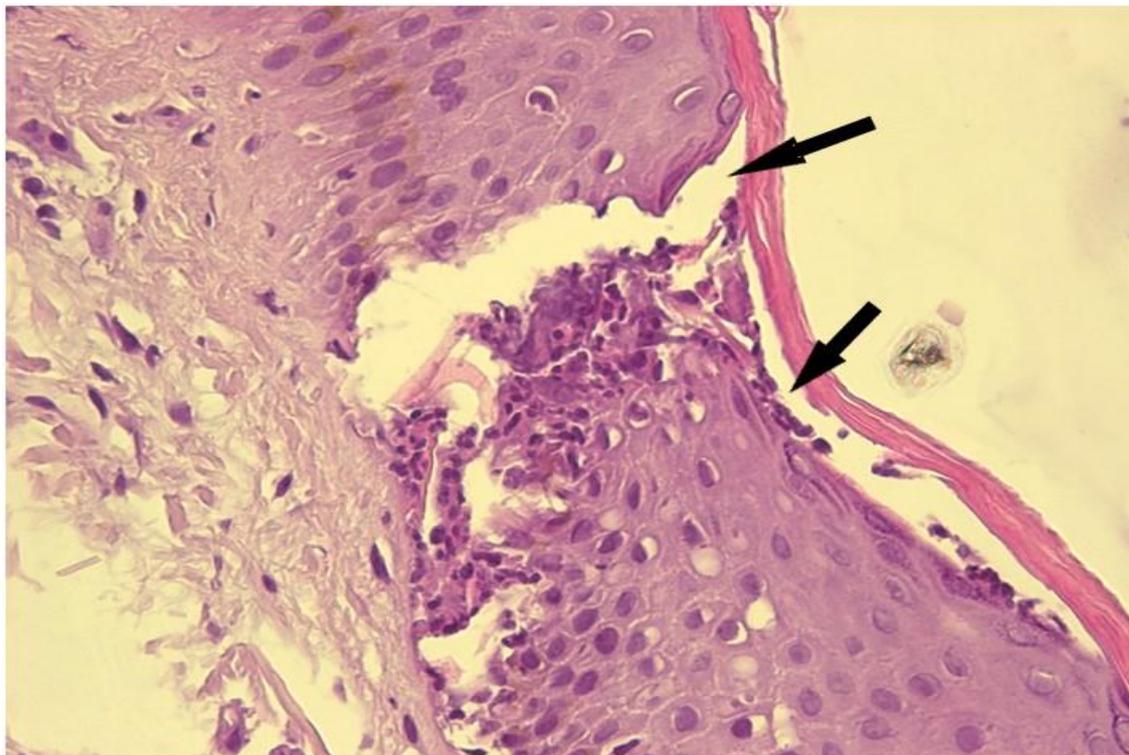


Рисунок 3.6 – Фрагмент биоптата пораженной кожи пациентов с истинной экземой в хронической стадии средней степени тяжести

Примечание – Стрелка – Спонгиозный пузырек, заполненный воспалительными клетками. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение 40х

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов кожи условно здоровых доноров установлено, что Т-лимфоциты были представлены CD4⁺ и CD8⁺ клетками. Они определялись как мелкие клетки с мембранным окрашиванием, расположенные рассеянно в сетчатом слое дерме, либо формирующие мелкие, преимущественно, периваскулярные инфильтраты. При подсчете применяли оценку иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4/CD8) – $1,4 \pm 0,5$ (рис. 3. 7).

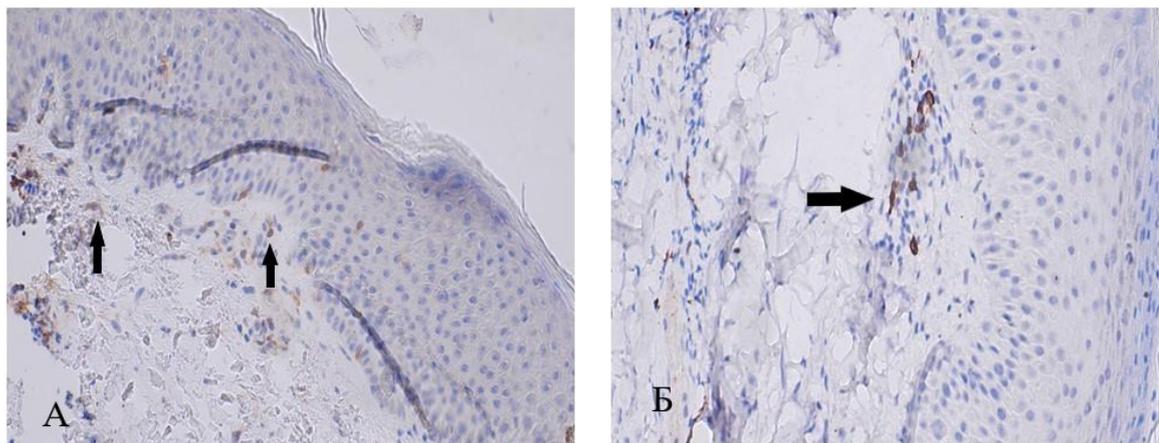


Рисунок 3.7 – Фрагмент биоптата кожи условно здоровых доноров: иммуногистохимия с CD4 (А), иммуногистохимия с CD8 (Б)

Примечание – Стрелка на рисунке А – позитивная мембранная реакция в Т-лимфоцитах хелперах, стрелка на рисунке Б – позитивная мембранная реакция в Т-цитотоксических лимфоцитах и НК-клетках. Увеличение 40х

Клетки макрофагального ряда были представлены CD68⁺ с округло-овальными ядрами с наличием 1–2 ядрышек, неровными контурами ядерной мембраны и умеренной эозинофильной цитоплазмой (рис. 3. 8).

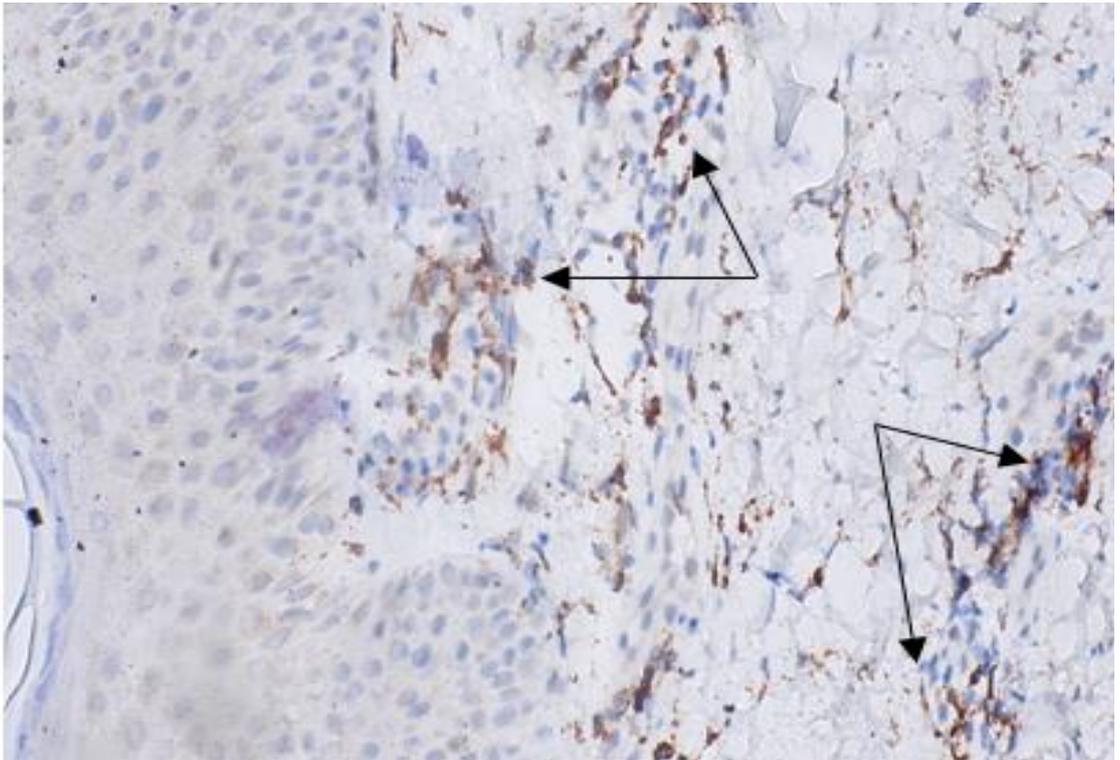


Рисунок 3.8 – Фрагмент биоптата кожи условно здоровых доноров: иммуногистохимия с CD68 (клетки с позитивной реакцией обозначены стрелками). Увеличение 40х

Среди клеток базального слоя определялось наличие CD117+ меланоцитов с интрацитоплазматическим содержанием пигмента коричневого цвета (рис. 3. 9).

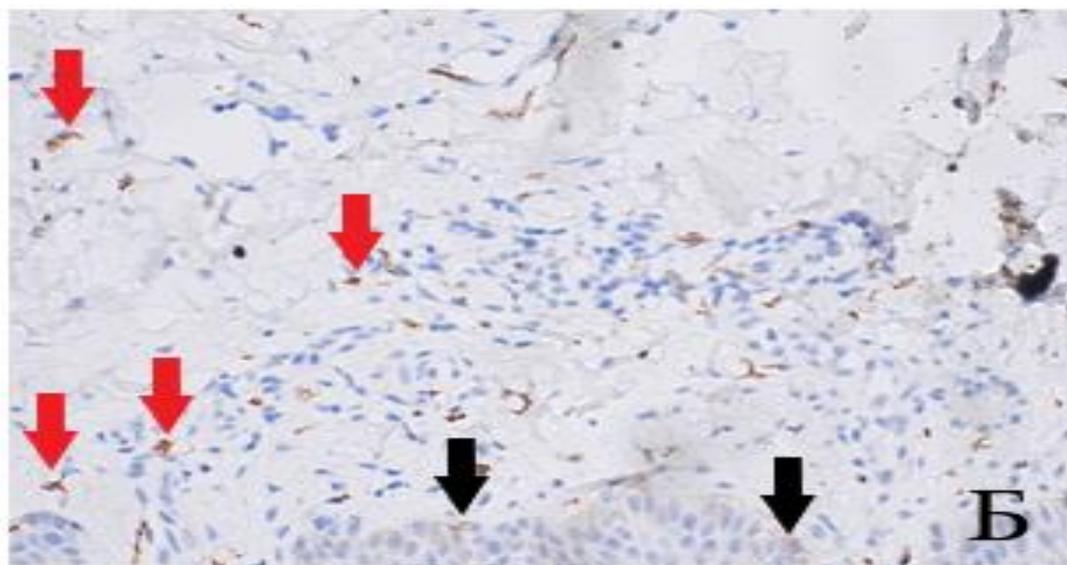


Рисунок 3.9 – Фрагмент биоптата кожи условно здоровых доноров. Иммуногистохимия с CD 117

Примечание – А – меланоциты, черная стрелка – позитивная цитоплазматическая реакция в меланоцитах базального слоя многослойного плоского эпителия, красная стрелка – позитивная мембранная реакция в тучных клетках дермы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 20х

В свою очередь, при иммуногистохимическом исследовании биоптатов пораженной кожи у пациентов с истинной экземой в хронической стадии легкой степени тяжести клеточный состав воспалительного инфильтрата демонстрировал количественные показатели, статистически не сильно выраженные. Иммунорегуляторный индекс был $1,5 \pm 0,2$, что мало отличалось от контрольной группы. По-прежнему в воспалительном инфильтрате преобладающей популяцией лимфоидным клеток являются CD4+ Т-лимфоциты хелперы, но сдвиг иммунорегуляторного индекса более выравнен в связи с нарастанием числа Т-цитотоксических лимфоцитов. Нарастало количество макрофагов, в том числе 2 функционального типа нарастает (CD163+) (рис. 3. 10).

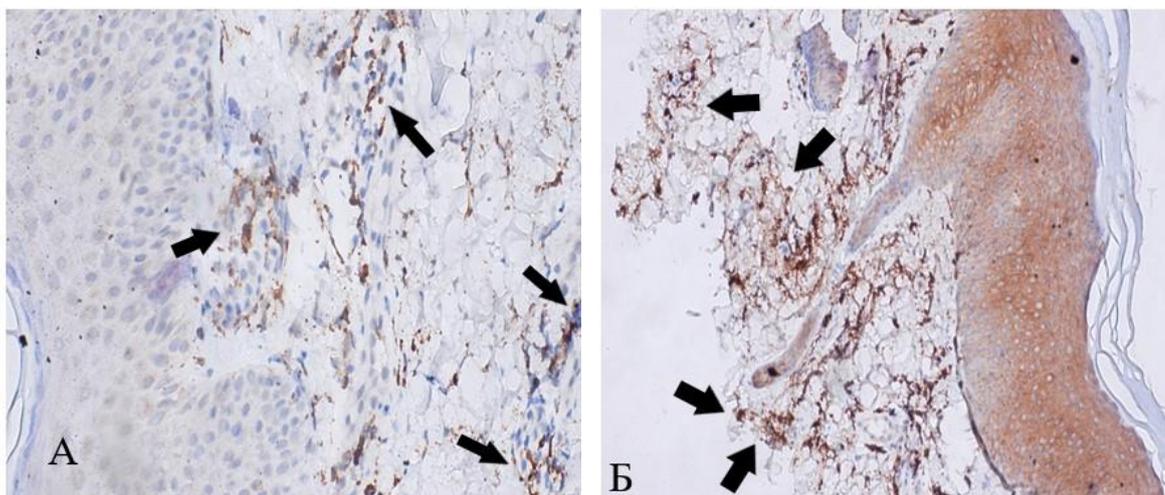


Рисунок 3.10 – Фрагмент пораженной кожи пациентов с истинной экземой в хронической стадии легкой степени тяжести: иммуногистохимия с CD68 (А), иммуногистохимия с CD163 (Б)

Примечание – Стрелки на рисунке А – позитивная мембранная реакция в макрофагах дермы, стрелки на рисунке Б – позитивная цитоплазматическая реакция в макрофагах 2 типа дермы. Увеличение 20х

Кроме того, наряду с гиперплазией меланоцитов базального слоя определялись стабильно высокие показатели тучных клеток в дерме, визуализированных ИГХ- маркером CD117 (рис. 3.11).

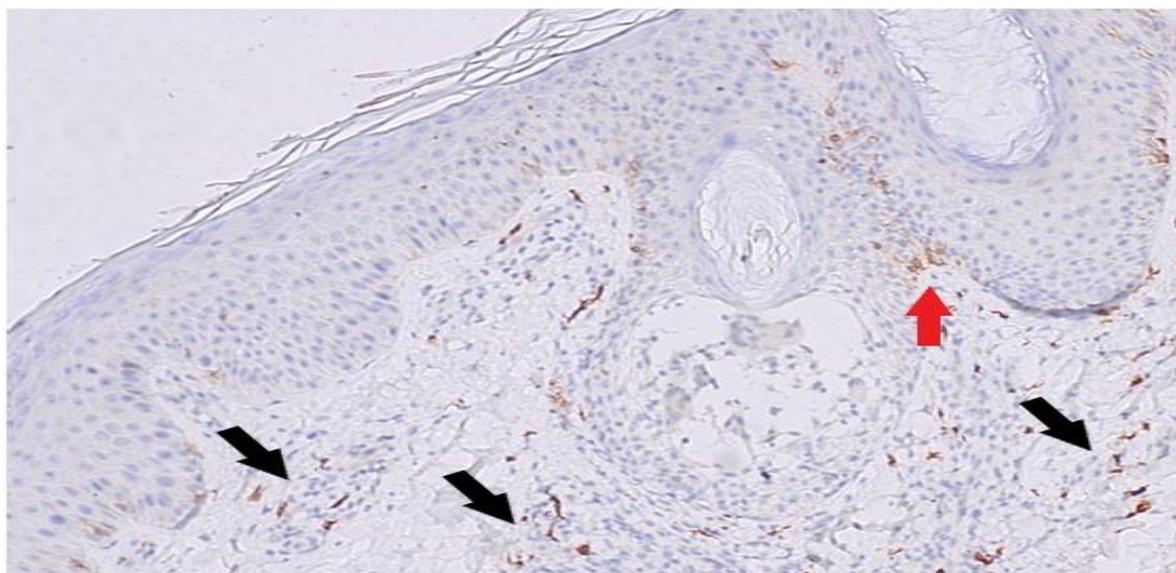


Рисунок 3.11 – Фрагмент пораженной кожи пациентов с истинной экземой в хронической стадии легкой степени тяжести: иммуногистохимия с CD117

Примечание – Красная стрелка – позитивная цитоплазматическая реакция в очагах гиперплазии меланоцитов в базальном слое эпидермиса, черная стрелка – тучные клетки в сосочковом слое дермы с позитивной мембранной реакцией. Увеличение 40х

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов пораженной кожи у пациентов с истинной экземой в хронической стадии средней степени тяжести было установлено, что пул лимфоидных клеток был преимущественно представлен CD4⁺ Т-лимфоцитами (рис. 3.12), а пул макрофагов – CD68⁺ и CD163⁺ (рис. 3.13).

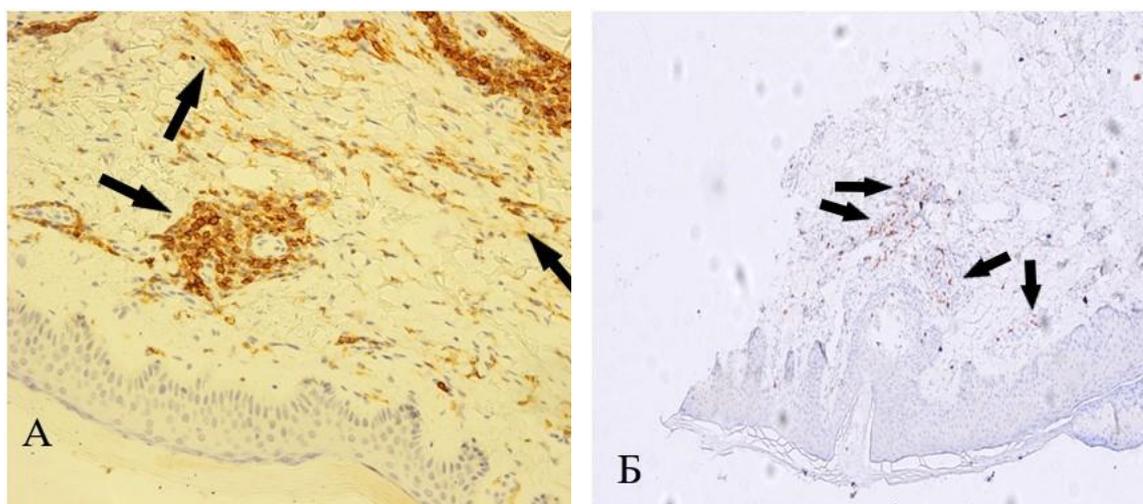


Рисунок 3.12 – Фрагмент пораженной кожи пациентов с истинной экземой в хронической стадии средней степени тяжести: иммуногистохимия с CD4 (А), иммуногистохимия с CD8 (Б)

Примечание – Стрелки на рисунке А – Позитивная мембранная реакция в Т-лимфоцитах в воспалительном инфильтрате сосочкового слоя дермы, стрелки на рисунке Б – Позитивная мембранная реакция в Т-цитотоксических лимфоцитах и NK-клетках в воспалительном инфильтрате сосочкового слоя дермы. Увеличение 10х

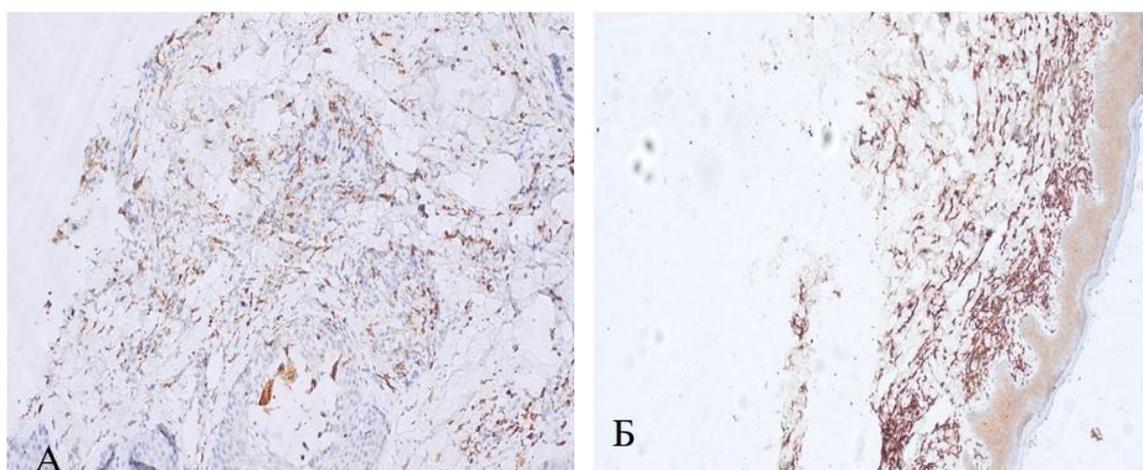


Рисунок 3.13 – Фрагмент пораженной кожи пациентов с истинной экземой в хронической стадии средней степени тяжести: иммуногистохимия с CD68 (А), иммуногистохимия с CD163 (Б). Позитивная цитоплазматическая реакция в макрофагах 2 типа. Увеличение 10х

Результаты сравнительного морфометрического анализа популяционного состава иммунокомпетентных клеток в биоптатах пораженной кожи пациентов с истинной экземой в хронической стадии и кожи условно здоровых доноров представлены на рис. 3. 14.

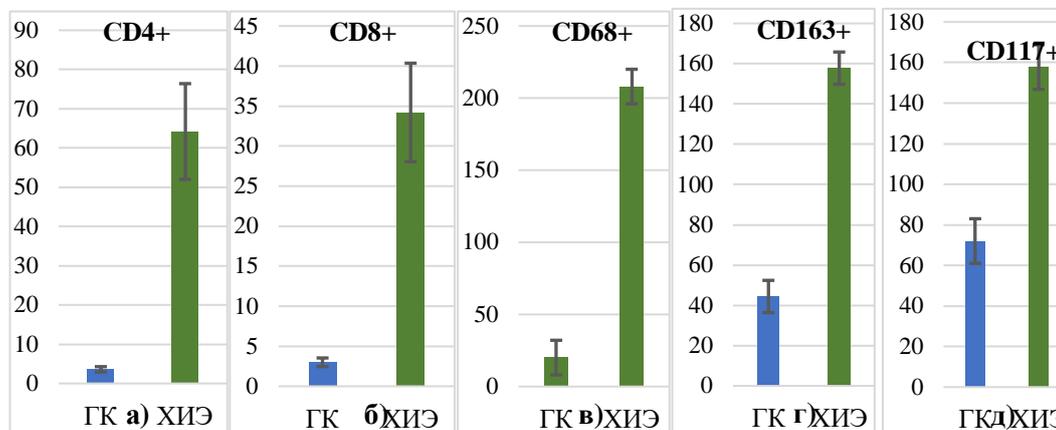


Рисунок 3.14 – Содержание маркеров клеточных субпопуляций иммунокомпетентных клеток CD4+(а), CD8+9(б), CD68+(в), CD163(г)+ и CD117+(д) в пораженной коже у пациентов с истинной экземой в хронической стадии и коже условно здоровых доноров

Примечание – ГК – группа контроля, ИЭ ХС – истинная экзема в хронической стадии

Как видно из данных рис. 3.14, в пораженной коже у пациентов с истинной экземой в хронической стадии выявлено статистически значимое увеличение количества хелперных CD4+ до $64,2 \pm 7,2$ ед. в п. з. и супрессорно-цитотоксических CD8+Т-лимфоцитов до $34,2 \pm 5,2$ ед. в п. з., при уровне $3,6 \pm 0,4$ ед. в п. з. и $3,0 \pm 0,3$ ед. в п. з. в коже условно здоровых доноров ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). При этом иммунорегуляторный индекс – соотношение CD4+:CD8+ в пораженной коже составил 1,9 и был выше значения в коже условно здоровых доноров в 1,6 раза ($p = 0,002$). Количество макрофагальных маркеров CD68+ и CD163+ в пораженной коже у пациентов с истинной экземой в хронической стадии также оказалось статистически значимо

выше, чем в коже условно здоровых доноров, в среднем в 10,3 раза ($208,0 \pm 20,1$ ед. в п. з. против $20,1 \pm 3,6$, $p < 0,001$) и в 3,6 раза ($157,8 \pm 23,4$ ед. в п. з. против $44,4 \pm 2,4$, $p = 0,012$) соответственно. Значение соотношения $CD68^+ : CD163^+$ в пораженной коже пациентов с истинной экземой в хронической стадии достигало 1,31, а в коже условно здоровых доноров 0,45. Кроме того, количество $CD117^+$ тучных клеток в пораженной коже у пациентов с истинной экземой в хронической стадии составило $20,3 \pm 2,6$ и было в 2,8 раза выше значения в коже условно здоровых доноров ($7,2 \pm 0,9$, $p = 0,001$).

Проведенный корреляционный анализ позволил установить статистически значимые прямые корреляции содержания $CD4^+$ и $CD117^+$ с ССБ по EASI ($r = 0,68$; $p < 0,001$, $r = 0,76$; $p < 0,001$ соответственно), очень высокие корреляции между содержанием $CD163^+$ и ССБ по NRS-Pruritus ($r = 0,91$; $p = 0,001$), а также высокие корреляции содержания $CD8^+$ с частотой рецидивов и продолжительностью ремиссии ($r = 0,75$; $p = 0,001$ $r = -0,72$; $p = 0,001$ соответственно). Учитывая полученные данные, можно констатировать, что клеточный иммунитет играет крайне важную роль в развитии истинной экземы. Поликлональная активация Т-лимфоцитов и накопление Т-клеток памяти ведет к прогрессированию заболевания.

Считаем, что определение содержания в пораженной коже $CD163^+$ макрофагов, $CD4^+$, $CD8^+$ Т-лимфоцитов, $CD117^+$ тучных клеток у пациентов с хронической истинной экземой может способствовать разработке альтернативных критериев для формирования лечебной тактики и оценки их эффективности.

3. 4 Особенности психологического статуса пациентов с хронической истинной экземой и его взаимосвязь с клиническими характеристиками заболевания, показателями системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса

В соответствии с оценкой по шкале PSM-25 у всех 142 (100,0%) пациентов с хронической истинной экземой верифицировано состояние психосоматического стресса. При этом у большинства – 49 (43,7%) пациентов выявлен средний уровень дистресса (ССБ по шкале PSM-25 – 114,8 [111,7;118,5] баллов); у 35 (31,3%) – высокий (ССБ по шкале PSM-25 – 129,6 [127,1;133,0] баллов) и у 28 (25,0%) – низкий (ССБ по шкале PSM-25 – 91,6 [88,1;93,9] баллов). Важно отметить, что у преимущественного числа – 52 (46,4%) пациентов отмечались стрессовые симптомы в психосоматической сфере, у 37 (33,0%) – в эмоциональной и у 23 (20,6%) – в поведенческой. Выраженность и феноменология психосоматического стресса у пациентов с истинной экземой в хронической стадии по данным оценки PSM-25 представлена на рис. 3.15.

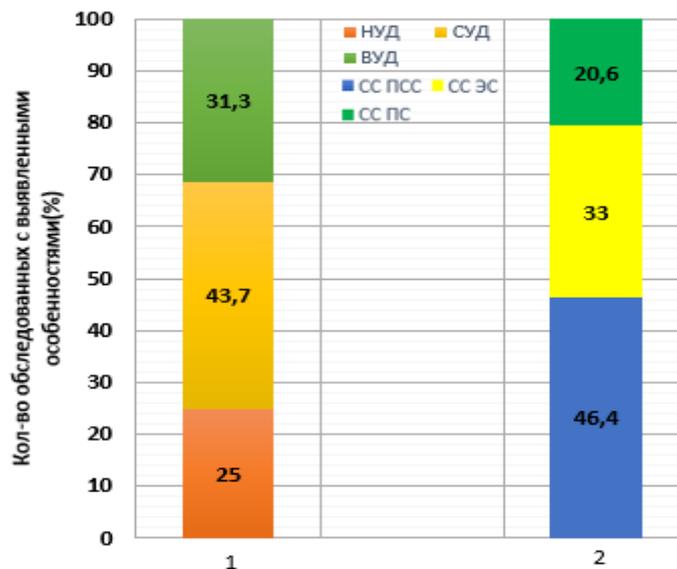


Рисунок 3.15 – Выраженность и феноменология психосоматического стресса у пациентов с истинной экземой в хронической стадии по данным оценки PSM-25

Примечание – 1 – выраженность психосоматического стресса, 2 – феноменология психосоматического дистресса, НУД – низкий уровень дистресса, СУД – средний уровень дистресса, ВУД – высокий уровень дистресса, СС ПСС – симптомы стресса в психосоматической сфере, СС ЭС – симптомы стресса в эмоциональной сфере, СС ПС – симптомы стресса в поведенческой сфере

По данным шкалы HARS у 36 (25,3%) пациентов с истинной экземой в хронической стадии выявлены клинически выраженные тревожные расстройства (ССБ – 20,6 [16,5; 22,3]) и у 8 (5,6%) – субклинические симптомы тревоги (ССБ – 6,0 [5,0; 6,6]).

По данным шкалы MADRS у 41 (28,9%) пациентов с истинной экземой в хронической стадии определена клинически выраженная депрессивная симптоматика (ССБ – 18,6 [17,1; 23,4]) и у 10 (7,1%) – субклинически депрессивные симптомы (ССБ – 4,9 [4,1; 6,0]). Распределение пациентов с истинной экземой в хронической стадии согласно выраженности тревожно-депрессивной симптоматики по данным шкал HARS и MADRS отображено на рис.3.16.



Рисунок 3.16 – Распределение пациентов с истинной экземой в хронической стадии согласно выраженности тревожно-депрессивной симптоматики по данным шкал HARS и MADRS

Примечание (здесь и в последующих рисунках): БО – без особенностей, СКТР – субклиническое тревожное расстройство, СКДР – субклиническое депрессивное расстройство, КВТР – клинически выраженное тревожное расстройство, КВДР – клинически выраженное депрессивное расстройство

У пациентов с клинически выраженными психоэмоциональными расстройствами (ПЭР) (n=77) проведена оценка структуры и выраженности тревожно-депрессивных симптомов с использованием шкал HARS и MADRS.

Феноменология тревожной симптоматики и ее выраженность по шкале HARS у пациентов с истинной экземой в хронической стадии представлена в табл. 3. 2.

Таблица 3. 2 – Феноменология тревожной симптоматики и ее выраженность по шкале HARS у пациентов с истинной экземой в хронической стадии (n=36)

Симптомы	Частота (n, %)	Выраженность (баллы)
Тревожное настроение	26 (72,2)	1,9 [1,4; 2,6]
Напряжение	23 (63,8)	1,7 [1,3; 2,3]
Страхи	14 (38,9)	1,3 [1,1; 1,6]
Инсомнические расстройства	16 (44,4)	1,7 [1,5; 2,0]
Интеллектуальное снижение	11 (30,6)	1,4 [1,1; 1,9]
Депрессивный аффект	20 (55,5)	1,7 [1,1; 2,1]
Мышечная симптоматика	3 (8,3)	1,4 [1,1; 1,7]
Сенсорная симптоматика	12 (33,3)	1,3 [1,2; 1,5]
Сердечно-сосудистые симптомы	3 (8,3)	1,9 [1,5; 2,3]
Респираторные симптомы	2 (5,5)	1,7 [1,4; 2,1]
Гастроинтенсиальные симптомы	2 (5,5)	1,3 [1,1; 1,5]
Мочеполовые симптомы	2 (5,5)	1,2 [1,1; 1,5]
Вегетативные симптомы	25 (69,4)	1,7 [1,4; 2,3]
Поведение при обследовании	5 (13,9)	1,5 [1,3; 2,1]

В структуре тревожных расстройств у подавляющего большинства (более 60%) пациентов отмечались 3 симптома: тревожное настроение, напряжение, вегетативная нестабильность. Около половины пациентов отмечали депрессивное настроение и инсомнию. Достаточно частыми симптомами были страхи – 14 (38,9%), интеллектуальное снижение – 11 (30,6%), сенсорные соматические расстройства – 12 (33,3%). Другие соматические симптомы имели место у меньшинства пациентов.

Феноменология депрессивной симптоматики и ее выраженность по шкале MADRS у пациентов с истинной экземой представлена в табл. 3.3.

Таблица 3.3 – Феноменология депрессивной симптоматики и ее выраженность по шкале MADRS у пациентов с истинной экземой в хронической стадии (n=41)

Симптомы	Частота (n, %)	Выраженность (баллы)
Депрессивный аффект	41 (100,0)	2,2 [1,4; 2,8]
Чувство вины	4 (9,8)	1,4 [1,0; 2,0]
Суицидальные тенденции	1 (2,4)	1,3 [1,0; 1,8]
Затрудненное засыпание	17 (41,4)	1,7 [1,3; 2,0]
Инсомния	25 (60,9)	1,6 [1,2; 2,0]
Ранние пробуждения	21 (51,2)	1,2 [1,0; 1,8]
Нарушение социального функционирования	32 (78,0)	1,8 [1,5; 2,6]
Психодвигательная инертность	24 (58,5)	1,4 [1,2; 1,7]
Психомоторное беспокойство	1(2,4)	2,4 [1,7; 3,0]
Тревога психическая	33 (80,5)	2,2 [1,2; 3,0]
Тревога соматическая	35 (85,4)	1,4 [1,2; 2,2]
Желудочно-кишечные симптомы	13 (31,7)	1,3 [1,0;1,6]
Соматофункциональные симптомы	24 (58,5)	1,2 [1,0;2,0]
Генитальные симптомы	4 (9,7)	1,5 [1,0;2,0]
Ипохондрия	21 (51,2)	2,0 [1,5; 2,7]
Снижение массы тела	3 (7,3)	1,4 [1,0;2,0]

Критичность к своему психическому состоянию	0	0
---	---	---

В структуре депрессивных расстройств у подавляющего большинства (более 70%) пациентов отмечались три симптома: депрессивный аффект, тревога, снижение социального функционирования. Около половины пациентов отмечали психомоторную инертность, нарушения сна, а именно, инсомнию, соматофункциональные изменения, ипохондрию. Достаточно частыми симптомами были затрудненное засыпание – 17 (40,5%) и желудочно-кишечные симптомы – 13 (31,0%). Другие симптомы имели место у меньшинства пациентов.

Ключевыми психоэмоциональными синдромами у пациентов с хронической истинной экземой были тревожно-депрессивный – 53/77 (68,8%) и астеноипохондрический – 24/77 (31,1%). На основании бальной оценки пунктов шкал HARS и MADRS нами определены базовые уровни тревожно-депрессивных расстройств, патогномоничные для пациентов с хронической истинной экземой: депрессивный, соматофункционального дисбаланса и психосоматической тревоги.

Установлены гендерные особенности ПЭС у пациентов с истинной экземой в хронической стадии. Так, полученные данные свидетельствуют о более высокой статистически значимой представленности у женщин стрессовых симптомов в поведенческой сфере по шкале PSM-25 – 40 (66,6%) и клинически выраженных депрессивных симптомов по шкале MADRS – 38 (63,3%) по сравнению с мужчинами – 26 (31,7%) ($p=0,011$) и 26 (31,7%) ($p=0,003$) соответственно, у мужчин стрессовых симптомов по шкале PSM-25 в соматической сфере по сравнению с женщинами – 58 (70,7%) против 20 (33,3%) ($p=0,002$). Также у женщин в структуре тревожно-депрессивной симптоматики по шкалам HARS и MADRS определено доминирование симптоматики «психического уровня» – 25/42 (59,5%) против 10/35 (28,5%) у мужчин ($p=0,033$), у мужчин «соматофункционального уровня» – 24/35

(68,5%) против 15/42 (35,7%) у женщин ($p=0,014$). Существенным отличием явилась большая выраженность психосоматического стресса и симптомов депрессивного аффекта у женщин (ССБ по шкале PSM-25 – 128,4 [124,1;132,7] баллов, ССБ по шкале MADRS – 18,6 [16,5;21,2] баллов против 101,3 [97,7;104,9] баллов, $p=0,007$ и 14,4 [12,2;17,8] баллов у мужчин, $p=0,041$).

В ходе анализа возрастной специфики особенностей ПЭС установлена статистически значимая более высокая представленность депрессивных симптомов у пациентов в возрасте 22,4 [20,1;29,6] лет по сравнению с пациентами 33,1 [30,4;42,0] лет – 48/70 (69,4%) против 22/72 (30,5%) соответственно ($p=0,022$). ССБ по шкале PSM-25 был статистически значимо выше у пациентов в возрастном цензе 23,1 [20,0;34,4] лет по сравнению с пациентами 36,1 [34,7;44,9] лет – 122,6 [114,4;128,3] против 108,2 [99,1;115,0] баллов соответственно ($p=0,001$). Получены статистически значимые корреляции значения возраста и развитием депрессивных симптомов ($r=0,69$; $p=0,001$).

Увеличение длительности хронической истинной экземы было сопряжено с нарастанием тяжести психосоматического стресса и выраженности депрессивной симптоматики. Так, у пациентов с продолжительностью заболевания 14,2 [10,1;16,4] лет ССБ по шкале PSM-25 составил 128,1 [124,8;133,2] баллов, а ССБ по шкале MADRS – 26,1 [22,7;29,4] баллов и статистически значимо превышали значения пациентов с продолжительностью заболевания 3,7 [1,0;5,0] лет ССБ по шкале PSM-25 – 119,6 [116,1;122,0] баллов, $p=0,034$, ССБ по MADRS – 14,1 [11,3;17,7] баллов) и с продолжительностью заболевания 7,5 [5,1;10,0] лет (ССБ по шкале PSM-25 – 106,8 [102,5;108,9] баллов, $p=0,001$) и по MADRS – 11,4 [10,3;13,4] баллов, $p<0,001$). Также у пациентов с длительностью истинной экземы 13,2 [5,0;15,6] лет независимо от феноменологии и выраженности тревожно-депрессивных симптомов наблюдалось статистически значимое нарастание выраженности стресса в эмоциональной сфере по шкале PSM-25 и психосоматической тревоги по шкале HARS по сравнению с пациентами с продолжительностью

болезни 2,3 [1,0;4,9] лет (118,4 [114,7;123,2] баллов и $8,3 \pm 1,2$ баллов соответственно против 108,7 [105,5;110,4] баллов, $p=0,034$) и $5,4 \pm 1,1$ баллов, $p=0,042$ соответственно). Подтверждена взаимосвязь между выраженностью психосоматического стресса по шкале PSM-25 и длительностью истинной экземы ($r=0,65$, $p=0,036$). Кроме того, установлены прямые корреляции высокой силы выраженности психосоматического стресса с ССБ по РОЕМ ($r=0,79$; $p=0,001$), частотой рецидивов ($r=0,84$; $p < 0,001$), содержанием клеток CD117+ ($r=0,88$; $p=0,001$) и обратные – с продолжительностью ремиссии ($r=-0,73$; $p=0,001$). Выраженность депрессивной симптоматики статистически значимо высоко коррелировала с тяжестью заболевания по индексу EASI ($r=0,71$; $p < 0,001$) и РОЕМ ($r=0,77$; $p < 0,001$), КЖ по опроснику DLQI ($r=0,90$; $p=0,001$) и уровнем TNF- α ($r=0,88$; $p=0,001$).

Установлено наличие корреляционных связей между ССБ по шкале NARS и клиническими особенностями заболевания, КЖ, а также показателями системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса. Резюмируя вышеприведенные результаты, можно сделать следующие выводы, которые являются значимыми для клинической медицины:

1. У пациентов с хронической истинной экземой вне зависимости от степени тяжести выявлены изменения системного профиля цитокинов, что объективизировалось статистически значимым повышением в плазме крови концентрации TNF- α , IL-13 и тенденцией к повышению IL-4, при тесной взаимосвязи показателей TNF- α и IL-13 с такими клиническими особенностями заболевания, как тяжесть течения и интенсивность зуда, а также КЖ.
2. Дисбаланс локального иммунного статуса при хронической истинной экземе вне зависимости от степени тяжести характеризуется статистически значимым повышением в пораженной коже содержания CD68+ и CD163+ макрофагов, CD4+ и CD8+Т-лимфоцитов, а также CD117+ тучных клеток. В то же время высокое содержание CD163+ макрофагов, CD4+ и CD8+Т-лимфоцитов и CD117+ тучных клеток тесно сопряжено с нарастанием тяжести

заболевания и частоты рецидивов о чём свидетельствуют статистически значимые различия показателей исследуемых групп, изученные, в том числе, на тканевом уровне.

3. Таким образом, дисбаланс системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса можно рассматривать в качестве перспективных молекулярно-клеточных мишеней для терапевтической тактики, влияние на которые позволит уменьшить/нивелировать клинические проявления дерматоза, а также пролонгировать продолжительность ремиссии, и таким образом повысить уровень КЖ пациентов с хронической истинной экземой, а динамические изменения в плазме крови значений TNF- α и IL-13, в поражённой коже – показателей CD4+Т-лимфоцитов, С8+Т-лимфоцитов, CD163+ макрофагов и CD117+ тучных клеток можно считать маркерами эффективности.

4. Психологический статус пациентов с хронической истинной экземой вне зависимости от степени тяжести заболевания характеризовался высоким уровнем психосоматического стресса – у 100,0%, депрессивной симптоматики – 28,9% и тревожных расстройств – 25,3%. При этом наличие психосоматического стресса и депрессивных симптомов было тесно сопряжено с тяжестью заболевания, интенсивностью зуда и КЖ, а также уровнем TNF- α и содержанием CD117+ тучных клеток. Эти данные указывают на перспективность психосоматического стресса и депрессии как терапевтических мишеней при хронической истинной экземе. Следовательно, возникает аргументированное заключение о целесообразности применения безопасных и доступных методов без риска возможных взаимодействий, обладающих не только иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, но и оказывающих антистрессовый и антидепрессивный эффекты. В этом контексте в качестве перспективного направления в лечении хронической истинной экземы можно рассмотреть СКЛ, и особенно сочетанное применение бальнеотерапии в виде ванн и магнитолазерной терапии.

ГЛАВА 4

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМОЙ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В УСЛОВИЯХ ЗДРАВНИЦЫ «ЧЕРНЫЕ ВОДЫ»

4.1 Исходные характеристики пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести

Исходные характеристики 74 пациентов ОПл₁ и ПСл₁ представлены в табл. 4.1. Как видно из табл. 4.1, ОПл и ПСл были паритетными по основным демографическим (пол, возраст) и клиническим показателям, характеристикам психоэмоционального статуса и уровню КЖ, а также показателям системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса. Среди пациентов доля лиц мужского пола была несколько выше – 22 (57,9%) и 21 (58,3%) соответственно. Медиана возраста пациентов на момент обследования составила 37,4 [35,2;40,1] лет и 39,6 [34,8;39,7] лет, возраста начала заболевания – 19,4 [18,8;22,6] лет и 21,3 [19,9;22,0] лет, длительности заболевания – 13,4 [12,2;15,0] лет и 13,2 [11,1;14,6] лет соответственно. Согласно клинической картине заболевания у всех пациентов ОПл и ПСл была определена хроническая стадия истинной экземы, соответствующая легкой степени тяжести (медиана ССБ по EASI –6,0 [5,5;6,8] баллов и 5,8 [5,3;6,9] баллов соответственно). Интенсивность кожного зуда в соответствии с данными шкалы NRS-Pruritus соответствовала умеренной выраженности (медиана ССБ – 5,4 [5,0;6,0] баллов и 5,6 [5,2;6,3] баллов соответственно). Тяжесть заболевания по субъективной оценке пациентов ОПл₁ и ПСл₁ была

определена как умеренная (медиана ССБ по опроснику РОЕМ – 6,6 [5,5;8,1] баллов и 6,8 [5,4;8,0] баллов соответственно). Для большинства – 22 (57,9%) и 20 (55,6%) пациентов соответственно был характерен внесезонный вариант рецидивов. Отметим, что медиана частоты рецидивов составила 4,4 [3,3;6,2] и 4,6 [3,7;6,4] раза в год, к тому же у 15 (39,4%) и 13 (36,1%) пациентов соответственно наблюдалось непрерывно-рецидивирующее течение. Важно также констатировать, что у всех пациентов ОПл и ПСл выявлены симптомы психосоматического стресса (медиана ССБ по шкале PSM-25 – 103,6 [99,2;110,1] баллов и 105,3 [99,1;109,6] баллов, что соответствовало среднему уровню тяжести, у 17 (44,7%) и 16 (44,4%) пациентов соответственно верифицирована депрессивная симптоматика (среднеподгрупповые показатели медианы ССБ по шкале MADRS отвечали легкой степени тяжести). В то же время пациенты ОПл и ПСл характеризовались снижением КЖ: медиана ССБ по опроснику DLQI составила 6,8 [4,9;8,5] баллов и 6,9 [4,7;8,3] баллов, что указывало на умеренное снижение КЖ; медиана ССБ по опроснику SF-36 – 52,7 [50,2;54,0] баллов и 53,1 [50,8;55,4] баллов соответственно. Наряду с этим, в ОПл и ПСл наблюдался дисбаланс системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса, что выражалось в статистически значимом повышении концентрации в плазме крови провоспалительных цитокинов IL-13 в 1,5 и 1,5 раза и TNF- α в 4,5 и 4,3 раза, а также увеличении содержания в пораженной коже CD4+Т-лимфоцитов в 13,6 и 13,9 раза, CD8+Т-лимфоцитов в 10,2 и 10,3 раза, CD68+ макрофагов в 9,3 и 9,2 раза соответственно. Необходимо отметить, что на момент обследования пациенты ОПл и ПСл получали стандартную терапию, при этом никаких различий в применяемых средствах между подгруппами не отмечено.

Анализ анамнестических данных показал, что у большинства пациентов заболевание начиналось в молодом возрасте: медиана возраста дебюта хронической истинной экземы составила 20,1 года [19,3–22,4]. Таким образом, экзема формировалась в раннем трудоспособном или подростковом периоде жизни, что в дальнейшем оказывало выраженное влияние на социальную и

профессиональную адаптацию.

Продолжительность заболевания варьировала от 5 до 25 лет, медианное значение — 13,1 года [11,9–14,6], что свидетельствует о длительном и рецидивирующем характере патологического процесса. Частота обострений, по данным опроса, в среднем составляла 3–4 эпизода в год, особенно в весенне-осенний период. У значительной части пациентов (до 40%) обострения провоцировались стрессовыми ситуациями, нарушением диеты, контактом с бытовыми аллергенами и неблагоприятными погодными условиями.

Большинство пациентов ранее получали стандартную медикаментозную терапию, включая наружные глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты, топические ингибиторы кальциневрина, однако стойкой ремиссии добиться удавалось редко. Отмечалась толерантность к терапии, учащение рецидивов и снижение эффективности применяемых схем лечения.

Основные жалобы пациентов при поступлении: кожный зуд — наиболее частая жалоба, присутствовала у всех больных. Его интенсивность по шкале NRS составляла от умеренной до сильной, с преобладанием высоких значений (более 8 баллов); сухость и стянутость кожи, особенно в области кистей, сгибательных поверхностей конечностей, шеи; покраснение, шелушение, трещины и эксфолиации на коже, сопровождающиеся болезненностью и дискомфортом; нарушение сна, связанное с выраженным зудом, особенно в вечернее и ночное время; эмоциональное напряжение, раздражительность, тревожность, чувство социальной отгороженности; жалобы на ухудшение качества жизни — невозможность ношения обычной одежды, занятия спортом, снижение трудоспособности, сложности в межличностных отношениях.

Таблица 4.1 – Исходные характеристики пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести основной подгруппы и подгруппы сравнения

Показатель	Основная подгруппа л (n=38)	Подгруппа сравнения л (n=36)	p
Возраст (годы), Медиана [25%; 75%]	37,4 [35,2;40,1]	39,6 [34,8;39,7]	0,780
Мужчины/женщины, n (%)	22 (57,9)/ 16(42,1)	21 (58,3)/15(41,7)	0,872
Индекс массы тела (кг/м ²), Медиана [25%; 75%]	22,7 [20,7;23,6]	23,1 [21,2;23,9]	0,869
Возраст начала ИЭ (годы), Медиана [25%; 75%]	19,4 [18,8;22,6]	21,3 [19,9;22,0]	0,881
Продолжительность ИЭ (лет), Медиана [25%;75%]	13,4 [12,2;15,0]	13,2 [11,1;14,6]	0,899
Хроническая стадия заболевания, n (%)	38 (100,0)	36(100,0)	1,000
Локализованный кожный процесс, n (%)	38 (100,0)	36 (100,0)	1,000
EASI ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	6,0 [5,5;6,8]	5,8 [5,3;6,9]	0,885
NRS-Pruritus ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	5,4 [5,0;6,0]	5,6 [5,2;6,3]	0,871
РОЕМ ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	6,6 [5,5;8,1]	6,8 [5,4;8,0]	0,881
Осенне-зимний вариант обострений, n (%)	16 (42,1)	16 (44,4)	0,881
Внесезонный тип обострений, n (%)	22 (57,9)	20 (55,6)	0,883
Частота рецидивов в год, Медиана [25%; 75%]	4,4 [3,3;6,2]	4,6 [3,7;6,4]	0,895
Непрерывно-рецидивирующее течение ИЭ, n (%)	15 (39,4)	13(36,1)	0,864

Продолжение таблицы 4.1			
PSM-25 ПСС, n (%)	38 (100,0)	36 (100,0)	1,000
PSM-25 ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	103,6 [99,2;110,1]	105,3 [99,1;109,6]	0,862
MADRS депрессивные симптомы, n (%)	17 (44,7)	16 (44,4)	0,901
MADRS ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	14,1[12,4;15,9]	14,4 [12,0;16,3]	0,789
DLQI ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	6,8 [4,9;8,5]	6,9 [4,7;8,3]	0,886
SF-36 ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	52,7 [50,2;54,0]	53,1 [50,8;55,4]	0,724
IL-13 (пг/мл), m±CD	14,8±2,3	14,7±2,4	0,899
TNF-α (пг/мл), m±CD	5,4±1,5	5,2±1,7	0,763
CD4+ Т-лимфоциты (единиц в поле зрения), m±CD	48,9±11,0	49,9±10,9	0,880
CD8+ Т-лимфоциты (единиц в поле зрения), m±CD	30,6±6,0	30,9±6,4	0,884
CD68+ макрофаги (единиц в поле зрения), m±CD	186,6±19,4	186,2±19,3	0,902

Примечание – ИЭ –, ССБ – средние суммарные баллы, ПСС – психосоматический стресс, л – легкая степень тяжести, р – значимость различий между показателями с хронической истинной экземой легкой степени тяжести

4.2 Сравнительная оценка динамики показателей системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести на фоне санаторно-курортного лечения: сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / магнитолазерной терапии против бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»)

На рис. 4.1 представлена динамика суррогатной контрольной точки – изменение концентрации в плазме крови IL-13 и TNF- α у пациентов ОПл относительно ПСл по завершению СКЛ (на 14-й день).

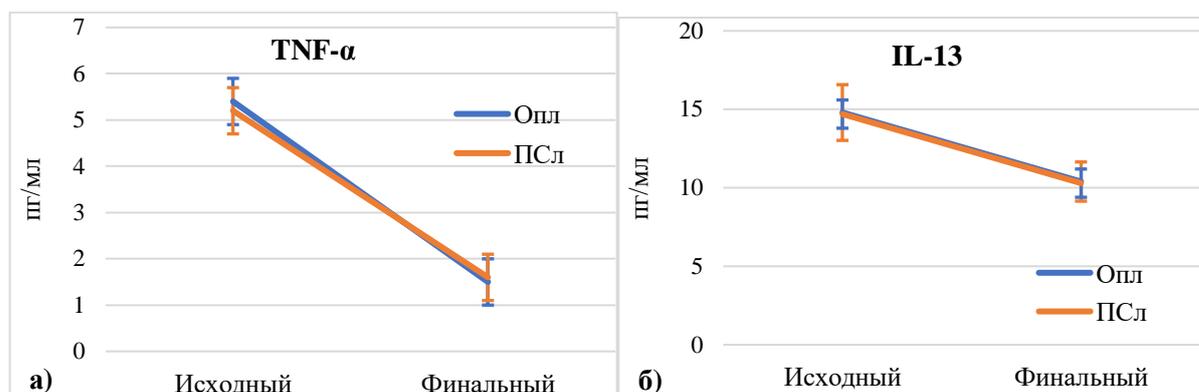


Рисунок 4.1 – Динамика суррогатной комбинированной контрольной точки – изменение концентрации в плазме крови IL-13 (а) и TNF- α (б) у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день)

Примечание – ОПл – основная подгруппа пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ПСл – подгруппа сравнения пациентов с легкой степенью тяжести заболевания

Из данных рис. 4.1 видно, что по завершению СКЛ (на 14-й день) отмечалось снижение в плазме крови концентрации TNF- α и IL-13 в ОПл на 72,2 % – с 5,4±1,5 пг/мл до 1,5±0,6 пг/мл ($p=0,002$) и 36,5% – с 14,8±2,3 пг/мл до 10,4±1,7 пг/мл ($p=0,011$) соответственно, а в ПСл на 69,2% – с 5,2±1,7 пг/мл

до $1,6 \pm 0,5$ пг/мл ($p=0,003$) и $29,9\%$ – с $14,7 \pm 2,4$ пг/мл до $10,3 \pm 1,6$ пг/мл ($p=0,014$) соответственно, в отсутствие статистически значимых различий между подгруппами ($p=0,680$, $p=0,761$, соответственно). К тому же у пациентов ОПл и ПСл значения IL-13 и TNF- α не имели статистически значимых различий с нормативными показателями ($p=0,782$, $p=0,871$ соответственно).

На рис. 4. 2 отражена динамика суррогатной комбинированной контрольной точки – изменение содержания в пораженной коже CD4+, CD8+Т-лимфоцитов, CD163+макрофагов и CD117+ тучных клеток у пациентов ОПл относительно ПСл по завершению СКЛ (на 14-й день). По завершению СКЛ (на 14-й день) у пациентов обеих подгрупп статистически значимо и значительно уменьшилось в пораженной коже содержание CD4+Т-лимфоцитов: в ОПл на $86,9\%$ – с $48,9 \pm 11,0$ до $6,4 \pm 1,4$ ($p < 0,001$), в ПСл на $84,6\%$ – с $49,9 \pm 10,9$ до $7,7 \pm 1,8$ ($p < 0,001$) и CD8+Т-лимфоцитов: на $79,4\%$ – с $30,6 \pm 6,0$ до $6,3 \pm 1,2$ ($p < 0,001$) и $78,6\%$ – с $30,9 \pm 6,4$ до $6,6 \pm 1,4$ ($p < 0,001$) соответственно. Параллельно со снижением содержания Т-лимфоцитов в обеих подгруппах наблюдалась отчетливая статистически значимая тенденция к снижению содержания в пораженной коже CD163+ макрофагов: в ОПл на $47,3\%$ – с $98,9 \pm 11,4$ до $52,1 \pm 4,3$ ($p=0,012$), в ПСл на $46,3\%$ – с $99,6 \pm 11,2$ до $53,5 \pm 4,1$ ($p=0,014$). Кроме того, в обеих подгруппах статистически значимо снизилось содержание в пораженной коже CD117+ тучных клеток: в ОПл на $41,6\%$ – с $17,8 \pm 2,8$ до $10,4 \pm 1,1$ ($p=0,016$), в ПСл на $38,1\%$ – с $18,1 \pm 2,6$ до $11,2 \pm 0,9$ ($p=0,014$). Статистически значимых различий показателей CD4+Т-лимфоцитов, CD8+Т-лимфоцитов, CD163+ макрофагов и CD117+ тучных клеток между подгруппами не отмечено ($p > 0,05$).

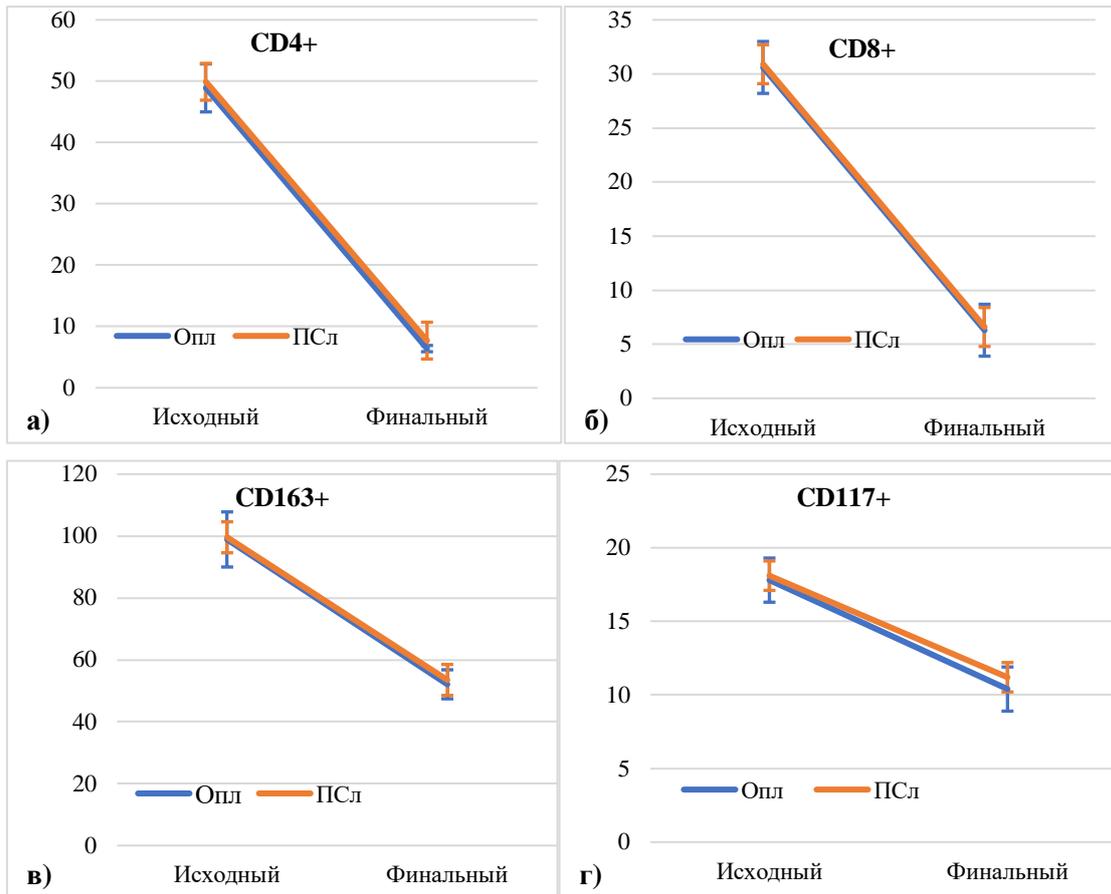


Рисунок 4. 2 – Динамика суррогатной комбинированной контрольной точки – изменение содержания в пораженной коже CD4+ Т-лимфоцитов (а), CD8+ Т-лимфоцитов(б) и CD68+ макрофагов (в) у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день)

Примечание – Опл – основная подгруппа пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ПСл – подгруппа сравнения пациентов с легкой степенью тяжести заболевания

По результатам настоящего этапа исследования констатирован паритет исследуемых стратегий СКЛ: сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ и бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ по суррогатной комбинированной контрольной точке – разности изменений концентрации в плазме крови IL-13 и TNF- α , а также содержания в пораженной коже CD4+ Т-лимфоцитов, CD8+ Т-лимфоцитов и

CD68+ макрофагов, что демонстрирует не менее значимое корригирующее влияние последней на дисбаланс локального иммунного статуса и системного профиля цитокинов у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести.

4.3 Сравнительная оценка отдаленных результатов у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести на фоне санаторно-курортного лечения: сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / магнитолазерной терапии против бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»)

Основным клиническим изменением, отмеченным у пациентов, стало значительное снижение воспалительных явлений в области поражённых участков кожи. В процессе лечения наблюдалось уменьшение выраженности таких признаков экземы, как эритема, инфильтрация, шелушение и поствоспалительная гиперпигментация.

По данным, полученным с помощью шкалы EASI (Eczema Area and Severity Index), средний показатель у пациентов с хронической экземой легкой степени тяжести (ОПл) снизился с 17,6 [16,3–19,4] балла до 4,1 [3,5–6,0] баллов на 14-й день лечения, что свидетельствует о снижении клинической активности заболевания на 76,7%. Через 3 месяца медиана индекса EASI составила 2,4 [1,7–3,5], что подтверждает длительное улучшение и стабилизацию дерматологического состояния. Эти данные свидетельствуют о значительном уменьшении воспаления и улучшении общего состояния кожных покровов.

Пациенты также отмечали уменьшение дискомфорта и ощущения стянутости кожи, что улучшило их физическое состояние и качество жизни. Данные субъективных оценок показали, что более 80% пациентов сообщили о значительном уменьшении чувства дискомфорта, связанного с кожными проявлениями заболевания.

Одним из наиболее выраженных и часто субъективно тяжелых симптомов при хронической истинной экземе является зуд. На фоне применения бальнеотерапии и магнитолазерной терапии в основной группе (ОПл) наблюдалось значительное снижение интенсивности кожного зуда. Согласно шкале NRS-Pruritus (Numerical Rating Scale for Pruritus), интенсивность зуда в основной группе снизилась с 8,3 [8,0–8,8] балла до 2,5 [2,1–2,9] баллов через 14 дней лечения, что составляет уменьшение на 69,9%. Через 3 месяца уровень зуда продолжал снижаться до 1,3 [0,7–2,2], что свидетельствует о практически полном исчезновении зуда у 94,4% пациентов в основной группе.

В подгруппе сравнения (ПСл) снижение интенсивности зуда было менее выраженным: с 8,4 [8,1–8,9] до 4,6 [3,3–5,9] баллов через 14 дней, и до 5,1 [4,0–5,9] баллов через 3 месяца. Эти данные подтверждают более высокую эффективность комбинированного лечения (бальнеотерапия + МЛТ) по сравнению с использованием только бальнеотерапии.

Симптомы лихенификации (усиление кожного рисунка), характерные для хронической экземы, также существенно уменьшились на фоне лечения. Особенно выраженные улучшения были отмечены в области сгибательных поверхностей и кистей, где традиционно наблюдается наиболее выраженная лихенификация. В основной группе (ОПл) степень выраженности лихенификации снизилась на 61%, что подтверждается объективной оценкой дерматологического статуса. В группе сравнения (ПСл) улучшения были менее выраженными, составив 43%.

На рис. 4. 3 отражена динамика первичной конечной точки – изменение медианы ССБ по индексу EASI у пациентов ОПл относительно ПСл по завершению СКЛ (на 14-й день) и в течение 3 месяцев последующего наблюдения. По завершению СКЛ (на 14-й день) в обеих подгруппах было зафиксировано статистически значимое снижение медианы ССБ по EASI: в ОПл с 6,0 [5,5;6,8] до 1,5 [0,9;2,4] баллов, ($p < 0,001$) (усредненное значение

дельта EASI 75,6%), а в ПСл с 5,8 [5,3;6,9] до 1,4 [1,0;2,6] баллов ($p < 0,001$) (усредненное значение дельта EASI 75,9%), в отсутствие статистически значимых различий между подгруппами ($p=0,801$). В течение 3 месяцев наблюдения после завершения СКЛ в обеих подгруппах медианы ССБ по EASI оставались устойчивыми.

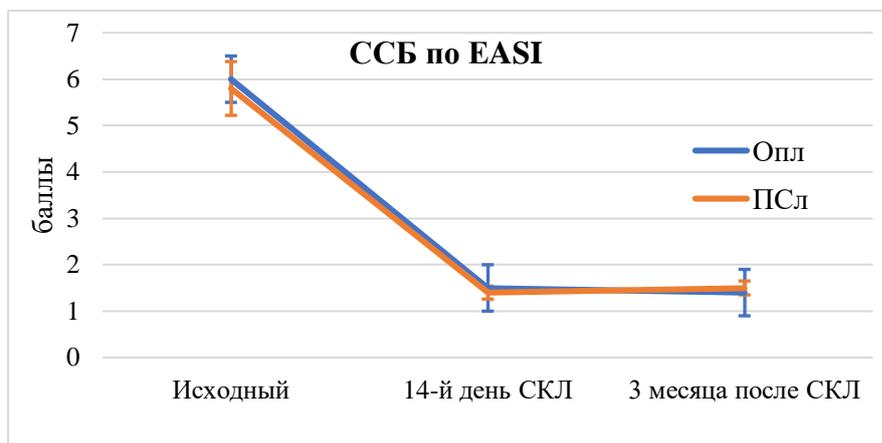


Рисунок 4. 3 – Динамика первичной контрольной точки – изменение медианы средних суммарных баллов по индексу EASI у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

Примечание – ОПл – основная подгруппа пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ПСл – подгруппа сравнения пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ССБ – средние суммарные баллы, СКЛ – санаторно-курортное лечение

В итоге по завершению СКЛ (на 14-й день) клиническую ремиссию ($EASI > 75$) засвидетельствовали у 31 (81,5%) пациентов ОПл и 28 (77,8%) ПСл, значительное улучшение ($EASI 50-75$) – у 7 (18,5%) и 8 (22,2%) соответственно. Статистически значимых различий между ОПл и ПСл не отмечено ($p > 0,5$). Существенно, что позитивные изменения, реализованные у пациентов обеих подгрупп по завершению СКЛ (на 14-й день) и после 3 месяцев последующего наблюдения, сохранялись стабильными и были

эквивалентны (рис. 4. 4).

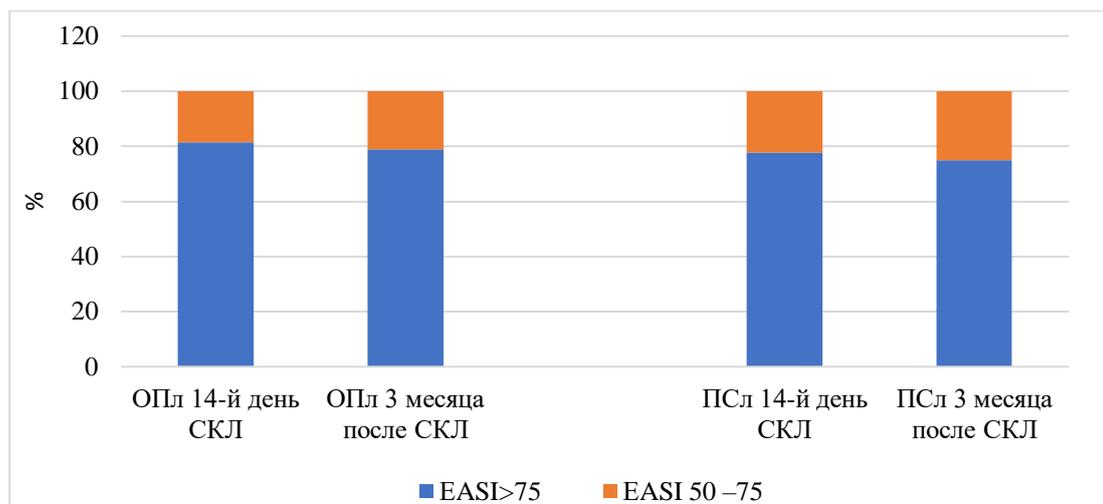


Рисунок 4. 4 – Динамика первичной контрольной точки – изменение ранжирования пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести в соответствии с тяжестью заболевания по данным индекса EASI в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

Примечание – ОПл – основная подгруппа пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ПСл – подгруппа сравнения пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, СКЛ – санаторно-курортное лечение

На рис. 4. 5 отражена динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы ССБ по шкале NRS-Pruritus у пациентов ОПл относительно ПСл по завершению СКЛ (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения. По завершению СКЛ (на 14-й день) в обеих подгруппах медианы ССБ по NRS-Pruritus статистически значимо снизились: в ОПл на 77,8% – с 5,4 [5,0;6,0] до 1,2 [0,8;1,8] баллов ($p < 0,001$), а в ПСл на 73,2% – с 5,6 [5,2;6,3] до 1,5 [0,9;1,9] баллов ($p < 0,001$) и перешли в статус «отсутствие зуда». В течение 3 месяцев последующего наблюдения медианы ССБ по NRS-Pruritus в обеих подгруппах еще несколько снизились по отношению к показателям, достигнутым по завершению СКЛ (на 14-й день). Принципиально, что между ОПл и ПСл по

медианам ССБ NRS-Pruritus не было определено статистически значимых различий как по завершению СКЛ (на 14-й день), так и в течение 3 месяцев последующего наблюдения.

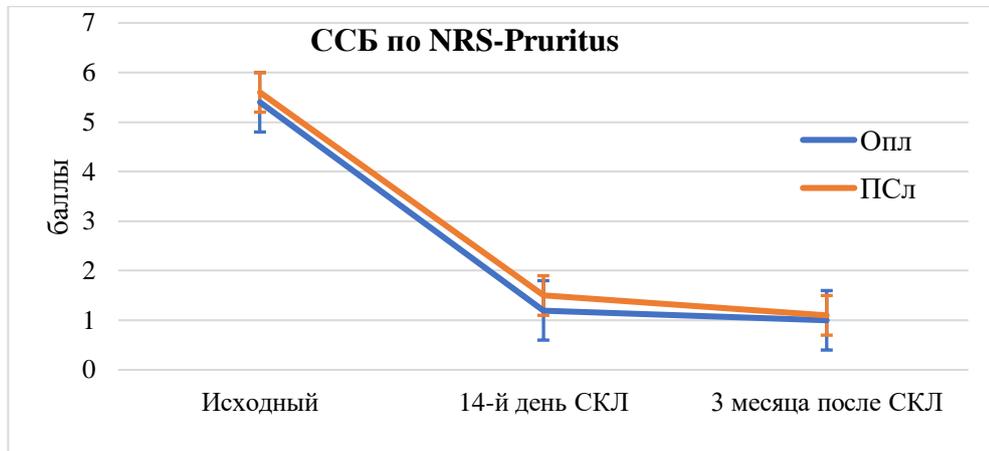


Рисунок 4.5 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы средних суммарных баллов по шкале NRS-Pruritus у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

Примечание – ОПл – основная подгруппа пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ПСл – подгруппа сравнения пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ССБ – средние суммарные баллы, СКЛ – санаторно-курортное лечение

По завершению СКЛ (на 14-й день) у всех пациентов ОПл и ПСл по данным шкалы NRS-Pruritus отмечен положительный терапевтический эффект в виде редуцирования интенсивности кожного зуда, в отсутствии статистически значимых различий между подгруппами. Так, если до начала СКЛ у абсолютного большинства – 28 (73,7%) пациентов ОПл и 27 (75,0%) ПСл по данным шкалы NRS-Pruritus фиксировался кожный зуд умеренной интенсивности, то по завершению СКЛ (на 14-й день) в обеих подгруппах преимущественная доля пациентов соответствовала статусу «отсутствие

зуда»: 34 (89,5%) пациентов ОПл и 32 (88,9%) пациентов ПСл ($p > 0,05$). В течение 3 месяцев наблюдения после завершения СКЛ отмечено отсутствие отрицательных тенденций как в ОПл, так и в ПСл (рис. 4. 6).

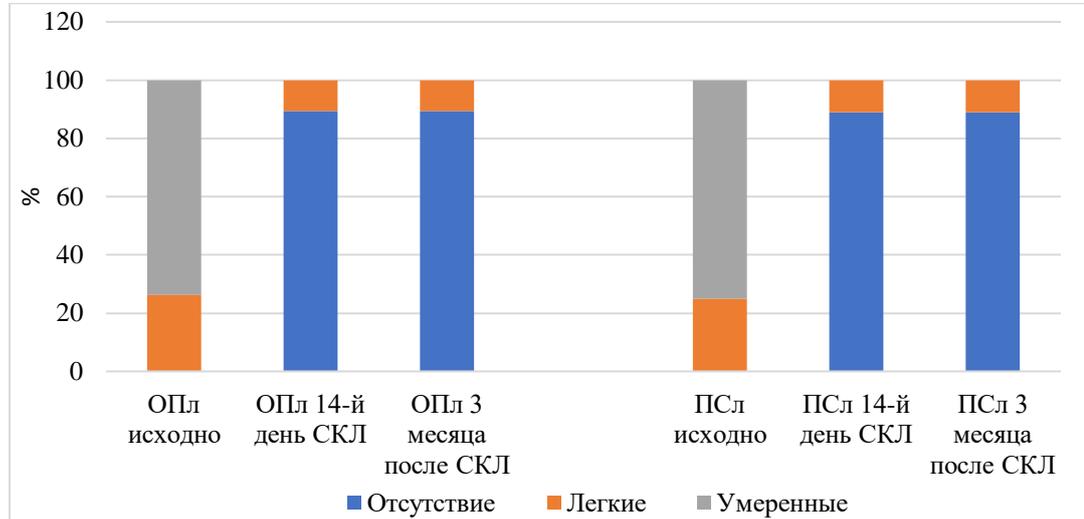


Рисунок 4. 6 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение ранжирования пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести в соответствии с интенсивностью кожного зуда по данным шкалы NRS-Prurit в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

Примечание – ОПл – основная подгруппа пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ПСл – подгруппа сравнения пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, СКЛ – санаторно-курортное лечение

Помимо этого, по завершению СКЛ (на 14-й день) у пациентов обеих подгрупп отмечалось статистически значимое снижение медианы ССБ по опроснику РОЕМ: в ОПл на 74,2 % – с 6,6 [5,5;8,1] до 1,7 [1,0;3,4] баллов ($p < 0,001$), а в ПСл на 73,5 % – с 6,8 [5,4;8,0] до 1,8 [0,9;3,5] баллов ($p < 0,001$). По данному показателю не было зафиксировано статистически значимых различий между подгруппами ($p = 0,885$). В течение 3 месяцев последующего наблюдения медиана ССБ по опроснику РОЕМ у пациентов ОПл и ПСл

сохранялась неизменной по отношению к показателям, достигнутым по завершению СКЛ (на 14-й день) (рис. 4. 7).

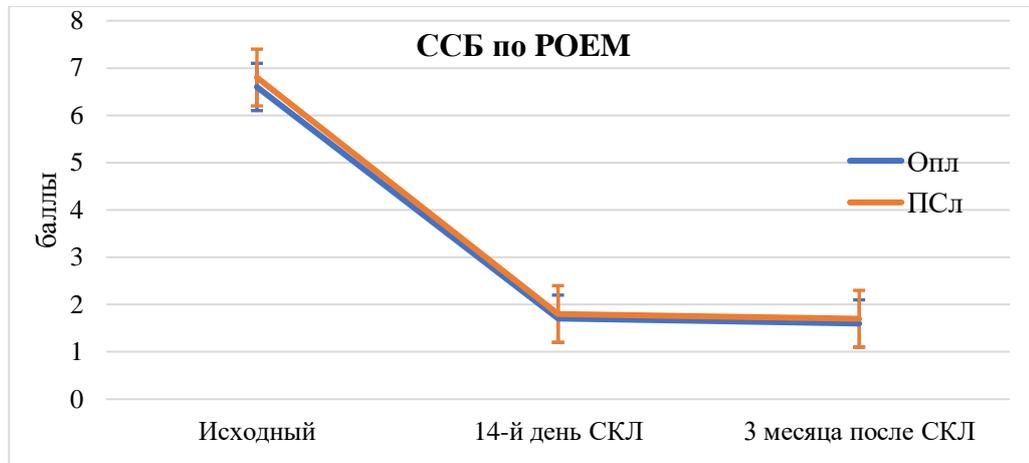


Рисунок 4.7 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы средних суммарных баллов по опроснику РОЕМ у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

Примечание – ОПл – основная подгруппа пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ПСл – подгруппа сравнения пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ССБ – средние суммарные баллы, СКЛ – санаторно-курортное лечение

Положительный терапевтический эффект по завершению СКЛ (на 14-й день) в виде улучшения субъективной оценки заболевания отмечен у всех пациентов ОПл и ПСл, в том числе 33 (86,8%) и 31 (86,1%) соответственно указали на отсутствие признаков экземы. В течение 3 месяцев наблюдения после завершения СКЛ отрицательной динамики не наблюдалось как в ОПл, так и в ПСл (рис. 4. 8).

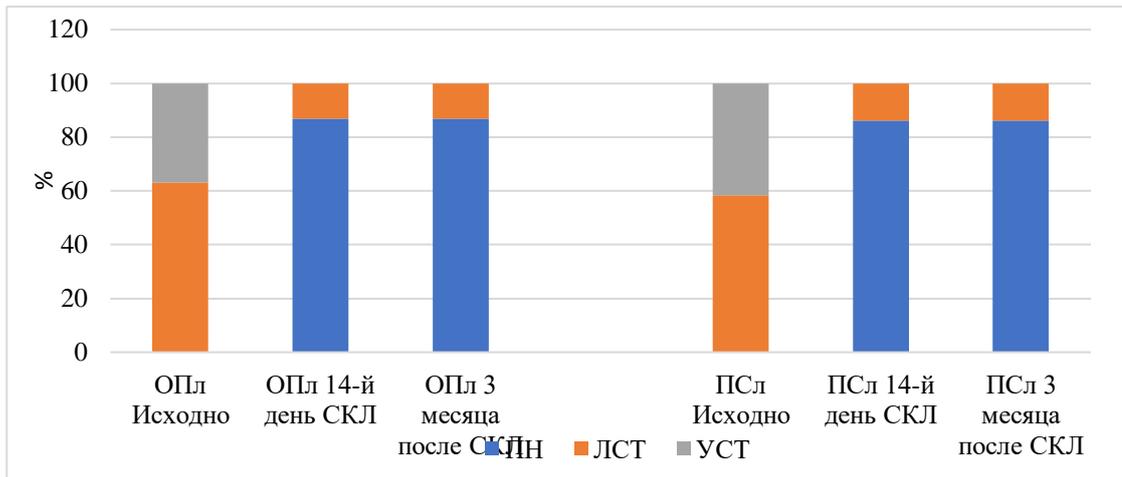


Рисунок 4.8 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение ранжирования пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести в соответствии с субъективной оценкой тяжести заболевания по данным опросника РОЕМ в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

Примечание – ОПл – основная подгруппа пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ПСл – подгруппа сравнения пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ССБ – средние суммарные баллы, ЛСТ – легкая степень тяжести, ПН – проявлений нет, УСТ – умеренная степень тяжести, СКЛ – санаторно-курортное лечение

Конечно, существенный интерес представляла оценка динамики выраженности психосоматического стресса по данным шкалы PSM-25. Можно отметить, что по завершению СКЛ (на 14-й день) в обеих подгруппах было статистически значимое снижение медианы ССБ по шкале PSM-25: в ОПл на 57,2% – со 103,6 [99,2;110,1] до 44,3 [39,9;49,2] баллов ($p < 0,001$), а в ПСл на 55,5% – со 105,3 [99,1;109,6] до 46,9 [40,4;50,1] баллов ($p < 0,001$). По данному показателю не было отмечено статистически значимых различий между подгруппами ($p=0,795$) (рис. 4. 9).

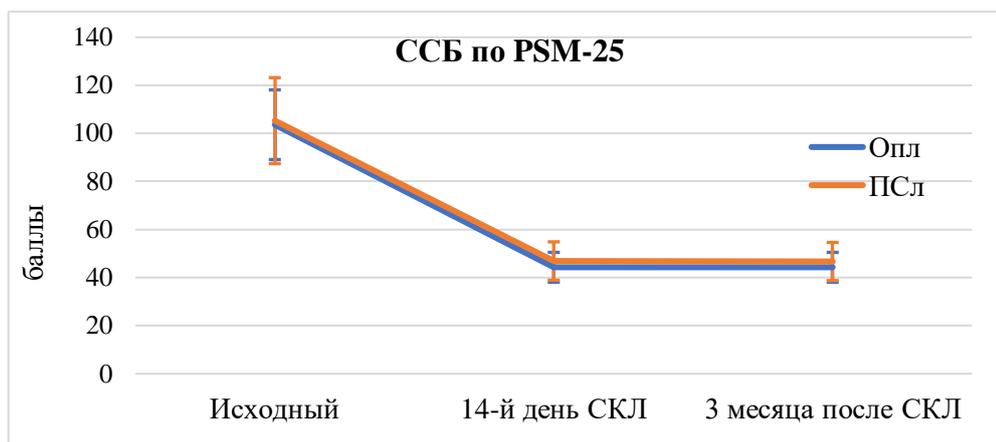


Рисунок 4. 9 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы средних суммарных баллов по шкале PSM-25 у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

Примечание – ОПл – основная подгруппа пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ПСл – подгруппа сравнения пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ССБ – средние суммарные баллы, СКЛ – санаторно-курортное лечение

В итоге по завершению СКЛ (на 14-й день) доля пациентов, достигших полной редукции психосоматического стресса, в ОПл составила 33 (86,8%) и в ПСл 30 (83,3%). Важно отметить, что этот эффект у пациентов обеих подгрупп сохранялся в течение 3 месяцев последующего наблюдения (рис. 4. 10).

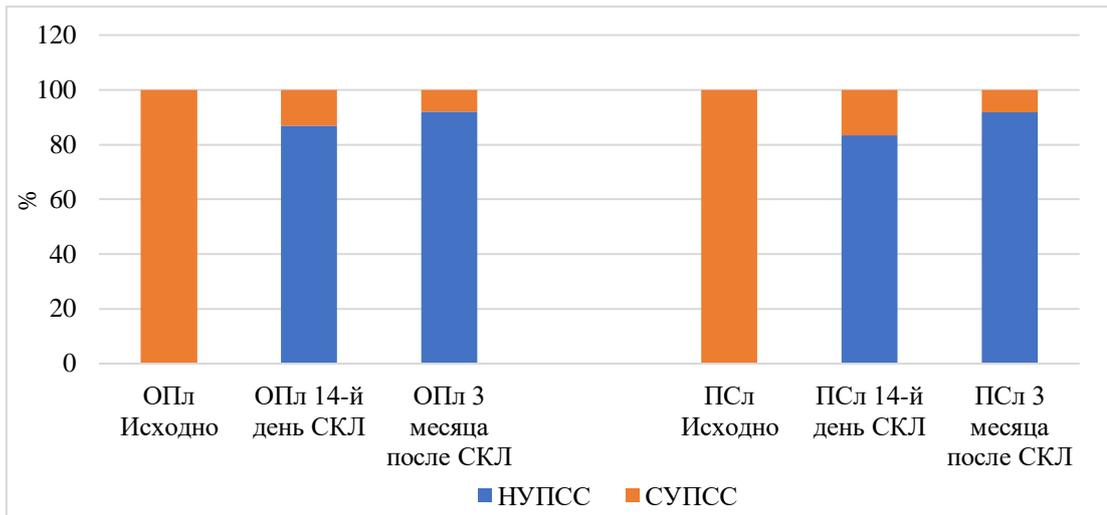


Рисунок 4. 10 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение ранжирования пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести в соответствии с выраженностью психосоматического стресса по данным шкалы PSM-25 в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

Примечание – ОПл – основная подгруппа пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ПСл – подгруппа сравнения пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, НУПСС – низкий уровень психосоматического стресса, СУПСС – средний уровень психосоматического стресса, СКЛ – санаторно-курортное лечение

Также стоит отметить, что по завершению СКЛ (на 14-й день) у пациентов обеих подгрупп зафиксировано значительное улучшение психоэмоционального состояния, а именно статистически значительно снизилась медиана ССБ по шкале MADRS (рис. 4. 11): в ОПл на 70,2% – с 14,1 [12,4;15,9] до 4,2 [3,7;5,4] баллов ($<0,001$), а в ПСл на 68,8% – с 14,4 [12,0;16,3] до 4,5 [4,0;5,3] баллов в ПСс ($p <0,001$).

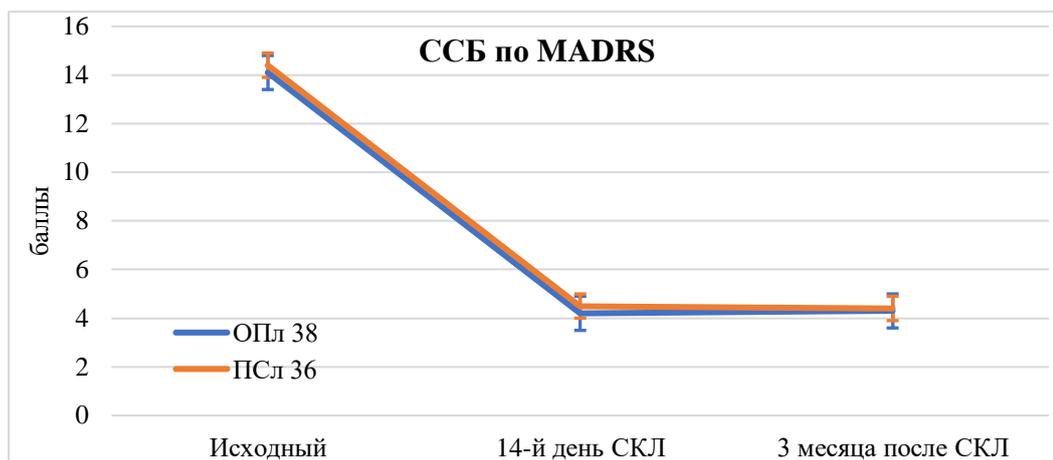


Рисунок 4.11 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы средних суммарных баллов по шкале MADRS у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

Примечание – ОПл – основная подгруппа пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ПСл – подгруппа сравнения пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ССБ – средние суммарные баллы, СКЛ – санаторно-курортное лечение

В итоге по завершению СКЛ (на 14-й день) доля пациентов без клинически выраженной депрессии по данным шкалы MADRS возросла в ОПл с 21 (55,3%) до 35 (92,1%) и в ПСл с 20 (55,6%) до 33 (91,7%), в отсутствие статистически значимых различий между подгруппами ($p=0,0724$) (рис. 4.11). Важно подчеркнуть, что и в течение 3 месяцев наблюдения после завершения СКЛ доля пациентов с достигнутой полной редукцией депрессивной симптоматики и медианы ССБ по шкале MADRS существенно не отличались от выявленных по завершению СКЛ (на 14-й день) (рис. 4.12).

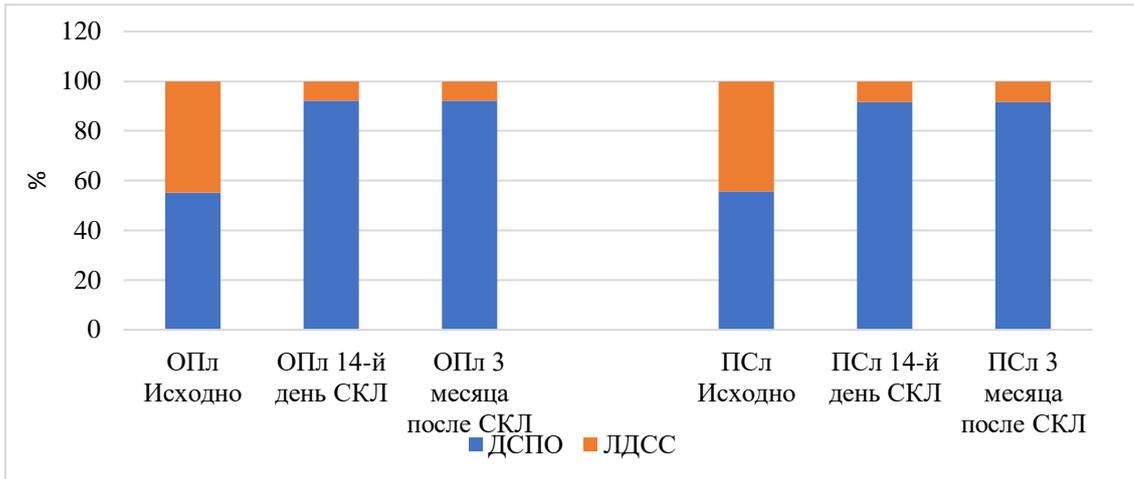


Рисунок 4. 12 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение ранжирования пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести в соответствии с тяжестью депрессивных симптомов по данным шкалы MADRS в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

Примечание – ОПл – основная подгруппа пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ПСл – подгруппа сравнения пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, СКЛ – санаторно-курортное лечение, БКВД – без клинически выраженной депрессии, ЛСД – легкие депрессивные симптомы

Далее была проанализирована динамика КЖ пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести по данным опросников DLQI и SF-36 в течение 3 месяцев и 12 месяцев после завершения СКЛ. Так, через 3 месяца после завершения СКЛ в ОПл и ПСл снижение баллов по всем 10 дескрипторам опросника DLQI было сопоставимым и статистически значимым (рис. 4. 13): «жалобы/симптомы» (-87,5%, $p < 0,001$ и - 84,9%, $p < 0,001$), «самодостаточность» (-67,1%, $p=0,011$ и -66,8%, $p=0,012$) «повседневная деятельность» (-77,1%, $p=0,001$ и -75,8%, $p=0,001$), «одежда» (-87,2%, $p < 0,001$ и - 86,9%, $p < 0,001$), «досуг и социальное функционирование» (-87,3%, $p < 0,001$ и -87,5%, $p < 0,001$), «физическое функционирование» (-82,4%, $p=0,001$

и -84,1%, $p=0,001$), «учеба/работа» (-88,2%, $p < 0,001$ и -87,9%, $p < 0,001$), «межличностные интеракции» (-84,4%, $p < 0,001$ и -85,1%, $p < 0,001$), «сексуальное поведение» (-88,4%, $p < 0,001$ и -85,6%, $p < 0,001$) и «лечение» (-86,6%, $p < 0,001$ и -84,2%, $p < 0,001$ соответственно).

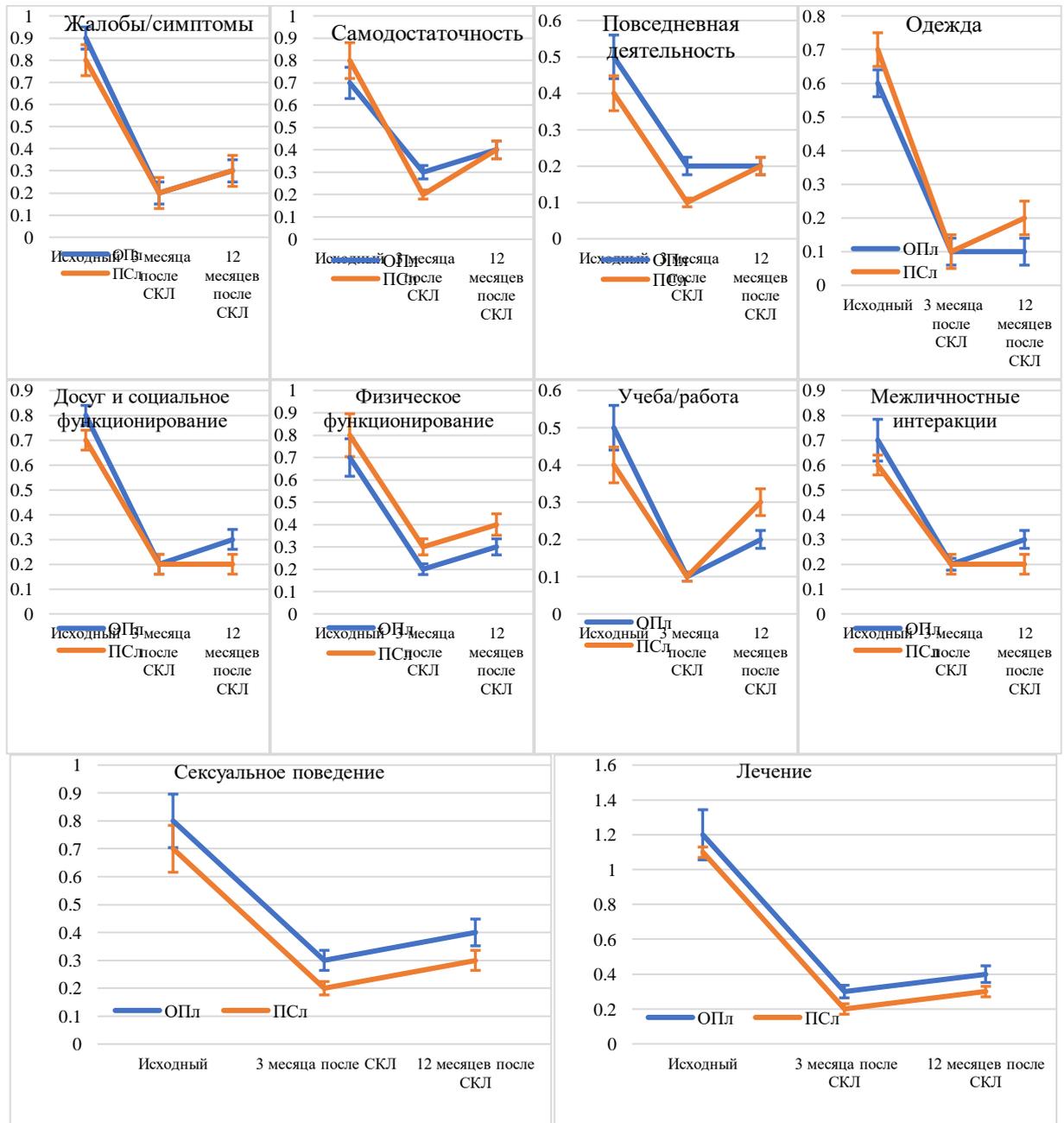


Рисунок 4.13 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение баллов по отдельным дескрипторам опросника DLQI у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения санаторно-курортного лечения

Примечание – ОПл – основная подгруппа пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, Псл – подгруппа сравнения пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, СКЛ – санаторно-курортное лечение

Это сопровождалось статистически значимым снижением медианы ССБ по опроснику DLQI: в ОПл на 5,3 балла – с 6,8 [4,9;8,5] до 1,5 [0,0;4,6] баллов ($<0,001$), в ПСл на 5,2 балла – с 6,9 [4,7;8,3] до 1,7 [0,3;4,3] баллов ($p <0,001$), в отсутствие статистически значимых различий между подгруппами ($p=0,803$).

Но к концу периода наблюдения (через 12 месяцев после завершения СКЛ) у пациентов обеих подгрупп наблюдались отрицательные изменения по 3 дескрипторам опросника DLQI («жалобы/симптомы», «самодостаточность» и «лечение»), при этом прирост баллов по ним в ОПл был статистически не значимым (+12,3% – 15,1%, $p >0,05$), их значения по-прежнему превосходили исходные, в то время как в подгруппе ПСл прирост был статистически значимым (+33,5% – 44,2%, $p <0,05$), и в силу этого медиана ССБ по опроснику DLQI составляла 2,0 [0,8;3,3] ($p=0,051$ относительно ПСл).

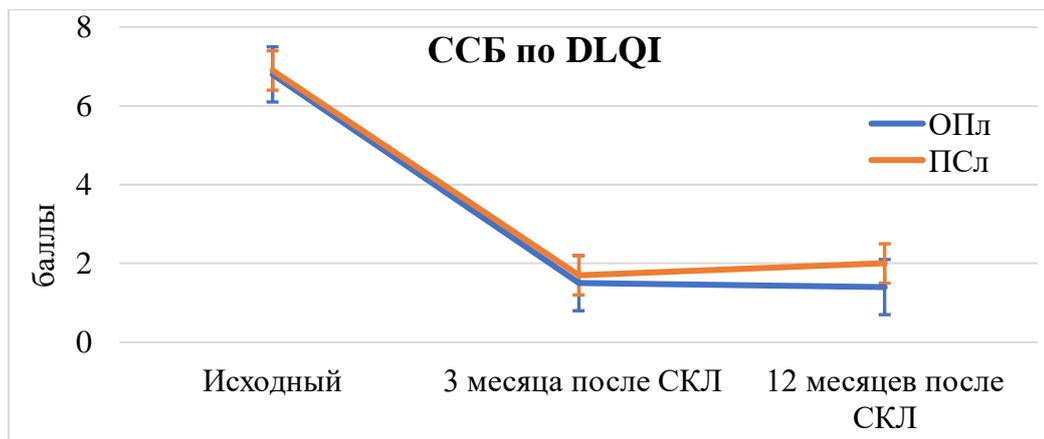


Рисунок 4.14 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы средних суммарных баллов по опроснику DLQI у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения санаторно-курортного лечения

Примечание – ОПл – основная подгруппа пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ПСл – подгруппа сравнения пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ССБ – средние суммарные баллы, СКЛ – санаторно-курортное лечение

Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы средних суммарных баллов по опроснику DLQI у пациентов ОПл относительно ПСл в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения СКЛ представлена на рис. 4.14.

Исходно (до начала СКЛ) 12 (31,5%) пациентов ОПл и 11 (30,5%) пациентов ПСл имели умеренное снижение КЖ, а через 3 месяца после завершения СКЛ такие пациенты не регистрировались.

Кроме того, доля пациентов, которые подчеркнули отсутствие влияния заболевания на КЖ, выросла с 2 (5,3%) до 27 (71,0%) ($p < 0,001$) и с 2 (5,6%) до 24 (66,7%) ($p < 0,001$) соответственно, в отсутствие статистически значимых различий между подгруппами ($p = 0,072$). Между тем через 12 месяцев после СКЛ в обеих подгруппах снизилась доля пациентов с отсутствием влияния заболевания и увеличилась доля пациентов с умеренной степенью снижения КЖ, но в ПСл значимо сильнее ($p = 0,047$, $p = 0,048$ соответственно). Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение ранжирования пациентов в соответствии со степенью снижения качества жизни по данным опросника DLQI в ОПл относительно ПСл в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения СКЛ отражена на рис. 4.15.

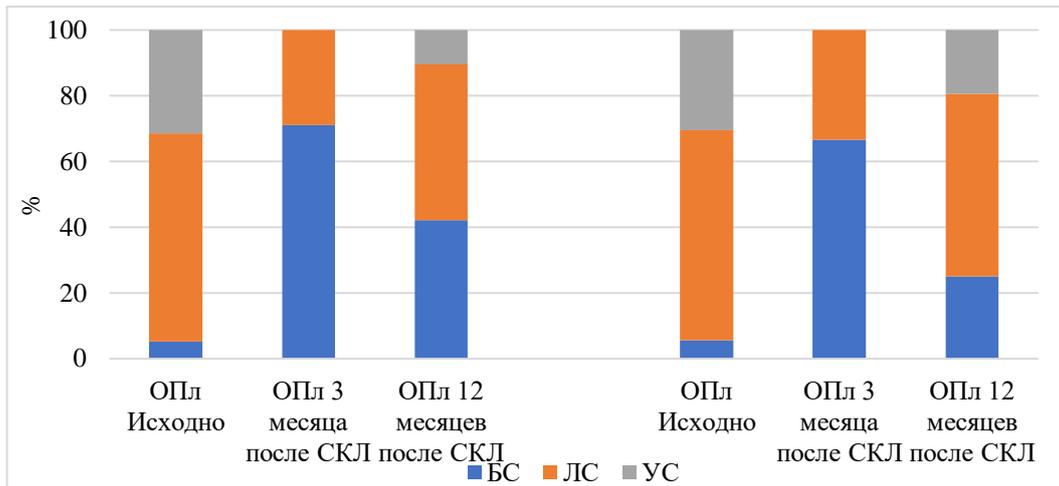


Рисунок 4.15– Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение ранжирования пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести в соответствии со степенью снижения качества жизни по данным опросника DLQI в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения санаторно-курортного лечения

Примечание – ОПл – основная подгруппа пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ПСл – подгруппа сравнения пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, СКЛ – санаторно-курортное лечение, БС – без снижения, ЛС – легкое снижение, УС – умеренное снижение

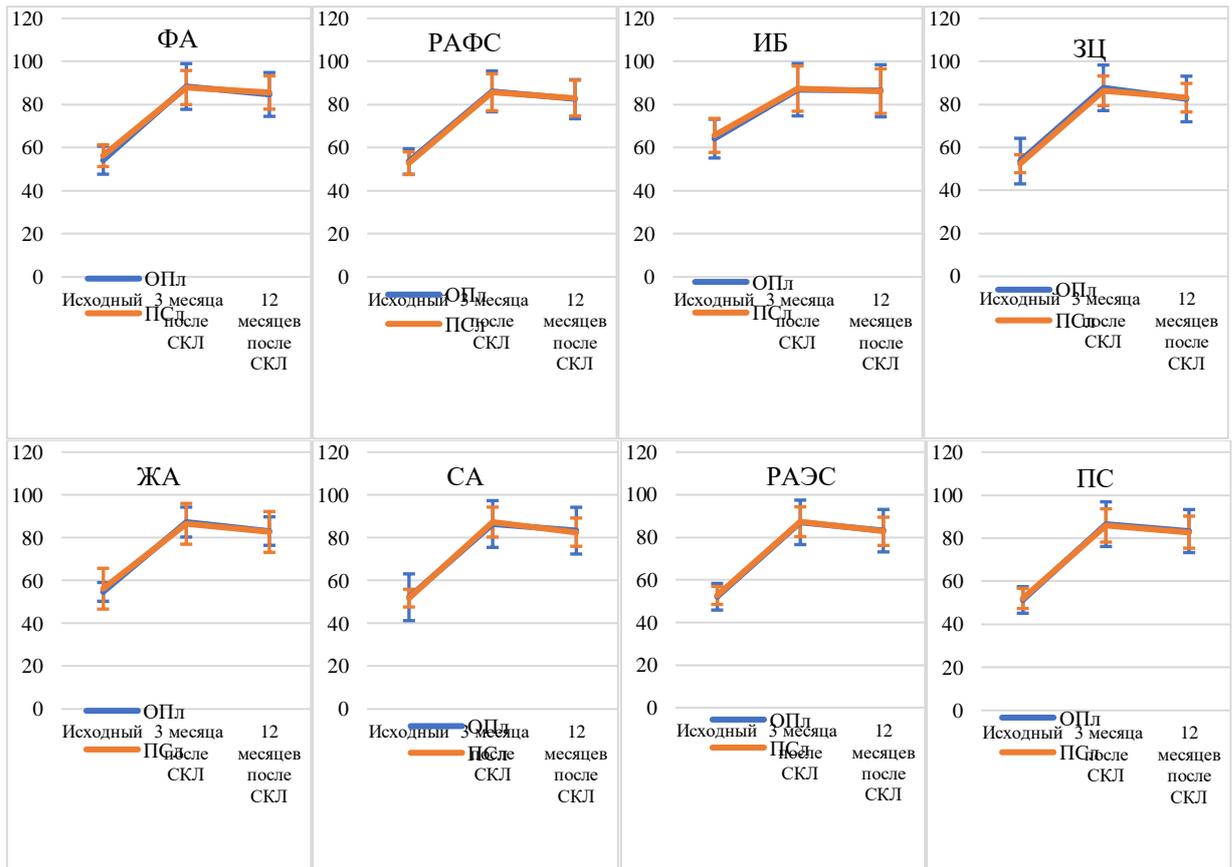


Рисунок 4.16 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы баллов по отдельным доменам опросника SF-36 у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения санаторно-курортного лечения

Примечание – ОПл – основная подгруппа пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ПСл – подгруппа сравнения пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ССБ – средние суммарные баллы, СКЛ – санаторно-курортное лечение, ФА – физическая активность, РАФС – ролевая активность, определяемая физическим состоянием, ИБ – интенсивность боли, ЗЦ – здоровье в целом, ЖА – жизненная активность, СА – социальная активность, РАЭС – ролевая активность, определяемая эмоциональным состоянием, ПС – психическое состояние

В результате через 3 месяца после завершения СКЛ мы зафиксировали у пациентов обеих подгрупп улучшение оценки КЖ по опроснику SF-36, что

иллюстрировалось статистически значимым приростом в ОПл и ПСл баллов по всем доменам SF-36 (рис. 4.16): ФА (+57,8% и +56,9%), РАФС (+58,9% и +57,6%), ЗЦ (+66,7% и +65,6%), ЖА (+61,1% и +60,5%), СА (+62,2% и +60,5%), РАЭС (+61,8% и +61,4%) и ПС (+63,2% и +62,4%) соответственно, в отсутствие статистически значимых различий между подгруппами ($p > 0,05$). Это сопровождалось статистически значимым приростом медианы баллов ФК КЖ и ПЭК КЖ по опроснику SF-36: в ОПл на 26,7 баллов – с 62,2 [60,7;64,1] до 88,9 [86,6;90,5] баллов ($p < 0,001$) и 34,5 баллов – с 52,6 [49,4;55,2] до 87,1 [83,8;90,9] баллов ($p < 0,001$) соответственно; в ПСл на 23,7 баллов – с 63,0 [61,1;65,3] до 86,7 [84,5;89,5] баллов ($p < 0,001$) и 33,5 баллов – с 51,9 [49,0;54,8] до 85,4 [82,3;90,2] баллов ($p < 0,001$) соответственно, в отсутствие статистически значимых различий между подгруппами ($p > 0,05$). В итоге через 3 месяца после завершения СКЛ медиана ССБ по опроснику SF-36 в ОПл увеличилась на 35,3 баллов (67,0%) – с 52,7 [50,2;54,0] до 88,0 [84,3;89,2] баллов ($p < 0,001$), в ПСл на 32,0 баллов (60,3%) – с 53,1 [50,8;55,4] до 85,1 [83,7;87,0] баллов ($p < 0,001$). Но к концу периода наблюдения (через 12 месяцев после завершения СКЛ) у пациентов обеих подгрупп наблюдалась тенденция к снижению оценок по доменам ФА, СА и РАЭС, при этом уменьшение баллов по ним в ОПл был статистически не значимым (в среднем на 5–7 баллов, $p > 0,05$), их значения по-прежнему превосходили исходные, в то время как в ПСл уменьшение было статистически значимым (в среднем на 10–12 баллов, $p < 0,05$). И все же, в обеих подгруппах медианы баллов по ФК КЖ и ПЭК КЖ в течение 12 месяцев после СКЛ статистически значимо превышали исходные значения ($p < 0,001$ и $p = 0,042$ соответственно) (рис. 4.17).

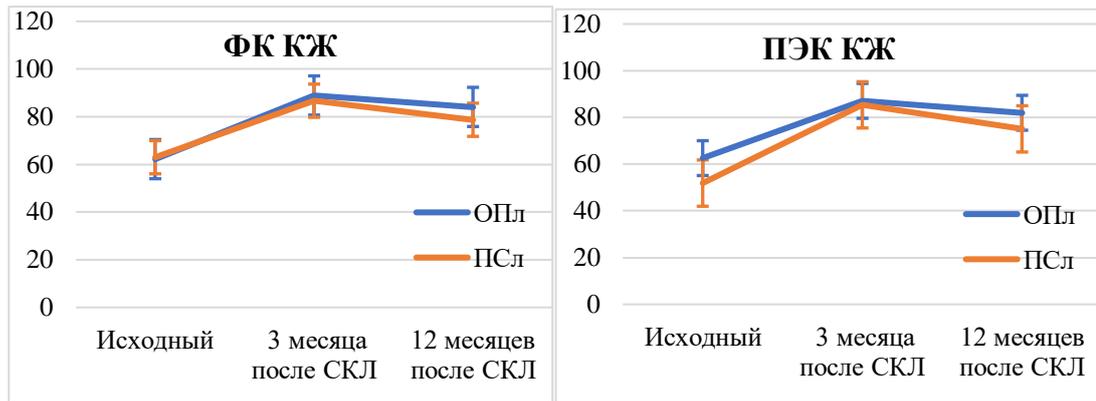


Рисунок 4. 17 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы баллов физической и психоэмоциональной компоненты качества жизни по опроснику SF-36 у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения санаторно-курортного лечения

Примечание – ОПл – основная подгруппа пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ПСл – подгруппа сравнения пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ССБ – средние суммарные баллы, СКЛ – санаторно-курортное лечение, ФК – физическая компонента, ПЭК – психоэмоциональная компонента

В силу этого через 12 месяцев после завершения СКЛ в ОПл и ПСл медианы ССБ по опроснику SF-36 несколько снизились – до 83,1 [81,8;86,2] баллов и 79,6 [77,4;83,1] баллов соответственно, но по-прежнему были статистически значимо выше исходных ($p=0,001$, $p=0,031$). Значительно, что через 12 месяцев после окончания СКЛ медианы ССБ по опроснику SF-36 12 в ОПл и ПСл медианы не достигали статистической значимости ($p=0,550$). Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы средних суммарных баллов по опроснику SF-36 у пациентов обеих подгрупп в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения СКЛ отражена на рис. 4.18.

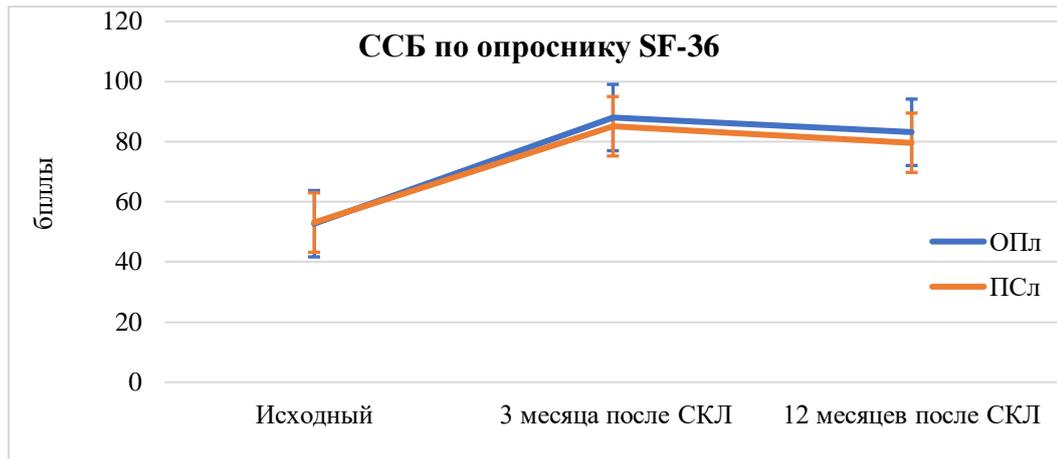


Рисунок 4. 18 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы средних суммарных баллов по опроснику SF-36 у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения санаторно-курортного лечения

Примечание – ОПл – основная подгруппа пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ПСл – подгруппа сравнения пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, ССБ – средние суммарные баллы, СКЛ – санаторно-курортное лечение

Особое внимание в нашей работе было уделено сравнительному анализу частоты рецидивов и продолжительности безрецидивного промежутка у пациентов ОПл и ПСл в течение 12-и месячного периода наблюдения после завершения СКЛ. Можно отметить, что в обеих подгруппах достигнуто статистически значимое сокращение частоты рецидивов, но в ОПл более существенное (усредненная разность 56,5% – 1,0 [0,0;2,3] против 2,2 [1,4;3,6] в ПСл). ОШ возникновения рецидива составило 0,486 (95% ДИ:0,472 – 0,736; $p=0,014$) в ПСл относительно ОПл. Вместе с тем в обеих подгруппах был установлен явный статистически значимый тренд к пролонгации безрецидивного промежутка (10,2 [7,6;12,0] месяцев против 7,2 [5,9;8,8] месяцев соответственно, $p=0,021$). В ОПл доля пациентов без рецидивов до 6, в течение 6 и более и 12 месяцев после завершения СКЛ составила 2 (5,3%), 5

(13,2%) и 31(81,5%) соответственно, а в ПСл 3 (8,4%), 12 (33,3%) и 21 (58,3%) ($p=0,011$) соответственно.

Важно, что в ходе исследования переносимость сравниваемых стратегий СКЛ по 5-ти бальной системе оценили на отлично 33 (86,8%) пациентов ОПл и 32 (88,9%) пациентов ПСл, хорошо – 5 (13,2%) и 4 (11,1%) соответственно, в отсутствие статистически значимых различий между подгруппами ($p > 0,05$). В обеих подгруппах за весь период наблюдения случаи непереносимости или НЯ не зафиксированы.

Вышеизложенное позволяет констатировать эквивалентность сравниваемых стратегий – бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») в сочетании с МЛТ и бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ по реализации основной первичной и преимущественного числа составляющих вторичной комбинированной конечной точки у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести. При этом бальнеотерапия (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ оказалась менее эффективной в отношении частоты достижения вторичной конечной точки, включавшей сокращение частоты рецидивов и пролонгацию продолжительности безрецидивного промежутка.

4.4 Исходные характеристики пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести

Исходные характеристики 68 пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести представлены в табл. 4. 2. Как видно из табл. 4. 2, ОПс и ПСс были паритетными по основным демографическим (пол, возраст) и клиническим показателям, характеристикам психоэмоционального статуса и уровню КЖ, а также показателям системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса. Среди пациентов доля лиц мужского пола была несколько выше – 21 (58,3%) и 19 (59,4%) соответственно. Медиана возраста пациентов на момент обследования составила 37,9 [36,1;40,0] лет и

39,3 [35,8;39,5] лет, возраста начала заболевания – 19,0 [18,6;22,7] лет и 20,8 [19,4;22,6] лет, длительности заболевания – 13,3 [12,0;14,8] лет и 13,0 [11,7;15,0] лет соответственно. Согласно клинической картине заболевания у всех пациентов ОПс и ПСс была определена хроническая стадия истинной экземы, соответствующая средней степени тяжести (медиана ССБ по EASI – 17,6 [16,3;19,4] баллов и 17,8 [16,5;19,8] баллов соответственно). Интенсивность кожного зуда в соответствии с данными шкалы NRS-Pruritus соответствовала значительной выраженности (медиана ССБ – 8,3 [8,0;8,8] баллов и 8,4 [8,1;8,9] баллов соответственно). Тяжесть заболевания по субъективной оценке пациентов ОПс и ПСс была определена как тяжелая (медиана ССБ по опроснику РОЕМ – 18,0 [17,3;18,9] баллов и 18,4 [17,2;18,7] баллов соответственно). Для большинства – 25 (69,4%) и 23 (71,9%) пациентов соответственно был характерен внесезонный вариант рецидивов. Отметим, что медиана частоты рецидивов составила 7,1 [6,0;8,4] и 7,0 [6,2;8,3] раза в год, к тому же у 24 (66,7%) и 21 (65,6%) пациентов соответственно наблюдалось непрерывно-рецидивирующее течение. Важно также констатировать, что у всех пациентов ОПс и ПСс выявлены симптомы психосоматического стресса (медиана ССБ по шкале PSM-25 – 121,4 [118,2;123,0] баллов и 120,7 [117,6;122,5] баллов, что соответствовало среднему уровню тяжести, у 16 (44,4%) и 14 (43,8%) пациентов соответственно верифицирована депрессивная симптоматика (среднеподгрупповые показатели медианы ССБ по шкале MADRS отвечали легкой степени тяжести). В то же время пациенты ОПс и ПСс характеризовались снижением КЖ: медиана ССБ по опроснику DLQI составила 8,2 [7,4;9,3] баллов и 8,3 [7,1;9,5] баллов, что указывало на умеренное снижение КЖ; медиана ССБ по опроснику SF-36 – 52,6 [50,1;53,9] баллов и 53,0 [50,4;54,4] баллов соответственно. Наряду с этим, в ОПс и ПСс наблюдался дисбаланс системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса, что выражалось в статистически значимом повышении концентрации в плазме крови провоспалительных цитокинов IL-13 в 1,8 и 1,7 раза, TNF- α в 5,9 и 6,2 раза, а также увеличении содержания в пораженной

коже CD4+Т-лимфоцитов в 20,4 и 20,6 раза, CD8+Т-лимфоцитов в 13,0 и 12,5 раза, CD68+ макрофагов в 1,9 и 1,9 раза соответственно. Необходимо отметить, что на момент обследования пациенты ОПс и ПСс получали стандартную терапию, при этом никаких различий в применяемых средствах между подгруппами не отмечено.

Таблица 4.2 – Исходные характеристики пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести основной подгруппы и подгруппы сравнения

Показатель	Основная подгруппа с (n=36)	Подгруппа сравнения с (n=32)	p
Возраст (годы), Медиана [25%; 75%]	37,9 [36,1;40,0]	39,3 [35,8;39,5]	0,770
Мужчины/женщины, n (%)	21 (58,3)/ 15(41,7)	19 (59,4)/13(40,6)	0,881
Индекс массы тела (кг/м ²), Медиана [25%; 75%]	22,8 [20,6;23,5]	23,2 [21,0;23,7]	0,879
Возраст начала ИЭ (годы), Медиана [25%; 75%]	19,0 [18,6;22,7]	20,8 [19,4;22,6]	0,781
Продолжительность ИЭ (лет), Медиана [25%;75%]	13,3 [12,0;14,8]	13,0 [11,7;15,0]	0,888
Хроническая стадия заболевания, n (%)	36 (100,0)	32 (100,0)	1,000
Распространенный кожный процесс, n (%)	38 (100,0)	36 (100,0)	1,000
EASI ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	17,6 [16,3;19,4]	17,8 [16,5;19,8]	0,886
NRS-Pruritus ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	8,3 [8,0;8,8]	8,4 [8,1;8,9]	0,892
РОЕМ ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	18,0 [17,3;18,9]	18,4 [17,2;18,7]	0,890
Осенне-зимний вариант обострений, n (%)	11 (30,6)	9 (28,1)	0,804
Внесезонный тип обострений, n (%)	25 (69,4)	23 (71,9)	0,871
Частота рецидивов в год, Медиана [25%; 75%]	7,1 [6,0;8,4]	7,0 [6,2;8,3]	0,897
Непрерывно-рецидивирующее течение ИЭ, n (%)	24 (66,7)	21 (65,6)	0,884

Продолжение таблицы 4.2			
PSM-25 ПСС, n (%)	36 (100,0)	32 (100,0)	1,000
PSM-25 ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	121,4 [118,2;123,0]	120,7 [117,6;122,5]	0,891
MADRS депрессивные симптомы, n (%)	16 (44,4)	14 (43,8)	0,881
MADRS ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	16,8 [15,4;18,2]	17,0 [15,0;18,1]	0,889
DLQI ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	8,2 [7,4;9,3]	8,3 [7,1;9,5]	0,888
SF-36 ССБ (баллы), Медиана [25%; 75%]	52,6 [50,1;53,9]	53,0 [50,4;54,4]	0,794
IL-13 (пг/мл), m±CD	17,8±2,3	17,4±2,2	0,893
TNF-α (пг/мл), m±CD	7,1±1,6	7,4±1,4	0,861
CD4+ Т-лимфоциты (единиц в поле зрения), m±CD	73,5±9,2	74,1±9,2	0,870
CD8+ Т-лимфоциты (единиц в поле зрения), m±CD	39,0±7,0	37,4±7,2	0,881
CD68+ макрофаги (единиц в поле зрения), m±CD	230,1±20,7	228,7±21,1	0,784

Примечание – ИЭ –, ССБ – средние суммарные баллы, с – средняя степень тяжести, ПСС – психосоматический стресс, р – значимость различий между показателями пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести основной подгруппы и подгруппы сравнения

4.5 Сравнительная оценка динамики маркеров системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести на фоне санаторно-курортного лечения: сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / магнитолазерной терапии против бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»)

На рис. 4.19 представлена динамика суррогатной контрольной точки – изменение концентрации в плазме крови IL-13 и TNF- α у пациентов ОПс относительно ПСс по завершению СКЛ (на 14-й день).

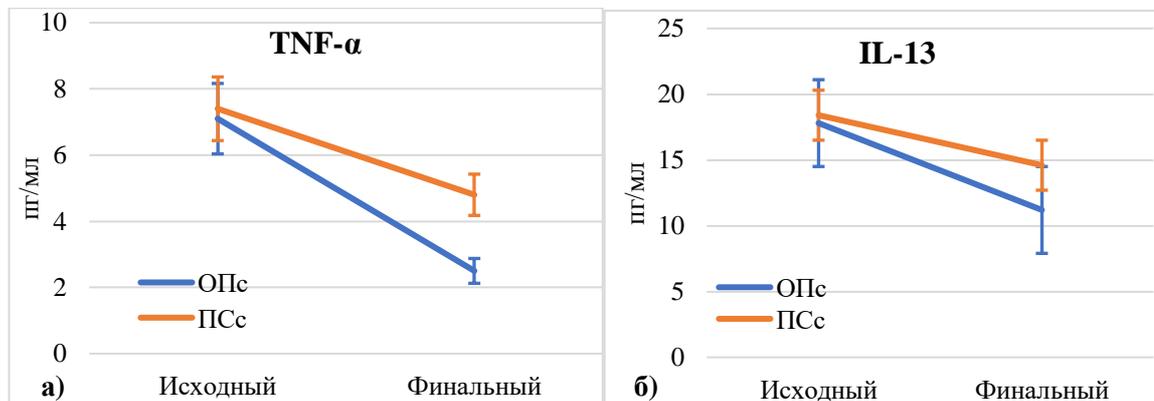


Рисунок 4.19 – Динамика суррогатной комбинированной контрольной точки – изменение концентрации в плазме крови IL-13 (а) и TNF- α (б) у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день)

Примечание – ОПс – основная подгруппа пациентов со средней степенью тяжести заболевания, ПСс – подгруппа сравнения пациентов со средней степенью тяжести заболевания

Из данных рис. 4.19 видно, что по завершению СКЛ (на 14-й день) концентрация TNF- α статистически значимо уменьшилась в обеих подгруппах, но разница в снижении была существенно значимой. Так, в ОПс значение этого цитокина снизилось на 64,8% – с 7,1±1,6 пг/мл до 2,5±0,7

против 35,1% – с $7,4 \pm 1,4$ пг/мл до $4,8 \pm 0,9$ в ПСс. Различия в динамике TNF- α между подгруппами были статистически значимыми ($p=0,029$). Кроме того, у пациентов ОПс отмечалось статистически значимое снижение (на 37,1%) и даже нормализация концентрации IL-13 – с $17,8 \pm 2,3$ пг/мл до $11,2 \pm 1,2$ пг/мл ($p=0,014$). В ПСс наблюдалась только тенденция к статистически значимому снижению IL-13, и достигнутый уровень $14,6 \pm 1,8$ пг/мл по-прежнему был выше нормативного значения (в 1,5 раза) и, безусловно, статистически значимо уступал показателю в ОПс ($p=0,036$).

На рис. 4. 20 отражена динамика суррогатной комбинированной контрольной точки – изменение содержания в пораженной коже CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, CD163+-макрофагов и CD117+- тучных клеток у пациентов ОПс относительно ПСс по завершению СКЛ (на 14-й день). По завершению СКЛ (на 14-й день) у пациентов обеих подгрупп зафиксировано статистически значимое снижение содержания CD4+ Т-лимфоцитов, но в ОПс на 80,8% – с $73,5 \pm 9,2$ до $14,1 \pm 3,7$ ($p < 0,001$), а в ПСс на 64,1% – с $74,1 \pm 9,2$ до $26,6 \pm 7,7$ ($p < 0,001$), и различия достигали уровня статистической значимости ($p=0,016$). Наряду с этим необходимо отметить у пациентов ОПс статистически значимое снижение содержания CD8+Т-лимфоцитов – с $39,0 \pm 7,0$ до $8,9 \pm 2,2$ ($p < 0,001$). В ПСс этот показатель не подвергся статистически значимым изменениям, составив $37,4 \pm 7,2$ исходно и $28,8 \pm 3,1$ по завершению СКЛ (на 14-й день) ($p=0,053$). Снижение содержания CD163+Т-лимфоцитов, бесспорно, было более значимым в ОПс (65,4% против 23,0% в ПСс, $p < 0,001$). В обеих подгруппах содержание CD163+ макрофагов статистически значимо снизилось, но в ОПс значимо сильнее: на 77,8% – с $230,1 \pm 20,7$ до $51,2 \pm 10,6$ ($p < 0,001$), а в ПСс на 63,5% – с $228,7 \pm 21,1$ до $83,6 \pm 12,9$ ($p=0,028$). Аналогичная динамика отмечалась и в отношении изменений содержания CD117+- тучных клеток: у пациентов обеих подгрупп зафиксировано статистически значимое снижение этого показателя, но в ОПс на 58,6% – с $20,3 \pm 2,2$ до $8,4 \pm 1,1$ ($p=0,002$), а в ПСс на 35,4% – с $22,6 \pm 2,3$ до $14,6 \pm 1,8$ ($p=0,042$), и различия достигали уровня статистической значимости ($p=0,021$).

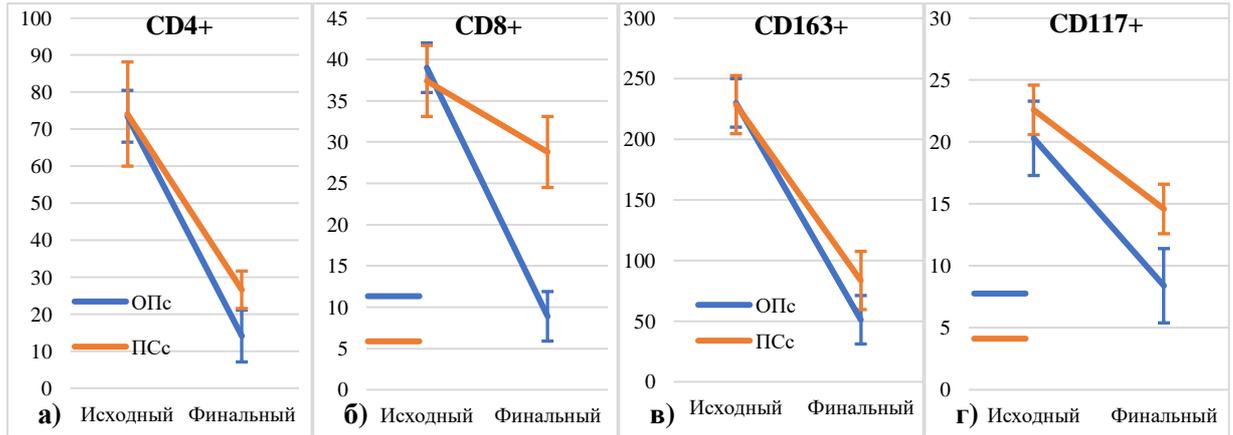


Рисунок 4. 20 – Динамика суррогатной комбинированной контрольной точки – изменение содержания в пораженной коже CD4+ Т-лимфоцитов (а), CD8+ Т-лимфоцитов (б) и CD68+ макрофагов (в) у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день)

Примечание – ОПс – основная подгруппа пациентов со средней степенью тяжести заболевания, ПСс– подгруппа сравнения пациентов со средней степенью тяжести заболевания

Таким образом, основываясь на полученных нами данных, можно констатировать высокую эффективность сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ в отношении коррекции дисбаланса локального иммунного статуса и системного профиля цитокинов у пациентов с хронической истинной экземой, что подтверждалось превосходящей результативностью этой стратегии над бальнеотерапией без МЛТ в достижении более значительных результатов по суррогатной контрольной точке – разности изменений содержания в пораженной коже и CD4+ Т-лимфоцитов, CD8+ Т-лимфоцитов, CD68+ макрофагов и в плазме крови концентрации IL-13 и TNF- α .

4.6 Сравнительная оценка отдаленных результатов, устойчивости достигнутых клинических эффектов и качества жизни у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести на фоне санаторно-курортного лечения: сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / магнитолазерной терапии против бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»)

На рис 4. 21 продемонстрирована динамика первичной конечной точки – изменение медианы ССБ по индексу EASI у пациентов ОПс относительно ПСс по завершению СКЛ (на 14-й день) и в течение 3 месяцев последующего наблюдения. Как следует из данных рис. 4. 21, по завершению СКЛ (на 14-й день) в обеих подгруппах было зафиксировано статистически значимое снижение медианы ССБ по EASI: в ОПс с 17,6 [16,3;19,4] до 5,2 [4,1;6,3] баллов ($p < 0,001$), в ПСс с 17,8 [16,5;19,8] до 8,1 [6,5;9,2] баллов ($p = 0,002$). При этом определялись статистически значимые различия между подгруппами в отношении динамики медианы ССБ по EASI (усредненная дельта EASI 70,5% против 54,5% соответственно, $p = 0,029$). Более того, через 3 месяца после завершения СКЛ у пациентов ОПс отмечалась дальнейшая положительная динамика, в частности, медиана ССБ по EASI снизилась до 4,1 [3,5;6,0] баллов (усредненная дельта EASI 76,7% относительно исходного значения), а в ПСс наблюдался ее прирост до 9,7 [8,5;10,7] (усредненная дельта EASI 45,5% относительно исходного значения). Различия между подгруппами по индексу EASI через 3 месяца после завершения СКЛ носили статистически значимый характер ($p = 0,011$).

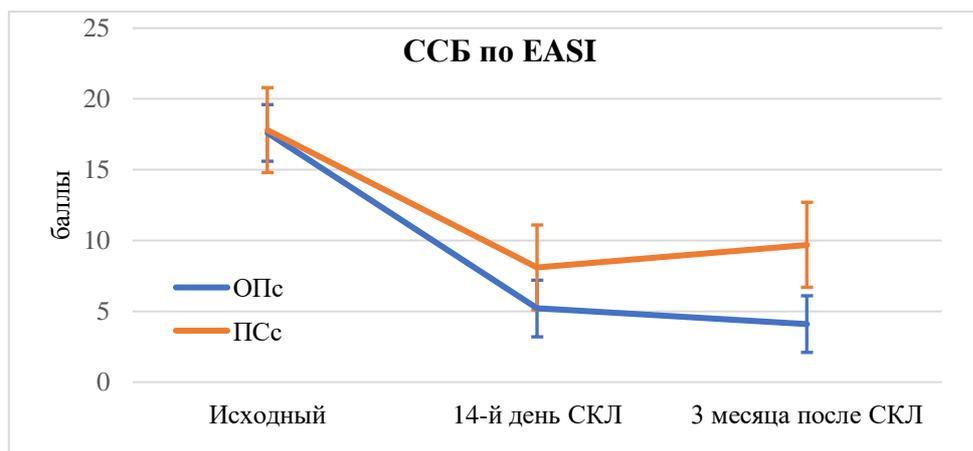


Рисунок 4. 21 – Динамика первичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы средних суммарных баллов по индексу EASI у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

Примечание – ОПс – основная подгруппа пациентов со средней степенью тяжести заболевания, ПСс – подгруппа сравнения пациентов со средней степенью тяжести заболевания, ССБ – средние суммарные баллы, СКЛ – санаторно-курортное лечение

В итоге по завершению СКЛ (на 14-й день) клиническую ремиссию ($EASI > 75$) засвидетельствовали у 11 (30,6%) пациентов ОПс, чего не наблюдалось в ПСс ($p < 0,001$). К тому же в ОПс значительное улучшение ($EASI_{50-75}$) регистрировалось почти в 2 раза чаще, составляя 18 (50,0%) против 8 (28,0%) в ПСс ($p = 0,011$). Через 3 месяца после завершения СКЛ в ОПс зафиксирована дальнейшая положительная динамика: доля пациентов, достигших клинической ремиссии, возросла до 15 (41,7%), тогда как в ПСс отмечено отсутствие данной динамики.

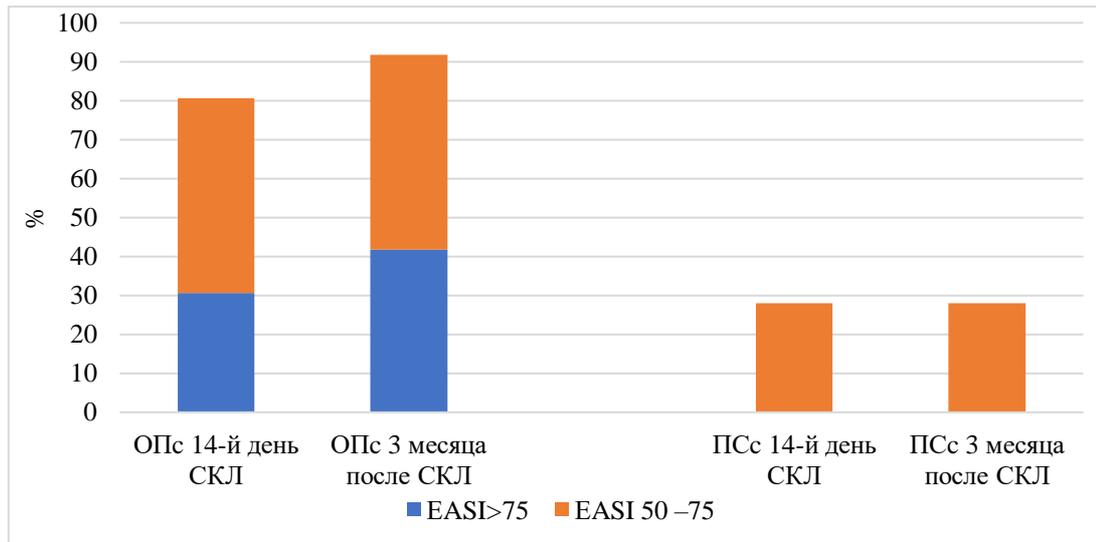


Рисунок 4. 22 – Динамика первичной комбинированной контрольной точки – изменение ранжирования пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести в соответствии с данными индекса EASI в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

Примечание – ОПс – основная подгруппа пациентов со средней степенью тяжести заболевания, ПСс – подгруппа сравнения пациентов со средней степенью тяжести заболевания, СКЛ – санаторно-курортное лечение

Подобная тенденция отмечена и в отношении изменений интенсивности кожного зуда по шкале NRS-Pruritus (рис. 4. 23). Так, по завершению СКЛ (на 14-й день) у пациентов обеих подгрупп медиана ССБ по NRS-Pruritus статистически значимо снизилась, но разница в снижении была существенно значимой. Так, в ОПс медиана ССБ по NRS-Pruritus снизилась на 69,9% – с 8,3 [8,0;8,8] до 2,5 [2,1;2,9] баллов (легкая выраженность) против 35,1% – с 8,4 [8,1;8,9] до 4,6 [3,3;5,9] баллов (умеренная выраженность) в ПСс. Различия в динамике медианы ССБ по NRS-Pruritus между подгруппами были статистически значимыми ($p=0,034$). Хочется отметить, что через 3 месяца после завершения СКЛ у пациентов ОПс наблюдалась дальнейшая четкая положительная динамика медианы ССБ по шкале NRS-Pruritus, что

выразилось в уменьшении ее значения до 1,3 [0,7;2,2] баллов ($p=0,002$ относительно ПСс).

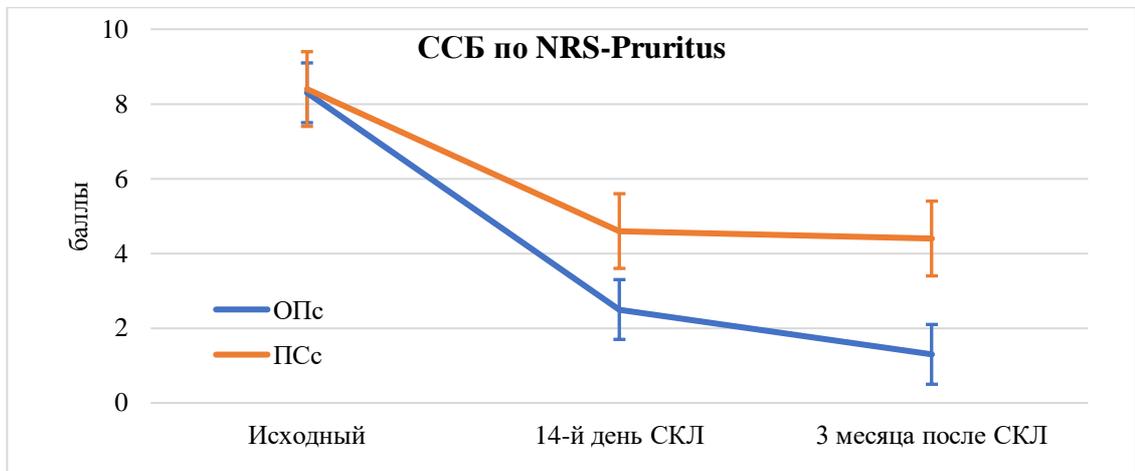


Рисунок 4. 23 – Динамика первичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы средних суммарных баллов по шкале NRS-Pruritus у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

В итоге по завершению СКЛ (на 14-й день) отсутствие кожного зуда (NRS-Pruritus) зафиксировали у 32 (88,8%) пациентов ОПс, а в ПСс у 19 (59,4%) ($p=0,011$). Через 3 месяца после завершения СКЛ в ОПс зафиксирована дальнейшая положительная динамика: доля пациентов, достигших полной редукции кожного зуда, возросла до 34 (94,4%), тогда как в ПСс отмечена отрицательная динамика (рис. 4. 24).

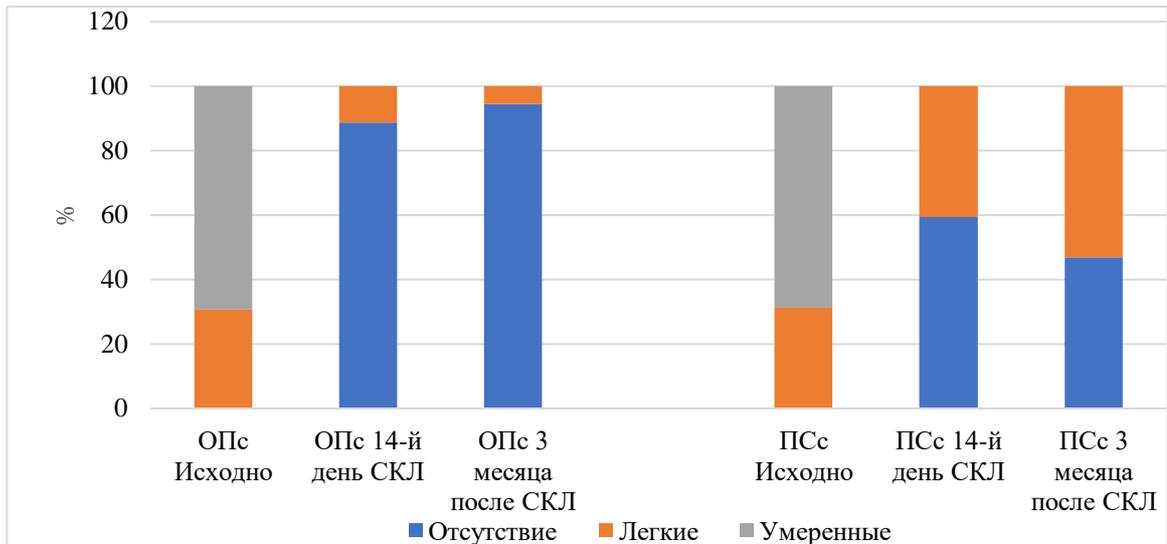


Рисунок 4. 24 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение ранжирования пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести в соответствии с интенсивностью кожного зуда по данным шкалы NRS-Prurit в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

Примечание – ОПс – основная подгруппа пациентов со средней степенью тяжести заболевания, ПСс – подгруппа сравнения пациентов со средней степенью тяжести заболевания, СКЛ – санаторно-курортное лечение

Помимо этого, по завершению СКЛ (на 14-й день) у пациентов обеих подгрупп отмечалось статистически значимое снижение медианы ССБ по опроснику РОЕМ, но в ПСс на 58,9%, а в ОПс – на 44,0%, и различия были статистически значимыми (7,4 [6,5;7,9] баллов, что соответствовало категории «легкая степень тяжести» против 10,3 [9,2;11,6] баллов, и медиана этого показателя относилась к категории «умеренная степень тяжести», $p=0,032$). Следует отметить, что в течение 3 месяцев последующего наблюдения у пациентов ОПс наблюдалась дальнейшая четкая положительная динамика медианы ССБ по опроснику РОЕМ, что выразилось в уменьшении ее значения до 2,0 [1,6;2,8] баллов (категория «проявлений экземы нет или почти нет»). У пациентов ПСс медиана ССБ по опроснику РОЕМ сохранялась практически

неизменной по отношению к значению, достигнутому по завершению СКЛ показателям (на 14-й день), была значимо ниже исходной (на 45,1%, $p=0,032$), но выше показателя в ОПс ($p=0,001$) (рис. 4. 25).

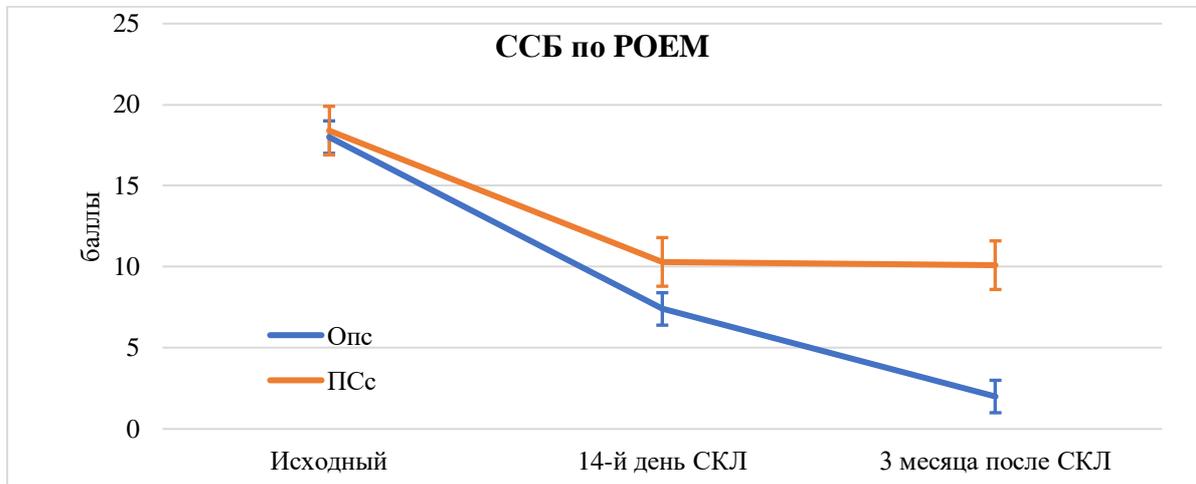


Рисунок 4. 25 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы средних суммарных баллов по опроснику РОЕМ у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

Примечание – ОПс – основная подгруппа пациентов со средней степенью тяжести заболевания, ПСс – подгруппа сравнения пациентов со средней степенью тяжести заболевания, СКЛ – санаторно-курортное лечение

Положительный терапевтический эффект по завершению СКЛ (на 14-й день) в виде улучшения субъективной оценки заболевания отмечен в обеих подгруппах, но доля пациентов, которые указали на отсутствие признаков экземы, была статистически значимо выше в ОПс относительно ПСс как по завершению СКЛ – 26 (72,2%) против 18 (56,3%) (на 28,2%, $p=0,013$), так и в течение 3 месяцев последующего наблюдения – 28 (77,7%) против 18 (56,3%) (на 38,0%, $p=0,003$) (рис. 4. 26).

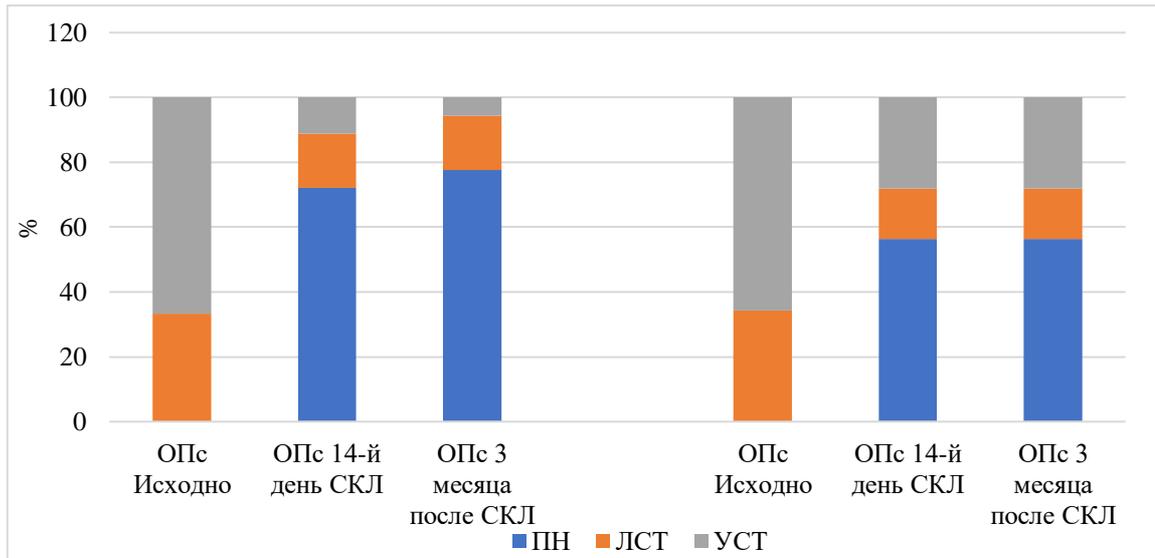


Рисунок 4. 26 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение ранжирования пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести в соответствии с субъективной оценкой заболевания по данным опросника РОЕМ в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

Примечание – ОПс – основная подгруппа пациентов со средней степенью тяжести заболевания, ПСс – подгруппа сравнения пациентов со средней степенью тяжести заболевания, ПН – признаков нет, ЛСТ – легкая степень тяжести, УСТ – умеренная степень тяжести, СКЛ – санаторно-курортное лечение

Важно и то, что по завершению СКЛ (на 14-й день) у пациентов обеих подгрупп было статистически значимое снижение медианы ССБ по шкале PSM-25, но разница в снижении была существенно значимой. Так, в ОПс медиана ССБ по PSM-25 снизилась на 29,1% – со 121,4 [118,2;123,0] до 86,1 [84,9;91,4] баллов (низкий уровень стресса – норма) ($p=0,001$) против 13,7% – со 120,7 [117,6;122,5] до 104,2 [101,4;107,0] баллов (средний уровень стресса) ($p=0,026$) в ПСс. Различия в динамике медианы ССБ по шкале PSM-25 между подгруппами оказались статистически значимыми ($p=0,031$). Хочется

отметить, что через 3 месяца после завершения СКЛ у пациентов ОПс наблюдалась дальнейшая четкая положительная динамика медианы ССБ по шкале по шкале PSM-25, что объективизировалось в уменьшении ее значения до 71,3 [70,2;74,1] баллов ($p=0,011$ относительно ПСс) (рис. 4. 27).

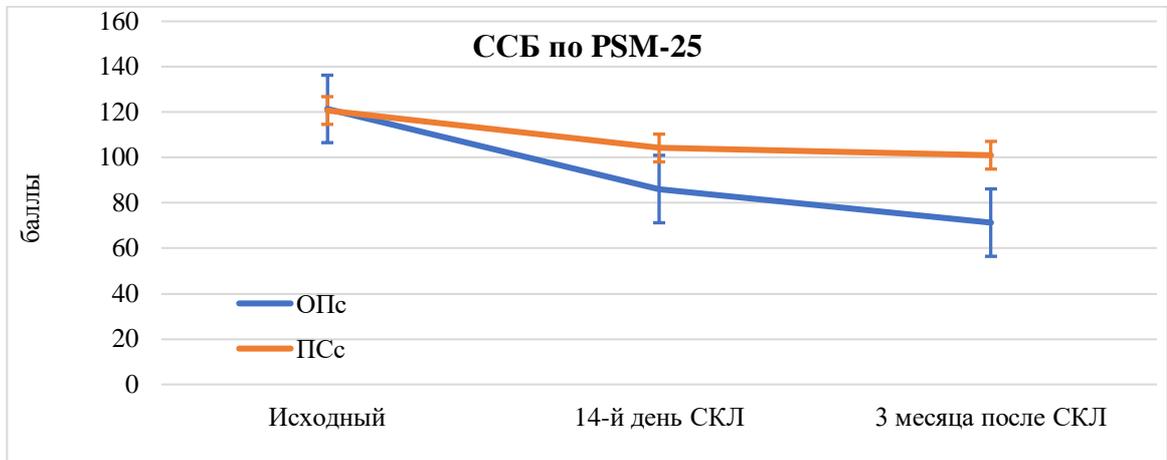


Рисунок 4. 27 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы средних суммарных баллов по шкале PSM-25 у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

Примечание – ОПс – основная подгруппа пациентов со средней степенью тяжести заболевания, ПСс – подгруппа сравнения пациентов со средней степенью тяжести заболевания, СКЛ – санаторно-курортное лечение

В итоге в ОПс доля пациентов, достигших полной редукции психосоматического стресса, была статистически значимо выше относительно ПСс как по завершению СКЛ (на 14-й день) – 29 (80,6%) против 20 (62,5%) ($p=0,021$), так и через 3 месяца последующего наблюдения – 33 (91,7%) против в ПСс₁ 19 (59,4%) ($p=0,003$) (рис. 4. 28).

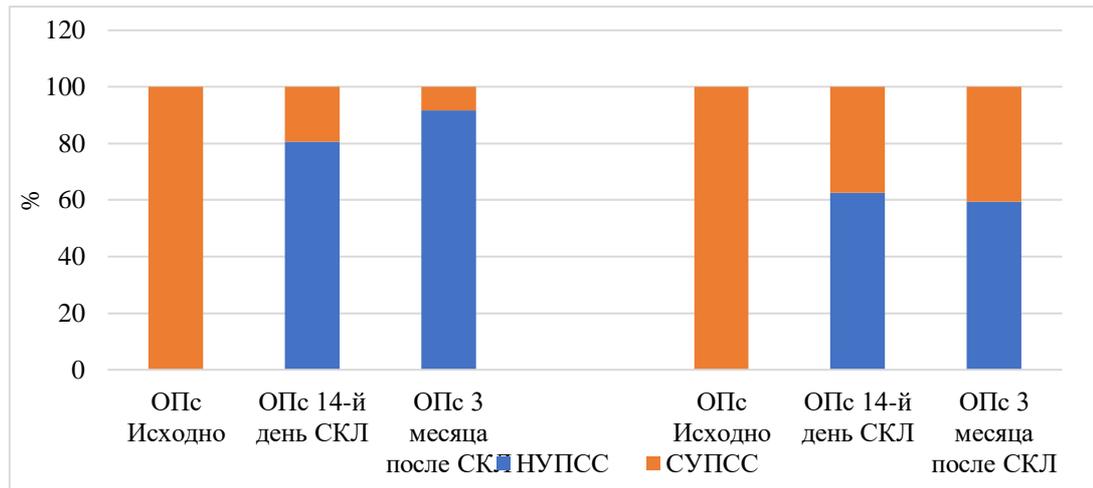


Рисунок 4. 28 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение ранжирования пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести в соответствии с выраженностью психосоматического стресса по данным шкалы PSM-25 в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

Примечание – ОПс – основная подгруппа пациентов со средней степенью тяжести заболевания, ПСс – подгруппа сравнения пациентов со средней степенью тяжести заболевания, СКЛ – санаторно-курортное лечение, НУПСС – низкий уровень психосоматического стресса, СУПСС – средний уровень психосоматического стресса

Также стоит отметить, что по завершению СКЛ (на 14-й день) у пациентов обеих подгрупп отмечалось статистически значимое снижение медианы ССБ по шкале MADRS, но в ОПс на 63,7%, а в ПСс – на 45,9%, и различия были статистически значимыми (6,1 [5,3;6,8] баллов, что соответствовало норме, против 9,2 [8,0;10,0] баллов, и медиана этого показателя относилась к категории «легкая степень тяжести», $p=0,026$) (рис. 4. 29).

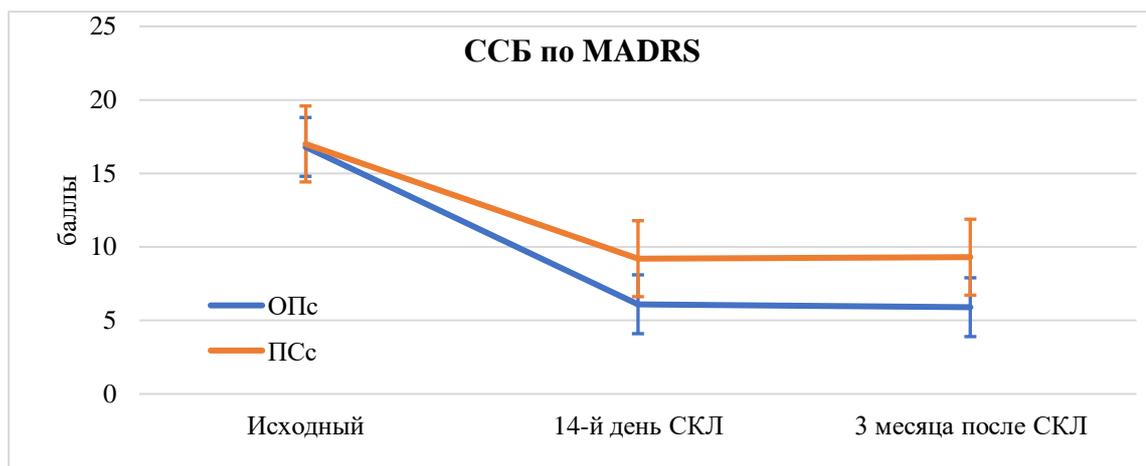


Рисунок 4. 29 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы средних суммарных баллов по шкале MADRS у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

Примечание – ОПс – основная подгруппа пациентов со средней степенью тяжести заболевания, ПСс – подгруппа сравнения пациентов со средней степенью тяжести заболевания, СКЛ – санаторно-курортное лечение

В итоге по завершению СКЛ (на 14-й день) доля пациентов без клинически выраженной депрессии по данным шкалы MADRS возросла в ОПс с 20 (55,6%) до 33 (91,7%) и в ПСс с 18 (56,3%) до 22 (68,1%). Различия по этому показателю между подгруппами были статистически значимыми ($p=0,011$) (рис. 4.11). Важно подчеркнуть, что и в течение 3 месяцев наблюдения после завершения СКЛ медианы ССБ по шкале MADRS и доля пациентов с достигнутой полной редукцией депрессивной симптоматики существенно не отличались от выявленных по завершению СКЛ (на 14-й день) (рис. 4. 30).

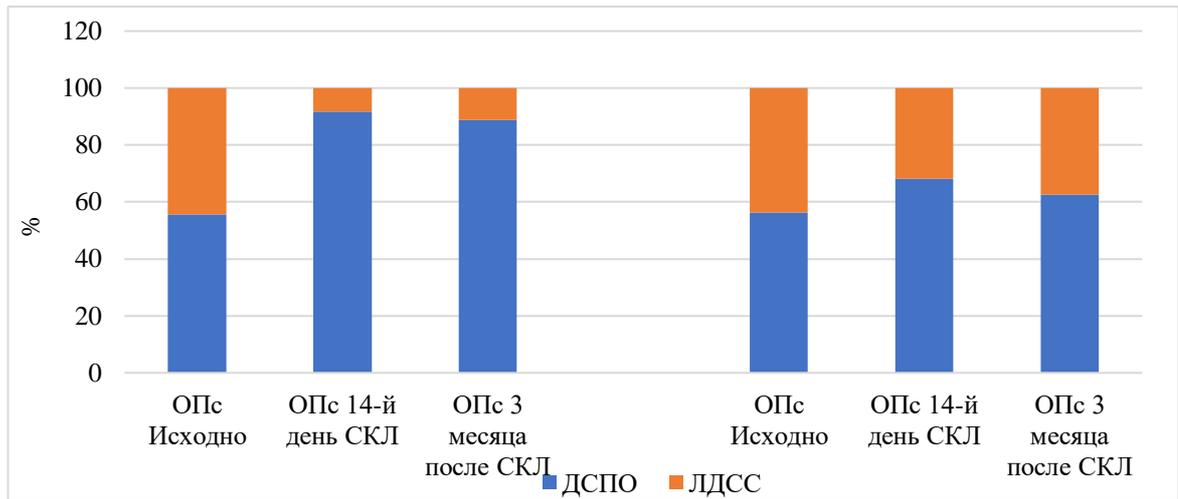


Рисунок 4. 30 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение ранжирования пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести в соответствии с наличием/отсутствием депрессивной симптоматики по данным шкалы MADRS в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения по завершению санаторно-курортного лечения (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения

Примечание – ОПс – основная подгруппа пациентов со средней степенью тяжести заболевания, ПСс – подгруппа сравнения пациентов со средней степенью тяжести заболевания, СКЛ – санаторно-курортное лечение

Обращало на себя внимание, что через 3 месяца после окончания СКЛ у пациентов обеих подгрупп наблюдалось значительное уменьшение выраженности влияния заболевания на различные аспекты КЖ по опроснику DLQI, при этом в ОПс наметились более значительные и статистически значимые сдвиги. Так, через 3 месяца после завершения СКЛ при оценке снижения баллов по 9 из 10 дескрипторов опросника DLQI различия между ОПс и ПСс были статистически значимыми (рис. 4. 31): «жалобы/симптомы» (60,4% против 33,8%, $p=0,011$), «самодостаточность» (66,8% против 32,1, $p=0,014$), «повседневная активность» (66,5% против 33,2%, $p=0,011$), «одежда» (73,0% против 55,4%, $p=0,031$), «досуг и социальное функционирование» (77,7% против 50,5%, $p=0,032$), «физическое функционирование» (75,2% против 53,2%, $p=0,033$), «учеба/работа/» (75,2%

против 59,2%, $p=0,044$), «межличностные интеракции» – 74,1% против 45,9%, $p=0,012$), «сексуальное поведение» (73,8% против 55,7%, $p=0,029$) и «лечение» (77,0% против 56,6%, $p=0,024$) соответственно.

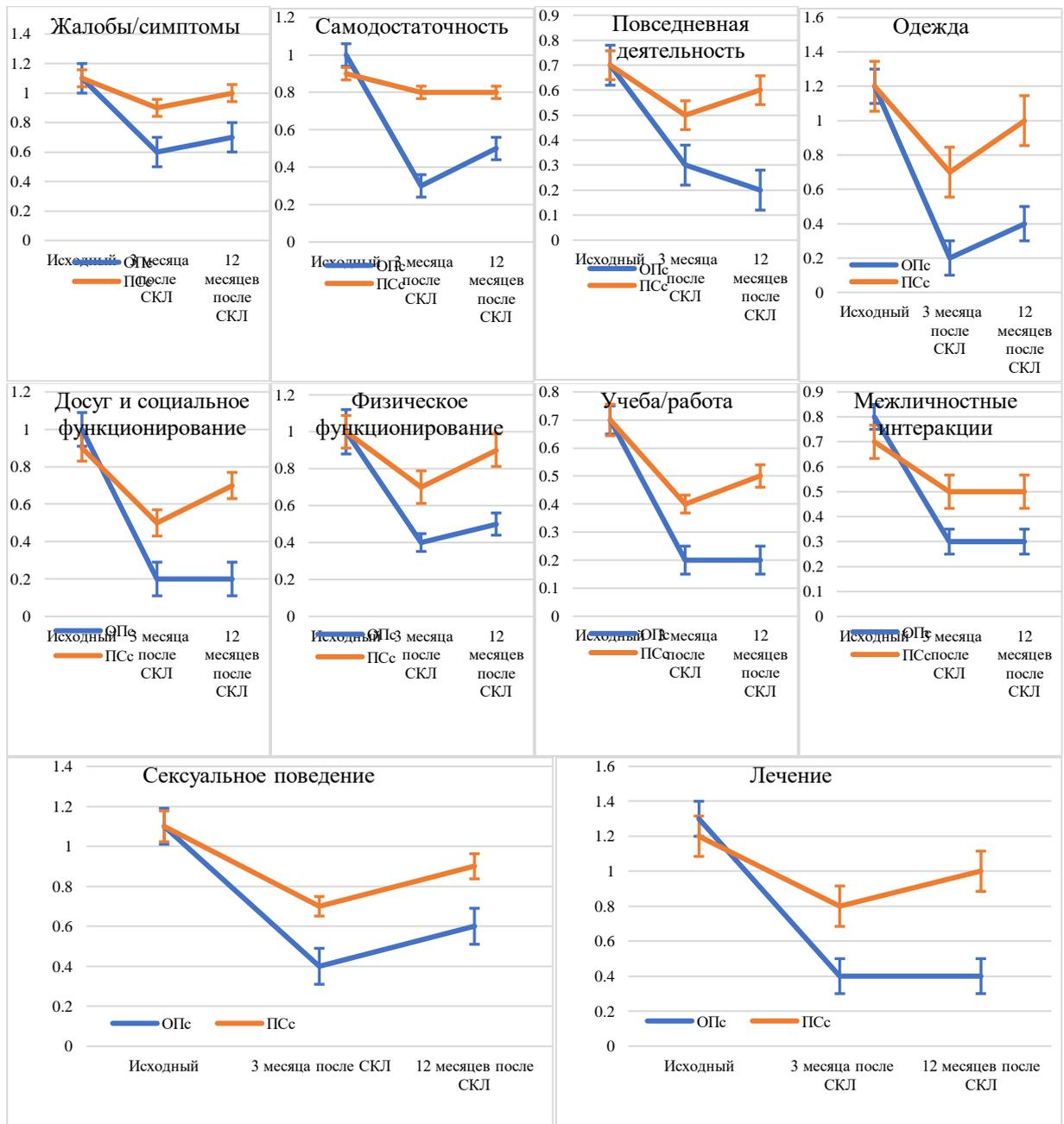


Рисунок 4. 31 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы баллов по отдельным дескрипторам опросника DLQI у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения санаторно-курортного лечения

Примечание – ОПс – основная подгруппа пациентов со средней степенью тяжести заболевания, ПСс – подгруппа сравнения пациентов со средней степенью тяжести заболевания, СКЛ – санаторно-курортное лечение

Безусловно, это сопровождалось статистически более значимым снижением в ОПс медианы ССБ по опроснику DLQI: – 5,0 баллов – с 8,2 [7,4;9,3] до 3,2 [2,0;4,4] баллов ($p=0,002$) против – 3,2 баллов – с 8,3 [7,1;9,5] до 5,1 [4,4;6,8] баллов ($p=0,041$) в ПСс ($p=0,033$).

Но к концу периода наблюдения (через 12 месяцев после завершения СКЛ) у пациентов обеих подгрупп наблюдались отрицательные изменения по 4 дескрипторам опросника DLQI («жалобы/симптомы», «самодостаточность», «межличностные интеракции» и «лечение»), при этом прирост баллов по ним в ОПс был статистически не значимым (+6,2% – 10,3%, $p > 0,05$), их значения по-прежнему превосходили исходные, в то время как в подгруппе ПСс прирост был статистически значимым (+25,5% – 31,8%, $p < 0,05$), и в силу этого медиана ССБ по опроснику DLQI составляла 6,6 [5,3;7,1] баллов ($p=0,024$ относительно ПСс).

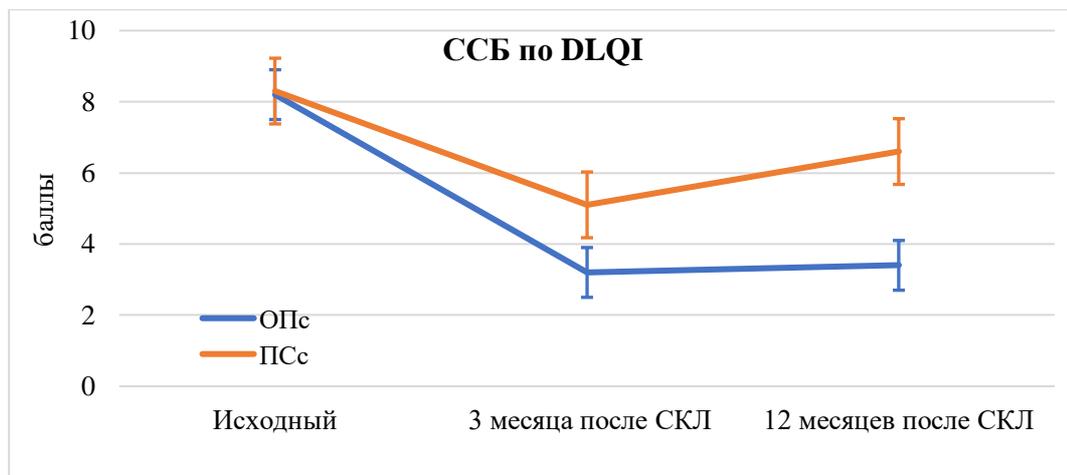


Рисунок 4. 32 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы средних суммарных баллов по опроснику DLQI у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения санаторно-курортного лечения

Примечание – ОПс – основная подгруппа пациентов со средней степенью тяжести заболевания, ПСс – подгруппа сравнения пациентов со средней степенью тяжести заболевания, СКЛ – санаторно-курортное лечение

Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы средних суммарных баллов по опроснику DLQI у пациентов ОПс относительно ПСс в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения санаторно-курортного лечения представлена на рис. 4. 32.

Исходно (до начала СКЛ) умеренное снижение КЖ определялось у 26 (72,2%) пациентов ОПс, а через 3 месяца после завершения СКЛ такие пациенты не регистрировались. В ПСс исходно 22 (68,8%) пациентов имели умеренное снижение КЖ, и их доля снизилась до 10 (31,3%). Кроме того, доля пациентов, которые подчеркнули отсутствие влияния заболевания на КЖ, выросла с 2 (5,6%) до 26 (72,2%) ($p < 0,001$) и с 3 (9,4%) до 15 (46,9%) ($p = 0,004$) соответственно, и различия между подгруппами были статистически значимыми ($p = 0,026$). Между тем через 12 месяцев после СКЛ в обеих подгруппах снизилась доля пациентов с отсутствием влияния заболевания на КЖ, но в ПСс значимо сильнее ($p = 0,036$). Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение ранжирования пациентов в соответствии со степенью снижения качества жизни по данным опросника DLQI в ОПс относительно ПСс в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения СКЛ отражена на рис. 4. 33.

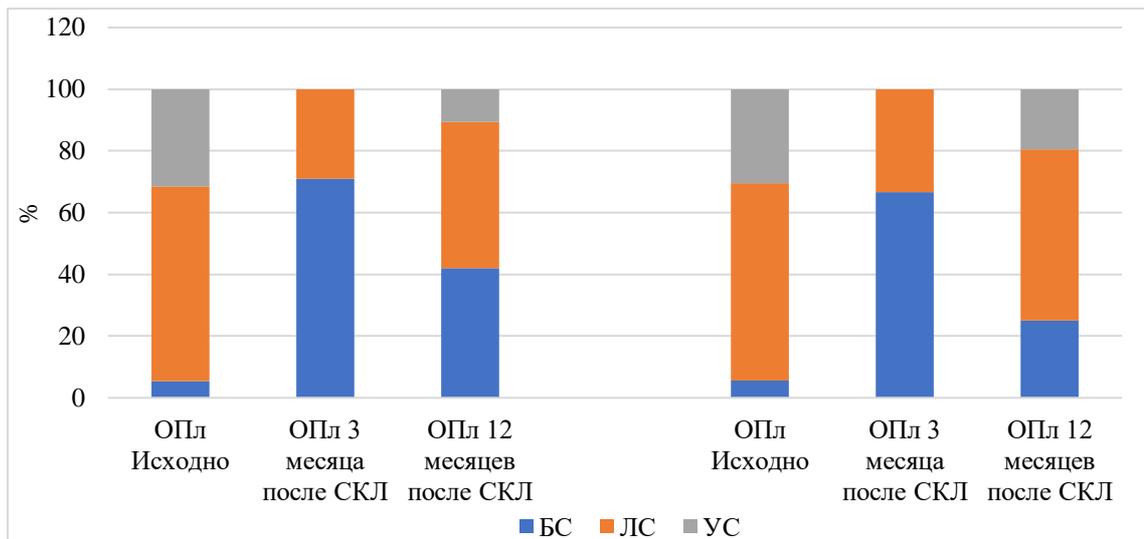


Рисунок 4. 33 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение ранжирования пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести в соответствии со степенью снижения качества жизни по данным опросника DLQI в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения санаторно-курортного лечения

Примечание – ОПс – основная подгруппа пациентов со средней степенью тяжести заболевания, ПСс – подгруппа сравнения пациентов со средней степенью тяжести заболевания, СКЛ – санаторно-курортное лечение, БС – без снижения, ЛС – легкое снижение, УС – умеренное снижение

Несомненный интерес представляла и сравнительная оценка динамики КЖ по опроснику SF-36 через 3 и 12 месяцев после завершения СКЛ. Можно констатировать, что через 3 месяца после завершения СКЛ у пациентов обеих подгрупп отмечалось улучшение оценки КЖ по опроснику SF-36, при этом в ОПс относительно ПСс наметились более значительные и статистически значимые сдвиги по всем доменам SF-36 (рис. 4. 34): ФА (+55,4% и +26,6%, $p=0,011$), РАФС (+57,1% и +29,7%, $p=0,016$), ЗЦ (+58,2% и +33,4%, $p=0,036$), ЖА (+59,3% и +25,9%, $p=0,012$), СА (+58,7% и +30,1%, $p=0,011$), РАЭС (+62,1% и +34,3%, $p=0,003$) и ПС (+62,2% и +33,5%, $p=0,002$) соответственно.

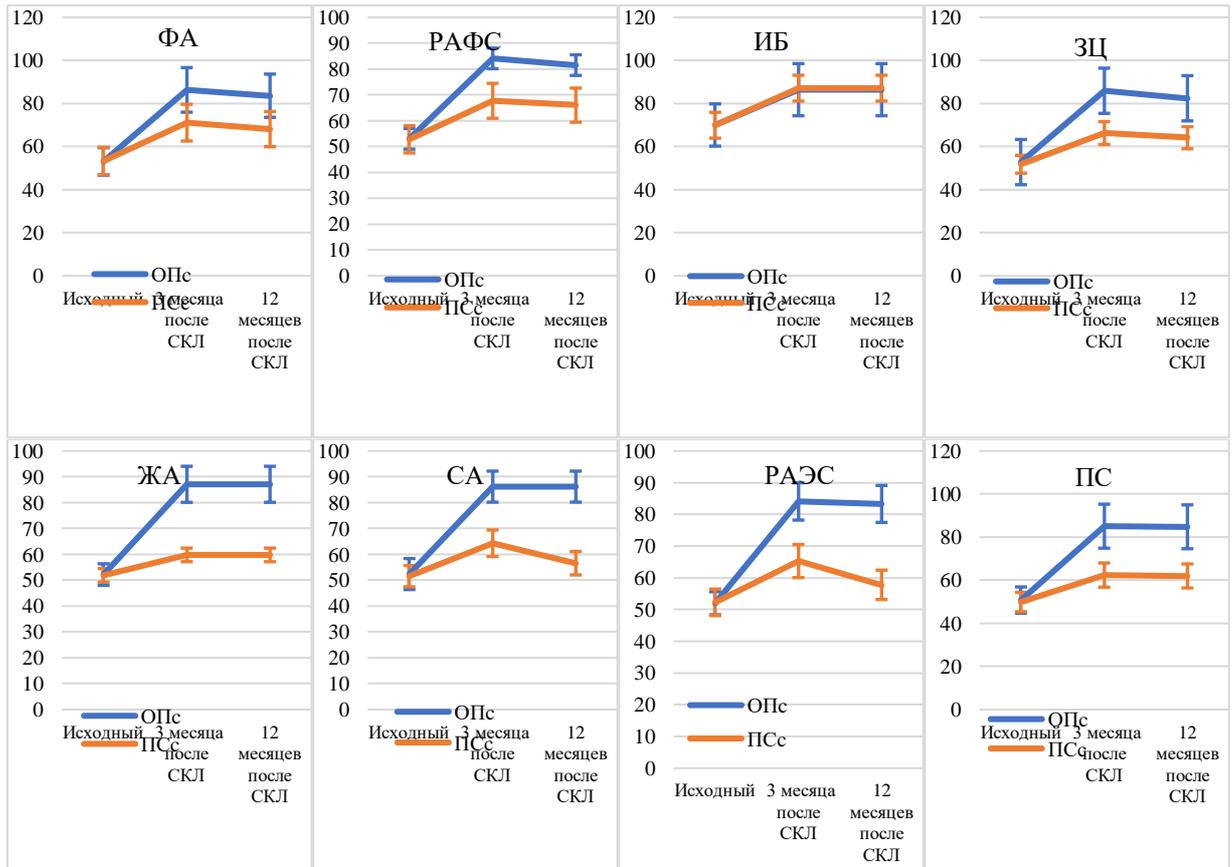


Рисунок 4. 34 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы баллов по отдельным доменам опросника SF-36 у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения санаторно-курортного лечения

Примечание – ОПс – основная подгруппа пациентов со средней степенью тяжести заболевания, ПСС – подгруппа сравнения пациентов со средней степенью тяжести заболевания, СКЛ – санаторно-курортное лечение, ФА – физическая активность, РАФС – ролевая активность, определяемая физическим состоянием, ИБ – интенсивность боли, ЗЦ – здоровье в целом, ЖА – жизненная активность, СА – социальная активность, РАЭС – ролевая активность, определяемая эмоциональным состоянием, ПС – психическое состояние

Естественно, это сопровождалось статистически более значимым приростом в ОПс медианы баллов ФК КЖ и ПЭК КЖ по опроснику SF-36: +27,8 баллов – с 61,1 [59,9;63,4] до 88,9 [87,0;90,0] баллов ($p=0,003$) и + 34,3

баллов – с 53,0 [49,1;55,1] до 87,3 [84,4;90,6] баллов ($p=0,001$) соответственно против + 13,7 баллов – с 61,9 [60,3;64,1] до 75,6 [73,2;77,9] баллов ($p=0,046$) и +11,4 баллов – с 52,7 [49,0;54,9] до 73,3 [71,2;75,9] баллов ($p=0,048$) соответственно, и различия между подгруппами были статистически значимыми ($p < 0,05$). В итоге через 3 месяца после завершения СКЛ у пациентов обеих подгрупп медиана ССБ по опроснику SF-36 статистически значимо возросла, но в ОПс на 35,6 баллов (67,2%) – с 52,6 [50,1;53,9] до 88,2 [84,1;89,3] баллов ($p=0,001$), а в ПСс на 19,1 баллов (26,5%) – с 53,0 [50,4;54,4] до 72,1 [70,3;75,0] баллов ($p=0,048$). Различия по этому показателю между подгруппами оказались статистически значимыми ($p=0,016$). Но к концу периода наблюдения (через 12 месяцев после завершения СКЛ) у пациентов обеих подгрупп наблюдалась тенденция к снижению оценок по отдельным доменам SF-36, при этом уменьшение баллов по ним в ОПс было статистически не значимым (в среднем на 7–8 баллов, $p > 0,05$), их значения по-прежнему превосходили исходные, в то время как в ПСс уменьшение было статистически значимым (в среднем на 10–12 баллов, $p < 0,05$). Интересно отметить, что в ОПс медианы баллов по ФК КЖ и ПЭК КЖ в течение 12 месяцев после СКЛ также статистически значимо превышали исходные и значения в ПСс ($p < 0,05$) (рис. 4. 35).

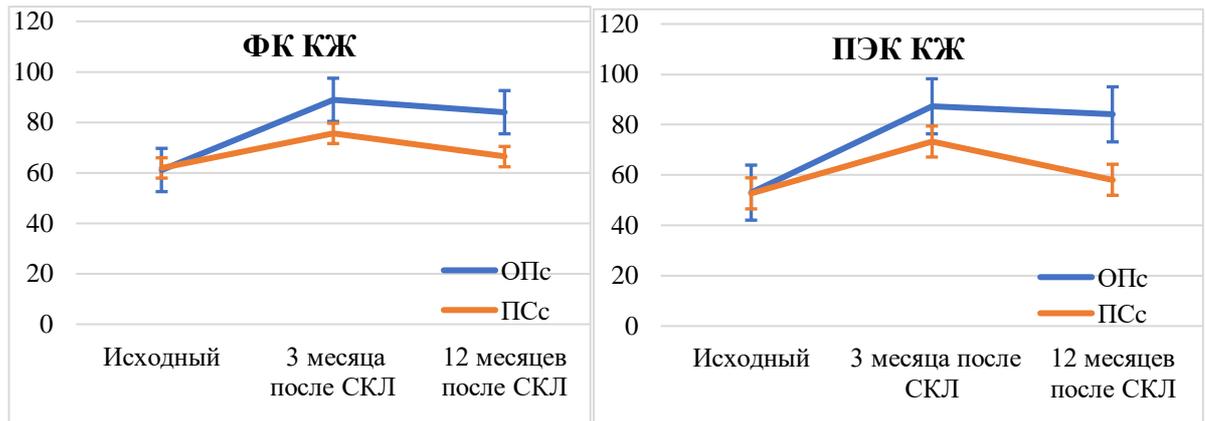


Рисунок 4. 35 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы баллов физической и психоэмоциональной компоненты качества жизни по опроснику SF-36 у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения санаторно-курортного лечения

Примечание – ОПс – основная подгруппа пациентов со средней степенью тяжести заболевания, ПСс – подгруппа сравнения пациентов со средней степенью тяжести заболевания, СКЛ – санаторно-курортное лечение, ФК – физическая компонента, ПЭК – психоэмоциональная компонента

В силу этого через 12 месяцев после завершения СКЛ у пациентов ОПс медиана ССБ по опроснику SF-36 несколько снизилась – до 84,1 [82,1;86,4] баллов, но при этом осталась статистически значимо выше исходного значения ($p=0,003$), тогда как в ПСс практически вернулась к исходному уровню (до начала СКЛ). Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы средних суммарных баллов по опроснику SF-36 у пациентов обеих подгрупп в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения СКЛ отражена на рис. 4. 36.

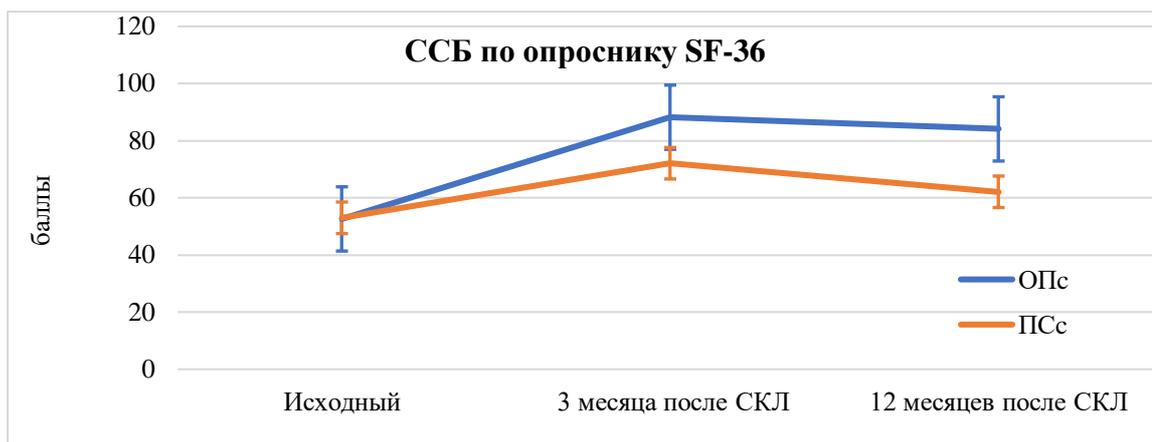


Рисунок 4. 36 – Динамика вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы средних суммарных баллов по опроснику SF-36 у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести основной подгруппы относительно подгруппы сравнения в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения санаторно-курортного лечения

Примечание – ОПс – основная подгруппа пациентов со средней степенью тяжести заболевания, ПСс – подгруппа сравнения пациентов со средней степенью тяжести заболевания, СКЛ – санаторно-курортное лечение

Особое внимание в нашей работе было уделено сравнительному анализу частоты рецидивов и продолжительности безрецидивного промежутка у пациентов ОПс и ПСс в течение 12-и месячного периода наблюдения после завершения СКЛ. Можно отметить, что в обеих подгруппах достигнуто статистически значимое сокращение частоты рецидивов, но в ОПс более существенное (усредненная разность 48,9% – 2,4 [2,0;4,1] против 3,8 [3,3;5,8] в ПСс). ОШ возникновения рецидива составило 0,489 (95% ДИ:0,476 – 0,742; $p=0,021$) в ПСс относительно ОПс. Вместе с тем в обеих подгруппах был установлен явный статистически значимый тренд к пролонгации безрецидивного промежутка (9,2 [7,7;11,6] месяцев против 6,6 [5,3;8,0] месяцев соответственно, $p=0,020$). В ОПс доля пациентов без рецидивов до 6, в течение 6 и более и 12 месяцев после завершения СКЛ составила 3 (8,3%), 6 (16,7%) и 27 (75,0%) соответственно, а в ПСс 4 (12,5%), 19 (59,4%) и 9 (28,1%)

($p=0,001$) соответственно.

Важно, что в ходе исследования переносимость сравниваемых стратегий СКЛ по 5-ти бальной системе оценили на отлично 32 (88,8%) пациентов ОПс и 28 (87,5%) пациентов ПСс, хорошо – 4 (11,2%) и 4 (12,5%) соответственно, в отсутствие статистически значимых различий между подгруппами ($p > 0,05$). В обеих подгруппах за весь период наблюдения случаи непереносимости или НЯ не зафиксированы.

Вышеизложенные результаты отражают безопасность и более высокую эффективность сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») и МЛТ по обеспечению первичной и всех составляющих вторичной комбинированной конечной точки у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Цель настоящего проспективного исследования состояла в том, чтобы повысить эффективность санаторно-курортного лечения пациентов с хронической истинной экземой легкой и средней степени тяжести путем сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ в условиях здравницы «Черные воды», базирующейся на изучении и коррекции изменений системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса. Обследование и лечение пациентов с хронической истинной экземой легкой и средней степенью тяжести проводилось на базе здравницы «Черные воды», в два этапа.

На первом этапе исследования оценивали изменения параметров системного (в плазме крови) профиля цитокинов и локального (в очаге поражения) иммунного статуса у пациентов с хронической истинной экземой легкой и средней степени тяжести, а также их ассоциацию с клиническими особенностями течения заболевания (оценкой клинических индексов EASI, NRS-Pruritus и POEM, частотой рецидивов, продолжительностью ремиссии) и КЖ. Ранее эти вопросы уже изучались [165, 280, 322]. Однако результаты этих исследований не позволяют сделать однозначных выводов, так как их результаты противоречивы. Более того, преимущественное число исследований по этой проблематике проведено с участием пациентов, которые имели сопутствующие соматические заболевания, избыточную массу тела, получали локальную и/или системную терапию и являлись активными курильщиками. Кроме того, ограничением ряда работ является невозможность разграничения представленных результатов между стадией обострения и ремиссии, а также отсутствие информации о приеме препаратов, способных изменить системный профиль цитокинов. В этой связи целесообразной представлялась оценка изменений системного профиля цитокинов и

локального иммунного статуса у пациентов с хронической истинной экземой с максимальным минимизированием воздействия смещающих факторов на результаты исследования. Исходя из описанных ограничений, нами использовались жесткие критерии включения пациентов для проведения первого этапа исследования, а именно, пациенты были без дефицита или избыточной массы тела, сопутствующих соматических заболеваний, не получали наружную и системную медикаментозную терапию хронической истинной экземы в предыдущие 4 недели и 3 месяца соответственно; не принимали антибактериальные и противовирусные средства в предыдущие 3 месяца и не курили.

В ходе проведения исследования группы пациентов с хронической истинной экземой и здоровых доноров особенности системного профиля цитокинов изучали по содержанию в плазме крови IL-4, IL-6, IL-13 и TNF- α , которые имеют важное значение, включая прогностическое [5]. Вместе с тем для анализа локального иммунного статуса кожи в качестве маркеров было выбрано содержание CD68⁺, CD163⁺ макрофагов, CD4⁺, CD8⁺ Т-лимфоцитов и CD117⁺ тучных клеток.

Полученные в настоящем исследовании данные позволили уточнить характерные для пациентов с хронической истинной экземой изменения системного профиля цитокинов. Так, наши пациенты в сравнении с контролем характеризовались статистически значимым повышением в плазме крови уровней TNF- α и IL-13 и – в целом в 8,7 и 1,6 раза соответственно, а также тенденцией к увеличению IL-4. Это в значительной степени согласуется с результатами других исследований, опубликованных ранее [186, 273]. В частности, Guttman-Yassky E. et al. и Gittler J. K. et al. продемонстрировали активацию Th1-лимфоцитов на фоне стойкой активации клеток Th2 и Th22 в группе пациентов с истинной экземой в хронической фазе [186, 273.]. Подобные выводы подтвердились и в других работах. Новикова Л. А. и соавт. [15] убедительно доказали наличие явной системной воспалительной реакции у пациентов с хронической истинной экземой, что иллюстрировалось

существенным увеличением (в 3,7–4,2 раза) уровней в сыворотке крови IL-1 β , IL-2, TNF- α на фоне снижения концентрации IL-10. В исследовании Vodoor K. et al. [202] было продемонстрировано статистически значимое повышение плазменных уровней TNF- α , IL-4, IL-13, IL-31 и IL-33 при хроническом течении истинной экземы. При этом примечательно, что повышение уровня TNF- α в сочетании с увеличением концентрации цитокинов Th2 тесно ассоциировалось с изменениями экспрессии ключевых ранних и терминальных факторов эпидермальной дифференциации, снижением объема керамидов и доли длинноцепочечных свободных жирных кислот [233, 332]. Нами не было отмечено изменений в уровне IL-6 в плазме крови при хронической истинной экземе.

В то же время обращают на себя внимание обнаруженные в настоящем исследовании ассоциации изменений продукции некоторых цитокинов с клиническими особенностями течения заболевания и КЖ пациентов с хронической истинной экземой. В частности, значения TNF- α имели прямую корреляцию со степенью тяжести заболевания (по данным оценки EASI). Полученный результат согласуется с данными Vakirlis E. et al. [215], которые отметили, что степень экспрессии TNF- α во многом определялась распространенностью и тяжестью процесса при истинной экземе с учетом индекса SCORAD. Выявленные закономерности, с нашей точки зрения, ожидаемы, так как известно, что TNF- α стимулирует индукцию транскрипционного ядерного фактора (Nf-kB), в результате чего происходит усиление экспрессии провоспалительных факторов, включая хемокин Eotaxin/CCL11. Возникающий избыток CCL11 в фибробластах вызывает хемотаксис эозинофилов в очаг поражения с последующим иммунным ответом Th2-лимфоцитов [258] и в конечном итоге – увеличение тяжести заболевания по мере усиления локального воспаления [290]. В нашем исследовании уровень IL-13 также положительно коррелировал со степенью тяжести заболевания (по данным оценки EASI). Схожие данные, а именно

прямая сопряженность между плазменными уровнями IL-13 и тяжестью истинной экземы по результатам оценки EASI, были продемонстрированы и в других работах [78, 120, 291]. Кроме того, данные последнего мета-анализа, полученные путем объединения результатов 7 рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие в общей сложности 2946 пациентов, продемонстрировали, что применение в терапии ингибиторов пути IL-13 у пациентов со средней и тяжелой степенью истинной экземы сопровождалось значительным и быстрым (уже через 4 недели) улучшением клинических симптомов по оценке индекса EASI (ОШ 20,37 при 95% ДИ 32,28 – 8,47) [322]. Одно из вероятных объяснений негативного воздействия IL-13 на течение хронической истинной экземы – связь повышенного уровня этого цитокина со снижением синтеза структурных белков десмосом (филаггрина, кератина, лорикрина и инволюкрина), молекул клеточной адгезии (десмоглеинов, окклюдина) и церамидодоминантных липидов [154] с последующим запуском каскада воспалительных реакций, десквамации кожи и трансэпидермальной потери воды, то есть процессов, которые способны усугублять дисфункцию эпидермального барьера и влиять на аугментацию тяжести экзематозного процесса [53, 156]. Более того, есть убедительные доказательства о том, что повышение содержания IL-13 способствует развитию кожного фиброза [199]. Исходя из полученных нами данных, а именно, установленной положительной статистически значимой ассоциации значений TNF- α и IL-13 с тяжестью заболевания, мы полагаем, что определение в плазме крови этих провоспалительных цитокинов у пациентов с хронической истинной экземой можно рассматривать в качестве опциональных биомаркеров оценки активности экзематозного процесса, эффективности терапии, в том числе в качестве маркеров прогнозирования развития рецидива.

В ряде ранее выполненных работ было продемонстрировано, что эффекторный цитокин IL-13 ответственен за хронификацию и интенсификацию кожного зуда при истинной экземе [49, 323, 342].

Полученные в настоящем исследовании результаты также не противоречат проведенным работам: у наших пациентов интенсивность кожного зуда нарастала при увеличении уровня IL-13. Считается, что IL-13 вызывает зуд посредством прямой активации сенсорных нейронов [114]. Еще один возможный механизм регулирующего влияния IL-13 на кожный зуд связывают с его участием в стимуляции афферентных нервных окончаний, опосредованной активацией катионного канала анкирина [211]. Экспериментально подтверждено, что внутриможная инъекция IL-13 вызывала зуд [131], в то время как снижение его содержания коррелировало с улучшением клинических результатов [105].

В то же время нами отмечено, что уровень TNF- α взаимосвязан с оценкой КЖ по опроснику DLQI. что может указывать на весомый, и, может быть, приоритетный вклад этого биохимического маркера в КЖ пациентов с хронической истинной экземой. Среди ранее выполненных работ интерпретации обнаруженной нами взаимосвязи между значениями TNF- α и баллами по опроснику DLQI мы не нашли. Вместе с тем доказано *in vitro*, что высокий уровень TNF- α сопряжен с более высоким уровнем психосоматического стресса [281], который, в свою очередь, признан независимым фактором значительного снижения КЖ у пациентов с истинной экземой [179].

Как и другими авторами [67, 87, 237, 313], нами получены иммуногистохимические свидетельства дисбаланса локального иммунного статуса у пациентов с хронической истинной экземой. Полагают, что ключевыми промоторами локальных воспалительных реакций являются макрофаги. Важно отметить, что эта клеточная популяция имеет два базовых дифференциальных фенотипа – классически активированные макрофаги (M₁) и альтернативно активированные макрофаги (M₂). Макрофаги M₁, продуцируя ряд провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, TNF- α), хемокинов (CCL1, CCL11, CCL17, CCL18, CCL26, CXCL9 и CXCL10) и активных форм кислорода, участвуют в формировании воспалительных

реакций и сопряжены с повреждением тканей [79, 238, 239]. С другой стороны, макрофаги M_2 являются основным клеточным источником IL-31 при истинной экземе, и их взаимодействие с периоцином, тимическим стромальным лимфопоэтином и базофилами способствует патогенезу заболевания [201]. Кроме того, макрофаги M_2 продуцируют хемокин CCL 18, также тесно ассоциированный с индукцией потенциала аллергологического и/или иммунологического воспаления в патологическом процессе, распространенностью кожного процесса и симптоматикой хронической истинной экземой [17, 32, 110]. По данным исследования *in vitro*, выполненного Yang L. et al. [192], в коже мышей с истинной экземой наблюдалось параллельное увеличение экспрессии маркеров M_1 -подобного в M_2 -подобного фенотипа, сопровождающееся активацией преобразователя сигнала и активатора транскрипции (STAT)1 и STAT 3. Впоследствии этот результат также был подтвержден Zeng D. et al. [237]. Учитывая то обстоятельство, что цитокины и хемокины являются основными медиаторами повреждения тканей, баланс между макрофагами M_1 и M_2 может регулировать возникновение, прогрессирование и прекращение воспалительных заболеваний [238, 239, 240, 251]. Например, важной иллюстрацией может быть экспериментальная работа, в которой было показано, что снижение экспрессии макрофагов M_1 и M_2 у мышей сопровождалось ослаблением экзематозного воспаления кожи, индуцированного липополисахаридом [296]. Следует упомянуть еще одно исследование, в котором применение блокатора IL-17A приводило к редуцированию экзематозного воспаления посредством индуцирования поляризации макрофагов из M_1 -подобного в M_2 -подобный фенотип [200]. Более того, при лечении диосметином мышей с истинной экземой, индуцированной динитрохлорбензолом, (флавоноидное соединение) было отмечено выраженное снижение уровня воспаления кожи за счет уменьшения инфильтрации макрофагов и снижения экспрессии воспалительных цитокинов (IL-4, IL-1 β и TNF- α) [81]. У наших пациентов в пораженной коже было зафиксировано статистически значимое более высокое

содержание макрофагальных маркеров CD68⁺ (идентификатор M₁) и CD163⁺ (относится к M₂), значения которых превышали показатели контроля в 10,3 и 3,6 раза соответственно. Ранее об обнаружении увеличения содержания CD68⁺ и его коэкспрессии с CD163⁺ в пораженной коже у пациентов с хронической истинной экземой сообщали другие исследователи [87, 219]. Обращает на себя внимание также тот факт, что проведенная в настоящем исследовании оценка баланса M₁/M₂ подтвердила значительное повышение активности макрофагов M₁-подобного фенотипа у пациентов с хронической истинной экземой, что объективизировалось статистически значимым увеличением (в 1,9 раза) значения соотношения CD68⁺/CD163⁺ в сравнении с контролем. Этот факт подтверждает наличие поляризации макрофагов по провоспалительному фенотипу у пациентов с хронической истинной экземой и является одним из ключевых аспектов хронического воспаления [219].

Другими значимыми для иммунопатогенеза хронической истинной экземы клеточными популяциями, участвующими в воспалительном каскаде, признаны хелперные CD4⁺ и супрессорно-цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты. CD4⁺ Т-лимфоциты включают субпопуляции Т-хелперов 1-го, 2-го и 17-го типов (Th1, Th2 и Th17), а также Т-регуляторные клетки (T-reg). Продуктами активированных Th1 и Th17 являются характерные для истинной экземы провоспалительные цитокины интерферон- γ , IL-6, IL-8, TNF- α и IL-22; Th2 – IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 и IL-33 [313]. С позиции этих данных считаем закономерным, что CD4⁺ Т-лимфоциты, запуская иммунные реакции в эпидермисе, определяют характер и интенсивность иммунного ответа при истинной экземе. В свою очередь, CD8⁺ Т-лимфоциты – весомые источники экспрессии IL-13, IFN- γ и IL-22 [121], являются исполнителями этого ответа [27, 310]. Вместе с тем информация о содержании этих популяций в пораженной коже пациентов с хронической истинной экземой носит противоречивый характер. Так, с одной стороны, согласно результатам мета-аналитического обзора Kortekaas I. et al. [310], было отмечено статистически значимое повышение CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. С другой стороны, в

клиническом исследовании Хазикова Е. И. и соавт. [67] указывается на снижение функциональной активности и содержания пула Т-лимфоцитов, резкое подавление активности Т-супрессоров и уменьшение числа Т-хелперов. В то же время исследователи отмечают неоднородность выборки, в частности, наличие в значительной доле случаев среди пациентов с истинной экземой тяжелой степени заболевания, меньшем проценте случаев применения наружной или системной медикаментозной терапии. Полученные нами результаты показали статистически значимое повышение содержания в пораженной коже CD4+ Т-лимфоцитов и CD8+ Т-лимфоцитов (в 7,3 и 4,1 раза соответственно) у пациентов с хронической истинной экземой в сравнении с контролем.

В дополнение к данным о повышении популяции Т-лимфоцитов и макрофагов, нами были получены доказательства статистически значимого более высокого содержания популяции тучных клеток в пораженной коже у пациентов с хронической истинной экземой, в частности, значения CD117+ превышали показатели контроля в среднем в 2,8 раза. Аналогичные результаты были получены в аналитическом обзоре Voss M. et al. [245], в котором показано, что в хронической фазе истинной экземы активированные тучные клетки высвобождают многочисленные биологически активные вещества и являются доминирующей популяцией в пораженной коже. Критическим моментом при этом может быть экспрессируемый тучными клетками IL-4, который приводит к интенсификации секреции и высвобождению гистамина, в результате чего происходит активация кератиноцитов с выбросом тимусного стромального лимфопоэтина и IL-33, добавочно активизирующих тучные клетки через соответствующие рецепторы [203].

Нас также интересовали особенности взаимосвязи содержания изученных маркеров локального иммунного статуса с клиническими проявлениями заболевания, частотой рецидивов, продолжительностью ремиссии, а также КЖ (по индексу DLQI) у пациентов с хронической истинной

экземой. В настоящей работе содержание CD4+ Т-лимфоцитов имело прямую корреляцию с тяжестью хронической истинной экземы (согласно оценке EASI). Это согласуется с сообщениями отечественных и зарубежных коллег [58, 165], в которых также было продемонстрировано наличие сильной положительной корреляции между относительным уровнем в пораженной коже Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+HLA-DR+ и суммарной оценкой по индексу SCORAD. Предполагаемый механизм, объясняющий данный феномен, может быть связан со способностью этой субпопуляции усиливать эндогенную продукцию фибробластами регуляторного белка периостина, который, взаимодействуя с α v-интегрином и его функциональным рецептором на кератиноцитах, приводит к значительной интенсификации экспрессии провоспалительных цитокинов (в том числе тимического стромального лимфопоэтина) [266], ускоряя тем самым Th-2 иммунный ответ. Последствием этого является поддержание и усиление хронического аллергического воспаления в коже и, в конечном итоге, прогрессирование истинной экземы. Тогда как снижение численности CD4+Т-лимфоцитов приводит к ингибированию периостина и ограничению прогрессирования аллерген-индуцированного воспаления кожи [265]. Кроме того, в работе Brandt S. et al. [113] было продемонстрировано, что лечение низкими дозами циклоспорина сопровождалось подавлением активации популяции CD4+ Т-лимфоцитов в очаге поражения и в конечном итоге приводило к разрешению экзематозных высыпаний. Примечательно, что в нашем исследовании содержание популяции CD117+ тучных клеток также положительно коррелировало с тяжестью хронической истинной экземы (согласно оценке EASI). Данный факт может иметь несколько причин. Во-первых, CD117+-популяция посредством экспрессии проангиогенных факторов напрямую может индуцировать неоангиогенез [243], который тесно сопряжен с прогрессированием истинной экземы [245]. Кроме того, CD117+ тучные клетки, являясь источником IL-4 [244], IL-5 [204] и IL-13 [199], инициируют лейкоцитарную инфильтрацию в воспалительном очаге и запуск

формирования порочного цикла IgE/Th2/эозинофильные гранулоциты [245], что способствует развитию хронической фазы, характеризующейся перманентным воспалением, ремоделированием тканей и фиброзом [175]. Имеется также ряд доказательств в пользу того, что экспрессируемый популяцией CD117+ тучных клеток макрофагальный воспалительный белок 1 рекрутирует моноциты/макрофаги, которые комплексно с тучными клетками содействуют интенсификации воспаления и формированию лихенизации кожи [21].

В то же время в нашей работе повышение числа популяции CD8+ Т-лимфоцитов было ассоциировано с частотой рецидивов, что ранее не было рассмотрено для пациентов с хронической истинной экземой. На данный момент мы затрудняемся дать аргументированную интерпретацию механизма данной связи. Однако можно предположить, что влияние высокого содержания CD8+ Т-лимфоцитов на развитие рецидива опосредовано их значимой ролью в формировании иммунологической памяти [125, 260, 267]. В частности, известно, что значительная (60%) часть CD8+ Т-лимфоцитов отличается повышенной экспрессией тканерезидентных CD8+ Т-клеток памяти, характеризующихся уникальным транскрипционным профилем, способностью к длительному персистированию и низкой миграцией [129]. В свою очередь, CD8+ Т-клетки памяти экспрессируют CD69+ и конвертируются в CD8+ CD69+ Т-клетки памяти, которые насыщены различными потенциально патологическими генами цитокинов, а именно, IL-4, IL-13, IL-17 и IL-22, [146]. В то же время развитие рецидива истинной экземы, сопровождающееся неконтролируемой иммунной стимуляцией, сопряжено с абберантной активацией CD8+ CD69+ Т-клеток памяти [146, 174]. Вероятно, именно этот механизм задействован в регуляции наступления рецидива и в нашей ситуации.

Нами также обнаружена связь между содержанием популяции CD163+ макрофагов и интенсивностью кожного зуда, которую оценили по опроснику NRS-Pruritus. Такие результаты, на наш взгляд, вполне логичны, так как

известно, что пул M_2 макрофагов (в том числе CD163+) экспрессирует основной проуритогенный компонент при истинной экземе – IL-31 [201], который посредством связывания с его рецептором в периферических сенсорных нервах усиливает секрецию других медиаторов зуда [147]. Кроме того, IL-31 способствует высвобождению натрийуретического пептида головного мозга из ганглиозных нейронов и клеток кожи дорсального корня, обуславливая сенситизацию чувствительных нервных волокон и снижение порога активации [257]. Итогом всех этих процессов является замыкание порочного круга аллодинии – одному из ведущих феноменов в патогенезе хронического кожного зуда и его интенсивности [20]. Один из примеров, подтверждающих значимую роль макрофагов M_2 -подобного фенотипа в модуляции кожного зуда при истинной экземе, был продемонстрирован в исследовании Hashimoto T. et al. [201]. По данным авторов, терапевтическое истощение пула M_2 сопровождалось снижением интенсивности кожного зуда.

Считаем, что определение содержания в пораженной коже CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, CD163+ макрофагов, CD117+ тучных клеток у пациентов с хронической истинной экземой может способствовать разработке альтернативных критериев для формирования лечебной тактики и оценки их эффективности.

В настоящее время установлены многочисленные факторы эксацербации истинной экземы. К наиболее изученным относят пол, возраст, дебют заболевания, климат, инфекции и другие [12]. Не менее значимыми являются и психосоциальные факторы риска. Согласно современным данным, к наиболее существенным психосоциальным факторам, ассоциирующихся с тяжестью течения истинной экземы, принадлежат психологический (психосоматический) стресс, депрессия и тревога [285]. Их оптимальный контроль у пациентов с истинной экземой может значительно влиять на факторы управления заболеванием [326]. В то же время исследований, в которых изучалось влияние психосоциальных факторов на особенности клинического течения хронической истинной экземы, а также системный

профиль цитокинов и локальный иммунный статус, определенно недостаточно. Этот аспект и явился следующим «горизонтом» нашего исследования.

В ходе выполненного нами исследования у всех пациентов с хронической истинной экземой выявлены признаки психосоматического стресса по оценке опросника PSM-25. Полученные нами данные соотносятся с результатами исследования Сухарева А. В. и соавт. [64], которые показали, что у 93% пациентов с истинной экземой регистрируется психосоматический стресс. Важно отметить, что половой признак не влиял на развитие и выраженность психосоматического стресса. Также развитие и выраженность психосоматического стресса не зависели от возраста пациентов. Однако установлено, что увеличение длительности заболевания сопряжено с нарастанием тяжести психосоматического стресса, что ранее не было описано для пациентов с хронической истинной экземой и требует дальнейшего изучения.

Примечательно, что в нашей работе выраженность психосоматического стресса положительно коррелировала с субъективной оценкой тяжести заболевания по данным опросника РОЕМ. В доступной литературе нам удалось найти лишь одно исследование, в котором были представлены аналогичные выводы для группы из 36 женщин с истинной экземой [111]; кроме того, авторы подчеркнули наличие двунаправленной связи между психологическим стрессом и тяжестью истинной экземы.

В то же время в нашей работе психосоматический стресс был ассоциирован с частотой рецидивов и продолжительностью ремиссии. Убедительные доказательства этой связи были представлены и другими исследователями. King R. M. et al. [225] обследовали группу из 50 пациентов с истинной экземой на протяжении 14 дней. Результаты корреляционного анализа показали, что межличностный стресс предыдущего дня был значительно связан с ухудшением состояния кожи, и эти изменения приводили к нарастанию тяжести стресса на следующий день. В ретроспективном

исследовании Kilpelainen M. et al. [307] на основании изучения медицинских карт студентов с подтвержденным диагнозом истинной экземы отмечено, что психологический стресс был связан с 2-х кратным увеличением вероятности развития рецидива. Интересно, что по результатам многофакторного регрессионного анализа психосоматический стресс оказался более информативным индикатором, чем генетические факторы и факторы, связанные с лечением, в отношении прогнозирования риска развития рецидива истинной экземы [280]. Предполагаемый механизм, объясняющий стресс-индуцированный рецидив истинной экземы, может быть связан с вовлечением в процесс симпатической нервной системы [269] с последующей дисрегуляцией центрального и периферического отделов ГНУ, а также нейрофиновой нейропептидной оси, а именно фактора роста нервов и субстанции Р [231]. Это способствует увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов и нарушению эпидермальной барьерной функции кожи [232].

Отдельное внимание необходимо уделить отмеченной нами взаимосвязи между психосоматическим стрессом и содержанием популяции CD117+ тучных клеток у пациентов с хронической истинной экземой. Эти результаты согласуются с данными Lonne-Rahm S. B. et al. [255], согласно которому экспрессия тучных клеток повышена в пораженной коже пациентов со стресс-ассоциированной истинной экземой, и этот показатель увеличивается в ответ на снижение кортизола (который был в этом исследовании показателем хронического стресса). Стресс-опосредованное потенцирование активации экспрессии тучных клеток, вероятнее всего, является результатом кортизол-опосредованного освобождения серотонина, который обладает активностью хемоаттрактанта для этой клеточной популяции [193]. Введение лабораторным животным тандоспирона, являющегося частичным агонистом серотониновых рецепторов 5-HT_{1A}, способствовало значительному ингибированию дегрануляции тучных клеток кожи мышей со стресс-индуцированным рецидивом истинной экземы [212].

Кроме того, в нашем исследовании у 28,9% пациентов с хронической истинной экземой выявлены симптомы депрессии. В некоторых ранее выполненных работах продемонстрировано влияние на их формирование гендерной идентичности: установлена более высокая распространенность и выраженность симптомов депрессии у женщин с истинной экземой [178]. В то же время существует ряд доказательств в пользу того, что риск развития и выраженность симптомов депрессии не ассоциированы с половозрастными характеристиками пациентов с истинной экземой [178, 222] или они возникают преимущественно у пациентов в возрастном диапазоне от 41 до 50 лет [222]. Констатирован более высокий риск манифестации и выраженности депрессии среди пациентов с поздним дебютом заболевания (40–60 лет) [140] и в поздние (более 10 лет) сроки истинной экземы [222]. Нами не обнаружено различий в распространенности и тяжести симптомов депрессии между мужчинами и женщинами с хронической истинной экземой, также не зафиксировано сопряженности с возрастом дебюта и длительностью заболевания; возраст пациентов был обратно связан с развитием депрессии.

В то же время в настоящем исследовании депрессивная симптоматика была независимо связана с тяжестью хронической истинной экземы по данным индекса EASI и POEM, что может являться основанием для рассмотрения первой в качестве предиктора прогрессирования заболевания и мишени терапевтического воздействия. Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании Kage P. et al. и Ivert L. U. et al. [139, 326]. В большинстве исследований указывается, что концептуальные модели сопряженности истинной экземы и депрессивной симптоматики предполагают сложную двунаправленную причинность [169]. Вместе с тем в исследовании [89] отмечено, что у пациентов с истинной экземой депрессивные симптомы в отношении тяжести заболевания обладают более высоким уровнем прогностической значимости вопреки двусторонней направленности. Мы поддерживаем эту точку зрения. Предполагается, что депрессия может ухудшать течение истинной экземы через изменение

модуляции серотониновой системы [33]. Кроме того, в исследовании, проведенном Yang A. et al. [163], доказано, что пациенты с хронической истинной экземой и депрессией характеризуются более низкой приверженностью к лечению. В свете этих данных нельзя исключить, что приверженность наших пациентов с депрессией к рекомендованной терапии была снижена, что, по-видимому, могло являться еще одним фактором, объясняющим наличие у них более высокой активности заболевания.

В ряде ранее выполненных исследований обнаружена ассоциация между выраженностью депрессивной симптоматики и интенсивностью кожного зуда по оценке NRS-Pruritus у пациентов с истинной экземой [184, 318]. Полученные в настоящем исследовании результаты также не противоречат приведенным работам. Существует ряд доказательств в пользу того, что депрессия активирует экспрессию STAT3, в результате чего резко увеличивается выработка кератиноцитами β -эндорфина, повышенный уровень которого тесно сопряжен с интенсификацией выраженности кожного зуда при истинной экземе [86].

Обнаруженная у наших пациентов значимая положительная связь между оценкой КЖ по опроснику DLQI и выраженностью депрессивной симптоматики не явилась неожиданной. Имеются убедительные доказательства в пользу того факта, что именно депрессия является независимым фактором снижения КЖ у пациентов с хронической истинной экземой; значимость ее превосходит важность таких «традиционных» предикторов, как локализация кожного процесса, тяжесть и длительность заболевания [94, 319]. Представленные нами данные являются свидетельством клинической и психосоциальной значимости депрессии при хронической истинной экземе, а также соотносятся с данными других исследователей, которые акцентируют внимание на целесообразности проведения скрининга и контроля депрессии у этой категории пациентов [285, 344].

Значимым аспектом настоящего исследования явилось обнаружение статистически значимых ассоциаций между выраженностью депрессивной

симптоматики и уровнем TNF- α у пациентов с хронической истинной экземой. Этот факт может косвенно указывать на роль механизмов, опосредованных депрессией, в поддержании и аугментации воспаления при хронической истинной экземе.

Важно отметить, что нами не обнаружено взаимосвязи тревожных расстройств с клиническими особенностями хронической истинной экземы, КЖ, а также показателями системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса пациентов.

Резюмируя вышеприведенные результаты, можно сделать следующие выводы, которые, на наш взгляд, являются значимыми для клинической медицины:

1. У пациентов с хронической истинной экземой вне зависимости от степени тяжести выявлены изменения системного профиля цитокинов, что объективизировалось статистически значимым повышением в плазме крови концентрации TNF- α , IL-13 и тенденцией к повышению IL-4, при тесной взаимосвязи показателей TNF- α и IL-13 с такими клиническими особенностями заболевания, как тяжесть течения и интенсивность зуда, а также КЖ.

2. Дисбаланс локального иммунного статуса при хронической истинной экземе вне зависимости от степени тяжести характеризуется статистически значимым повышением в пораженной коже содержания CD68⁺ и CD163⁺ макрофагов, CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, а также CD117⁺ тучных клеток. В то же время высокое содержание CD163⁺ макрофагов, CD4⁺ и CD8⁺Т-лимфоцитов и CD117⁺ тучных клеток тесно сопряжено с нарастанием тяжести заболевания и частоты рецидивов.

3. Таким образом, дисбаланс системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса можно рассматривать в качестве перспективных молекулярно-клеточных мишеней для терапевтической тактики, влияние на которые позволит уменьшить/нивелировать клинические проявления дерматоза, а также пролонгировать продолжительность ремиссии,

и таким образом повысить уровень КЖ пациентов с хронической истинной экземой, а динамические изменения в плазме крови значений TNF- α и IL-13 в пораженной коже – показателей CD4+Т-лимфоцитов, С8+Т-лимфоцитов, CD163+ макрофагов и CD117+ тучных клеток можно считать маркерами эффективности.

4. Психологический статус пациентов с хронической истинной экземой вне зависимости от степени тяжести заболевания характеризовался высоким уровнем психосоматического стресса – у 100,0%, депрессивной симптоматики – 28,9% и тревожных расстройств – 25,3%. При этом наличие психосоматического стресса и депрессивных симптомов было тесно сопряжено с объективной и субъективной тяжестью заболевания, интенсивностью зуда и КЖ, а также уровнем TNF- α и содержанием CD117+ тучных клеток. Эти данные указывают на перспективность психосоматического стресса и депрессии как терапевтических мишеней при хронической истинной экземе.

Следовательно, возникает аргументированное заключение о целесообразности применения безопасных и доступных методов без риска возможных взаимодействий, обладающих не только иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, но и оказывающих антистрессовый и антидепрессивный эффекты. В этом контексте в качестве перспективного направления в лечении хронической истинной экземы рассматривается СКЛ, значительная эффективность которого является результатом возможности синхронно применять природные факторы (в первую очередь наружную бальнеотерапию) и преформированные физические факторы [11, 36, 49, 62, 65].

Ввиду этого следующий этап нашего исследования был посвящен СКЛ пациентов с хронической истинной экземой легкой и средней степени тяжести в условиях здравницы «Черные воды», а именно сравнительной эффективности и безопасности сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су» при температуре 36–37°C, продолжительность

процедуры 15 мин., ежедневно, во второй половине дня, курсом 12 процедур) и МЛТ (локально на зоны проекции крупных сосудистых пучков: подключичного сосудистого пучка, пахового и локтевых ямок по 2 мин. на каждую зону в режиме 1 сеанс в день – в утренние часы по 2 дня с перерывами на 3-ий, курсом 8 сеансов) у пациентов с хронической истинной экземой легкой и средней степени тяжести.

Мы предположили, что сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ, благодаря синергизму и аугментации терапевтических эффектов составляющих компонентов при минимальном периоде интерференции (14 дней), позволит достичь улучшения параметров системного профиля цитокинов и локального иммунологического статуса, а также улучшения клинических показателей, пролонгации безрецидивного промежутка, улучшения психоэмоционального состояния и КЖ, и в перспективе – повысить эффективность СКЛ.

В ряде исследований доказан высокий терапевтический потенциал и безопасность бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») [62, 71] и МЛТ при истинной экземе [8, 42, 52]. Вместе с тем в вышеуказанных исследованиях эти процедуры назначали изолированно либо параллельно с другими физиотерапевтическими методами. На сколько нам известно, это первое клиническое рандомизированное исследование, в котором транслируется опыт сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ у пациентов с хронической истинной экземой легкой и средней степени тяжести.

Анализируя полученные нами результаты у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести, следует прежде всего отметить, что как сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ, так и бальнеотерапия (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ проявили потенциальную эффективность по достижению показателей суррогатной комбинированной конечной точки эффективности. Так, по завершению СКЛ (на 14-й день) изменения цитокинов – снижение плазменных концентраций ИЛ-

IL-13 и TNF- α были статистически значимы относительно исходных и соизмеримы в обеих подгруппах. Разность изменений средних значений IL-13 и TNF- α составила соответственно в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ 36,5% и 72,2%, а в подгруппе применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ 29,9% и 69,2%. При этом в обеих подгруппах плазменные значения концентрации изученных цитокинов по завершению СКЛ (на 14-й день) достигли нормы. Изменения маркеров локального иммунного статуса – снижение содержания в пораженной коже и CD4+Т-лимфоцитов, CD8+Т-лимфоцитов и CD163+ макрофагов также были статистически значимы относительно исходных и соизмеримы в обеих подгруппах. Разность изменений средних значений CD4+ Т-лимфоцитов, CD8+ Т-лимфоцитов, CD163+ макрофагов и CD117+ тучных клеток составила соответственно в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ 86,9%, 79,4%, 47,3% и 41,6%, а в подгруппе применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ 84,6%, 78,6%, 46,3% и 38,1%. Эти данные демонстрируют высокую эквивалентную эффективность исследуемых стратегий СКЛ в отношении коррекции дисбаланса системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести.

Принципиальным аспектом нашего исследования явилось изучение клинических эффектов применяемых стратегий СКЛ у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести (первичная основная контрольная точка). Полученные нами результаты наглядно демонстрируют сопоставимость сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ и бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ по первичной контрольной точке клинической эффективности у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести, что находит подтверждение в оценке по индексу EASI и шкале NRS-Pruritus. Так, в нашем исследовании как сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой

«Аджи-Су») / МЛТ, так и бальнеотерапия (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ по завершению СКЛ (на 14-й день) обеспечили достижение высоких результатов – снижение суммарной оценки тяжести заболевания по индексу EASI на 75,0% и 75,9% соответственно без статистически значимых различий между подгруппами. Обращает на себя внимание, что также не было статистически значимых различий между подгруппами по доле пациентов, достигших клинической ремиссии и значительного улучшения: 81,5% и 18,5% соответственно в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ против 77,8% и 22,2% соответственно в подгруппе бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ. Принципиально, что и через 3 месяца после завершения СКЛ у пациентов обеих подгрупп наблюдалось сохранение достигнутого клинического эффекта.

Аналогичная закономерность отмечена при рассмотрении данных по шкале NRS-Pruritus. В нашем исследовании по окончании СКЛ (на 14-й день) положительный терапевтический эффект в виде редуцирования интенсивности кожного зуда по оценке шкалы NRS-Pruritus удалось достичь у всех 100,0% пациентов вне зависимости от применяемой тактики СКЛ. При этом не выявлено статистически значимых различий между подгруппами сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ и бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ в суммарной оценке по шкале NRS-Pruritus (медиана 1,2 [0,8;1,8] баллов против 1,5 [0,9;1,9] баллов соответственно) и доле пациентов, достигших полного редуцирования кожного зуда (89,5% против 88,9% соответственно). Результаты оставались стабильными в обеих подгруппах и через 3 месяца после окончания СКЛ. Достижение клинического улучшения, описанное у пациентов в подгруппах исследуемых стратегий СКЛ, соотносится с нормализацией маркеров системного воспаления и локального иммунного ответа.

По результатам нашего исследования была проведена оценка развития показателей вторичной комбинированной контрольной точки эффективности сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ

и бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ, включавшей снижение суммарной оценки и долю пациентов, достигших редуцирования тяжести заболевания по опроснику РОЕМ, снижение суммарной оценки и долю пациентов с полной редукцией психосоматического стресса по шкале PSM-25, снижение суммарной оценки и долю пациентов с полной редукцией депрессивных симптомов по шкале MADRS по завершению СКЛ (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения, снижение суммарной оценки КЖ на 5 и более баллов [172] и долю пациентов без влияния заболевания на КЖ по опроснику DLQI, а также улучшение показателей по опроснику SF-36 в течение 3 месяцев (± 5 дней) и 12 месяцев (± 14 дней) после завершения СКЛ.

Отмечено улучшение субъективной оценки пациентами своего состояния по результатам опросника РОЕМ, сопоставимое в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ и бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ, которое находит подтверждение в схожем статистически значимом снижении по завершению СКЛ (на 14-й день) медианы суммарной оценки с умеренной степени тяжести экземы до легкой (с 6,6 баллов до 1,7 баллов и с 6,8 до 1,8 баллов соответственно), а также доле пациентов, указавших на полное или практически полное отсутствие проявлений заболевания (86,8% против 86,1% соответственно). Вместе с тем достигнутые показатели по опроснику РОЕМ оставались постоянными в обеих подгруппах в течение 3 месяцев после завершения СКЛ.

Следует также подчеркнуть, что как сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ, так и бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ сопровождались существенным и статистически значимым снижением по завершению СКЛ (на 14-й день) медианы суммарной оценки по шкале PSM-25 со 103,6 до 44,3 баллов и со 105,3 до 46,9 баллов соответственно, что соответствует улучшению со среднего уровня психосоматического стресса до низкого уровня (норма). В

итоге по окончании СКЛ (на 14-й день) была зафиксирована сопоставимая доля пациентов, достигших полной редукции психосоматического стресса, которая была высокой в обеих подгруппах (86,8% и 83,3% соответственно). Важно отметить, что этот эффект сохранялся в течение 3 месяцев последующего наблюдения.

Более того, полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о сопоставимом благоприятном влиянии исследуемых стратегий СКЛ на психоэмоциональный статус пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести, сопровождающееся существенным и статистически значимым снижением по завершению СКЛ (на 14-й день) суммарной оценки по шкале MADRS в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ с 14,1 баллов до 4,2 баллов и в подгруппе бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ с 14,4 баллов до 4,5 баллов (медианы значений $p=0,089$), что на 70,2% и 68,8% соответственно ниже первичных значений и соответствует улучшению с легкой степени тяжести до нормы, а также приростом доли пациентов без клинически выраженной депрессии (92,1% и 91,7% соответственно), без статистически значимых различий между подгруппами. Важно, что достигнутое снижение суммарной оценки по шкале MADRS и доля пациентов без депрессии, возросшая по завершению СКЛ (на 14-й день), оставались постоянными в обеих подгруппах через 3 месяца после окончания СКЛ.

Удержание стабильности течения заболевания в обеих подгруппах подтверждалось также нормализацией или улучшением КЖ пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести по данным опросников DLQI и SF-36. По современным представлениям, эффективными терапевтические стратегии считаются лишь в том случае, если достигнуто снижение суммарной оценки по опроснику DLQI на 5 и более баллов [172]. В нашем исследовании как сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ, так и бальнеотерапия (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ привели к снижению через 3 месяца после завершения СКЛ медианы

суммарной оценки по опроснику DLQI на 5,3 и 5,2 баллов соответственно. Это сопровождалось существенным возрастанием доли пациентов, которые указали на отсутствие влияния заболевания на КЖ: с 5,3% до 71,0% и с 5,6% до 66,7% соответственно, без статистически значимых различий между подгруппами. Но к концу периода наблюдения (через 12 месяцев после завершения СКЛ) в обеих подгруппах отмечалась тенденция к возрастанию средних суммарных баллов по опроснику DLQI и уменьшению доли пациентов, у которых через 3 месяца после завершения СКЛ заболевание не оказывало влияния на КЖ, но более выраженные изменения были характерны для пациентов, у которых применяли бальнеотерапию (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ (объясняется наступлением рецидива у части пациентов). Вместе с тем вышеуказанные показатели в обеих подгруппах по-прежнему статистически значимо отличались от исходных (до начала СКЛ). Динамика баллов по опроснику SF-36 также наглядно подтверждала значительное улучшение физической и психической компоненты КЖ и качества жизни в целом в обеих подгруппах. Эффекты на ФК КЖ и ПК КЖ по опроснику SF-36 являлись статистически значимыми и соразмерными в подгруппах сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ и бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ как через 3 месяца, так и через 12 месяцев после завершения СКЛ. В итоге это привело к идентичным изменениям суммарной оценки КЖ по опроснику SF-36: прирост средних суммарных баллов через 3 месяца после окончания СКЛ составил 35,3 баллов (67,0%) на фоне сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ и 32,0 баллов (60,3%) на фоне применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ. Вышеперечисленные результаты, полученные по данным опросников DLQI и SF-36 в течение 12-и месяцев наблюдения, позволяют подчеркнуть эквивалентность эффективности исследуемых стратегий СКЛ в отношении влияния на КЖ пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести.

При этом заслуживает особого внимания тот факт, что несмотря на

продемонстрированные нами в целом эквивалентные профили эффективности исследуемых стратегий у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести, сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ превосходило бальнеотерапию (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ в эффекте по удлинению безрецидивного промежутка (период между окончанием СКЛ и днем наступления снижения эффекта по EASI на 50% и более), фактически на 57%. Так, на фоне данного сочетанного применения продолжительность безрецидивного промежутка достигала 12 месяцев у подавляющего большинства (81,5%) пациентов, тогда как на фоне применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ только у 58,3%. Все это дает основание говорить о высокой эффективности как самого сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ, так и явном пролонгированном эффекте его самостоятельных компонентов.

Еще одним наглядным параметром, отражающим более высокую эффективность сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести, было рассчитанное ОШ развития рецидива в подгруппах изучаемых стратегий СКЛ, достигшее 0,486. Это указывает, что риск развития рецидива в подгруппе применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ на 48,6% выше относительно подгруппы сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ.

Таким образом, результаты настоящего этапа исследования позволили установить не меньшую эффективность применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ относительно сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ в нормализации системного цитокинового профиля и локального иммунного статуса, улучшения клинических симптомов, стабилизации психоэмоционального состояния (во многом определяющего прогноз заболевания) и качества жизни у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести, но, в противоположность последней, является менее продуктивной в эффекте по

продолжения безрецидивного промежутка.

Особенно важно, что показана безопасность сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимости сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»)/МЛТ и применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ по безопасности у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести.

Идентичное изучение эффективности и безопасности сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ и бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ проведено нами и у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести.

Оценка результатов исследования по достижению показателей суррогатной комбинированной контрольной точки у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести в зависимости от стратегии СКЛ показала более высокую противовоспалительную активность сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ: после завершения СКЛ (на 14-й день) выраженность снижения средних плазменных концентраций провоспалительных IL-13 и TNF- α была статистически более значимой в сравнении с подгруппой бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ и составила соответственно 37,1% и 64,8%. Скорее всего, сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ имело первостепенное значение, поскольку противовоспалительный эффект каждого из составляющих компонентов реализовывался посредством двух разных механизмов действия. Так, противовоспалительный эффект бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») осуществляется через ингибирование активности внутриклеточных сигнальных путей p38 и ERK1/2 MARK и повышение экспрессии противовоспалительного нейропептида соматостатина [309]. Тогда как МЛТ оказывает противовоспалительный эффект путем интенсификации транскапиллярного обмена и блокирования активности простагландинов [236]. Вероятней всего, это и привело к

аугментации позитивного системного противовоспалительного эффекта бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»).

В дополнение к этим данным продемонстрировано преимущество сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ в отношении оптимизации локального иммунного статуса, что нашло подкрепление в статистически значимом и более выраженном в сравнении с подгруппой бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ снижении после окончания СКЛ (на 14-й день) содержания в пораженной коже CD4+ Т-лимфоцитов (80,8%), CD8+ Т-лимфоцитов (77,4%), CD163+ макрофагов (65,4%) и CD117+- тучных клеток (58,6%). Скорей всего, более существенное иммуномодулирующее действие сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ сопряжено с эффектом синергизма.

Учитывая то обстоятельство, что дисбаланс системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса тесно ассоциированы с тяжестью заболевания, частотой рецидивов и продолжительностью ремиссии (что объективизируется результатами предыдущего этапа настоящего исследования), полученные нами результаты представляются весомым доказательством реальной высокой эффективности сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести. Соответственно, вышеприведенные результаты позволяют рассматривать данное сочетанное применение не только как более эффективное, но и как максимально патогенетически обоснованное.

В пользу более высокой эффективности сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести говорят и данные анализа первичной контрольной точки, показавшие более существенное ослабление тяжести заболевания, в основе которого, несомненно, лежало большее подавление продукции провоспалительных цитокинов и активация иммунного ответа. И действительно, сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с

водой «Аджи-Су») / МЛТ сопровождалось статистически значимо большим снижением суммарной оценки по индексу EASI относительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ: 70,5% против 54,5% после завершения СКЛ (на 14-й день) и 76,7% против 45,5% соответственно от исходных значений через 3 месяца последующего наблюдения. Более того, на фоне сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ доля пациентов, достигших клинической ремиссии, составила 30,6% после завершения СКЛ (на 14-й день) и 41,7% через 3 месяца последующего наблюдения, что не наблюдалось при применении бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ. Хочется также отметить, что в подгруппе этого сочетанного применения после завершения СКЛ (на 14-й день) значительное улучшение фиксировалось почти в 2 раза чаще, составляя 50,0%. Важно, что достигнутый эффект сохранялся и через 3 месяца после завершения СКЛ. Полученные данные согласуются с результатами, представленными Сафроненко В. А. и соавт. [57], согласно которым эффективность бальнеотерапии повышается при сочетании водных процедур с физиотерапевтическими методами воздействия. По-видимому, механизм реализации более высокой клинической эффективности сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ лежит в синергических плейотропных эффектах каждого из составляющих компонентов, оказывающих воздействие на ключевые патогенетические звенья заболевания: восстановление эпидермального барьера кожи и воспаление.

Аналогичный тренд отмечен при рассмотрении данных по шкале NRS-Prurit. Так, в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ обнаруживалось статистически значимое превосходство в отношении снижения суммарной оценки баллов по шкале NRS-Prurit как после завершения СКЛ (на 14-й день) (на 34,8%), так и через 3 месяца последующего наблюдения (на 71,4%). Доля пациентов, достигших полной редукции кожного зуда, составила 88,8%, а в подгруппе применения

бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ только 59,4%. Особый интерес представляет тот факт, что в подгруппе этого сочетанного применения положительный клинический эффект продолжал нарастать – доля пациентов, у которых отсутствовал кожный зуд, существенно увеличившаяся на 14-й день, через 3 месяца после окончания СКЛ возросла до 94,4%. В подгруппе применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ, наоборот, доля таких пациентов снизилась до 36,2%. Мы предполагаем, что в большей степени этот эффект был обусловлен более выраженным снижением концентрации IL-13 в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ. Считаем это особенно важным, поскольку доказано, что патофизиологические последствия кожного зуда являются одними из ведущих предикторов снижения качества жизни пациентов с истинной экземой [335].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о безусловной клинической эффективности и целесообразности сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ на санаторно-курортном этапе лечения пациентов с истинной экземой средней степени тяжести, позволяющего реально повысить его эффективность.

Преимущество сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ относительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести было также продемонстрировано в отношении развития показателей вторичной комбинированной контрольной точки эффективности. В частности, сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ показало преимущество в отношении улучшения субъективной оценки пациентами тяжести своего состояния. В частности, сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ привело к существенному и статистически значимому снижению суммарной оценки по опроснику РОЕМ по завершению СКЛ (на 14-й день) – с 18,0 до 7,4 баллов (медианы значений, $p < 0,001$) с усилением эффекта через 3 месяца – до 2,0

баллов. Различия между достигнутыми баллами по опроснику РОЕМ в подгруппах исследуемых стратегий были статистически значимыми – в подгруппе бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ по завершению СКЛ (на 14-й день) медиана 10,3 баллов, через 3 месяца – 10,1 баллов, то есть субъективная оценка соответствовала умеренной степени тяжести ($p=0,032$, $p=0,001$). В результате на 14-й день в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ появилось 72,2% пациентов, которые отметили отсутствие признаков заболевания, а в подгруппе применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ лишь 56,3% ($p=0,013$). Аналогичная тенденция наблюдалась и через 3 месяца после завершения СКЛ: 77,7% против 56,3% пациентов соответственно указали на полное или практически полное отсутствие признаков истинной экземы ($p=0,003$).

Кроме того, сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ было статистически значимо эффективнее в отношении устранения психосоматического стресса, что находило подтверждение в результатах по шкале PSM-25. По завершению СКЛ (на 14-й день) наблюдалось снижение медианы суммарной оценки по шкале PSM-25 до 86,1 баллов, что свидетельствует о нивелировании психосоматического стресса, а в подгруппе применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ этот показатель соответствовал среднему уровню выраженности. Более того, тренд к еще более выраженному снижению медианы суммарной оценки по шкале PSM-25 в подгруппе сочетанного применения сохранялся и в течение 3 месяцев последующего наблюдения. В итоге уже после завершения СКЛ (на 14-й день) в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ только у 19,4% пациентов сохранялись признаки психосоматического стресса (исходно у 100,0%), а через 3 месяца определялись лишь у 8,3%. Достигнутые показатели статистически значимо отличались в лучшую сторону от подгруппы применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ. Данное обстоятельство, по-видимому,

сопряжено с потенцирующим действием бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») и дополнительным антистрессовым эффектом МЛТ. Полученные результаты подтверждают данные других авторов о наличии антистрессового эффекта при применении МЛТ [29], а также о перспективности сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ для потенцирования их антистрессового действия у пациентов с хронической истинной экземой [62]. Согласно данным Евстигнеевой И. С. и соавт. [66.] и Зубкова С. М. и соавт. [14], антистрессовые эффекты бальнеотерапии и МЛТ основаны на нормализации корково-подкорковых взаимоотношений и функции вегетативной нервной системы, результатом которых является формирование торможения периферических β -адренорецепторов и уменьшение напряжения. Кроме того, МЛТ, интенсифицируя активность натрий-калиевой помпы нейрональной мембраны и лимитируя активирующее влияние ретикулярной формации, модулирует (наращивает) трансмембранный потенциал покоя нейронов коры головного мозга [14, 29].

Сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ также превзошло по антидепрессивному эффекту бальнеотерапию (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ. Так, в нашем исследовании по завершению СКЛ (на 14-й день) сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ сопровождалось существенным и статистически значимым снижением суммарной оценки по шкале MADRS с 16,8 до 6,1 баллов (медианы значений, $p < 0,001$). Это соответствует улучшению с легкой степени тяжести до нормы. Различия между достигнутыми баллами по шкале MADRS в подгруппах исследуемых стратегий были статистически значимыми – в подгруппе бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ медиана 9,2 баллов, то есть сохранялась легкая степень тяжести депрессивной симптоматики ($p=0,026$). Кроме того, в течение этого же периода в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ значимо возросла (фактически в 2 раза) доля пациентов без депрессивных расстройств (с 55,6%

до 91,7%), а в подгруппе применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ лишь до 68,1%. Эти данные подтверждают, что сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ обладает несомненно высокой эффективностью в отношении нивелирования депрессивной симптоматики у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести. Считаем это особенно значимым в свете доказательств того, что наличие депрессивных расстройств является одним из ведущих предикторов существенного возрастания потребления ресурсов системы здравоохранения и более высоких затрат на лечение [288]. Мы не можем обоснованно судить об антидепрессивных свойствах МЛТ, но нельзя обойти вниманием тот факт, что при добавлении его к бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») наблюдалась стабилизация психоэмоционального статуса, тем более что никто из пациентов не получал антидепрессивной терапии в период до и во время СКЛ. Вместе с тем аналогичное положительное воздействие МЛТ на психоэмоциональное состояние было отмечено и в ранее выполненных исследованиях. В частности, на фоне лечения МЛТ зафиксировано существенное ослабление выраженности депрессивной симптоматики у пациентов с истинной экземой и большим депрессивным эпизодом [52, 302]. Предполагается, что антидепрессивный эффект МЛТ развивается через его синергические эффекты в отношении лимбико-ретикулярного комплекса и гипоталамуса, ответственных за контроль эмоций [52], а также в результате интенсификации экспрессии эндорфинов и норадреналина [299].

В результате по завершению СКЛ (на 14-й день) мы зафиксировали в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ более выраженное улучшение субъективной оценки пациентами своего заболевания в виде статистически значимого снижения суммарной оценки по опроснику РОЕМ с медианы 18,0 баллов «тяжелая степень экземы» до 7,4 баллов «легкая степень тяжести». Доля пациентов, указавших на полное или практически полное отсутствие проявлений заболевания, достигла 72,2%

и их было намного больше относительно подгруппы применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ. Приоритетное субъективное улучшение состояния, которое мы наблюдали у наших пациентов на фоне сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ, наиболее вероятно возникло не только вследствие достижения значительного уменьшения тяжести экземы и интенсивности кожного зуда, но и нормализации психоэмоционального состояния. Важно, что отдаленные сроки наблюдения (3 месяца) показали нарастание эффекта в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ: 77,7%% пациентов указали на полное или практически полное отсутствие проявлений заболевания ($p=0,001$ относительно подгруппы бальнеотерапии без МЛТ).

С учетом того, что одной из ключевых целей терапевтических стратегий у пациентов с хронической истинной экземой является обеспечение улучшения КЖ, высоко важным считаем факт параллельного достижения более высокого уровня КЖ в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ, что объективизировано в динамике суммарной оценки по опросникам DLQI и SF-36 и доли пациентов без влияния заболевания на КЖ по опроснику DLQI через 3 и 12 месяцев после завершения СКЛ. Так, через 3 месяца после завершения СКЛ разность изменений баллов между подгруппами сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ и бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ по отдельным доменам опросника DLQI составила в среднем 32,3%, а по суммарной оценке – 30,4% (1,8 балла) и была статистически значимой. Данный эффект сохранялся на удовлетворительном уровне и через 12 месяцев после завершения СКЛ. Доля пациентов без влияния заболевания на КЖ по данным опросника DLQI статистически значимо превышала аналогичный показатель в подгруппе бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ через 3 месяца после завершения СКЛ в 1,5 раза, а через 12 месяцев после завершения СКЛ в 2,1 раза. Представленные данные

позволяют констатировать, что сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ сопровождается восстановлением повседневной и социальной активности пациентов. В отношении динамики оценки КЖ по опроснику SF-36 продемонстрированы аналогичные данные. В подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ через 3 месяца после завершения СКЛ достигнуто статистически значимое превосходство как с точки зрения повышения оценки физической компоненты, так и психической компоненты КЖ, что иллюстрировалось динамикой средних баллов по доменам опросника SF-36, отражающих ПК КЖ: ЖА, СА, РАЭС и ПС (более чем на 50%) и сочетающееся с существенным приростом баллов ПЭК КЖ на 34,3 балла, в то время как в подгруппе бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ прирост этого параметра составил лишь 13,7 баллов. Безусловно, более высокий уровень ПЭК КЖ, наблюдаемый у наших пациентов на фоне сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ, связан с существенным ослаблением выраженности психосоматического стресса и депрессивной симптоматики, а также более высокой долей пациентов, достигших полной редукции депрессии. В итоге через 3 месяца после окончания СКЛ в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ столь же выраженно повысилась суммарная оценка КЖ по опроснику SF-36 (+35,6 баллов против +19,1 баллов в подгруппе применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ). Через 12 месяцев после завершения СКЛ достигнутое в подгруппе этого сочетанного применения увеличение суммарной оценки КЖ по опроснику SF-36 сохранялось и относительно исходных показателей оставалось заметно (статистически значимо) выше. Между тем в подгруппе применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ выявлен значительный регресс средних суммарных баллов оценки КЖ по опроснику SF-36 – практически до исходных (до начала СКЛ). В принципе, полученные данные в отношении изменений оценки КЖ, отражают эффекты исследуемых стратегий СКЛ с позиции пациента.

Вышеперечисленные результаты дали нам возможность обоснованно говорить об уникальной способности сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ восстанавливать физическую, и, что особенно важно, психологическую компоненты качества жизни пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести. При этом актуально подчеркнуть, что оценка КЖ представляет собой не статичный, а динамичный параметр, обусловленный не только психоэмоциональным статусом пациента, но и непосредственно уровнем комплаентности [73, 261]. На основе отмеченного нами характера динамики суммарной оценки по опросникам DLQI и SF-36 на фоне исследуемых стратегий СКЛ можно сделать вывод о том, что сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести способствует существенной интенсификации удовлетворенности проводимым лечением и этот факт можно интерпретировать как повышение мотивации и комплаентности. Это обстоятельство обнадеживает, потому как доказано, что у пациентов с хронической истинной экземой вне зависимости от степени тяжести именно низкий уровень комплаентности является важным фактором неоптимальных эффектов проводимого лечения [333].

Более того, в нашем исследовании показано, что сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ превосходило бальнеотерапию (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ в эффекте по удлинению безрецидивного промежутка фактически на 50%. Так, на фоне данного сочетанного применения продолжительность безрецидивного промежутка достигала 12 месяцев у подавляющего большинства (75,0%) пациентов, тогда как на фоне применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ только у 28,1%. С нашей точки зрения, сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ имело первостепенную значимость, поскольку доказано, что МЛТ, интенсифицируя ионную активность, биохимические и клеточные метаболические процессы,

изменяет регуляторные структуры организма различных уровней его организации, тем самым обеспечивая потенцирование положительного терапевтического эффекта и продление фазы последствия [45, 46]. Вероятно, именно такая контаминация и позволяет значительно сократить сроки лечения и пролонгировать длительность ремиссии.

Как уже отмечалось, еще одним наглядным параметром, отражающим более высокую эффективность сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести, было рассчитанное ОШ развития рецидива в подгруппах изучаемых стратегий СКЛ, достигшее 0,489. Это указывает, что риск развития рецидива в подгруппе применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ на 48,9% выше относительно подгруппы сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ. На основе полученных данных можно констатировать, что сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ является несомненно действенным вариантом противорецидивного лечения при хронической истинной экземе средней степени тяжести. Схожие данные получены в клиническом исследовании [23], в котором применение МЛТ вне обострений атопического дерматита у детей ассоциировалось со снижением (на 60%) частоты и тяжести последующих рецидивов заболевания.

Таким образом, в соответствии с полученными результатами настоящего этапа исследования мы можем подчеркнуть более высокую эффективность сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ относительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ. Сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ продемонстрировало нормализацию системного цитокинового профиля и локального иммунного статуса, существенное повышение положительного клинического эффекта, стабилизацию психоэмоционального состояния (во многом определяющего прогноз заболевания), пролонгацию безрецидивного промежутка и достижение высокого уровня качества жизни у

пациентов с хронической истинной экземой легкой и средней степени тяжести.

Крайне значимо, что продемонстрирована безопасность сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ (не зафиксировано ни одного НЯ). Полученные данные свидетельствуют о сопоставимости сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ и бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ по безопасности у пациентов с хронической истинной экземой легкой и средней степени тяжести.

Полученные в рамках настоящего исследования результаты всецело подтвердили выдвинутое нами предположение: сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ обеспечивает повышение эффективности СКЛ у пациентов с хронической истинной экземой легкой и средней степени тяжести.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя информацию, полученную в ходе обсуждения результатов, можно прийти к ряду выводов относительно аспектов СКЛ пациентов с истинной экземой легкой и средней степени тяжести. Результаты нашего исследования продемонстрировали хорошую переносимость и высокую клиническую результативность сочетанного применения бальнеотерапии и МЛТ в отношении нормализации дисбаланса системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса, а также психозмоциональных показателей. Это сочетанное применение является эффективным, патогенетически обоснованным и безопасным методом санаторно-курортного лечения пациентов с хронической истинной экземой легкой и средней степени тяжести.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хронической истинной экземой вне зависимости от степени тяжести выявлены изменения системного профиля цитокинов, а именно статистически значимое повышение в плазме крови концентрации: TNF- α — в 8,7 раз ($p < 0,001$), IL-13 — в 1,6 раза ($p = 0,021$) IL-4 — в 1,3 раза ($p = 0,066$) по сравнению с контрольной группой. Локальный иммунный статус кожи у больных характеризовался выраженной активацией иммунокомпетентных клеток: количество CD163+ макрофагов — в 10,3 раза ($p < 0,001$), CD4+Т-лимфоцитов — в 7,3 раза ($p < 0,001$), CD8+ Т-лимфоцитов — в 4,1 раза ($p < 0,001$), CD117+ тучных клеток — в 2,8 раза ($p = 0,001$). Эти показатели тесно коррелировали с клинической тяжестью заболевания (EASI), выраженностью зуда (NRS-Pruritus), с частотой рецидивов и продолжительностью ремиссии.
2. Психологический статус пациентов с хронической ИЭ вне зависимости от степени тяжести заболевания характеризовался высоким уровнем психосоматического стресса – у 100 %, депрессивной симптоматики – у 28,9% и тревожных расстройств – у 25,3%, что закономерно являлось фактором снижения показателей КЖ, обуславливало тяжесть кожного процесса, длительность и частоту рецидивов заболевания.
3. Разработан и внедрен в практику метод комплексного санаторно-курортного лечения (минеральные ванны с водой источника «Аджи-Су» и МЛТ) для пациентов с хронической ИЭ легкой и средней тяжести, который оказывает коррегирующее влияние на дисбаланс системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса. В группе пациентов с ИЭ легкой степени тяжести установлено снижение TNF- α –

72,2% ($p=0,002$), IL-13 – 36,5 % ($p=0,011$), также достоверно снизились CD4+ Т-лимфоциты – 86,9% ($p<0,001$), CD8+ Т-лимфоциты – 79,4 % ($p<0,01$), CD163+макрофагов - 47,3% ($p=0,012$), CD117+ тучных клеток – 41,6 % ($p=0,016$). В группе пациентов с ИЭ средней степени тяжести установлено снижение TNF- α – 64, 8% ($p=0,029$), IL-13 – 37,1 % ($p=0,014$), также достоверно снизились CD4+ Т-лимфоциты – 80,8% ($p<0,001$), CD8+ Т-лимфоциты – 77,4 % ($p<0,001$), CD163+макрофагов- 65,4% ($p<0,01$), CD117+ тучных клеток – 58,6 % ($p=0,002$).

4. У пациентов, получавших предложенный метод терапии наблюдалось положительная динамика клинических показателей, а также показателей тревоги и депрессии. В группе пациентов с ИЭ легкой степени тяжести установлено снижение EASI — на 76,7 % ($p<0,001$), NRS-Pruritus — на 77,89 % ($p<0,001$), POEM — на 74,2 % ($p<0,001$), PSM-25 — на 57,2% ($p<0,001$), MADRS на 70,2 % ($p<0,001$). В группе пациентов с ИЭ средней степени тяжести установлено снижение EASI — на 70,5 % ($p=0,029$), NRS-Pruritus — на 69,9 % ($p=0,034$), POEM — на 58,9 % ($p=0,032$), PSM-25 — на 29,1% ($p=0,001$), MADRS на 63,7 % ($p=0,026$). Одновременно отмечалось улучшение показателей КЖ. Полученные результаты сохранялись и в периоды отдаленных наблюдений, при этом частота рецидивов сократилась в 3,8 раза, а у 75 % пациентов получавших комбинированную терапию безрецидивный промежуток составил 12 месяцев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве эффективного и безопасного метода в лечении пациентов с хронической экземой лёгкой и средней степени тяжести рекомендуется использовать комбинированную терапию, включающую бальнеотерапию с минеральными ваннами и магнитолазерную терапию по следующей методике: применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су» при температуре 36–37°C, продолжительность процедуры 15 мин., ежедневно, во второй половине дня, курсом 12 процедур) и МЛТ (локально на зоны проекции крупных сосудистых пучков: подключичного сосудистого пучка, пахового и локтевых ямок по 2 мин. на каждую зону в режиме 1 сеанс в день – в утренние часы по 2 дня с перерывами на 3-й, курсом 8 сеансов).

2. Рекомендуется регулярный мониторинг дерматологического статуса с использованием EASI (Eczema Area and Severity Index) и NRS-Pruritus (Numerical Rating Scale for Pruritus) для объективной оценки эффективности лечения и динамики заболевания. Согласно результатам исследования, использование этих шкал позволяет своевременно корректировать лечебный процесс, а также объективно оценивать изменения в выраженности клинических симптомов экземы.

3. В связи с выявленной высокой коморбидностью экземы с депрессивными и тревожными расстройствами, рекомендуется интегрировать психоэмоциональную поддержку в комплексное лечение. Это может включать психотерапевтические методы, такие как когнитивно-поведенческая терапия или релаксационные методики, которые способствуют уменьшению стресса и улучшению психоэмоционального состояния пациентов, что в свою очередь положительно влияет на клинические проявления экземы. Также, необходимо учитывать психологическое состояние пациента при разработке индивидуальных схем лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- **ИЭ** — истинная экзема
- **РОЕМ** — Patient-Oriented Eczema Measure (Опросник, ориентированный на пациента для оценки тяжести экземы)
- **EASI** — Eczema Area and Severity Index (Индекс площади и тяжести экземы)
- **NRS-Pruritus** — Numerical Rating Scale (Шкала оценки интенсивности кожного зуда)
- **NRS-Pruritus** — Numerical Rating Scale for Pruritus (Числовая шкала оценки интенсивности зуда)
- **DLQI** — Dermatology Life Quality Index (Дерматологический индекс качества жизни)
- **FLG** — филлагрин
- **ПЭС** — психоэмоциональный статус
- **ПЭР** — психоэмоциональные расстройства
- **ЛРМ** — лечебно реабилитационные мероприятия
- **КЖ** — качество жизни
- **ОП** — основная подгруппа
- **ОПс** — основная подгруппа средней степени тяжести
- **(ОП)л** — основная подгруппа лёгкой степени тяжести
- **ПС** — подгруппа сравнения
- **(ПС)л** — подгруппа сравнения легкой степени тяжести
- **ПСс** — подгруппа сравнения средней степени тяжести

- **PSM-25** — The Psychological Stress Measure Scale (Шкала психологического стресса)
- **MADRS** — Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Шкала депрессии Монтгомери-Асберга)
- **HARS** — The Hamilton Anxiety Rating Scale – (Шкала тревоги Гамильтона)
- **SF-36** — Health Status Survey (Общий анкетный опросник для оценки качества жизни)
- **КГ** — Контрольная группа
- **МЛТ** — Магнитолазерная терапия
- **СКЛ** — Санаторно-курортное лечение
- **ДЛК** — дерматологическая шкала качества жизни (Dermatology Life Quality Index)
- **НИЛИ** — низкоинтенсивное лазерное излучение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнян Э. Э. Клинико-лабораторные проявления истинной экземы в сочетании с метаболическим синдромом: системные механизмы коморбидности и эффективность применения лечебных физических факторов / А. А. Михайлова, Н. Б. Корчажкина, С. Н. Нагорнев, К. В. Котенко, В. К. Фролков.. – Текст: непосредственный // Курортная медицина. – 2004. – No 3. – С. 5–15.
2. Абрамович, С. Г. Особенности применения лечебных физических факторов у больных пожилого и старческого возраста / С. Г. Абрамович. – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2003. – Т. 39, No 4. – С.100–3.
3. Базаев, В. Т. Оценка эффективности комплексного метода реабилитации больных истинной экземой / В. Т. Базаев, З. Ю. Тезиева. – Текст : непосредственный // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – No 12. – С. 90–93.
4. Бахметьева, Т. М. Оценка клинических проявлений, психоэмоционального состояния и качества жизни у больных с истинной экземой / Т. М. Бахметьева, А. А. Бахметьев, Т. И. Погодаева. – Текст : непосредственный // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2022. – Т. 21, No 1. – С. 121–125.
5. Болотная, Л. А. Роль цитокинов в патогенезе хронической экземы / Л. А. Болотная, В. С. Калашникова. – Текст : непосредственный // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2007. – No 1-4(10). – С. 86–88.

6. Водопьянова, Н. Е. Синдром выгорания: диагностика и профилактика / Н. Е. Водопьянова, Е. С. Старченкова. – Санкт- Петербург, 2005. – 258 с. – Текст : непосредственный.
7. Возможности применения антидепрессантов нового поколения для коррекции психосоматических расстройств при хронических дерматозах / А. В. Сухарев, А. В. Патрушев, Р. Н. Назаров, В. О. Гутка. – Текст : непосредственный // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – No (19). – С. 18–23.
8. Войнич, З. В. Магнитотерапия в комплексном лечении атопического дерматита и псориаза у детей / З. В. Войнич. – Текст : непосредственный // Вестник дерматологии и венерологии. – 1992. – No 4. – С. 64–67.
9. Гишинская, Н. Ю. Преимущества применения новой модели аппарата «МИЛТА-Ф-8-01» при лечении и диагностике заболеваний / Н. Ю. Гишинская, О. В. Трунова, В. Ф. Балаков. – Текст : непосредственный // Физиотерапия и реабилитация. – 2003. – No 4. – С. 43–44.
10. Дегтяренко, С. А. О пользе йодобромных ванн / С. А. Дегтяренко. – Текст : непосредственный // Главный врач Юга России. – 2016. – No 48. – С. 39–40.
11. Дерматокуртология – актуальное направление медицинской реабилитации населения РФ с учетом санаторно-курортного потенциала Республики Крым / О. А. Притуло, Д. В. Прохоров, О. И. Жумыкина, М. Б. Испирьян. – Текст : непосредственный // Вестник физиотерапии и куртологии. – 2016. – No 3. – С. 49–51.
12. Донцова, Е. В. Комплексный подход к повышению эффективности лечения больных истинной экземой / Л. А. Новикова, И. И. Иванова, А. В. Чернов [и др.]. – Текст : непосредственный // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2024. – No 4. – С. 48–53.
13. Ефимова, А. С. К вопросу о санаторно-курортном лечении больных атопическим дерматитом в Крыму / А. С. Ефимова. – Текст :

- непосредственный // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2019. – Т. 25, No 1. – С. 84–92.
- 14.Зубкова, С. М. Некоторые аспекты стресс-лимитирующего действия импульсного инфракрасного лазерного излучения / С. М. Зубкова, Л. В. Михайлик, С. С. Чабаненко. – Текст : непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1995. – No 1. – С. 3–4.
- 15.Изменения уровней цитокинов в крови больных экземой при комплексном лечении с упадацитинибом / Л. А. Новикова, Е. В. Донцова, А. В. Чернов [и др.]. – Текст : непосредственный // Человек и его здоровье. – 2022. – Т. 25, No 4. – С. 98–103.
- 16.Истошин, Н. Г. Особенности организации работы, проблемы и перспективы развития санаторно-курортных учреждений Северо-Кавказского зонального управления специализированных санаториев в современных условиях / Н. Г. Истошин. – Текст : непосредственный // Материалы научно-практической конференции (20–23 мая 2003 г.) / под ред. А. Н. Разумова, Н. Г. Истошина. – Пятигорск, 2003. – С. 56–58.
- 17.Кибалина, И. В. Содержание уровня некоторых хемокинов в кожном экссудате при атопическом дерматите / И. В. Кибалина, Е. В. Фефелова, Н. Н. Цыбиков. – Текст : электронный // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2021. – No 4. – С. 77–87. – Режим доступа: <http://zabmedvestnik.ru/> (дата обращения: 21.02.2022).
- 18.Клименкова, Н. В. Современные подходы к лечению акне и постакне / Н. В. Клименкова, И. Г. Шиманская. – Текст : непосредственный // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2017. – No 3. – С. 59–68.
- 19.Клинико-лабораторные параллели при истинной экземе / Л. А. Новикова, Е. В. Донцова, Л. Н. Борзунова, Т. И. Погодаева. – Текст : непосредственный // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2022. – Т. 21, No 4. – С. 75–79.

20. Коваленко, Ю. А. Современные представления о механизмах развития и фармакотерапии кожного зуда / Ю. А. Коваленко, Л. С. Круглова, Е. А. Шатохина. – Текст : непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 90–96.
21. Колесникова, Н. В. Тучные клетки при аллергическом и инфекционном воспалении / Н. В. Колесникова. – Текст : непосредственный // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 2. – С. 79–84.
22. Колоколов, А. П. Физиотерапевтическая больница «Черные воды»: история, современное состояние, перспективы развития / А. П. Колоколов, А. В. Громова, Л. В. Самотейкина. – Текст : непосредственный // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2013. – Т. 16, № 4. – С. 67–69.
23. Королева, Т. В. Использование физиотерапевтических методов на разных этапах реабилитации детей, страдающих атопическим дерматитом / Т. В. Королева, Н. Н. Мурашкин, К. В. Котенко. – Текст : непосредственный // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 182–185.
24. Коррекция психоэмоциональных расстройств и качества жизни у больных истинной экземой с помощью ингибитора янус-киназы / Л. А. Новикова, Е. В. Донцова, А. В. Чернов [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский алфавит. – 2023. – № 5. – С. 37–41.
25. Кравец, Е. В. Опыт лечения больных аллергодерматозами, осложненными пиодермией / Е. В. Кравец. – Текст : непосредственный // Журнал дерматовенерологии и косметологии им. Н. А. Торсуева. – 2004. – № 1–2 (8). – С. 131–132.
26. Курортология и физиотерапия / под ред. В. М. Боголюбова. – Москва : Медицина, 1985. – 640 с. – Текст : непосредственный.
27. Лысенко, О. В. Иммунологические критерии в диагностике инфекционной экземы / О. В. Лысенко, О. Р. Зиганшин, Л. В. Лукьянчикова. – Текст : непосредственный // Клиническая дерматология

- и венерология. – 2015. – Т. 14, No 6. – С. 50–55.
28. Львов, А. Н. Особенности психосоматического статуса у больных атопическим дерматитом и пути их комплексной коррекции : специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Львов Андрей Николаевич ; Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова. – Москва, 2001. – 27 с. – Текст : непосредственный.
29. Максимов, А. В. Лечебное применение магнитных полей / А. В. Максимов, В. В. Кирьянов, М. А. Максимова. – Текст : непосредственный // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2013. – Т.12, No 3. – С. 34–39.
30. Максимов, А. В. Магнитотерапия / А. В. Максимов. – Текст : непосредственный // Физиотерапия и курортология / под ред. В. М. Боголюбова. – Москва, 2012. – Кн. 1. – С. 276–92.
31. Механизм действия сероводородной бальнеотерапии в свете представлений о синдроме системного воспалительного ответа / И. П. Бобровницкий, Л. С. Ходасевич, Г. Д. Ибадова, О. Ш. Куртаев. – Текст : непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2005. – No 3. – С. 47–52.
32. Москалёв, А. В. Роль хемокинов в развитии противовирусного иммунного ответа / А. В. Москалёв, А. С. Рудой, В. Я. Апчел. – Текст : непосредственный // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – No 3(59). – С. 183–188.
33. Мухачева, Д. А. Особенности психоэмоционального статуса у больных атопическим дерматитом / Д. А. Мухачева, К. И. Разнатовский, А. В. Соболев. – Текст : непосредственный // РМЖ. – 2023. – No 3. – С.10–14.
34. Наружная бальнеотерапия: механизмы и лечебные эффекты / Е. В. Владимирский, Т. Н. Фильцагина, В. Е. Владимирский [и др.]. – Текст : непосредственный // Курортная медицина. – 2017. – No 4. – С.19–25.

- 35.Насонов, Е. Л. Новые направления фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний / Е. Л. Насонов. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, No 8. – С. 98–107.
- 36.Некипелова, А. В. К эффективности бальнеотерапии у больных хроническими дерматозами / А. В. Некипелова. – Текст : непосредственный // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – No 1. – С. 56–62.
- 37.Никонова, И. В. Состояние биоценоза кожи при микробной экземе / И. В. Никонова, Е. В. Орлов, П. Е. Коннов. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2011. – No 2(49). – С. 80–83.
- 38.Никулина, Г. П. Магнитолазерная терапия в современной медицине / Г. П. Никулина, М. С. Сиволапова. – Текст : непосредственный // Вестник молодого ученого. – 2017. – No 3(17). – С. 45–50.
- 39.Новикова Л.А. Клинико-лабораторные параллели при истинной экземе / Е. В. Донцова, Л. Н. Борзунова, Т. И. Погодаева. – Текст : непосредственный. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2022. – Т. 21, No 4. – С. 75–79.
- 40.Новикова Л.А. Коррекция психоэмоциональных расстройств и качества жизни у больных истинной экземой с помощью ингибитора янус-киназы 1 / Е. В. Донцова, А. В. Чернов, Л. С. Круглова [и др.]. – Текст : непосредственный. // Медицинский алфавит. – 2023. – No 5 – С. 37-41.
- 41.Особенности цитокинового статуса, перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы у больных истинной экземой / Л. А. Новикова, Е. В. Донцова, А. В. Чернов [и др.]. – Текст : непосредственный // Фарматека. – 2022. – Т. 29, No 14. – С. 73–77.
- 42.Патент No 2766815 С1 Российская Федерация, МПК А61N 2/06, А61N 2/08, А61N 39/00. Способ лечения атопического дерматита : No 2021112657: заявл. 29.04.2021: опубл. 15.03.2022 / Сулова Г. А., Заславский Д. В., Искра А. С., Искра Е. Л.; заявитель ФГБОУ ВО

- «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. – 5 с. : ил. – Текст : непосредственный.
43. Поберская, В. А. Состояние и перспективы развития бальнеогрязелечения на курортах Крыма / В. А. Поберская. – Текст : непосредственный // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т.15, № 5. – С. 264–265.
44. Повышение эффективности коррекции цитокинового профиля крови у больных истинной экземой с помощью лазерного облучения крови / Е. В. Донцова, Л. А. Новикова, И. И. Иванова [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2024. – Т. 101, № 3–2. – С. 73–74.
45. Пономаренко, Г. Н. Физиотерапия : национальное руководство / под ред. Г. Н. Пономаренко. – Текст : непосредственный. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С.183–189.
46. Пономаренко, Г. Н. Физиотерапия : национальное руководство / под ред. Г. Н. Пономаренко. – Текст : непосредственный. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С.148–158.
47. Потекаев, Н. Н. Атопический дерматит VS. Экзема. История терминологии / Н. Н. Потекаев. – Текст : непосредственный // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2023. – Т. 78, № 4. – С. 289–296.
48. Применение лечебно-диагностических магнито-ИК-лазерных аппаратов «МИЛТА-Ф» в медицинской практике : пособие для врачей. – Издание третье, переработанное, дополненное / В. А. Буйлин, А. К. Полонский, Ю. В. Алексеев [и др.]. – Москва : ЗАО «НПО Космического приборостроения», 2005. – 188 с. – Текст : непосредственный.
49. Применение магнитотерапии в лечении и медицинской реабилитации атопического дерматита у детей и подростков / А. С. Искра, Е. Л. Искра, Г. А. Сулова, Д. В. Заславский. – Текст : непосредственный // Вопросы

- курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022. – Т. 99, № 3. – С. 66-74
50. Психодерматология: современное состояние проблемы / А. Б. Смулевич, О. Л. Иванов, А. Н. Львов, И. Ю. Дороженко. – Текст : непосредственный // Журнал неврология и психиатрия им. С. С. Корсакова. – 2004. – №11. – С. 4–14.
51. Ракчеев, А. Л. Применение лазерного излучения при лечении дерматозов / А. Л. Ракчеев, Е. Л. Фролов, Г. М. Цветкова. – Текст : непосредственный // Лазеры в клинической медицине : руководство для врачей / под ред. С. Д. Плетнева. – Москва : Медицина, 1996. – С. 250–272.
52. Роль магнитотерапии в лечении и медицинской реабилитации атопического дерматита у детей и подростков / А. С. Искра, Е. Л. Искра, Г. А. Сулова, Д. В. Заславский. – Текст : непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022. – Т. 99, № 3. – С. 66–74.
53. Роль эмоленов в предотвращении развития аллергических заболеваний на фоне атопического дерматита у детей / Н. Н. Мурашкин, Р. А. Иванов, Д. В. Фёдоров [и др.]. – Текст : непосредственный // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т.17, № 4. – С. 334–339.
54. Салякаева, А. Д. Актуальность применения эмоленов в лечении хронической экземы / А. Д. Салякаева, А. А. Койбагарова, М. В. Чуракаев. – Текст : непосредственный // Лечебное дело. – 2022. – № 2. – С. 118–123.
55. Салякаева, А. Д. Изменение микробиома кожи при истинной экземе / А. Д. Салякаева. – Текст : непосредственный // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 79–82.
56. Санаторно-курортное лечение болезней кожи / Н. В. Маньшина, В. С. Севрюкова, А. М. Соловьев, Л. М. Кулешова. – Текст :

- непосредственный // Медицинский совет. – 2008. – No 1–2. – С. 67–75.
57. Сафроненко, В. А. Физиотерапия и физиопрофилактика : учебно-методическое пособие / В. А. Сафроненко, М. З. Гасанов; ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, кафедра внутренних болезней с основами общей физиотерапии No 1. – Ростов -на-Дону : Изд- во РостГМУ, 2015. – 107 с. – Текст : непосредственный.
58. Сердюкова, О. А. Оценка иммунного статуса пациентов с atopическим дерматитом / О. А. Сердюкова, М. Г. Шитикова. – Текст : электронный // Медицинские новости. – 2017. – No 9. – Режим доступа: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-immunnogo-statusa-patsientov-s-atopicheskim-dermatitom>. – Дата обращения: 20.02.2024.
59. Сидоров, В. Д. Санаторно курортный этап реабилитации при дорсалгиях / В. Д. Сидоров, Н. С. Айрапетова, А. Х. Гайдарова. – Текст: непосредственный // Вестник восстановительной медицины. – 2019. – No 1 (89). – С. 71–79.
60. Ситдикова, Г. Ф. Газообразные посредники в нервной системе / Г. Ф. Ситдикова, А. Л. Зефирова. – Текст : непосредственный // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2006. – Т. 92, No 7. – С. 872–882.
61. Современная бальнеофизиотерапия / С. Ю. Белов, И. Н. Шестов, Л. Т. Гильмутдинова [и др.] – Пермь, 2005. – 234 с. – Текст : непосредственный.
62. Сравнение бальнеотерапии и бальнеотерапии в сочетании с магнитолазерной терапией на санаторно-курортном этапе лечения больных с истинной экземой / Л. Н. Гуменюк, Ю. В. Шеренговская, Н. А. Горлова [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2023. – Т. 100, No 4. – С. 28–38.
63. Страусева, А. В. Современные представления о психических нарушениях у больных atopическим дерматитом / А. В. Страусева, Ю.

- В. Кениксфест. – Текст : непосредственный // Международный журнал прикладных и фундаментальных наук. – 2014. – No 12 (ч.2). – С. 274–277.
64. Сухарев, А. В. Медико-психологическая коррекция в условиях дерматологического стационара / А. В. Сухарев, Р. Н. Назаров. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – No 4. – С. 25–27.
65. Улащик, В. С. Физико-химические свойства кожи и действие лечебных физических факторов / В. С. Улащик. – Текст : непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – Т. 95, No 1. – С. 4–13.
66. Физиотерапия псориаза. Современные методические подходы / И. С. Евстигнеева, А. Г. Куликов, О. В. Ярустовская [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – Т. 95, No 1. – С. 53–58.
67. Хазизов, Е. И. К характеристикам гуморальной регуляции иммунологических процессов при экземе и экземоподобных состояниях / Е. И. Хазизов. – Текст : непосредственный // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – No 11. – С. 47–50.
68. Хроническая истинная экзема. Поиск терапии тяжелых форм / В. В. Старостенко, О. А. Сидоренко, Л. П. Сизякина, Е. Е. Сидоренко. – Текст : непосредственный // Медицинский вестник Юга России. – 2019. – Т. 10, No 1. – С. 72–78.
69. Шарова, Н. М. Некоторые аспекты патогенеза и терапии экземы / Н. М. Шарова. – Текст : непосредственный // Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). – 2015. – No 3. – С. 72–75.
70. Шачнев, А. С. Дисгидротическая экзема: клинико-эпидемиологические особенности и тактика терапии / А. С. Шачнев, О. В. Жукова, Е. И. Касихина. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, No 5. – С. 230–238.

- 71.Эффективность использования лечебных факторов местного бальнеологического курорта "Черные воды" (Крым) в этапной терапии больных псориазом / М. В. Нгема, Г. А. Винцерская, М. Ю. Кузнецова [и др.]. – Текст : непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, No 2. – С. 65–69.
- 72.A rare variant in CYP27A1 and its association with atopic dermatitis with high serum total IgE / H. Suzuki, Y. Makino, M. Nagata [et al.]. – Текст : непосредственный // Allergy. – 2016. – Vol. 71. – P. 1486–1489.
- 73.Adherence, satisfaction and preferences for treatment in patients with psoriasis in the European Union: a systematic review of the literature / I. Belinchón, R. Rivera, C. Blanch [et al.]. – Текст : непосредственный // Patient Prefer Adherence. – 2016. – Vol. 10. – P. 2357–2367.
- 74.Adult atopic dermatitis: a review / M. Napolitano, M. Megna, C. Patrino [et al.]. – Текст : непосредственный // G Ital Dermatol Venereol. – 2016. – Vol. 151(4). – P. 403–411.
- 75.Afsar, F. S. Children with atopic dermatitis do not have more anxiety or different cortisol levels compared with normal children / F. S. Afsar, F. Isleten, N. Sonmez. – Текст : непосредственный // J Cutan Med Surg. – 2010. – Vol. 14(1). – P. 13–8.
- 76.Altered responsiveness of the hypothalamus-pituitaryadrenal axis and the sympathetic adrenomedullary system to stress in patients with atopic dermatitis / A. Buske-Kirschbaum, A. Geiben, H. Höllig [et al.]. – Текст : непосредственный // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – Vol. 87(9). – P. 4245–51.
- 77.Amorim-Gaudêncio, C. Evaluation of anxiety in chronic dermatoses: Differences between sexes / C. Amorim-Gaudêncio, G. Roustan, A. Sirgo. – Текст : непосредственный // Interam J Psychol. – 2004. – Vol. 38. – P. 105–14.
78. An integrated model of atopic dermatitis biomarkers highlights the systemic nature of the disease / B. Ungar, S. Garcet, J. Gonzalez [et al.]. –

- Текст : непосредственный // *J Invest Dermatol.* – 2017. – Vol. 137(3). – P. 603–13.
79. *Angelica dahurica* regulated the polarization of macrophages and accelerated wound healing in diabetes: a network pharmacology study and in vivo experimental validation / Y. Hu, S. Lei, Z. Yan [et al.]. – Текст : электронный // *Front Pharm.* – 2021. – Vol. 12. – Режим доступа: Article 678713, 10.3389/fphar.2021.678713
80. Annegret, F. Long-term benefits of radon spa therapy in rheumatic diseases: results of the randomised, multi-centre IMuRa trial / F. Annegret, F. Thomas. – Текст : непосредственный // *Rheumatol Int.* – 2013. – Vol. 33. – P. 2839–2850.
81. Anti-inflammatory effects of natural flavonoid diosmetin in IL-4 and LPS-induced macrophage activation and atopic dermatitis model / D. H. Lee, J. K. Park, J. Choi [et al.]. – Текст : электронный // *Int Immunopharmacol.* – 2020. – Vol. 89 (Pt A). – Режим доступа : Article 107046, 10.1016/j.intimp.2020.107046.
82. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis / K. R. Patel, S. Immaneni, V. Singam [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Am Acad Dermatol.* – 2019. – Vol. 80(2). – P. 402–410.
83. Association between genes encoding components of the IL-4/IL-4 receptor pathway and dermatitis in children / Y. M. Hussein, S. M. Shalaby, A. Nassar [et al.]. – Текст : непосредственный // *Gene.* – 2014. – Vol. 545. – P. 276–281.
84. Association between IL-4, IL-6, IL-18 polymorphisms and atopic dermatitis risk: a meta-analysis / Yang Yang, Qingliang Wang, Xun Song [et al.]. – Текст : непосредственный // *Int J Clin Exp Med.* – 2017. – Vol. 10(5). – P. 7375–7386.
85. Association of polymorphisms in genes encoding IL-4, IL-13 and their receptors with atopic dermatitis in a Korean population / J. H. Namkung, J. E.

- Lee, E. Kim [et al.]. – Текст : непосредственный // *ExpDermatol.* – 2011. – Vol. 20. – P. 915–919.
86. Association of stress with symptoms of atopic dermatitis / S. H. Oh, B. G. Bae, C. O. Park [et al.]. – Текст : непосредственный // *Acta Derm Venereol.* – 2010. – Vol. 90. – P. 582–588.
87. Association of the numbers of CD163(+) cells in lesional skin and serum levels of soluble CD163 with disease progression of cutaneous T cell lymphoma / M. Sugaya, T. Miyagaki, H. Ohmatsu [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Dermatological Science.* – 2012. – Vol. 68. – P. 45–51.
88. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults / G. Heine, N. Hoefler, A. Franke [et al.]. – Текст : непосредственный // *Br J Dermatol.* – 2013. – Vol. 168. – P.855–858.
89. Atopic Dermatitis and Comorbidity / S. Bekić, V. Martinek, J. Talapko [et al.]. – Текст : электронный // *Healthcare.* – 2020. – Vol. 8(2):70. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/healthcare8020070>
90. Atopic dermatitis and the atopic march revisited / S. C. Dharmage, A. J. Lowe, M. C. Matheson [et al.]. – Текст : непосредственный // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69. – P. 17–27.
91. Atopic dermatitis Is an IL-13–dominant disease with greater molecular heterogeneity compared to psoriasis / L. C. Tsoi, E. Rodriguez, F. Degenhardt [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Invest Dermatol.* – 2019. – Vol. 139(7). – P. 1480–1489.
92. Atopic dermatitis keratinocytes exhibit normal T(H)17 cytokine responses / K. E. Nogales, M. Suárez-Fariñas, A. Shemer [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 125(3). – P. 744–746.
93. Atopic dermatitis: triggering factors / M-A. Morren, B. Przybilla, M. Bamelis [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 1994. – Vol. 31(3). – P. 467–473.

94. Atopic Eczema in Adulthood and Risk of Depression and Anxiety: A Population-Based Cohort Study / Y. Schonmann, K. E. Mansfield, J. F. Hayes [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2020. – Vol. 8(1). – P. 248–257.
95. Atopy and depression: Results from the northern Finland 1966 birth cohort study / M. Timonen, J. Jokelainen, H. Hakko [et al.]. – Текст : непосредственный // *Mol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 8. – P. 738–44.
96. B cell-stimulating factor-2/interleukin 6 is a co-stimulant for human thymocytes and T lymphocytes / M. Lotz, F. Jirik, P. Kabouridis [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Exp Med.* – 1988. – Vol. 167. – P. 1253–1258.
97. B cell-stimulatory factor 2 ($\beta 2$ Interferon) functions as a second signal for interleukin 2 production by mature murine T cells / R. D. Carman, K. A. Jacobs, S. C. Clark, D. H. Raulet. – Текст : непосредственный // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1987. – Vol. 84. – P. 7629–7633.
98. Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells / F. R. Jirik, T. J. Podor, T. Hirano [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Immunol.* – 1989. – Vol. 142. – P. 144–147.
99. Baricitinib: therapeutic potential for moderate to severe atopic dermatitis / L. Calabrese, D. Malvaso, A. Chiricozzi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Expert Opin Investig Drugs.* – 2020. – Vol. 29(10). – P. 1089–1098.
100. Bathing in a magnesium-rich Dead Sea salt solution improves skin barrier function, enhances skin hydration, and reduces inflammation in atopic dry skin / E. Proksch, H. P. Nissen, M. Bremgartner, C. Urquhart. – Текст : непосредственный // *Int J Dermatol.* – 2005. – Vol. 44(2). – P. 151–7.
101. Belsky, J. Beyond diathesis stress: Differential susceptibility to environmental influences / J. Belsky, M. Pluess. – Текст : непосредственный // *Psychol Bull.* – 2009. – Vol. 135(6). – P. 885–908.

102. Bewley, A. Psychodermatology services guidance: the report of the British Association of Dermatologists' Psychodermatology Working Party / A. Bewley, A. Affleck, C. Bundy. – Текст : непосредственный // *Br J Dermatol.* – 2013. – Vol. 168(6). – P. 1149–50.
103. Beyond unfavorable thinking: the illness cognition questionnaire for chronic diseases / A. W. Evers, F. W. Kraaimaat, W. van Lankveld [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Consult Clin Psychol.* – 2001. – Vol. 69. – P. 1026–1036.
104. Bieber, T. Atopic dermatitis: An expanding therapeutic pipeline for a complex disease / T. Bieber. – Текст : непосредственный // *Nat. Rev Drug Discov.* – 2022. – Vol. 21. – P. 21–40.
105. Bieber, T. Interleukin-13: targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis / T. Bieber. – Текст : непосредственный // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75(1). – P. 54–62.
106. Bin, L. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis / L. Bin, D. Y. Leung. – Текст : непосредственный // *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2016. – Vol.19(12). – P. 52.
107. Biochemical comparison between radon effects and thermal effects on humans in radon hot spring therapy / K. Yamaoka, F. Mitsunobu, K. Hanamoto [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Radiation Research.* – 2004. – Vol. 45(1). – P. 83–88.
108. Biological and health effects from exposure to power-line frequency electromagnetic fields: confirmation of absence of any effects at environmental field strengths / Hiraku Takebe, Takeshi Shiga, Masamichi Kato, Eisuke Masada, eds. – Hardcover : AdeBooks, 2001. – 364 p. – Текст : непосредственный.
109. Biological sex and ige sensitization influence severity of depression and cortisol levels in atopic dermatitis / T. Vinnik, A. Kreinin, G. Abildinova [et al.]. – Текст : непосредственный // *Dermatology.* – 2020. – Vol. 236. – P. 336–344.

110. Biomarkers in asthma in the context of atopic dermatitis in young children / M. N. Basu, C. G. Mortz, T. K. Jensen [et al.]. – Текст : электронный // *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. – 2022. – Vol. 33(7). – doi: 10.1111/pai.13823.
111. Birdi, G. Prospective Analysis of the Temporal Relationship between Psychological Distress and Atopic Dermatitis in Female Adults: A Preliminary Study / G. Birdi, M. Larkin, R. C. Knibb. – Текст : электронный // *Healthcare*. – 2022. – Vol. 10(10):1913. – Режим доступа : <https://doi.org/10.3390/healthcare10101913>
112. Bone density changes in osteoporosis-prone women exposed to pulsed electromagnetic fields (PEMFs) / F. Tabrah, M. Hoffmeier, F. Jr. Gilbert [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Bone Miner. Res.* – 1990. – Vol. 5 (5). – P. 437–42.
113. Brandt, C. Low-dose cyclosporine A therapy increases the regulatory T cell population in patients with atopic dermatitis / C. Brandt, V. Pavlovic, A. Radbruch. – Текст : непосредственный // *Allergy*. – 2009. – Vol. 64, No 11. – P. 1588–1596.
114. Brightling, C. E. Interleukin-13: prospects for new treatments / C. E. Brightling, S. Saha, F. Hollins. – Текст : непосредственный // *Clin Exp Allergy*. – 2010. – Vol. 40. – P. 42–9.
115. Brown, S. J. One remarkable molecule: filaggrin / S. J. Brown, W. H. McLean. – Текст : непосредственный // *J Invest Dermatol.* – 2012. – Vol. 132(3). – P. 751–62.
116. Burden of atopic dermatitis in Japanese adults: Analysis of data from the 2013 National Health and Wellness Survey / K. Arima, S. Gupta, A. Gadkari [et al.]. – Текст : непосредственный // *J. Dermatol.* – 2018. – Vol. 45. – P. 390–396.
117. Buske-Kirschbaum, A. Blunted HPA axis responsiveness to stress in atopic patients is associated with the acuity and severeness of allergic

- inflammation / A. Buske-Kirschbaum, M. Ebrecht, D. H. Hellhammer. – Текст : непосредственный // *Brain Behav Immun*. – 2010. – Vol.24(8). – P. 1347–53.
118. Calcium – a central regulator of keratinocyte differentiation in health and disease / F. Elsholz, C. Harteneck, W. Muller, K. Friedland. – Текст : непосредственный // *Eur J Dermatol*. – 2014. – Vol. 24(6). – P. 650–61.
119. Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum / M. D Howell, A. Wollenberg, R. L. Gallo [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Allergy Clin Immunol*. – 2006. – Vol.117(4). – P. 836–841.
120. CD4(+)IL-13(+) cells in peripheral blood well correlates with the severity of atopic dermatitis in children / S. La Grutta, P. Richiusa, G. Pizzolanti [et al.]. – Текст : непосредственный // *Allergy*. – 2005. – Vol. 60(3). – P. 391–5.
121. CD8(+) T cells in the lesional skin of atopic dermatitis and psoriasis patients are an important source of IFN- γ , IL-13, IL-17, and IL-22 / D. Hijnen, E. F. Knol, Y. Y. Gent [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Invest Dermatol*. – 2013. – Vol.133(4). – P. 973–979.
122. Chan, L. S. Expression of interleukin-4 in the epidermis of transgenic mice results in a pruritic inflammatory skin disease: an experimental animal model to study atopic dermatitis / L. S. Chan, N. Robinson, L. Xu. – Текст : непосредственный // *J Invest Dermatol*. – 2001. – Vol.117(4). – P. 977–983.
123. Charles, J. Eczema / J. Charles, Y. Pan, G. Miller. – Текст : непосредственный // *Aust Fam Physician*. – 2011. – Vol. 40(7). – P. 467.
124. Charman, C. R. The Patient-Oriented Eczema Measure: Development and Initial Validation of a New Tool for Measuring Atopic Eczema Severity From the Patients' Perspective / C. R. Charman, A. J. Venn, H. C. Williams. – Текст : непосредственный // *Arch Dermatol*. – 2004. – Vol.140. – P.1513–1519.
125. Chen, L. Tissue-resident memory T cells and their biological characteristics in the recurrence of inflammatory skin disorders / L. Chen, Z.

- Shen. – Текст : непосредственный // Cell Mol Immunol. – 2020. – Vol.17(1). – P. 64–75.
126. Cheng, B. T. Depression and psychological distress in US adults with atopic dermatitis / B. T. Cheng, J. I. Silverberg. – Текст : непосредственный // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2019. – Vol. 123(2). – P. 179–185.
127. Chitinase 3-like 1 drives allergic skin inflammation via Th2 immunity and M2 macrophage activation / E. J. Kwak, J. Y. Hong, M. N. Kim [et al.]. – Текст : непосредственный // Clin Exp Allergy. – 2019. – Vol.49(11). – P. 1464–1474.
128. Cîrțînă, Daniela. Considerations regarding water radioactivity and its effects on body / Cîrțînă, Daniela. – Текст : непосредственный // Fiability & Durability / Fiabilitate si Durabilitate. – 2019. – N 1. – P. 220–224.
129. Clark, R. A. Resident memory T cells in human health and disease / R. A. Clark. – Текст : электронный // Sci. Transl. Med. – 2015. – Vol.7(269). – Режим доступа : doi: 10.1126/scitransl med.3010641.
130. Clinical application of low reactive level laser therapy (LLLT) for atopic dermatitis / H. Morita, J. Kohno, M. Hori, Y. Kitano. – Текст : непосредственный // Keio J Med. – 1993. – Vol.42. – P.174–176.
131. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis / E. H. van den Bogaard, E. H. Bergboer, J. G. Vonk-Bergers [et al.]. – Текст : непосредственный // J Clin Invest. – 2013. – Vol.123. – P. 917–27.
132. Common burden of chronic skin diseases? Contributors to psychological distress in adults with psoriasis and atopic dermatitis / A. W. Evers, Y. Lu, P. Duller [et al.]. – Текст : непосредственный // Br J Dermatol. – 2005. – Vol.152. – P. 1275–1281.
133. Comparative transcriptomic analyses of atopic dermatitis and psoriasis reveal shared neutrophilic inflammation / D. F. Choy, D. K. Hsu, D. Seshasayee [et al.]. – Текст : непосредственный // J Allergy Clin Immunol. – 2012. – Vol.130(6). – P. 1335–1343.

134. Cosmeceuticals / ed. by Zoe Diana Draelos. – [Oxford] : Elsevier Saunders, 2005. – XIV, 228 p. – Текст : непосредственный.
135. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes / I. Nomura, E. Goleva, M. D. Howell [et al.]. – Текст : непосредственный // J Immunol. – 2003. – Vol.171(6). – P. 3262–3269.
136. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression / M. D. Howell, B. E. Kim, P. Gao [et al.]. – Текст : непосредственный // J Allergy Clin Immunol. – 2007. – Vol.120(1). – P.150–155.
137. Cytokine profiles in interstitial fluid from chronic atopic dermatitis skin / K. Szegedi, R. Lutter, P. C. Res [et al.]. – Текст : непосредственный // J Eur Acad Dermatology Venereol. – 2015. – Vol. 29(11). – P. 2136–2144.
138. Dendritic cells as a major source of macrophage-derived chemokine/CCL22 in vitro and in vivo / M. Vulcano, C. Albanesi, A. Stoppacciaro [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur J Immunol. – 2001. – Vol. 31(3). – P. 812–822.
139. Depression, Anxiety, and Suicidal Ideation in Patients with Atopic Eczema in a Prospective Study in Leipzig, Germany / P. Kage, L. Poblitzki, S. Zeynalova [et al.]. – Текст : непосредственный // Int Arch Allergy Immunol. – 2022. – Vol. 183(4). – P. 409–414.
140. Depressive and anxiety symptomatology among people with asthma or atopic dermatitis: A population-based investigation using the UK Biobank data / S. Hussain, A. Ronaldson, J. Arias de la Torre [et al.]. – Текст : непосредственный // Brain, Behavior, and Immunity. – 2020. – Vol. 90. – P. 138–144.
141. Dermal fibroblasts from acute inflamed atopic dermatitis lesions display increased eotaxin/CCL11 responsiveness to interleukin-4 stimulation / N. Gahr, R. Fölster-Holst, M. Weichenthal [et al.]. – Текст : непосредственный // Br J Dermatol. – 2011. – Vol.164. – P. 586–592.

142. Detection by in situ hybridization and phenotypic characterization of cells expressing IL-6 mRNA in human-stimulated blood / K. Kato, T. Yokoi, N. Takano [et al.]. – Текст : непосредственный // J Immunol. – 1990. – Vol.144. – P. 1317–1322.
143. Differentiation of T- helper cells in distinct phases of atopic dermatitis involves Th1/Th2 and Th17/Treg / C. Su, T. Yang, Z. Wu [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur J Inflamm. – 2017. – Vol. 15. – P. 46– 52.
144. Dikova, A. J. A. An Observational Study on Patients Suffering from Atopic Dermatitis Undergoing Balneotherapy / A. J. A. Dikova, S. Seite // J Am Acad Dermatol. – 2016. – Vol. 76. –P. AB41.
145. Distinct patterns of brain activity evoked by histamine-induced itch reveal an association with itch intensity and disease severity in atopic dermatitis / Y. Ishiuchi, R. C. Coghill, T. S. Patel [et al.]. – Текст : непосредственный // Br J Dermatol. – 2009. – Vol. 161(5). – P. 1072–1080.
146. Distinct transcriptome signature of skin-resident memory T cells and migratory memory T cells in atopic dermatitis / S. Kim, J. Kim, C. Park [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Invest Dermatol. – 2018. – Vol. 138(5), Suppl. – P. S.4.
147. Distribution of IL-31 and its receptor expressing cells in skin of atopic dermatitis / A. Kato, E. Fujii, T. Watanabe [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Dermatological Science. – 2014. – Vol. 74. – P. 229–235.
148. DNA methylation of the filaggrin gene adds to the risk of eczema associated with loss-of-function variants / A. H. Ziyab, W. Karmaus, J. W. Holloway [et al.]. – Текст : непосредственный // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2013. – Vol. 27. – P. 420–423.
149. Dunn, A. J. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry / A. J. Dunn. – Текст : непосредственный // Clinical Neuroscience Research. – 2006. – Vol. 6, No 1–2. – P. 52–68.

150. Early-onset childhood atopic dermatitis is related to NLRP2 repression / L. Thurmann, K. Grutzmann, M. Klos [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Allergy Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 141. – P.1482–1485.
151. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin / H. Esaki, P. M. Brunner, Y. Renert-Yuval [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 138. – P. 1639–51.
152. Eau thermale d'Avène et dynamique du calcium intracellulaire / P. Bordat, H. Cousse, E. Neuzil, B. Dufy. – Текст : непосредственный // *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux.* – 2000. – Vol.139(1–4). – P. 21–44.
153. Effect of dupilumab on hand eczema in patients with atopic dermatitis: An observational study / J. A. F. Oosterhaven, A. N. Voorberg, G. L. E. Romeijn [et al.]. – Текст : непосредственный // *J. Dermatol.* – 2019. – Vol. 46 (8). – P. 5680–685.
154. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial / D. Thaçi, E. L. Simpson, L. A. Beck [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387(10013). – P. 40–52.
155. Elevated serum interleukin-6 associated with a failure in B cell differentiation in common variable immunodeficiency / D. C. Adelman, T. Matsuda, T. Hirano [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Allergy Clin Immunol.* – 1990. – Vol. 86. – P. 512–521.
156. Elias, P. M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis / P. M. Elias, M. Schmuth. – Текст : непосредственный // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2009. – Vol. 9(5). – P. 437–446.
157. Elias, P. M. The permeability barrier in mammalian epidermis / P. M. Elias, D. S. Friend // *J Cell Biol.* – 1975. – Vol. 65. – P. 180–91.
158. Endocrine stress responses in TH1-mediated chronic inflammatory skin disease (psoriasis vulgaris) – do they parallel stress-induced endocrine

- changes in TH2- mediated inflammatory dermatoses (atopic dermatitis)? / A. Buske-Kirschbaum, M. Ebrecht, S. Kern, D. H. Hellhammer. – Текст : непосредственный // *Psychoneuroendocrinology*. – 2006. – Vol. 31(4). – P. 39–46.
159. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis / P. Y. Ong, T. Ohtake, C. Brandt [et al.]. – Текст : непосредственный // *N Engl J Med*. – 2002. – Vol. 347. – P.1151–1160.
160. Enhanced CCL26 production by IL-4 through IFN-gamma-induced upregulation of type 1 IL-4 receptor in keratinocytes / N. Nishi, S. Yamamoto, W. Ou, [et al.]. – Текст : непосредственный // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2008. – Vol. 376(1). – P. 234–240.
161. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey / S. Barbarot, S. Auziere, A. Gadkari [et al.]. – Текст : непосредственный // *Allergy*. – 2018. –Vol. 73. – P.1284–1293.
162. Epidermal lipids: key mediators of atopic dermatitis pathogenesis / N. Bhattacharya, W. J. Sato, A. Kelly [et al.]. – Текст : непосредственный // *Trends Mol Med*. – 2019. –Vol. 25. –P. 551–62.
163. Etanercept reduces anxiety and depression in psoriasis patients, and sustained depression correlates with reduced therapeutic response to etanercept / A. Yang, X. Xin, W. Yang [et al.]. – Текст : непосредственный // *Ann Dermatol Venereol*. – 2019. – Vol. 146(5). – P. 363–371.
164. Evaluation of hypothalamic-pituitary- adrenal axis in patients with atopic dermatitis /A. J. Kanwar, A. Bhansali, D. Parsad, Nutan Nutan. – Текст : непосредственный // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. – 2011. – Vol. 77(3). – P. 288–93.
165. Evolution of pathologic T-cell subsets in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood / T. Czarnowicki, H. He, T. Canter [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Allergy Clin Immunol*. – 2020. – Vol.145(1). – P. 215–228.

166. Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis / T. Hirano, T. Matsuda, M. Turner [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur J Immunol.* – 1988. – Vol. 18. – P. 1797–1801.
167. Experimental systemic contact dermatitis from nickel: A dose-response study / C. S. Jensen, T. Menne, S. Lisby [et al.]. – Текст : непосредственный // *Contact Dermatitis.* – 2003. – Vol. 49. – P. 124–32.
168. Explore the Underlying Mechanism Between Atopic Dermatitis and Major Depressive Disorder / T. Yang, X. Huang, J. Xu [et al.]. – Текст : электронный // *Front Genet.* – 2021. – Vol.12:640951. – Published 2021 May 28. doi:10.3389/fgene.2021.640951.
169. Factors associated with depression, anxiety and severe mental illness among adults with atopic eczema or psoriasis: a systematic review and meta-analysis / E. I. Adesanya, J. Matthewman, Y. Schonmann [et al.]. – Текст : непосредственный // *Br J Dermatol.* – 2023. – Vol. 188(4). – P. 460–470.
170. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin / S. H. Cho, I. Strickland, M. Boguniewicz [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Allergy Clin Immunol.* – 2001. – Vol. 108(2). – P. 269–274.
171. Filaggrin in atopic dermatitis / G. M. O'Regan, A. Sandilands, W. H. McLean [et al.]. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2008. – Vol. 122. – P. 689–693.
172. Finlay, A. Y. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use / A. Y. Finlay, G. K. Khan. – Текст : непосредственный // *Clin Exp Dermatol.* – 1994. – Vol. 19(3). – P. 210–6.
173. Foxp3⁺ cells control Th2 responses in a murine model of atopic dermatitis / N. Fyhrquist, S. Lehtimaki, K. Lahl [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Invest Dermatol.* – 2012. – Vol. 132. – P. 1672–80.
174. Gaide, O. Common clonal origin of central and resident memory T cells following skin immunization / O. Gaide. – Текст : непосредственный // *Nat. Med.* – 2015. – Vol. 21. – P. 647–653.

175. Galli, S. J. IgE and mast cells in allergic diseases / S. J. Galli, Mindy Tsai. – Текст : непосредственный // *Nat Med.* – 2012. – Vol.18(5). – P. 693–704.
176. Gandhi, N. A. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases / N. A. Gandhi, G. Pirozzi, N. M. Graham. – Текст : непосредственный // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 13 (5). – P. 425–437.
177. Gavrilova, T. Immune dysregulation in the pathogenesis of atopic dermatitis / T. Gavrilova. – Текст : непосредственный // *Dermatitis.* – 2018. – Vol. 29. – P. 57–62.
178. Gender differences in depression and anxiety among atopic dermatitis patients / S. Mina, M. Jabeen, S. Singh, R. Verma. – Текст : непосредственный // *Indian J Dermatol.* – 2015. – Vol.60(2). – P. 211.
179. Gieler, U. Atopic Eczema — Psychosomatic and Psychobiological Aspects / U. Gieler // J. Ring, B. Przybilla, T. Ruzicka (eds) *Handbook of Atopic Eczema.* – Berlin; Heidelberg : Springer, 2006. – Режим доступа : https://doi.org/10.1007/3-540-29856-8_59.
180. Global Burden, Incidence and Disability-Adjusted Life-Years for Dermatitis: A Systematic Analysis Combined With Socioeconomic Development Status, 1990-2019 / Y. Xue, W. Bao, J. Zhou [et al.]. Текст : электронный // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – Vol. 12:861053. – doi: 10.3389/fcimb.2022.861053
181. Globe, D. The impact of itch symptoms in psoriasis: results from physician interviews and patient focus groups / D. Globe, M. S. Bayliss, D. J. Harrison. – Текст : непосредственный // *Health Qual Life Outcomes.* – 2009. – Vol. 7. – P. 62.
182. Goenka, S. Transcriptional regulation by STAT6 / S. Goenka, M. H. Kaplan. – Текст : непосредственный // *Immunol Res.* – 2011. – Vol. 50(1). – P. 87–96.

183. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is overproduced by keratinocytes in atopic dermatitis. Implications for sustained dendritic cell activation in the skin / S. Pastore, E. Fanales-Belasio, C. Albanesi [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Clin Invest.* – 1997. – Vol. 99(12). – P. 3009–3017.
184. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis / L. F. Eichenfield, W. L. Tom, S. L. Chamlin [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. – Vol. 70. – P. 338–51.
185. Guidotti, T. L. Hydrogen sulphide / T. L. Guidotti. – Текст : непосредственный // *Occup. Med. (Lond).* – 1996. – Vol. 46, No 5. – P. 367–371.
186. Guttman-Yassky, E. Systemic immune mechanisms in atopic dermatitis and psoriasis with implications for treatment / E. Guttman-Yassky, J. G. Krueger, M. G. Lebwohl. – Текст : непосредственный // *Exp Dermatol.* – 2018. – Vol. 27. – P. 409–417.
187. Halevy, S. Different modalities of spa therapy for skin diseases at the Dead Sea area / S. Halevy, S. Sukenik. – Текст : непосредственный // *Arch Dermatol.* – 1998. – Vol. 134. – P. 1416–1420.
188. Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating / M. Hamilton. – Текст : непосредственный // *Br J Med Psychol.* – 1959. – Vol. 32. – P. 50–55.
189. Hanifin, J. M. Diagnostic features of atopic dermatitis. / J. M. Hanifin, G. Rajka. – Текст : непосредственный // *Acta Dermatovener (Stockholm) Suppl.* – 1980. – Vol. 92. – P. 44–47.
190. Heijmans, M. J. Coping and adaptive outcome in chronic fatigue syndrome: importance of illness cognitions / M. J. Heijmans. – Текст : непосредственный // *J Psychosom Res.* – 1998. – Vol. 45. – P. 39–51.

191. Hershey, G. K. K. IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web / G. K. K. Hershey. – Текст : непосредственный // J Allergy Clin Immunol. – 2003. – Vol.111(4). – P. 677–690.
192. Hsa_circ_0004287 inhibits macrophage-mediated inflammation in an N(6)-methyladenosine-dependent manner in atopic dermatitis and psoriasis / L. Yang, J. Fu, X. Han [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Allergy Clin. Immunol. – 2022. – Vol. 149 (6). – P. 2021– 2033.
193. Human mast cells are capable of serotonin synthesis and release / N. M. Kushnir-Sukhov, J. M. Brown, Y. Wu [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 119. – P. 498–499.
194. Identification of novel immune and barrier genes in atopic dermatitis by means of laser capture microdissection / H. Esaki, D. A. Ewald, B. Ungar [et al.]. – Текст : непосредственный // J Allergy Clin Immunol. – 2015. – Vol. 135. – P.153–163.
195. Identification of Targeted Analyte Clusters for Studies of Schizophrenia / T. M. K. Cheng, Y-E. Lu, P. C. Guest [et al.]. – Текст : непосредственный // Mol Cell Proteomics. – 2009. – Vol. 9(3). – P. 510–522.
196. IFN- β 2, B cell differentiation factor 2, or hybridoma growth factor (IL-6) is expressed and released by human epidermal cells and epidermoid carcinoma cell lines / R. Kirnbauer, A. Kock, T. Schwarz [et al.]. – Текст : непосредственный // J Immunol. – 1989. – Vol. 142. – P. 1922–1928.
197. IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferons gamma and alpha and prostaglandin E2 / J. Pène, F. Rousset, F. Brière [et al.]. – Текст : непосредственный // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1988. – Vol. 85. – P. 6880–6884.
198. Ihle, J. N. Jaks and Stats in signaling by the cytokine receptor superfamily / J. N. Ihle, I. M. Kerr. – Текст : непосредственный // Trends Genet. – 1995. – Vol. 11. – P. 69–74.
199. IL-13 induces skin fibrosis in atopic dermatitis by thymic stromal

- lymphopoietin / M. H. Oh, S. Y. Oh, J. Yu [et al.]. – Текст : непосредственный // J Immunol. – 2011. – Vol.186. – P. 7232–7242.
200. IL-17A induces heterogeneous macrophages, and it does not alter the effects of lipopolysaccharides on macrophage activation in the skin of mice / K. Nakai, Y. Y. He, F. Nishiyama [et al.]. – Текст : непосредственный // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 12473.
201. IL-31-generating network in atopic dermatitis comprising macrophages, basophils, thymic stromallymphopoietin, and periostin / T. Hashimoto, H. Yokozeki, H. Karasuyama, T. Satoh. – Текст : непосредственный // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2023. – Vol. 151. – P. 737–746.
202. IL-33/13 Axis and IL-4/31 Axis Play Distinct Roles in Inflammatory Process and Itch in Psoriasis and Atopic Dermatitis / K. Bodoor, F. Al-Qarqaz, L. A. Heis [et al.]. – Текст : непосредственный // Clin Cosmet Investig Dermatol. – 2020. – Vol. 19, No 13. – P. 419–424.
203. IL-4 and human skin mast cells revisited: reinforcement of a pro-allergic phenotype upon prolonged exposure / M. Babina, S. Guhl, M. Artuc, T. Zuberbier. – Текст : непосредственный // Arch Dermatol Res. – 2016. – Vol. 308(9). – P. 665–670.
204. IL-4- and IL-5-positive T lymphocytes, eosinophils, and mast cells in allergen-induced late-phase cutaneous reactions in atopic subjects / L. T. Barata, S. Ying, Q. Meng [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Allergy Clin. Immunol. – 1998. – Vol. 101. – P. 222–230.
205. IL-4 Augments IL-31/IL-31 Receptor Alpha Interaction Leading to Enhanced Ccl 17 and Ccl 22 Production in Dendritic Cells: implications for Atopic Dermatitis / S. Miake, G. Tsuji, M. Takemura [et al.] . – Текст : непосредственный // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20. – P. 4053.
206. IL-4-producing ILC2s are required for the differentiation of TH2 cells following *Heligmosomoides polygyrus* infection / V. S. Pelly, Y. Kannan, S.

- M. Coomes [et al.]. – Текст : непосредственный // *Mucosal Immunol.* – 2016. – Vol. 9(6). – P.1407–1417.
207. Ilves, T. Decrease in chymase activity is associated with increase in IL-6 expression in mast cells in atopic dermatitis / T. Ilves, I. T. Harvima. – Текст : непосредственный // *Acta Derm. Venereol.* – 2015. – Vol. 95. – P. 411–416.
208. Increased IL-6 production by monocytes and keratinocytes in patients with psoriasis / P. Neuner, A. Urbanski, F. Trautinger [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Invest Dermatol.* – 1991. – Vol. 97. – P. 27–33.
209. Increased IL-6 production by T cells derived from patients with atopic dermatitis / A. Toshitani, J. C. Ansel, S. C. Chan [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Invest Dermatol.* – 1993. – Vol. 100. – P. 299–304.
210. Inflammation and immunity in schizophrenia: implication for pathophysiology and treatment / G. M. Handaker, L. Cousins, J. Deakin [et al.]. – Текст : непосредственный // *The Lancet Psychiatry.* – 2015. – Vol. 2(3). – P. 258–270.
211. Inhibition of IL-13: a new pathway for atopic dermatitis [formula: see text] / K. Ratnarajah, M. Le, A. Muntyanu [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Cutan Med Surg.* – 2021. – Vol. 25. – P. 315–28.
212. Inhibitory effects of antipsychotic and anxiolytic agents on stress-induced degranulation of mouse dermal mast cells / T. Shimoda, Z. Liang, H. Suzuki, S. Kawana. – Текст : непосредственный // *Clin Exp Dermatol.* – 2009. – Vol. 35. – P. 531–536.
213. Interferon- β 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells / J. Gaudie, C. Richards, D. Harnish [et al.]. – Текст : непосредственный // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1987. – Vol. 84. – P. 7251–7255.

214. Interleukin-4 and interleukin-13 evoke scratching behaviour in mice / M. Campion, L. Smith, S. Gatault [et al.]. – Текст : непосредственный // *Exp Dermatol.* – 2019. – Vol. 28. – P.1501–1504.
215. Investigation of cytokine levels and their association with SCORAD index in adults with acute atopic dermatitis / E. Vakirlis, E. Lazaridou, T. G. Tzellos [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2011. – Vol. 25(4). – P. 409–16.
216. Irvine, A. D. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases / A. D. Irvine, W. H. McLean, D. Y. Leung. – Текст : непосредственный // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 1315–1327.
217. Ivanenko, A. Sleep disturbances in children with psychiatric disorders / A. Ivanenko, K. Johnson. – Текст : непосредственный // *Semin Pediatr Neurol.* – 2008. – Vol.15. – P. 70–8.
218. Jafferany, M. Psychodermatology: a guide to understanding common psychocutaneous disorders. *Prim Care Companion* / M. Jafferany. – Текст : непосредственный // *J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol.9(3). – P. 203–213.
219. Kasraie, S. Role of macrophages in the pathogenesis of atopic dermatitis / S. Kasraie, T. Werfel. – Текст : электронный // *Mediators Inflamm.* – 2013. 2013. – doi: 10.1155/2013/942375.
220. Kaufman, B. P. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups- Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment / B. P. Kaufman, E. Guttman-Yassky, A. F. Alexis. – Текст : непосредственный // *Exp Dermatol.* – 2018. – Vol.27(4). – P. 340–357.
221. Keegan, A. The IL-4. receptor–signaling mechanisms /A. Keegan, K. Nelms, W. E. Paul. – Текст : непосредственный // *Adv Exp Med Biol.* – 1994. – Vol.365. – P. 211–215.
222. Khan, S. M. Depression in common dermatological patients attending outpatient department / S. M. Khan, M. A. Shaikh, M. Z. Ali. – Текст : непосредственный // *KYAMC Journal.* – 2012. – Vol.2. – P. 164–71.

223. Kilic, S. Vitamin D receptor gene BSMI, FOKI, APAI, and TAQI polymorphisms and the risk of atopic dermatitis / S. Kilic. – Текст : непосредственный // *J Investig Allergol Clin Immunol*. – 2016. – Vol.26(2). – P.106–110.
224. Kim, B. E. Epidermal barrier in atopic dermatitis / B. E. Kim, D. Y. Leung. – Текст : непосредственный // *Allergy Asthma Immunol Res*. – 2012. – Vol.4. – P.12–16.
225. King, R. M. Use of a diary technique to investigate psychosomatic relations in atopic dermatitis / R. M. King, G. V. Wilson. – Текст : непосредственный // *J Psychosom Res*. – 1991. – Vol. 35. – P. 697–706.
226. Klasa, B. Atopic Dermatitis - Current State of Research on Biological Treatment / B. Klasa, E. Cichocka-Jarosz. – Текст : непосредственный // *J Mother Child*. – 2020. – Vol. 24(1). – P. 53–66.
227. Klok, M. Factors determining the link between anxiety and depression, and eczema: the Hordaland health study (husk) / M. Klok, K. G. Gotestam, A. Mykletun. – Текст : непосредственный // *BMC Dermatology*. – 2010. – Vol.10 (1). – P. 3.
228. LB1511 Neuronal responses elicited by interleukin-13 in human neurons / Y. Miron, P. E. Miller, A. Ghetti [et al.]. – Текст : электронный // *J Invest Dermatol*. – 2018. – Vol.138(9):B8. – doi: 10.1016/j.jid.2018.06.042
229. Lee, G. R. Transgenic mice which overproduce Th2 cytokines develop spontaneous atopic dermatitis and asthma / G. R. Lee, R. A. Flavell. – Текст : непосредственный // *Int Immunol*. – 2004. – Vol.16(8). – P. 1155–1160.
230. Lee, S. E. Skin barrier and calcium / S. E. Lee, S. H. Lee. – Текст : непосредственный // *Ann Dermatol*. – 2018. – Vol. 30(3). – P. 265.
231. Liezmann, C. Stress, atopy and allergy / C. Liezmann, B. Klapp, E. Mj Peters. – Текст : непосредственный // *Dermatoendocrinol*. – 2011. – Vol. 3. – P. 37–40.

232. Lint, K. Association between stress and the HPA axis in the atopic dermatitis / K. Lint, L. Zhong, J. Santiago. – Текст : непосредственный // Int J Mol Sci. – 2017. – Vol.18(10). – P. 2131.
233. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines / E. Berdyshev, E. Goleva, I. Bronova [et al.]. – Текст : электронный // JCI Insight. – 2018. – Vol.3(4):e98006. – doi: 10.1172/jci.insight.98006.
234. Loftis, J. M. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies / J. M. Loftis, M. Huckans, B. J. Morasco. – Текст : непосредственный // Neurobiology of Disease. – 2010. – Vol. 37. – P. 519–533.
235. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6 / B. E. Kim, D. Y. M. Leung, M. Boguniewicz, M. D. Howell. – Текст : непосредственный // Clin Immunol. – 2008. – Vol.126(3). – P. 332–337.
236. Low-level laser therapy activates NF-kB via generation of reactive oxygen species in mouse embryonic fibroblasts / A. C. Chen, P. R. Arany, Y. Y. Huang [et al.]. – Текст : электронный // PLoS One. – 2011. – Vol.6(7):e22453. – doi: 10.1371/journal.pone.0022453.
237. Lv TRPA1 deficiency alleviates inflammation of atopic dermatitis by reducing macrophage infiltration / D. Zeng, C. Chen, W. Zhou [et al.]. – Текст : электронный // Life Sci. – 2021. – Vol. 266. – Article 118906, 10.1016/j.lfs.2020.118906].
238. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease / A. Shapouri-Moghaddam, S. Mohammadian, H. Vazini [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Cellular Physiology. – 2018. – Vol. 233(9). – P. 6425–6440.
239. Macrophage polarization in chronic inflammatory diseases: killers or builders? / L. Parisi, E. Gini, D. Baci [et al.]. – Текст : электронный // Journal of Immunology Research. – 2018.2018:25. – doi: 10.1155/2018/8917804.8917804.

240. Macrophage polarization in inflammatory diseases / Y. C. Liu, X. B. Zou, Y. F. Chai, Y. M. Yao. – Текст : непосредственный // *International Journal of Biological Sciences*. – 2014. – Vol.10(5). – P. 520–529.
241. Macrophage polarization: the link between inflammation and related diseases. – Текст : непосредственный / S. Bashir, Y. Sharma, A. Elahi, F. Khan // *Inflamm. Res*. – 2016. – Vol. 65 (1). – P.1–11.
242. Mast cells and inflammation / T. C. Theoharides, K. D. Alysandratos, A. Angelidou [et al.]. – Текст : непосредственный // *Biochim Biophys Acta*. – 2012. – Vol.1822(1). – P. 21– 33.
243. Mast cells and vasculature in atopic dermatitis—Potential stimulus of neoangiogenesis / D. A. Groneberg, C. Bester, A. Grützkau [et al.]. – Текст: непосредственный // *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol*. – 2005. – Vol. 60. – P. 90–97.
244. Mast cells are one major source of interleukin-4 in atopic dermatitis / L. Horsmanheimo, I. T. Harvima, A. Järvikallio [et al.]. – Текст : непосредственный // *Br. J. Dermatol*. – 1994. – Vol.131. – P. 348–353.
245. Mast Cells in the Skin: Defenders of Integrity or Offenders in Inflammation? / M. Voss, J. Kotrba, E. Gaffal [et al.]. – Текст : непосредственный // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22(9). – P. 4589.
246. May, L. T. Anti- β -interferon antibodies inhibit the increased expression of HLA-B7 mRNA in tumor necrosis factor-treated human fibroblasts: structural studies of the β 2 interferon involved / L. T. May, D. C. Helfgott, P. B. Sehgal. – Текст : непосредственный // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1986. – Vol. 83. – P. 8957–8961.
247. May, R. D. Strategies targeting the IL-4/ IL-13 axes in disease / R. D. May, M. Fung. – Текст : непосредственный // *Cytokine*. – 2015. – Vol.75(1). – P. 89–116.
248. McCormick, S. M. Commentary: IL-4 and IL-13 receptors and signaling / S. M. McCormick, N. M. Heller. – Текст : непосредственный // *Cytokine*. – 2015. – Vol.75(1). – P. 38–50.

249. Modulation of the peripheral immune system after low-dose radon spa therapy: Detailed longitudinal immune monitoring of patients within the RAD-ON01 study / Paul F. Rühle, Roland Wunderlich, Lisa Deloch [et al.]. – Текст : электронный // *Autoimmunity*. – 2017. – DOI: 10.1080/08916934.2017.1284819.
250. Montgomery, S. A. A new depression scale designed to be sensitive to change / S. A. Montgomery, M. Asberg. – Текст : непосредственный // *Br J Psychiatry*. – 1979. – Vol. 134. – P. 382–389.
251. Motwani, M. P. Macrophage development and polarization in chronic inflammation / M. P. Motwani, D. W. Gilroy. – Текст : непосредственный // *Seminars in Immunology*. – 2015. – Vol. 27(4). – P. 257–266.
252. Multiple Roles for Cytokines in Atopic Dermatitis: From Pathogenic Mediators to Endotype-Specific Biomarkers to Therapeutic Targets / L. Fania, G. Moretta, F. Antonelli [et al.]. – Текст : непосредственный // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23(5). – P. 2684.
253. Mutations in the filaggrin are predisposing factor in Korean children with atopic dermatitis / H. S. Yu, M. J. Kang, Y. H. Jung [et al.]. – Текст : непосредственный // *Allergy Asthma Immunol Res*. – 2013. – Vol. 5. – P. 211–215.
254. Nandi, D. P. V. Biomarkers in Psoriasis: A Neurocutaneous Disease / D. P. V. Nandi. – Текст : непосредственный // *J. Clin. Dermatol. Ther.* – 2019. – Vol. 5. – P. 035.
255. Neuroimmune mechanisms in patients with atopic dermatitis during chronic stress / S. B. Lonne-Rahm, H. Rickberg, H. El-Nour [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2008. – Vol. 22. – P. 11–18.
256. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage / P. C. Arck, A. Slominski, T. C. Theoharides. – Текст : непосредственный // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2006. – Vol.126(8). – P.1697–1704.

257. New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis / J. Meng, M. Moriyama, M. Feld [et al.]. – Текст : непосредственный // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – Vol.141. – P.1677–1689.
258. NF- κ B perturbation reveals unique immunomodulatory functions in Prx1⁺ fibroblasts that promote development of atopic dermatitis / K. I. Ko, J. J. Merlet, B. P. DerGarabedian [et al.]. – Текст : электронный // *Sci Transl Med*. – 2022. – Vol.14(630):eabj0324. – doi: 10.1126/scitranslmed.abj0324
259. Paller, A. S. Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: end of the drought? / A. S. Paller, K. Kabashima, T. Bieber. – Текст : непосредственный // *J Allergy Clin Immunol*. – 2017. – Vol.140(3). – P. 633–643.
260. Pan, Y. Metabolic reprogramming and longevity of tissue-resident memory T cells / Y. Pan, T. S. Kupper. – Текст : непосредственный // *Front Immunol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1347.
261. Panel de Expertos del Consenso Delphi sobre Tratamiento tópico de la psoriasis. Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología Adherence and patient satisfaction with topical treatment in psoriasis, and the use, and organoleptic properties of such treatments: a Delphi study with an expert panel and members of the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology / L. Puig, J. M. Carrascosa, I. Belinchón [et al.]. – Текст : непосредственный // *Actas Dermosifiliogr*. – 2013. – Vol. 104(6). – P. 488–496.
262. Pappas, A. Epidermal surface lipids / A. Pappas. – Текст : непосредственный // *Dermatoendocrinol*. – 2009. – Vol.1(2). – P. 72–76.
263. Peng, W. Recent developments in atopic dermatitis / W. Peng, N. Novak. – Текст : непосредственный // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. – 2014. – Vol. 14. – P. 417–22.
264. Pérez Rodríguez, Z. Magnetoterapia en la Dermatitis atópica / Z. Pérez Rodríguez, L. Falcón Lincheta. – Текст : электронный // *Revista Cubana de*

- Medicina Física y Rehabilitación. – 2011. – Vol (1). – Режим доступа : <http://www.revrehabilitacion.sld.cu/index.php/rth/article/wiew/63/42>.
265. Periostin contributes to the pathogenesis of atopic dermatitis by inducing TSLP production from keratinocytes / H. Shiraishi, M. Masuoka, S. Ohta [et al.]. – Текст : непосредственный // Allergol Int. – 2012. – Vol. 61 (4). – P. 563–572.
266. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines / Miho Masuoka, Hiroshi Shiraishi, Shoichiro Ohta [et al.]. – Текст : непосредственный // J Clin Invest. – 2012. – Vol.122 (7). – P. 2590–2600.
267. Perspective on the interplay of ultraviolet-radiation, skin microbiome and skin resident memory TCR $\alpha\beta$ + cells / V. Patra, L. Laoubi, J. F. Nicolas [et al.]. – Текст : непосредственный // Front Med (Lausanne). – 2018. – Vol. 5. – P.166.
268. Picardi, A. Stressful life events and skin diseases: Disentangling evidence from myth / A. Picardi, D v. Abeni. – Текст : непосредственный // Psychother Psychosom. – 2001. – Vol.70. – P.118–36.
269. Pivac, N. Psihoneuroimunologija – povezanost imunosustava sa živčanim i endokrinim sustavom / N. Pivac. – Текст : непосредственный // Psihoneuroimunologija / Boranić M., ed. – Zagreb: Školska knjiga, 2008. – P. 19–37.
270. Potent induction of long-term CD8+ T cell memory by short-term IL-4 exposure during T cell receptor stimulation / L. R. Huang, F. L. Chen, Y. T. Chen [et al.]. – Текст : непосредственный // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2000. – Vol. 97. – P. 3406–3411.
271. Preferential binding of Staphylococcus aureus to skin sites of Th2-mediated inflammation in a murine model / S. H. Cho, I. Strickland, A. Tomkinson [et al.]. – Текст : непосредственный // J Invest Dermatol. – 2001. – Vol.116(5). – P. 658–663.

272. Production of B cell-stimulating factors by B cells in patients with systemic lupus erythematosus / Y. Tanaka, K. Saito, F. Shirakawa [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Immunol.* – 1988. – Vol. 141. – P. 3043–3049.
273. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis / J. K. Gittler, A. Shemer, M. Suárez-Fariñas [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – Vol.130. – P.1344–1354.
274. Proksch, E. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema / E. Proksch, R. Folster-Holst, J. M. Jensen. – Текст : непосредственный // *J Dermatol Sci.* – 2006. – Vol.43. – P. 159–69.
275. Psoriasis and Associated Psychiatric Disorders: A Systematic Review on Etiopathogenesis and Clinical Correlation. – Текст : непосредственный // *J. Clin. Aesthetic Dermatol.* – 2016. – Vol.9. – P. 36–43.
276. Psychiatric illness in patients referred to a dermatology-psychiatry clinic / P. W. Woodruff, E. M. Higgins, A. W. du Vivier, S. Wessely. – Текст : непосредственный // *Gen Hosp Psychiatry.* – 1997. – Vol.19. – P. 29–35.
277. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized / A. Picardi, D. Abeni, C. F. Melchi [et al.]. – Текст : непосредственный // *The British Journal of Dermatology.* – 2000. – Vol. 143(5). – P. 983–991.
278. Psychiatric Symptoms in Dermatology Patients / J. Hughes, B. Barraclough, L. Hamblin, J. White. – Текст : непосредственный // *British Journal of Psychiatry.* – 1983. – Vol.143(1). – P. 51–54.
279. Psychological distress impairs clearance of psoriasis in patients treated with photochemotherapy / D. G. Fortune, H. L. Richards, B. Kirby [et al.]. – Текст : непосредственный // *Arch Dermatol.* – 2003. – Vol.139. – P. 752–756.

280. Psychological Stress in Patients with Atopic Dermatitis / J. Meštrović-Štefekov, G. Novak-Bilić, M. Kuna [et al.]. – Текст : непосредственный // *Acta Dermatovenerol Croat.* – 2018. – Vol. 26(4). – P. 297–303.
281. Psychoneuroimmunology of psychological stress and atopic dermatitis: pathophysiologic and therapeutic updates / A. L. Suárez, J. D. Feramisco, J. Koo, M. Steinhoff. – Текст : непосредственный // *Acta Derm Venereol.* – 2012. – Vol. 92(1). – P.7–15.
282. Psychosomatic analysis of atopic dermatitis using a psychological test / M. Arima, Y. Shimizu, J. Sowa [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Dermatology.* – 2005. – Vol. 32(3). – P.160–168.
283. Psychosomatic cofactors and psychiatric comorbidity in patients with chronic itch / G. Schneider, G. Driesch, G. Heuft [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clin Exp Dermatol.* – 2006. – Vol. 31. – P. 762–767.
284. Purification to homogeneity and characterization of human B cell differentiation factor (BCDF or BSFp-2) / T. Hirano, T. Taga, N. Nakano [et al.]. – Текст : непосредственный // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1985. – Vol. 82. – P. 5490–5494.
285. Quality of Life and Psychological Impact in Patients with Atopic Dermatitis / M. Talamonti, M. Galluzzo, D Silvaggio [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Clin Med.* – 2021. – Vol.10(6). – P. 1298.
286. Raison, C. L. Is depression an inflammatory disorder? / C. L. Raison, A. H. Miller. – Текст : непосредственный // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2011. – Vol.13 (6). – P. 467–475.
287. Raison, C. L. Role of inflammation in depression: implications for phenomenology, pathophysiology and treatment / C. L. Raison, A. H. Miller. – Текст : непосредственный // *Mod Trends Pharmacopsychiatri.* – 2013. – Vol. 28. – P. 33–48.
288. Rajalakshmi, S. An Open Comparative Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Siddha Drugs Panchamuga Chendharam and Kundavaadhi Thailam in Psoriasis / S. Rajalakshmi, P. Sathiyarajeswaran, K.

- Samraj. – Текст : непосредственный // International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy. – 2019. – Vol. 10. – P. 77–82.
289. Rawlings, A. V. Moisturization and skin barrier function / A. V. Rawlings, C. R. Harding. – Текст : непосредственный // Dermatol Ther. – 2004. – Vol.17(Suppl. 1). – P. 43–8.
290. Reduction of serum TARC levels in atopic dermatitis by topical anti-inflammatory treatments / Y. Yasukochi, T. Nakahara, T. Abe [et al.]. – Текст : непосредственный // Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. – 2014. – Vol. 32. – P. 240–245.
291. Relative importance of IL-4 and IL-13 in lesional skin of atopic dermatitis / T. Tazawa, H. Sugiura, Y. Sugiura, M. Uehara. – Текст : непосредственный // Arch Dermatol Res. – 2004. – Vol.295(11). – P. 459–464.
292. Roles of TH1 and TH2 cytokines in a murine model of allergic dermatitis / J. M. Spergel, E. Mizoguchi, H. Oettgen [et al.]. – Текст : непосредственный // J Clin Invest. – 1999. – Vol.103(8). – P.1103–1111.
293. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis / U. Knorr, M. Vinberg, L. V. Kessing, J. Wetterslev. – Текст : непосредственный // Psychoneuro-endocrinology. – 2010. – Vol. 35. – P.1275–1286.
294. Salomon, J. The role of selected neuropeptides in pathogenesis of atopic dermatitis / J. Salomon, E. Baran. – Текст : непосредственный // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2008. – Vol. 22. – P. 223–8.
295. Sapolsky, R. M. Stress and cognition / R. M. Sapolsky. – Текст : непосредственный // The cognitive neurosciences III / Ed. M. S. Gazzaniga. – Cambridge, 2004. – P. 1031–9.
296. Saponin from periploca forrestii schltr mitigates oxazolone-induced atopic dermatitis via modulating macrophage activation Mediat / L. Zeng, Y. Liu, C. Xing [et al.]. – Текст : электронный // Inflamm. – 2020. 4346367, 10. – doi. 1155/2020/4346367.

297. Seite, S. An Observational Study on Patients Suffering from Atopic Dermatitis Undergoing Balneotherapy / S. Seite, A. Jeliaskoff, M. Dikova. – Текст : непосредственный // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – Vol.76, Suppl.1. – P. AB41.
298. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch / L. K. Oetjen, M. R. Mack, J. Feng [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cell.* – 2017. – Vol.171(1). – P. 217–228.
299. Serotonergic Markers in Atopic Dermatitis / A. Rasul, H. El-Nour, S. B. Lonne-Rahm[et al.]. – Текст : непосредственный // *Acta Derm Venereol.* – 2016. – Vol. 96(6). – P. 732–736.
300. Serum interleukin-9 levels are associated with clinical severity in children with atopic dermatitis / G. Ciprandi, M. De Amici, V. Giunta [et al.] // *Pediatr Dermatol.* – 2013. – Vol. 30. – P. 222–5.
301. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide // The Health Institute, New England Medical Center / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek. – Boston, Mass, 1993. – Текст : непосредственный .
302. Shirkavand, A. A Brief Review of Low-Level Light Therapy in Depression Disorder / A. Shirkavand, M. Akhavan Tavakoli, Z. Ebrahimpour. – Текст : непосредственный // *J Lasers Med Sci.* – 2023. – Vol.11(14). – P. 55.
303. Silverberg, J. I. Health care utilization, patient costs, and access to care in US adults with eczema: a population-based study / J. I. Silverberg. – Текст : непосредственный // *JAMA Dermatol.* – 2015. – Vol. 151. – P. 743–752.
304. Silverberg, J. I. The Role of Interleukins 4 and/or 13 in the Pathophysiology and treatment of atopic dermatitis / J. I. Silverberg, R. Kantor. – Текст : непосредственный // *Dermatol Clin.* – 2017. – Vol. 35(3). – P. 327–334.
305. Stress evaluation in adult patients with atopic dermatitis using salivary cortisol / M. Mizawa, M. Yamaguchi, C. Ueda [et al.]. – Текст : электронный

- // Biomed Res Int. – 2013.2013:138027. – doi: 10.1155/2013/138027. Epub 2013 Jul 23. PMID: 23971022; PMCID: PMC3736503.
306. Stress response, tachykinin, and cutaneous inflammation / I. Katayama, S. J. Bae, Y. Hamasaki [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. – 2001. – Vol. 6(1). – P. 81–86.
307. Stressful life events promote the manifestation of asthma and atopic disease / M. Kilpelainen, M. Koskenvuo, H. Helenius, E. O. Terho. – Текст : непосредственный // Clin Exp Allergy. – 2002. – Vol. 32. – P. 256–263.
308. Structure of the IL4 receptor and signal transduction mechanism of IL4 / K. Izuhara, G. Yang, A. Miyajima [et al.]. – Текст : непосредственный // Res Immunol. – 1993. – Vol.144. – P. 584–590.
309. Sulphurous medicinal waters increase somatostatin release: it is a possible mechanism of anti-inflammatory effect of balneotherapy in psoriasis / M. Boros, A. Kemeny, B. Sebok [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur J Integr Med. – 2013. – Vol. 5. – P. 109–18.
310. T-cell subsets in the skin and their role in inflammatory skin disorders / Inge Kortekaas Krohn, Joeri L Aerts, Karine Breckpot [et al.] // Allergy. – 2022. – Vol. 77(3). – P. 827–842.
311. Tanaka, T. Dental infection associated with nummular eczema as an overlooked focal infection / T. Tanaka, T. Sato, H. Yokozeki. – Текст : непосредственный // J. Dermatol. – 2009. – Vol. 36 (8). – P. 462 – 465.
312. Targeting IL-4 for the Treatment of Atopic Dermatitis / A. Chiricozzi, M. Maurelli, K. Peris, G. Girolomoni. – Текст : непосредственный // Immunotargets Ther. – 2020. – Vol. 9. –P.151–156.
313. T-cell subsets in the skin and their role in inflammatory skin disorders / [Inge Kortekaas Krohn](#), [Joeri L. Aerts](#), [Karine Breckpot](#) [et al.]. – Текст : непосредственный // Allergy. – 2022. – Vol. 77(3). – P. 827–842.
314. Tehranchinia, Z. Basal serum cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in patients with atopic dermatitis / Z. Tehranchinia, H. Rahimi,

- S. Lotfi. – Текст : непосредственный // *Dermatol Pract Concept*. – 2017. – Vol. 7(4). – P. 25–9.
315. Teraki, Y. Increased circulating skin-homing cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA)⁺ type 2 cytokine-producing cells, and decreased CLA⁺ type 1 cytokine-producing cells in atopic dermatitis / Y. Teraki, T. Hotta, T. Shiohara. – Текст : непосредственный // *Br J Dermatol*. – 2000. – Vol.143. – P. 373–378.
316. Th2 cytokine response in Major Depressive Disorder patients before treatment / L. Pavón, G. Sandoval-López, M. E. Hernández [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Neuroimmunology*. – 2006. – Vol.172. – P. 156–165.
317. Th2 cytokines act on S100/A11 to downregulate keratinocyte differentiation / M. D. Howell, H. R. Fairchild, B. E. Kim [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Invest Dermatol*. – 2008. – Vol.128. – P. 2248–2258.
318. The anxiety and depression disorder in adults with atopic dermatitis: experience of a dermatology hospital / N. M. Vinh, V. T. T. Trang, L. Dac, L. N. Thuy [et al.]. – Текст : непосредственный // *Dermatol Reports*. – 2022. – Vol.15(1). – P. 9524.
319. The association of depressive symptoms and medication adherence in asthma patients: The mediation effect of medication beliefs / R. Dong, S. Sun, Y. Sun [et al.]. – Текст : непосредственный // *Res Social Adm Pharm*. – 2024. – Vol. 20(3). – P. 335–344.
320. The direct and indirect costs of adult atopic dermatitis / J. Manjelievskaia, N. Boytsov, M. A. Brouillette [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Manag Care Spec Pharm*. – 2021. – Vol. 27(10). – P.1416–1425.
321. The effect of balneotherapy with natural mineral dissolved water on dry skin in atopic dermatitis: A phase IIa, nonrandomized, controlled study / Akihiko Uchiyama, Chisako Fujiwara, Yuta Inoue [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Cutan Immunol Allergy*. – 2021. – Vol. 00. –P. 1–7.

322. The efficacy and safety of IL-13 inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, D. Jing, J. Cheng [et al.]. – Текст : электронный // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 27(13) :923362. – doi: 10.3389/fimmu.2022.923362
323. The hidden sentinel of the skin: An overview on the role of interleukin-13 in atopic dermatitis / M. Napolitano, F. di Vico, A. Ruggiero [et al.]. – Текст : электронный // *Front. Med.* – 2023. – Vol.10:1165098. – doi: 10.3389/fmed.2023.1165098.
324. The Impact of Psoriasis and Atopic Dermatitis on Quality of Life: A Literature Research on Biomarkers / A. Balato, A. Zink, G. Babino [et al.]. – Текст : электронный // *Life.* – 2022. – Vol.12(12):2026. – Режим доступа : <https://doi.org/10.3390/life12122026>.
325. The impact of psychological and clinical factors on quality of life in individuals with atopic dermatitis / A. Wittkowski, A. Richards, H. L. Griffiths [et al.]. – Текст : непосредственный // *J. Psychosom. Res.* – 2004. – Vol. 57 (2). – P.195–200.
326. The Impact of Systemic Treatment of Atopic Dermatitis on Depressive Symptoms: A Prospective Clinical Cohort Study / L. U. Ivert, A. Svedbom, M. Lundqvist [et al.]. – Текст : электронный // *Acta Derm Venereol.* – 2022. – Vol.24;102:adv00801. – doi: 10.2340/actadv.v102.803.
327. The possible analgetic effect of the soft-laser irradiation on heat nociception in the eat tongue / S. Mezawa, K. Luata, K. Nuito, H. Kamoguwa. – Текст : непосредственный // *Arch. Oral. Biol.* – 1988. – Vol. 33, No 9. – P. 693–694.
328. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis / G. Yosipovitch, A. Goon, J. Wee [et al.]. – Текст : непосредственный // *Br J Dermatol.* – 2000. – Vol.143. – P. 969–973.
329. The principle of homeostasis in the hypothalamus-pituitary-adrenal system: new insight from positive feedback / A. Peters, M. Conrad, C. Hubold

- [et al.]. – Текст : непосредственный // *AJP: Regulatory, Integr Comp Physiol.* – 2007. – Vol.293(1). – P. R83–R98.
330. Thyssen, J. P. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis / J. P. Thyssen, S. Kezic. – Текст : непосредственный // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014. – Vol.134. – P. 792–799.
331. TLR2 and TLR4 gene polymorphisms and atopic dermatitis in Italian children: a multicenter study / C. Salpietro, L. Rigoli, M. Miraglia Del Giudice [et al.]. – Текст : непосредственный // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2011. – Vol. 24(Suppl). – P. 33–40.
332. TNF- α and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents / M. O. Danso, V. van Drongelen, A. Mulder [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Invest Dermatol.* – 2014. – Vol.134. – P. 1941–1950.
333. Tolerability of and Adherence to Topical Treatments in Atopic Dermatitis: A Narrative Review / H. L. Tier, E. A. Balogh, A. M. Bashyam [et al.]. – Текст : непосредственный // *Dermatol Ther (Heidelb).* – 2021. – Vol.11(2). – P. 415–431.
334. Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods / C. R. Charman, A. J. Venn, J. C. Ravenscroft, H. C. Williams. – Текст : непосредственный // *Br J Dermatol.* – 2013. – Vol.169(6). – P. 1326–1332.
335. TREATgermany study group. Itching in Atopic Dermatitis: Patient- and Physician-reported Outcomes in the German Atopic Dermatitis Registry TREATgermany / E. Weisshaar, P. Bentz, C. Apfelbacher [et al.]. – Текст : непосредственный // *Acta Derm Venereol.* – 2023. – Vol. 23. – P. 103.
336. Type 2 cytotoxic T lymphocytes modulate the activity of dendritic cells toward type 2 immune responses / G. Iezzi, A. Boni, E. Degl’Innocenti [et

- al.]. – Текст : непосредственный // *J Immunol.* – 2006. – Vol.177(4). – P. 2131–2137.
337. Understanding and Managing Atopic Dermatitis in Adult Patients / C. N. Ellis, A. J. Mancini, A. S. Paller [et al.]. – Текст : электронный // *Seminars in cutaneous medicine and surgery.* – 2012. – Vol. 31(3 SUPPL.), S18-S22. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1016/j.sder.2012.07.006>
338. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: the era of biologics and emerging therapeutic approaches / M. Moyle, F. Cevikbas, J. L. Harden, E. Guttman-Yassky. – Текст : непосредственный // *Exp Dermatol.* – 2019. – Vol. 28(7). – P. 756–768.
339. Valitutti, S. Effect of sulfurous (thermal) water on T lymphocyte proliferative response / S. Valitutti, F. Castellino, P. Musiani. – Текст : непосредственный // *Ann Allergy.* – 1990. – Vol.65. – P. 463–468.
340. Werfel, T. Classification, trigger factors and course of chronic hand eczema / T. Werfel. – Текст : непосредственный // *MMW Fortschr. Med.* – 2009. – Vol. 151 (19). – P. 31–34.
341. Which Way Do We Go? Complex Inter actionsin Atopic Dermatitis Pathogenesis / G. J. Patrick, N. K. Archer, L. S. Miller. – Текст : непосредственный // *J. Investig. Dermatol.* – 2020. – Vol. 396. – P. 345–360.
342. Wong, L. S. Inflammatory and Noninflammatory Itch: Implications in Pathophysiology-Directed Treatments / L. S. Wong, T. Wu, C. H. Lee. – Текст : электронный // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol.18(7). – pii: E1485. DOI: 10.3390/ijms18071485
343. Yarlagadda, A. The blood brain barrier and the role of cytokines in neuropsychiatry / A. Yarlagadda, E. Alfson, A. H. Clayton. – Текст : непосредственный // *Psychiatry (Edgmont).* – 2009. – Vol. 6(11). – P. 18–22.
344. Zalewski, A. Psychosocial Consequences of Hand Eczema-A Prospective Cross-Sectional Study / A. Zalewski, P. K. Krajewski, J. C.

Szepietowski. – Текст : непосредственный // J Clin Med. – 2023. – Vol. 12(17). – P. 5741.