

Городничев Павел Викторович

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ФОТОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
СРЕДНЕТЯЖЁЛЫМ И ТЯЖЁЛЫМ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ**

3.1.23 – Дерматовенерология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Жилова Марьянна Борисовна

Официальные оппоненты:

Шатохина Евгения Афанасьевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор.

Дрождина Марианна Борисовна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор.

Ведущее научное учреждение:

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 г. на заседании Диссертационного совета 21.1.007.01 при ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России по адресу: 107076, Москва, ул. Короленко, д.3, корп.6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

Автореферат разослан « _____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Карамова Арфеня Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В настоящее время проблема увеличения заболеваемости атопическим дерматитом и роста числа больных среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания является одной из наиболее актуальных в современной дерматологии. По данным Barbarot S (2018) на долю среднетяжелых и тяжелых форм приходится до 50% всех случаев заболевания (согласно шкале тяжести атопического дерматита, ориентированной на пациента) и их количество продолжает расти с каждым годом [Barbarot S. et al. 2018].

Известно, что в патогенезе атопического дерматита важную роль играет повреждение кожного барьера, которое в ряде случаев связано с мутациями или нарушением экспрессии гена филагтрина (*FLG*), кодирующего соответствующий структурный белок [Drislane C. et al. 2020]. Воспалительная реакция в коже больных атопическим дерматитом характеризуется повышением активности Th2-лимфоцитов, которые продуцируют целый ряд цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31), подавляющих экспрессию гена филагтрина, что ухудшает состояние защитного кожного барьера. Нарушение кожного барьера является существенным фактором патогенеза и коррелирует с тяжестью данного заболевания [Addor F.A. et al. 2012].

Одним из важных направлений в лечении среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита является применение методов фототерапии. К наиболее эффективным методам относятся узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с длиной волны 311 нм (УФВ-311 терапия) и ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1 терапия) с длиной волны 350-400 нм. [Garritsen F.M. et al. 2014]

Иммуносупрессивное действие УФВ-излучения на кожу определяется изменением продукции цитокинов, индукцией апоптоза Т-лимфоцитов, ингибированием антиген-презентирующей функции клеток Лангерганса [Krueger J.G. et al. 1995; Schade N. et al. 2005; Novák Z. et al. 2004]. Воздействие УФВ-излучения также приводит к увеличению синтеза филагтрина кератиноцитами и утолщению рогового слоя эпидермиса, что нормализует состояние защитного кожного барьера и способствует меньшему проникновению антигенов извне. Данный механизм реализуется при участии рецептора ароматических углеводородов (AhR). По данным ряда зарубежных исследований, восстановление экспрессии филагтрина под влиянием УФ-излучения происходит в результате образования из аминокислоты триптофана фотоокисленного продукта FICZ. Фотопродукт FICZ в цитоплазме кератиноцитов связывается с цитоплазматическим

рецептором ароматических углеводов (AhR) [Kiyomatsu-Oda M. et al. 2018; Furue M. et al. 2019]. Предполагается, что экспрессия гена *AHR* и его транслокатора (*ARNT*) имеет важное значение для поддержания гомеостаза кожного барьера при атопическом дерматите [Li Z. Z. et al. 2019].

В основе терапевтического эффекта УФА-1 терапии лежит активация специфических путей апоптоза Т-лимфоцитов, тучных клеток, клеток Лангерганса, а также ингибирование экспрессии Th2-лимфоцитов, продуцирующих IL-5, IL-13, IL-31 [Barros N. et al. 2021]. Однако, данных о влиянии УФА-1 диапазона на экспрессию гена рецептора ароматических углеводов (*AHR*), его ядерного транслокатора (*ARNT*) и гена филагтрина (*FLG*) в доступной литературе не найдено.

Одним из факторов достижения клинического эффекта при проведении фототерапии является оптимальный режим дозирования. Несмотря на большой опыт использования методов УФВ-311 и УФА-1 в клинической практике при атопическом дерматите, в настоящее время данные литературы по режимам дозирования фрагментарны и в Российской популяции не определены [Горячева Т. А. и др. 2009; Авдиенко И. Н. и др. 2009; Бакулев А.Л. и др. 2010].

Актуальность проблемы совершенствования терапевтической стратегии среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита с применением методов фототерапии обуславливает необходимость разработки оптимизированного протокола к их назначению и дозированию с оценкой вклада молекулярно-генетических факторов в патогенез заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Результаты ранее проведённых исследований не позволяют определить стандартизированные подходы к назначению и дозированию методов фототерапии при атопическом дерматите.

Так, Европейской академией дерматовенерологии (EADV) рекомендовано использование УФВ-311 и средних доз УФА-1 терапии для лечения атопического дерматита у взрослых пациентов, без уточнения протоколов дозирования [Wollenberg A. et al. 2018]. Ряд медицинских сообществ различных стран мира стран рекомендует использовать дозы и режимы УФВ-311 терапии при атопическом дерматите в соответствии со схемами, предложенными Американской Академией дерматологии для лечения псориаза [Patrizi A. et al. 2015]. Предлагается использовать начальную дозу УФВ-311 облучения в зависимости от фототипа кожи по Т.Фитцпатрику (130-400 мДж/см²) или в зависимости от минимальной эритемной дозы (МЭД) - 50% МЭД с последующим увеличением дозы на 15-65 мДж/см² или $\leq 10\%$ от исходного МЭД, режим 3-5 раз в

неделю, курс до 20 процедур. По данным ряда исследований УФА-1 терапия при atopическом дерматите применяется преимущественно с использованием средних (40-70 Дж/см² и высоких доз (70-100 Дж/см²) [Wollenberg A. et al. 2018; Tzaneva S. et al. 2001]. Данные об эффективности низких доз УФА-1 противоречивы [Pitney T.A. et al. 2020; Velasco-Amador J.P. et al. 2023].

Российскими авторами также были предложены схемы дозирования и режимы проведения процедур при atopическом дерматите. Так, Т.А. Горячевой было предложено проведение длительных курсов УФВ-311 терапии (19-37 процедур) с начальной дозой 0,05-0,1 Дж/см² и увеличением на 0,05-0,1 Дж/см² [Горячева Т. А. и др. 2009].

В исследовании И.Н. Авдиенко рекомендован курс лечения низкими (5-20 Дж/см²) и средними дозами УФА-1 терапии (40 Дж/см²), состоящий из 15-30 процедур с начальной дозой 5-10 Дж/см² и режимом увеличения на 5-10 Дж/см² [Авдиенко И. Н. и др. 2009].

А.Н. Платоновой был предложен дифференцированный подход к назначению УФВ-311 и УФА-1 терапии, однако в исследование были включены только пациенты детского возраста. Начальная доза УФВ-311 у детей составила 0,01-0,05 Дж/см², с увеличением дозы на 0,05 Дж/см² каждую последующую процедуру. УФА-1 терапия назначалась в начальной дозе 1,0-3,0 Дж/см², с шагом увеличения дозы на 1,0-2,0 Дж/см² [Бакулев А.Л. и др. 2010].

Ввиду различия в протоколах фототерапии и отсутствия стандартизованных алгоритмов, назначение методов фототерапии и определение параметров дозирования при atopическом дерматите проводится эмпирически и основано на клинической практике отдельных специалистов.

Комплексных исследований по определению экспрессии гена рецептора ароматических углеводов (*AHR*), ядерного транслокатора его рецептора (*ARNT*) и гена филагтрина (*FLG*) при atopическом дерматите ранее не проводилось. Функциональные характеристики белка филагтрина зависят от генетических полиморфизмов гена *FLG*. Тем самым, полиморфизмы гена *FLG* могут влиять на состояние защитного кожного барьера и способность УФ-излучения его восстанавливать.

Учитывая вышесказанное, представляется актуальным проведение исследования, направленного на разработку оптимизированных режимов дозирования методов фототерапии, а также изучение полиморфизмов гена филагтрина *FLG*, экспрессии гена рецептора ароматических углеводов *AHR*, его ядерного транслокатора *ARNT* и гена филагтрина *FLG*, как возможных патогенетических факторов тяжести течения заболевания и эффективности фототерапии.

Цель исследования

Оптимизировать режимы дозирования методов фототерапии (УФВ-311 и УФА-1) у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами атопического дерматита и определить значение сигнального пути рецептора ароматических углеводов в механизме действия методов фототерапии.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность УФА-1 терапии при применении низких (10-20 Дж/см²) и средних доз (>20-40 Дж/см²) у пациентов среднетяжелыми и тяжелыми формами атопического дерматита.
2. Оценить эффективность и безопасность УФВ-311 терапии при применении разных параметров дозирования (в зависимости от фототипа кожи; на основании определения МЭД) у пациентов среднетяжелыми и тяжелыми формами атопического дерматита.
3. Изучить частоту встречаемости полиморфизмов гена филаггрина *FLG*, определить экспрессию гена рецептора ароматических углеводов (*AHR*), его ядерного транслокатора (*ARNT*) и гена филаггрина (*FLG*) у больных атопическим дерматитом до и после фототерапии.
4. Провести корреляционный анализ полиморфизмов гена филаггрина *FLG*, экспрессии гена рецептора ароматических углеводов (*AHR*), его ядерного транслокатора (*ARNT*) и гена филаггрина (*FLG*) с тяжестью заболевания и эффективностью терапии.
5. Разработать оптимизированный протокол назначения и дозирования методов УФВ-311 и УФА-1 терапии у пациентов среднетяжелыми и тяжелыми формами атопического дерматита.

Научная новизна

Впервые определена экспрессия генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* у здоровых добровольцев и проведено сравнение с экспрессией исследуемых генов пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым атопическим дерматитом.

Установлено достоверно значимое снижение экспрессии гена *ARNT* в коже пациентов с атопическим дерматитом среднетяжёлой и тяжёлой степени по сравнению с контрольной группой (здоровые добровольцы) в 1,7 раза ($p < 0,05$). Также отмечена тенденция к снижению экспрессии генов *AHR* и *FLG* в 1,2, и 1,4 раза соответственно в группе пациентов с атопическим дерматитом по сравнению с контрольной группой.

Впервые изучено влияние различных спектров ультрафиолетового облучения на экспрессию генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* у пациентов с атопическим дерматитом. Показано, что проведение фототерапии влияет на уровень экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* в коже пациентов с атопическим дерматитом:

1. Проведение узкополосной фототерапии статистически значимо повлияло на повышение экспрессии *AHR*, *ARNT* и *FLG*: экспрессия гена *AHR* повысилась в 1,4 раза ($p<0,05$), гена *ARNT* в 1,5 раза ($p<0,05$), а гена *FLG* – в 1,6 раз ($p<0,001$).

2. УФА-1 терапия способствовала статистически значимому повышению экспрессии генов *AHR* и *ARNT* в 1,7 раз и 1,2 раза ($p<0,05$) соответственно ($p<0,05$).

3. Установлено отсутствие значимого влияния УФА-1 терапии на экспрессию гена *FLG* у пациентов среднетяжёлым и тяжёлым атопическим дерматитом.

Практическая значимость исследования

Эффективность узкополосной фототерапии оказалась более выражена у пациентов, начальная доза облучения которых рассчитывалась на основании определения МЭД и составила в среднем $0,26\pm0,05\text{Дж/см}^2$ по сравнению с подгруппой пациентов, начальная доза облучения в которой определялась на основании фототипа кожи и составила в среднем $0,13\pm0,05\text{Дж/см}^2$.

В соответствии с приказом Минздрава России от 28.02.2019 г. №103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» подготовлены предложения по актуализации действующих клинических рекомендаций «Атопический дерматит» в разделе лечение, при плановом пересмотре в 2027 году.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование. Использовались клинические, лабораторные и статистические методы. Объект исследования – больные среднетяжёлым и тяжёлым атопическим дерматитом, предмет – образцы кожи из очагов поражения больных атопическим дерматитом, кровь больных атопическим дерматитом. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол заседания №1 от 29 января 2021 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. Эффективность УФА-1 терапии при применении низких (10-20 Дж/см²) и средних доз (>20 Дж/см²) у пациентов среднетяжелыми и тяжелыми формами атопического дерматита сопоставима, при большей безопасности и лучшей переносимости применения низких доз УФА-1 терапии.

2. Назначение УФВ-311 терапии с начальной дозой облучения 0,2–0,3 Дж/см², рассчитанной на основании определения МЭД, показало более высокую эффективность и скорость достижения эффекта по сравнению с курсом, где дозу определяли по фототипу кожи (0,05–0,1 Дж/см²). Преимущество было значимым как после 20 процедур, так и по более раннему ответу - статистически значимые различия отмечались уже после 8-й процедуры.

3. Выявлено достоверно значимое снижение экспрессии гена *ARNT* в группе пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым атопическим дерматитом по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев в 1,7 раза ($p<0,05$) и отмечена тенденция к снижению экспрессии генов *AHR* и *FLG* в 1,2 и 1,4 раза соответственно.

Под влиянием узкополосной фототерапии в очагах поражения у пациентов с атопическим дерматитом происходит увеличение экспрессии гена *AHR* в 1,4 раза ($p<0,05$), гена *ARNT* в 1,5 раза ($p<0,05$), а гена *FLG* – в 1,6 раз ($p<0,001$). Проведение УФА-1 терапии пациентам с атопическим дерматитом сопровождается статистически значимым повышением экспрессии генов *AHR* и *ARNT* в 1,7 раз ($p<0,05$) и 1,2 раза ($p<0,05$) соответственно.

4. Носительство нулевых мутаций гена *FLG* влияет на эффективность узкополосной фототерапии больных атопическим дерматитом. У пациентов, не являющихся носителями нулевых мутаций гена *FLG*, эффективность фототерапии была выше, чем в группе с нулевыми мутациями гена *FLG*. После курса фототерапии отмечалось достоверно значимое уменьшение индексов EASI и SCORAD ($p<0,05$) у пациентов, не являющихся носителями нулевых мутаций гена *FLG*, тогда как в группе носителей нулевых мутаций гена *FLG*, динамика снижения индексов EASI и SCORAD не была статистически значимой ($p>0,05$).

У пациентов, достигших выраженного терапевтического ответа (SCORAD50):

- выявлена умеренная отрицательная корреляция между экспрессией *FLG* и клиническими индексами EASI и SCORAD после курса УФВ-311 терапии у пациентов с исходно среднетяжёлым атопическим дерматитом.

- установлена положительная корреляция между компонентами сигнального пути AhR (AHR-ARNT) после курса УФА-1 терапии при исходно среднетяжёлом течении atopического дерматита и после курса УФВ-311 терапии независимо от исходной тяжести заболевания.

5. Оптимизированы протоколы назначения УФВ-311 и УФА-1 терапии у пациентов среднетяжелыми и тяжелыми формами atopического дерматита со II и III фототипом кожи.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность данных, полученных в ходе исследования, и обоснованность выводов базируется на использовании современных методов статистического анализа с помощью программного пакета RStatistical Software for MacOS (версия 1.3.1056) и статистического пакета Statistica 13.0 (Statsoft, Inc., США).

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на XXII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (23 сентября 2022 г., г. Москва), VII Конференции дерматовенерологов и косметологов Северо-Кавказского федерального округа (07 апреля 2023 г., г. Владикавказ), XXIII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (20 сентября 2023 г., г. Москва), XXIV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (19 сентября 2024 г., г. Москва), XXV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (18-19 сентября 2025 г., г. Москва).

Диссертационная работа апробирована на научно-практической конференции ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России 17 марта 2026 года, протокол №2.

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора А.Г.Ге, ГБУЗ «Владимирский областной клинический кожно-венерологический диспансер» и в учебный процесс в системе дополнительного послевузовского образования по дерматовенерологии и косметологии в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, в учебный процесс подготовки ординаторов по специальности «дерматовенерология» на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором сформулирована цель, определены основные задачи диссертационной работы, проведено планирование и организация исследований по всем разделам диссертации. Автором проведен анализ российских и зарубежных источников литературы по теме исследования, по результатам которого подготовлен аналитический обзор.

Автором самостоятельно проведен набор пациентов среднетяжёлым и тяжёлым atopическим дерматитом, осуществлялось их клиническое обследование и лечение. Проведен анализ, интерпретация и статистическая обработка полученных результатов на всех этапах исследования; сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы, а также написан текст диссертации. Полученные данные использованы для публикаций статей и тезисов.

Публикации

Результаты диссертационной работы отражены в 5 научных статьях, опубликованных в научных журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, все в журналах, индексируемых в Web of Science и SCOPUS.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация «Оптимизация методов фототерапии у больных среднетяжёлым и тяжёлым atopическим дерматитом» соответствует паспорту специальности 3.1.23 Дерматовенерология.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения и 3 глав, представляющих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 5 российских и 197 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 34 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

На базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» министерства здравоохранения Российской Федерации проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование в период 2021-2025 гг.

Характеристика пациентов и групп терапии

В исследование включены 85 пациентов старше 18 лет со среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом и II или III фототипом кожи. В зависимости от метода фототерапии все больные были разделены на 2 группы.

Группа I – больные, получающие УФВ-311 терапию, разделённые на 2 подгруппы. В первой подгруппе определение начальной дозы УФВ-311 терапии осуществлялось на основании фототипа кожи: при II фототипе начальная доза облучения составляла 0,05–0,10 Дж/см² с последующим повышением в зависимости от переносимости на 0,03–0,05 Дж/см² каждые 1-2 процедуры, при III фототипе начальная доза облучения составляла 0,10–0,15 Дж/см² с последующим повышением в зависимости от переносимости на 0,05–0,1 Дж/см² каждые 1-2 процедуры. Во второй подгруппе начальную дозу определяли на основании оценки индивидуальной фоточувствительности кожи к ультрафиолетовому облучению путем определения минимальной эритемной дозы (МЭД). Терапию начинали с дозы в 50% от МЭД и повышали на 10–20% от предыдущей каждые 1–2 процедуры. Процедуры в обеих подгруппах проводились 4 раза в неделю.

Группа II – больные, получающие УФА-1 терапию, разделённые на 2 подгруппы: пациенты, получающие низкие дозы УФА-1 терапии (в среднем 10–20 Дж/см² на 1 процедуру), начальная доза облучения составляла 1,0–5,0 Дж/см² с последующим повышением дозы облучения на 1,0–5,0 Дж/см² каждые 1–2 процедуры до максимально установленной и пациенты, получающие средние дозы УФА-1 терапии (в среднем >20–40 Дж/см² на 1 процедуру), начальная доза облучения составляла 5,0–10 Дж/см² с последующим повышением на 5,0–10 Дж/см² каждые 1–2 процедуры до максимально установленной. В обеих подгруппах при достижении максимальной дозы облучения она оставалась постоянной, процедуры проводились 5 раз в неделю.

Курс терапии во всех подгруппах составлял 20 процедур. Пациентам разрешалась следующая сопутствующая терапия: антигистаминные средства системного действия, наружно – глюкокортикостероидные препараты, эмоленты.

Оценка тяжести поражения кожи и эффективности проведенной терапии

Для оценки степени тяжести атопического дерматита у пациентов использовались индексы и шкалы: SCORAD (SCORe of Atopic Dermatitis) и EASI (Eczema Area and Severity Index). Оценка эффективности проводимого лечения осуществлялась каждые 4 процедуры для пациентов группы УФВ-311 терапии и каждые 5 процедур для пациентов группы УФА-1 терапии, а также по завершении курса терапии (20 процедур) в обеих группах, основываясь на динамике индексов SCORAD и EASI.

В процессе фототерапии оценивалась частота и выраженность нежелательных

явлений, в частности развитие фотодерматита, усиление эритемы, зуд, чувство жара и жжение кожи.

Конечными точками эффективности терапии атопического дерматита были выбраны достижение SCORAD50 (снижение индекса SCORAD не менее чем на 50% от исходного уровня) и EASI75 (снижение индекса EASI не менее чем на 75%).

Определение нулевых мутаций гена филаггрина методом минисеквенирования

Определение полиморфизмов гена филаггрина проводилось в образцах крови пациентов методом минисеквенирования. Геномную ДНК выделяли из клеточной биомассы с использованием набора «QIAamp genomic DNA mini kit» (QIAGEN; Германия) согласно инструкции производителя. Концентрацию и чистоту полученной геномной ДНК анализировали на спектрофотометре NanoVue 2000 (GeneralElectric; Франция). Определение нулевых мутаций гена *FLG* осуществляли последовательным проведением двух этапов ПЦР в мультиплексном формате с промежуточной очисткой и последующим определением однонуклеотидных полиморфизмов после разделения в капилляре генетического анализатора 3130 Genetic Analyzer, согласно инструкции производителя набора SNaPshot (Applied Biosystems; США).

Определение экспрессии генов филаггрина, рецептора ароматических углеводов и его ядерного транслокатора методом ПЦР в реальном времени

Изменение экспрессии генов в биообразцах кожи оценивали по изменению уровня мРНК. В качестве референсных генов был использован ген домашнего хозяйства GAPDH (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа), обладающий константной экспрессией в различных тканях. Исследование проводили на приборе QuantStudio5 Real-Time PCR Systems (Thermo Fisher Scientific, США) в 96-луночных оптических планшетах MicroAmp (ThermoFisher Scientific, США) с использованием линейных разрушаемых проб TaqMan, меченых флуорофором и гасителем флуоресценции (ThermoFisher Scientific, США). Флуоресцентный сигнал детектировали на программном обеспечении *Quant Studio Design & Analysis Software (TFS)*.

Статистические методы

Для анализа признаков в динамике (парных сравнений связанных групп) использовался ранговый знаковый тест Вилкоксона. Сравнение несвязанных групп по количественным признакам проводилось с применением теста Манна-Уитни, по качественным признакам – теста Хи-квадрат. Оценка корреляционных связей выполнялась на основе коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При проверке гипотез различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ и

визуализация полученных данных проводилась с помощью программного пакета RStatistical Software for MacOS (версия 1.3.1056) и статистического пакета Statistica 13.0 (Statsoft, Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка эффективности и безопасности терапии больных атопическим дерматитом методом общей узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии (УФВ-311)

Полный запланированный курс фототерапии УФВ-311 завершили 40 пациентов, среди них было 19 женщин и 21 мужчина в возрасте от 18 до 49 лет, средний возраст составил $28,5 \pm 7,0$ лет. У 25 пациентов был диагностирован среднетяжёлый атопический дерматит, тяжёлый атопический дерматит был установлен у 15 пациентов. Значение индекса SCORAD варьировало в пределах от 25,3 до 67,5 баллов, составляя в среднем $45,8 \pm 9,0$ баллов. Значение индекса EASI у пациентов перед началом терапии составляло от 7,2 до 38,6 баллов, в среднем – $14,4 \pm 5,2$ баллов. Все пациенты были сформированы в 2 подгруппы по 20 человек, в зависимости от способа определения начальной дозы облучения (Таблица 1).

Таблица 1 – Исходные характеристики пациентов в подгруппах с учётом метода определения начальной дозы УФВ-311 терапии.

Характеристика групп пациентов	Все пациенты (N=40)	На основании фототипа (N=20)	На основании определения МЭД (N=20)
Мужчины, n (%)	21 (52,5)	9 (45,0)	12 (60,0)
Женщины, n (%)	19 (47,5)	11 (55,0)	8 (40,0)
Средний возраст, лет	$28,5 \pm 7,0$	$27,1 \pm 6,6$	$29,8 \pm 7,4$
Средняя продолжительность болезни, лет	$24,3 \pm 8,3$	$22,1 \pm 6,8$	$26,5 \pm 9,1$
Фототип кожи:			
II фототип, n (%)	24 (60,0)	14 (70,0)	10 (50,0)
III фототип, n (%)	16 (40,0)	6 (30,0)	10 (50,0)
Индексы тяжести заболевания:			
SCORAD	$45,8 \pm 9,0$	$45,1 \pm 8,1$	$46,4 \pm 10,2$
EASI	$14,4 \pm 5,2$	$12,6 \pm 4,0$	$16,2 \pm 7,0$

Статистически значимое уменьшение значений индексов EASI и SCORAD по сравнению с исходными отмечалось в обеих подгруппах уже после 4 процедур терапии ($p < 0,05$) (Рисунок 1). По завершении 20 процедур терапии в общей группе значение индекса SCORAD уменьшилось на $50,9 \pm 23,5\%$, значение индекса EASI - на $70,5 \pm 24,0\%$.

Выявлено статистически значимое уменьшение значения индекса SCORAD (в среднем на 53,3%) и EASI (на 73,1%) после окончания курса УФВ-311 терапии в подгруппе пациентов, начальная доза облучения в которой рассчитывалась на основании определения МЭД, по сравнению подгруппой пациентов, начальная доза облучения в

которой определялась на основании фототипа кожи, в которой значение SCORAD уменьшилось в среднем на 37,2%, EASI на 58,4% ($p<0,05$) (Рисунок 1).

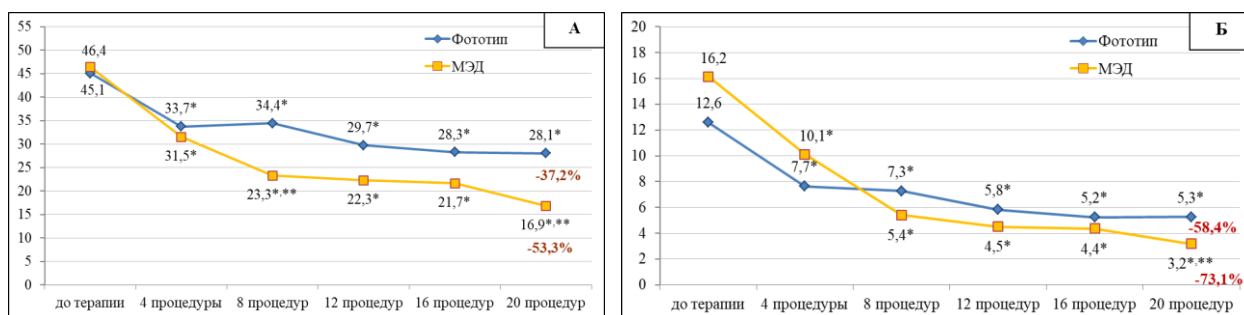


Рисунок 1. Динамика индексов SCORAD (А) и EASI (Б) у пациентов с атопическим дерматитом в процессе курса УФВ-311 терапии, в зависимости от способа определения начальной дозы облучения (n=40).

После окончания курса терапии была продемонстрирована статистическая значимость по достижению значений EASI75 и SCORAD50 в подгруппе пациентов, начальная доза облучения в которой рассчитывалась на основании определения МЭД, по сравнению с подгруппой пациентов, начальная доза облучения в которой определялась на основании фототипа кожи. Значения индекса SCORAD50 в вышеуказанных подгруппах составили 65,0% и 35,0%, EASI75 – 75,0% и 35,0% соответственно ($p<0,05$) (Рисунок 2).

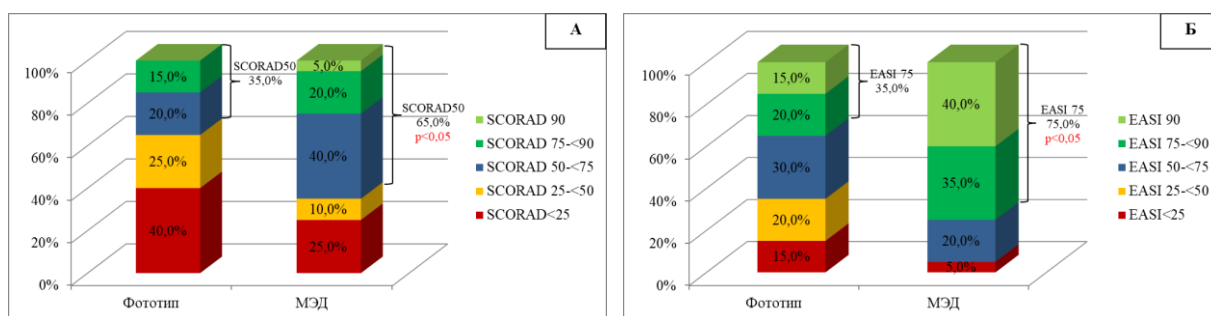


Рисунок 2. Распределение пациентов по степени достижения эффекта с использованием индексов SCORAD (А) и EASI (Б) после окончания курса терапии УФВ-311 в подгруппах в зависимости от способа определения начальной дозы облучения (n=40, %).

Статистически значимые различия по достижению значений SCORAD50 и EASI75 между подгруппами пациентов отмечались уже после 8-й процедуры фототерапии: 50% пациентов, начальная доза облучения в которой рассчитывалась на основании определения МЭД, достигли значения индекса SCORAD50 и 35% пациентов достигли значения индекса EASI75 ($p<0,05$) (Рисунок 3).

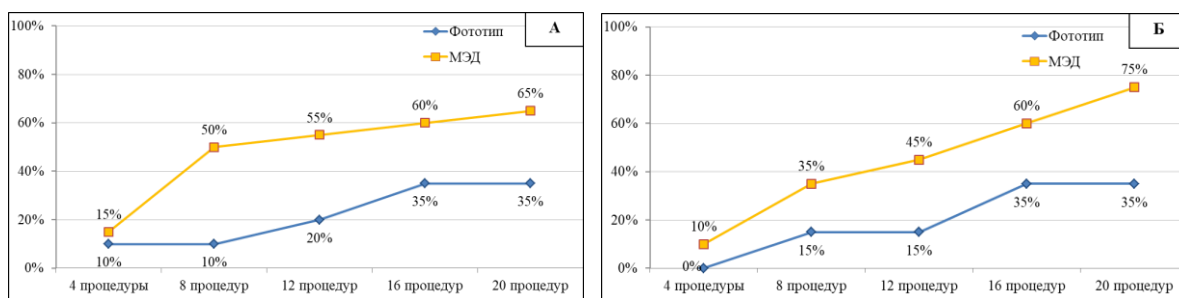


Рисунок 3. Динамика числа пациентов по степени достижения эффекта по индексам SCORAD50 (А) и EASI75 (Б) на фоне терапии УФВ-311 в подгруппах в зависимости от способа определения начальной дозы облучения (n=40, %)

Таким образом, эффективность узкополосной фототерапии оказалась более выражена у пациентов, начальная доза облучения у которых рассчитывалась на основании определения МЭД по сравнению подгруппой пациентов, начальная доза облучения в которой определялась на основании фототипа кожи.

Во время курса узкополосной фототерапии у 17 (42,5%) пациентов было отмечено развитие эритемы, разрешившейся через 24-48 часов и не потребовавшей отмены терапии. У 8 (20,0%) пациентов в процессе лечения было зарегистрировано кратковременное обострение атопического дерматита, причинами развития которого были погрешности в диете, стресс и контакт с лакокрасочными материалами.

Оценка эффективности и безопасности терапии больных атопическим дерматитом методом общей дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии (УФА-1)

Курс общей ультрафиолетовой терапии дальнего длинноволнового диапазона был проведено 45 пациентам с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести. Среди них было 23 женщины и 22 мужчины в возрасте от 18 до 68 лет, средний возраст составил $32,4 \pm 10,0$ лет. У 26 пациентов был диагностирован атопический дерматит средней тяжести, тяжелый атопический дерматит – у 19 пациентов. Значение индекса EASI перед началом терапии находившихся под нашим наблюдением пациентов составляло от 7,1 до 43,6 баллов, в среднем – $20,5 \pm 7,5$ баллов. Значение индекса SCORAD варьировало в пределах от 27,7 до 77,1 баллов, составляя в среднем $51,2 \pm 8,8$ баллов (Таблица 2).

Таблица 2 – Исходные характеристики пациентов в подгруппах с учётом полученной дозы УФА-1 облучения (n=45).

Характеристика групп пациентов	Все пациенты (N=45)	Низкие дозы (N=25)	Средние дозы (N=20)
Мужчины, n (%)	22 (48,9)	15 (60,0)	7 (35,0)
Женщины, n (%)	23 (51,1)	10 (40,0)	13 (65,0)
Средний возраст, лет	$32,4 \pm 10,0$	$35,2 \pm 10,7$	$28,8 \pm 8,2$
Средняя продолжительность	$30,2 \pm 11,0$	$32,8 \pm 12,2$	$26,9 \pm 8,7$

болезни, лет			
Фототип кожи:			
II фототип, n (%)	13 (28,9)	9 (36,0)	4 (20,0)
III фототип, n (%)	32 (71,1)	16 (64,0)	16 (80,0)
Индексы тяжести заболевания:			
SCORAD	51,2±8,8	50,7±10,1	51,8±7,4
EASI	20,5±7,5	21,2±8,8	19,7±5,8

Уменьшение значений индексов EASI и SCORAD по сравнению с исходными было статистически значимым в обеих подгруппах уже после 5 процедур терапии ($p < 0,05$). К окончанию курса УФА-1 терапии в общей группе значение индекса SCORAD уменьшилось на $55,7 \pm 15,9\%$, значение индекса EASI - на $74,5 \pm 16,1\%$.

Не было выявлено статистической значимости в снижении значений индексов SCORAD и EASI после завершения курса УФА-1 терапии между подгруппами пациентов, получивших средние и низкие дозы облучения ($p > 0,05$) (Рисунок 4).

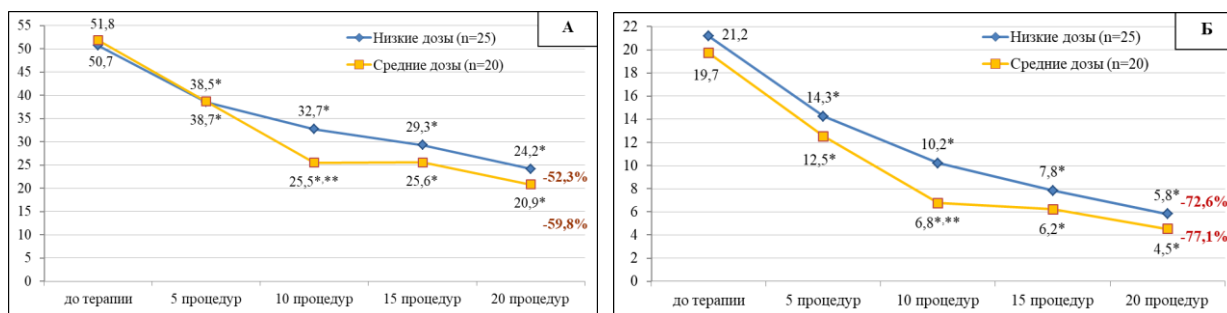


Рисунок 4. Динамика индексов SCORAD (А) и EASI (Б) у пациентов с атопическим дерматитом в процессе курса УФА-1 терапии, в зависимости от величины полученной средней дозы облучения (n=45)

Статистической значимости по достижению значений EASI75 и SCORAD50 между данными подгруппами также выявлено не было ($p > 0,05$) (Рисунок 5).

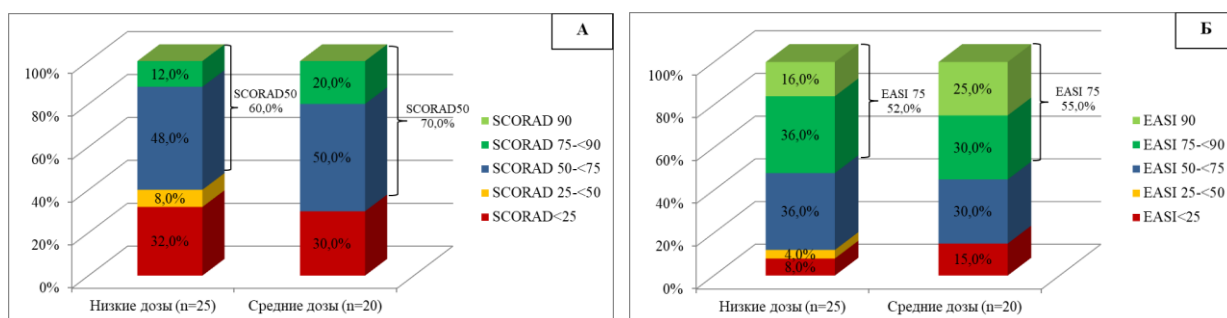


Рисунок 5. Распределение пациентов по степени достижения эффекта с использованием индексов SCORAD (А) и EASI (Б) после окончания курса УФА-1 терапии с учётом величины полученной средней дозы облучения (n=45, %)

В ходе исследования был проведён анализ частоты нежелательных явлений (НЯ), возникавших у пациентов с атопическим дерматитом при проведении УФА-1 терапии низкими (n=25) и средними (n=20) дозами (Таблица 3).

Таблица 3 – Частота развития нежелательных явлений у пациентов, получавших низкие и средние дозы УФА-1 терапии.

Нежелательное явление	Низкие дозы УФА-1 (n=25)	Средние дозы УФА-1 (n=20)	RR	95% ДИ	p
Зуд	12 (48%)	13 (60%)	1,35	0,80-2,28	0,367
лёгкий	7 (28%)	3 (15%)	0,54	0,16-1,81	0,473
умеренный	5 (20%)	10 (45%)	2,50	1,02-6,14	0,056
Чувство жара, жжения кожи	1 (4%)	9 (45%)	11,25	1,55-81,53	0,002
НЯ, потребовавшие коррекции дозы	5 (20%)	13 (65%)	3,25	1,39-7,57	0,006

Примечание: RR – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; p – точный критерий Фишера.

Дополнительно был проведён анализ величины дозы процедуры, на которой возникали нежелательные явления, потребовавшие коррекции дозы облучения. Установлено, что большинство таких реакций возникало при применении УФА-1 терапии в дозе 20–40 Дж/см² – 15 (83,3%) случаев, тогда как на дозах менее 20 Дж/см² они наблюдались в 3 (16,7%) случаях. Различие было статистически значимым (p=0,015).

Таким образом, можно констатировать, что статистически значимые различия в выраженности терапевтического эффекта УФА-1 терапии в зависимости величины полученной средней дозы облучения отсутствовали, однако применение средних доз УФА-1 терапии достоверно ассоциировано с более высокой частотой отдельных нежелательных явлений, таких как плохая переносимость процедуры (чувство жара, жжения кожи). При этом нежелательные явления, требующие коррекции дозы облучения, преимущественно возникали на процедурах с дозой 20-40 Дж/см².

Результаты молекулярно-генетических исследований экспрессии генов рецептора ароматических углеводов *AHR*, ядерного транслокатора рецептора ароматических углеводов *ARNT* и филагтрина *FLG*

Было проведено исследование экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* у 76 пациентов с диагнозом атопический дерматит. Из них УФА-1 терапия проведена 39 пациентам, узкополосная фототерапия – 37 пациентам. Для проведения исследований использовались биоптаты кожи, полученные до лечения и после 20-ой процедуры фототерапии. Контрольная группа состояла из 14 здоровых добровольцев.

При сравнении уровней экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* у пациентов (n=76) перед началом терапии со значениями, выявленными в контрольной группе (n=14), статистически значимые различия обнаружены только для гена *ARNT*, экспрессия которого была снижена в 1,7 раз (p<0,05). Наблюдалась также тенденция к снижению уровней экспрессии генов *AHR* и *FLG* в 1,2 и 1,4 раза соответственно (p>0,05) (Таблица 4).

Таблица 4 – Результаты сравнения уровней экспрессии генов в контрольной группе и у больных атопическим дерматитом до и после фототерапии.

Гены	Контрольная группа (n = 14)	Больные атопическим дерматитом	
		До фототерапии (n = 76)	После фототерапии (n = 76)
	m ($\pm$ SD)	Me (Q1 – Q3)	Me (Q1 – Q3)
<i>AHR</i>	1,103 ($\pm$ 0,442)	0,882 (0,642 – 1,170)	1,280 (0,851 – 1,800)**
<i>ARNT</i>	1,201 ($\pm$ 0,702)	0,692 (0,519 – 0,925)*	0,928 (0,669 – 1,430)**
<i>FLG</i>	1,370 ($\pm$ 0,981)	0,995 (0,686 – 1,490)	1,610 (0,880 – 2,270)**

Примечание: m – среднее значение, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартили.

* – статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой;

** – статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении со значениями до фототерапии.

В подгруппе больных после курса УВБ-311 терапии (n=37), обнаружено статистически значимое увеличение уровня экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG*, экспрессия которых повысилась в 1,4 раза ($p < 0,05$), в 1,5 раза ($p < 0,05$) и в 1,6 раз ($p < 0,001$) соответственно. В подгруппе больных, которым был проведен курс УФА-1 терапии (n=39), статистически значимо отмечено повышение уровня экспрессии только генов *AHR* и *ARNT*. Экспрессия гена *AHR* повысилась в 1,7 раз ($p < 0,05$), гена *ARNT* – в 1,2 раза ($p < 0,05$). Однако статистически значимого повышения уровня экспрессии гена *FLG* в коже больных атопическим дерматитом после курса УФА-1 терапии выявлено не было ($p > 0,05$) (Рисунок 6).

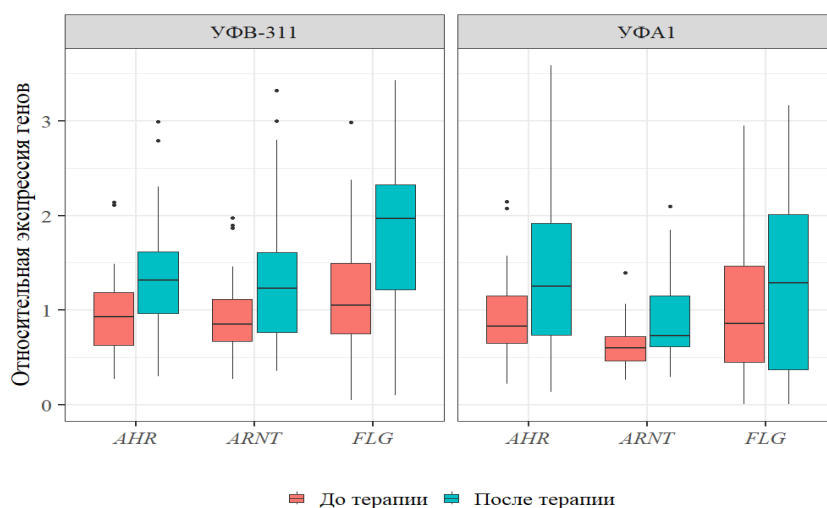


Рисунок 6 – Изменение уровней экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* у больных атопическим дерматитом под влиянием УВБ-311 и УФА-1 терапии

После проведенного лечения, как методом узкополосной фототерапии, так и методом УФА-1 терапии статистически значимых отличий уровней экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* в коже больных атопическим дерматитом от контрольной группы выявлено не было.

Результаты анализа ассоциаций полиморфизмов гена *FLG* с эффективностью УФВ-311 и УФА-1 терапии

Нулевые мутации гена *FLG* выявлены у 9 (10,6%) пациентов с атопическим дерматитом. Среди пациентов, являвшихся носителями нулевых мутаций гена *FLG*, 5 пациентов получили курс УФА-1 терапии, 4 пациента – курс УФВ-311 терапии.

Анализ ассоциаций полиморфизмов гена *FLG* с эффективностью УФВ-311 и УФА-1 терапии выявил статистически значимые изменения только в группе УФВ-311 терапии. У больных атопическим дерматитом, у которых нулевые мутации отсутствовали, значение EASI достоверно уменьшилось за время курса узкополосной фототерапии с $14,5 \pm 7,4$ до $3,8 \pm 3,7$ баллов ($p < 0,05$), тогда как у носителей нулевых мутаций гена *FLG* уменьшение значения EASI с $13,2 \pm 3,8$ до $7,1 \pm 4,9$ не было статистически значимым ($p > 0,05$). Значение SCORAD в процессе узкополосной фототерапии также достоверно уменьшилось только у пациентов, не являющихся носителями нулевых мутаций гена *FLG* – с $45,4 \pm 12,0$ до $21,6 \pm 12,4$ баллов ($p < 0,05$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Динамика индексов EASI и SCORAD у больных атопическим дерматитом, получавших узкополосную фототерапию, с учетом наличия нулевых мутаций гена *FLG*.

	EASI			SCORAD		
	До терапии	После терапии	Динамика, %	До терапии	После терапии	Динамика, %
Носители нулевых мутаций (n=4)	13,2±3,8	7,1±4,9	-40,0±53,5	46,8±3,2	32,2±7,1	-30,7±17,8
Пациенты без нулевых мутаций (n=36)	14,5±7,4	3,8±3,7*	-72,0±26,5	45,4±12,0	21,6±12,4*	-49,8±30,2

Примечание: * – статистически значимые различия индексов EASI и SCORAD по сравнению с исходными значениями

Результаты анализа ассоциаций уровня экспрессии генов *AHR*, *ARNT* и *FLG* с эффективностью УФВ-311 и УФА-1 терапии

Было продемонстрировано, что положительное корреляционное взаимодействие между компонентами сигнального пути AhR (*AHR-ARNT*) отмечается у пациентов как после проведения курса УФВ-311 терапии ($r=0,450$; $p < 0,05$), так и после курса УФА-1 терапии ($r=0,521$; $p < 0,05$). Дополнительно было продемонстрировано, что сохраняется это взаимодействие только в подгруппах пациентов, достигших выраженного терапевтического эффекта (достижение индекса SCORAD50), причём также как после проведения курса УФВ-311 терапии ($r=0,671$; $p=0,002$), так и после курса УФА-1 терапии ($r=0,516$; $p=0,017$) (Рисунок 7).

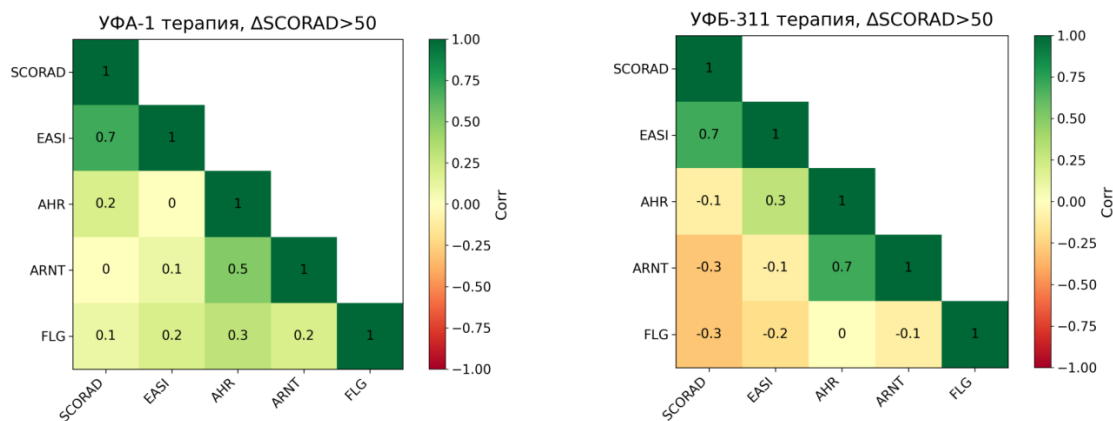


Рисунок 7 – Корреляционные взаимосвязи в группах пациентов, получавших УФБ-311 терапию и УФА-1 терапию с выраженным терапевтическим эффектом Δ SCORAD>50

При разбивке пациентов на подгруппы с учётом исходной тяжести заболевания было показано, что положительная корреляционная связь между уровнями экспрессии *AHR* и *ARNT* отмечается у пациентов со среднетяжёлым атопическим дерматитом после проведения курса УФА-1 терапии ($r=0,489$; $p=0,04$) (Рисунок 8).

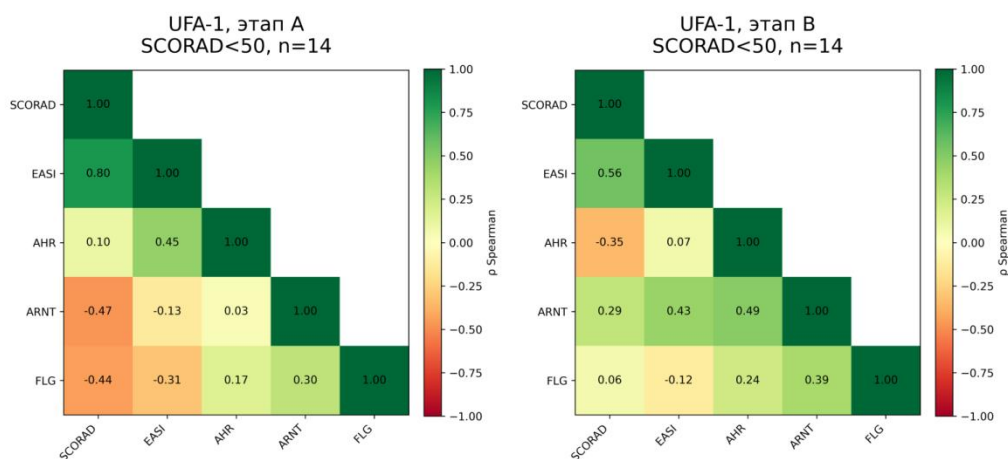


Рисунок 8 – Корреляционные взаимосвязи у больных атопическим дерматитом до (этап А) и после (этап В) УФА-1 терапии в подгруппе пациентов со среднетяжёлым атопическим дерматитом (SCORAD<50)

После проведения курса УФБ-311 терапии положительная корреляционная связь между уровнями экспрессии *AHR* и *ARNT* отмечалась как у пациентов с тяжёлым атопическим дерматитом ($r=0,648$; $p=0,032$) (Рисунок 9), так и среднетяжёлым атопическим дерматитом ($r=0,486$; $p=0,041$) (Рисунок 10).

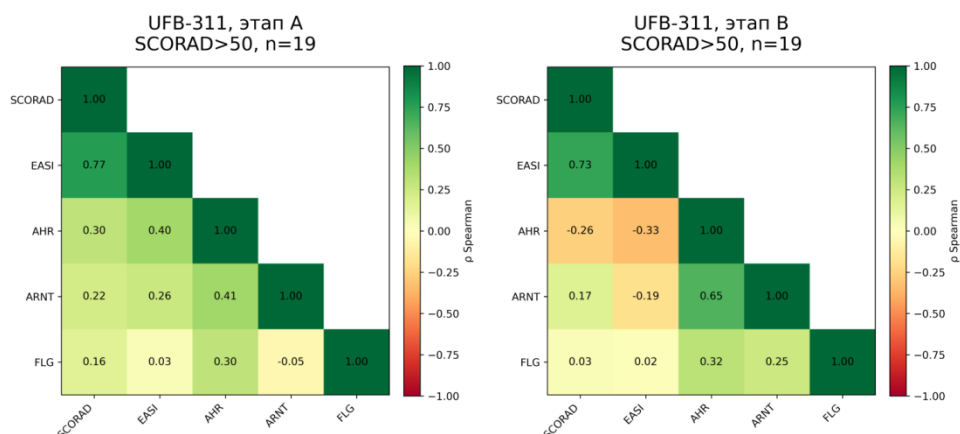


Рисунок 9 – Корреляционные взаимосвязи у больных атопическим дерматитом до (этап А) и после (этап В) УФВ-311 терапии в подгруппе пациентов с тяжёлым атопическим дерматитом (SCORAD>50)

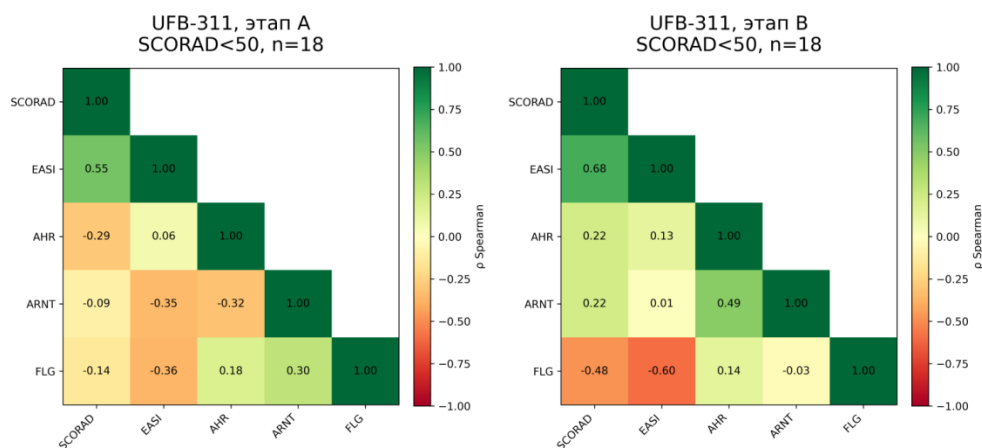


Рисунок 10 – Корреляционные взаимосвязи у больных атопическим дерматитом до (этап А) и после (этап В) УФВ-311 терапии в подгруппе пациентов со среднетяжёлым атопическим дерматитом (SCORAD<50)

Выявление корреляционной связи между уровнями экспрессии генов *AHR* и *ARNT* как после курса узкополосной фототерапии, так и после лечения методом УФА-1 терапии в подгруппах пациентов, достигших выраженного терапевтического эффекта, при отсутствии этой связи до начала терапии, когда состояние больных расценивалось как среднетяжелое и тяжелое, предполагает, что может существовать оптимальное соотношение уровней *AhR* и *ARNT*, способствующих снижению воспалительной активности в коже.

Дополнительно выявлены отрицательные корреляционные связи умеренной силы между экспрессией *FLG* и клиническими индексами *EASI* и *SCORAD* у пациентов со среднетяжёлым атопическим дерматитом (SCORAD<50) после проведения курса УФВ-311 терапии: *FLG-EASI* ($r=-0,597$; $p=0,009$) и *FLG-SCORAD* ($r=-0,480$; $p=0,044$) (Рисунок 10).

Таким образом, можно сделать вывод, что в результате проведения курса УФВ-311 терапии у пациентов среднетяжёлым атопическим дерматитом отмечается достоверно значимое повышение экспрессии *FLG* с одновременным снижением индексов EASI и SCORAD. Полученные данные свидетельствуют о том, что терапевтическое воздействие метода реализуется также за счёт усиления выработки филагтрина (вследствие усиления экспрессии гена *FLG*) и улучшения барьерной функции кожи.

ВЫВОДЫ

1. Эффективность курса УФА-1 терапии (5 раз в неделю продолжительностью 20 процедур) при применении низких (10-20 Дж/см²) и средних доз (>20-40 Дж/см²) у пациентов среднетяжелыми и тяжелыми формами атопического дерматита с II и III фототипом кожи сопоставима: не выявлены различия в выраженности терапевтического эффекта УФА-1 терапии у пациентов данных подгрупп, рассчитанным по индексам SCORAD50 и EASI75 ($p>0,05$). Большой безопасностью и лучшей переносимостью характеризовался указанный курс при применении низких доз УФА-1 терапии.

2. Курс УФВ-311 терапии (4 раза в неделю продолжительностью 20 процедур) с начальной дозой, рассчитанной на основании определения минимальной эритемной дозы (МЭД, 0,2–0,3 Дж/см²), показал более высокую эффективность и скорость достижения эффекта по сравнению с курсом, где дозу определяли по фототипу кожи (0,05–0,2 Дж/см²) у пациентов среднетяжелыми и тяжелыми формами атопического дерматита с II и III фототипом кожи. Преимущество было статистически значимым как по достижению значений EASI75 и SCORAD50 после 20 процедур фототерапии ($p<0,05$), так и по более раннему ответу - статистически значимые различия отмечались уже после 8-й процедуры фототерапии (50% пациентов в подгруппе с определением МЭД достигли значения индекса SCORAD50 и 35% пациентов достигли значения индекса EASI75).

3. Выявлено достоверно значимое снижение экспрессии гена *ARNT* в группе пациентов с атопическим дерматитом по сравнению с контрольной группой в 1,7 раза ($p<0,05$) и тенденция к снижению экспрессии генов *AHR* и *FLG* в 1,2 и 1,4 раза соответственно.

Под влиянием узкополосной фототерапии в очаге поражения у пациентов с атопическим дерматитом происходит увеличение экспрессии всех трёх генов, так экспрессия гена *AHR* повысилась в 1,4 раза ($p<0,05$), гена *ARNT* в 1,5 раза ($p<0,05$), а гена *FLG* – в 1,6 раз ($p<0,001$). Проведение УФА-1 терапии пациентам с атопическим дерматитом сопровождается статистически значимым повышению экспрессии генов *AHR*

и *ARNT* в 1,7 раз ($p<0,05$) и 1,2 раза ($p<0,05$) соответственно, при отсутствии статистически значимого увеличения экспрессии гена *FLG* ($p>0,05$).

4. Носительство нулевых мутаций гена *FLG* влияет на эффективность узкополосной фототерапии больных atopическим дерматитом. У пациентов, не являющихся носителями нулевых мутаций гена *FLG*, значение EASI достоверно уменьшилось за время курса узкополосной фототерапии с $14,5\pm 7,4$ до $3,8\pm 3,7$ баллов ($p<0,05$), тогда как у носителей нулевых мутаций гена *FLG* уменьшение значения EASI с $13,2\pm 3,8$ до $7,1\pm 4,9$ не было статистически значимым ($p>0,05$). Значение SCORAD в процессе узкополосной фототерапии также достоверно уменьшилось только у пациентов, не являющихся носителями нулевых мутаций гена *FLG* – с $45,4\pm 12,0$ до $21,6\pm 12,4$ баллов ($p<0,05$).

Обнаружена отрицательная корреляция умеренной силы между экспрессией *FLG* и клиническими индексами EASI и SCORAD у пациентов с исходно среднетяжёлым atopическим дерматитом (SCORAD<50) после проведения курса УФВ-311 терапии. Установлена положительная корреляционная связь между компонентами сигнального пути AhR (AHR-ARNT) у пациентов, достигших выраженного терапевтического эффекта (достижение индекса SCORAD50) после проведения курса УФА-1 терапии пациентам с исходно среднетяжёлым atopическим дерматитом и курса УФВ-311 терапии пациентам, независимо от исходной тяжести atopического дерматита.

5. Оптимизированы протоколы назначения УФВ-311 и УФА-1 терапии у пациентов среднетяжелыми и тяжелыми формами atopического дерматита со II и III фототипом кожи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с atopическим дерматитом средней и тяжёлой степени тяжести рекомендуется проведение терапии средневолновым ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм (УФВ-311 нм) в режиме 4 раза в неделю. В качестве начальных доз облучения для пациентов со II и III фототипом рекомендовано использовать дозу, рассчитанную на основании определения МЭД или дозу $0,2-0,3$ Дж/см², с последующим повышением разовых доз (каждую 1-2 процедуры) на $0,05-0,1$ Дж/см². Курс лечения УФВ-311 нм должен составлять не менее 20 процедур.

2. Пациентам с atopическим дерматитом средней степени тяжести со II и III фототипом кожи рекомендуется проведение УФА-1 терапии в режиме 5 раз в неделю. Предпочтительно использование низких доз УФА-1 терапии ($10-20$ Дж/см²). Курс УФА-1 терапии должен составлять не менее 20 процедур.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Жилова М.Б., **Городничев П.В.** Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия в лечении атопического дерматита: механизмы действия, методология проведения // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97. – №6. – С. 44-53. doi: 10.25208/vdv1293
2. Чикин В.В., Карамова А.Э., Кубанов А.А., Жилова М.Б., **Городничев П.В.**, Аулова К.М. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия больных атопическим дерматитом: анализ факторов, влияющих на выраженность терапевтического эффекта // Вестник дерматологии и венерологии. – 2023. – Т. 99. – №5. – С. 52-63. doi: 10.25208/vdv15828
3. **Городничев П.В.** Роль рецептора ароматических углеводов в патогенезе атопического дерматита // Вестник дерматологии и венерологии. – 2023. – Т. 99. – №3. – С. 11-22. doi: 10.25208/vdv4775
4. Verbenko DA, Karamova AE, Chickin VV, Kozlova IV, Aulova KM, Kubanov AA, **Gorodnichev PV**. Filaggrin loss-of-function mutations 2282del4, R501X, R2447X and S3247X in atopic dermatitis // Bulletin of RSMU. – 2024. – Vol. 1. – P. 11-18. doi: 10.24075/brsmu.2024.006
5. Козлова И.В., Чикин В.В., **Городничев П.В.**, Лагун К.М., Носов Н.Ю. Оценка экспрессии генов FLG, AHR и ARNT в коже больных атопическим дерматитом после фототерапии // Вестник дерматологии и венерологии. - 2025. – Т. 101. – №1. – С. 59-68. doi: 10.25208/vdv16839

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АтД – атопический дерматит

УФВ-311 – узкополосная средневолновая ультрафиолетовая фототерапия

УФА-1 – дальняя длинноволновая ультрафиолетовая фототерапия

AhR (aryl hydrocarbon receptor) – рецептор ароматических углеводородов

AHR – ген рецептора ароматических углеводородов

ARNT (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator) – ядерный транслокатор рецептора ароматических углеводородов

ARNT – ген ядерного транслокатора рецептора ароматических углеводородов

FICZ – 6-формилиндоло[3,2-b]карбазол – эндогенный лиганд и мощный агонист рецептора ароматических углеводородов

FLG – ген филагтрина

ИЛ (IL) – интерлейкин

SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) – индекс оценки степени тяжести атопического дерматита

EASI (Eczema Area and Severity Index) – индекс оценки степени тяжести атопического дерматита