

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. М. І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ГАРІБЕХ ЕХАБ ІСАМ АБДЕЛЬ-РАХМАН

УДК: 616.5-002-07-08:[612.017.1+577.152.34/.161.2+575.113]

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ,
МАРКЕРІВ АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ, АНТИМІКРОБНОГО
ПЕПТИДУ, ВІТАМІНУ D ТА ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА VDR ДЛЯ
ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Е. І. А-Р. Гарібех

Науковий керівник: Бондар Сергій Анатолійович, доктор медичних наук,
професор

ВІННИЦЯ – 2022

АНОТАЦІЯ

Гарібех Ехаб Ісам Абдель-Рахман. Патогенетичне значення ендотеліальної дисфункції, маркерів алергічного запалення, антимікробного пептиду, вітаміну D та поліморфізму гена VDR для діагностики та лікування atopічного дерматиту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця 2022.

Дослідження присвячене вирішенню актуальної задачі сучасної медицини – науковому обґрунтуванню та удосконаленню діагностики та лікування atopічного дерматиту на основі дослідження патогенетичних механізмів його розвитку шляхом визначення показників ендотеліальної дисфункції, маркерів алергічного запалення, антимікробного пептиду, вітаміну D, ролі одонуклеотидного поліморфізму гену VDR та розробці удосконаленого патогенетично обґрунтованого комплексного способу лікування таких пацієнтів.

Проблема atopічного дерматиту, яка уражає 8 % дорослого населення, залишається актуальною, незважаючи на досягнення у галузі лікування даного захворювання. Розуміння тенденцій АД серед дорослого населення є пріоритетним завданням, оскільки вони складають демографічну групу, яка найбільше зростає в усьому світі [57, 131].

Програма дослідження включала наступні етапи: етап ретроспективного клініко-анамнестичного аналізу 93 медичних карт стаціонарних хворих та карт амбулаторних хворих, які знаходилися на обліку в КНП «Вінницький обласний клінічний шкірно-венерологічний центр Вінницької обласної ради» за період 2017-2019 рр.; етап клінічного дослідження включав обстеження 90 осіб, з них: 70 хворих на atopічний дерматит дорослого віку та 20 осіб контрольної групи; етап вивчення ефективності розробленої індивідуалізованої комплексної терапії у хворих на atopічний дерматит із включенням лікарського препарату вітаміну D та лікарського препарату, діючою речовиною якого є L-arginini hydrochloridum у відповідності до уніфікованого клінічного протоколу «Атопічний дерматит»

(Наказ МОЗ України № 670 від 04.07.2016р.) та консенсусу Європейської Академії Дерматології та венерології [234, 235]. Обстеження хворих передбачало використання наступних методів: клінічний (вивчення скарг, анамнезу життя, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження); імуноферментний аналіз; молекулярно-генетичне дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції; статистичний.

Наукова новизна дослідження полягає у розширенні та доповненні наукових даних про особливості алергічного запалення у хворих на atopічний дерматит дорослого віку.

Встановлено, що зі збільшенням віку хворих зменшується як рівень загального IgE, так і частота extrinsic (АДе) форми клініко-патогенетичного варіанту АД, натомість збільшується кількість осіб із intrinsic (АДі) формою захворювання ($p < 0,001$).

Виявлено, що зі збільшенням віку хворих на АД втрачається значення загального IgE при алергічному запаленні та відповідно його важливість та доцільність визначення у дорослих осіб, при цьому значення загального IgE в сироватці крові мало переважно слабку статистичну залежність від ступеня тяжкості atopічного дерматиту, за виключенням тяжкого перебігу захворювання та extrinsic (АДе) форми захворювання, де кореляційний зв'язок набував середньої сили.

Встановлено зростання у хворих на АД рівня ECP у сироватці крові, при цьому найвищі його значення були виявлені у хворих із тяжким перебігом дерматозу ($68,7 \pm 4,1$ нг/мл) та із extrinsic формою АД ($57,64 \pm 2,01$ нг/мл) $p < 0,05$.

Вперше в Україні доведено патогенетичне значення еозинофільного нейротоксину (EDN) у сироватці крові, як маркера алергічного запалення при atopічному дерматиті, котрий характеризувався підвищенням у переважній більшості обстежених пацієнтів ($95,7 \pm 2,15$ %), незалежно від клініко-патогенетичної форми АД, $p = 0,015$. Верифіковано, що підвищений рівень EDN у сироватці крові в 5,3 рази частіше був характерним для atopічного дерматиту із тяжким клінічним перебігом та в 2,2 рази середньотяжким ступенем тяжкості, при

цьому рівень EDN в сироватці крові, який не виходив за межі референтних значень, був характерним для легкого перебігу atopічного дерматиту, ($p < 0,05$).

Уточнено наукові дані щодо патогенетичного значення визначення рівня вітаміну D у сироватці крові при atopічному дерматиті, який характеризується переважанням його дефіциту у хворих із індексом SCORAD = 40 та більше балів ($p = 0,021$) та не залежить від клініко-патогенетичної форми захворювання.

Встановлено, що дефіцит вітаміну D переважав серед хворих віком 41 та більше років, ($p = 0.001$) та при тривалості захворювання 16 та більше років (83,30%), ($\chi^2 = 6.530$; $p = 0.006$). Виявлено гендерну відмінність середнього рівня вітаміну D у сироватці крові у хворих на atopічний дерматит, зокрема, пацієнти жіночої статі асоціюється достовірно нижчими показниками його рівня незалежно від віку, $p < 0.0147$.

Вперше в Україні досліджено поліморфізм гена VDR rs1544410 у хворих на atopічний дерматит. Встановлено, що генотип A/A варіанту rs1544410 з високою частотою зустрічається у пацієнтів із atopічним дерматитом, $p = 0.341$ із вірогідно підвищеним ризиком дефіциту вітаміну D ($\chi^2 = 18,73$; $p < 0,001$, а носії генотипу G/G мали негативний зв'язок із atopічним дерматитом та характеризувалися недостатністю вітаміну D, $p = 0,017$).

Встановлено, що по мірі зростання тяжкості перебігу atopічного дерматиту, достовірно знижується рівень антимікробного пептиду кателіцидину (Human cAMP), який при індексі SCORAD = 40 та більше балів був у 7,8 разів нижчим, ніж при легкому перебігу захворювання та у 5,3 разів був нижчим при intrinsic (Адi), ніж у хворих на extrinsic (Аде) клініко-патогенетичну форму дерматозу, $p < 0,05$. Встановлено, що рівень Human cAMP характеризується віковою та гендерною залежністю, а саме достовірно знижується у хворих із віком 41 та більше років, при цьому пацієнти жіночої статі асоціюються із достовірно нижчими показниками його рівня, $p < 0,05$.

Встановлено дисфункцію ендотелію при atopічному дерматиті за рахунок підвищення рівня ендотеліальних вазоактивних факторів VEGF, VCAM-1 ($p < 0,01$), яка залежить як від ступеня тяжкості, так і тривалості захворювання.

Обґрунтовано доцільність та доведено клінічну ефективність використання хворим на atopічний дерматит розробленого удосконаленого комплексного способу лікування, який базується на застосуванні на тлі базисної терапії вітаміну D та лікарського препарату, діючою речовиною якого є L-arginini hydrochloridum, що сприяє редукції клініко-параклінічних показників зі зниженням відносного ризику (RRR) прогресування індексу SCORAD у 0,54 рази при кількості хворих, що необхідно пролікувати для досягнення одного позитивного результату (NNT) 2,9, при цьому мінімальна клінічно важлива відмінність (MCID) для лікування atopічного дерматиту за шкалою SCORAD характеризувалася її зниженням від 11 до 21 балів, що свідчить про клінічний ефект.

Практична цінність дослідження полягає в обґрунтуванні доцільності визначення у сироватці крові хворих на atopічний дерматит еозинофільного катіонного білку, еозинофільного нейротоксину, які, як доведено, корелюють зі ступенем тяжкості та клініко-патогенетичною формою захворювання та є маркерами алергічного запалення.

Обґрунтовано доцільність визначення рівня вітаміну D у сироватці крові та маркерів ендотеліальної дисфункції у комплексі обстежень хворих на atopічний дерматит при середньотяжкому та тяжкому перебігу захворювання (індекс SCORAD 21 та вище балів), які забезпечать вчасність призначення розробленого комплексного лікування таких хворих.

Результати проведеного дослідження стали основою для обґрунтованого впровадження розробленого комплексного лікування atopічного дерматиту із включенням вітаміну D та лікарського препарату, діючою речовиною якого є L-arginini hydrochloridum у медичну практику, що сприяло достовірному підвищенню ефективності лікування таких пацієнтів.

Ключові слова: atopічний дерматит, хронічний дерматоз, шкіра, алергічне запалення, вітамін D, еозинофільний катіонний білок, ендотеліальна дисфункція, поліморфізм генів, антимікробний пептид, дорослі, стать, клінічний перебіг, діагностика, лікування.

ANNOTATION

Garibeh Ehab Isam Abdel-Rahman. Pathogenetic significance of endothelial dysfunction, markers of allergic inflammation, antimicrobial peptide, vitamin D and VDR gene polymorphism for diagnosis and treatment of atopic dermatitis. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health Care" in the specialty 222 "Medicine". – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia 2022.

The study is dedicated to solving the current problem of modern medicine - the scientific justification of improving the diagnosis and treatment of atopic dermatitis based on the study of the pathogenetic mechanisms of its development by determining the indicators of endothelial dysfunction, markers of allergic inflammation, antimicrobial peptide, vitamin D and the role of the single nucleotide polymorphism of the VDR gene. The problem of atopic dermatitis, which affects 8 % of the adult population, remains relevant, despite advances in the field of treatment of this disease. Understanding AD trends in the adult population is a priority as they represent the fastest growing demographic group worldwide [131, 57].

The research program included the following stages: the stage of retrospective clinical and anamnestic analysis of 93 medical charts of inpatients and charts of outpatients that were on the register of "Vinnytsia Regional Clinical Skin and Venereological Center of Vinnytsia Regional Council" for the period 2017-2019; the stage of the clinical study included the examination of 70 patients with atopic dermatitis and 20 people of the control group; the stage of studying the effectiveness of basic individualized complex therapy in patients with atopic dermatitis with the inclusion of vitamin D and a drug whose active ingredient is L-arginini hydrochloridum in accordance with the unified clinical protocol "Atopic dermatitis" (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 670 dated 04.07. 2016) and the consensus of the European Academy of Dermatology and Venereology [234, 235]. Examination of patients involved the use of the following methods: clinical (study of complaints, life anamnesis, disease anamnesis,

data of objective examination); enzyme immunoassay; molecular genetic research by polymerase chain reaction and statistical.

The scientific novelty of the research consists in expanding and supplementing scientific data on the peculiarities of allergic inflammation in patients with atopic dermatitis.

It was established that the older the patient, both the level of total IgE and the frequency of the extrinsic (ADe) form of the clinical-pathogenetic variant of AD decreased, while the number of individuals with the intrinsic (ADi) form of the disease increased ($p < 0.001$).

It was found that with age in AD patients, the value of total IgE in allergic inflammation is lost and, accordingly, its importance and feasibility of determination in elderly people. In addition, the value of total IgE in blood serum had mainly a weak statistical dependence on the degree of severity of atopic dermatitis, apart from the severe course of the disease and the extrinsic (Ade) form of the disease, where the correlation was of moderate strength.

Determination of the level of ECP in blood serum established that its highest values were found in patients with a severe course (68.7 ± 4.1 ng/ml) and with the extrinsic form of AD (57.64 ± 2.01 ng/ml) $p < 0,05$.

For the first time in Ukraine, the pathogenetic value of eosinophilic-derived neurotoxin (EDN) in blood serum was proven as a marker of allergic inflammation in atopic dermatitis, which was characterized by an increase in the vast majority of examined subjects (95.7 ± 2.15 %), regardless of the clinical and pathogenic form of AD, $p = 0.015$. An elevated level of EDN in blood serum was 5.3 times more likely to be a characteristic of severe atopic dermatitis and 2.2 times more common to moderate severity. The level of EDN in the blood serum, which did not go beyond the reference values, was a characteristic of the mild course of atopic dermatitis ($p < 0.05$).

The scientific data on the pathogenetic value of determining the level of vitamin D in blood serum in atopic dermatitis, which was characterized by the prevalence of its deficiency in patients with a SCORAD index of 40 and more points, $p = 0.021$ and did not depend on the clinical and pathogenetic form of the disease, were clarified. It was

established that vitamin D deficiency prevailed among patients aged 41 and over ($p=0.001$) and with disease duration of 16 and over years (83.30%), ($\chi^2=6.530$; $p=0.006$). The gender difference in the average level of vitamin D in the blood serum of patients with atopic dermatitis was revealed, in particular, the female gender is associated with significantly lower indicators of its level regardless of age, $p<0.0147$.

For the first time in Ukraine, the polymorphism of the VDR gene rs1544410 in patients with atopic dermatitis was investigated. It was established that the A/A genotype of the rs1544410 variant occurs with a high frequency in patients with atopic dermatitis, $p=0.341$ with a likely increased risk of vitamin D deficiency ($\chi^2=18.73$; $p<0.001$). Carriers of the G/G genotype had a negative association with atopic dermatitis and were characterized by vitamin D insufficiency, $p=0.017$.

It was found that as the severity of atopic dermatitis course increased, the level of the antimicrobial peptide Cathelicidin (Human cAMP) significantly decreased, which is with a SCORAD index of 40 and more points was 7.8 times lower than with a mild course of the disease and 5.3 times lower with intrinsic (Ade) than in patients with extrinsic (Ade) clinical-pathogenetic form, $p<0.05$. It was established that the level of Human cAMP was characterized by age and gender dependence, namely, it significantly decreased in patients aged 41 and older, the female gender was associated with significantly lower indicators of its level, $p<0.05$.

Dysfunction of the endothelium in atopic dermatitis was established due to an increase in the level of endothelial vasoactive factors VEGF, VCAM-1 ($p<0.01$), which depended on both the degree of severity and the duration of the disease. Reasoned expediency of using the basic individualized complex therapy of atopic dermatitis, which contributes to the reduction of clinical and paraclinical indicators with a decrease in the relative risk (RRR) of the SCORAD index improvement by 0.54 times the number of patients, which must be treated to achieve one positive result (NTT) 2,9. The minimum clinically important difference (MCID) for the treatment of atopic dermatitis according to the SCORAD scale was characterized by its reduction from 11 to 21 points, indicating a clinical effect.

The practical value of the study lies in the justified expediency of determining eosinophilic cationic protein, eosinophilic neurotoxin, which are correlated with the degree of severity and the clinical-pathogenetic form of the disease and are markers of allergic inflammation.

The feasibility of determining the level of vitamin D in blood serum and markers of endothelial dysfunction in the complex of examinations of patients with atopic dermatitis with a moderate and severe course of the disease (SCORAD index 21 and above points), which will ensure the timely use of complex treatment of patients, has been demonstrated.

The results of the conducted research became the basis for the well-founded introduction of the complex treatment of atopic dermatitis with the inclusion of vitamin D and the drug which active ingredient is L-arginini hydrochloridum.

Key words: atopic dermatitis, chronic dermatosis, skin, allergic inflammation, vitamin D, eosinophil cationic protein, endothelial dysfunction, gene polymorphism, antimicrobial peptide, adults, sex, clinical course, diagnosis, treatment.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДТСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Bondar, S.A., Tokarchuk, N.I., Garibex, E., Vyzhga, Y.V., Tokarchuk, V.T. (2021) The value of eosinophilic cationic protein in atopic dermatitis. *European Journal of Pediatric Dermatology*, 31(2), 91 – 94. <https://doi.org/10.26326/2281-9649.31.2.2235> (Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, проаналізовано результати, написано основний текст статті).
2. Bondar, S.A., Tokarchuk, N.I., Garibex, E., Vyzhga, Y.V., Tokarchuk, V.T. (2021). The value of eosinophilic cationic protein in atopic dermatitis: a research study. *Wounds UK*, 17(2), 46 – 50. (Особистий внесок – здобувачем виконано збір матеріалів дослідження, проведено їх аналіз, написано основний текст статті).
3. Garibex, E., Bondar, S.A., Tokarchuk, N.I., Vyzhga, Y.V. (2022). Characteristics of vitamin D level in patients with atopic dermatitis. *Медичні Перспективи*, Т. XXVII (3), 108-114. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.265954>

(Особистий внесок – здобувачем виконано збір матеріалів дослідження, проведено їх аналіз, написано основний текст статті).

4. Гарібех Е. (2022). Поліморфізм гена VDR (BsmI) у хворих на atopічний дерматит. Український журнал дерматології, венерології, косметології, 3 – 4 (86 – 87), 5-11.

<https://doi.org/10.30978/UJDVK2022-3-4-5> *(Дисертант виконав підбір матеріалу, провів аналіз літературних джерел, написання та оформлення тексту статті).*

5. Bondar, S.A., Tokarchuk, N.I., Garibex, E., Vyzhga, Y.V., Tokarchuk, V.T. (2021) The value of eosinophilic cationic protein in atopic dermatitis. (2021). Journal of Pakistan Association of Dermatologists. 31(3), 436 – 440. *(Дисертант виконав підбір клінічного матеріалу, провів аналіз літературних джерел, написання фрагментів тексту, формування висновків, написання та оформлення статті виконано у співавторстві).*

6. Bondar, S.A., Garibex, E. (2022). Characteristics of endothelial dysfunction in patients with atopic dermatitis. *Науковий Вісник Ужгородського національного університету. Серія Медицина*, 2 (66), 46-49. <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66> *(Дисертант виконав підбір клінічного матеріалу, провів аналіз літературних джерел, написання фрагментів тексту, формування висновків, написання та оформлення статті виконано у співавторстві).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Гарібех Е. Атопічний дерматит: діагностичні можливості. «Актуальні питання сучасної медицини (присвячена 215 -річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна)»: тези доповідей. Харків, 26 – 27 березня, 2020. С.73 – 74.

8. Bondar S.A., Tokarchuk N.I., Garibex E., Vyzhga Y.V. The Value of single-nucleotide polymorphism BSMI VDR Gene in patients with atopic dermatitis. «Integracion De Las Ciencias Fundamentales Y Aplicadas en el Paradigma de la Sociedad Post – Industrial»: con actas de la conferencia internacional cientifica y practica. Barcelona, Espana, 24 de Abril, 2020. P. 48 – 50.

9. Garaibeh E. Role of vitamin D in atopic dermatitis. «Перший крок в науку – 2020»: матеріали XVII наукової конференції студентів та молодих вчених. Вінниця, 8 – 10 квітня, 2020. С. 477.
10. Bondar S.A., Tokarchuk N.I., Garibex E., Vyzhga Y.V. The Value of vitamin D in Atopic Dermatitis. «Modern Science: Problems and Innovations»: abstracts of II International Scientific and practical conference, Stockholm, 3 – 5 May, 2020. P. 123 – 126.
11. Гарібех Е., Бондар С.А. Значення антимікробних пептидів при atopічному дерматиті. «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину: матеріали XI Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології. Вінниця, 12 – 13 листопада, 2021. С.129 – 131.
12. Гарібех Е. Атопічний дерматит: сучасний стан проблеми. «Медицина XXI сторіччя»: матеріали 83-го всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених (з міжнародною участю). Лиман, 18 – 19 листопада, 2021. С.154 – 155.
13. Гарібех Е., Бондар С.А., Токарчук Н.І., Вижга Ю.В. Роль вітаміну D при atopічному дерматиті. «The World of Science and Innovation»: abstracts of VI International Scientific and Practical Conference, London, United Kingdom, 14 – 16 January, 2021. P. 463 – 464.
14. Гарібех Е., Бондар С.А. Маркери алергічного запалення при atopічному дерматиті. «Theoretical and Scientific Bases of Development of Scientific Thought»: abstracts of V International Scientific and Practical Conference, Rome, Italy, 16 – 19 February, 2021. P. 305 – 306.
15. Гарібех Е. Фактори ризику розвитку atopічного дерматиту у дорослих. «Перший крок в науку – 2021»: матеріали XVIII наукової конференції студентів та молодих вчених. Вінниця, 15 – 17 квітня, 2021. С. 518 – 519.
16. Гарібех Е. Поліморфізм гена VDR при atopічному дерматиті. «Актуальні питання сучасної медицини»: тези доповідей. Харків, 22 – 23 квітня, 2021. С. 44 – 45.

17. Гарібех Е., Бондар С.А. Використання вітаміну D при лікуванні atopічного дерматиту. «An overview of modern scientific research in various fields of science»: abstracts of I International Scientific and Practical Conference, Amsterdam, Netherlands, 17 – 19 October, 2022. P. 100 – 102.

18. Гарібех Е., Бондар С.А. Ефективність комплексної терапії atopічного дерматиту. «Modern and Global Methods of the Development of Scientific Thought»: proceedings of the V International Scientific and Practical Conference, Florence, Italy, 25 – 28 October, 2022. P. 302 – 304.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	13
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	15
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1 ЗНАЧЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, МАРКЕРІВ АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ, АНТИМІКРОБНОГО ПЕПТИДУ, ВІТАМІНУ D ТА ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА VDR ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	26
1.1 Епідеміологія та клініко-діагностична характеристика atopічного дерматиту на сучасному етапі.....	26
1.2 Сучасні погляди на роль маркерів алергічного запалення при atopічному дерматиті.....	31
1.3 Значення вітаміну D, поліморфізму гена VDR та антимікробного пептиду у патогенезі atopічного дерматиту	38
1.4 Роль ендотеліальної дисфункції при atopічному дерматиті.....	49
1.5 Сучасні підходи до лікування atopічного дерматиту.....	54
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	60
2.1 Дизайн та матеріали дослідження.....	60
2.2 Клінічна характеристика обстежених хворих на atopічний дерматит.....	63
2.2.1 Клінічна характеристика хворих на atopічний дерматит за даними ретроспективного аналізу.....	63
2.2.2 Клінічна характеристика обстежених хворих на atopічний дерматит.....	66
2.3 Методи дослідження.....	80
РОЗДІЛ 3 ВИЗНАЧЕННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЗНАЧЕННЯ АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ.....	85
3.1 Характеристика загального IgE у хворих на atopічний дерматит.....	85

3.2	Значення еозинофільного катіонного білка при atopічному дерматиті.....	92
3.3	Характеристика еозинофільного нейротоксину у хворих на atopічний дерматит.....	100
РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЗНАЧЕННЯ ВІТАМІНУ D, ПОЛІМОРФНОГО ГЕНА VDR (BsmI rs1544410) ТА АНТИМІКРОБНОГО ПЕПТИДУ КАТЕЛІЦИДИНУ У ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ..		
4.1	Клініко-діагностичне значення статусу та рівня вітаміну D у сироватці крові у хворих на atopічний дерматит.....	111
4.2	Характеристика алельного однонуклеотидного поліморфного маркера BsmI (rs1544410) гена VDR у хворих на atopічний дерматит.....	125
4.3	Клініко-діагностичне значення визначення антимікробного пептиду кателіцидину у хворих на atopічний дерматит.....	131
РОЗДІЛ 5 ВИВЧЕННЯ ХАРАКТЕРУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ ЗА ВИЗНАЧЕННЯМ У СИРОВАТЦІ КРОВІ VEGF та VCAM-1		
		142
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕНОЇ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ.....		
		153
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....		
		167
ВИСНОВКИ.....		
		181
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....		
		184
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....		
		185
ДОДАТОК А.....		
		217
ДОДАТОК Б.....		
		220

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АД – атопічний дерматит

АДе – атопічний дерматит extrinsic форма

Аді – атопічний дерматит intrinsic форма

ЕСР – еозинофільний катіонний білок

EDN – еозинофільний нейротоксин

Human cAMP – кателіцидин антимікробного пептиду

NNT (Number needed to treat) – кількість пацієнтів, яку необхідно пролікувати

RRR (Relative Risk Reduction) – зниження відносного ризику

SCORAD – шкала атопічного дерматиту

VCAM-1 – васкулярна молекула клітинної адгезії-1

VDR – рецептор вітаміну D

VEGF – фактор росту ендотелію судин людини

ВСТУП

Актуальність теми. Частота atopічного дерматиту істотно не змінилася за останні десятиліття, незважаючи на досягнення у галузі лікування даного захворювання. Згідно епідеміологічних даних, atopічний дерматит (АД) – «всесвітній феномен», який уражає 8 % дорослого населення в усьому світі [131]. Розуміння тенденцій АД серед дорослого населення є пріоритетним завданням, оскільки вони складають демографічну групу, яка найбільше зростає в усьому світі. Крім того, люди старшого віку часто страждають від інших захворювань, які можуть вплинути на вибір лікування АД. Отже, такі міркування підкреслюють важливість вивчення характеристик АД серед дорослого населення [57, 231].

Аналіз літератури свідчить, що «схематичність» і стандартний підхід у веденні хворих на АД не дозволяють здійснити в повному обсязі всі необхідні лікувально-діагностичні заходи. У зв'язку із відсутністю специфічних діагностичних лабораторних маркерів АД, клінічний діагноз захворювання базується на анамнестичних даних пацієнта, специфічних клінічних симптомах та виключення інших незапальних захворювань шкіри [75, 78].

Патогенез АД багатофакторний та залежить від взаємодії генетичних, імунологічних, екологічних, інфекційних факторів, які призводять до порушення бар'єру шкіри та запаленню, хоча, не може вважатись остаточно з'ясованим [35, 166]. За механізмом розвитку захворювання розрізняють IgE-опосередкований та не IgE-опосередкований АД. Більше того, останні літературні повідомлення свідчать, що для 10 – 45% хворих на ендогенний (intrinsic) АД характерним є недостатність лабораторних маркерів діагностики та оцінки тяжкості захворювання [226, 236, 242]. Алергічне запалення є надзвичайно важливим для розуміння патогенезу АД, однак особливості залучення катіонного білка еозинофілу (ECP) та еозинофільного нейротоксину (EDN) у механізм розвитку захворювання досі залишаються недостатньо вивченими.

Дані світової літератури свідчать про зацікавленість у вивченні ролі вітаміну D при хронічних дерматозах [190, 210]. Дослідження останніх років засвідчують

роль вітаміну D у збереженні цілісності бар'єрної функції шкіри, а саме його участі у формуванні бар'єру рогового шару шкіри за рахунок проліферації та диференціації кератиноцитів [190, 218]. Враховуючи вище наведене, можна передбачити, що статус вітаміну D є одним із факторів, який спроможний вплинути на тяжкість перебігу АД. Потенційні плейотропні ефекти метаболітів вітаміну D підтверджують гіпотезу про те, що його дефіцит є універсальним фактором ризику для АД [160, 175]. Однак, досі немає чітких даних щодо значення вітаміну D у патогенезі АД у дорослих.

Мультифакторіальність патогенезу АД обумовлена як вродженим дефектом імунної регуляції, так і неспроможністю епідермального бар'єру шкіри, що призводить до порушення продукції антимікробних пептидів (кателіцидинів) у кератиноцитах [103]. Поміж ймовірних теорій, вітамін D має безпосередній зв'язок із синтезом антимікробних пептидів у шкірі, а саме вітамін-D-залежний шлях експресії кателіцидина, за рахунок наявності в його промоторній ділянці елемента відповіді на даний вітамін (VDRE) [125, 127]. Незважаючи на чисельні дослідження щодо участі кателіцидину антимікробного пептиду (сAMP) при atopічному дерматиті, жодний аналіз не надав всебічного огляду його зв'язку із вітаміном D та їх впливу на перебіг захворювання, що дозволило б удосконалити діагностику та своєчасну корекцію [160, 239, 243, 247, 248].

Наукові дослідження останнього десятиліття виявили значущі результати щодо зв'язку АД із підвищеним ризиком серцево – судинних захворювань [197, 198, 199]. Тому, ключовою особливістю розвитку АД розглядається також ендотеліальна дисфункція. Вважається, що саме фактор росту ендотелію судин людини (VEGF) є характерним медіатором, який сприяє збільшенню судинної проникності при хронічних дерматозах [247]. Васкулярна молекула клітинної адгезії 1 (VCAM-1) забезпечує процес інфільтрації лейкоцитів із кровотоку в запалені тканини із розвитком алергічного запалення [32. 154]. Протягом останніх років зростає й усвідомлення того, що прозапальні фактори при хронічних дерматозах активують ендотеліальні клітини, які призводять до збільшення адгезії лейкоцитів, підвищеної проникності ендотелію. При цьому порушення

ендотеліальної функції у таких хворих корелює із тяжкістю та тривалістю захворювання [69]. Отже, ангиогенез є ключовою особливістю розвитку АД, оскільки кровоносні судини забезпечують шляхи транспортування імунних клітин.

Таким чином, ендотеліальна дисфункція є однією із важливих ланок у розвитку хронічних захворювань шкіри, однак її значення при атопічному дерматиті залишається мало вивченим, що й зумовлює до подальшого її дослідження та пошуку цілеспрямованого лікування таких пацієнтів.

За даними літератури, окрім генетичних факторів, що включають мутацію в гені білка філагрину, має бути залучено й інші гени, оскільки більше 50% хворих на АД не демонструють його мутації [44]. Тому, актуальним є вивчення ролі поліморфізму гена VDR, який регулює проліферацію клітин та ангиогенез, цілісність епідермального бар'єру та імунні реакції, що реалізують хронічне запалення шкіри а також сприяє розумінню особливостей біологічного ефекту вітаміну D при атопічному дерматиті [238].

На сьогодні відсутні чіткі розуміння про цілісність патогенетичних механізмів розвитку та лікування АД. Імунні механізми, що лежать в основі запалення більш широко використовуються або модулюються при лікуванні АД. Наразі, є необхідність щодо удосконалення стандартних лікувальних заходів при АД новими цільовими методами з метою підвищення ефективності терапії дерматозу. Революція у лікуванні АД біологічними препаратами здійснюється у країнах із достатнім економічним ресурсом. Однак, оскільки значна вартість біологічних препаратів є недосяжною для переважної більшості хворих на АД із фінансово незабезпеченої країни, актуальним є пошук альтернативних доступних методів терапії таких пацієнтів [234, 152].

Таким чином, поширеність АД, що відображає очевидну недостатню ефективність діючих терапевтичних заходів з урахуванням багатофакторності етіопатогенезу захворювання, недостатність даних щодо кореляції клінічних проявів АД із сучасними лабораторними маркерами алергічного запалення, ендотеліальної дисфункції, а також значимість статусу вітаміну D залишаються

актуальними питаннями та свідчать про необхідність подальшого вивчення особливостей даного захворювання з метою удосконалення його лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Новітні аспекти діагностики, перебігу та розробка і впровадження у практику сучасних методів комплексного лікування хронічних дерматозів та інфекцій, що передаються статевим шляхом», (державна реєстрація № 0119U000712).

Мета роботи. Удосконалити діагностику та лікування atopічного дерматиту на основі дослідження патогенетичних механізмів його розвитку шляхом визначення показників ендотеліальної дисфункції, маркерів алергічного запалення, антимікробного пептиду, вітаміну D, ролі одонуклеотидного поліморфізму Bsm I гену VDR.

Завдання дослідження.

1. Провести аналіз рівня маркерів алергічного запалення у сироватці крові хворих на atopічний дерматит залежно від ступеня тяжкості захворювання.
2. Оцінити рівень вітаміну D у сироватці крові хворих на atopічний дерматит залежно від ступеня тяжкості захворювання.
3. Проаналізувати вплив алельного поліморфізму 283 A>G (BsmI) гена VDR на клініко-лабораторні показники atopічного дерматиту.
4. Визначити вміст антимікробного пептиду кателіцидину (сAMP) залежно від ступеня тяжкості захворювання та його зв'язок із рівнем вітаміну D у сироватці крові.
5. Дослідити патогенетичну роль показників ендотеліальної дисфункції VCAM – 1, VEGF в сироватці крові у розвитку atopічного дерматиту та встановити взаємозв'язок із маркерами алергічного запалення та вітаміном D.
6. Вивчити клінічну ефективність комплексного лікування atopічного дерматиту, яке передбачає корекцію ендотеліальної дисфункції та вмісту вітаміну D у сироватці крові хворих.

Об'єкт дослідження – атопічний дерматит.

Предмет дослідження – клініко-анамнестичні показники атопічного дерматиту; показники загального IgE, еозинофільного катіонного білку, еозинофільного нейротоксину, рівня вітаміну D, кателіцидину антимікробного петиду, васкулярної молекули клітинної адгезії-1, фактору росту ендотелію судин людини, ідентифікація алельного поліморфізма 283 A>G (Bsm1) гена VDR; ефективність лікування.

Методи дослідження: клінічний (вивчення скарг, анамнезу життя, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження); контроль ефективності лікування; імуноферментний (визначення рівня IgE, еозинофільного катіонного білку, еозинофільного нейротоксину, рівня вітаміну D, кателіцидину антимікробного петиду, васкулярної молекули клітинної адгезії-1, фактору росту ендотелію судин людини); молекулярно-генетичне дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції – ідентифікація алельного поліморфізма 283 A>G (Bsm1) гена VDR; статистичний (за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel, з використанням ліцензованих програм статистичної системи "Statistica 6.1" із застосуванням параметричних і непараметричних методів).

Наукова новизна дослідження. Розширено та доповнено наукові дані про особливості алергічного запалення при атопічному дерматиті залежно від тяжкості перебігу та клініко-патогенетичної форми захворювання. Встановлено, що із віком хворих зменшується як рівень загального IgE, так і частота extrinsic (АДе) форми клініко-патогенетичного варіанту АД, натомість збільшується кількість осіб із intrinsic (АДі) формою захворювання ($p < 0,001$). Доведено, що рівень ECP із високою діагностичною точністю (81 %) ($OR=5,78$, 95 % CI: [72,5 – 89,12]; $p < 0,05$) достовірно збільшується по мірі зростання тяжкості атопічного дерматиту у хворих із extrinsic формою АД.

Вперше в Україні доведено патогенетичне значення еозинофільного нейротоксину (EDN) у сироватці крові, як маркера алергічного запалення при атопічному дерматиті, котрий характеризується підвищенням у переважній більшості обстежених пацієнтів ($95,7 \pm 2,15$ %) ($OR=2,43$; 95 % CI [1,01-7,32];

$p=0,015$) незалежно від клініко-патогенетичної форми АД. Встановлено, що підвищений рівень EDN у сироватці крові в 5,3 рази частіше є характерним для atopічного дерматиту із тяжким клінічним перебігом та в 2,2 рази – середньотяжким ступенем тяжкості дерматозу, при цьому рівень EDN у сироватці крові, який не виходив за межі референтних значень, був характерним для легкого перебігу atopічного дерматиту, ($p<0,05$).

Уточнено наукові дані щодо патогенетичного значення визначення рівня вітаміну D у сироватці крові хворих на atopічний дерматит, який, як встановлено, характеризується переважанням його дефіциту у хворих із індексом SCORAD= 40 та більше балів ($OR=2,54$, 95 % CI:[1,08 – 7,31]; $p=0,021$) та не залежить від клініко-патогенетичного варіанту дерматозу. Встановлено, що дефіцит вітаміну D переважає серед хворих віком 41 та більше років ($OR=2,72$, 95 % CI: 10,13 – 18,98, $p=0,001$) та при тривалості захворювання 16 та більше років (83,30 %), ($\chi^2 =6.530$; $p=0,006$). Виявлено гендерну відмінність середнього рівня вітаміну D у сироватці крові у хворих на atopічний дерматит, зокрема, жіноча стать асоціюється достовірно нижчими показниками його рівня незалежно від віку, $p<0,0147$.

Вперше в Україні досліджено поліморфізм гена VDR rs1544410 у хворих на atopічний дерматит, при цьому встановлено, що генотип A/A варіанту rs1544410 з високою частотою зустрічається у пацієнтів із atopічним дерматитом ($OR=1.371$, 95 % CI 0,196 -1,648, $p=0,341$) із вірогідно підвищеним ризиком дефіциту вітаміну D ($\chi^2=18,73$; $p<0,001$; $OR=8,54$; 95 % CI [2.5 – 26.05], а носії генотипу G/G мають негативний зв'язок із atopічним дерматитом та характеризуються недостатністю вітаміну D ($OR 0.78$; 95 % CI 0.70-0,96; $p=0,017$).

Розширено уявлення щодо ролі антимікробного пептиду кателіцидину при atopічному дерматиті залежно від ступеня тяжкості та клініко-патогенетичної форми захворювання. Встановлено, що по мірі зростання тяжкості перебігу atopічного дерматиту, достовірно знижується рівень антимікробного пептиду кателіцидину, який при індексі SCORAD=40 та більше балів є у 7,8 разів нижчим, ніж при легкому перебігу захворювання та у 5,3 разів є нижчим при АДі, ніж у хворих на АДе форму ($OR= 3,56$, 95 % CI [1.6 – 4.73]; $p<0,05$). Встановлено, що

рівень Human cAMP характеризується віковою та гендерною залежністю, а саме достовірно знижується у хворих із віком 41 та більше років (OR= 1,41, 95 % CI [0.9 – 1.82]; $p < 0,05$), при цьому жіноча стать асоціюється із достовірно нижчими показниками його рівня (OR= 1,13, 95 % CI [0.8 – 1.45]; $p < 0,05$).

Встановлено дисфункцію ендотелію у хворих на atopічний дерматит за рахунок підвищенням рівня ендотеліальних вазоактивних факторів VEGF, VCAM-1 ($p < 0,01$) та її залежність як від ступеня тяжкості, так і тривалості захворювання.

Обґрунтовано доцільність та доведено клінічну ефективність використання хворим на atopічний дерматит розробленого удосконаленого комплексного способу лікування, який базується на застосуванні на тлі базисної терапії вітаміну D та лікарського препарату, діючою речовиною якого є L-arginini hydrochloridum, що сприяє редукції клініко-параклінічних показників зі зниженням відносного ризику (RRR) прогресування індексу SCORAD у 0,54 рази при кількості хворих, що необхідно пролікувати для досягнення одного позитивного результату (NNT) 2,9, при цьому мінімальна клінічно важлива відмінність (MCID) для лікування atopічного дерматиту за шкалою SCORAD характеризувалася її зниженням від 11 до 21 балів, що свідчить про достовірний клінічний ефект.

Практичне значення отриманих результатів.

У комплексі обстежень хворих на atopічний дерматит обґрунтовано доцільність визначення у сироватці крові еозинофільного катіонного білку, еозинофільного нейротоксину, які, як доведено, корелюють зі ступенем тяжкості та клініко-патогенетичною формою захворювання та є маркерами алергічного запалення.

Обґрунтовано доцільність визначення рівня вітаміну D у сироватці крові та маркерів ендотеліальної дисфункції у комплексі обстежень хворих на atopічний дерматит при середньотяжкому та тяжкому перебігу захворювання (індекс SCORAD 21 та вище балів), які забезпечать вчасність призначення розробленого комплексного лікування таких хворих.

Результати проведеного дослідження стали основою для обґрунтованого впровадження розробленого комплексного лікування atopічного дерматиту із

включенням вітаміну D та лікарського препарату, діючою речовиною якого є L-arginini hydrochloridum у медичну практику, що сприяло достовірному підвищенню ефективності лікування таких пацієнтів.

Впровадження результатів досліджень у практику. Результати дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України, кафедри шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедри внутрішньої медицини з курсом профілактичних дисциплін Дніпровського медичного інституту традиційної і нетрадиційної медицини; кафедри дерматовенерології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, а також у практичну роботу КНП «Вінницький обласний клінічний шкірно-венерологічний центр ВОР», КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер», КП «Полтавський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер ПОР», ОКНП «Чернівецький обласний шкірно-венерологічний диспансер».

Особистий внесок здобувача. Дисертація є завершеною науковою працею, яка виконана особисто здобувачем. Здобувачем здійснено аналіз джерел вітчизняної та зарубіжної літератури відповідно до наукового напрямку дисертаційної роботи, виконано патентно-інформаційний пошук. Разом із науковим керівником сформульовано мету і завдання дослідження, визначено напрямки та розроблено методологію наукової роботи. Здобувачем сформовано необхідний перелік методів дослідження, проведено набір хворих за темою дослідження та їх об'єктивне обстеження. Автор провів аналіз результатів клініко-анамнестичних, лабораторних досліджень, статистичних звітів та медичної документації. Дисертантом проведено обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написано всі розділи дисертаційної роботи, разом із науковим керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації. Автором

підготовлено до друку наукові праці та доповіді за темою дослідження. Результати проведеного дослідження впроваджено в практику.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладено та обговорено на XVII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку - 2020» (Вінниця, 2020); XVIII Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини», присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (Харків, 2021); XVIII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку - 2021» (Вінниця, 2021); XI Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину» (Вінниця, 2021); 83-го Всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених «Медицина XXI сторіччя» (з міжнародною участю) присвяченого 91-й річниці Донецького національного медичного університету та 91-й річниці студентського наукового товариства імені професора М. Д. Довгялло (Лиман, 2021); Всеукраїнській науково-практичній конференції «ДНІПРОПРОФІ. Мультиmodalний підхід до профілактики моніторингу та терапії професійних захворювань» (Дніпро, 2021); V International Science Conference on Emerging Trends in Science and Education «Theoretical and scientific bases of development of scientific thought» (Rome, Italy, 2021); VI International Scientific and Practical Conference «The World of Science and Innovation» (London, 2021); I International Scientific and Practical Conference «An overview of modern scientific research in various fields of science» (Amsterdam, Netherlands, 2022); V International Scientific and Practical Conference «Modern and Global Methods of the Development of Scientific Thought» (Florence, Italy, 2022).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, серед яких 6 – у моноавторстві; 3 статті опубліковано в наукових фахових журналах України (серед яких 1 включена до міжнародної наукометричної бази

SCOPUS); 3 статті опубліковані в закордонних наукових журналах, які включені до міжнародної наукометричної бази SCOPUS; 12 наукових праць опубліковано в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій (Україна, Італія, Нідерланди, Велика Британія, Іспанія, Швеція).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація написана українською мовою, викладена на 228 сторінках (із них 180 сторінок основного залікового машинописного тексту) і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, загальної методики й основних методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, з яких 21 викладено кирилицею та 228 – латиницею, а також двох додатків. Дисертація ілюстрована 43 рисунками та 36 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ЗНАЧЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, МАРКЕРІВ АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ, АНТИМІКРОБНОГО ПЕПТИДУ, ВІТАМІНУ D ТА ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА VDR ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологія та клініко-діагностична характеристика atopічного дерматиту на сучасному етапі

Атопічний дерматит (АД) – це хронічне запальне захворювання шкіри, яке уражає як дітей (15-20 %), так і дорослих (2 – 10 %) [35, 170]. Поширеність atopічного дерматиту зростає, особливо в країнах із низьким рівнем доходу та залежить від різних географічних та етнічних закономірностей [170, 242]. Поширеність АД різна за середніми оцінками – 230 мільйонів пацієнтів у всьому світі. Останні дані показують, що 2,2–8,1 % – поширеність АД у Європі та Сполучених Штатах [30, 196]. Подібним чином дані з Азії показують збільшення поширеності в таких країнах, як Індія і Китай [213]. Як правило, АД найчастіше зустрічається у маленьких дітей і вирішується до повноліття. Однак, наявність тяжкого АД із кількома факторами, такими як ранній початок хвороби, харчові алергії та сенсibiliзація можуть призводити до збереження цього хронічного дерматозу у зрілому віці [34].

Нераціонально підібрана терапевтична стратегія щодо АД призвела до значного соціально-економічного тягара у всьому світі [35]. АД на сьогоднішній день розглядають як хворобу протягом усього життя, а клінічні та лабораторні відмінності, що залежать від віку, сприяють гетерогенній природі захворювання [97]. Традиційно клінічні ураження шкіри при АД класифікують як гострі (еритема, набряк, мокріння) або хронічні (ксероз, ліхеніфікація, диспiгментація). Однак, оскільки АД є хронічним рецидивуючим захворюванням, обидва типи уражень можуть бути під час загострень дерматозу. Особлива увага приділяється АД у

дорослих. Фенотипування та стратифікація типу АД за віковою клінічною картиною та віком його дебюту були розглянуті рядом науковців [2, 3, 30, 39].

Було припущено, що дорослий тип АД є окремим віковим фенотипом поряд із раніше визнаним інфантильним та дитячим фенотипом [58, 173, 208]. Так, ліхеніфіковані ураження є поширеними, як правило, локалізуються у ліктьових і підколінних згинальних та розгинальних ділянках [209, 231].

Діагностика АД значною мірою ґрунтується на морфологічній характеристиці та розподілу уражень шкіри, а також на клінічному перебігу пацієнта, супутніх захворюваннях та сімейному анамнезі [35, 170, 227].

Наше розуміння патогенезу АД частково відображає складну взаємодію між генетичними факторами та факторами середовища [227]. Досить багато генів були вивчені та пов'язані із АД у різних популяціях, однак ступінь генетичного ризику для захворювання ще потребує вивчення. Проте, дослідження генів – кандидатів, дослідження асоціацій у геномі та дослідження генетичного секвенування показали, що генетична сприйнятливність пов'язана із дисфункцією епідермального бар'єру та імунними відповідями, серед яких 2 тип є домінуючим [77, 146, 129]. Справді, запалення 2 типу відіграє ключову роль як у гострому, так і хронічному періоді захворювання [54, 65, 108, 201]. Щодо дорослого фенотипу АД, то зміни імунної системи, такі як збільшення вироблення цитокінів 2 типу (головним чином ІІ-4 та ІІ-13) можуть відігравати ключову роль у патогенезі розвитку захворювання у дорослих осіб [231]. Додаткові міркування щодо дорослих хворих включають зміни в складі складі рогового шару епідермісу із віком, що може призвести до порушення бар'єрної функції та впливу ліків [62, 205].

Відмінності як у демографічних характеристиках, так і в клінічних проявах АД були ідентифіковані між дітьми та дорослими, демонструючи важливість вивчення захворювання у дорослих [39, 208, 209]. У дослідженні для виявлення поширеності діагностованого АД протягом життя, були виявлені несподівано високі показники захворювання серед дорослого населення [170]. Розуміння тенденцій захворювання серед дорослого населення є пріоритетом, оскільки вони складають найшвидше зростаючу демографічну групу в усьому світі [30, 97]. Крім

того, доросле населення часто страждає від інших захворювань, які можуть впливати на вибір лікування АД. Ці міркування підкреслюють важливість вивчення характеристики захворювання у даної когорти населення. У популяційній когорті з понад 9 мільйонів осіб було виявлено, що поширеність АД серед дорослих зростає із часом та віком. У порівнянні із дітьми віком від народження до 18 років, АД серед дорослого населення був із помірним або важким перебігом і частіше зустрічався у чоловіків [57]. Хоча, інші джерела стверджують, що АД більш ніж вдвічі частіше зустрічається серед жінок порівняно із чоловіками у віковій групі 18 – 74 років [89]. Однак, неповне розуміння основних імунологічних механізмів АД та його гетерогенних проявів призвело до терапевтичного підходу, який базується більше на тяжкості захворювання, ніж на фенотипі або його основних біологічних особливостях [74].

На сьогоднішній день питання діагностики АД історично ретельно переглядаються [31]. Так, діагностичні рекомендації Американської академії дерматології (AAD), які розроблені як для педіатричних, так і дорослих діагнозів, є удосконаленням критеріїв Ханіфіна-Райки, вперше запроваджених у 1980 році [75, 99]. Критерії Ханіфіна-Райки охоплюють чотири основні та 23 другорядні клінічні ознаки, з яких мають бути принаймні три основні та три другорядні критерії для підтвердження діагнозу АД [99]. Рекомендації AAD містять істотні, важливі та пов'язані клінічні ознаки. Для верифікації діагнозу АД необхідні основні ознаки (свербіж, вікова зміна клінічних проявів), а важливі ознаки (ранній початок АД, атопія та ксероз в анамнезі) зазвичай присутні, що додатково підтверджує діагноз; докази супутніх особливостей (наприклад, блідість обличчя, ліхеніфікація), хоча й свідчать про АД, не є обов'язковою вимогою [75].

Критерії минулого тисячоліття були першими, які вимагали наявності антиген специфічного імуноглобуліну Е (IgE) як обов'язкового критерію для діагностики АД. Наявність антитіл IgE також необхідна для певних визначень атопії, до прикладу Всесвітньої організації алергології [198]. Однак, цей критерій є суперечливим, оскільки він виключає дві третини пацієнтів із АД, і, як правило, не використовується як діагностичний критерій на практиці.

В 90 – х р. В. Wuthrich запропонував розглядати АД як комплекс симптомів, що проявляється алергією, яка пов'язана із генетичною схильністю до гіперпродукції цитокінів та IgE. Головними патогенетичними ланками АД є: спадкова схильність, імунне запалення, порушення бар'єру шкіри, розлади нейровегетативної регуляції [237]. У запуску молекулярних механізмів atopії бере участь значна частина генів:

- ген, який розташований в хромосомі 11q13, кодує β -ланцюг рецептора для IgE та має регуляторний вплив на продукцію IgE у хворих на АД;
- ідентифіковані гени – кандидати, які контролюють активність Т-лімфоцитів та диференціювання Th2-типа, а також кодують синтез цитокінів Th2-типа, хемокінів та їх рецепторів [79].

Генетична схильність функціонування імунної системи при АД проявляється зниженою Т – супресією, яка призводить до гіперактивності Т – хелперів. Вони в свою чергу, при антигенній стимуляції диференціюються із превалюванням Т-хелперів 2 типу з відповідним цитокіновим профілем (IL-4, IL-5), які впливають на продукцію алерген-специфічних антитіл (IgE и IFN- γ). У «неатопіків» така ж антигенна стимуляція забезпечує збалансоване диференціювання в Th1-лімфоцити та Th2-лімфоцити. Th1-клітини є протективними по відношенню до алергії, оскільки секретують IFN- γ , TNF- α и IL-2, які активують клітинну імунну відповідь. Th2-лімфоцити навпаки продукують IL-4, IL-5, IL-13, які беруть участь у формуванні гуморальної імунної відповіді та регуляції функцій еозинофілів. Разом із тим, IL-4 пригнічує продукцію IFN- γ , який активує фагоцитоз, сприяє підвищеному синтезу IgE та переходу захворювання у хронічну форму [80].

Ген, розташований в хромосомі 3q21, кодує костимуляторні молекули CD-80 (B7-1) и CD-86 (B7-2). Визначено локуси IL-4 та IL-13 (хромосома 5q), а також їх поліморфні рецептори (хромосома 16 та хромосома 10), які взаємодіють із епітеліальними клітинами шкіри, фібробластами, Т- та В-лімфоцитами. Цитокін IL-13, ген якого локалізовано у хромосомі 5q31-33, при АД є фактором роста В-лімфоцитів. Він впливає на біосинтез IgE та експресію адгезивних молекул, знижує

біосинтез INF- γ , який активує макрофаги, посилює експресію HLA II, пригнічує активність Th2-типу [82].

Генетичні порушення у патогенезі АД не викликають сумнівів, однак відсутні дані про основний локус, який відповідає за прояв симптомів хвороби. Ген філагрину (FLG) розташований на хромосомі 1q2 та кодує FLG (білок філагрину), який є основним структурним білком у роговому шарі [85, 126]. Разом із тим, генетичні порушення не дають пояснення темпів зростання захворювання, відповідно вагоме значення в патогенезі АД відіграють фактори навколишнього середовища.

Важливим маркером атопії є генетично детермінований високий рівень IgE, який виявляють приблизно у 75-80% пацієнтів, які страждають на АД. Разом із тим, запальні пошкодження шкіри можуть розвиватися і без участі IgE. Наближено у 25% хворих на АД рівень IgE не перевищує показник норми [89].

Оцінка тяжкості захворювання та розуміння його суті патофізіологічних механізмів, що лежать в основі складності АД, необхідна для персоналізованої медицини, моніторингу ефективності лікування [169].

У наш час є все більше доказів, що вказують на високий ступінь неоднорідності клінічних проявів і молекулярних характеристик понять ендотипів/підтипів АД [33].

Лікування АД змінюється до концепції персоналізованої медицини, здебільшого через неоднорідність захворювання. Це у більшості випадків важливо, оскільки АД все ще розглядається як «один розмір підходить всім», підхід, що значно обмежує ефективність його лікування. Протягом багатьох років характеристика АД була загально з'ясованою, тим самим проливаючи світло на всю складність цього захворювання. Це призвело до класифікації проявів АД на різні підтипи, а саме вікові особливості, ступінь вираженості захворювання, вік початку та етнічна приналежність відповідно до стану шкіри, наявність уражень і основного запалення [39].

Імунологічний профіль пацієнтів з АД демонструє виражене запалення Th2 у всіх підтипах [79]. Однак, імунологічна відповідь може змінюватися відповідно до

етнічної приналежності пацієнтів. Так, серед азіатських пацієнтів присутні переважання запалення Th17/Th22, що проявляється посиленням товщини шкіри та експресією маркерів Th17/22 у шкірі та крові з «псоріазоподібними» проявами [168]. З іншого боку, серед афроамериканців збільшується реакція Th22 і дефекти шкірного бар'єру. У той час як європеїдна раса пацієнтів показали індукцію Th22, Th17 і Th1 запалення зі зниженим виробленням білків шкірного бар'єру, у всіх етнічних групах була завжди Th2 відповідь. Ці докази свідчать, що гетерогенність АД включає багато факторів, що ускладнюють діагностику та наслідки лікування дерматозу. Тому, необхідність пошуку біомаркерів АД була запропонована для полегшення визначення та тяжкості захворювання [169].

Отже, невизначені патогенетичні особливості atopічного дерматиту серед дорослого населення слугували підставою для обґрунтування доцільності проведення нашого наукового дослідження.

1.2 Сучасні погляди на роль маркерів алергічного запалення при atopічному дерматиті

За останні роки прогрес медичних досліджень у галузі дерматології призвів до кращого розуміння того, що патології, які характеризуються алергічним запаленням неоднорідні та присутні з високим ступенем варіабельності серед пацієнтів [186]. Враховуючи досягнення у дослідженнях та у напрямку концепції персоналізованої медицини, науковцями було піднято питання необхідності пошуку нових і більш точних біомаркерів для алергічних захворювань, у тому числі АД. На сьогоднішній день уся дерматологічна галузь переживає значні зміни діагностичних розробок і сучасної класифікації захворювань з метою покращеного розуміння основ патофізіології [80, 123].

Біомаркери зазвичай визначаються як «будь-яка речовина, структура», або процес, який можна виміряти в організмі чи його продукти та які впливають, або передбачають частоту результатів або хворобу [236]. Однак, ідентифікація, впровадження біомаркера в клінічну практику є складним і трудомістким зусиллям

щодо АД [133, 162]. Для впровадження такого процесу був створений Європейський дослідницький проект під назвою BIOMAP (Biomarkers in Atopic Dermatitis and Psoriasis – Біомаркери при АД та псоріазі) від Innovative Medicines Initiative (IMI) у 2019 році з метою покращення розуміння підтипів захворювання, його механізмів, а також виявлення потенційних біомаркерів. У даному проекті найважливішим першим кроком було визначити, яким вимогам повинні відповідати біомаркери щодо їх високої якості. Сформовані загальні рекомендації щодо біомаркерів до конкретних захворювань. Однак, жодна із них не є специфічною для АД [28].

Пошук біомаркерів необхідний, оскільки вони можуть використовуватися як діагностичні засоби, для моніторингу прогресування захворювання, для вибору найефективнішої терапії, а також як допомога у прогнозі результату лікування [182, 183].

Зазвичай атопічний дерматит діагностують за чіткими критеріями, які потребують інформації, отриманої із анамнезу пацієнта та клінічного обстеження відповідно до різних шкал. Однак, за останні роки дослідження є повідомлення, що периферичні еозинофіли та загальний IgE у сироватці крові також залишаються важливими критеріями щодо діагностики АД [144]. Відомо, що у патогенезі атопічного дерматиту беруть участь імуноглобулін E, еозинофіли і базофіли. Так, при АД вивільняються цитокіни, що призводять до скупчення запальних клітин, включаючи базофіли, нейтрофіли та еозинофіли [116].

Однак, ключовою молекулою є IgE, яка може активувати ефektorні клітини, що беруть участь у алергічному запаленні. Підвищення рівня загального сироваткового IgE, позитивний алерген специфічний IgE, еозинофілія та базофілія залишаються поширеними маркерами діагностики при АД. У дослідженні типу «випадок-контроль» виявлено підвищений рівень загального IgE у сироватці крові у 75% обстежених східнонімецьких пацієнтів із АД. Однак, питання щодо підвищеного рівня IgE при АД залишається дискусійним. Так, літературні дані свідчать, що лише 62,6 % пацієнтів із АД характеризуються підвищеним рівнем IgE у сироватці крові [111].

Наукові дослідження також довели прямий зв'язок між тяжкістю АД і системними показниками алергічного запалення, включаючи сироватковий IgE, еозинофіли у сироватці крові у немовлят і дітей. Однак таких досліджень не було проведено серед дорослих пацієнтів [111, 117]. Хоча, науковці Південної Кореї обґрунтували кореляційний зв'язок між збільшенням EASI балів і загальних рівнів сироваткового IgE у 5000 пацієнтів із АД [200]. Разом із тим, останні наукові дослідження стверджують, що підвищення загального рівня IgE у сироватці крові при atopічному дерматиті залежить від віку хворих. Так, його рівень залишається незмінним у хворих літнього віку та у більшості дорослих пацієнтів, у порівнянні із рівнем у дітей та підлітків [111]. Літературні джерела також стверджують, що 88% пацієнтів із АД у віці від 10 до 20 років мають підвищений рівень IgE в сироватці крові [63].

З огляду на вище наведене, науковці дійшли висновку, що АД можна класифікувати на два різних типи: зовнішній і внутрішній, які також називають як алергічний і неалергічний типи. Внутрішній тип, або неалергічний тип, засвідчує нормальний рівень IgE на додаток до відсутності будь-якої сенсibiliзації до алергенів, тоді як зовнішній або алергічний тип має підвищений рівень специфічного IgE із сенсibiliзацією до певних алергенів. Загальна частка зовнішнього типу та внутрішнього типу становить 79,8 % і 20,2% відповідно хворих на АД. Крім того, літературні джерела також свідчать, що кількість пацієнтів із внутрішнім типом АД зростає із віком, досягаючи 9,8% у підлітковому віці та 26,1 % у старшому віці. Також наукові дослідження виявили значну різницю в особистому алергічному анамнезі між групою із високим рівнем IgE та групою із низьким рівнем IgE [111].

Наразі також є повідомлення, що хворі на АД із підвищеним рівнем загального IgE в сироватці крові страждають значно частіше від алергічного риніту, бронхіальної астми та стійких екзематозних уражень і мають обтяжений алергічний та/або сімейний анамнез щодо atopічних захворювань. Вище наведене вказує, що загальний IgE в сироватці крові залишається ключовим ефектором, що бере участь у алергічній сенсibiliзації та сприяє агрегації кількох atopічних

захворювань, таким чином сприяючи високій поширеності особистого atopічного анамнезу [56].

У наукових дослідженнях наведено та згруповано також клінічні відмінності у пацієнтів із АД залежно від рівня загального IgE та кількості еозинофілів у сироватці крові. Розташування АД на згинальних поверхнях, передні складки шиї, білий дермографізм і затемнення навколоорбітальної ділянки частіше спостерігалося у пацієнтів із АД на тлі підвищеного рівня IgE. Також виявлено, що локалізація АД на згинальних поверхнях, ксероз, екзема сосків, білий дермографізм, блідість обличчя/еритема обличчя, складки передньої частини шиї, навколоушна екзема, екзема повік і себорейний дерматит частіше спостерігалися у пацієнтів із еозинофілією. Однак, прямих доказів, що підтверджують взаємозв'язок між загальним IgE в сироватці крові, еозинофілами, і клінічними ознаками захворювання недостатньо [111].

Широкий спектр шкірних захворювань пов'язаний з інфільтрацією еозинофілів і можливістю еозинофілії у периферичній крові. АД, ініційований специфічними імунологічними механізмами часто асоціюється із еозинофілією. Еозинофіли – є одними із основних клітин алергічного запалення. Про значення цих клітин при алергічному запаленні відомо з давніх пір, однак до сьогодення мають місце протиріччя щодо їх участі у патогенезі atopічного дерматиту. Щодо еозинофілії при АД, було виявлено, що лише 36,9% пацієнтів мали еозинофілію. Однак, діагностичне значення еозинофілії було невизначеним у хворих на atopічний дерматит [111]. Крім того, необхідно пам'ятати, що накопичення еозинофілів також пов'язане зі злоякісними новоутвореннями, інфекціями та різними гомеостатичними станами [157].

Еозинофіли в крові утворюють незначний (менше 5%) компонент циркулюючої популяції лейкоцитів у крові, більша кількість тканинних еозинофілів присутня поза судинною системою [228]. Тим не менш, кількість еозинофілів крові є легкодоступним біомаркером для різних клінічних застосувань (до прикладу, фенотипування АД) [164]. Еозинофіли є основними ефекторними клітинами алергічного процесу і зарекомендували себе як маркери алергічного

запалення [121]. Еозинофіли розвиваються у кістковому мозку і вивільняються у кровообіг після свого дозрівання [148]. Тривалість життя еозинофілів невідома, але за оцінками науковців, вона становить менше 1 тижня в гомеостатичних умовах [128]. Статус активації еозинофілів, головним чином, регулюється рецепторами, що експресуються на їхніх клітинних поверхнях. Будучи короткоживучою клітиною, яка не ділиться, «активація» еозинофілів була визнана як вивільнення біоактивних медіаторів у позаклітинне середовище. Це на відміну від лімфоцитів, для яких «активація» зазвичай означає проліферацію та клональну експансію антигенспецифічних лімфоцитів [106]. Мікрооточення при АД характеризується еозинофільним запаленням, оскільки еозинофіли є багатим джерелом біоактивних медіаторів [216, 217].

Встановлено, що екзогенні подразники провокують вроджену або адаптивну відповідь 2 типу, змушуючи вроджені лімфоїдні клітини групи 2 (ILC2) або клітини Т-хелперів 2 (Th2), відповідно, вивільняти цитокіни 2 типу, такі як IL-5 та IL-13. Залучені до тканини та активовані даними цитокінами, еозинофіли вивільняють токсичні гранульовані білки, при цьому гранули містять 4 основні катіонні білки: основний білок (MBP), еозинофільний нейротоксин (EDN), еозинофільний катіонний білок (ECP) і еозинофільну пероксидазу (EPO), які відіграють важливу роль в еозинофілоопосередкованому запаленні [139, 153, 161, 181, 230, 231].

Цитокіни, які зберігаються у гранулах еозинофілів людини вивільняються за допомогою 3-х секреторних процесів: класичного екзоцитозу, часткової дегрануляції та цитолізу /загибелі клітин (ETosis) [228]. Цитоліз характеризується розчиненням ядерної та плазматичної мембран, вивільненням хроматинових волокон (позаклітинні гранули). В еозинофілах позаклітинні гранули, отримані з ETosis, експресують на своїх мембранах функціональні рецептори [153, 217]. Після активації шляхом стимуляції лігандом гранули вивільняють свій вміст, який включає EDN [195]. Біоактивні медіатори еозинофілів, такі як EDN, ECP локалізуються в матриці специфічних гранул та мають різну біологічну активність на додаток до своєї антимікробної активності [22].

Нейротоксин, отриманий із еозинофілів (EDN) – член надродина RNКаз, кодований у людини геном RNASE2, є другим за поширеністю білком у протеомі еозинофілів людини із 7086 білків, ідентифікованих протеомікою еозинофілів периферичної крові. За даними наукових досліджень, EDN у 100 разів рибонуклеолітично активніший порівняно із ЕСР крові. Крім того, EDN діє як сигналізатор, що бере участь у активації дендритних клітин через сигнальний шлях TLR2 – MyD88 та активує імунну відповідь 2 типу [229].

Науковцями було продемонстровано, що рівень EDN є альтернативою визначення еозинофільного запалення при алергічних захворюваннях. Так, було припущено, що рівні продуктів дегрануляції у сироватці крові, такі як EDN, представляють як рівень циркуляції, так і секреторну активність еозинофілів. Також було визнано, що рівень EDN є найбільш корисним біомаркером для оцінки тяжкості алергічного запалення [119, 120].

Проведені клінічні дослідження були проведені серед дитячого населення із АД, БА, які засвідчили підвищення рівня EDN та визначено його значення як біомаркера при алергічних захворюваннях [120]. За даними наукових досліджень, EDN має сильну кореляцію із рівнем загального IgE. Разом із тим, EDN є більш точним відображенням активності еозинофілів, ніж звичний підрахунок еозинофілів [121].

Еозинофільний катіонний білок (ЕСР), кодований у людини геномом RNASE3, також належить до надродина RNКаз. Порівняно із EDN, ЕСР більш катіонний і більш токсичний для бактерій [157]. ЕСР може дестабілізувати бактеріальні ліпідні подвійні шари та нейтралізувати бактеріальний ліпополісахарид, що сприяє токсичності ЕСР для бактерій. Проте, ЕСР має в 125 разів нижчу активність RNКаз порівняно з EDN. ЕСР опосередковує вивільнення гістаміну в базофілах і тучних клітинах; підвищує активацію калікреїну [180]. Крім того, ЕСР пригнічує мікробну активність шляхом утворення амілоїдних агрегатів на поверхні бактерій [211].

За останніми науковими дослідженнями ЕСР та EDN індукують експресію матриксної металопротеїнази 9 у кератиноцитах і запускають їх апоптоз, що в свою

чергу свідчить про їх потенціал як терапевтичних мішеней при хронічних хворобах шкіри [26]. Еозинофільний нейротоксин (EDN) і еозинофільний катіонний білок (ECP) сприяють пошкодженню тканин-мішеней та стимулюють залучення у процес запалення базофілів, тучних клітин і нейтрофілів. Активовані еозинофіли можуть продукувати велику кількість цитокінів і хемокінів, такі як IL-16, IL-12, TGF- β 1 та IL-13, і відігравати важливу імунорегуляторну роль у патогенезі АД [111].

Науковцями доведено, що EDN та ECP не лише відображають тяжкість АД, але й корелюють із клінічними проявами АД, а саме: хейліт, NS-HFD (неспецифічний дерматит рук або стоп) та лущення шкіри голови. Дисфункція вище наведених білків робить шкіру більш проникною для алергенів навколишнього середовища, які сприяють виникненню відповідних симптомів, таких як ксероз, еритема обличчя та передня складка шиї [126].

У наукових дослідженнях було розглянуто та підтвержене питання чутливості рівня ECP у сироватці крові як маркера запалення 2 типу при atopічному дерматиті. Однак, автори засвідчили, що чутливість ECP для прогнозування загострення є відносно низькою [129]. Отже, дані щодо вивчення ECP при atopічному дерматиті суперечливі. Так, науковцями встановлено збільшення рівня ECP у хворих на atopічний дерматит а також його зв'язок зі SCORAD [128, 129]. Хоча за даними інших авторів такі особливості ECP не були підтвержені [133].

Додаткові біомаркери запалення 2 типу або комбінації існуючих біомаркерів можуть зрештою знадобитися у рутинній клінічній практиці. Разом із тим, науковці дійшли висновку, що не існує золотого стандарту діагностики запалення 2 типу. Крім того, імунопатогенез АД не повністю вивчений, і захворювання представляє собою складну комбінацію генетичних, екологічних та імунологічних факторів [87, 95, 226].

Отже, наявність еозинофілів є важливою ознакою запалення 2 типу. Однак клінічні спостереження свідчать, що запалення, опосередковане еозинофілами не завжди збігається зі збільшенням кількості еозинофілів. Найважливішою

особливістю еозинофілів як ефektorних клітин кінцевої стадії є їх активація для вивільнення токсичного клітинного вмісту.

На сьогоднішній день ETosis вважають основним механізмом цитолітичної дегрануляції. Цей процес є не лише повною дегрануляцією клітини, але й вивільненням цитоплазматичного та ядерного вмісту, включаючи ДНК та гістони [92].

Таким чином, продовжується пошук біомаркерів, які дозволять оцінити алергічне запалення. Отже, подальші дослідження приведуть до кращого розуміння запалення, яке опосередковане еозинофілами, у тому числі при АД.

1.3. Значення вітаміну D, поліморфізму гена VDR та антимікробного пептиду у патогенезі atopічного дерматиту

Рівень захворюваності на АД поступово зростає у часовому діапазоні, особливо в країнах із високими темпами урбанізації або у високоширотних регіонах взимку [179]. Патологія АД включає складну взаємодію бар'єрних проблем шкіри та різноманітних дисфункцій у вродженій та адаптивній імунній системах господаря, а саме до них відноситься високий рівень IgE, еозинофілів, зміна популяції Т-хелперів, а також дисмодуляція цитокінів [67, 207]. Крім того, бактеріальна та вірусна інвазійні інфекції, викликані золотистим стафілококом, простим герпесом та ін. також сприяють загостренню АД. Разом із тим, фактори, що сприяють тривалій ремісії АД, нині остаточно не з'ясовано [125, 223].

Наразі, на сьогоднішній день не ідентифіковані клінічні біомаркери, кількісні та якісні клінічні ознаки, які використовуються для характеристики та оцінки тяжкості клінічної картини АД. Однак, індекс оцінки atopічного дерматиту (шкала SCORAD) є найбільш перевіреним і зазвичай використовується у клінічних дослідженнях [235].

Значення вітаміну D у патогенезі atopічного дерматиту продовжує вивчатися. За історичною довідкою, вітамін D був виявлений як ліки від аліментарного рахіту [233]. Подальша робота засвідчила, що секостероїдний

вітамін D₃ може вироблятися в шкірі за наявності достатнього ультрафіолетового опромінення за допомогою фотохімічного і термічного перетворення кон'югованих подвійних зв'язків попередника холестерину, 7-дегідрохолестеролу. Вітамін D представлений 2 основними формами: ергокальциферол (вітамін D₂), що продукується рослинами та холекальциферол (вітамін D₃) тваринного походження. Однак, основним джерелом вітаміну D для людини є шкіра, синтез якого відбувається у присутності сонячного світла. Експозиція 7-дегідрохолестеролу (7-DHC) до ультрафіолетового випромінювання B (UVB) із довжиною хвилі 290–315 нм призводить до утворення провітаміну D у шкірі, який ізомеризується до холекальциферолу. Незалежно від того, отриманий провітамін із дієтичних джерел, добавок або шкірного фотоперетворення, вітамін D₃ повинен піддаватися послідовному гідроксилюванню, аби стати біологічно активним. Перше відбувається у 25 положенні бічного ланцюга холестерину і переважно каталізується, але не виключно CYP2R1 [248]. Кальцидіол (25-гідроксивітамін D₃, 25D) є основним циркулюючим метаболітом і переважним показником статусу вітаміну D. Кальцидіол модифікується за допомогою 1-гідроксилювання, яке каталізується виключно CYP27B1, для отримання активної форми кальцитріолу (1,25-дигідроксивітамін D₃, 1,25D). Кальцитріол зв'язується із ядром рецептору вітаміну D (VDR), ліганд-регульованим транскрипційним фактором і, таким чином, здійснює свою фізіологічну дію шляхом прямого чи опосередкованого регулювання експресії генів [53].

Однак, і 25(OH)D, і 1,25(OH)₂D може бути метаболічно інактивований через гідроксилювання 24-гідроксилазою (CYP24A1) [41, 42]. Рівень вмісту вітаміну D у сироватці регулюється зворотнім зв'язком із рівнем кальцію, фосфору, паратгормону, фактору росту фібробластів і самим вітаміном D [107].

Статус вітаміну D оцінюють шляхом вимірювання у сироватці крові рівня 25(OH)D, який є його основною циркулюючою формою. Відповідно до рекомендацій Ендокринологічного товариства США, дефіцит вітаміну D визначається як рівень 25(OH)D у сироватці нижче 20 нг/мл (50 нмоль/л) і

недостатність вітаміну D як рівень 25(OH)D у сироватці між 21 і 29 нг/мл (52,5–72,5 нмоль/л) [109].

Не дивно, враховуючи походження відкриття вітаміну D, його вивчення продовжувалося протягом усього часу більшу частину 20-го століття як фактор, вирішальний для нормального гомеостазу кальцію. Зокрема, експресія CYP27B1 у нирках жорстко регулюється регуляторними надходженнями кальцію, такими як паратгормон і FGF23 [53]. Проте, з роками наукові докази накопичувалися, що фізіологічні дії передачі сигналів вітаміну D не обмежуються контролем статусу кальцію. Дослідження цих «некласичних дій» вітаміну D було поштовхом до спостережень щодо експресії в тканинах VDR і CYP27B1, які не причетні до гомеостазу кальцію. Можливо, найкраще встановлена некласична роль вітаміну D3 полягає в імунній системі. Так, і VDR, і CYP27B1 експресуються в клітинах вроджених і адаптивних гілок імунної системи, і, що важливо, експресія CYP27B1 в імунних клітинах у людини регулюється виявленням патогенів і складною мережею цитокінів [232]. Науковцями доведено, що патогензалежна місцева продукція кальцитріолу з кальцидіолу в імунних клітинах є одним із ключових доказів ролі вітаміну D у регуляції імунної системи [43, 149].

За даними останніх досліджень доведено, що кальцитріол регулює численні аспекти вродженого імунітету, а саме розпізнавання рецепторів PRR (pattern recognition receptors), рецептори розпізнавання «чужого» - це первинні рецептори для патогенів, які «перші реагують» на них [43]. Кальцитріол стимулює транскрипцію гена, що кодує CD14, кофактора PRR toll-like receptor 4 (TLR4) а також стимулює індукцію генів, що кодують PRR TLR2 і NOD2 [149]. Передача сигналів вітаміном D також стимулює реакції цитокінів у вроджених імунних клітинах, які піддаються впливу збудника, включаючи інтерлейкін 1 (IL1) та IL8/CXCL8, хемокін нейтрофілів. Нарешті, і що найцікавіше, пов'язаний з кальцитріолом VDR безпосередньо індукує транскрипцію генів, що кодують антимікробні пептиди (AMP). Проксимальні промоторні послідовності антимікробного пептиду кателіцидину людини (CAMP) і людські гени бета-дефензину 2 (HBD2/DEFB4) містять консенсусну відповідь до вітаміну D (VDR)

[222]. Кателіцидини були названі так тому, що вони мають консервативний N-кінцевий домен, що вперше було охарактеризовано за його ефективність у інгібуванні катепсину L. Хоча багато видів мають декілька кателіцидинів, однак у людей лише один. Катіонний активний пептид людини LL-37, який відщеплюється від попередника 18 кДа у формі hCAP18, не має вторинної структури у розчині, але утворює амфіпатичну спіраль при контакті із гідрофобною поверхнею бактеріальної мембрани. Кателіцидини найкраще характеризуються своєю здатністю руйнувати бактеріальну мембрану, яка спричинена взаємодією гідрофобних і фосфоліпідних компонентів патогенів [245]. З історичної точки зору, відкриття того, що кальцитріол індукує транскрипцію генів, що кодують AMP, були досить переконливими. Це забезпечило молекулярну основу для зв'язків між впливом сонця у вигляді геліотерапії, а також застосування риб'ячого жиру при лікуванні туберкульозу, як респіраторної інфекції, так і вульгарного вовчаку (шкірний туберкульоз) або золотухи (шийна туберкульозна лімфаденопатія, спричинена *Mycobacterium tuberculosis*) [94, 96, 150]. Експресія CAMP кальцитріолом також забезпечила зв'язок між вітаміном D, кателіцидином і загоєнням епітеліальних ран. [72].

Варто відзначити, що результати досліджень пов'язують експресію CAMP зі статусом кальцидіолу та антибактеріальною дією імунітету у людини. Так, при використанні вітаміну D (1000 МО/день до 90 днів) посилювалася антимікробна активність. Крім того, антимікробна активність виявилася більш стійкою влітку/восени, ніж взимку/навесні, відповідно до сезонних коливань рівня циркулюючого кальцидіолу. Наведені вище висновки підтверджуються зв'язками між статусом кальцидіолу та показниками пов'язаними із дефектами антибактеріального вродженого імунітету [220].

Атопічний дерматит є хронічним рецидивуючим захворюванням шкіри, опосередкованим елементами вродженої та адаптивної імунної системи. Атопічна шкіра характеризується аномальною диференціацією кератиноцитів. Сигнали, отримані від імунних клітин, таких як прозапальні цитокіни, здатні стимулювати проліферацію кератиноцитів, а самі кератиноцити можуть модулювати імунні

клітини через поверхневі та секреторні молекули. Ці молекули складаються з толл-подібних рецепторів (TLR), протимікробних пептидів (AMP) та активного метаболіту вітаміну D. Хоча, роль TLR в патогенезі АД потребує уточнення та подальших досліджень [127].

Отже, довгий час функція вітаміну D розглядалася як підтримка нормальної скелетної архітектури через гомеостаз кальцію і фосфору. Однак, в останні кілька десятиліть все більше визнаються екстраскелетні ефекти вітаміну D, які стали очевидними, а саме: роль у регуляції клітинної проліферації, диференціювання, апоптозу та в імунологічній модуляції. Ці дії вітаміну D опосередковуються через вітамін D рецептор (VDR), який після активації взаємодіє із рецептором ретиноїду X (RXR) з утворенням гетеродимерного комплексу. Цей процес описано як геномна дія вітаміну D, на відміну від негеномної дії, яка є прямим його ефектом та має кілька сигнальних шляхів [249].

Роль вітаміну D у фізіології шкіри продовжують вивчати і на сьогоднішній день. Так, вітамін D відіграє життєво важливу роль у шкірі, а саме кератиноцити є не лише джерелом вітаміну D, а й відповідають за його активну форму. Це єдині клітини в організмі, які можуть синтезувати вітамін D з його попередника 7-DHC, і які вміщують ферменти (CYP27A1 і CYP27B1) для метаболізму вітаміну D в його активний метаболіт 1,25(OH)₂D. Кератиноцити також експресують VDR, таким чином вони реагують аутокринним і паракринним способом на активну форму вітаміну D. Необхідно також відзначити про вплив вітаміну D на проліферацію і диференціювання клітин шкіри відбувається або безпосередньо, або через взаємодію із кальцієм. Багато досліджень *in vitro* показали залежність впливу дози вітаміну D на проліферацію кератиноцитів та їх диференціацію. Так, при низькій концентрації клітин (10^9 м або менше), було виявлено, що 1,25(OH)₂D₃ посилює проліферацію кератиноцитів, при високій концентрації (більше 10^8 м), він гальмував проліферацію та сприяв диференціації [41]. Кілька інших факторів, таких як щільність клітин, концентрація кальцію та рівень вітаміну D у сироватці крові впливають на проліферацію кератиноцитів *in vitro* [218].

Антипроліферативна дія вітаміну D на кератиноцитах опосередковується зниженням експресії c-myc і цикліну D та підвищеною експресією інгібіторів клітинного циклу p21^{cip} та p27^{kip}. 1,25(OH)₂D сприяє диференціації кератиноцитів за рахунок посиленого синтезу структурних компонентів (інволюкрин, трансглутаміназа, лорикрин і філагрин) ороговілої оболонки [41, 215]. Вплив вітаміну D на процеси диференціації кератиноцитів також частково опосередковується підвищенням внутрішньоклітинних рівнів кальцію, викликаних стимуляцією кальцієвих рецепторів, підвищенням експресії фосфоліпази C- γ 1 та посиленого утворення керамідів [29, 42, 218].

Вітамін D також може безпосередньо регулювати диференціацію кератиноцитів через взаємодію із VDR. Про це свідчить той факт, що VDR нокаут мишей виявляють знижену епідермальну диференціацію та виявляють низький рівень інволюкрину, профілакгрину та лорикрину [239]. Процес опосередкованої вітаміном D епідермальної диференціації через VDR є послідовним і вимагає вибіркового зв'язування VDR із основними коактиваторами: взаємодії із рецептором вітаміну D білка (DRIP) (C14orf28 Chromosome 14 open reading frame 28 – білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на 14-й хромосомі) і коактиватор стероїдного рецептора (SRC) [238, 248].

Інший аспект проліферації та диференціації кератиноцитів – це підтримка належного стану епідермального бар'єру. Попередні дослідження показали, що місцеве застосування кальцитріолу (1,25[OH]₂D) відновлює епідермальну бар'єрну проникність, яка була порушена застосуванням кортикостероїдів [110].

Вітамін D є також посередником впливу на епідермальний бар'єр, який здійснюється шляхом посиленого синтезу структурних білків рогового шару. Крім того, 1,25(OH)₂D регулює обробку довгого ланцюга глікозилцерамідів, необхідних для формування ліпідного бар'єру [171].

Науковими дослідженнями вивчено також вплив вітаміну D на апоптоз кератиноцитів, який залежить від його рівня у сироватці крові. Так, при достатньому рівні вітамін D запобігає апоптозу, викликаний різними проапоптозними стимулами як церамід, УФ-випромінювання, TNF- α тощо [68].

Вроджена імунна система шкіри включає фізіологічні бар'єрні структури, такі як імунні клітини (наприклад, нейтрофіли, моноцити, макрофаги, ДК, природні клітини-кілери (NK), та ін.) і антимікробні пептиди (АМП). Шкірний синтез АМП є основним механізмом захисту шкіри від зовнішнього середовища або мікробної інвазії. Багато резидентних клітин шкіри (кератиноцити, себоцити, клітини екринних залоз і тучних клітин) і циркулюючі клітини, природні кіллери (наприклад, нейтрофіли та NK клітини) сприяють синтезу АМП у шкірі [83]. На сьогоднішній день відомо більше 20 білків з антимікробною функцією, які розпізнають у шкірі. Однак β -дефензин і кателіцидини є основними групами шкірних АМП [191, 192]. Наразі, у людини, на теперішній час, виділено один ген кателіцидину, що кодує неактивний пептид hCAP18, який після розщеплення генерує зрілий пептид LL-37. Кателіцидин опосередковує антимікробну активність або безпосередньо шляхом руйнування мембрани бактеріальної клітини та оболонки вірусу, або опосередковано, впливаючи на різні сигнальні шляхи у клітинах, щоб ініціювати відповідь господаря [192].

Рівень АМП низький у неушкодженій шкірі та підвищується після порушення бар'єру або інфекції. Один із можливих шляхів – через посилену експресію CYP27B1, що у свою чергу підвищує локальний синтез активного вітаміну D. Однак, можливий інший шлях, а саме після пошкодження шкіри підвищується рівень TLR-2, що в свою чергу підвищує рівень кателіцидину через вітамін D-залежний механізм [66, 104, 138, 225]. Кателіцидин є прямою мішенню транскрипції вітаміну D, при цьому кателіцидин індукується зв'язуванням 1,25(OH)₂D-VDR комплексом до VDRE в промоторі гена [143]. Вітамін D також регулює синтез АМП за механізмами, відмінними від прямої активації транскрипції. Активність кателіцидину та інші АМП у шкірі людини контролюється за допомогою ферментативної обробки сериновими протеазами KLK5 і KLK7 [159].

Останнім часом багато досліджень припустили, що кальципотріол опосередковує толерантність або імуносупресію у шкірі шляхом індукції CD4⁺CD25⁺ Т-регуляторних (Treg) клітини, що запобігає подальшій антиген-

специфічній проліферації CD8⁺ Т-клітин та продукція IFN- γ [93]. Епідерміс хворих на АД демонструє значне порушення бар'єрної функції та підвищення трансепідермальної втрати води, що підвищує чутливість шкіри до проникнення алергену, бактеріальній, грибковій та вірусній інвазії або колонізації і запалення. Є різні механізми, які відповідальні за бар'єрний дефект при АД: дефіцит або дефекти структурних білків (таких як філагрин, інволюкрин, лорикрин, кератин K5 і K16 та ін.), епідермальні протеази та інгібітори протеази, зміна рН та зниження шкірних керамідів, що підтримують ліпідний бар'єр і утримання води [37, 38]. Поки що мутація втрати функції у гені філагрину є найбільш значущим генетичним фактором у схильності до АД, хоча лише частина пацієнтів (до 50%) мають мутації філагрину [140].

Отже, шкіра людини є місцем синтезу вітаміну D а також як орган-мішень для біологічно активної його форми. Вітамін D впливає на численні функції шкіри, починаючи від проліферації кератиноцитів, їх диференціації та апоптоз для забезпечення бар'єру шкіри та на імунорегуляційні процеси [41].

Атопічний дерматит характеризується також порушенням імунної регуляції. Імунна дисрегуляція при АД є двофазною, з початковою Th2 фазою в гострій формі захворювання та домінуюче запалення Th0 і Th1 при хронічному ураженні. Таким чином, спостерігається підвищений рівень IL-4, IL-5 та IL-13 (цитокіни Th2) у гострій фазі ураження, тоді як цитокіни Th1, такі як IFN- γ , GM-CSF та IL-12, переважають при хронічному захворюванні. Клітини Th0 є транзиторними і можуть диференціюватися в клітини Th1 або Th2 [37].

Вплив рівня вітаміну D на поширеність і тяжкість АД було предметом великої кількості досліджень, що дало різні результати. Епідеміологічні дослідження показали підвищену поширеність АД серед населення, що живуть у вищих географічних широтах, із меншим перебуванням на сонці і, як наслідок, менше вироблення вітаміну D [193]. Крім того, у великих популяційних дослідженнях було помічено, що існує підвищена ймовірність розвитку АД у осіб із дефіцитом або недостатністю рівня вітаміну D [60, 76, 115, 125, 240]. Крім того, тяжкість АД негативною корелює з рівнем вітаміну D у осіб із помірним та важким

АД, які мають нижчий рівень вітаміну D порівняно з групою осіб із легким перебігом АД [61, 174]. З точки зору біологічних механізмів, цілком можливо, що вітамін D може впливати на тяжкість АД, в т.ч. бактеріальну колонізацію шкіри, оскільки відомо, що він модулює вроджені та адаптивні імунні відповіді [90]. Фізіологічна роль вітаміну D полягає у підтримці здорової шкіри, а також відомо, що низький рівень 25(OH)D у сироватці крові корелюють із підвищеною алергічною сенсibiliзацією, високим рівнем IgE, та низьким рівнем кателіцидину в сироватці, що й свідчать про його роль у модулюванні тяжкості АД [135, 218, 243]. Однак, є деякі суперечливі повідомлення, які свідчать або про відсутність ролі вітаміну D, або про позитивну роль зв'язку рівня вітаміну D із ризиком розвитку АД [210].

Науковцями були досліджені поліморфізм генів VDR, метаболізм вітаміну D та їх роль у сприйнятливості до АД. VDR BsmI поліморфізм збільшив ризик АД у турецького населення, а специфічний гаплотип VDR BsmI, ApaI та поліморфізм TaqI були надмірно представлені при тяжкому АД у пацієнтів німецької популяції [98, 105, 118]. Крім того, дослідження, пов'язані із порушенням VDR, показали нижчі рівні бар'єрних білків шкіри, а саме інволюкрину, профілакгрину [239]. Нормалізація рівня 25(OH)D призводить до активізації функціональної активності кателіцидину в кератиноцитах пацієнтів із АД, а також у пацієнтів із нормальною шкірою [147].

На підтримку вищезазначених механізмів зазначено, що вищі рівні IgE, більш висока вірулентність і колонізація *S. aureus* були зареєстровані, коли сироватковий 25(OH)D був у межах недостатності. Крім того, було відмічено 4-кратне підвищення регуляції LL-37 у роговому шарі при призначенні вітаміну D та зниження кількості хворих на АД, які мали ускладнення герпетичною екземою [24]. Значно підвищений ризик ураження шкіри метицилінрезистентним *S. aureus* (MRSA) було виявлено в осіб із дефіцитом вітаміну D [88, 224].

Отже, окрім класичного фосфорно-кальцієвого ефекту вітаміну D, його роль у належному функціонуванні кількох тканин/органів у тому числі шкіри, викликає

зростаючу зацікавленість. Вітамін D виявляє плейотропну дію на шкіру: антипроліферативну, антиапоптотичну та як імуномодулятор.

На теперішній час продовжуються дебати щодо сезонних термінів взаємозв'язку між вітаміном D і atopічним дерматитом, а також щодо оптимального рівня 25(OH)D для профілактики або реабілітації запальних захворювань шкіри. Так, Ендокринне товариство США рекомендує рівень 25(OH)D <50 нмоль/л (20 нг/мл) класифікувати як дефіцитні, а 53–73 нмоль/л (21–29 нг/мл) як недостатній у сироватці крові. Рекомендації Науково-консультативного комітету з питань харчування Великобританії містять більше консервативний погляд, що передбачає 25 нмоль/л або вище як популяційний захисний рівень вітаміну D для здоров'я [187].

Хоча, фізіологічна потреба у вітаміні D може бути вищою залежно від географічних, національних особливостей, стану здоров'я населення. Потребує додаткових досліджень щодо визначення оптимальної концентрації 25(OH)D у сироватці крові серед пацієнтів із АД. Систематичні огляди та мета-аналіз щодо вітаміну D і АД виявили нижчий рівень 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів із АД порівняно із пацієнтами без хронічного дерматозу, а також регресію тяжкості захворювання у пацієнтів із АД після прийому вітаміну D [112, 122, 125].

Наукові дослідження також відзначили, що рівень 25(OH)D у сироватці крові у дорослих, хворих на АД, був достовірно нижчим у порівнянні із педіатричною популяцією хворих на АД [102].

Проведені дослідження засвідчують значно нижчі рівні 25(OH)D у популяції при АД. Моніторинг рівнів 25(OH)D у пацієнтів із АД є виправданим. Отже, у відповідності до рекомендацій ендокринної спільноти США, усі особи, які мають ризик недостатності вітаміну D, повинні проходити регулярну оцінку його статусу [109]. Це слід вважати найкращою практикою під час діагностики та лікування АД.

Таким чином, на теперішній час безліч досліджень повідомляють про потенціал ролі дефіциту вітаміну D у розвитку АД:

по-перше, дослідження задокументувало загострення АД взимку, особливо в країнах із високими широтами, коли рівень 25 (ОН) D у сироватці крові є найнижчий [25];

по-друге, у дослідженнях спостерігалось покращення симптомів АД у пацієнтів, які отримували препарати вітаміну D [55];

по-третє, генетичний поліморфізм, включаючи поліморфізм вітаміну D рецептор (VDR) і мутація гена філагрину (до 50% популяції АД, залежно від конкретної мутації) були ідентифіковані як фактори, що сприяють розвитку АД [142];

четверте, слід зазначити, що вітамін D₃, як відомо, відіграє роль у бар'єрній функції шкіри, оскільки він модулює структурні білки рогового шару дерми, регулюючи глікоцераміди, необхідні для зволожуючого захисного ліпідного бар'єру, який підтримує шкіру зволоженою [102];

п'яте, вітамін D модулює вроджений імунітет шляхом виробництва антимікробних пептидів (AMP) кателіцидину та дефензину, які можуть допомогти зменшити ризик інфікування шкіри [218].

Крім того, за науковими джерелами, обговорюється, як вітамін D інгібує вплив на виробництво моноцитів (через Toll-подібні рецептори), а також пригнічення активності дендритних клітин і збільшення вивільнення тучними клітинами IL10. Також наводяться аргументи, як вітамін D зменшує вивільнення прозапальних цитокінів із клітин Th1 і пригнічує вивільнення IgE шляхом зниження функції В-клітин [29].

Отже, уточнення вище наведених механізмів у хворих на АД дорослого віку та проведення корекції виявлених змін повинні посприяти зменшенню хронічного запалення шкіри при atopічному дерматиті та покращити результати лікування таких пацієнтів.

1.4 Роль ендотеліальної дисфункції при atopічному дерматиті

Наукові дослідження останнього десятиліття виявили значущі результати щодо зв'язку АД із підвищеним ризиком серцево – судинних захворювань [196]. Так, було виявлено, що у дорослих хворих на АД спостерігається підвищений рівень артеріального тиску, високий рівень холестерину, переддіабету, ішемічної хвороби серця, стенокардії, інсульту та/або захворювання периферичних судин [73, 199]. У великому тайванському популяційному дослідженні також повідомлялося, що АД є незалежним фактором ризику ішемічного інсульту [206].

У датському національному реєстрі пацієнтів тяжкий АД асоціювався із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань [31]. У нещодавньому дослідженні, проведеному у США, було з'ясовано, що нефатальний інсульт був суттєво пов'язаний із будь-якою історією АД [73].

Отримані науковцями дані можуть свідчити, що при АД частота серцево – судинних факторів ризику ймовірно можуть бути причинно-наслідковою моделлю. Підтвердженням вище наведеного може бути проведене нещодавнє масштабне когортне дослідження у Великій Британії, яке виявило, що тяжка форма АД була пов'язана із підвищеним ризиком інсульту, інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії, фібриляції передсердь, серцевої недостатності та серцево – судинної смерті [199]. Навпаки, дослідження німецьких реєстрів виявило мінімальний ризик серцево-судинних наслідків при АД [204]. Одним із можливих пояснень відмінностей між цими дослідженнями є ймовірно те, що в останньому не була оцінена тяжкість клінічного перебігу АД.

Таким чином, на сьогоднішній день збільшується ризик розвитку серцево-судинної патології у хворих на АД, що потребує більш поглибленого вивчення у них можливої ендотеліальної дисфункції.

Гістологічні ознаки гострого АД включають міжклітинний набряк епідермісу («спонгіоз») і помітну периваскулярну інфільтрацію шкіри лімфоцитами, моноцитами/макрофагами, дендритними клітинами та еозинофілами. Підгостру та хронічну стадії АД охарактеризовано епідермальним гіперкератозом, акантозом і

папіломатозом. На цих стадіях термальні зміни менш виражені, ніж у гострій стадії. Однак, усі ці зміни шкіри при АД характеризуються порушенням ангиогенезу [82].

Ангиогенез є ключовою особливістю розвитку АД, оскільки кровоносні судини забезпечують шляхи транспортування імунних клітин. Вирішальна взаємодія між селектинами, інтегринами, цитокінами, хемокінами та різними факторами росту сприяє зростанню судинної оболонки, що призводить до загострення АД. Ми намагаємось окреслити потенційну роль ангиогенезу в АД, щоб націлити нові сфери терапевтичного втручання. Фактор росту ендотелію судин (VEGF-A, відомий як VEGF) — це гепарин-зв'язуючий гомодимерний глікопротеїн, який відіграє важливу роль у процесі ангиогенезу та продукується в основному нейтрофілами, тромбоцитами, епітеліальними клітинами та макрофагами. Зміни в синтезі VEGF можуть бути пов'язані з патомеханізмом таких захворювань, як вікова дегенерація жовтої плями, рак і метастази, ішемічна хвороба серця, ревматоїдні захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень або астма [91, 172, 203].

Фактор росту ендотелію судин був обраний нами для дослідження на основі огляду доступної літератури та ще невеликої кількості робіт на цю тему. Фактор росту ендотелію судин (VEGF; англ. *Vascular endothelial growth factor*) — сигнальний білок, який виробляється клітинами для стимуляції васкулогенезу (утворення ембріональної судинної системи) та ангиогенезу (ріст нових судин в уже існуючій судинній системі). Ангіогенна форма ендотеліальної дисфункції пов'язана із порушенням неоангиогенезу – процес, в якому виділяють декілька стадій: збільшення проникненості ендотелію та руйнування базальної мембрани, міграція ендотеліальних клітин, ремодулювання судин. Процес неоангиогенезу – необхідний фактор заживлення ран, запалення. Вважається, що саме VEGF є характерним медіатором, який сприяє збільшенню судинної проникненості при псоріазі, АД. Збереження еритеми та набряків у вогнищах при АД пов'язано із біологічною активністю VEGF [32, 136].

Фактор росту ендотелію судин (VEGF) є медіатором судинної проникненості і може розширювати судини шляхом збільшення продукції оксиду азоту. Наукові

докази свідчать, що VEGF відіграє важливу роль при алергічних захворюваннях, включаючи atopічний дерматит і гостру кропив'янку, а також при псоріазі [92]. Крім того, науковці вважають, що VEGF є потенційним біомаркером крові для діагностики хронічних захворювань шкіри. Одним із основних джерел VEGF є тучні клітини [247].

За даними літератури рівень VEGF у сироватці крові та шкірі підвищені у пацієнтів із АД, причому підвищення корелюють із тяжкістю захворювання [189]. Наукові дослідження відмічають, що рівень VEGF помітно підвищується у роговому шарі пошкодженої шкіри (порівняно зі шкірою без уражень) у пацієнтів із АД [86, 246].

Ураження шкіри при АД, очевидно, пов'язане з судинними змінами. Тучні клітини, базофіли, еозинофіли, макрофаги та лімфоцити є основними джерелами ангіогенних та лімфангіогенних факторів. У хворих при АД тучні клітини стимулюють ангіогенез шляхом вивільнення проангіогенних факторів, включаючи VEGF-A і VEGF-B [86]. Цікавим є також дослідження щодо взаємозв'язку ангіогенного фактору, простагландину E₂, аденозину та експресією VEGF-A і VEGF-B у тучних клітинах людини при АД [70, 136, 241]. Необхідно зазначити, що секреція VEGF тучними клітинами підвищується за рахунок рецепторів IL-9/IL-9, рівень яких зростає при АД [202].

Одним із механізмів посилення продукції ангіогенних та прозапальних факторів, за даними наукових досліджень, є підвищення продукції IL-17, IL-17F, IL-22 та IL-21 за рахунок клітин Th17 [156, 188]. Клітини IL-17⁺ беруть участь у виникненні псоріазу, і останнім часом є повідомлення про їх внесок у розвиток АД. Існує лінійна кореляція між тяжкістю захворювання та продукцією клітин IL-17⁺ [130, 202]. Науковими дослідженнями також засвідчено, що рекомбінантний регулятор диференціювання еритроїдів-1 (rErdr1) покращує перебіг АД, а саме зниження в експерименті рівня імуноглобулінів E та IL-4. Крім того, під час ангіогенезу при АД рівні хемокінового ліганду C-C (CCL)17 і CCL22 інгібується rErdr1, таким чином зменшуючи тяжкість АД [124, 172, 246].

Нещодавно науковими дослідженнями було підтверджено, що розчинний рецептор VEGF 1, природний інгібітор VEGF-A зменшує ураження шкіри та запалення в експериментальній моделі АД. Товщина епідермісу і запальна інфільтрація нормалізуються, поєднуються зі зниженням рівня ІЛ-6 і молекули адгезії клітин судин шкіри (VCAM)-1 [219].

Отже, ангиогенез - це процес, за допомогою якого нові кровоносні судини утворюються з уже існуючих. Незбалансований ангиогенез сприяє виникненню багатьох захворювань, зокрема і АД. Проангіогенні фактори, VEGF і члени системи Ang-Tie, що виділяються різними імунними клітинами, відіграють ключову роль у розвитку кровоносних судин і формуванні середовища мікросудин, безпосередньо впливають на різні типи клітин. Ангіогенез при хронічних ураженнях шкіри, зокрема АД, характеризується помітно аномальними судинними мережами, включаючи багато збільшених, звивистих та гіперпроникнених кровоносних судин шкіри. Крім того, прозапальні цитокіни активують ендотеліальні клітини та викликають проангіогенез. Проангіогенні фактори росту, що виділяються активованими імунними клітинами, індукують ангиогенез. АД також пов'язаний зі збільшенням васкуляризації, в механізмі розвитку якого вагому роль відіграє VEGF [70, 136]. Докази показують, що VEGF відіграє важливу роль при алергічних захворюваннях, і є потенційним біомаркером крові для діагностики хронічних захворювань шкіри [52, 86, 116, 136].

Яку ж роль відіграє вітамін D у процесах ангиогенезу при АД? Науковими дослідженнями доведено, що сироватка крові хворих індукує вироблення фактора росту ендотелію судин (VEGF) у тучних клітинах через вісь PI3K/Akt/p38 MAPK/HIF-1 α залежну від IgE. Однак, 25(OH)D3 пригнічує експресію VEGF шляхом інгібування цієї вісі сигнального шляху даного процесу. У сукупності ці результати свідчать про те, що вітамін D є потенційним біомаркером захворювання, безпосередньо ангиогенезу, та може бути потенційним механізмом користі при лікуванні хронічних захворювань шкіри [247].

Під впливом медіаторів запалення та прозапальних цитокінів на мембрані ендотеліоцитів синтезуються також молекули ICAM та VCAM. VCAM-

1 (CD106, англ. *Vascular cell adhesion molecule 1*, «васкулярна молекула клітинної адгезії 1») – білок, який входить у суперсімейство імуноглобулінів. VCAM-1 бере участь в адгезії лейкоцитів та ендотеліальних клітин, передачі сигналів. Адгезивна форма ендотеліальної дисфункції обумовлена порушенням взаємодії лейкоцитів та ендотелія. VCAM-1 взаємодіючи відповідними лігандами лейкоцитів, забезпечують їх адгезію. Підвищення адгезивності ендотелію та неконтрольована адгезія лейкоцитів мають велике значення у патогенезі запалення. Експресія молекул адгезії виконується при участі медіаторів запалення, протизапальних цитокінів (ФНО, IL-1, IL-6, IL-8). VCAM-1 – речовина, яка не виробляється у фізіологічних умовах, однак синтез різко збільшується при активації ендотелію. Найважливіша властивість імунних та ефекторних клітин – здатність до міграції, що дозволяє їм виконувати свою головну функцію імунного нагляду. Усі міжклітинні взаємодії та міграція реалізуються завдяки адгезивним молекулам [59, 154]. Нас зацікавила адгезивна молекула судинних клітин 1 (VCAM-1), бо саме вона забезпечує адгезію лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів, базофілів та натуральних кілерів до ендотелію з послідовною трансміграцією клітин із судинного русла до тканин та розвитком алергічного запалення. Рівень розчинної форми молекули в сироватці крові та експресія VCAM-1 на мембрані ендотелію прямо пропорційні, що обґрунтовує можливість використання рівня VCAM-1 як маркера активності алергічного запалення [158, 184].

Окислювальний стрес визнано важливим ефекторним механізмом системи імунітету, неконтрольоване утворення активних форм кисню та азоту сприяє надлишку тканин, їх пошкодження і призводить до розвитку захворювання. Проте, численні екзогенні фактори, що провокують хронічні захворювання шкіри, добре відомі своїм прооксидантним впливом, наприклад, паління, вживання алкогольних напоїв і наркотичних засобів, фізичні та психологічні навантаження, а також інфекції та фізичні травми [154].

Крім того, було виявлено надмірну експресію кератиноцитів VCAM-1 та ICAM-1, причому, значно підвищена на atopічній шкірі без ураження порівняно зі шкірою здорових людей. Необхідно зазначити, що на відміну від нормальної шкіри

здорових людей, atopічна шкіра без уражень показала подальше збільшення VCAM-1 (молекули адгезії судинних клітин-1), ICAM-1 (молекули міжклітинної адгезії-1) і ELAM-1 (E-селектину). Це свідчить про те, що певні молекули адгезії конститутивно активізуються у здоровій на вигляд шкірі пацієнтів з atopічним дерматитом. Крім того, схоже, що atopічна шкіра реагує на неспецифічні подразники посиленням продукції VCAM-1, ICAM-1 та ELAM-1 [59].

Однак, є ціла низка питань, які потребують подальшого дослідження. Зокрема, не вивчено питання взаємодії молекул адгезії в atopічній шкірі із маркерами алергічного запалення, вітаміном D, VEGF.

1.5 Сучасні підходи до лікування atopічного дерматиту

Більшість доступних на даний момент методів лікування все ще здатні лише полегшити симптоматику/симптоми atopічного дерматиту, зменшити запалення, частково запобігти загостренням та, можливо, змінити природний перебіг хвороби. Разом із тим, навіть новітні препарати на біологічній основі не в змозі, на сьогодні,вилікувати atopічний дерматит. Це може бути наслідком одночасної наявності atopічного стану із нездатністю хворого на atopію повністю зняти запалення. Основна причина неоптимального лікування АД полягає в тому, що стандартні терапевтичні методи часто вимагають своєчасної і точної діагностики захворювання, що часто можливо не у всіх випадках. Крім того, відповіді на певну терапію може і не бути [134, 185].

Лікування АД у Європейських країнах та США базується на доказовій базі (консенсусних рекомендаціях). Згідно оновлених консенсусних рекомендацій відбувся значний прогрес у системній терапії АД, яку використовують в основному для лікування середнього або тяжкого перебігу захворювання. Дані рекомендації пропонують систематизовані та комплексні алгоритми лікування, що включають базову, активну, проактивну та додаткову терапію АД. Даний алгоритм фокусується на системному лікуванні АД із застосуванням системних стероїдів,

імуномодуляторів, фототерапії, АСІТ, протимікробних та допоміжних засобів із включенням вітаміну D [215, 221, 234].

Яке ж місце займає вітамін D згідно консенсусу Update щодо лікування АД? Вітамін D пропонується як допоміжна терапія для хворих із середнім та тяжким перебігом АД (сила рекомендації С, ступінь доказовості ІІb. Вітамін D не має побічних ефектів і його можна використовувати безпечно для лікування хворих на АД [137]. На сьогоднішній день вітамін D розглядається як терапевтичний варіант для багатьох шкірних патологій, у тому числі і при АД [214, 215].

Оскільки дослідження засвідчили, що дефіцит вітаміну D є одним із основних факторів ризику АД, було проведено вивчення ефекту його призначення при даній патології. Так, клінічні випробування, у тому числі мета-аналіз, показали ефективність призначення вітаміну D залежно від тяжкості перебігу АД (за шкалою SCORAD) [27, 55, 71, 122].

Науковці припускають, що вітамін D має також позитивний вплив на АД шляхом нормалізації змінених Th1 і Th2 цитокінів, таких як IL-2, IL-4, IL-6 та IFN- γ у пацієнтів з АД [71]. В іншому дослідженні засвідчено, що прийом вітаміну D збільшує абсолютну кількість CD38+ В-клітини для посилення опосередкованого рецептором В-клітин відповідь і знижує рівень IFN- γ та IL-17 у осіб із його дефіцитом [93].

Відомо, що загальною ознакою при АД є підвищення рівня загального IgE на екологічні та харчові алергени. Разом із тим встановлено, що вітамін D має гальмівну дію на алергічну реакцію, а саме лікування вітаміном D пригнічує вироблення IgE людськими В-клітинами та пригнічується IgE-опосередкована активація тучних клітин як *in vitro*, так і *in vivo*. Крім впливу на адаптивну імунну систему, вітамін D сприяє відновленню бар'єрного дефекту епідермісу та корекції дизрегуляції вродженої імунної відповіді при АД [243].

Літературні дані також стверджують, що низький рівень вітаміну D3 у сироватці крові корелює із низьким рівнем LL-37 у пацієнтів із АД [114]. Також прийом вітаміну D посилював експресію LL-37 як на ділянках ушкодженої, так і неушкодженої шкіри у хворих на АД [147]. Інші клінічні дослідження засвідчували

клінічне покращення перебігу АД за оцінкою ступеня тяжкості захворювання у хворих із підвищеним рівнем LL-37 після прийому вітаміну D [24].

Пацієнти із АД сприйнятливі до колонізації шкіри та інфікування *S. aureus*, які через виробництво екзотоксинів погіршують перебіг захворювання. Науковими дослідженнями був виявлений значний зв'язок між низьким рівнем вітаміну D у сироватці крові та певною вірулентністю генів *S. aureus* в ізолятах хворих на АД, що свідчить про роль дефіциту вітаміну D у колонізації *S. Aureus* [88]. Нещодавнє клінічне дослідження показало зниження колонізації шкіри *S. aureus* і покращення клінічних симптомів у хворих на АД, які отримували пероральний прийом 2000 МО вітаміну D щоденно протягом 4 тижнів [215]. Лікування вітаміном D має також сприятливий ефект при герпетичній екземі, який опосередковується збільшенням рівня LL-37 [24]. Однак, дослідженням взаємозв'язку між вітаміном D і АД можуть перешкоджати географічні, сезонні та пов'язані з дієтою варіації вітаміну D у пацієнтів із АД.

Вивчення ефективності призначення вітаміну D при АД також проводилося експериментально. Так, отримана оцінка ефективності вітаміну D при АД дала суперечливі висновки. Деякі дослідження показали індукцію стромального лімфопоетину тимуса при місцевому застосуванні кальцитріолу, що призвело до АД-подібного синдрому у мишей [141]. Однак, у алерген-індукованих тваринах (модель АД), системне введення вітаміну D значно покращило симптоми атопічної екземи шляхом відновлення епідермального бар'єру та модуляції імунної системи. Аналогічні зміни спостерігали також при введенні агоніста VDR до алерген-індукованих АД мишей, у яких вибірково збільшувалася частота клітин Foxp3+ Treg, що знижують експресію IL-4 у моделі пошкодженої шкіри та індукував значне покращення бар'єрної функції за рахунок індукції генів шкірного бар'єру (таких як лорикрин, інволукрин, філагрин і трансглутаминаза) і АМП [100]. Крім того, було виявлено, що симптоми АД мають тенденцію до регресії після прийому вітаміну D [51].

Вище наведені дослідження можуть свідчити про те, що призначення вітаміну D є безпечною та ефективною альтернативною терапією АД. Додаткове

призначення вітаміну D може бути розглянуте клініцистом із урахуванням базового рівня 25(OH)D та можливих протипоказань (наприклад, ендокринна дисфункція).

Необхідно також зазначити, що при використанні вітаміну D у дозі 1000–2000 МО щоденно протягом трьох місяців при АД виявило статистично значущу різницю щодо індексу SCORAD між групами хворих, які отримували альтернативну терапію та плацебо групою [102].

Крім того, систематичний огляд показав, що більшість інтервенційних досліджень задокументували зменшення шкірних інфекцій після прийому вітаміну D. Також дані спостережень засвідчили зв'язок між нижчою концентрацією 25(OH)D і збільшенням вторинної колонізації шкіри *S. aureus* і герпесу, що свідчить про те, що підвищення рівня 25(OH)D у популяції хворих на АД може підтримувати зменшення та профілактику вторинних шкірних інфекцій. Хоча це базувалося на невеликій кількості досліджень і не було достатньо даних для проведення мета-аналізу. Лікування вторинних інфекцій і повторних інфекцій при АД, як відомо, дуже складне, при надмірному вживанні місцевих і пероральних антибіотиків, що підвищує ризик резистентності мікробів до антибіотиків. Нещодавно опубліковані дослідження проаналізували національні репрезентативні дані за одинадцять років і розрахували захворюваність, смертність та вартість вторинних інфекцій при АД, які перевищуватимуть від 11 до 228 мільйонів доларів США на рік [165]. Досягнення оптимального рівня 25(OH)D при АД може підтримувати боротьбу проти антибіотикорезистентності шляхом зниження ризику та тяжкості шкірних інфекцій. Однак, дане питання потребує глибокого подальшого вивчення через невелику кількість досліджень, які були б присвячені даній темі.

Згідно отриманих інших досліджень є припущення, що прийом вітаміну D при легкому та помірному АД не виявляв змін у свербінні, ксерозі шкіри, ліхеніфікації шкіри та рівня вологості шкіри. Це свідчить про необхідність дослідження можливої стратегії лікування при тяжкому АД [215].

З точки зору сильних сторін, систематичні огляди і мета-аналіз є найновішими, які засвідчили значення вітаміну D у розвитку АД як у дорослих, так і у дітей. Крім того, наукові дослідження обчислюють розміри ефекту в різниці

рівня 25(OH)D у сироватці крові між популяцією хворих на АД та здорових осіб [102, 122, 212].

Однак, необхідно зазначити, що проведені клінічні дослідження мали певні обмеження, а саме: включення хворих із легким і помірним АД та лише кількома важкими випадками [24, 27, 71, 101, 102, 113, 188, 214, 215].

Розуміння плеiotропної дії вітаміну D дозволило його використання у процесах стабілізації ендотеліальної дисфункції. Так, вітамін D сприяє підтримці стабільності тучних клітин [145]. Відомо, що тучні клітини вміщують ферменти цитохрому P450, які можуть трансформувати 25(OH)D3 в 1 α , 25-дигідроксивітамін D3 (1 α , 25(OH)2D3), яка є біологічно активною формою та здійснює свою регуляцію активності шляхом зв'язування із VDR [23, 247].

Щодо лікарського препарату, який вміщує аргініну гідрохлориду, згідно інструкції виробника <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=34659> (Нормативно-директивні документи МОЗ України), препарат виявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну дію. Крім того, є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1.

На сьогоднішній день застосовуються пероральні ліки та лазерна терапія, які регулюють ангіогенез. Однак, краще розуміння діючих молекулярних механізмів щодо взаємодії між ангіогенними факторами та середовищем ендотеліальних клітин сприятимуть розвитку нових терапевтичних стратегій хронічних запальних захворювань шкіри [136].

З точки зору подальших досліджень щодо ефективності використання вітаміну D, існує нагальна потреба в довготривалому вивченні різних вікових категорій, на різних рівнях тяжкості АД. Проведення таких досліджень необхідні з метою розуміння зв'язку між вітаміном D та маркерами алергічного запалення, ендотеліальною дисфункцією при АД, що допоможе надати докази, які можуть

виправдати потребу для альтернативної терапії. Таким чином, необхідні подальші дослідження з метою встановлення ефективності вітаміну D3 у клінічному значенні AD. Майбутні дослідження необхідні також для вивчення шляхів впливу вітаміну D за допомогою новітніх передових технологій, а також для оцінки безпеки та ефективності лікування на його основі при atopічному дерматиті, що повинно посприяти підвищенню результатів лікування хворих на atopічний дерматит.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн та матеріали дослідження

Робота була виконана на кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова з 2019 по 2022 рр., на базі КНП «Вінницький обласний клінічний шкірно-венерологічний центр Вінницької обласної ради».

Основним напрямком дослідження було удосконалення діагностики та лікування хворих на atopічний дерматит дорослого віку на основі оцінки клінічного перебігу atopічного дерматиту та особливостей відповіді на лікування у пацієнтів на основі визначення рівня вітаміну D, ролі однонуклеотидного поліморфізму гену VDR, маркерів алергічного запалення, антимікробного пептиду, показників ендотеліальної дисфункції й індексу SCORAD та їх динаміки у процесі лікування.

Методологія роботи включає верифікацію діагнозу АД із визначенням клінічного перебігу та тяжкості за шкалою SCORAD. Поряд із цим, було визначено статус та рівень вітаміну D, стан ендотеліальної дисфункції з метою обґрунтування лікування хворих на atopічний дерматит.

Критерії включення у дослідження:

- 1) вік учасників дослідження від 18 років до 50 років включно;
- 2) пацієнти із підтвердженим діагнозом atopічного дерматиту;
- 3) особи, які протягом 6 місяців не приймали препаратів вітаміну D;
- 4) пацієнти, які проживали у м. Вінниці та населених пунктах Вінницької області;
- 5) пацієнти, які підписали інформовану письмову згоду для участі в дослідженні.

Критерії виключення:

- 1) вік учасників дослідження молодше 18 років та старше 50 років;
- 2) пацієнти, які мали прояви вторинного інфікування шкіри;

- 3) пацієнти, які отримували стероїдну терапію за 3 місяці до проведення дослідження;
- 4) пацієнти, які отримували системну терапію стероїдними та цитостатичними препаратами;
- 5) наявність у хворих інших хронічних захворювань шкіри; інфекційних захворювань шкіри; ЦД 1 та 2-го типів; хвороби серцево-судинної, ендокринної систем; вагітні жінки.
- 6) відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Дизайн дослідження. Для вирішення поставлених у дисертації завдань було проведено ретроспективний аналіз 93 карт стаціонарних хворих та карт амбулаторних хворих за період 2017-2019 рр. та одноцентрове відкрите проспективне рандомізоване дослідження.

У обстеження було включено 90 осіб, з них 70 хворих на atopічний дерматит дорослого віку із використанням клінічного, імуноферментного, молекулярно-генетичного та загальноклінічних методів дослідження. Нами були сформовані підгрупи залежно від індексу SCORAD. Першу підгрупу склали 13 хворих із легким перебігом хвороби (індекс SCORAD до 20 балів), другу – 18 хворих із середньо тяжким перебігом АД (індекс SCORAD = 20-40 балів) та третю підгрупу – 39 хворих із тяжким перебігом захворювання (індекс SCORAD – від 40 і вище балів).

У подальшому, для оцінки клінічної ефективності розробленої комплексної терапії АД із включенням препарату вітаміну D та лікарського препарату, діючою речовиною якого є L-arginini hydrochloridum, хворі на АД були рандомізовані на дві репрезентативні групи – перша (порівняльна) група (група А) – 35 осіб, які отримали стандартну терапію АД, та друга (основна) група (група Б) – 35 осіб, які отримали розроблену комплексну терапію atopічного дерматиту.

Спостереження та обстеження пацієнтів здійснювали двічі: до початку призначення комплексної терапії та в динаміці через 3 місяці ≤ 4місяців від початку призначеної терапії.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб подібного віку й статі, які не мали клінічних ознак захворювання шкіри та надали згоду на обстеження.

Усі хворі були проінформовані про мету та можливі наслідки проведення процедури забору крові для виконання лабораторних досліджень.

Всі, передбачені дизайном дослідження маніпуляції, розпочинали після надання інформації та підписання пацієнтами та особами контрольної групи інформованої згоди, які були проведені із дотриманням етичних принципів щодо людей, які виступають суб'єктами дослідження з урахуванням основних положень GCP ICH та Хельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, у яких людина є об'єктом (World Medical Association Declaration Of Helsinki 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.) та рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002 р.). Одержано схвальний висновок комісії з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 7 від 01.10.2020 р. та протокол № 7 від 08.11.2022 р.).

Оцінка ефективності лікування АД була розрахована на основі показників, які враховували динаміку клінічних показників у залежності від зміни рівня індексу SCORAD у порівнянні із вихідними даними.

Етапи дослідження

Програма дослідження була розроблена виходячи із поставленої мети та завдань із використанням системного підходу та комплексу клінічних, загальноприйнятих лабораторних, а також спеціальних – імуноферментного та молекулярно-генетичного методів досліджень.

Перший етап передбачав вивчення та аналіз наукової медичної літератури, метааналізів, системних оглядів та електронних баз даних щодо вивчення проблеми atopічного дерматиту, сучасного погляду на класифікацію, діагностику atopічного дерматиту, оскільки наразі не існує надійних маркерів захворювання, оцінки факторів ризику розвитку хвороби та ефективності терапії.

Було проведено ретроспективний клініко-анамнестичний аналіз 93 медичних карт стаціонарних хворих та карт амбулаторних хворих, які знаходилися на обліку в КНП «Вінницький обласний клінічний шкірно-венерологічний центр Вінницької обласної ради» за період 2017-2019 рр.

Другий етап включав оцінку клінічної характеристики хворих на atopічний дерматит із проведенням комплексного обстеження, а саме: вивчення скарг, анамнезу життя та захворювання, сімейного та алергологічного анамнезів. При зборі анамнестичних даних увага була приділена частоті загострень АД, пусковим (тригерним) факторам, наявності іншої алергологічної патології. Проводилося об'єктивне обстеження за стандартними методиками по системах органів; оцінку площі та тяжкості ураження шкіри проводили шляхом підрахунку балів за шкалою SCORAD; комплекс загальноприйнятих лабораторних досліджень (загальний аналіз крові), спеціальних – імуноферментний (визначення рівня вітаміну D, антимікробного пептиду LL-37, показників ендотеліальної дисфункції) та молекулярно-генетичний (алельний поліморфізм 283 A>G (BsmI) гена VDR). Результати анамнезу, об'єктивного обстеження та лабораторних методів дослідження були внесені у розроблені карти обстежених та створювалася електронна база даних за програмою Microsoft Excel 2007.

Третій етап включав вивчення та оцінку ефективності використання розробленої комплексної терапії хворих на atopічний дерматит із включенням лікарського препарату вітаміну D та лікарського препарату, діючою речовиною якого є L-arginini hydrochloridum за динамікою показників рівня вітаміну D, антимікробного пептиду LL-37, ендотеліальної дисфункції дисфункції та індексу SCORAD.

2.2. Клінічна характеристика обстежених хворих на atopічний дерматит

2.2.1 Клінічна характеристика хворих на atopічний дерматит за даними ретроспективного аналізу

Проведено ретроспективний аналіз 93 карт амбулаторних хворих та карт стаціонарних хворих на atopічний дерматит, які протягом 2017 – 2019 років перебували на обліку в КНП «Вінницький обласний клінічний шкірно-венерологічний центр Вінницької обласної ради».

Аналіз частоти звернення щодо atopічного дерматиту до лікувального закладу засвідчив, що за період 2017-2019 рр. це хронічне захворювання шкіри мало тенденцію до збільшення (рис. 2.1). Так, якщо у 2017 році кількість хворих на АД становила 27 (29,03 %) випадків, у 2018 році – 22 (23,66 %) випадки, то у 2019 році – було 44 (47,31 %) випадки.

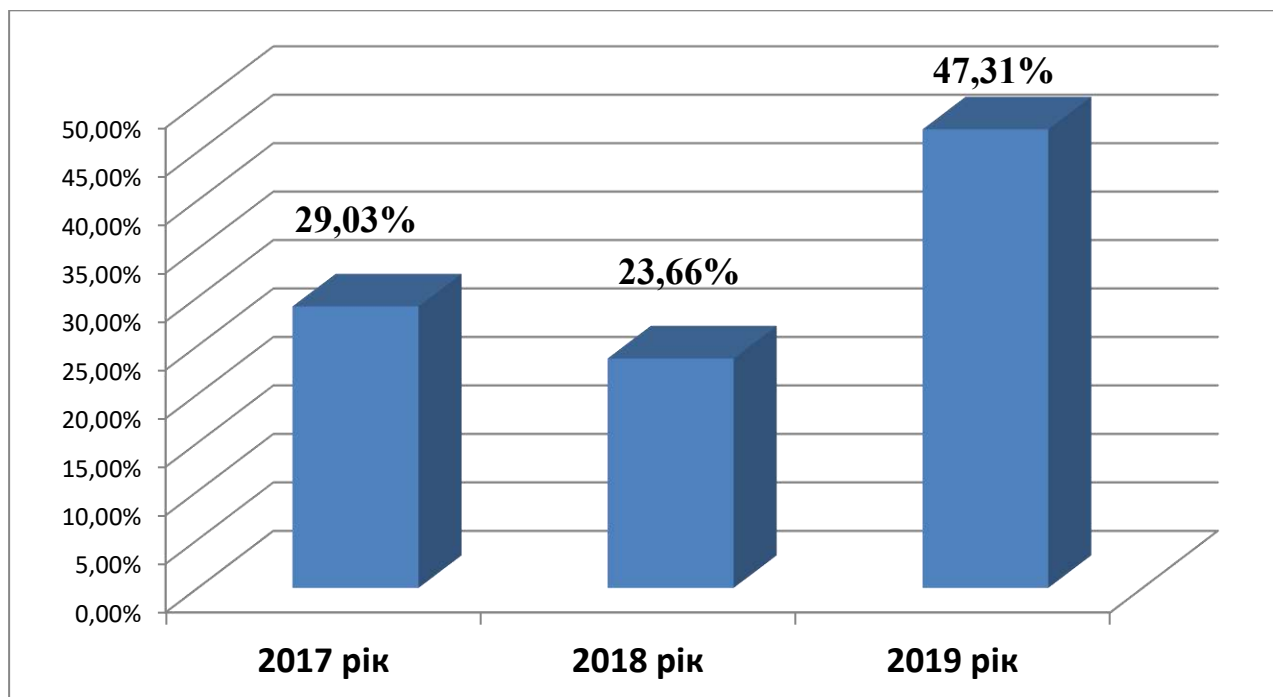


Рис. 2.1. Динаміка частоти atopічного дерматиту за період 2017-2019 рр.

Згідно проаналізованої медичної документації нами не виявлено гендерної відмінності по загальній частоті зустрічаємості atopічного дерматиту, а саме хворих чоловічої статі було 48 (51,61%) осіб та жіночої - 45 (48,39%) осіб. Середній вік хворих на момент звернення за медичною допомогою становив 33,6 + 17,35 років; Me [4; 64]. Водночас необхідно зазначити, що із підвищенням вікового порогу збільшувалася чисельність жінок, хворих на atopічний дерматит (рис.2.2).

За даними ретроспективного аналізу частота загострень atopічного дерматиту коливалася від 3 до 11 разів за рік Me 6 [3; 9] із тривалістю загострення Me 14,5 [7; 24] діб.

Щодо аналізу можливих чинників виникнення atopічного дерматиту, за даними ретроспективного аналізу, то вони були виявлені лише у 25 (26,9 %) осіб. Серед таких чинників переважали продукти харчування, а саме солодощі у 17

(18,23 %) осіб, що ймовірно пов'язано із віковою структурою, та стресові чинники у 8 (8,6 %) осіб.

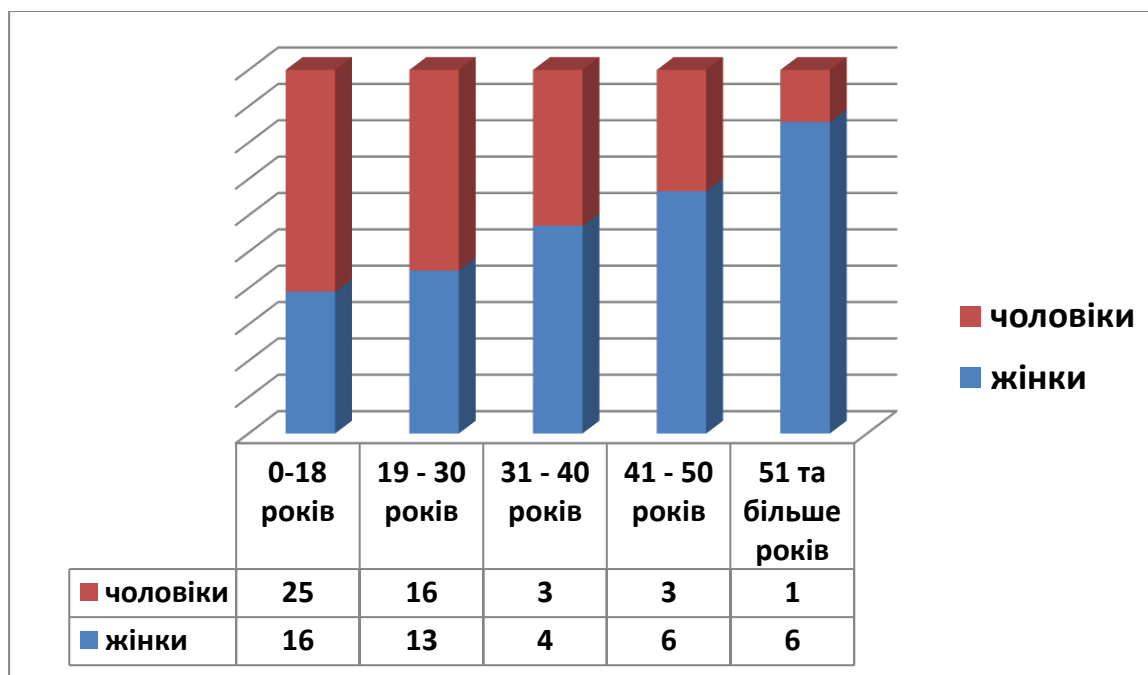


Рис. 2.2. Розподіл хворих на atopічний дерматит за гендерною приналежністю та віком за даними ретроспективного аналізу 2017 – 2019 рр.

Щодо аналізу факторів загострення atopічного дерматиту, які були вказані лише у 36 (38,71 %) осіб, виявлено переважання впливу холодного повітря у 22 (23,66 %) осіб та вживання певних продуктів харчування – у 14 (15,05 %) осіб.

Згідно даних ретроспективного аналізу медичних карт також нами не було виявлено достовірних даних щодо сезонності загострення atopічного дерматиту. Так, сезонність загострень була відзначена лише у 15 (16,12 %) хворих із переважанням у осінньо-зимовий період – у 11 (11,83 %) осіб.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що розповсюдженість atopічного дерматиту у дорослого населення за період ретроспективного аналізу мала тенденцію до зростання, при цьому зберігається висока частота та тривалість загострень захворювання. Однак, потребують уточнення анамнестичні дані щодо можливих факторів, які провокують виникнення atopічного дерматиту серед дорослого населення; можливих чинників, які сприяють загостренню atopічного дерматиту та ймовірної сезонності захворювання.

2.2.2 Клінічна характеристика обстежених хворих на atopічний дерматит

При встановленні гендерних особливостей було виявлено, що серед обстежених пацієнтів із АД переважали особи жіночої статі, що склало 37 (52,86 %) осіб, частка чоловіків склала 33 (47,14 %) осіб (рис.2.3).

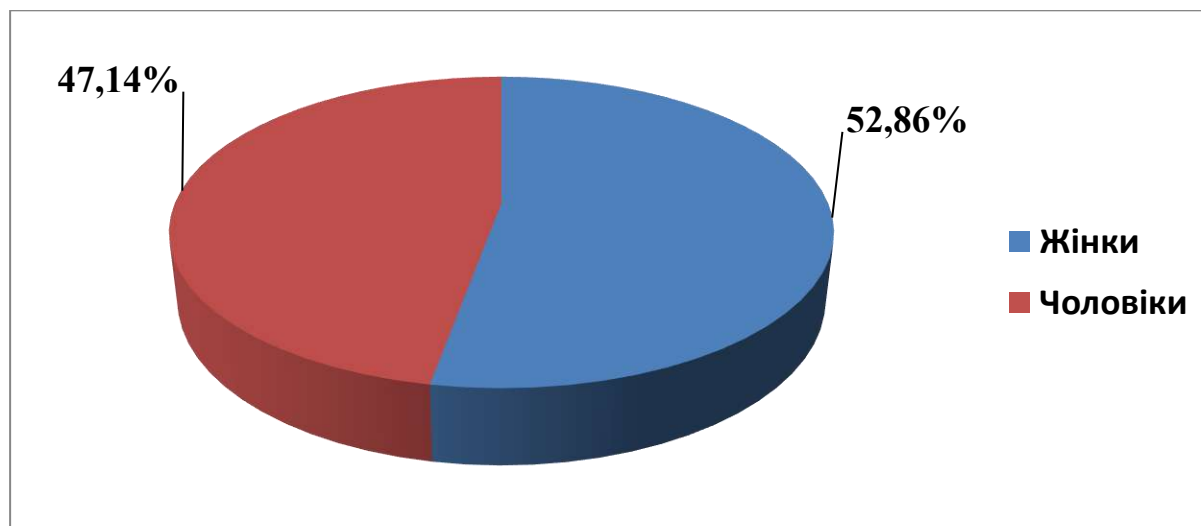


Рис. 2.3. Гендерна структура обстежених хворих на atopічний дерматит.

Серед обстежених осіб контрольної групи також переважали жінки 11 (55,0 %), тоді як чоловіків було 9 (45,0 %) осіб.

Серед обстежених пацієнтів із АД переважали особи працездатного віку. Вік хворих на АД коливався від 18 до 50 років із середнім значенням $33,55 \pm 7,2$ років. Відповідно до отриманих даних, частіше на АД хворіли у віці 18 – 30 років, яких було 45 ($64,3 \pm 4,23$ %) осіб. Однак, показник частоти atopічного дерматиту у вікових групах осіб 31 – 40 років (15,7 %) та 41 – 50 років (20 %) набував сталого значення (рис.2.4). Нами виявлено, що поширеність atopічного дерматиту зростала із віком серед дорослого населення (скоригований коефіцієнт шансів (AOR) 1,05, 95 % ДІ 1,05 – 1,05, тобто збільшення шансів на 5 % на рік.

Щодо контрольної групи, то найбільша частка обстежених осіб була також у віці від 18 до 30 років - 13 (65 %) осіб, тоді як найменша кількість – також перебувала у віці від 41 до 50 років (3 (15 %) особи), (рис.2.4).

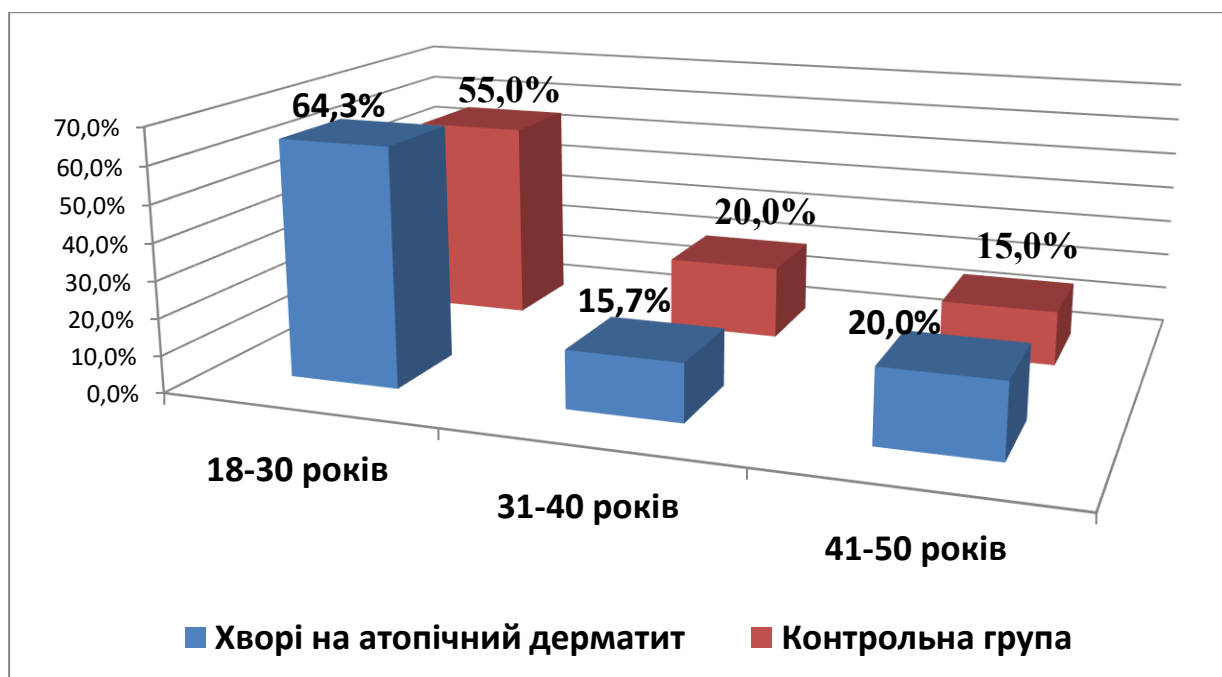


Рис. 2.4. Розподіл обстежених осіб за віком.

Встановлено, що гендерна характеристика пацієнтів із АД відрізнялася між віковими групами. Так, аналіз статеві-вікової структури хворих на АД засвідчив, що у віковій групі (18-30 років) обстежених хворих переважали чоловіки – 34,29 %, тоді як, у вікових групах 31-40 років та 41-50 років мала місце перевага осіб жіночої статі (табл.2.1).

Таблиця 2.1

Статеві-вікова характеристика хворих на atopічний дерматит

Стать \ Вік		18-30 років	31-40 років	41-50 років
		Років	Років	Років
Чоловіки	Абс.	24	4	5
	%	34,29	5,73	7,12
Жінки	Абс.	21	7	9
	%	30	10	12,86
Всього	Абс.	45	11	14
	%	100,00	100,00	100,00

Таким чином, жінки віком від 31 до 50 років мали майже вдвічі вищі шанси розвитку atopічного дерматиту (AOR 1,71, 96% ДІ 1,68 – 1,75) порівняно із

чоловіками у такій же віковій групі.

Аналіз середнього віку обстежених хворих на АД та осіб групи контролю не виявив достовірних відмінностей, що свідчить про однорідність порівнюваних груп за даною характеристикою (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Порівняння вікової структури обстежених хворих на атопічний дерматит та осіб контрольної групи

Вік	Хворі на атопічний дерматит, n=70	Контрольна група, n=20
Mean ± St.dev	33,55 ± 7,2	34,51 ± 7, 32

Примітка. $p=0,6247$ - різниця між середнім віком обстежених хворих на АД та осіб контрольної групи.

Проведений аналіз частки хворих на АД залежно від місця їх проживання показав, що більшість хворих 42 ($60 \pm 4,76$ %) проживали в міській місцевості, тоді як інші 28 ($40 \pm 4,91$ %) осіб були мешканцями сільської місцевості. Таким чином, поширеність атопічного дерматиту переважає у жителів міста (OR) 1,64, 95 % ДІ 1,56 – 1,68. Серед обстежених осіб контрольної групи мала місце така ж тенденція щодо місця проживання (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Аналіз обстежених осіб за місцем проживання

Місце проживання	Хворі на АД n=70		Контрольна група n=20	
	Абс.	$P_{\%} \pm m_{\%}$	Абс.	$P_{\%} \pm m_{\%}$
Місто	42	$60 \pm 4,76$	13	$65 \pm 5,84$
Село	28	$40 \pm 4,91$	7	$35 \pm 6,32$

Нами проведено аналіз початку захворювання атопічного дерматиту в обстежених пацієнтів. Так, згідно отриманих даних, у більшості частки 30

(42,86±3,41%) обстежених осіб початок захворювання спостерігався у віці від немовлятькового віку до 10 років життя (OR= 4,2 (3,4-5,2)) по відношенню до інших вікових груп. Натомість, дебют початку atopічного дерматиту зменшувався із наростанням вікової категорії хворих (рис.2.5).

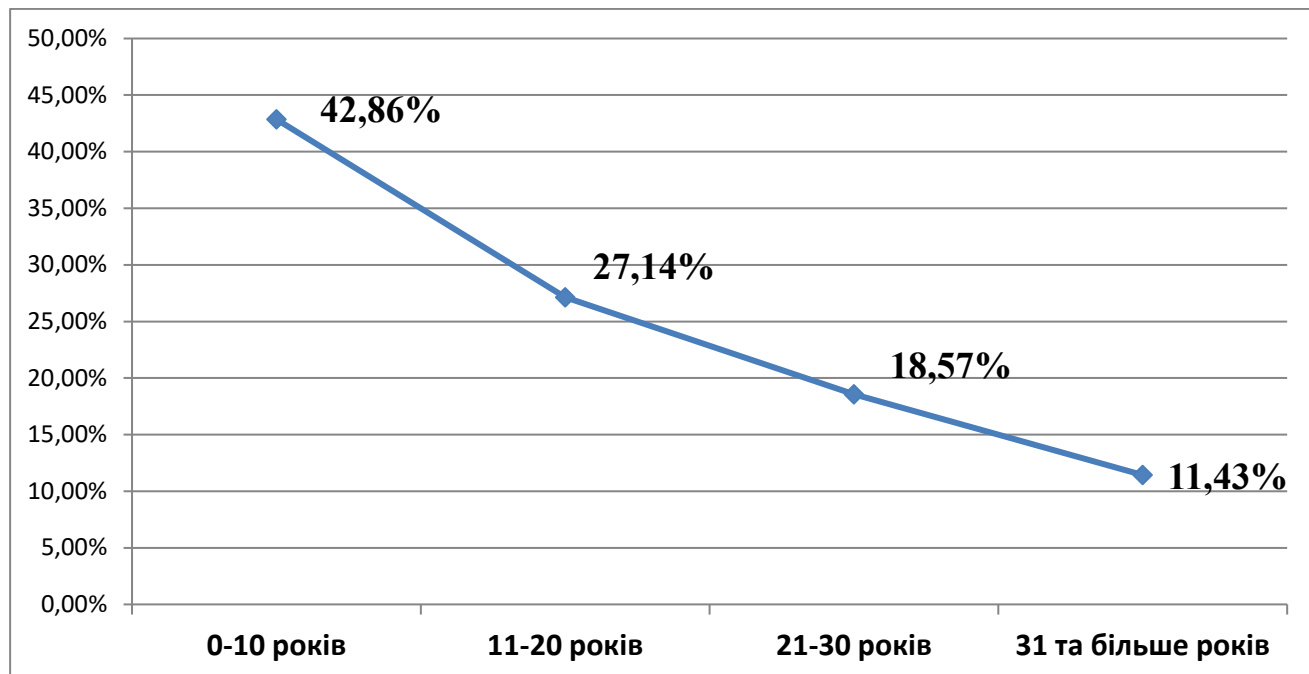


Рис. 2.5. Аналіз початку atopічного дерматиту в обстежених хворих залежно від віку.

Зважаючи на проведений ретроспективний аналіз та урахування даних алергологічного анамнезу нами проведено розподіл хворих на АД за тривалістю хвороби. Згідно з отриманими даними, пацієнти із тривалістю захворювання 1 рік склали 6 (8,57 %) осіб, 2-5 років – 19 (27,14 %) осіб, 6-10 років – 14 (20 %) осіб, 11-15 років – 13 (18,57 %) осіб, 16 та більше років – 18 (25,71 %) осіб (рис. 2.6.). Таким чином, майже однакова кількість обстежених пацієнтів була із початком захворювання у дитинстві/підлітковому віці із рецидивом або продовженням АД у дорослому віці (31 особа (44,28 ± 6,31%) та із первинним початком АД у дорослому віці (39 осіб (55,71 ± 5,31%). Отже, більшість хворих на atopічний дерматит характеризувалися тривалістю захворювання 2-5 років та 16 і більше років. Тривалість atopічного дерматиту в обстежених хворих становила від 1 до 28 років із Me 7 [1; 28] років.

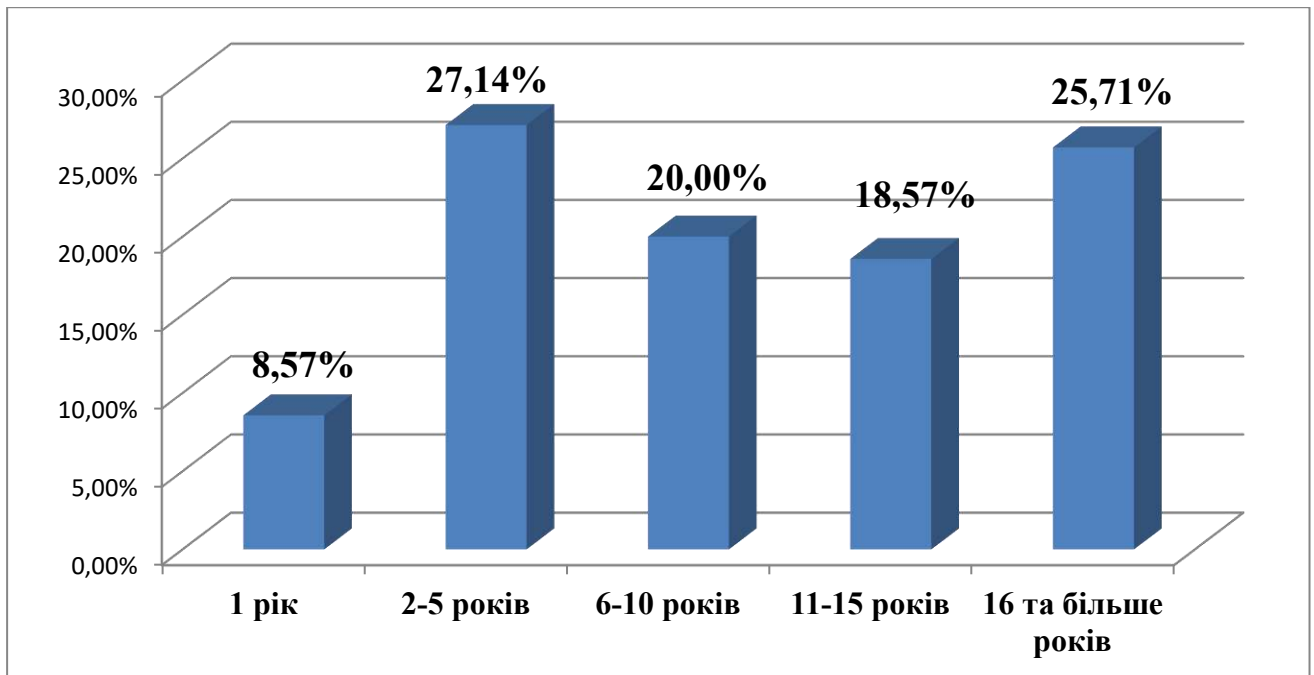


Рис. 2.6. Розподіл обстежених хворих на АД за тривалістю атопічного дерматиту.

Аналіз кількості загострень атопічного дерматиту в обстежених хворих коливався від 1 до 10 разів за рік та у середньому становив 5, 7 за останній рік Me [Q1; Q3] становить 5 [1; 12]. Середня частота загострень у обстежених хворих залежала від ступеня тяжкості атопічного дерматиту. Так, у хворих із легким перебігом захворювання частота загострень становила $3,4 \pm 2,4$; у хворих із середньотяжким перебігом – $5,2 \pm 2,1$ та у хворих із тяжким перебігом – $8,6 \pm 1,9$. Тривалість загострення дерматозу знаходилася у межах Me 17 [7; 27].

Нами проведено аналіз анамнестичних даних з метою визначення провокуючих факторів щодо виникнення атопічного дерматиту в обстежених хворих. Так, до найбільш часто провокуючих факторів АД були віднесені холодне, сухе повітря – у 31 (44,2 %) хворих, побутові чинники – у 26 (37,14 %) хворих, психоемоційний стрес – у 10 (14,29 %) хворих (рис.2.7). Необхідно зазначити, що у 28 (40 %) хворих було поєднання провокуючих факторів, наразі, психоемоційний стрес, холодне повітря та інші. Однак, 10 (14,29 %) хворих не змогли відмітити можливий провокуючий фактор щодо виникнення атопічного дерматиту.

Нами також проведено аналіз причин загострення атопічного дерматиту в обстежених хворих.

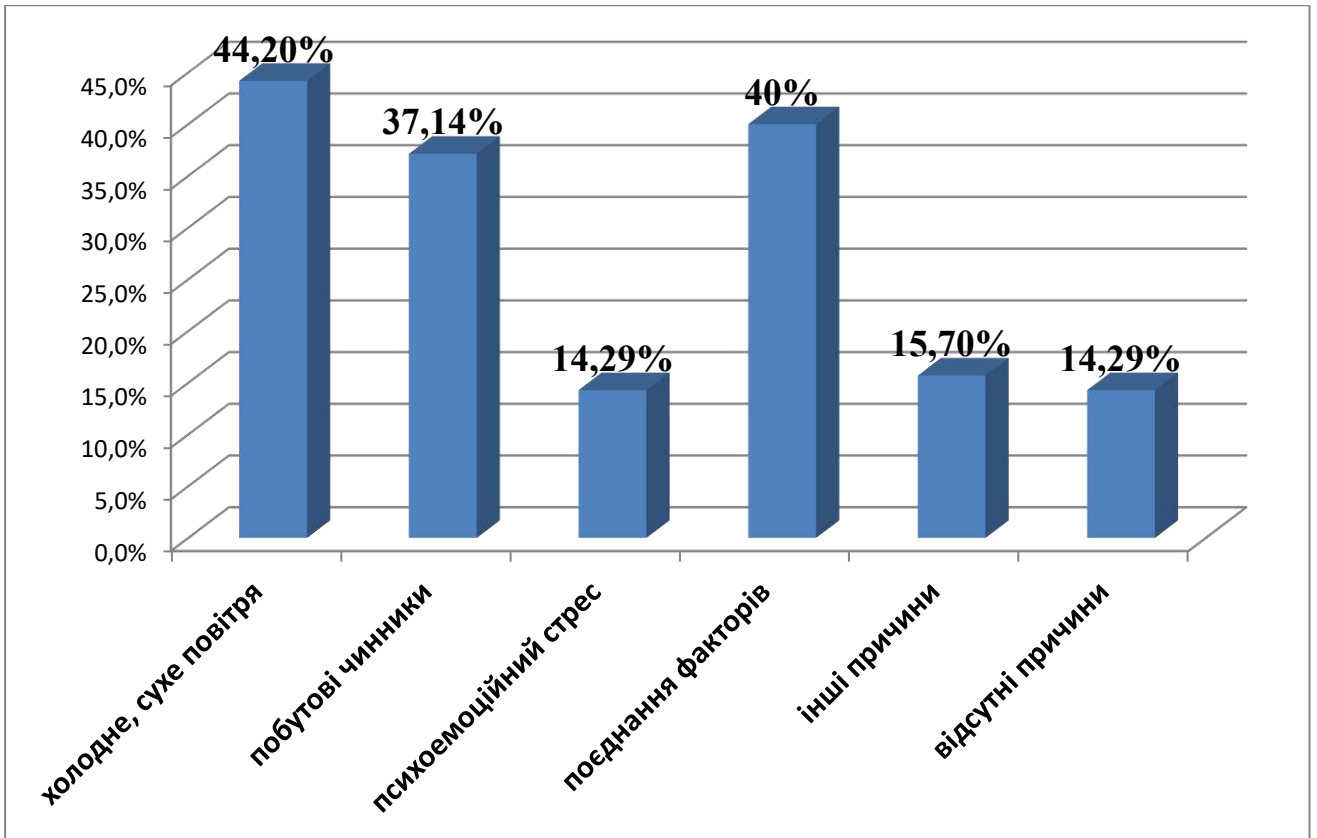


Рис. 2.7. Провокуючі фактори щодо виникнення atopічного дерматиту в обстежених хворих на АД.

Так, найбільш частими причинами загострення atopічного дерматиту у хворих були психоемоційний стрес – у 24 (34,29 %) осіб та холодне, сухе повітря – у 20 (28,57 %) осіб. Вагому частку також займали поєднані причини загострення хвороби у 16 (22,86 %) осіб (рис. 2.8).

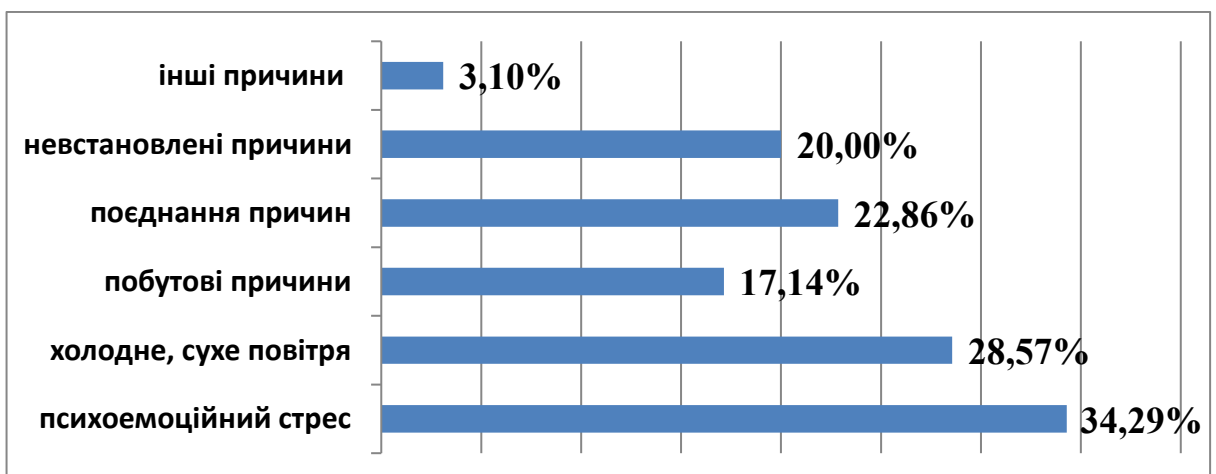


Рис. 2.8. Аналіз причин загострення atopічного дерматиту в обстежених хворих на atopічний дерматит.

Аналіз сезонних особливостей atopічного дерматиту в обстежених хворих виявив, що у більшості сезонність не реєструвалася, що становило 40 (57,14 %) випадків у порівнянні із весняно-літнім періодом – 12 (17,14 %) випадків та восени і взимку – 18 (25,72 %) випадків (рис. 2.9).

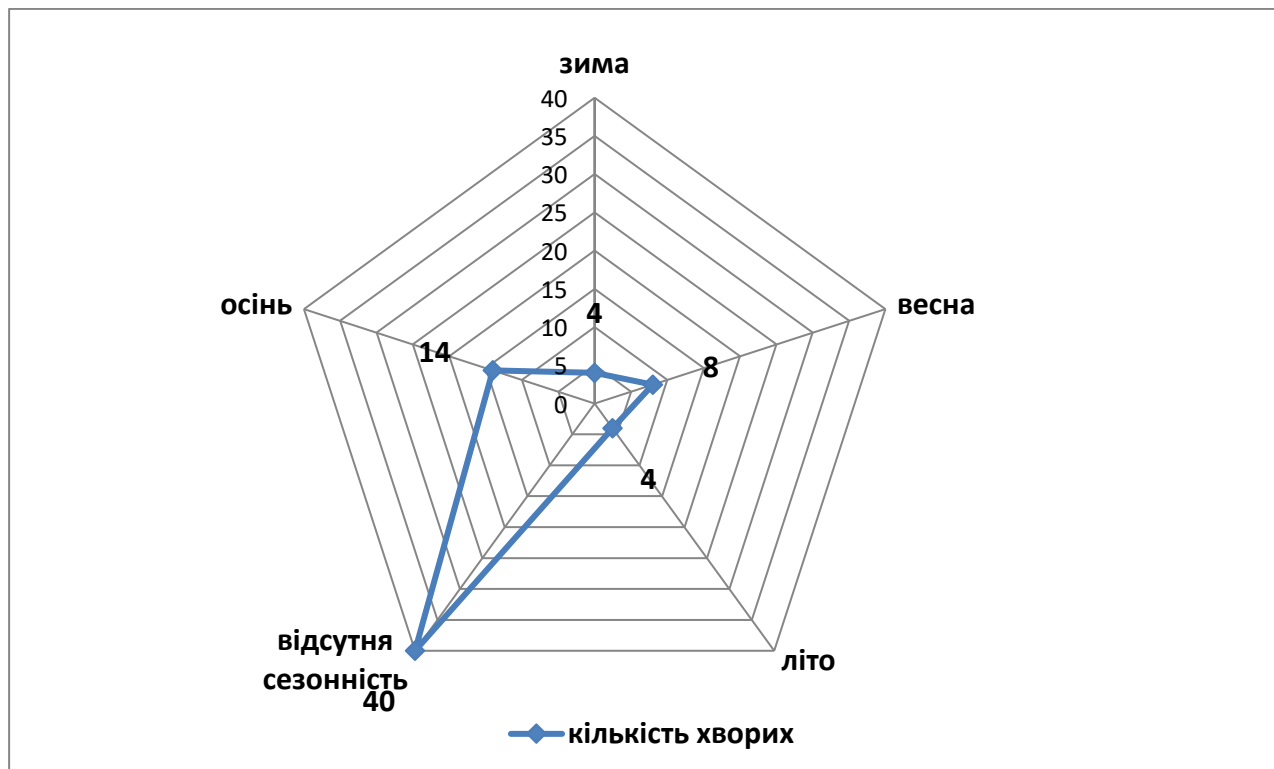


Рис. 2.9. Розподіл хворих залежно від сезонності загострення atopічного дерматиту.

Наразі, також проведено аналіз спадкової схильності щодо алергологічних захворювань у родині. Так, було виявлено, що обтяжену спадкову схильність до алергії мали 45 (64,29 %) осіб. Причому, більшість із обтяженим сімейним анамнезом мали спадкову схильність до захворювання по лінії батька – 37 (82,2 %) осіб та лише 8 (17,8 %) осіб – по материнській лінії.

Щодо ймовірного впливу професійних шкідливостей на перебіг atopічного дерматиту, нами було виявлено, що у переважної більшості – 62 (88,57 %) осіб не вдалося встановити професійних шкідливостей. Лише 7 (10 %) осіб відзначили професійний психоемоційний стрес та 1 (1,43 %) особа зазнала впливу виробничого пилу (рис.2.10).

Аналіз анамнестичних даних також дозволив стверджувати про ймовірний

вплив шкідливих звичок на перебіг atopічного дерматиту. Так, у переважної більшості хворих – 60 (85,71 %) осіб не вдалося встановити шкідливих звичок. Лише 10 (14,29 %) осіб мали шкідливі звички, а саме періодичне вживання алкоголю – у 3 (4,3%) обстежених та паління – у 7 (10,0 %) обстежених. Серед шкідливих звичок у обстежених осіб контрольної групи переважало паління та періодичне вживання алкоголю (відповідно 65,0 % та 60,0 %) (рис.2.10).

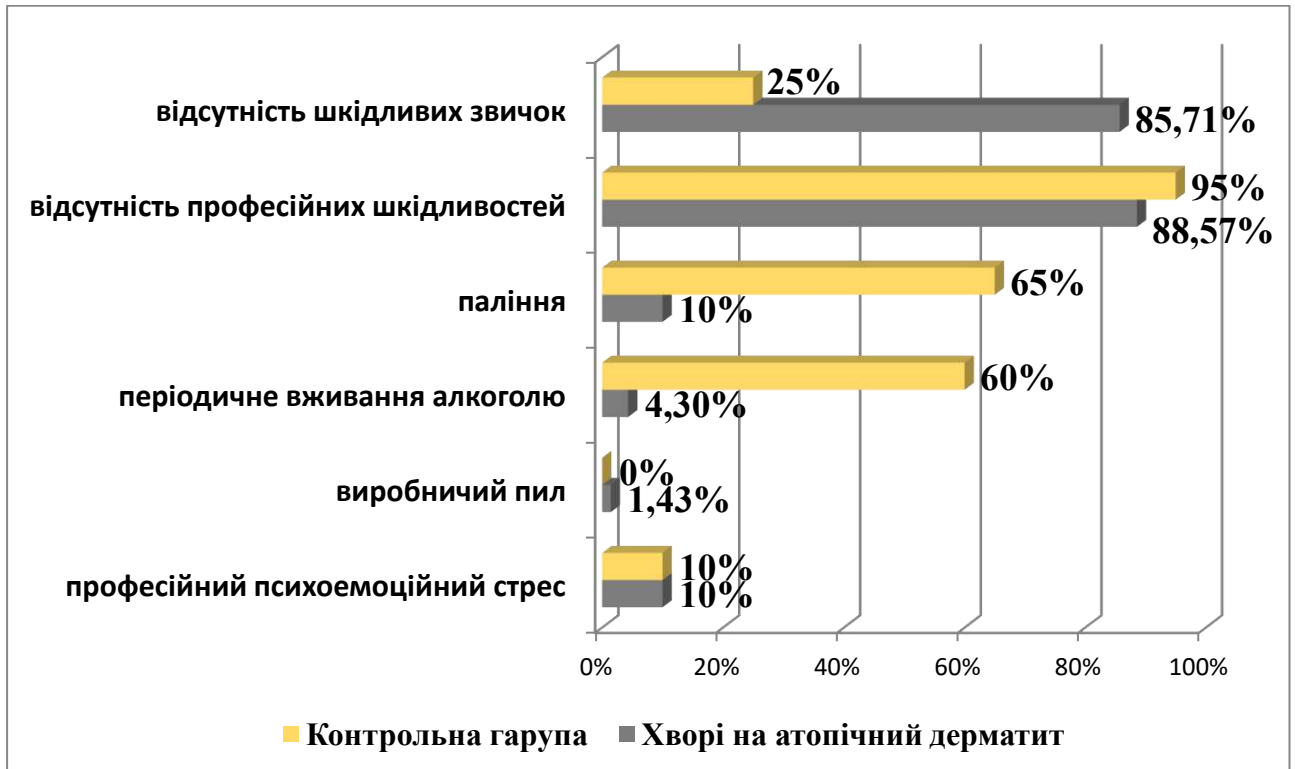


Рис. 2.10. Аналіз впливу на перебіг atopічного дерматиту шкідливих звичок та професійних шкідливостей у обстежених осіб.

Згідно анамнестичних даних, частина хворих на atopічний дерматит – 30 (42,86 %) обстежених мали також обтяжений алергологічний анамнез, а саме виявлена супутня алергічна патологія. Так, більшість пацієнтів страждали на алергічний риніт – 11 (15,71 %) осіб та поєднання алергічного риніту чи кон'юнктивіту – 10 (14,29 %) осіб. Необхідно відзначити, що серед обстежених хворих на АД лише 13 (18,57 %) осіб мали супутню патологію із переважанням захворювань шлунково-кишкового тракту (рис.2.11).

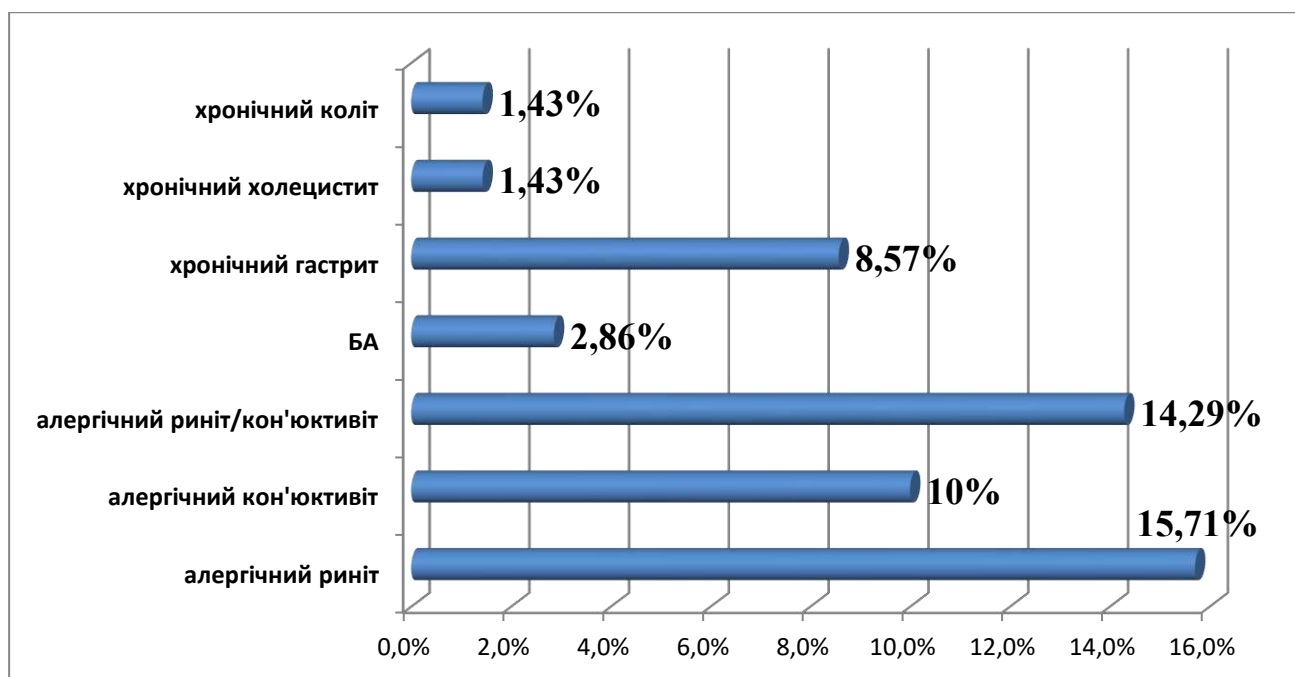


Рис. 2.11. Аналіз супутньої патології у хворих на atopічний дерматит.

Згідно аналізу клінічних проявів АД у більшості – 56 (80,0%) обстежених пацієнтів діагностовано ліхеноїдну форму захворювання, у невеликої кількості – 11 (15,7%) осіб були ознаки ексудативної форми у вигляді екзематозних проявів, в окремих пацієнтів – у 3 (4,3%) осіб констатовано прурігоподібну форму дерматозу. Практично у всіх хворих (у 65 осіб – 92,9%) патологічний процес на шкірі мав поширений характер, лише у 5 (7,1%) осіб – був обмеженим.

Зважаючи на переважання серед обстежених хворих на АД ліхеноїдної форми дерматозу та незначну для статичного аналізу кількість пацієнтів з іншими клінічними варіантами перебігу АД, для оцінки ступеню тяжкості АД, визначення лікувальної тактики та оцінки ефективності розробленої комплексної терапії захворювання ми використовували значення індексу SCORAD, який є об'єктивним критерієм тяжкості клінічних проявів АД (експерти European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) та згідно Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children (2018) [234].

Залежно від індексу SCORAD нами були сформовані підгрупи обстежених хворих на АД. Першу підгрупу склали 13 хворих ($18,57 \pm 3,55$ %) із легким перебігом хвороби (індекс SCORAD до 20 балів), другу – 18 хворих ($25,71 \pm 2,75$ %) із середньотяжким перебігом АД (індекс SCORAD – до 20-40 балів) та третю підгрупу – 39 хворих ($55,72 \pm 2,02$ %) із тяжким перебігом захворювання (індекс SCORAD – від 40 і вище балів) (рис. 2.12). Середнє значення індексу SCORAD, Me [Q₁; Q₃] становило 57,4 [13,5; 79,8].

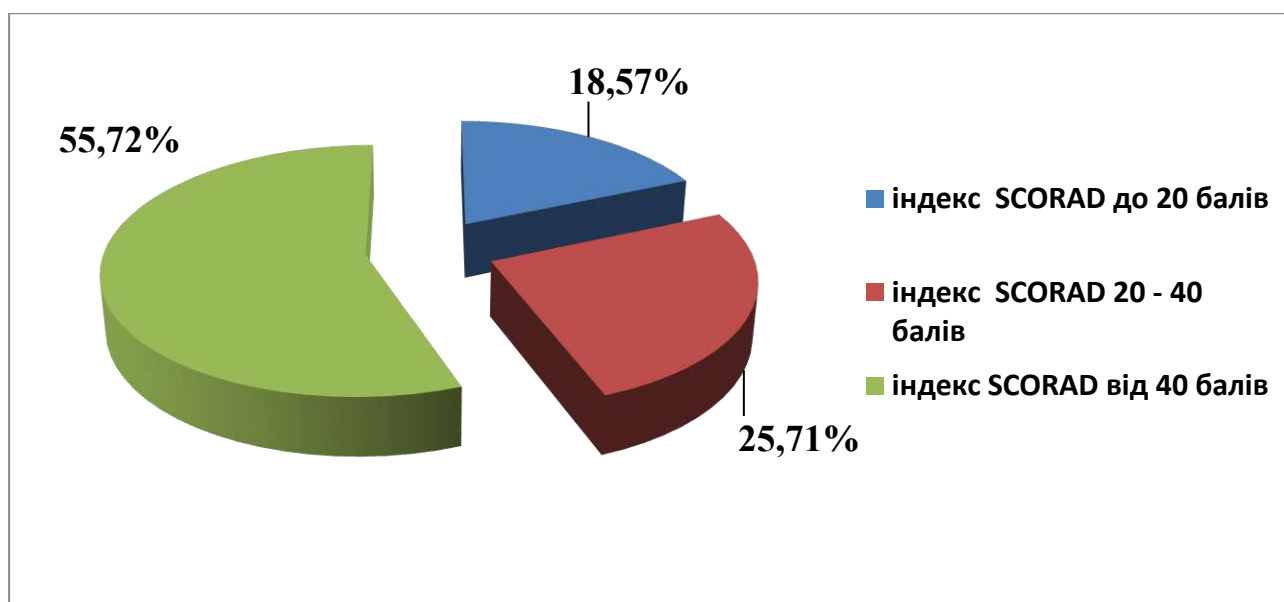


Рис. 2.12. Розподіл хворих залежно від тяжкості перебігу atopічного дерматиту (за значенням індексу SCORAD).

Наступним кроком було визначення середніх значень індексу SCORAD у підгрупах обстежених хворих на atopічний дерматит (табл. 2.4).

Нами виявлено, що середній вік обстежених хворих із легким перебігом atopічного дерматиту (Індекс SCORAD до 20 балів) становив $25,88 \pm 3,41$ років. Середній вік обстежених із середньо тяжким перебігом захворювання (Індекс SCORAD до 20 - 40 балів) становив $35,92 \pm 4,3$ років та із тяжким перебігом (Індекс SCORAD більше 40 балів) – $38,85 \pm 3,61$ років.

Таблиця 2.4

Значення індексу SCORAD у обстежених хворих на atopічний дерматит (бали)

Показник	Хворі на atopічний дерматит (n=70)		
	I підгрупа (Індекс SCORAD до 20 балів), (n= 13) Me (Q1 – Q3)	II підгрупа (Індекс SCORAD 20-40 балів), (n=18) Me (Q1 – Q3)	III підгрупа (Індекс SCORAD 40 та більше балів), (n=39) Me (Q1 – Q3)
Індекс SCORAD	15,8 (13,5 – 19,4)	34,7 (24,8 – 39,8)	67,7 (43,0 – 79,8)

Наразі, також проведено аналіз індексу SCORAD у хворих на АД залежно від їх віку, табл. 2.5.

Таблиця 2.5

Аналіз індексу SCORAD у хворих на atopічний дерматит залежно від їх віку

Індекс SCORAD/ Вікові групи, кількість осіб	18-30 років n = 45	31-40 років n = 11	41-50 років n = 14
Індекс SCORAD до 20 балів, (n = 13)	7 (53,84±5,6%)	3 (23,08±6,3%)	3 (23,08±6,2%)
Індекс SCORAD 20 - 40 балів, (n = 18)	11 (61,1±5,3%)	4 (22,2%±6,6%)	3 (16,7±6,4%)
Індекс SCORAD 40 та більше балів, (n = 39)	27 (69,2±2,5%)	4 (10,25±6,3%)	8 (20,51±3,4%)

Згідно отриманих даних, виявлено, що найвищий індекс SCORAD був у хворих на АД вікової категорії 18 – 30 років (69,2%, 95% ДІ 67,9 – 71,7%), потім у хворих віком 41 – 50 років (20,51%, 95% ДІ 17,3 – 23,7%) та найменшу активність дерматозу мали хворі вікової групи 31 – 40 років (10,25%, 95% ДІ 9,4 – 12,2%).

Серед обстежених хворих на atopічний дерматит на час звернення за

медичною допомогою були відмічені виражені клінічні прояви захворювання. Ураження шкіри набувало розповсюджений характер із локалізацією на верхніх та нижніх кінцівках, з переважним ураженням згинальних поверхонь променево-зап'ясткових, ліктьових та колінних суглобів; на обличчі; волосяній частині шкіри голови, шиї, спині. Шкірні прояви характеризувалися у переважної більшості – 39 (55,7 %) обстежених проявами хронічного ураження шкіри; у 18 (25,7 %) обстежених – підгострим та у 13 (18,57 %) хворих – загострення хронічного дерматозу із гострозапальними проявами на шкірі. У обстежених відмічалися ознаки гіперемії, інфільтрації, ліхеніфікації, ксерозу, лущення шкіри. Крім того, у 65 (92,86 %) осіб турбував свербіж від сильного до помірного, який у більшості 43 (66,15 %) хворих посилювався у нічний час та порушував нічний сон.

З метою вивчення ефективності розробленої комплексної терапії атопічного дерматиту, методом випадкової вибірки хворі на АД були розподілені на дві репрезентативні групи. Перша (порівняльна) група хворих (група А) – 35 осіб, які отримували терапію атопічного дерматиту відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Атопічний дерматит» (Наказ МОЗ України № 670 від 04.07.2016р.) та консенсусу Європейської Академії Дерматології та венерології (Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis); European Dermatology Forum, 2018) [234]. До комплексу лікування атопічного дерматиту включали місцеве лікування із використанням емолієнтів та догляду за шкірою (її зволоження); місцева протизапальна терапія із використанням топічних кортикостероїдів із урахуванням віку пацієнта та ступеня тяжкості захворювання; топічні інгібітори кальциневрину; короткострокове використання антигістамінних препаратів у випадку порушеного сну.

Друга (основна) група хворих на АД (група Б) – 35 осіб, які отримували розроблену комплексну терапію атопічного дерматиту із додатковим застосуванням на тлі стандартного лікування дерматозу лікарських препаратів: вітаміну D у дозі 1000 МО протягом 3-х місяців та лікарського препарату, діючою речовиною якого є L-arginini hydrochloridum (по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-5 разів на добу протягом 8-15 днів.

Спостереження та обстеження пацієнтів здійснювали двічі: до початку призначення комплексної терапії та в динаміці через 3 місяці \leq 4 місяців від початку призначеної терапії.

Групи були репрезентативними за віком, статтю, ступенем тяжкості atopічного дерматиту. У ході дослідження проводили аналіз як клінічної, так і лабораторної ефективності призначеної терапії.

Резюме.

Таким чином, встановлено, що серед обстежених хворих на atopічний дерматит переважали жінки, які склали 52,86 % осіб. Середній вік хворих становив $33,55 \pm 7,2$ років. Частіше на atopічний дерматит хворіли особи в віці від 18 до 30 років ($64,3 \pm 4,23\%$) осіб. Найменша кількість пацієнтів знаходились в віці від 41 до 50 років – (20%) осіб.

Однак, нами виявлено, що поширеність atopічного дерматиту зростала з віком серед дорослого населення (скоригований коефіцієнт шансів (AOR) 1,05, 95% ДІ 1,05 – 1,05, тобто збільшення шансів на 5 % на рік.

Крім того, жінки віком від 31 до 50 років мали майже вдвічі вищі шанси на розвиток atopічного дерматиту (AOR 1,71, 96% ДІ 1,68 – 1,75) порівняно із чоловіками у такій же віковій групі.

Констатовано, що atopічний дерматит у 1,5 рази частіше зустрічається серед мешканців міста у порівнянні із мешканцями сільської місцевості.

Початок захворювання на atopічний дерматит найбільш часто розвивався у дитячому віці (від немовлятькового віку до 10 років життя) у порівнянні з іншими віковими періодами (OR=4,2 (3,4-5,2)).

Встановлено, що середня тривалість atopічного дерматиту в обстежених хворих становила від 1 до 28 років із Me 7 [1; 28] років.

Було встановлено, що середня кількість загострень atopічного дерматиту у обстежених хворих становила 5,7 разів за останній рік Me 5 [1; 12] та залежала від ступеня тяжкості захворювання. Так, у хворих із тяжким перебігом atopічного дерматиту в 1,7 рази більша частота рецидивів у порівнянні із середньотяжким

перебігом та в 2,5 рази більша, ніж у хворих із легким перебігом АД. Тривалість загострення захворювання знаходилася у межах Me 17 [7; 27].

Серед найбільш часто провокуючих факторів виникнення atopічного дерматиту були холодне повітря – у 44,2 % осіб та поєднаний вплив таких факторів як психоемоційний стрес, холодне повітря – у 40 % осіб. Вагоме місце серед причин загострення atopічного дерматиту серед хворих займали психоемоційний стрес – у 34,29 % осіб та продукти харчування – у 28,57 % осіб. У більшості хворих на atopічний дерматит (64,29 %) осіб була виявлена спадкова схильність до алергії по лінії батька.

Виявлено, що найбільша частка серед хворих на atopічний дерматит (57,14% осіб) не вказувала на сезонність захворювання.

Наразі, нами не було виявлено достовірного впливу професійних шкідливостей та шкідливих звичок щодо розвитку АД. Так, лише 10,0 % осіб мали професійні шкідливості та 14,29 % осіб вказували на шкідливі звички.

Виявлено, що 42,86 % хворих на atopічний дерматит мали обтяжений алергологічний анамнез, а саме алергічний риніт у 15,71 % осіб та поєднання алергічного риніту/кон'юнктивіту у 14,29 % осіб. За даними анамнезу, 18,57 % осіб мали захворювання шлунково-кишкового тракту.

Встановлено, що серед обстежених хворих на АД пацієнтів із тяжким перебігом дерматозу було в 2,2 рази більше, ніж хворих із середньотяжким та в 3 рази більше, ніж хворих із легким перебігом АД (за індексом SCORAD).

При об'єктивному обстеженні хворих на АД визначено, що у більшості (55,7 %) пацієнтів процес на шкірі характеризувався ознаками хронічного запального ураженням шкіри, що в 2,2 рази частіше, ніж підгостре та в 3 рази частіше, ніж прояви загострення хронічного дерматозу. Крім того, переважну більшість (92,86 %) хворих турбував свербіж від сильного до помірного, який у більшості (66,15 %) осіб посилювався у нічний час із порушенням нічного сну.

2.3 Методи дослідження

Для досягнення поставленої мети та відповідно до розробленого дизайну дисертаційної роботи, обстеження пацієнтів здійснювалося у відповідності до уніфікованого клінічного протоколу «Атопічний дерматит» № 670 від 04.07.2016 р. та консенсусу Європейської Академії Дерматології та венерології (Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis); (European Dermatology Forum, 2018); (Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I A. Wollenberg,1,2) [234].

У роботі був застосований ретроспективний аналіз, детальне вивчення якого дозволило провести аналіз можливих факторів ризику та ймовірних причин формування атопічного дерматиту, тривалості захворювання та кількість рецидивів за останній рік.

Обстеження хворих на атопічний дерматит включало наступні методи: клінічний (вивчення скарг, анамнезу життя, анамнезу захворювання із деталізацією сімейного та алергологічного анамнезів (при зборі анамнестичних даних увага була приділена частоті загострень АД, пусковим (тригерним) факторам, наявності іншої алергологічної патології); даних об'єктивного обстеження із застосуванням загальноприйнятих правил клінічного обстеження із використанням огляду, пальпації тощо; комплекс загальноприйнятих лабораторних досліджень (загальний аналіз крові, сечі та ін.), спеціальних – імуноферментний (визначення антимікробного пептиду кателіцидину (сAMP), показників ендотеліальної дисфункції) та молекулярно-генетичний (алельний поліморфізм 283 A>G (BsmI) гена VDR) та статистичні методи.

З метою верифікації діагнозу атопічного дерматиту були використані головні та додаткові діагностичні критерії (за Hanifin&Rajka). Для об'єктивної оцінки вираженості клінічних проявів атопічного дерматиту, ступеня тяжкості шкірного процесу та ефективності проведеної терапії проводили розрахунок індексу SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis). Бальна оцінка ступеня тяжкості АД за індексом SCORAD проводиться за трьома напрямками: розповсюдженість уражень

на поверхні шкіри оцінюється у відсотках за правилом дев'ятки (сукупна площа ураження – S (%), показник поширеності $A = S/100$); інтенсивність (вираженість) уражень оцінюється із розрахунком показника інтенсивності $B = \text{сума балів}/18$ та суб'єктивна оцінка пацієнтом свого стану із розрахунком показника суб'єктивного стану $C = \text{сума балів}/20$. Одержані бали по кожній із ознак використовується в формулі для підрахунку індексу SCORAD ($\text{SCORAD Index} = A/5 + 7 \times B/2 + C$). АД легкого ступеня тяжкості визначається за індексом SCORAD – менше 20 балів; середньо-тяжкий ступінь тяжкості – 21-40 балів та тяжкий ступінь тяжкості дерматозу – за індексом SCORAD = 40 та більше балів [19].

З метою визначення патогенетичних ланок АД, аналізу особливостей клінічного перебігу дерматозу та оцінки ефективності лікування atopічного дерматиту були використані наступні лабораторні методи:

- визначення маркерів алергологічного запалення виконувалося за рівнем загального IgE, еозинофільного катіонного білку (ECP Eosinophil Cationic Protein) за допомогою кількісного імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентним виявленням (ECLIA); аналізатор і тест-система: Cobas 6000/Cobas 8000; Roche Diagnostics, Швейцарія) у діагностичному центрі «Сінево Україна» (акредитаційний сертифікат вищої категорії № 012850 від 17 березня 2016р.), (м. Вінниця). Референтні значення IgE для дорослих до 100,0 МО/мл та ECP 0,2 – 24 нг/мл; та еозинофільного нейротоксину (EDN Eosinophil-Derived Neurotoxin) за допомогою імуноферментного методу за набором «Human EDN ELISA Kit», (MyBioSource, USA, catalog №: MBS765798) у науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 114/21 від 03.09.2021р). Референтні значення EDN для дорослих 1,5 – 3,0 нг/мл. Визначення ECP та EDN проводилося до лікування та в часовому проміжку через 3 місяці;

- визначення рівня вітаміну D виконувалося за допомогою кількісного імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентним виявленням (ECLIA); аналізатор і тест-система: Cobas 6000/Cobas 8000; Roche Diagnostics, Швейцарія) у діагностичному центрі «Сінево Україна» (акредитаційний сертифікат вищої

категорії № 012850 від 17 березня 2016р.), (м.Вінниця). Визначення вітаміну D проводилося до лікування та в часовому проміжку через 3 місяці.

Оцінку статусу вітаміну D в організмі здійснювали згідно з класифікацією, затвердженою експертами Міжнародного ендокринологічного товариства (The Endocrine Society, Holick et al., 2011p.) [109]. Відповідно до аспектів зазначеної класифікації, інтерпретація результатів дослідження концентрації сироваткового гідроксивітаміну D проводилася незалежно від віку хворого. Дефіцит вітаміну D діагностували при рівні сироваткового 25(OH)D нижче 20 нг/мл, рівень 25(OH)D від 21 до 29 нг/мл розглядали як недостатність вітаміну D, а рівень 30 нг/мл і вище - як достатній.

- Визначення вмісту кателіцидину антимікробного пептиду в сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного методу за набором «Human cAMP ELISA Kit» (MyBioSource, USA, catalog №: MBS3803614) у науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 114/21 від 03.09.2021р).

- Визначення показників ендотеліальної дисфункції: васкулярна молекула клітинної адгезії-1 (VCAM-1) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «Human VCAM-1 ELISA Kit» (MyBioSource, USA, catalog №: MBS3801534) у науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 114/21 від 03.09.2021р);

- Фактор росту ендотелію судин людини (VEGF) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «Human Vascular Endothelial cell Growth Factor ELISA Kit» у лабораторії SYNLAB (м.Київ). Визначення VCAM-1 та VEGF в сироватці крові проводили до лікування та в часовому проміжку через 3 місяці.

- Молекулярно-генетичне дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції. У ході дослідження виконувалась ідентифікація алельного поліморфізму 283 A>G (BsmI) гена VDR методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. З периферичної цільної крові (4-5 мл) з антикоагулянтом та наступним отриманням суспензії лейкоцитів, екстрагували геномну ДНК з

використанням набору для виділення ДНК Gene Jet Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Scientific, США) згідно інструкції виробника. Генотипування поліморфних сайтів гену VDR проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (ПЛР РЧ) з використанням наборів реактивів SNP-експрес-SHOT (НПФ «Литех») за допомогою «Системи детекції продуктів ПЛР РЧ CFX96 Touch» (BioRad). Режим ампліфікації: 800С 2 хв; 940С 3 хв.; 40 циклів: 940С 15 сек.; 640С 40 сек-зчитування. Для алельної дискримінації використовували програмне забезпечення CFX Manager Software. Дослідження проводилося на базі навчально-наукової клініко-діагностичної лабораторії полімеразно-ланцюгової реакції ВНМУ ім. М.І. Пирогова (Свідоцтво про атестацію № 118/21 від 03.09.2021 р.).

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою комп'ютерних програм IBM SPSS Statistics, версія 12 (20) (ліцензійний № 9593869, належить Вінницькому національному медичному університету імені М.І. Пирогова МОЗ України); «Statistica 6.1 for Windows» належить ВНМУ ім. М.І.Пирогова ліцензійний № BXXR901E245722FA; «Microsoft Excel», при цьому застосовані параметричні і непараметричні методи оцінки отриманих результатів.

У випадку правильного розподілу кількісних даних було розраховано середню арифметичну величину (M) та середнє квадратичне відхилення (σ), в ході оцінки якісних ознак було розраховано частоту прояву (%). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначали за допомогою критерію Стьюдента для незалежних величин. Оцінку частот якісних ознак проводили за методом Вілсона (он-лайн калькулятор порталу Wassar Stats: Web Site for Statistical Computation <http://faculty.vassar.edu/lowry/prop1.html>) із визначенням відносної частоти (P), її стандартної помилки (S) і 95% довірчого інтервалу (CI) та розрахунком показників χ^2 -квдрату (χ^2) з визначенням їх достовірності при $p < 0,05$.

У випадках неправильного розподілу даних було застосовано медіану (Me) та міжквартильний інтервал ($Q1 - Q3$). Достовірність різниці між двома незалежними вибірками визначали за допомогою U-критерія Мана-Уїтні, між

трьома та більше незалежними вибірками – за допомогою Н-критерія Краскела-Уолліса, між двома пов'язаними вибірками – за допомогою критерія Фрідмана, між трьома і більше пов'язаними вибірками – за допомогою критерія Вілкоксона.

З метою оцінки вірогідності взаємозв'язків між більше ніж двома змінними було здійснено кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. При оцінці кореляції враховували напрям зв'язку: прямий (+), зворотній (-) і силу зв'язку: r від 0 до $\pm 0,299$ - слабка сила зв'язку, від $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$ - середня, від $\pm 0,7$ до ± 1 - сильний кореляційний зв'язок. Кореляція вважалася встановленою при $p \leq 0,05$.

Порівняння середніх значень кількісних величин в незалежних групах проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA. При наявності значущих відмінностей і рівність дисперсії порівняння в групах проводили з використанням t критерію Стюдента (Independent Samples T-test) для незалежних непарних вибірок з поправкою Бонферроні (Bonferroni). Оцінку ступеня впливу факторних ознак проводили за показником відношення шансів Odds Ratio (OR) із довірчим інтервалом 95 %.

При встановленні діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (Se), специфічність (Sp), точність (Ac), прогностичність позитивного тесту (PVP) та прогностичність негативного тесту (PVN).

З метою вивчення прогностичної цінності використаних діагностичних методів ми використовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic). Результат представляли як значення площі під ROC-кривою (AUC – Area Under Curve), побудованої на значеннях показників чутливості і специфічності тесту, із зазначенням 95% довірчого інтервалу. Чим вище AUC, тим більшу прогностичну (діагностичну) цінність має тест.

Розподіл генотипів за досліджуваними поліморфними локусами перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга за допомогою критерію χ^2 .

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

[5, 9, 14]

РОЗДІЛ 3

ВИЗНАЧЕННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЗНАЧЕННЯ АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ

У зв'язку із відсутністю специфічних діагностичних лабораторних маркерів АД, клінічний діагноз захворювання базується на анамнестичних даних пацієнта, специфічних клінічних симптомах та виключення інших незапальних хронічних захворювань шкіри. Пошук ідеальної клінічної оцінки, що відображала б тяжкість atopічного дерматиту, розвивається паралельно із розкриттям ключових ланок патогенезу та пошуком лабораторних маркерів для моніторингу активності захворювання. Основною проблемою в оцінці релевантності маркерів алергічного запалення тяжкості atopічного дерматиту є відсутність їх комплексної оцінки у хворих [111].

Саме тому, нами поставлено завдання не лише комплексної оцінки маркерів алергічного запалення при atopічному дерматиті, але й пошук нових критеріїв, визначення, їх взаємозв'язку та зв'язку зі ступенем тяжкості дерматозу. Враховуючи складність оцінки активності алергічного запалення у хворих на atopічний дерматит, особливо при тяжкому клінічному перебігу, на нашу думку, є актуальним дослідження діагностичної значимості, окрім рівня загального IgE, також еозинофільного катіонного білка (ECP Eosinophil Cationic Protein) та еозинофільного нейротоксину (EDN Eosinophil-Derived Neurotoxin) при даній патології.

3.1 Характеристика загального IgE у хворих на atopічний дерматит

Враховуючи, що визначення загального рівня IgE у сироватці крові є одним із додаткових критеріїв діагностики atopічного дерматиту за Hanifin and Rajka (згідно Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Атопічний дерматит» Наказ МОЗ України від 04.07.2016 р. № 670) нами був

проведений аналіз його рівня у сироватці крові в обстежених осіб. Було встановлено достовірну різницю між середніми показниками рівня загального IgE в сироватці крові, який був у 6,9 разів вищим у хворих на АД із його середнім значенням $155,47 \pm 1,14$ МО/мл, ніж у практично здорових осіб ($22,36 \pm 2,01$ МО/мл), ($p < 0,05$). Необхідно зазначити, що у більшості хворих на АД – у 43 ($61,43 \pm 4,38$ %) осіб був виявлений підвищений рівень загального IgE в сироватці крові із середнім значенням $178,41 \pm 1,74$ МО/мл. Разом із тим, 27 ($38,57 \pm 3,17$ %), ($OR=2,96$, 95 % CI: [1,57 – 8,94]; $p < 0,05$), хворих на АД мали референтні значення рівня загального IgE в сироватці крові ($20,45 \pm 2,13$ МО/мл).

У подальшому, для уточнення значення загального рівня IgE в патогенезі АД, нами було визначено його рівень у сироватці крові в обстежених хворих на АД та його коливання у моніторингу тяжкості atopічного дерматиту (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Показники рівня загального IgE в обстежених хворих на atopічний дерматит залежно від індексу SCORAD (МО/мл)

Показник	Хворі на atopічний дерматит (n=70)			Контрольна група (n=20) Me (Q1 – Q3)
	I підгрупа (n= 13)	II підгрупа (n=18)	III підгрупа (n=39)	
	Me (Q1 – Q3)	Me (Q1 – Q3)	Me (Q1 – Q3)	
IgE (МО/мл)	110,6# (64,5 – 125,4)	158,1*# (131,6 – 164,2)	198,7*# (167,4 – 216,1)	22,36 (16,41 – 25,32)

Примітки:

* вірогідна різниця між показниками III, II підгруп та I підгрупою, $p=0,003$;

вірогідна різниця між показниками обстежених хворих на atopічний дерматит та осіб контрольної групи, $p=0,002$.

Нами було виявлено, що найвищі значення IgE в сироватці крові спостерігалися у групі пацієнтів зі значенням індексу SCORAD=40 та більше балів, яке було в 1,3 рази вищим, ніж у групі зі значенням індексу SCORAD = 20 – 40 балів та в 1,8 рази вищим, ніж у групі осіб зі значенням індексу SCORAD до 20

балів. Подібна картина була відмічена і між показниками пацієнтів I групи та осіб контрольної групи із достовірною різницею в 4,9 рази.

Наступним кроком нашого дослідження було визначення рівня загального IgE в сироватці крові залежно від віку хворих (рис. 3.1). Необхідно зазначити, що середній рівень загального IgE в сироватці крові зменшувався із віком хворих (OR= 5,72, 95% CI [2.52 – 13.94]; $p < 0,05$). Визначено, що у групі хворих, віком 18 – 30 років, середній рівень загального IgE ($181,9 \pm 3,51$ МО/мл) був достовірно вищим, ніж даний показник у обстежених осіб віком старших за 41 рік ($98,8 \pm 4,34$ МО/мл), ($p = 0,0341$).

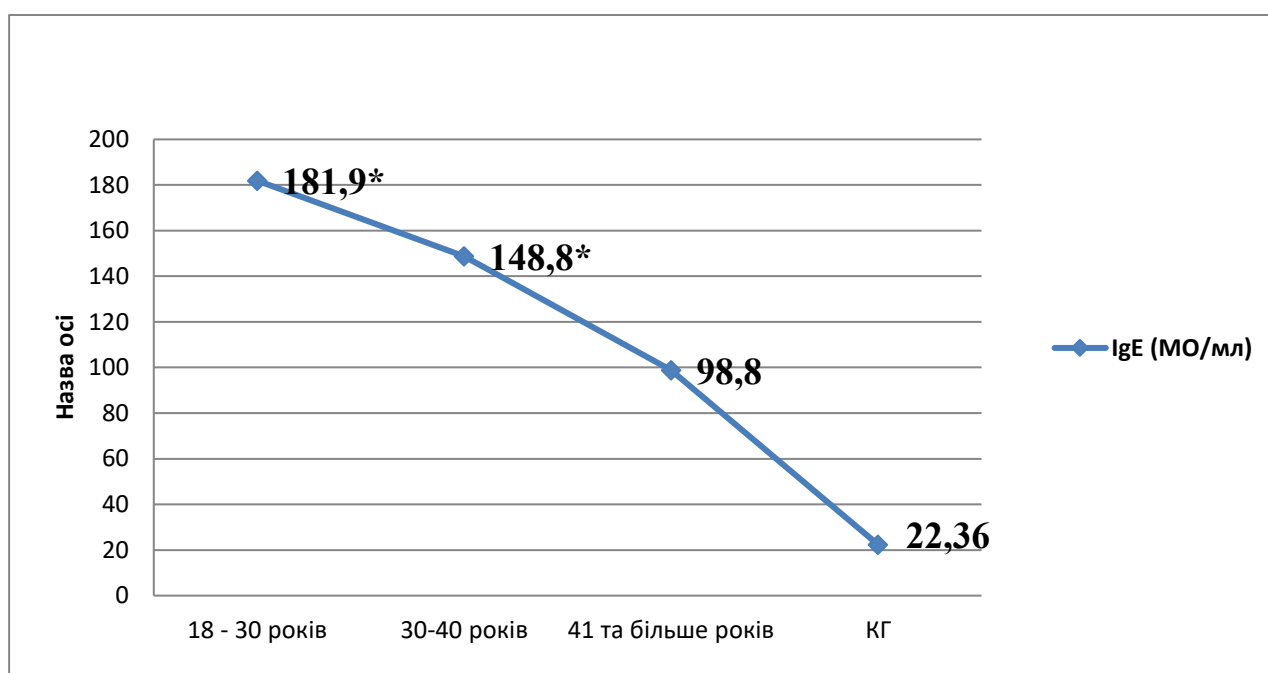


Рис. 3.1. Значення рівня загального IgE в сироватці крові залежно від віку обстежених хворих на atopічний дерматит.

Примітка. * вірогідна різниця між показниками в осіб вікової групи 18-30 років; 30-40 років та вікової групи 41 та більше років, $p = 0,0341$.

Разом із тим, визначення загального рівня IgE в сироватці крові є суперечливим щодо, навіть, додаткового критерію діагностики АД, оскільки він виключає хворих, у яких його рівень не виходить за межі референтних значень.

Враховуючи дані літератури, а саме виділення клініко – патогенетичних варіантів АД таких як extrinsic (АДе) та intrinsic (АДі) форми, нами використано величину загального рівня IgE у якості основи для виділення патогенетичних варіантів захворювання [162].

Так, нами проведено аналіз щодо виявлення в обстежених хворих частки АДе та АДі залежно від віку. Необхідно зазначити, що із віком хворих мала місце тенденція до зменшення кількості extrinsic форми АД, натомість збільшувалася кількість осіб із intrinsic формою захворювання (рис. 3.2).

Так, АД extrinsic форма у віковій групі 18 – 30 років мала місце у 36 хворих (92,3 %), натомість частка таких хворих зменшилася у віковій групі старших за 41 рік (1 хворий, 75,0 %), (OR=2,92; 95 % CI [1,83-4,65]; p<0,001).

Тоді як, АД intrinsic форма, навпаки, з віком хворих збільшувалася. Так, у віковій групі 18 – 30 років таких хворих було лише 9 (29 %) осіб, а у віковій групі 41 – 50 років їх кількість збільшувалася до 13 хворих (42,9%), (OR=2,32; 95 % CI [1,45-3,46]; p<0,001).

Таким чином, зі збільшенням віку хворих зменшувався як рівень загального IgE, так і відповідно частота зовнішнього типу АД (extrinsic форма).

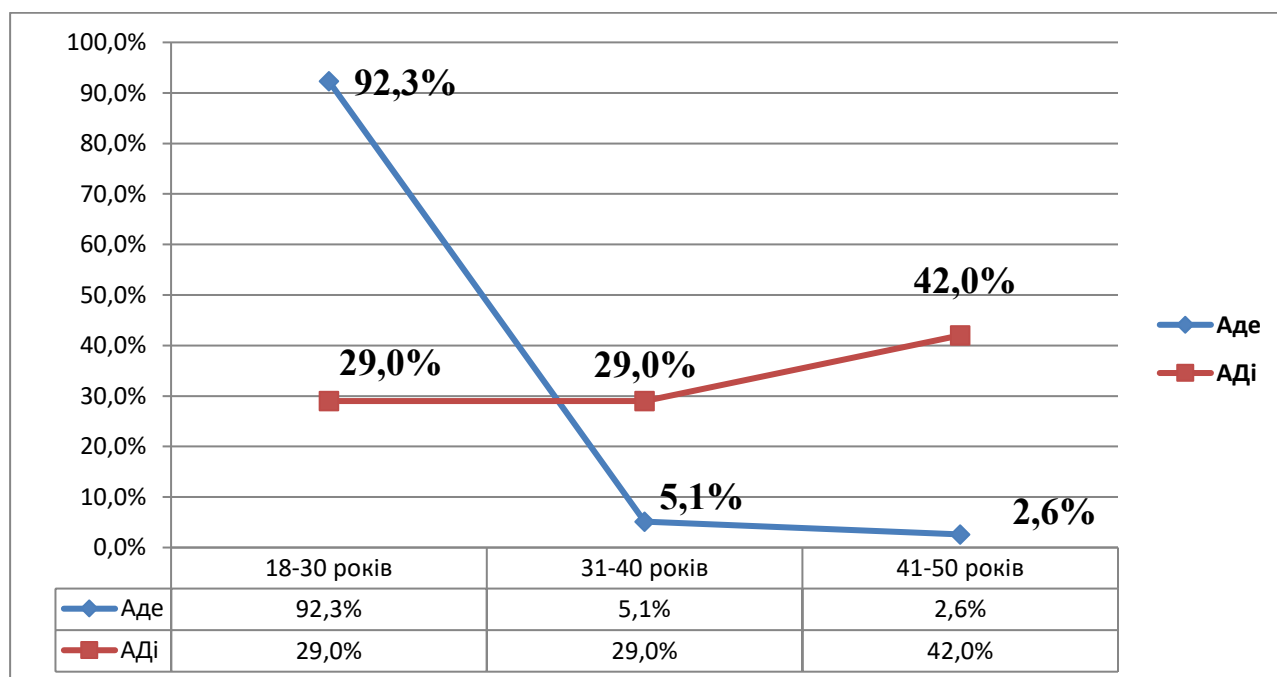


Рис. 3.2. Клініко – патогенетичні форми АД залежно від віку обстежених хворих.

У подальшому нами проведено аналіз ступеня тяжкості atopічного дерматиту залежно від клініко-патогенетичного варіанту захворювання (табл. 3.2).

Аналіз перебігу АДе форми засвідчив, що захворювання середньотяжкого та тяжкого ступеня тяжкості достовірно частіше зустрічалося серед обстежених хворих, ніж легкий перебіг (OR= 4,67, 95 % CI [2.32 – 11.45]; $p < 0,05$). Однак, серед пацієнтів із рівнем загального IgE в сироватці крові, який не виходив за межі референтних значень, легкий ступінь тяжкості захворювання реєструвався достовірно частіше, ніж середньотяжкий та тяжкий перебіг захворювання (OR= 2,23, 95 % CI [1.14 – 6.72]; $p < 0,05$).

Наступним кроком нашого дослідження було визначення та аналіз кореляційних зв'язків між рівнем загального IgE в сироватці крові та ступенем тяжкості АД у обстежених пацієнтів (табл. 3.3).

Таблиця 3.2

Характеристика ступеня тяжкості atopічного дерматиту залежно від клініко-патогенетичного варіанту захворювання

Форма АД	Хворі на atopічний дерматит (n=70)					
	I підгрупа (Індекс SCORAD до 20 балів), (n= 13)		II підгрупа (Індекс SCORAD 20-40 балів), (n=18)		III підгрупа (Індекс SCORAD 40 та більше балів), (n=39)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
АД extrinsic форма (n= 43)	2	4,65±3,1	10	23,26±3,21*	31	72,09±2,53*
АД intrinsic форма (n= 27)	11	40,74±3,68	8	29,63±4,52*	8	29,63±3,71*

Примітка. * вірогідна різниця між показниками хворих II та III підгруп та показниками осіб I підгрупи, $p=0,043$.

За результатами кореляційного аналізу доведено наявність прямого зв'язку між показником загального IgE, значенням загального IgE при клініко – патогенетичних варіантах atopічного дерматиту та індексом SCORAD у обстежених хворих на АД.

Достовірного слабкий прямий зв'язок виявлено між показником загального IgE та індексом SCORAD до 20 балів ($r_{xy}=0,245$; $p=0,042$) та індексом SCORAD = 20-40 балів ($r_{xy}=0,294$; $p=0,045$). Зв'язок середньої сили знайдено між значенням загального IgE та індексом SCORAD = 40 і більше балів ($r_{xy}=0,411$; $p<0,035$).

Таблиця 3.3

Матриця інтеркореляцій показника загального IgE та Індексу SCORAD у хворих на atopічний дерматит

	загальний IgE	АДе (n= 43)	АДі (n= 27)
Загальний IgE	-	-	-
Індекс SCORAD до 20 балів	0,245*; $p=0,042$	0,131; $p=0,064$	0,323*; $p=0,049$
Індекс SCORAD 20-40 балів	0,294*; $p=0,045$	0,345*; $p=0,032$	0,201; $p=0,058$
Індекс SCORAD 40 та більше балів	0,411*; $p=0,035$	0,456*; $p=0,047$	0,204; $p=0,061$

Примітка. * статистично значущі кореляційні зв'язки.

Щодо статистичної залежності між значенням загального IgE при АДе, коефіцієнт кореляції посилювався по мірі наростання ступеня тяжкості захворювання.

Необхідно зазначити, що кореляційний зв'язок не мав достовірності між показником загального IgE при АДе та значенням індексу SCORAD до 20 балів у обстежених осіб. Тоді як при АДі було виявлено послаблення кореляційного зв'язку між значенням загального IgE та показником індексу SCORAD по мірі наростання ступеня тяжкості atopічного дерматиту (табл. 3.3).

Отримані результати дозволяють зробити припущення, що із віком хворих на АД втрачається значення загального IgE при алергічному запаленні та відповідно його важливість та доцільність визначення у дорослих осіб. Крім того, значення загального IgE в сироватці крові мало переважно слабку статистичну залежність від ступеня тяжкості atopічного дерматиту, за виключенням тяжкого перебігу захворювання та АДе форми, де кореляційний зв'язок набував середньої сили.

Враховуючи, що в реалізації алергічного запалення при АД надається значення також еозинофілам, нами проведено аналіз їх вмісту в периферичній крові в обстежених осіб (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Показники рівня еозинофілів у обстежених хворих на atopічний дерматит залежно від індексу SCORAD

Показник	Хворі на atopічний дерматит (n=70)			Контрольна група (n=20) Me (Q1 – Q3)
	I підгрупа (Індекс SCORAD до 20 балів), (n= 13) Me (Q1 – Q3)	II підгрупа (Індекс SCORAD 20-40 балів), (n=18) Me (Q1 – Q3)	III підгрупа (Індекс SCORAD 40 та більше балів), (n=39) Me (Q1 – Q3)	
EOS, $\times 10^9$ /л	4,0* (3,0-4,0)	4,0* (3,0-5,0)	5,0* (0,0-8,0)	2,0 (0,0-5,0)

Примітка. * вірогідна відмінність між показниками в обстежених хворих на atopічний дерматит та осіб контрольної групи (p=0,043).

Як свідчать результати нашого аналізу, відносна кількість еозинофілів у периферичній крові показала значно ширший діапазон значень і статистично вищу медіану (p=0,043) у пацієнтів із atopічним дерматитом порівняно із контрольною групою. Однак, ці показники не виходили за межі референтних значень та не мали

достовірного міжгрупового коливання у хворих на atopічний дерматит, та не корелювали із тяжкістю захворювання. Слід відзначити, що середній вміст еозинофілів у периферичній крові був достовірно вищим у хворих на atopічний дерматит у порівнянні із показником осіб контрольної групи (OR= 1,32, 95% CI [1.03 – 2.41]; $p < 0,05$).

Разом із тим, необхідно зазначити, що лише у 15 (21,43 %) обстежених хворих на АД був підвищений середній вміст еозинофілів ($7,1 \times 10^9/\text{л}$) у периферичній крові. У обстежених осіб із підвищеним вмістом еозинофілів індекс SCORAD відповідав тяжкому перебігу АД (52,1 + балів).

Отже, вище наведений аналіз досліджуваних показників сприяв пошуку та визначенню можливих маркерів алергічного запалення при atopічному дерматиті.

3.2 Значення еозинофільного катіонного білка при atopічному дерматиті

Основу сучасного механізму розвитку АД доповнено асоціацією захворювання із підвищеним рівнем еозинофільного катіонного протеїну (ECP). Встановлено, що еозинофільний катіонний білок має значний прозапальний ефект та відіграє роль маркера у розвитку підгострих та хронічних ознак алергічного запалення [47, 129].

Враховуючи складність в оцінці лабораторної активності алергічного запалення у хворих atopічним дерматитом, особливо у старших вікових групах, на нашу думку, є актуальним дослідження клінічної значимості еозинофільного катіонного білка при даній патології. Крім того, до теперішнього часу ведеться пошук діагностичних маркерів, які дозволять оцінити не лише алергічне запалення, а й оцінку ступеня еозинофільного запалення та контроль тяжкості захворювання.

Отже, наступним кроком нашого дослідження був аналіз ECP у сироватці крові обстежених хворих на АД. Нами виявлено, що середній рівень ECP у сироватці крові у хворих на АД становив $50,92 + 1,34$ нг/мл та був у 4,5 рази вищим відносно показників у практично здорових людей ($11,41 + 2,05$ нг/мл), $p = 0,024$.

Крім того, підвищений рівень ЕСР у сироватці крові був виявлений у переважної більшості хворих на АД, а саме у 64 (91,43±2,38 %) осіб. Тоді як даний показник не виходив за межі референтних значень лише у 6 (8,57±3,34 %) пацієнтів (OR= 4,32, 95 % СІ [3.24 – 8.65]; $p<0,05$). Нами проведено аналіз розподілу хворих на atopічний дерматит за рівнем ЕСР у сироватці крові та ступенем тяжкості дерматозу (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Розподіл хворих на atopічний дерматит за рівнем ЕСР у сироватці крові та ступенем тяжкості дерматозу

Хворі на АД (n=70)	Розподіл хворих за ступенем тяжкості atopічного дерматиту (n=70)					
	I підгрупа (Індекс SCORAD до 20 балів), (n= 13)		II підгрупа (Індекс SCORAD 20-40 балів), (n=18)		III підгрупа (Індекс SCORAD 40 та більше балів), (n=39)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хворі з підвищеним рівнем ЕСР (n=64)	9	14,06±4,72	17	26,56±3,45*	38	59,38±2,34*
Хворі з нормальним рівнем ЕСР (n=6)	4	66,6±6,31	1	16,7±7,24*	1	16,7±7,29*

Примітка. * вірогідна відмінність між показниками в обстежених хворих II, III підгруп та I підгрупи, $p<0,05$.

Як свідчить табл. 3.5, серед обстежених пацієнтів із підвищеним рівнем ЕСР переважали хворі II та III підгруп, тобто зі значенням індексу SCORAD = 20 та

більше балів (OR= 3,13, 95 % CI [2.14 – 6.34]; $p<0,05$). Натомість, серед обстежених із рівнем ЕСР, яке не виходило за межі реферативних значень, переважали хворі зі значенням індексу SCORAD до 20 балів, групи (OR= 2,15, 95 % CI [1.32 – 6.54]; $p<0,05$).

У подальшому нами проведено аналіз середнього вмісту ЕСР у сироватці крові залежно від ступеня тяжкості atopічного дерматиту в обстежених пацієнтів (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Показники рівня ЕСР у сироватці крові обстежених хворих на atopічний дерматит залежно від тяжкості дерматозу (нг/мл)

Показник	Хворі на atopічний дерматит (n=70)			Контрольна група (n=20) Me (Q1 – Q3)
	I підгрупа (Індекс SCORAD до 20 балів), (n= 13) Me (Q1 – Q3)	II підгрупа (Індекс SCORAD 20-40 балів), (n=18) Me (Q1 – Q3)	III підгрупа (Індекс SCORAD 40 та більше балів), (n=39) Me (Q1 – Q3)	
ЕСР (нг/мл)	29,8* (23,0-34,0)	54,25*# (24,5-59,8)	68,7*# (54,3-77,6)	11,41 (6,0-17,24)

Примітки: * вірогідна відмінність між показниками в обстежених хворих та осіб контрольної групи, $p=0,0243$;

вірогідна відмінність між показниками в обстежених хворих II та III підгруп та хворими I підгрупи, $p=0,041$.

Згідно отриманих даних, рівень ЕСР у сироватці крові хворих на АД мав достовірні коливання залежно від тяжкості дерматозу. Так, по мірі зростання тяжкості АД, середній рівень ЕСР у сироватці крові достовірно збільшувався (OR=3,37, 95 % CI [1,03 – 8,07]); $p<0,05$). Найвище значення ЕСР (Me 68,7 (54,3-77,6) нг/мл) мали хворі III підгрупи (індекс SCORAD 40 та більше балів), яке

достовірно відрізнялося від показника пацієнтів I підгрупи (Me 29,8 (23,0-34,0 нг/мл) та й осіб контрольної групи (Me 11,41 (6,0-17,24 нг/мл).

У подальшому нами проведено аналіз вмісту ЕСР у сироватці крові хворих на АД залежно від клініко-патогенетичної форми дерматозу. Так, необхідно зазначити, що підвищений загальний рівень ЕСР у сироватці крові мав місце у всіх хворих із extrinsic формою АД. Тоді як, саме 6 (8,57±3,34 %) пацієнтів, у яких загальний рівень ЕСР у сироватці крові не виходив за межі референтних значень мали intrinsic форму АД (OR= 5,21, 95 % CI [4.53 – 9.21]; p<0,05).

Середній рівень ЕСР у сироватці крові у хворих на АД із extrinsic формою становив 57,64±2,01 нг/мл, що достовірно перевищувало даний показник у хворих на АД із intrinsic формою (30,22±2,05 нг/мл), (p=0,035).

Наступним кроком нашого дослідження було визначення середнього рівня ЕСР у сироватці крові залежно від віку хворих на АД (рис. 3.3).

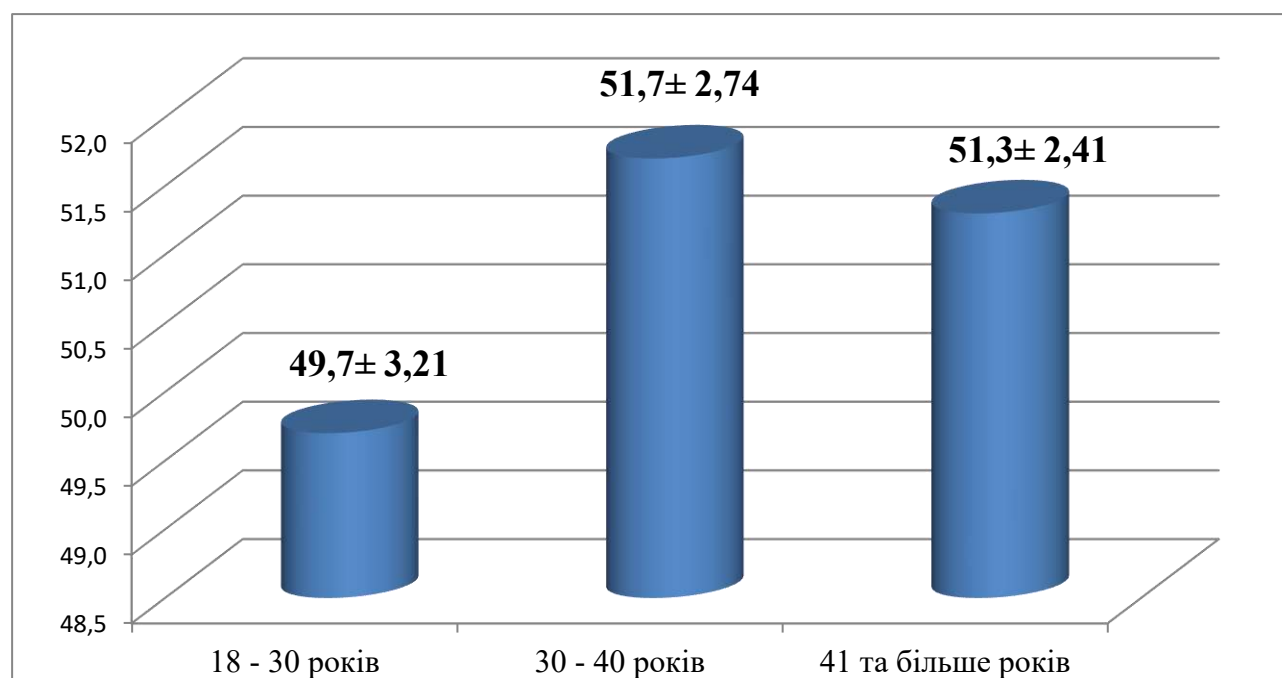


Рис. 3.3. Аналіз рівня ЕСР залежно від віку хворих на atopічний дерматит.

Однак, у ході дослідження нами не виявлено достовірної різниці значення ЕСР у сироватці крові залежно від віку хворих на АД.

У подальшому нами проведено аналіз кореляційних зв'язків між показником ЕСР та значенням індексу SCORAD у хворих на АД. Варто відзначити, що показник рівня ЕСР мав прямий, статистично значущий кореляційний зв'язок із загальним індексом SCORAD, який посилювався по мірі збільшення ступеня тяжкості захворювання в обстежених осіб, однак не мав достовірної відмінності залежно від клініко-патогенетичної форми захворювання (табл. 3.7).

Отже, згідно результатів наших досліджень, рівень ЕСР відображає тяжкість АД, оцінену за оцінкою клінічних проявів. Нами виявлено найвищий рівень значущості кореляції із загальним індексом SCORAD при його значенні 40 та більше балів ($r_{xy}=0,651$; $p=0,0035$).

Таблиця 3.7

Матриця інтеркореляцій показника рівня ЕСР у сироватці крові та Індексу SCORAD у хворих на atopічний дерматит

Рівень ЕСР	Індекс SCORAD до 20 балів, (n= 13)	Індекс SCORAD = 20-40 балів, (n=18)	Індекс SCORAD = 40 та більше балів, (n=39)
Рівень ЕСР (АДе)	0,356*; p=0,0034	0,551*; p=0,0037	0,651*; p=0,0035
Рівень ЕСР (АДі)	0,302; p=0,064	0,512; p=0,076	0,634; p=0,063

Примітка. * статистично значущі кореляційні зв'язки.

Необхідно також відзначити, що було виявлено позитивний слабкий прямий кореляційний зв'язок між рівнем ЕСР та загального IgE ($r_{xy}=0,219$; $p=0,438$). Нами проведено також аналіз міжкореляційного зв'язку між значенням ЕСР та тривалістю захворювання, який був зворотнім та не достовірним ($r_{xy}=-0,092$; $p=0,0672$).

Таким чином, отримані нами дані свідчать про активацію еозинофільного запалення у хворих на atopічний дерматит, яке посилюється по мірі наростання тяжкості захворювання.

У ході дослідження нами також було проведено визначення діагностичної значимості рівня ЕСР при АД (табл. 3.8). Так, встановлено, що ЕСР, як маркер

алергічного запалення, має найбільше значення Se у хворих III підгрупи (85,34 %, OR=3,08, 95 % CI: [76,51-92,64]; $p<0,05$) та найменше значення – у хворих I підгрупи (75,51 % (OR=2,34, 95 % CI: [62,14-85,44]; $p<0,05$).

Специфічність визначення ECP була практично однаковою в усіх підгрупах хворих на АД, однак, найвищий показник спостерігався у III підгрупі (68,4 % (95 % CI: [45,37–84,12]; $p<0,05$).

Діагностична точність визначення ECP у сироватці крові була високою в усіх підгрупах пацієнтів, хворих на atopічний дерматит. Однак, у хворих II та III підгруп вона була найвищою (у II підгрупі – 67 % (OR=4,16, 95 % CI: [64,9 – 76,02]; $p<0,05$); в III підгрупі – 81 % (OR=5,78, 95 % CI: [72,5 – 89,12]; $p<0,05$).

Таблиця 3.8

Діагностична значимість показника ECP в обстежених хворих залежно від ступеня тяжкості atopічного дерматиту

Показник діагностичної значимості	Хворі на atopічний дерматит (n=70)		
	I підгрупа (Індекс SCORAD до 20 балів), (n= 13)	II підгрупа (Індекс SCORAD 20-40 балів), (n=18)	III підгрупа (Індекс SCORAD 40 та більше балів), (n=39)
Чутливість (Se)	75,51	79,02	85,34
Специфічність (Sp)	57,3	64,0	68,4
Діагностична точність (Ac)	56,33	67	81
Прогностичність позитивного результату (PVP)	71,21	71,32	72,25
Прогностичність негативного результату (PVN)	75,6	78,69	82,21

Прогностичність позитивного результату (PVP) практично була рівною у всіх підгрупах хворих на АД із незначною перевагою у пацієнтів III підгрупи (72,25 %, OR=2,89, 95 % CI: [58,44 – 86,21]; $p < 0,05$).

Прогностичність негативного результату (PVN) у всіх підгрупах хворих на АД сягала високих цифр із найвищим показником також у III підгрупі (82,21 % (OR=3,73, 95 % CI: [71,11 – 89,32]; $p < 0,05$).

Отже, проведений аналіз засвідчив, що досліджувані показники залежали від підгрупи пацієнтів і підвищувалися у міру зростання ступеня тяжкості захворювання у хворих на АД.

Результати ROC-аналізу діагностичної цінності методу визначення ЕСР у сироватці крові у хворих на atopічний дерматит залежно від підгрупи дослідження представлено на рис.3.4 – 3.6.

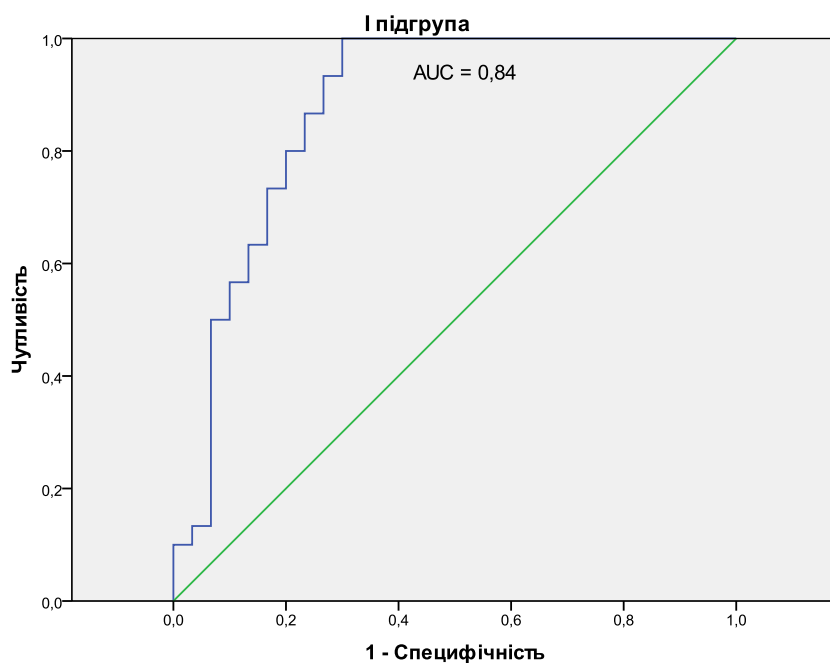


Рис. 3.4. ROC-аналіз діагностичної цінності ЕСР у обстежених хворих на atopічний дерматит із I підгрупи.

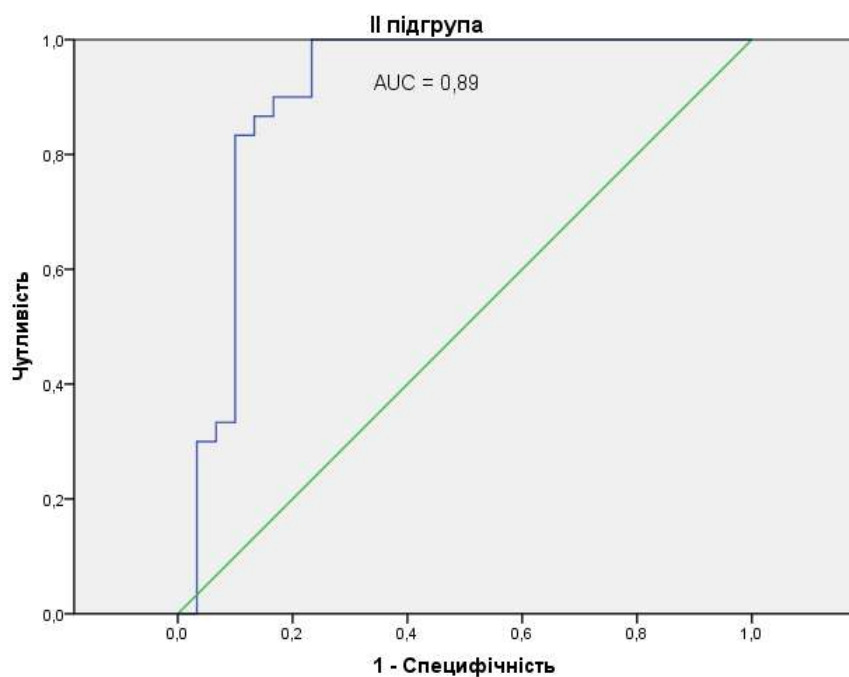


Рис.3.5. ROC-аналіз діагностичної цінності ЕСР у хворих на atopічний дерматит із II підгрупи.

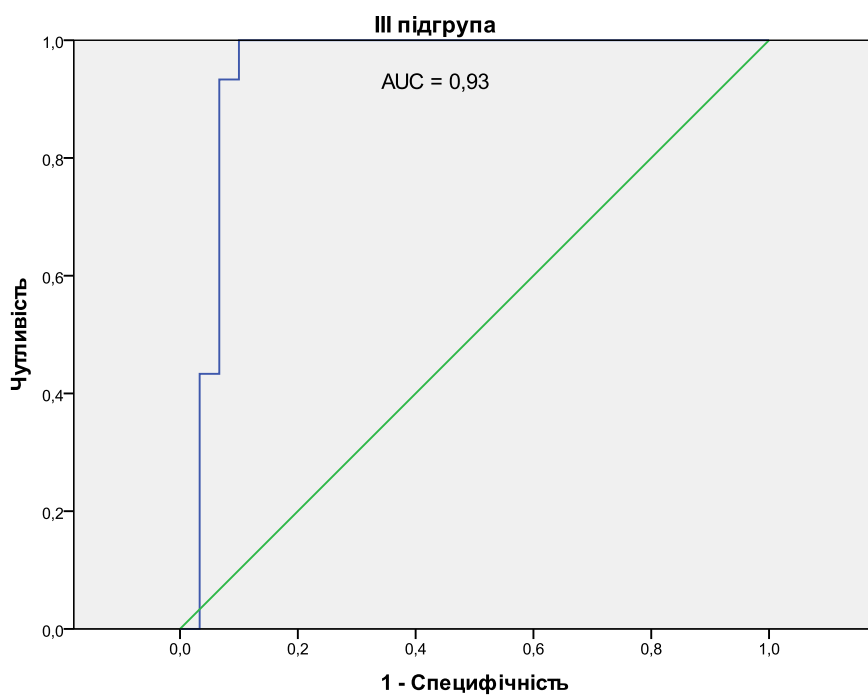


Рис. 3.6. ROC-аналіз діагностичної цінності ЕСР у хворих на atopічний дерматит із III підгрупи.

Аналіз діагностичної цінності визначення ЕСР у сироватці крові хворих на atopічний дерматит засвідчив, що показники AUC у діапазоні 0,8 – 1,0, що відповідає «високій та відмінній якості моделі».

Таким чином, враховуючи, що в обстежених хворих визначено підвищення рівня ЕСР, який більш переконливо, ніж рівень загального IgE, відображає тяжкість захворювання та є високочутливим та високоспецифічним діагностичним методом, його доцільно використовувати як маркер оцінки алергічного запалення у пацієнтів із atopічним дерматитом.

3.3 Характеристика еозинофільного нейротоксину у хворих на atopічний дерматит

Також увага була спрямована на вивченні ролі ЕСР у хворих на atopічний дерматит. Враховуючи, що еозинофіли причетні до інфільтративних змін у шкірі, нами приділено зосередження і до вивчення еозинофільного нейротоксину (EDN Eosinophil-Derived Neurotoxin) при atopічному дерматиті та оцінки його співвідношення зі ступенем тяжкості захворювання.

Слід зазначити, що середній рівень EDN у сироватці крові хворих на АД був вірогідно підвищеним ($7,01 \pm 1,04$ нг/мл), ніж у осіб контрольної групи ($3,01 \pm 1,17$ нг/мл), $p=0,012$. Необхідно зазначити, що у переважної більшості хворих на АД (67 ($95,7 \pm 2,15$ %) середній рівень EDN у сироватці крові був збільшений (OR=2,43; 95 % CI [1,01-7,32]; $p=0,015$). Лише у 3 ($4,3 \pm 3,14$ %) осіб даний показник не відрізнявся від його рівня у осіб контрольної групи.

Нами, у ході дослідження було виявлено, що середній рівень EDN у сироватці крові хворих на АД жінок дещо перевищував такий показник у чоловіків. Однак, не встановлена ні гендерна, ні вікова вірогідна різниця даного показника в обстежених пацієнтів (рис. 3.7).

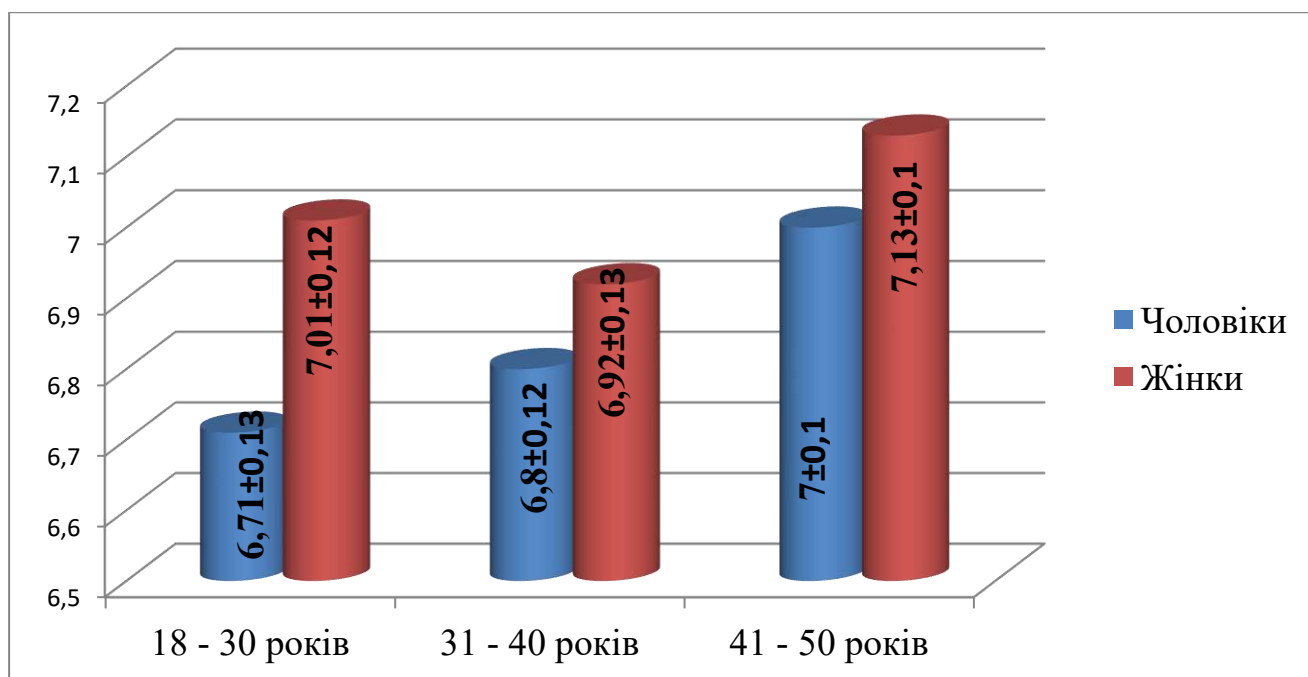


Рис. 3.7. Аналіз середнього рівня EDN у сироватці крові обстежених хворих на atopічний дерматит залежно від гендерної та вікової приналежності (нг/мл).

У подальшому нашому дослідженні проведено аналіз розподілу хворих на atopічний дерматит за рівнем EDN у сироватці крові та ступенем тяжкості захворювання (табл. 3.9). Так, серед обстежених хворих із підвищеним рівнем EDN у сироватці крові, в 5,3 рази частіше був встановлений atopічний дерматит тяжкого та в 2,2 рази – середньотяжкого ступеня тяжкості, ніж легкий. Тоді як серед пацієнтів із рівнем EDN у сироватці крові, який не виходив за межі референтних значень, легкий ступінь дерматозу реєстрували в 2 рази частіше, ніж середньотяжкий ступінь тяжкості, ($p < 0,05$). Необхідно зазначити, що серед обстежених осіб із рівнем EDN, який не виходив за межі нормативних значень, не було відмічено жодного хворого зі значення індексу SCORAD 40 та більше балів.

Розподіл хворих на atopічний дерматит різного ступеня тяжкості за рівнем EDN у сироватці крові

Хворі на АД залежно від рівня EDN (n=70)	Хворі на atopічний дерматит (n=70)					
	I підгрупа (Індекс SCORAD до 20 балів), (n= 13)		II підгрупа (Індекс SCORAD 20-40 балів), (n=18)		III підгрупа (Індекс SCORAD 40 та більше балів), (n=39)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хворі з підвищеним рівнем EDN (n=67)	11	16,42±4,72	17	25,37±3,45*	39	58,21±2,34*
Хворі з нормальним рівнем EDN (n=3)	2	66,67±6,31	1	33,33±7,24*	-	-

Примітка. * вірогідна відмінність між показниками в обстежених хворих на atopічний дерматит II, III підгруп та I підгрупи, $p < 0,05$.

На наступному етапі нашого дослідження проведено аналіз середнього рівня EDN у сироватці крові обстежених осіб залежно від ступеня тяжкості atopічного дерматиту (табл. 3.10). Звертає на себе увагу достовірна різниця між показниками рівня EDN в сироватці крові у обстежених хворих залежно від ступеня тяжкості atopічного дерматиту.

З'ясовано, що в міру зростання індексу SCORAD рівень EDN у сироватці крові хворих на АД достовірно підвищувався. Так, у хворих на atopічний дерматит I підгрупи рівень EDN у сироватці крові був найнижчим та становив Me 4,01 (3,4 - 4,9) нг/мл, однак, вірогідно відрізнявся від рівня в осіб контрольної групи, $p = 0,032$.

Показники рівня EDN у сироватці крові обстежених хворих на atopічний дерматит залежно від тяжкості дерматозу (нг/мл)

Показник	Хворі на atopічний дерматит (n=70)			Контрольна група (n=20) Me (Q1 – Q3)
	I підгрупа (Індекс SCORAD до 20 балів), (n= 13) Me (Q1 – Q3)	II підгрупа (Індекс SCORAD 20-40 балів), (n=18) Me (Q1 – Q3)	III підгрупа (Індекс SCORAD 40 та більше балів), (n=39) Me (Q1 – Q3)	
EDN	4,01* (3,4 - 4,9)	5,35*# (5,0-6,2)	7,89*#^ (6,4-19,8)	3,01 (1,50-3,1)

Примітки: * вірогідна відмінність між показниками в обстежених хворих на АД та осіб контрольної групи, $p=0,032$.

вірогідна відмінність між показниками в обстежених хворих на АД із II та III підгруп та I підгрупи пацієнтів, $p=0,036$.

^ вірогідна відмінність між показниками в обстежених хворих на АД III підгрупи та I і II підгруп пацієнтів, $p=0,043$.

Найвищий рівень EDN у сироватці крові був відмічений у хворих III підгрупи Me 7,89 (6,4-19,8) та достовірно відрізнявся від значення у пацієнтів як I, II підгруп, так і в осіб контрольної групи.

Проведений аналіз вмісту EDN у сироватці крові залежно від клініко-патогенетичної форми АД показав, що переважна більшість хворих із extrinsic формою АД – 41 (95,35 ± 2,34 %) характеризувалися підвищеним рівнем EDN у сироватці крові (OR=5,26, 95% CI [3,13 – 7,41]; $p<0,05$), та лише у 2 (4,65±2,21 %) осіб даний маркер був у межах нормативного значення. У хворих на intrinsic форму АД була виявлена така ж тенденція, а саме із 27 обстежених лише у 1 (3,7 ± 2,03 %)

особи було нормативне значення EDN. Середній рівень EDN у сироватці крові хворих із АДе формою становив $6,04 \pm 0,21$ нг/мл та не мав вірогідної відмінності від середнього рівня при АДі форми ($6,48 \pm 0,17$ нг/мл), $p > 0,05$.

Нами проведено аналіз інтеркореляцій показника рівня EDN у сироватці крові та Індексу SCORAD у хворих на АД, який засвідчив наявність прямого сильного кореляційного зв'язку незалежно від тяжкості дерматозу (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Матриця інтеркореляцій показника рівня EDN у сироватці крові та Індексу SCORAD у хворих на atopічний дерматит

Рівень EDN	Індекс SCORAD до 20 балів, (n= 13)	Індекс SCORAD = 20-40 балів, (n= 18)	Індекс SCORAD = 40 та більше балів, (n= 39)
	0,651; p=0,0215	0,636; p=0,0361	0,771; p=0,003

Необхідно зазначити, що рівень EDN у сироватці крові мав слабо позитивний кореляційний зв'язок із тривалістю захворювання ($r_{xy}=0,243$; $p=0,426$).

Нами також проведено аналіз кореляційних зв'язків між показниками алергологічного запалення у хворих на atopічний дерматит (рис.3.8).

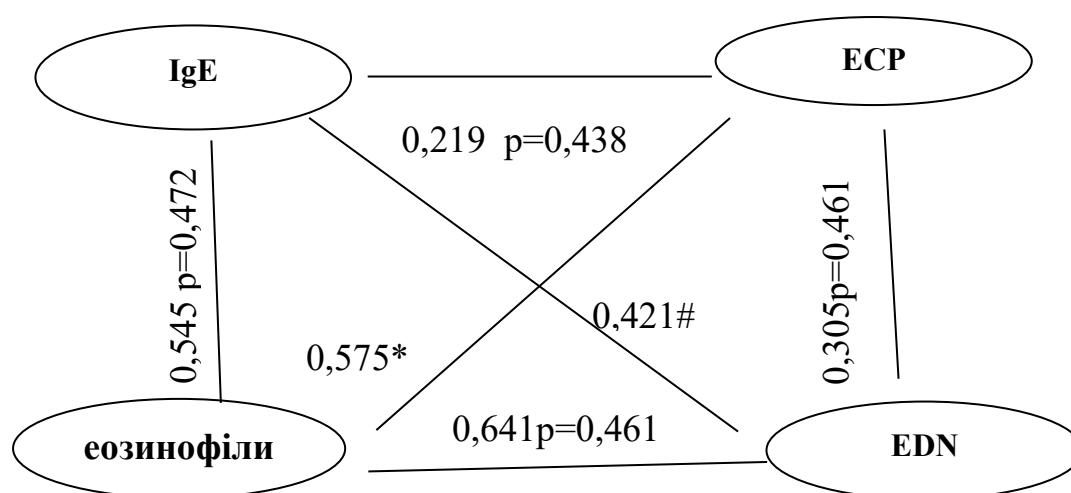


Рис. 3.8. Взаємозв'язки між показниками алергологічного запалення у хворих на atopічний дерматит

Примітки: * прямий зв'язок ($p=0,468$)

прямий зв'язок ($p=0,332$)

Отримані нами дані можуть свідчити про вагому роль інфільтративного ураження шкіри при АД у більшій мірі за рахунок катіонного білку EDN.

Нами у подальшому проведено також аналіз діагностичної значимості показника EDN у сироватці крові хворих на atopічний дерматит, залежно від тяжкості дерматозу (табл.3.12).

Таблиця 3.12

Діагностична значимість показника EDN у сироватці крові у хворих на atopічний дерматит, залежно від тяжкості дерматозу (%)

Показник діагностичної значимості	Хворі на atopічний дерматит (n=70)		
	I підгрупа (Індекс SCORAD до 20 балів), (n= 13)	II підгрупа (Індекс SCORAD 20-40 балів), (n=18)	III підгрупа (Індекс SCORAD 40 та більше балів), (n=39)
Чутливість (Se)	76,51	84,25	90,38
Специфічність(Sp)	75	75	75
Діагностична точність (Ac)	71,22	80	81,47
Прогностичність позитивного результату (PVP)	75	75	75
Прогностичність негативного результату (PVN)	73	75,21	78,7

Як свідчать дані табл. 3.12, чутливість (Se) показника EDN у сироватці крові була практично рівною у хворих на АД із II (84,25 %, СІ: 73,5 – 84,25%) та III (90,38 %, СІ: 81,32 – 90,38 %) підгруп та дещо меншою у хворих I підгрупи (76,51 %, СІ: 67 – 76,51 %).

Специфічність (Sp) та прогностичність позитивного тесту (PVP) EDN у сироватці крові склала 75 % незалежно від тяжкості дерматозу. Негативна

прогностична значимість (PVN) була найвищою у хворих на АД із III підгрупи (78,7 %, 95 % CI: 69,4 – 88,12 %).

Нами використано ROC-аналіз з метою вивчення прогностичної цінності визначення EDN у сироватці крові для оцінки алергічного запалення залежно від тяжкості дерматозу (рис.3.9 – 3.11).

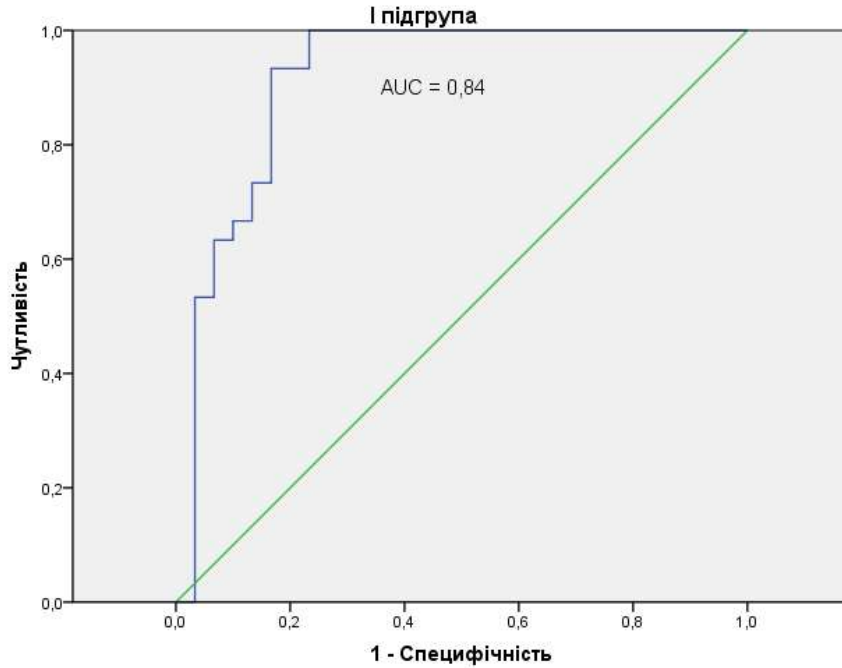


Рис. 3.9. ROC-аналіз діагностичної цінності визначення EDN у сироватці крові у обстежених хворих на atopічний дерматит із I підгрупи.

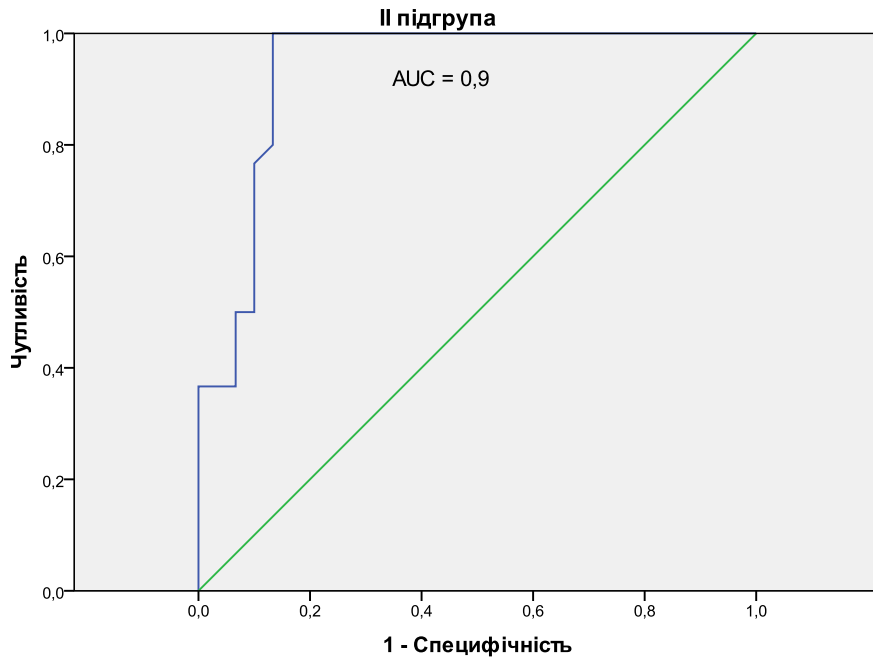


Рис. 3.10. ROC-аналіз діагностичної цінності визначення EDN у сироватці крові в обстежених хворих на atopічний дерматит із II підгрупи.

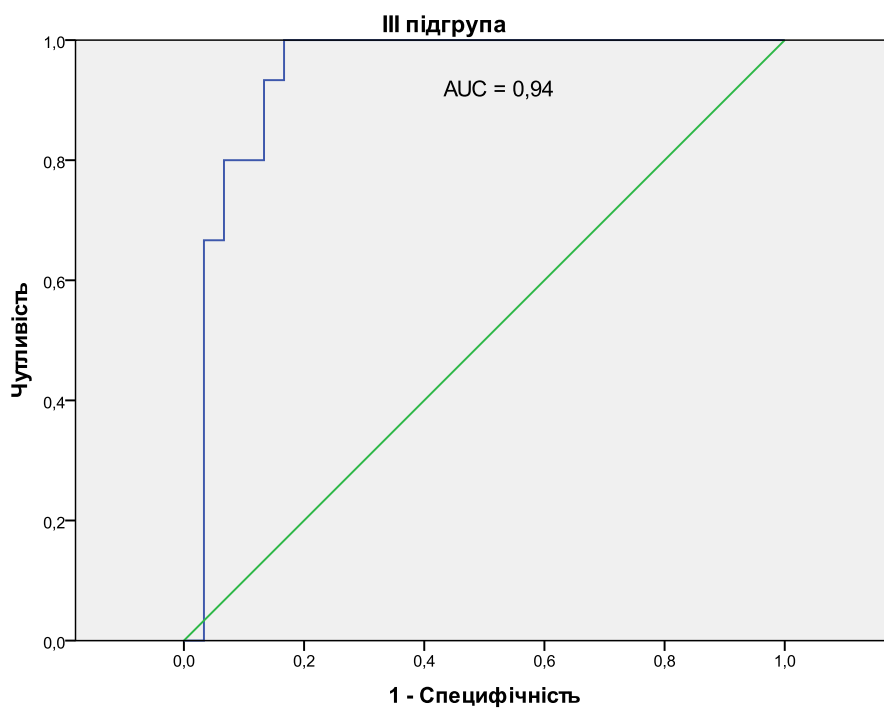


Рис. 3.11. ROC-аналіз діагностичної цінності визначення EDN у сироватці крові в обстежених хворих на atopічний дерматит із III підгрупи.

Як засвідчено на рисунках 3.9 – 3.11, діагностична цінність виявилася максимальною щодо визначення EDN у сироватці крові у хворих на АД (значення величин площі під ROC-кривою знаходилися в діапазоні 0,8 – 1,0).

Резюме.

Рівень загального IgE у сироватці крові у хворих на atopічний дерматит був у 6,9 разів вищим, ніж у практично здорових осіб. Серед хворих на atopічний дерматит було $38,57 \pm 3,17$ % осіб зі значенням загального IgE в сироватці крові, який відповідав референтним показникам (OR=2,96, 95% CI: [1,57 – 8,94]; $p < 0,05$). Виявлено, що кількісний вміст загального IgE в сироватці крові збільшувався із наростанням ступеня тяжкості atopічного дерматиту. Найвищі значення IgE у сироватці крові спостерігали у групі пацієнтів зі значенням індексу SCORAD = 40 та більше балів, яке було в 1,3 рази вищим, ніж у групі зі значенням індексу SCORAD = 20 – 40 балів та в 1,8 рази вищим, ніж у групі осіб зі значенням індексу SCORAD до 20 балів.

Встановлено залежність середнього рівня загального IgE у сироватці крові від віку хворих із його зменшенням у віці 41 та більше років (OR= 5,72, 95 % CI [2.52 – 13.94]; $p < 0,05$). Зі збільшенням віку хворих відмічено зменшення кількості extrinsic форми АД, натомість збільшувалася кількість осіб із intrinsic формою захворювання (OR=2,32; 95 % CI: [1,45-3,46]; $p < 0,001$). Перебіг АД extrinsic форми захворювання характеризувався переважанням середньотяжкого та тяжкого ступеня тяжкості, ніж легкого (OR= 4,67, 95 % CI [2.32 – 11.45]; $p < 0,05$), що також підтверджувалося посиленням коефіцієнту кореляції по мірі наростання ступеня тяжкості дерматозу. Серед хворих із intrinsic формою АД легкий ступінь тяжкості переважав над середньотяжким та тяжким перебігом atopічного дерматиту (OR= 2,23, 95 % CI [1.14 – 6.72]; $p < 0,05$). Підтвердженням було послаблення кореляційного зв'язку між значенням загального IgE та показником індексу SCORAD по мірі наростання ступеня тяжкості atopічного дерматиту.

Отже, із віком хворих втрачається значимість загального IgE та відповідно його важливість та доцільність визначення у дорослих осіб із atopічним дерматитом. Саме

тому, поряд із визначенням рівня загального IgE, ми досліджували еозинофільний катіонний білок (ЕСР) та еозинофільний нейротоксин (EDN).

Виявлено, що середній рівень ЕСР у сироватці крові у хворих на АД становив $50,92 + 1,34$ нг/мл та був у 4,5 рази вищим відносно показників у практично здорових людей ($11,41 + 2,05$ нг/мл), $p=0,024$. Підвищений рівень ЕСР у сироватці крові було виявлено у переважної більшості хворих на АД ($91,43 \pm 2,38$ %) (OR= 4,32, 95 % CI [3.24 – 8.65]; $p < 0,05$).

Середній рівень ЕСР у сироватці крові достовірно збільшувався по мірі зростання тяжкості АД (OR=3,37, 95 % CI [1,03 – 8,07]; $p < 0,05$), про що й свідчив прямий, статистично значущий кореляційний зв'язок із загальним індексом SCORAD, який посилювався по мірі посилення ступеня тяжкості захворювання. Загальний рівень ЕСР у сироватці крові залежав від клініко-патогенетичної форми захворювання із підвищенням у хворих із extrinsic формою АД та коливання у межах референтних значень у хворих із intrinsic формою АД.

При цьому нами не виявлено достовірної різниці значення ЕСР у сироватці крові залежно від віку хворих та тривалості дерматозу.

Діагностична точність визначення ЕСР у сироватці крові була високою в усіх підгрупах пацієнтів із максимальним значенням у III підгрупі – 81 % (OR=5,78, 95 % CI: [72,5 – 89,12]; $p < 0,05$).

У хворих на atopічний дерматит середній рівень EDN у сироватці крові був вірогідно підвищеним ($7,01 \pm 1,04$ нг/мл), ніж у осіб контрольної групи ($3,01 \pm 1,17$ нг/мл), $p=0,012$. Переважна більшість хворих ($95,7 \pm 2,15$ %) характеризувалася підвищеним середнім рівнем EDN у сироватці крові (OR=2,43; 95 % CI [1,01-7,32]; $p=0,015$). Нами не встановлено ні гендерної, ні вікової вірогідної різниці середнього рівня EDN у сироватці крові у хворих на atopічний дерматит.

Серед обстежених хворих із підвищеним рівнем EDN у сироватці крові в 5,3 рази частіше реєстрували atopічний дерматит тяжкого та в 2,2 рази середньотяжкого ступеня тяжкості, ніж легкий. З'ясовано, що в міру зростання індексу SCORAD рівень EDN у сироватці крові достовірно підвищувався в 1,97

рази при тяжкому перебігу АД у порівнянні із легким перебігом, що підтверджено також наявністю прямого сильного кореляційного зв'язку ($r_{xy} = 0,771$; $p = 0,003$).

Визначено підвищення вмісту EDN у сироватці крові незалежно від клініко-патогенетичної форми АД у переважної більшості хворих (OR=5,26, 95 % CI [3,13 – 7,41]; $p < 0,05$).

Діагностична цінність щодо визначення EDN у сироватці крові у хворих на atopічний дерматит виявилася максимальною зі специфічністю 75 % незалежно від ступеня тяжкості захворювання.

Таким чином, проведені нами дослідження засвідчили наявність синергізму між показниками загального IgE, еозинофілами, ECP, EDN у сироватці крові, що сприяє розвитку алергічного запалення при atopічному дерматиті.

Проведений аналіз інтеркореляцій між показниками алергічного запалення доводить наявність високого ступеня інтеграції усіх показників, які включені в кореляційну структуру. Це в свою чергу, ймовірно, пояснює рефрактерність до стандартного лікування atopічного дерматиту.

Як засвідчили результати нашого дослідження EDN може бути використаний не лише як діагностичний маркер, а ймовірно і як прогностичний фактор перебігу АД.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях:

[4, 13, 46, 47]

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЗНАЧЕННЯ ВІТАМІНУ D, ПОЛІМОРФНОГО ГЕНА VDR (BsmI rs1544410) ТА АНТИМІКРОБНОГО ПЕПТИДУ КАТЕЛІЦИДИНУ У ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ

Відомо, що шкіра відіграє центральну роль у метаболізмі вітаміну D, в свою чергу, вітамін D відіграє важливу роль у фізіології та патофізіології шкіри, зокрема забезпечує функцію шкірного бар'єру, її зволоження, виявляє імуномодельючу дію, модулює запалення тощо, тому порушення метаболізму вітаміну D безумовно впливає на перебіг захворювань шкіри [36].

В останні роки зростаючий інтерес до ролі вітаміну D при шкірних захворюваннях призвів до публікації багатьох досліджень. Незважаючи на те, що рівень 25(OH)D є нижчим у пацієнтів із хронічними хворобами шкіри порівняно із показниками у практично здорових осіб контрольних груп, досі немає чітких даних, чи цей дефіцит починається до, чи після встановлення діагнозу АД.

Отже, на сьогодні бракує прямих доказів щодо потенційного значення вітаміну D при atopічному дерматиті у дорослого населення, що й обґрунтувало доцільність та важливість запланованого нами визначення його рівня в сироватці крові та оцінки індивідуального статусу вітаміну D у хворих на atopічний дерматит.

4.1 Клініко-діагностичне значення статусу та рівня вітаміну D у сироватці крові у хворих на atopічний дерматит

Аналіз забезпеченості вітаміном D виявив його зниження у сироватці крові у всіх обстежених хворих на atopічний дерматит. Так, серед обстежених, дефіцит був виявлений у більшості хворих – у 48 (68,57±2,31 %) осіб та недостатність вітаміну D мали 22 (31,43±2,67 %) особи. Тоді як оптимального рівня вітаміну D нами не було виявлено у жодному випадку серед обстежених хворих (рис.4.1), при

цьому у контрольній групі всі обстежені мали оптимальний рівень забезпеченості вітаміном D.

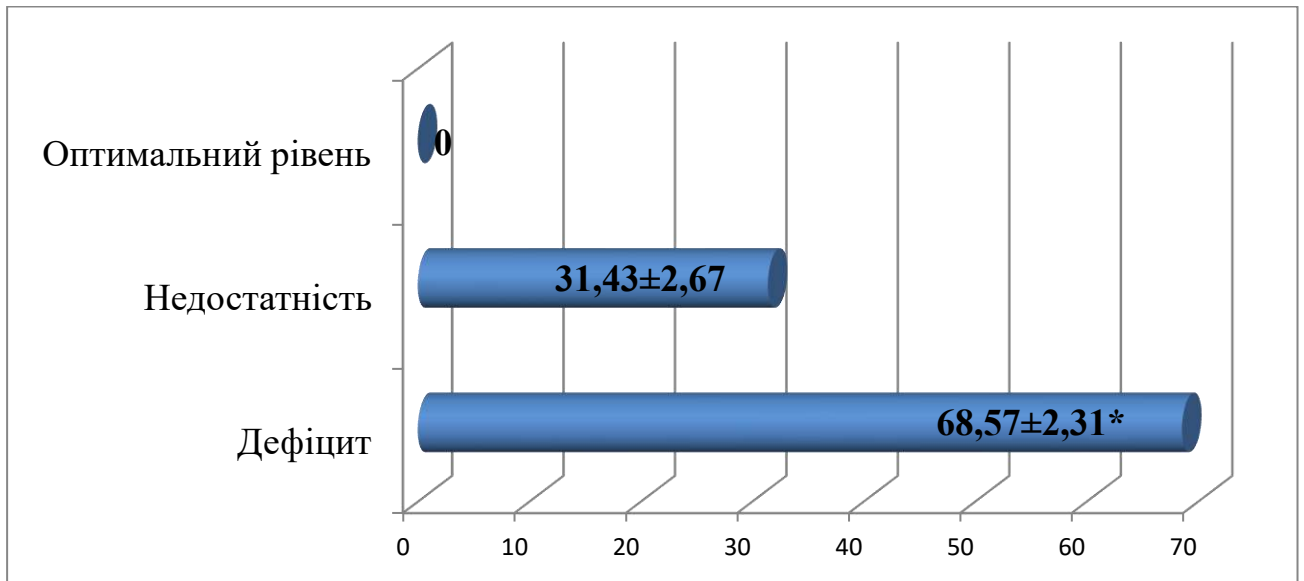


Рис. 4.1. Забезпеченість вітаміном D у хворих на atopічний дерматит, $P \pm m$ (%)
Примітка. * вірогідна відмінність у межах обстеженої групи хворих, $p < 0,01$.

За даними наших досліджень, виявлено зниження рівня вітаміну D у сироватці крові хворих на АД, а середні значення знаходилися у зоні дефіциту Me 17,58 (9,5 – 25,4) нг/мл. Аналізуючи рівень вітаміну D у сироватці крові встановлено, що у хворих на atopічний дерматит його значення було в 1,9 рази достовірно нижчим у порівнянні із обстеженими особами контрольної групи Me 33,45 (30,15 – 38,7) нг/мл, $p = 0,034$ (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Рівень вітаміну D в сироватці крові обстежених осіб (нг/мл)

Показник	Хворі на atopічний дерматит (n=70), Me (Q1 – Q3)	Контрольна група (n=20), Me (Q1 – Q3)	p
Рівень вітаміну D	17,58 (9,5 – 25,4)	33,45 (30,15 – 38,7)	* $p = 0,034$

Примітка. * $p = 0,034$ – вірогідна відмінність між групами обстежених осіб.

У подальшому нами проведено аналіз щодо статусу вітаміну D у обстежених хворих залежно від тяжкості АД, при цьому встановлено, що статус дефіциту вітаміну D змінювався із тяжкістю перебігу захворювання (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Забезпеченість вітаміном D у обстежених обстежених хворих залежно від тяжкості атопічного дерматиту (%)

Статус вітаміну D	Хврї на атопічний дерматит (n=70)						Група контролю (n=20)	
	Індекс SCORAD до 20 балів, (n= 13) (підгрупа I)		Індекс SCORAD = 20-40 балів, (n= 18) (підгрупа II)		Індекс SCORAD = 40 та більше балів, (n= 39) (підгрупа III)		Абс.	P±m, %
	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %		
Дефіцит (n=48)	5	10,42 ± 8,31#	11	22,91 ± 5,8	32	66,67 ± 3,79*#	-	-
p		0.025		0.601		0.005		
Недостатність (n=22)	8	36,36 ± 7,59	7	31,82 ± 6,02	7	31,82 ± 6,31	-	-
p				0.643		0.654		
Оптимальний рівень	-	-	-	-	-	-	20	100**

Примітки: *- достовірна відмінність по відношенню до I та II підгруп, p<0,001;

#- достовірні відмінності по відношенню до підгруп хворих із недостатністю вітаміну D, p<0,05; 20

** - достовірні відмінності по відношенню до інших підгруп хворих, p<0,001.

Аналіз даних, представлених у табл. 4.2, засвідчив, що дефіцит вітаміну D частіше реєструється у більшості хворих III підгрупи, які мали індекс SCORAD = 40 та більше балів (32 (66,67 + 3,79 %) осіб), що достовірно частіше, ніж у хворих II підгрупи зі значенням індексу SCORAD = 20 – 40 балів (11 осіб (22,91 ± 5,8 %),

$p < 0,001$; OR=2,54, 95 % CI:[1,08 – 7,31] та I підгрупи (5 осіб ($10,42 \pm 8,31$) %), $p < 0,05$; OR=3,01, 95 % CI: [1,23 – 10,73].

Крім того, в III підгрупі хворих на АД частота встановленого дефіциту вітаміну D у обстежених пацієнтів достовірно відрізнялась від частоти недостатності у цій же підгрупі $p < 0,001$; OR=3,65, 95 % CI:[1,45 – 12,35].

Однак, нами не виявлено вірогідної різниці між частотою недостатності вітаміну D у хворих на АД залежно від тяжкості клінічного перебігу.

Наступним кроком нашого дослідження був аналіз середнього рівня вітаміну D у сироватці крові хворих на atopічний дерматит та оцінки його значення залежно від ступеня тяжкості захворювання (рис 4.2).

У хворих із тяжким перебігом АД медіана рівня вітаміну D складала 14,65 (8,3–19,2) нг/мл, із середньотяжким ступенем тяжкості – Me 18,15 (12,7–22,3) нг/мл та у осіб із легким перебігом Me 20,21 (5.61 – 24.53). Отже, значення рівня вітаміну D у сироватці крові у хворих із тяжким та середньотяжким перебігом atopічного дерматиту відповідали діапазону його дефіциту. Водночас, у хворих із легким перебігом захворювання рівень вітаміну D відповідав діапазону його недостатності, $p < 0.001$.

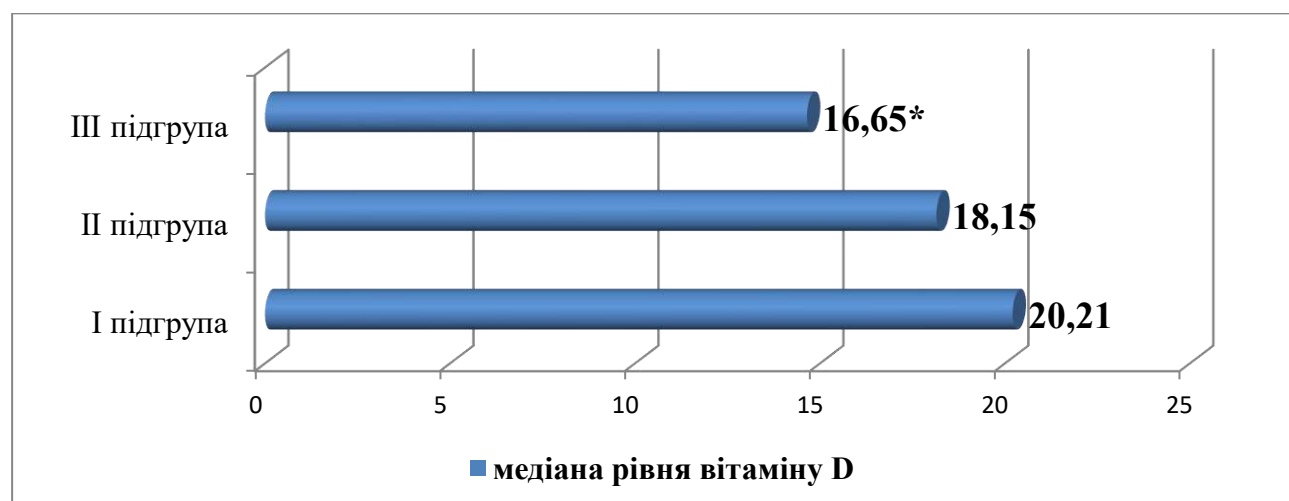


Рис. 4.2. Аналіз медіани рівня вітаміну D у хворих на atopічний дерматит.

Примітка. * - вірогідна відмінність показника хворих III підгрупи до значення показника хворих II та I підгруп, $p < 0,001$.

Нами проведено кореляційний аналіз між показником значення медіани рівня вітаміну D у сироватці крові та індексом SCORAD у обстежених хворих (рис. 4.3 – 4.5).

Виявлено достовірний зворотній середньої сили зв'язок у хворих із тяжким перебігом АД ($r_{xy} = -0.451$, $R^2 = 0.247$, $p < 0.01$); слабкої сили – із середньотяжким ($r_{xy} = -0.274$, $R^2 = 0.276$, $p < 0.01$) та легким ($r_{xy} = -0.294$, $R^2 = 0.231$, $p < 0.01$) перебігом atopічного дерматиту.

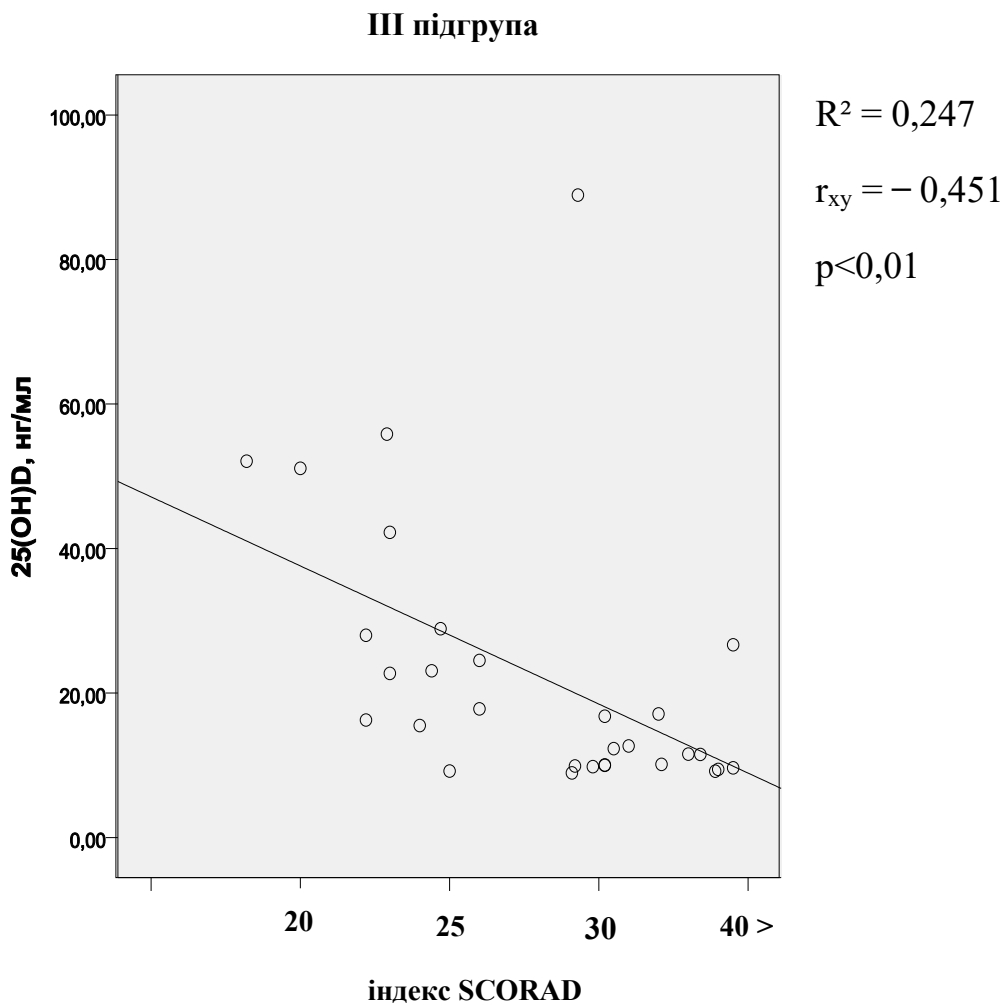


Рис. 4.3. Аналіз кореляційного зв'язку між значенням медіани вітаміну D у сироватці крові та індексом SCORAD у хворих на АД III підгрупи.

II підгрупа

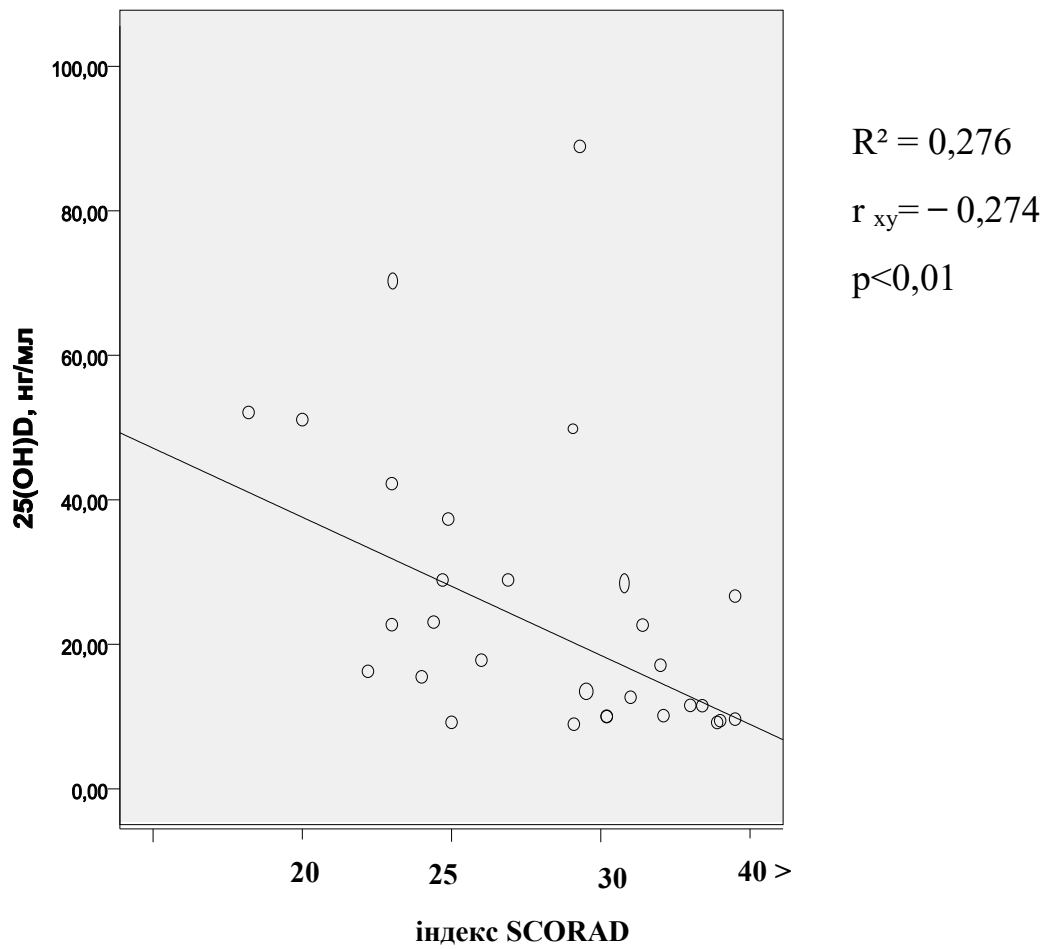


Рис. 4.4. Аналіз кореляційного зв'язку між значенням медіани вітаміну D у сироватці крові та індексом SCORAD у хворих на АД II підгрупи.

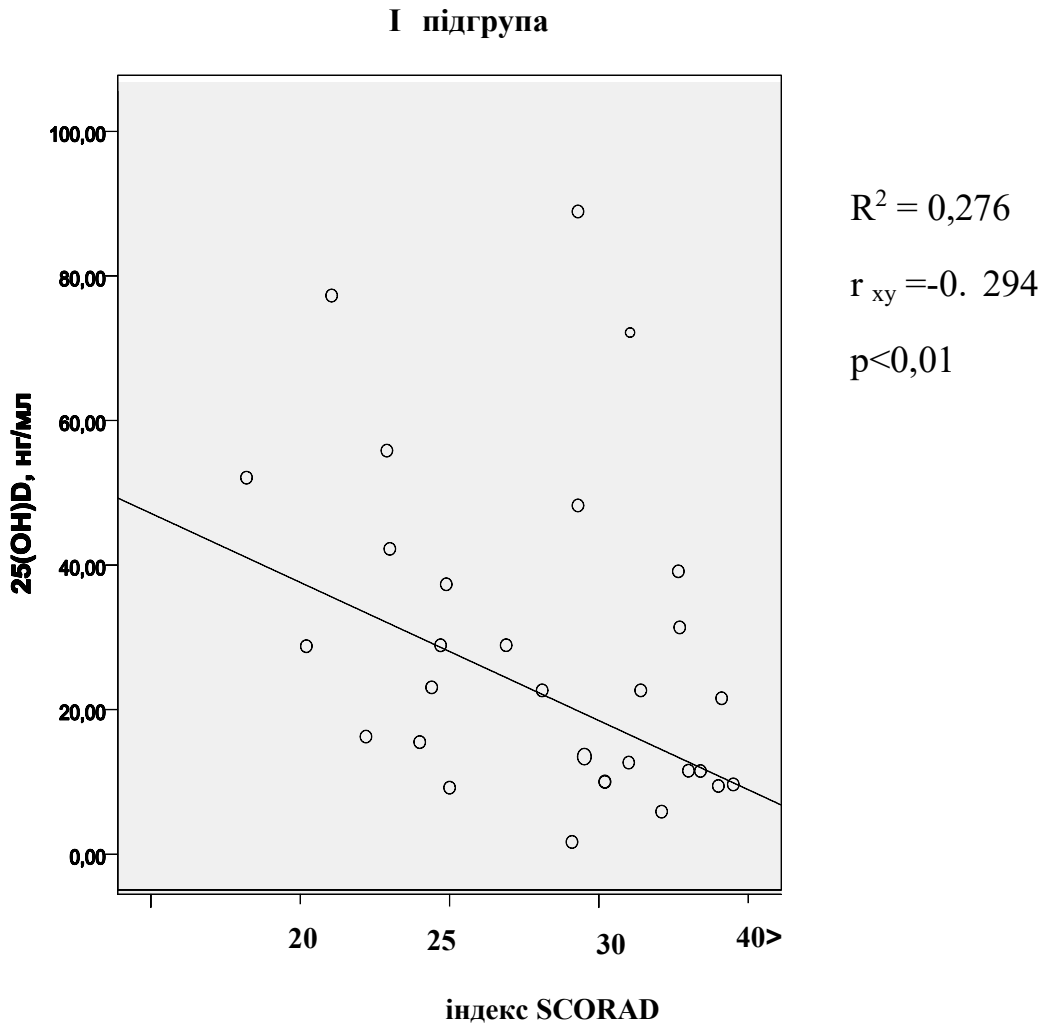


Рис. 4.5. Аналіз кореляційного зв'язку між значенням медіани вітаміну D у сироватці крові та індексом SCORAD у хворих на АД I підгрупи.

Наступним кроком нашого дослідження було проведення аналізу показника середнього рівня вітаміну D залежно від його статусу в сироватці крові та тяжкості перебігу АД (рис. 4.6).

Згідно отриманих даних, виявлено, що у хворих із тяжким перебігом АД середній рівень вітаміну D у сироватці крові при його дефіциті (12,41 [95 % ДІ 11,39; 13,5] нг/мл) та недостатності (20,9 [95 % ДІ 19,6; 22,01] нг/мл) був достовірно нижчий, ніж у хворих із легким та середньотяжким перебігом захворювання, $p < 0,001$.

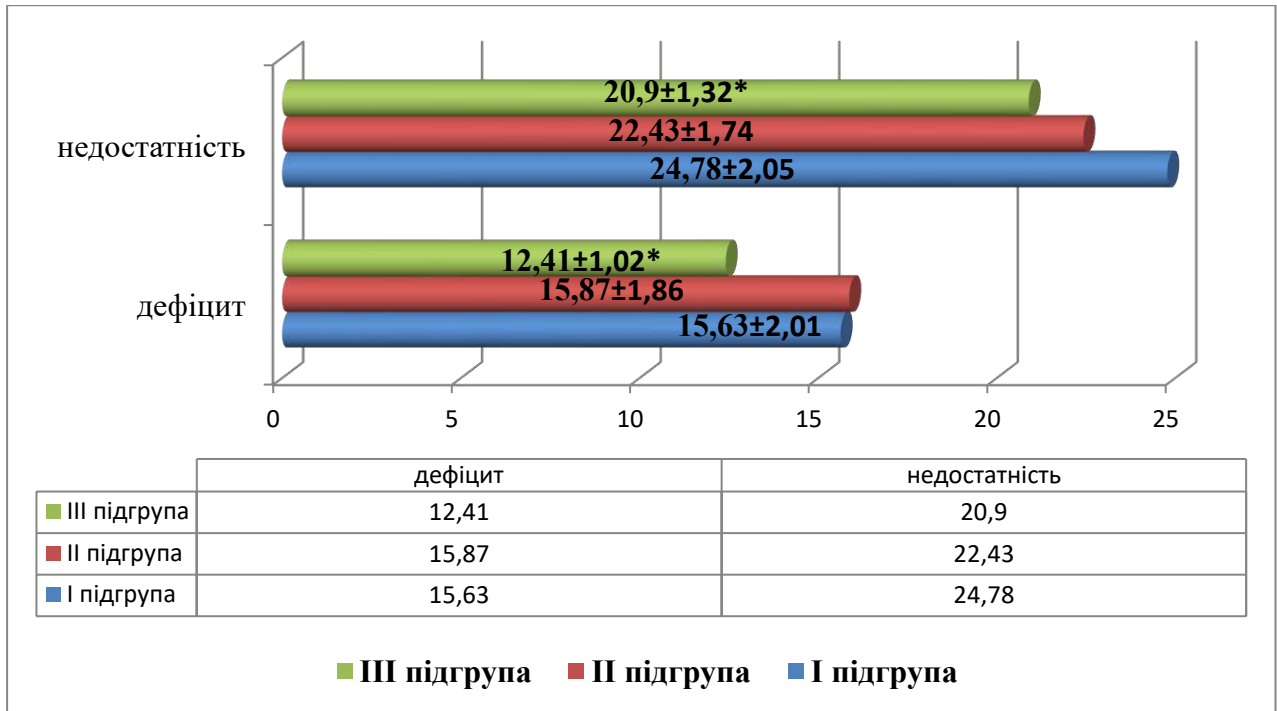


Рис. 4.6. Аналіз середнього рівня вітаміну D залежно від його статусу у сироватці крові хворих на АД із різним клінічним перебігом.

Примітка. *- достовірна відмінність показника середнього рівня вітаміна D у хворих III підгрупи до показників хворих I та II підгруп, $p < 0,001$.

Водночас, нами не виявлено вірогідної різниці між значеннями середнього рівня вітаміну D у сироватці крові у хворих на АД із I та II підгруп.

Отже, по мірі прогресування тяжкості atopічного дерматиту було виявлено поглиблення негативного балансу вітаміну D у сироватці крові пацієнтів.

У ході дослідження встановлено, що вітамін D, як секостероїд, який забезпечує широкий діапазон фундаментальних біологічних функцій, у хворих на atopічний дерматит характеризувався високою чутливістю (Se) 76 %, однак, майже вдвічі нижчою специфічністю (Sp) 46 %, прогностичною цінністю позитивного (+PV) 0,79 та негативного (-PV) 0,54 результатів, відношення правдоподібності позитивного (LR+) 1,53 та негативного (LR-) 0,51 результатів.

У наступному етапі дослідження був проведений також аналіз діагностичної значимості вітаміну D у хворих на atopічний дерматит залежно від ступеня тяжкості захворювання (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Показники діагностичної значимості вітаміну D у сироватці крові у хворих на atopічний дерматит залежно від тяжкості захворювання

Підгрупи хворих на АД залежно від індексу SCORAD	Se (%)	Sp (%)	+PV	-PV	ДТ	К	Р
Індекс SCORAD до 20 балів, (n= 13) (підгрупа I)	71	48	0,80	0,62	0,70	0,50	0,037
Індекс SCORAD = 20-40 балів, (n= 18) (підгрупа II)	74	49	0,83	0,65	0,71	0,52	0,031
Індекс SCORAD = 40 та більше балів, (n= 39) (підгрупа III)	78	51	0,82	0,23	0,73	0,54	0,027

Як свідчать дані, наведені у таблиці 4.3, у обстежених хворих на АД показники чутливості та специфічності залежали від підгрупи дослідження (ступеня тяжкості atopічного дерматиту). Так, у хворих III підгрупи рівень вітаміну D характеризувався найвищою чутливістю (78 %), незначною специфічністю (51 %), прогностичною цінністю позитивного (+PV) 0,82 та негативного (-PV) 0,23 результатів, діагностичною точністю 0,73, із показником Каппа Коена (К) 0,54. У обстежених пацієнтів II підгрупи виявлена чутливість – 74 % та специфічність – 49 %, прогностична цінність позитивного (+PV) – 0,83 та негативного (-PV) – 0,65 результатів, діагностична точність – 0,71, показник Каппа Коена (К) – 0,52. У

хворих I підгрупи чутливість дещо нижча (71 %) та невисока специфічність (48 %), прогностична цінність позитивного (+PV) – 0,80 та негативного (-PV) – 0,62 результатів, діагностична точність 0,70, показник Каппа Коена (K) – 0,50. Проаналізовані нами дані вказують, що найвища чутливість гідроксिवітаміну D була у хворих та тяжкий перебіг АД. Разом із тим, специфічність даного показника була практично на одному рівні, незалежно від підгрупи пацієнтів.

Таким чином, нами виявлено хорошу ступінь узгодженості між показником вітаміну D у сироватці крові та ступенем тяжкості atopічного дерматиту.

На нашу думку, було важливим визначити статус та рівень вітаміну D залежно від клініко-патогенетичних варіантів atopічного дерматиту. Проведений аналіз засвідчив наявність слабкого прямого кореляційного зв'язку між рівнем вітаміну D та рівнем IgE у сироватці крові хворих на АД ($r_{xy}=0,134$; $p=0,048$), при цьому нами не виявлено достовірної різниці щодо статусу вітаміну D та його рівня у сироватці крові залежно від клініко-патогенетичного варіанту atopічного дерматиту (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Характеристика статусу та рівня вітаміну D у сироватці крові у хворих на atopічний дерматит залежно від клініко-патогенетичного варіанту захворювання

Показник вітаміну D	АД extrinsic форма (n= 43)	АД intrinsic форма (n= 27)
Дефіцит вітаміну D (%)	46,51	51,85
Дефіцит вітаміну D (Mean ± St.dev)	15,5 ± 2,76	13,5 ± 2,37
Недостатність вітаміну D (%)	53,49	48,15
Недостатність вітаміну D (Mean ± St.dev)	23,16 ± 2,62	22,2 ± 2,49

Примітка. $p=0,672$ - різниця між рівнем вітаміну D у сироватці крові пацієнтів залежно від клініко-патогенетичного варіанту atopічного дерматиту.

Нами також проведено аналіз статусу вітаміну D залежно від тривалості захворювання (рис.4.7). Проведений аналіз статусу вітаміну D у хворих на atopічний дерматит засвідчив, що частка хворих із недостатністю гідроксивітаміну D переважала лише із тривалістю хвороби 1 рік (66,7 %; n=4), ($\chi^2 = 6,340$; p=0,005). Однак, при тривалості АД від 2 років та більше збільшувалася частка хворих із дефіцитом вітаміну D. Необхідно відзначити, що при тривалості захворювання від 2 років до 15 років частка хворих із дефіцитом вітаміну D не мала вірогідних коливань. Тоді як, при тривалості захворювання 16 та більше років частка хворих із дефіцитом гідроксивітаміну D була найбільшою (83,30 %; n=15), ($\chi^2 = 6,530$; p=0,006)

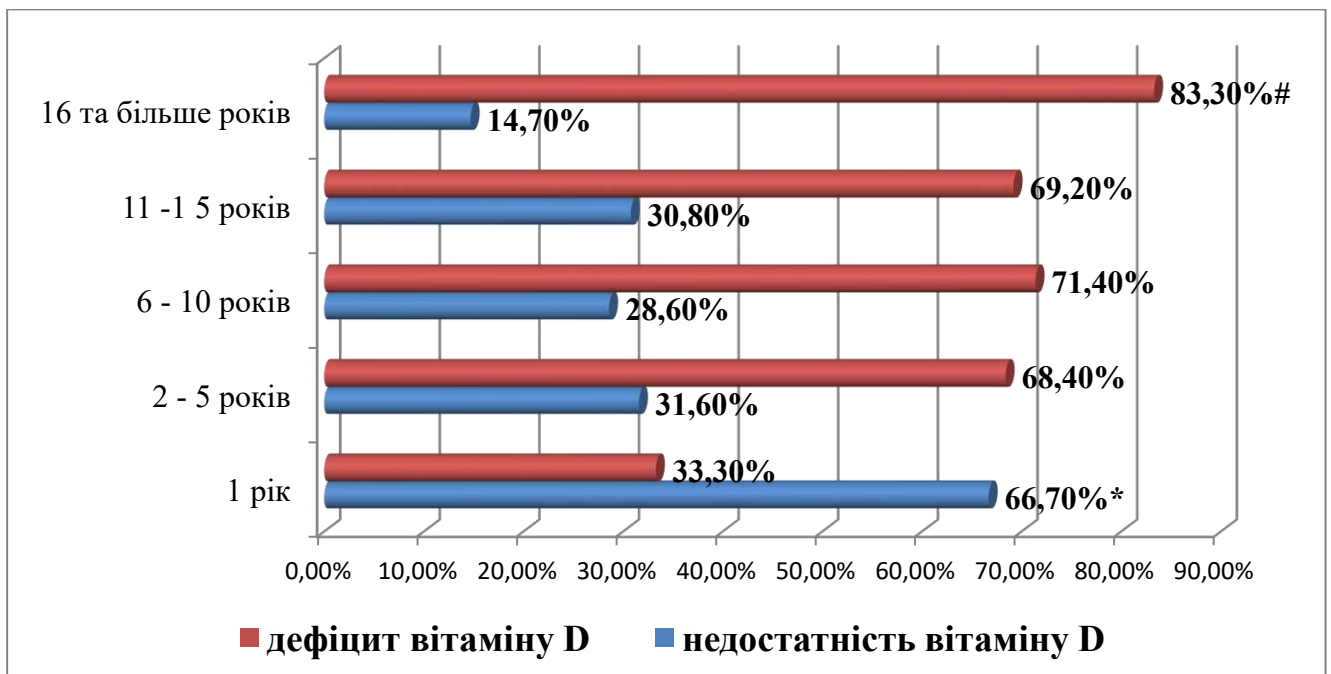


Рис. 4.7. Статус вітаміну D у хворих на atopічний дерматит залежно від тривалості захворювання.

Примітки: # - достовірна відмінність частки хворих із дефіцитом вітаміну D щодо інших термінів тривалості захворювання, p=0,006.

* - достовірна відмінність частки хворих із недостатністю вітаміну D щодо інших термінів тривалості захворювання, p=0,005.

Наступним кроком нашого дослідження було визначення рівня вітаміну D залежно від тривалості atopічного дерматиту (рис. 4.8).

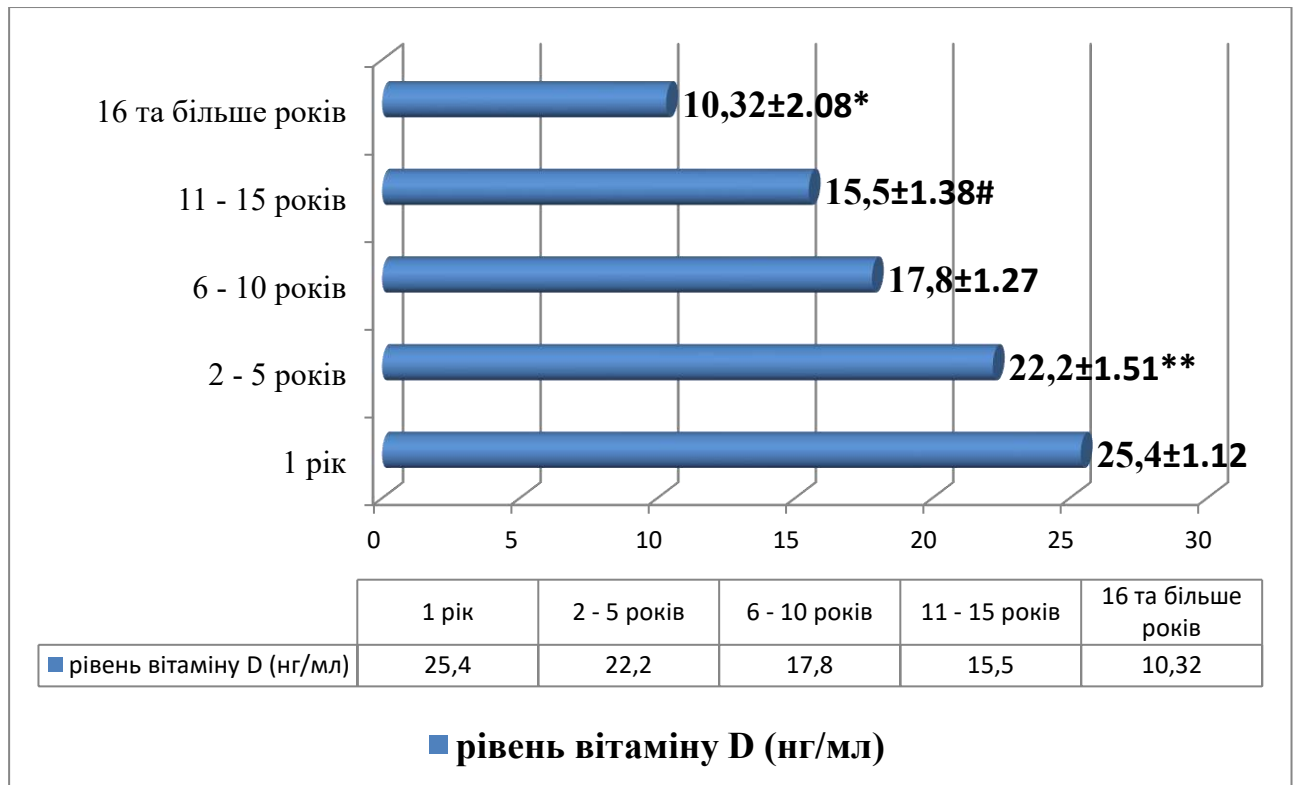


Рис. 4.8. Аналіз показників середнього рівня 25(OH)D у сироватці крові хворих залежно від тривалості atopічного дерматиту (нг/мл).

Примітки: *- достовірна відмінність по відношенню до решти років тривалості, $p < 0,001$;

#- достовірна відмінність по відношенню до тривалості захворювання 2- 5 та 1 рік, $p < 0,05$;

** - достовірна відмінність по відношенню до тривалості захворювання 1 рік, $p < 0,05$.

Як свідчать отримані нами дані, середній рівень вітаміну D у сироватці крові вірогідно зменшувався зі збільшенням тривалості перебігу atopічного дерматиту. Якщо при тривалості захворювання 2 – 5 років середній рівень вітаміну D знаходився у межах недостатності у сироватці крові ($22,2 \pm 1,51$ нг/мл, 95 % CI;

16,31 – 26,78), то при тривалості 6 та більше років середній рівень вітаміну D знижувався до його дефіциту, $p < 0.05$.

Згідно даних вітчизняної літератури здатність до вироблення вітаміну D у шкірі знижується із віком [18]. Разом із тим, дані щодо вікової та гендерної залежності рівня вітаміну D у хворих на atopічний дерматит дискусійні та суперечливі. Саме це спонукало нас до подальших досліджень щодо визначення рівня вітаміну D у обстежених пацієнтів із АД залежно як від їх віку, так і гендерної приналежності (рис. 4.9).

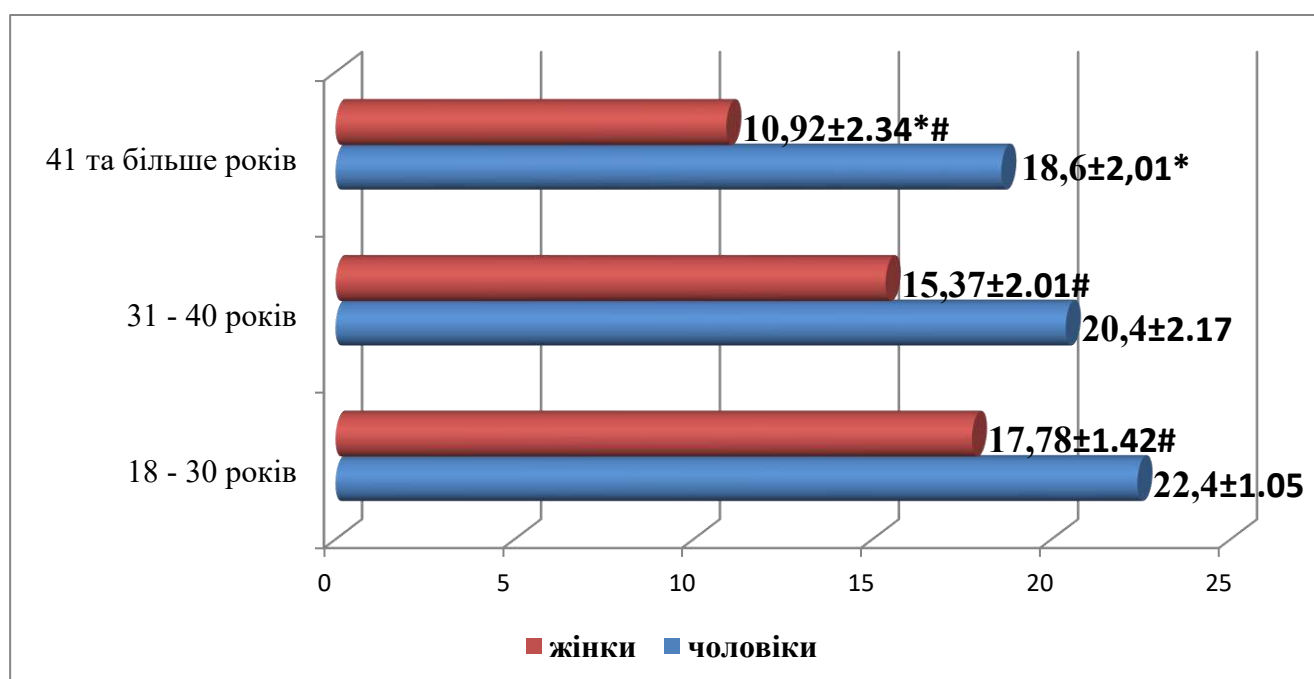


Рис. 4.9. Аналіз показників рівня 25(OH)D у сироватці крові хворих на atopічний дерматит залежно від віку та гендерної приналежності (нг/мл).

Примітки: *- достовірна відмінність по відношенню до вікової групи 18 – 30 років, $p < 0,05$;

#- достовірна відмінність по відношенню до чоловіків, $p < 0,05$.

Згідно отриманих даних, рівень вітаміну D у сироватці крові достовірно знижувався із віком хворих. Так, середній рівень гідроксивітаміну D у хворих віком 41 та більше років був вірогідно нижчим ($14,76 \pm 1,37$), 95 % СІ: 10,13 – 18,98

нг/мл), ніж у обстежених осіб вікової когорти 18 – 30 років ((20,09±1,31), 95 % СІ: 17,54 – 22,36 нг/мл) та 31 – 40 ((17,89±2,15), 95 % СІ: 15,12 – 20,43 нг/мл) років. Наразі, необхідно зазначити, що у хворих на АД віком від 31 року життя і вище значення вітаміну D у сироватці крові відповідали його дефіциту.

Нами також виявлено гендерну відмінність середнього рівня вітаміну D у сироватці крові у хворих на atopічний дерматит (рис.4.9). Так, жінки характеризувалися достовірно нижчими показниками рівня вітаміну D у сироватці крові, ніж чоловіки незалежно від вікової групи, $p < 0.0147$. Крім того, у хворих жіночої статі показники вітаміну D відповідали його дефіциту незалежно від віку. Водночас, у жінок віком 41 та більше років був відмічений достовірно найнижчий рівень вітаміну D у сироватці крові (10,92±2,34, 95 % СІ: 8.58 – 13,31 нг/мл), на відміну від інших вікових груп.

Відомо, що фотоендокринна система вітаміну D стимулюється УФО [25]. Враховуючи, що для 30 (42,86 %) хворих на atopічний дерматит була характерна сезонність, нами проведено аналіз статусу та рівня гідроксивітаміну D у обстежених осіб залежно від сезонності загострення. Так, виявлено, що серед хворих, для яких була характерна сезонність загострення atopічного дерматиту, у переважної більшості осіб рівень вітаміну D у сироватці крові набував статусу його дефіциту 25 (83,33 %), $p < 0,05$; OR=0,53, S=0,59, 95 % СІ: 0,19 – 1,78), що спостерігалось восени – зимою із рівнем вітаміну D $11,35 \pm 1,24$ нг/м, (95 % СІ: 10,23 - 13,55 нг/мл). Нами також виявлено, що хворі, для яких було характерним загострення весною-влітку мали статус вітаміну D недостатності із його рівнем у сироватці крові $23,47 \pm 2,47$ нг/мл, 95 % СІ: 21,63- 26,55 нг/мл.

Таким чином, низьке утворення вітаміну D взимку може бути одним із вагомих чинників загострення atopічного дерматиту під час цього сезону.

4.2 Характеристика алельного однонуклеотидного поліморфного маркера BsmI (rs1544410) гена VDR у хворих на atopічний дерматит

У реалізації механізмів розвитку atopічного дерматиту вітаміну D належить одна із ведучих ланок, а саме через генний поліморфізм VDR, порушення цілісності епідермального бар'єру та каскаду імунних реакцій, які реалізують алергічне запалення в шкірі [238]. Дослідження поліморфізму гена VDR може сприяти розумінню особливостей біологічного ефекту вітаміну D при atopічному дерматиті.

Отже, обґрунтовує актуальність та важливість запланованого у нашій роботі вивчення ролі поліморфізму гена VDR, що регулює проліферацію клітин та ангиогенез, зокрема у хворих на АД.

Для вивчення асоціації поліморфного маркера Bsm I гена VDR з ризиком розвитку atopічного дерматиту було проведено дослідження із визначенням частоти алелів та генотипів у хворих на дану патологію.

Усіх хворих на atopічний дерматит було розподілено на групи відповідно до визначених алелів поліморфного маркера rs1544410 G/A гена ядерного рецептора вітаміну D VDR на наступні генотипи: G/G, G/A, A/A (рис. 4.10). Так, до першої групи – носіїв генотипу G/G ввійшли 23 охворих на АД ($32,86 \pm 3,12$ %, 95 % CI: 22,4 – 39,56), до другої групи носіїв із генотипом G/A – 27 пацієнтів ($38,57 \pm 3,02$ %, 95% CI: 32,41 – 48,51), до третьої групи носіїв із генотипом A/A – 20 хворих на АД ($28,57 \pm 3,23$ %, 95 % CI: 23,25 – 37,47).

Аналіз вікової характеристики обстежених осіб не виявив статистично значимих відмінностей. Середній вік пацієнтів I групи склав $32,32 \pm 3,76$ років, у II групі – $32,41 \pm 1,74$ років та в III групі – $33,87 \pm 2,31$ років. Групи хворих були співставлювані між собою за анамнестичними даними та клінічній характеристиці захворювання.

Аналіз генотипів однонуклеотидного поліморфізму rs1544410 гена VDR у хворих на atopічний дерматит засвідчив переважання гетерозиготного варіанту (G/A). Однак, частка алелю А досягла $54,14 \pm 1,52$ % (95 % CI: 48,4 – 62,28), що в

1,6 рази вище від поширеності алеля G – $34,2 \pm 2,21$ % (95 % CI: 28,3 – 41,39, $p < 0,01$), що може свідчити про досить значну частоту осіб з підвищеним ризиком щодо розвитку atopічного дерматиту.

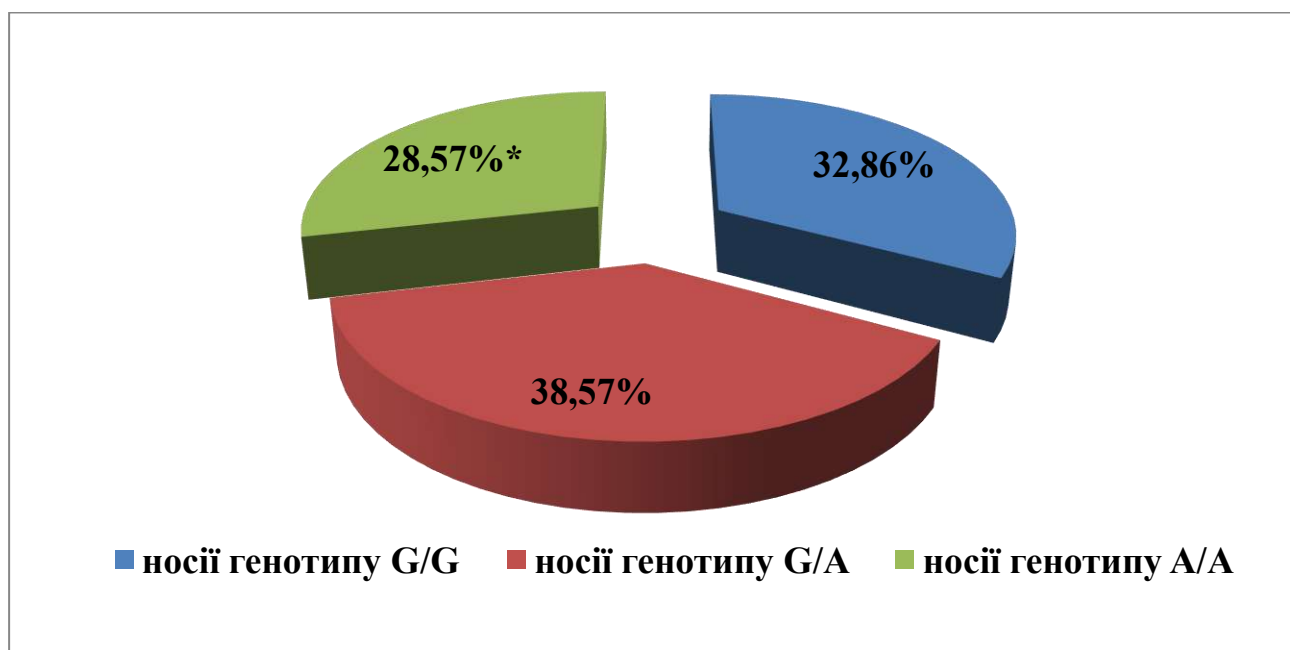


Рис. 4.10. Розподіл хворих на АД на групи до визначених алелів поліморфного маркера rs1544410.

Примітка. * – позначена вірогідна відмінність щодо кількості хворих із генотипом G/A, ($p < 0,001$).

У проведеному нами дослідженні однонуклеотидного поліморфізму BsmI гена VDR серед осіб контрольної групи було встановлено, що гомозигот за G/G генотипом становило 9 осіб ($45 \pm 4,41$ %), гетерозигот G/A – 7 осіб ($35 \pm 4,62$ %) та гомозигот за A/A генотипами становило 4 особи ($20 \pm 5,32$ %). При порівняльному аналізі нами виявлено, що в групі практично здорових осіб відсоток носіїв генотипу A/A був достовірно нижчим, ніж питома вага осіб із генотипом G/G (OR=1,24, 95 % CI: 1,02–1,75, $p=0,031$) та G/A (OR=1,25, 95% CI: 1,01–1,71, $p=0,035$).

Кількість здорових осіб із генотипом G/A достовірно відрізнялася від кількості осіб із генотипом G/G (OR =1,23, 95 % CI: 1,00 – 1,67, $p=0,038$). Відповідно, частота алеля A в контрольній групі ($40,03 \pm 2,45$ %) зустрічалась вірогідно рідше, ніж питома вага алеля G – ($51,5 \pm 3,47$ %, $p < 0,05$).

У порівнянні розподілу генотипів та алелей однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR між хворими на АД та особами групи контролю, ми відзначили, що алель А був більш поширеним у пацієнтів із atopічним дерматитом (54,14 % проти 43,13 %, (OR=1,371, 95% CI 0,196 -1,648, p=0,341).

Проте, в обох випадках отримані дані не перевищували результати популяційних досліджень. І, навпаки, частота носіїв G/G генотипу з достовірною перевагою спостерігалась у контрольній групі порівняно із відсотком аналогічного алеля у хворих на АД (48,14 ± 4,32 % проти 31,12 ± 3,87 %, p<0,05).

Нами проведено оцінку впливу алельних варіантів гена VDR на ступінь тяжкості atopічного дерматиту. Генотипування хворих дало можливість дослідити частоту окремих варіантів гена VDR залежно від ступеня тяжкості atopічного дерматиту, із їх наступним порівнянням (табл. 4.5).

Як свідчать отримані дані, серед хворих з тяжким перебігом atopічного дерматиту домінували носії A/A генотипу (18 осіб, 25,71±2,04 %, 95 % CI: 22,35 – 30,15) на відміну від хворих із середньотяжким перебігом захворювання, у яких переважав G/A генотип (10 осіб, 14,29±3,04 %, 95 % CI: 10,25 – 19,17, p=0,032).

При вивченні розподілу генотипів у хворих на АД середнього ступеня тяжкості нами встановлено, що достовірно не відрізнявся відсоток носіїв генотипу G/G (5 осіб, 7,1±3,32 %, 95 % CI: 4,37 – 12,99, p>0,05) та частоти носіїв генотипу A/A (3 особи, 4,29 ± 3,02 %, 95 % CI: 1,81 – 8,8, p=0,063).

Тоді як, серед хворих із легким перебігом захворювання переважали носії генотипу G/A (6 осіб, 8,57±3,02 %, 95% CI: 5,75 – 13,91) та G/G (5 осіб, 7,1±3,01 %, 95 % CI: 4,83 – 10,75 %), що достовірно вище, ніж дітей із генотипом A/A (2 осіб, 2,86±2,01 %, 95% CI: 1,32 – 4,64, p=0,041).

У подальшому дослідженні нами проведено аналіз вірогідності ризику atopічного дерматиту тяжкого ступеня у хворих залежно від розподілу генотипу. Так, нами виявлено, що наявність генотипу A/A однонуклеотидного поліморфізму BsmI гена VDR у хворих на atopічний дерматит достовірно збільшує вірогідність розвитку захворювання тяжкого ступеня у 2,48 рази порівняно з генотипом G/A (OR=2,48, S=0,65, 95 % CI:1,28 – 8,2).

Частота зустрічаємості варіантів гена VDR залежно від ступеня тяжкості атопічного дерматиту

Ген VDR	Хворі на атопічний дерматит (n=70)					
	Індекс SCORAD до 20 балів, (n= 13) (підгрупа I)		Індекс SCORAD = 20-40 балів, (n= 18) (підгрупа II)		Індекс SCORAD = 40 та більше балів, (n= 39) (підгрупа III)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
G/G	5	7,1±3,01 [^]	5	7,1±3,32	8	11,43±3,12
G/A	6	8,57±3,02 [^]	10	14,29±3,04 [^]	13	18,57±2,45**
A/A	2	2,86±2,01	3	4,29±3,02	18	25,71±2,04*#

Примітки: * - вірогідна відмінність щодо носіїв A/A генотипу у хворих на АД із I та II підгруп, p<0.05;

** - вірогідна відмінність щодо носіїв G/A генотипу у хворих I підгрупи, p<0.05;

- вірогідна відмінність щодо носіїв G/A, G/G генотипів у хворих на АД у межах III підгрупи, p<0.05;

[^] - вірогідна відмінність щодо носіїв A/A генотипів у хворих на АД у межах I та II підгруп, p<0.05.

Нами також встановлено, що наявність генотипу A/A достовірно підвищує вірогідність поглиблення ступеня тяжкості захворювання в 2,78 рази порівняно з генотипом G/G (OR=2,78, S=0,63, 95 % CI: 0,87 – 10,1). Наявність генотипу G/A при атопічному дерматиті достовірно збільшує вірогідність розвитку захворювання середнього ступеня тяжкості у 1,47 рази (OR=1,47, S=0,64, 95 % CI: 0,41 – 5,2).

У подальшому нами була проведена порівняльна характеристика статусу вітаміну D в організмі хворих на атопічний дерматит, залежно від розподілу алельних варіантів гена VDR з метою аналізу можливого впливу генетичної схильності на розвиток дефіциту вітаміну D (рис. 4.11).

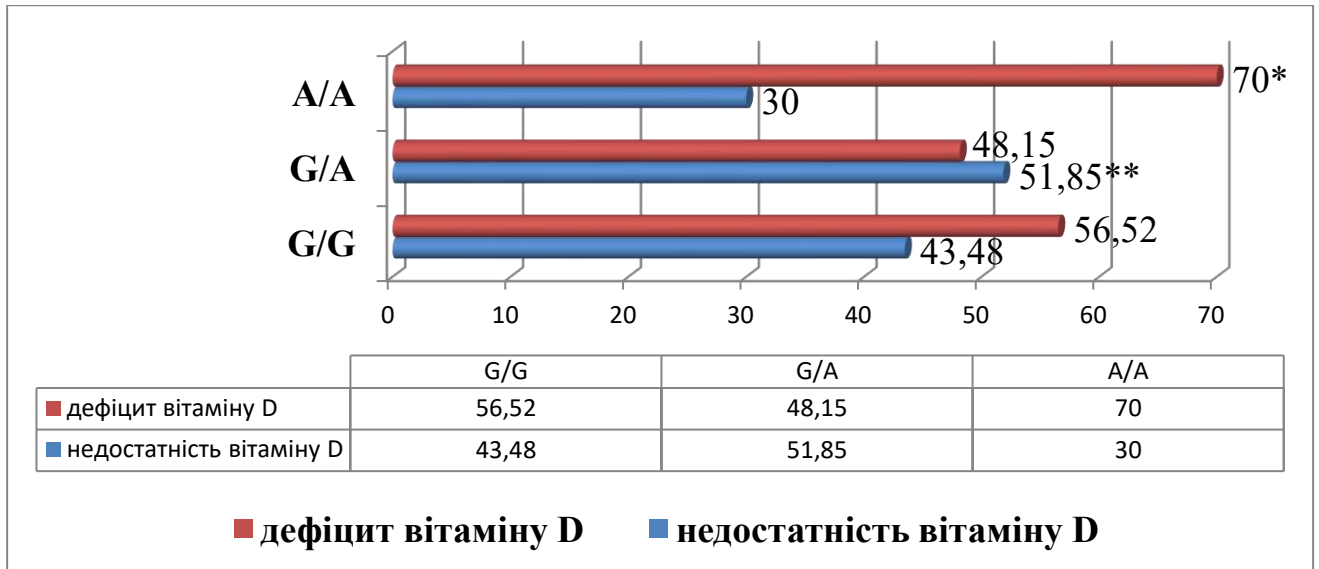


Рис. 4.11 Статус вітаміну D у сироватці крові у хворих на atopічний дерматит залежно від алельних варіантів гена VDR.

Примітки: * – достовірна вірогідність між показниками дефіциту вітаміну D у носіїв генотипу A/A щодо носіїв генотипів G/G та G/A ($p < 0,05$);

** - достовірна вірогідність між показниками недостатності вітаміну D у носіїв генотипу G/A щодо носіїв генотипів G/G та A/A ($p < 0,05$).

Аналіз даних показав, що у хворих на АД – носіїв генотипу G/G відсутні достовірні розбіжності при аналізі статусу вітаміну D. Так, з незначною перевагою діагностувався дефіцит вітаміну D (13 осіб, $56,52 \pm 4,11$ %, 95 % CI: 48,22 – 65,23), порівняно з частотою його недостатності (10 осіб, $43,48 \pm 4,29$ %, 95 % CI: 39,53 – 48,66 %).

У групі хворих на АД, носіїв генотипу G/A переважала недостатність вітаміну D (14 осіб, $54,85 \pm 3,84$ %, 95 % CI: 50,95 – 59,24), яка реєструвалась із незначною перевагою щодо частоти дефіцитного стану (13 осіб, $48,15 \pm 3,42$ %, 95 % CI: 43,69 – 52,14, $p = 0,062$).

Слід звернути увагу, що в обстежених пацієнтів – носіїв генотипу A/A частота дефіциту вітаміну D (14 осіб, $70,0 \pm 3,34$ %, 95 % CI: 65,23 – 76,53) перевищувала частоту недостатності вітаміну D вдвічі (6 осіб, $30,0 \pm 4,31$ %, 95 % CI: 23,25 – 37,25, $p = 0,021$).

Як свідчать отримані нами дані, частота дефіциту вітаміну D у хворих на atopічний дерматит, які мають генотипи A/A, є вірогідно вищою, ніж у носіїв генотипу G/G та G/A ($p < 0,05$).

Проведений аналіз показав, що наявність генотипу A/A однонуклеотидного поліморфізму BsmI гена VDR у хворих на atopічний дерматит достовірно збільшує вірогідність дефіциту вітаміну D в 1,2 рази, порівняно з генотипом G/G ($\chi^2=18,73$; $p < 0,001$; OR=8,54; 95 % CI: 2.5 – 26.05), та в 1.5 рази, порівняно з генотипом G/A (OR=1,5, S=0,52, 95 % CI: 1,00 – 6,7).

Питома вага недостатності вітаміну D переважала у хворих на АД – носіїв генотипу G/A і була достовірно вищою, ніж у носіїв генотипу A/A та G/G ($p < 0,05$).

Таким чином, наявність генотипу G/A однонуклеотидного поліморфізму BsmI гена VDR у хворих на atopічний дерматит, достовірно збільшує вірогідність зниження рівня сироваткового 25(OH)D до діапазону недостатності в 1,6 рази (OR=1,6, S=0,55, 95 % CI: 0,74 – 6,51).

Наступним кроком нашого дослідження було проведення аналізу середнього рівня гідроксिवітаміну D у сироватці крові залежно від поліморфізму гена VDR у хворих на atopічний дерматит (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Аналіз середніх значень сироваткового гідроксिवітаміну D залежно від поліморфізму гена VDR у хворих на atopічний дерматит, нг/мл

Показник		Генотипи у хворих на atopічний дерматит (n=70)		
		G/G (n=23)	G/A (n=27)	A/A (n=20)
25(OH)D	M±m	23,46±2,12	16,84 ± 2,11**	11,3±2,03*
(нг/мл)	95% CI:	20,67 – 26,43	14,87 – 19,04	9,64 – 13,78

Примітки: * – достовірність різниці між показниками щодо хворих, носіїв генотипу G/A та G/G ($p < 0,05$);

** - достовірність різниці між показниками щодо осіб, носіїв генотипу G/G ($p < 0,05$).

Так, середні значення гідроксिवітаміну D у хворих на АД із генотипом G/G відповідали діапазону недостатності вітаміну D, тоді як у пацієнтів із генотипами G/A, A/A – його дефіциту.

Слід звернути увагу, що найнижчі значення сироваткового 25(OH)D були виявлені у хворих на АД – носіїв генотипу A/A ($11,3 \pm 2,03$ нг/мл), які були достовірно нижчими, ніж у носіїв генотипу G/A ($16,84 \pm 2,11$ нг/мл, $p < 0,05$) та відрізнялися від величин даного маркера у носіїв генотипу G/G ($23,46 \pm 2,12$ нг/мл, $p < 0,05$). Рівень гідроксивітаміну D в сироватці крові у хворих на АД – носіїв генотипу G/A та носіїв G/G також мав вірогідну відмінність, $p < 0,05$.

4.3 Клініко-діагностичне значення визначення антимікробного пептиду кателіцидину у хворих на atopічний дерматит

Згідно даних літератури, патофізіологія atopічного дерматиту складна та полягає у низці пов'язаних між собою ланок патогенезу, серед яких вагоме значення займають генетичні фактори, дисфункція шкірного бар'єру, стан вродженої та адаптивної імунної відповіді. Відомо, що АД характеризується двофазним запаленням, що розвивається із початкової гострої фази та домінуванням Th2 та Th22 у дитячому віці до хронічної фази, яка переважає у дорослих. Хронічна фаза АД характеризується експресією Th1 та зниженням активності Th17, що сприяє зниженню активності ряду цитокінів (IL17A, IL19 та ін.) та кателіцидину LL37 [93, 104].

Відомо, що вітамін D модулює вроджений імунітет. Так, гідроксивітамін D пов'язаний із активацією Toll-подібних рецепторів, що сприяє підвищенню експресії гена антимікробного пептиду, утворенню антимікробних пептидів, зокрема, кателіцидину, таким чином запобігаючи пошкодженню шкіри. Кателіцидин, у свою чергу, сприяє цілісності шкірного бар'єру та знижує ризик інфікування шкіри. Тому, науковці припускають, що дефіцит вітаміну D може посилювати прояви АД через порушення функції епідермального бар'єру [105].

Враховуючи дані літератури, що *S. aureus* є характерною ознакою АД та зустрічається як на уражених, так і на шкірі без ураження [167], доцільним та актуальним є вивчення ролі кателіцидину у хворих на АД дорослого віку.

Існує припущення, що дефіцит вітаміну D може посилити прояви атопічного дерматиту, що й спонукало нас до подальших досліджень, а саме був проведений аналіз рівня Human cAMP (антимікробного пептиду кателіцидину) у сироватці крові та його зв'язок із вітаміном D у хворих на АД дорослого віку.

Нами виявлено, що рівень антимікробного пептиду кателіцидину (Human cAMP) у сироватці крові хворих на атопічний дерматит був достовірно нижчим Me 1,6 (0,9 - 2,5) нг/мл відносно показника осіб контрольної групи Me 5,51 (1,1 - 34,2) нг/мл, $p < 0.001$.

У ході дослідження було встановлено, що у хворих на атопічний дерматит із тяжким перебігом спостерігається переважання у 2,58 рази осіб зі зниженим рівнем кателіцидину (сAMP) у порівнянні із кількістю осіб зі зниженим рівнем сAMP при середньотяжкому перебігу захворювання. Тоді як не було виявлено жодного хворого зі зниженим вмістом антимікробного пептиду у підгрупі обстежених із легким перебігом атопічного дерматиту (рис.4.12).

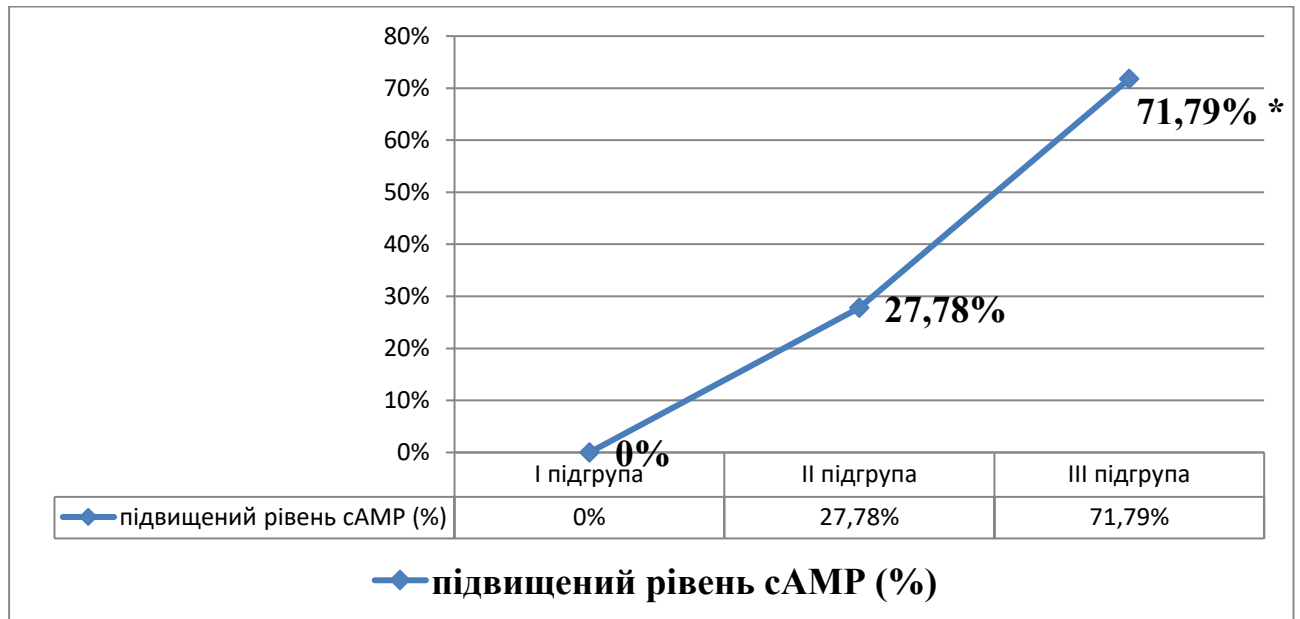


Рис. 4.12. Розподіл хворих на атопічний дерматит за рівнем сAMP (%).

Примітка. * - достовірна відмінність щодо кількості хворих зі зниженим рівнем сAMP залежно від підгрупи дослідження, $p < 0,001$.

Варто відзначити, що по мірі зростання тяжкості перебігу atopічного дерматиту, також достовірно знижувався рівень антимікробного пептиду кателіцидину (табл. 4.7).

Так, середній рівень сАМР у хворих на тяжкий перебіг atopічного дерматиту був у 2,2 рази нижчим, ніж у хворих на середньотяжкий перебіг та у 7,8 разів нижчим, ніж при легкому перебігу захворювання. Необхідно також відзначити, що у хворих із легким перебігом atopічного дерматиту рівень Human сАМР не мав вірогідної різниці щодо рівня у осіб контрольної групи.

Таблиця 4.7

Рівень антимікробного пептиду кателіцидину сАМР у хворих на atopічний дерматит залежно від перебігу захворювання (нг/мл)

Показник	Хворі на atopічний дерматит (n=70)			Контрольна група (n=20) Me (Q1 – Q3)
	Індекс SCORAD до 20 балів, (n= 13) (підгрупа I) Me (Q1 – Q3)	Індекс SCORAD = 20-40 балів, (n= 18) (підгрупа II) Me (Q1 – Q3)	Індекс SCORAD = 40 та більше балів, (n= 39) (підгрупа III) Me (Q1 – Q3)	
сАМР (нг/мл)	10,57 (1,9 – 21,2)	2,94 # [^] (1,5 – 15,3)	1,35 * [^] (1,3 – 1,4)	5,51 (1,1 - 34,2)

Примітки: * - достовірна відмінність щодо рівня сАМР у хворих I та II підгруп, $p=0,002$;

- достовірна відмінність щодо рівня сАМР у хворих III підгрупи, $p=0,034$.

[^] - достовірна відмінність щодо рівня сАМР у осіб контрольної групи, $p=0,031$.

Нами також був проведений аналіз зв'язку між тяжкістю перебігу atopічного дерматиту та рівнем Human сАМР у сироватці крові (табл.4. 8). Так, був виявлений негативний середньої сили зв'язок ($r_{xy} = -0,62$; $p=0,001$) між рівнем кателіцидину та тяжким перебігом АД. Необхідно зазначити, що кореляційний зв'язок

посилювався по мірі зростання тяжкості захворювання.

Таблиця 4.8

Матриця інтеркореляцій (методом рангової кореляції Спірмена) показника Human cAMP та Індексу SCORAD у хворих на atopічний дерматит

Показник	Індекс SCORAD до 20 балів (I підгрупа)	Індекс SCORAD = 20-40 балів (II підгрупа)	Індекс SCORAD = 40 та більше балів (III підгрупа)
Human cAMP (нг/мл)	-0,231*; p=0,023	-0,526*; p=0,031	-0,62*; p=0,001

Примітка. * статистично значущі кореляційні зв'язки.

За даними літератури практично відсутні характеристики щодо рівня кателіцидину залежно від вікової та гендерної приналежності, що сприяло до подальшого проведення аналізу рівня Human cAMP серед обстежених хворих на АД дорослого віку (рис. 4.13).

Як свідчать отримані нами дані, рівень Human cAMP достовірно знижувався із віком хворих. Найнижчі значення кателіцидину мали хворі на АД віком 41 та більше років (OR= 1,41, 95 % CI [0.9 – 1.82]; p<0,05). Необхідно також зазначити, що у жінок із АД віком від 31 років рівень Human cAMP був достовірно нижчим у порівнянні із показником у чоловіків (OR= 1,13, 95 % CI [0.8 – 1.45]; p<0,05).

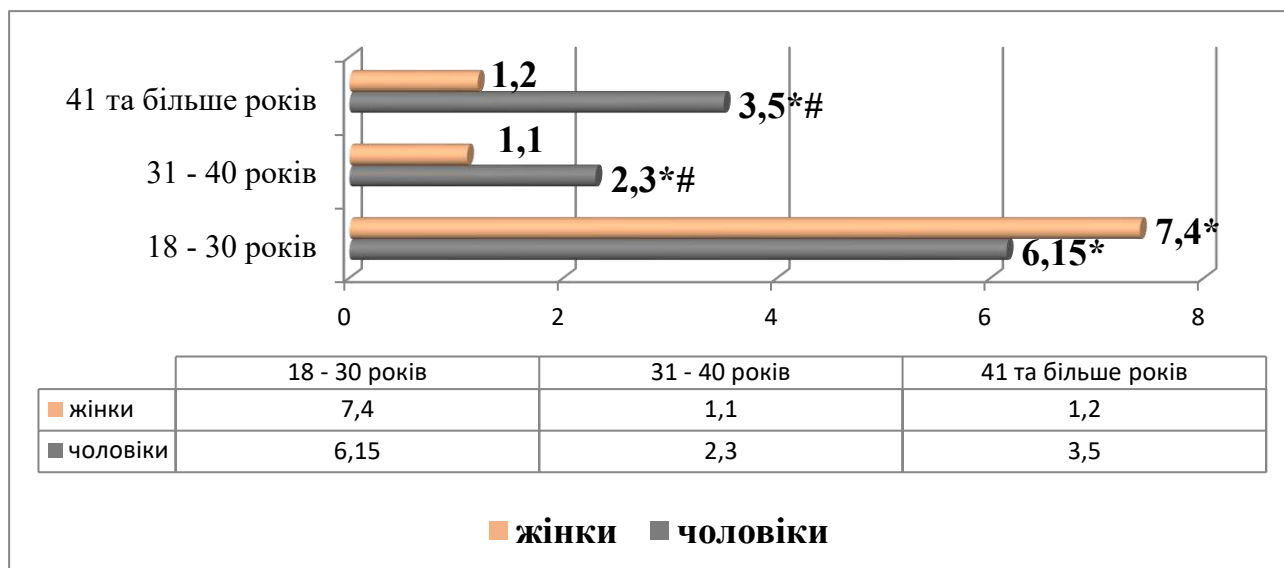


Рис. 4.13. Характеристика Human sAMP (нг/мл) у хворих на atopічний дерматит залежно від вікової та гендерної приналежності.

Примітки: * - вірогідна відмінність щодо показників Human sAMP у хворих на АД вікових категорій 31-40 та 41 і більше років, $p=0,001$;

- вірогідна відмінність щодо показника Human sAMP у хворих на АД жіночої статті, $p=0.0263$.

Виявлена у ході дослідження залежність кателіцидину від віку хворих на АД, спонукало нас для подальшого аналізу його рівня від клініко-патогенетичної форми atopічного дерматиту (рис. 4.14).

Нами було виявлено вірогідне зниження рівня Human sAMP у 5,3 разів при АДі, ніж у хворих на АДе формою (OR= 3,56, 95 % CI [1.6 – 4.73]; $p<0,05$).

Наступним кроком дослідження було проведення аналізу рівня Human sAMP у сироватці крові хворих залежно від тривалості atopічного дерматиту (табл. 4.9).

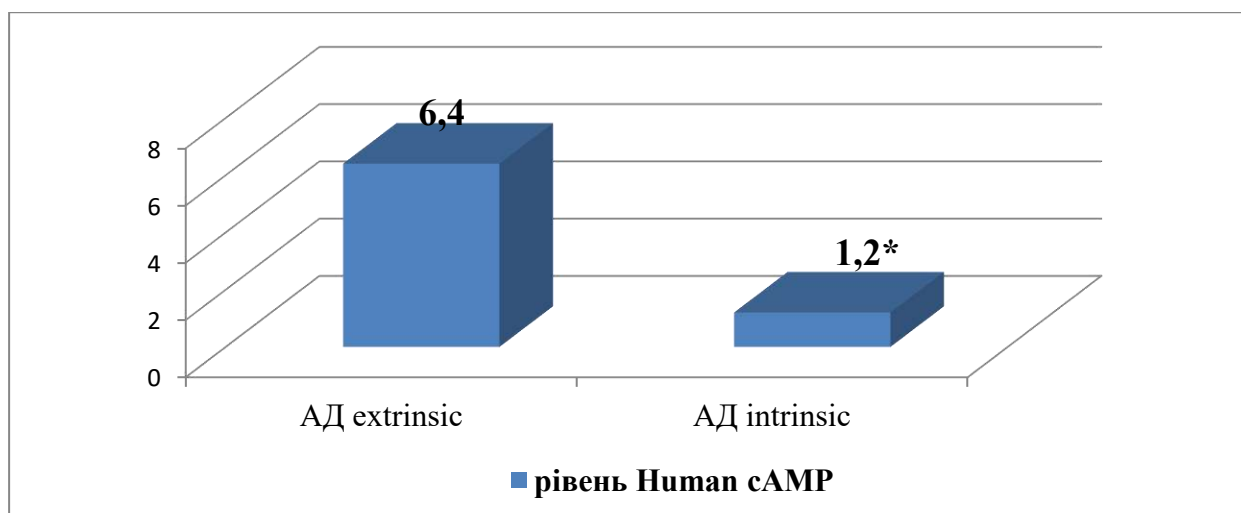


Рис. 4.14. Характеристика рівня кателіцидину у сироватці крові (нг/мл) у хворих на atopічний дерматит залежно від клініко-патогенетичної форми захворювання.

Примітка. * - достовірна відмінність рівня кателіцидину в сироватці крові щодо хворих на АД extrinsic форму, $p < 0,05$.

Встановлено, що рівень Human cAMP у сироватці крові у хворих із тривалістю atopічного дерматиту 1 рік був у 2,6 рази вищим у порівнянні із показником хворих, тривалість захворювання, яких була 16 та більше років.

Таблиця 4.9

Характеристика Human cAMP у сироватці крові хворих залежно від тривалості atopічного дерматиту

Показник	1 рік (n=6) Me (Q1 – Q3)	2 – 5 років (n=19) Me (Q1 – Q3)	6– 10 років (n=60) Me (Q1 – Q3)	11-15 років (n=13) Me (Q1 – Q3)	16 > років (n=18) Me (Q1 – Q3)
Human cAMP (нг/мл)	4,47* (2,4-10,4)	2,43 (1,2-3,2)	1,73 (1,0-2,0)	1,68 (0,9-1,85)	1,71 (0,9-1,9)

Примітка. * - вірогідна відмінність щодо показників у хворих з іншими періодами тривалості atopічного дерматиту, $p < 0,005$.

Водночас, необхідно зазначити, що навіть при тривалості захворювання від 2 до 5 років даний рівень кателіцидину достовірно знижувався, та був у 1,8 рази нижчим, чим у хворих із тривалістю хвороби до 1 року.

Таким чином, вище наведені дані ймовірно можуть свідчити про епітеліальну дисфункцію шкіри у хворих із тривалістю атопічного дерматиту понад 1 рік.

Наступним кроком нашого дослідження було прослідкувати ймовірний зв'язок між рівнем Human cAMP та статусом і рівнем вітаміну D у сироватці крові хворих на атопічний дерматит (табл. 4.10).

Так, було встановлено, що при статусі дефіциту вітаміну D у сироватці крові рівень кателіцидину був у 1,89 рази нижчим у порівнянні із його рівнем при недостатності гідроксивітаміну D.

Нами також був встановлений помірний прямий зв'язок між рівнем Human cAMP та вітаміном D у сироватці крові у хворих на атопічний дерматит ($r_{xy}=0,536$, $p=0,0261$).

Таблиця 4.10

Характеристика Human cAMP у сироватці крові хворих на атопічний дерматит залежно від статусу вітаміну D

Показник	Хворі на атопічний дерматит (n=70)	
	Дефіцит вітаміну D (n=48)	Недостатність вітаміну D (n=22)
Human cAMP (нг/мл)	1,1*	2,08
Me (Q1 – Q3)	(0,9 – 1,5)	(1,7 – 3,0)

Примітка. * - вірогідна відмінність щодо рівня Human cAMP у сироватці крові при недостатності вітаміну D, $p<0,05$.

Аналіз діагностичної значимості Human cAMP у хворих на атопічний дерматит засвідчив його високу чутливість ($Se = 83,3 \%$) та специфічність ($Sp = 90,9 \%$), (рис. 4.15). Крім того, показник кателіцидину характеризувався прогностичною цінністю позитивного (+PV) 0,87 та негативного (-PV) 0,26 результатів, діагностичною точністю 0,87, та показником Каппа Коена (K) 0,58.

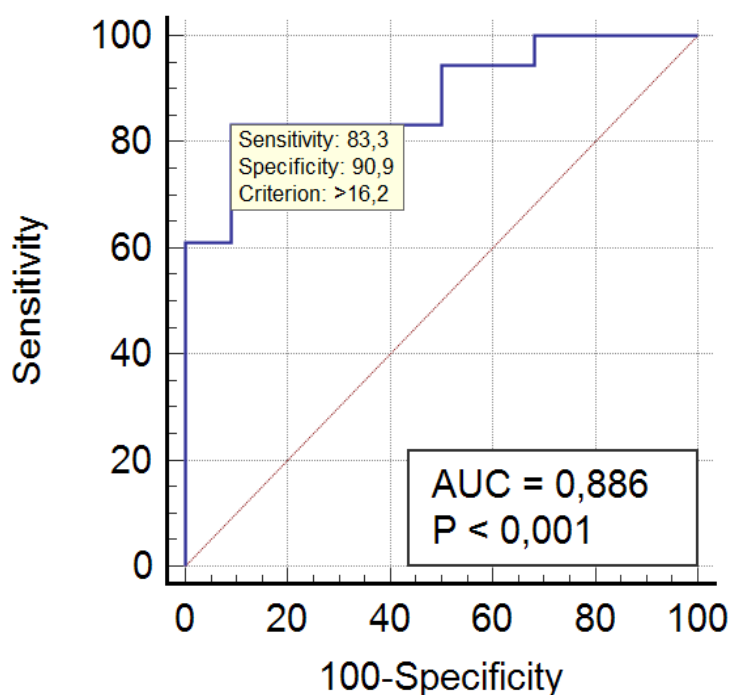


Рис. 4.15 Діагностична значимість Human sAMP у хворих на atopічний дерматит.

Резюме.

Серед хворих на atopічний дерматит виявлено зниження забезпеченості вітаміном D, а саме його дефіцит був виявлений у більшості 48 ($68,57 \pm 2,31\%$) обстежених. Дефіцит вітаміну D переважав у хворих із індексом SCORAD = 40 та більше балів OR=2,54, 95% CI:[1,08 – 7,31]; $p=0,021$ та характеризувався вірогідно низьким своїм рівнем (12,41 [95% ДІ 11,39; 13,5] нг/мл). Оптимальний рівень вітаміну D не був виявлений у жодному випадку серед хворих на atopічний дерматит.

Різнострамованість та взаємозалежність показників рівня вітаміну D в сироватці крові та індексом SCORAD переконливо проілюстрований наявністю вірогідного кореляційного зв'язку у хворих із тяжким перебігом atopічного дерматиту ($r_{xy} = -0.451$, $R^2 = 0.247$, $p < 0.01$).

Встановлено, що вітамін D у хворих на atopічний дерматит має високу чутливість (Se) 76%, однак, майже вдвічі нижчу специфічність (Sp) 46 %.

Нами не виявлено достовірної різниці щодо статусу вітаміну D та його рівня у сироватці крові залежно від клініко-патогенетичного варіанту atopічного дерматиту.

По мірі зростання тривалості atopічного дерматиту від 2 років і більше збільшувалася частка хворих із дефіцитом вітаміну D зі зниженням його середнього рівня. При тривалості захворювання 16 та більше років частка хворих із дефіцитом гідроксивітаміну D була найбільшою (83,30 %; n=15), ($\chi^2 = 6,530$; p=0,006).

Згідно отриманих даних, рівень вітаміну D у сироватці крові достовірно знижується із віком хворих. Так, середній рівень гідроксивітаміну D у хворих віком 41 та більше років є вірогідно нижчим ($14,76 \pm 1,37$ нг/мл), OR=2,72, 95 % CI: 10,13 – 18,98, p=0,001). Наразі, також виявлено гендерну відмінність середнього рівня вітаміну D у сироватці крові у хворих на atopічний дерматит, зокрема, жінки характеризуються достовірно нижчими показниками його рівня, ніж чоловіки незалежно від вікової групи, p<0.0147.

Виявлено, що носії генотипу A/A варіанту rs1544410 мають підвищений ризик дефіциту вітаміну D ($\chi^2=18,73$; p<0,001; OR=8,54; 95 % CI [2,5 – 26,05]). Носії генотипу G/A були пов'язані із ризиком розвитку недостатності вітаміну D (OR 2,07; 95 % CI 1,28 – 3,34; p=0,014) порівняно із обстеженими контрольної групи. Генотип G/G мають негативний зв'язок із atopічним дерматитом та дефіцитом вітаміну D (OR 0,78; 95 % CI 0,70-0,96; p=0,017), що свідчить про те, що носії цього варіанту мають нижчу можливість мати atopічний дерматит із недостатнім його рівнем 25(OH)D.

Отже, поліморфізм гена VDR rs1544410 може бути пов'язаний із підвищеним ризиком atopічного дерматиту. Існують позитивні взаємодії між поліморфізмом VDR rs1544410 та підвищеним ризиком цього захворювання.

Генотип A/A зустрічається з високою частотою у пацієнтів із atopічним дерматитом, ніж у здорових осіб групи контролю (OR=1,371, 95 % CI 0,196 -1,648, p=0,341).

Розглядаючи роль поліморфізму рецептора вітаміну D та вітаміну D при вивченні atopічного дерматиту, можна вважати його дефіцит фактором ризику розвитку захворювання.

Нами виявлено, що рівень антимікробного пептиду кателіцидину (сAMP) у сироватці крові хворих на atopічний дерматит є достовірно нижчим Me 1,6 (0,9 - 2,5) нг/мл відносно показника осіб контрольної групи Me 5,51 (1,1 - 34,2) нг/мл, $p < 0.001$.

У ході дослідження було встановлено, що у хворих на atopічний дерматит із тяжким перебігом спостерігається переважання у 2,58 рази осіб зі зниженим рівнем кателіцидину (сAMP) у порівнянні із кількістю осіб зі зниженим рівнем сAMP при середньотяжкому перебігу захворювання. Тоді як не було виявлено жодного хворого зі зниженим вмістом антимікробного пептиду у підгрупі обстежених пацієнтів із легким перебігом atopічного дерматиту.

Виявлено, що по мірі зростання тяжкості перебігу atopічного дерматиту, достовірно знижується рівень антимікробного пептиду кателіцидину, який при індексі SCORAD 40 та більше балів був у 2,2 рази нижчим, ніж у хворих на середньотяжкий перебіг та у 7,8 разів нижчим, ніж при легкому перебігу захворювання, підтвердженням цього є різноспрямований середньої сили кореляційний зв'язок ($r_{xy} = - 0,62$; $p = 0,001$) між рівнем кателіцидину та тяжким перебігом АД.

Встановлено, що рівень Human сAMP характеризується віковою та гендерною залежністю, а саме достовірно знижується із віком хворих. Найнижчі значення кателіцидину мали хворі віком 41 та більше років (OR= 1,41, 95 % CI [0.9 – 1.82]; $p < 0,05$). Жінки віком від 31 років хворі на АД мають достовірно нижчий рівень Human сAMP у порівнянні із цим показником у чоловіків (OR= 1,13, 95% CI [0,8 – 1,45]; $p < 0,05$).

Рівень Human сAMP у 5,3 разів був нижчим у пацієнтів із АДі, ніж у хворих на АДе форму (OR= 3,56, 95% CI [1,6 – 4,73]; $p < 0,05$).

Визначено, що тривалість atopічного дерматиту понад 1 рік сприяє зниженню рівня Human cAMP у сироватці крові пацієнтів, що ймовірно може свідчити про епітеліальну дисфункцію шкіри у таких хворих.

Встановлено, що при статусі дефіциту вітаміну D у сироватці крові хворих на АД рівень кателіцидину був у 1,89 рази нижчим у порівнянні із рівнем при його недостатності. Визначено, що у хворих на atopічний дерматит наявний помірний прямий зв'язок між рівнем Human cAMP та вітаміном D у сироватці крові ($r_{xy}=0,536$, $p=0,0261$).

Отже, встановлений взаємозв'язок між рівнем вітаміну D та Human cAMP у сироватці крові хворих на АД, а також їх асоціацію із індексом SCORAD, може свідчити про підвищену чутливість шкіри та мати негативний вплив на запальний стан у хворих на atopічний дерматит.

Таким чином, результати провежених нами досліджень свідчать, що дефіцит вітаміну D є потенційним фактором ризику розвитку atopічного дерматиту.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях:

[8, 12, 14, 15, 49, 50, 84]

РОЗДІЛ 5

ВИВЧЕННЯ ХАРАКТЕРУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ ЗА ВИЗНАЧЕННЯМ У СИРОВАТЦІ КРОВІ VEGF та VCAM-1

Ураження шкіри при АД, очевидно, пов'язане із судинними змінами, оскільки кровоносні судини забезпечують шляхи транспортування імунних клітин. Так, серед ангиогенних факторів вагому роль відіграють еозинофіли та лімфоцити. Вирішальна взаємодія між селектинами, інтегринами, цитокінами, хемокінами та різними факторами росту сприяє ангиогенезу, що призводить до загострення АД. Підвищення адгезивності ендотелію та неконтрольована адгезія лейкоцитів мають також велике значення у патогенезі запалення при АД [32].

Нас зацікавила васкулярна молекула клітинної адгезії 1 (VCAM-1), оскільки, саме вона забезпечує адгезію лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів, базофілів та натуральних кіллерів до ендотелію з послідовною трансміграцією клітин із судинного русла до тканин та розвитком алергічного запалення. Рівень розчинної форми молекули в сироватці крові та експресія VCAM-1 на мембрані ендотелію прямо пропорційні, що обґрунтовує можливість використання рівня VCAM-1 як маркера активності алергічного запалення при АД [158].

Науковцями підтверджено, що підвищення регуляції молекул адгезії опосередковується вивільненням цитокінів, таких як інтерлейкін-4, із клітин, які знаходяться в atopічній шкірі. Окрім того, у виникненні ендотеліальної дисфункції доведеним є значення окислювального стресу, який присутній у хворих із atopією [132].

Васкулярний ендотеліальний фактор росту (VEGF) вважають одним із біомаркерів пошкодження кератиноцитів при шкірних захворюваннях, який діє як ключовий медіатор для шкірного ангиогенезу та судинної проникності. Кількісне визначення рівня VEGF у шкірі є відносно інвазивним та мало придатним для рутинного дослідження. Практично простий спосіб кількісної оцінки рівня VEGF – забір крові. Однак, значення його ролі при atopічному дерматиті обмежена, що й

визначило актуальність та важливість вивчення у обстежених нами хворих на АД дорослого віку [136].

Хоча етіопатогенез АД вивчено не повністю, багато досліджень показали, що захворювання є складним і багатофакторним, що включає, окрім, дисфункції шкірного бар'єру, клітинно-опосередковану імунну відповідь, IgE-опосередковану гіперчутливість також і ендотеліальну дисфункцію [82]. Тому, вивчення стану ендотеліальної дисфункції при atopічному дерматиті набуло важливого клінічного завдання.

Нами визначено референтне значення VEGF у осіб контрольної групи, яке становило $151,12 \pm 13,04$ пг/мл. Разом із тим, референтні лабораторні показники VEGF становлять < 150 пг/мл. Причиною незначного підвищення рівня VEGF серед осіб контрольної групи може бути паління серед здорових людей (65 %), що і є фактором ризику ендотеліальної дисфункції.

Щодо референтного рівня VCAM-1 у сироватці крові серед осіб контрольної групи, то його значення становило $22,29 \pm 2,51$ нг/мл.

Під час нашого дослідження було встановлено значний відсоток відхилень від референтного інтервалу як рівня VEGF (52 (74,3 %) обстежених), так і VCAM-1 (32 (45,7 %) обстежених) у сироватці крові серед хворих на atopічний дерматит.

Необхідно зазначити, що як значення VEGF, так і VCAM-1 залежали від тяжкості АД (табл.5.1). Так, частка пацієнтів III підгрупи із підвищеним рівнем VEGF у сироватці крові була в 4,6 рази більше, ніж частка хворих із референтним значенням ($p < 0,001$) та в 1,52 рази більша, ніж серед хворих I підгрупи ($p = 0,0121$). Серед обстежених пацієнтів із II підгрупи також переважали хворі із підвищеним рівнем VEGF у сироватці крові, ніж із його референтним значенням ($p = 0,003$).

На нашу думку важливим є також заслуговують на увагу і результати значення VCAM-1 у сироватці крові пацієнтів залежно від тяжкості АД (табл. 5.1). Так, серед хворих I підгрупи було виявлено лише референтні значення судинної молекули клітинної адгезії-1. Тоді як, серед осіб III підгрупи хворих із підвищеним рівнем VCAM-1 було в 1,9 рази більше, ніж із референтним його значенням, ($p = 0,016$) та в 3 рази більше ніж серед обстежених пацієнтів II підгрупи ($p = 0,001$).

Серед хворих II підгрупи встановлено майже однакову кількість пацієнтів як із референтним значенням VCAM-1, так і з його підвищеним рівнем у сироватці крові ($p=0,741$).

Таблиця 5.1

Частота відхилень від референтного інтервалу показника VEGF серед хворих на atopічний дерматит залежно від Індексу SCORAD (n, %, p, χ^2)

Показник	Хворі на atopічний дерматит (n=70)		
	Індекс SCORAD до 20 балів (підгрупа I), (n=13)	Індекс SCORAD = 20-40 балів (підгрупа II), (n=18)	Індекс SCORAD = 40 та більше балів (підгрупа III), (n= 39)
VEGF < 150 пг/мл	6 (46,15)	5 (27,78)***	7 (17,95)*,**
VEGF > 150 пг/мл	7 (53,85)	13 (72,22)	32 (82,05)
ДІ	0.97 (0.72, 1.37)	1.42 (1.16,1.38)	1.49 (1.31,1.8)
χ^2	0.005	8.069	9.176
P	0.867	0.003	<0.001
VCAM-1 <22,29 ± 2,51 нг/мл	13 (34.2)	10 (26.32)	15 (39.5)#
VCAM-1 >22,29 ± 2,51 нг/мл	0	8 (25.0)	24 (75)
ДІ	1.46 (1.17, 1.81)	1.23 (0.81, 1.72)	4.61 (1.24, 9.3)
χ^2	18.17	0.931	5.539
P	<0.001	0.741	0.016

Примітки: * вірогідна відмінність при порівнянні показника VEGF у хворих III та I підгруп, $p=0,0121$;

** вірогідна відмінність при порівнянні показника VEGF у хворих III та II підгруп, $p=0,1153$;

*** вірогідна відмінність при порівнянні показника VEGF у хворих II та I підгруп, $p=0,1241$.

вірогідна відмінність при порівнянні показника VCAM-1 у хворих III та II підгруп, $p=0,001$.

Варто відзначити, що хворі на atopічний дерматит, незалежно від тяжкості АД, які мали достовірно нижчий рівень VEGF у сироватці крові у порівнянні із показником осіб контрольної групи потребують більш поглибленого спостереження. Оскільки, за даними літератури, низький рівень фактора росту ендотелію судин у сироватці крові може передбачати персистенцію atopічного дерматиту [188].

Наступним кроком нашого дослідження був аналіз рівня маркерів ендотеліальної дисфункції у сироватці крові хворих на atopічний дерматит. Встановлено, що рівень VEGF у сироватці крові у осіб III підгрупи був у 1,4 рази вищим у порівнянні із рівнем у хворих II підгрупи та в 1,68 рази – із хворими I підгрупи (табл. 5.2). Необхідно зазначити також, що рівень VEGF у сироватці крові у хворих на АД із III та II підгруп мав вірогідну відмінність щодо значення показника у осіб контрольної групи, $p < 0,001$.

Аналогічні зміни були виявлені і щодо рівня VCAM-1 у сироватці крові серед хворих на atopічний дерматит залежно від тяжкості дерматозу. Так, найвищий рівень васкулярної молекули клітинної адгезії-1 був виявлений у хворих III підгрупи, який у 2,2 рази перевищував такий у хворих на АД II та у 5,4 разів – у пацієнтів I підгрупи. Достовірною виявилася відмінність рівня VCAM-1 і у осіб II підгрупи в порівнянні із рівнем у хворих I підгрупи, $p < 0.001$.

Натомість, у хворих на АД I підгрупи як рівень VEGF, так і VCAM-1 у сироватці крові не мав достовірної відмінності щодо показника у осіб контрольної групи, $p > 0.05$.

Враховуючи дані літератури щодо можливості вітаміну D пригнічувати продукцію васкулярного ендотеліального фактору росту, у наступному етапі нашого дослідження проведено аналіз рівня VEGF та VCAM-1 у сироватці крові залежно від статусу вітаміну D [247].

Так, отримані нами дані свідчать, що по мірі зниження рівня вітаміну D у сироватці крові хворих на АД вірогідно підвищуються рівні маркерів ендотеліальної дисфункції (табл. 5.3). Наразі, рівень васкулярного ендотеліального

фактору росту судин був у 1,38 рази більшим при дефіциті вітаміну D, ніж при його недостатності у сироватці крові, $p < 0,001$.

Таблиця 5.2

Характеристика рівня VEGF та VCAM-1 у хворих на atopічний дерматит залежно від індексу SCORAD

Показник	Хворі на atopічний дерматит (n=70)			Контрольна група (n= 20)
	I підгрупа (індекс SCORAD до 20 балів), (n=13)	II підгрупа (індекс SCORAD = 21-40 балів), (n=18)	III підгрупа (індекс SCORAD = 40 і більше балів), (n= 39)	
	Me (Q1 – Q3)	Me (Q1 – Q3)	Me (Q1 – Q3)	Me (Q1-Q3)
VEGF (пг/мл)	164.13 (143,25-181.22)	197.68 ** (183,58-208,11)	276.10 * (212,11-341.28)	151.12 (116,13-155.21)
VCAM-1 (нг/мл)	26,04 (23,7-29,7)	65,46### (34,1-254,1)	140,87# (38,5-487,1)	22,29 (19,5-24,4)

Примітки: * – вірогідна відмінність при порівнянні показника VEGF у хворих III підгрупи з іншими підгрупами та контрольною групою, $p < 0,001$;

** – вірогідна відмінність при порівнянні показника VEGF у хворих II підгрупи зі значенням I підгрупи та контрольною групою, $p < 0,05$;

– вірогідна відмінність при порівнянні показника VCAM-1 у хворих III підгрупи з іншими підгрупами та контрольною групою, $p < 0,001$;

– вірогідна відмінність при порівнянні показника VCAM-1 у хворих II підгрупи зі значенням I підгрупи та контрольною групою, $p < 0,001$.

Щодо рівня VCAM-1, то його рівень у хворих на АД був вірогідно підвищеним у 2,6 рази при дефіциті вітаміну D на відміну від його недостатності у сироватці крові, $p < 0,001$.

Наступним кроком нашого дослідження було проведення аналізу кореляційного зв'язку між показниками ендотеліальної дисфункції та індексом

SCORAD у обстежених хворих на АД (табл.5.4). Так, нами встановлено прямий помірний кореляційний зв'язок між фактором росту ендотелію судин та індексом SCORAD у пацієнтів III підгрупи ($r_{xy}=0,621$; $p=0,004$), II підгрупи ($r_{xy}=0,571$; $p=0,0032$) та слабкий – у хворих I підгрупи ($r_{xy}=0,339$; $p=0,042$).

Таблиця 5.3

Характеристика рівня VEGF та VCAM-1 у хворих на atopічний дерматит залежно від статусу вітаміну D у сироватці крові

Показник	Хворі на atopічний дерматит (n=70)		Контрольна група (n= 20)
	Дефіцит вітаміну D (n=48)	Недостатність вітаміну D (n=22)	
	Me (Q1 – Q3)	Me (Q1 – Q3)	Me (Q1-Q3)
VEGF (пг/мл)	327,15*# (316,43-341,28)	237,37# (197,65-256,23)	151,12 (116,13-155,21)
VCAM-1 (нг/мл)	464,53*# (435,2-487,1)	175,79# (134,25-186,26)	22,29 (19,5-24,4)

Примітки: * – вірогідна відмінність при порівнянні показників VEGF та VCAM-1 при дефіциті вітаміну D щодо показників при недостатності вітаміну D у сироватці крові, $p<0,001$;

– вірогідна відмінність при порівнянні показників VEGF та VCAM-1 щодо показників контрольної групи, $p<0,001$.

Натомість, між показником VCAM-1 та індексом SCORAD був виявлений слабкий позитивний кореляційний зв'язок незалежно від тяжкості atopічного дерматиту.

**Матриця інтеркореляцій показників VEGF та VCAM-1 у сироватці крові та
Індексу SCORAD у хворих на atopічний дерматит**

Показники	Хворі на atopічний дерматит (n=70)		
	Індекс SCORAD до 20 балів	Індекс SCORAD = 20-40 балів	Індекс SCORAD = 40 та більше балів
VEGF пг/мл	0,339*; p=0,042	0,571*; p=0,0032	0,621*; p=0,004
VCAM-1 нг/мл	0,256*; p=0,04	0,295*; p=0,04	0,301*; p=0,03

Примітка. * статистично значущі кореляційні зв'язки.

Враховуючи дані літератури, а саме, підвищення ризику ендотеліальної дисфункції з віком, нами проведено аналіз рівня фактору росту ендотелію судин залежно як від віку, так і гендерної приналежності обстежених хворих (рис.5.1).

Згідно отриманих даних, нами встановлені як певні гендерні відмінності щодо рівня VEGF у сироватці крові, так і вікову ендотеліальну дисфункцію. Так, ендотеліальна дисфункція у чоловіків була більш значима до 41 року життя, на відміну від жінок, що може бути пов'язано із більшим відсотком у них паління, як фактору ризику. Тоді як у жінок рівень VEGF був стабільним до віку 41 рік із подальшим його вірогідним підвищенням як по відношенню до інших вікових категорій, так і до чоловіків, $p < 0,005$. На нашу думку, аналіз рівня VEGF у сироватці крові залежно як від віку, так і гендерної приналежності потребує подальшого багатоцентрового дослідження. Оскільки, на рівень VEGF у сироватці крові у осіб старшого віку можуть впливати як зовнішні фактори (паління), так і внутрішні фактори (віковий гормональний дисбаланс) [217].

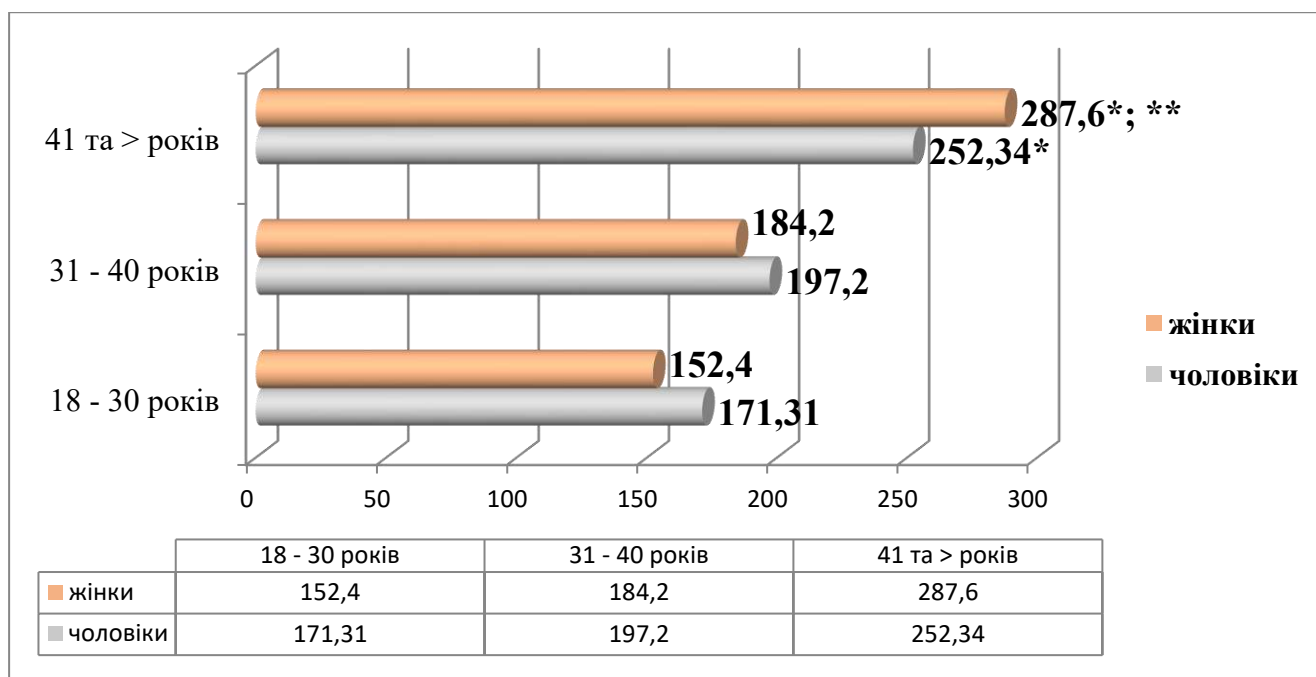


Рис. 5.1 Характеристика VEGF (пг/мл) у хворих на atopічний дерматит залежно від віку та гендерної приналежності.

Примітки: * - вірогідна відмінність рівня VEGF у сироватці крові щодо його значення в інших вікових категоріях обстежених хворих незалежно від гендерної приналежності, $p < 0,05$;

** - вірогідна відмінність рівня VEGF у сироватці крові щодо його значення у чоловіків даної вікової категорії, $p < 0,05$.

Разом із тим, нами не виявлено ні вікової, ні гендерної залежності рівня VCAM-1 у сироватці крові хворих на atopічний дерматит.

У подальшому дослідженні нами виявлено зростання ендотеліальної дисфункції у хворих як на початку atopічного дерматиту, так і при збільшенні тривалості патологічного процесу (рис. 5.2).

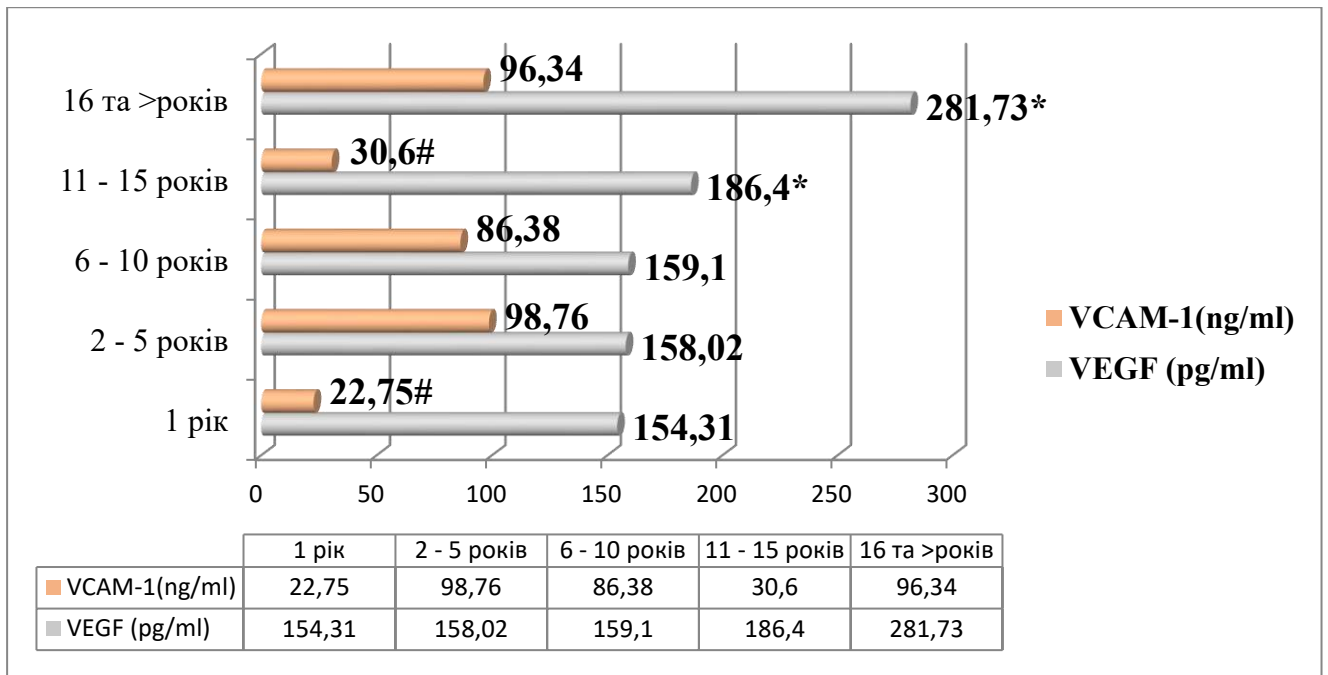


Рис. 5.2. Характеристика рівня VEGF та VCAM-1 у сироватці крові обстежених хворих залежно від тривалості atopічного дерматиту.

Примітки: * - вірогідна відмінність рівня VEGF у сироватці крові щодо іншої тривалості atopічного дерматиту, $p < 0,05$;

- вірогідна відмінність рівня VCAM-1 у сироватці крові щодо іншої тривалості atopічного дерматиту, $p < 0,05$.

Так, у хворих на atopічний дерматит із мінімальною тривалістю захворювання (1 рік), рівень VEGF у сироватці крові був найменшим. Разом із тим, вірогідно найбільше значення даного показника було відмічено у хворих при тривалому перебігу захворювання (16 та більше років), ($p < 0,05$).

Натомість, рівень VCAM-1 у сироватці крові у хворих на atopічний дерматит не мав послідовної залежності від тривалості захворювання. Однак, встановлено найнижчий рівень VCAM-1 у сироватці крові у хворих із тривалістю захворювання 1 рік, $p < 0,05$.

Заслуговують на увагу дослідження науковців щодо взаємозв'язку рівня ESR та розвитку ендотеліальної дисфункції. Згідно останніх досліджень, причиною підвищення рівня ESR в сироватці крові можуть бути зміни в судинах

(пошкодження стінок судин або їх витончення) [92]. Отже, дані літератури стали науковим обґрунтуванням для дослідження нами взаємозв'язку між рівнем ЕСР, еозинофільного нейротоксину та показниками ендотеліальної дисфункції. Так, був встановлений прямий слабкий кореляційний зв'язок як між еозинофільним катіонним білком, так і EDN та рівнем VEGF у сироватці крові ($r_{xy}=0,292$; $p=0,02$ та $r_{xy}=0,356$; $p=0,032$ відповідно). Разом із тим, не було виявлено вірогідного кореляційного зв'язку між рівнем VCAM-1 у сироватці крові обстежених пацієнтів та показниками алергічного запалення (ЕСР та EDN $p=0,672$).

За даними літератури, антимікробні пептиди поряд із антимікробним, імуномодельючим ефектом мають здатність до покращення ангіогенезу [32].

Отож, це обумовило доцільність визначення можливого взаємозв'язку між рівнем VEGF, VCAM-1 та cAMP у сироватці крові хворих на atopічний дерматит. Згідно отриманих даних, між рівнем VEGF та cAMP у сироватці крові був встановлений зворотній слабкий кореляційний зв'язок ($r_{xy}=-0,233$; $p=0,03$). Натомість, між рівнем VCAM-1 та cAMP встановлений слабкий прямий кореляційний зв'язок ($r_{xy}= 0,275$; $p=0,04$).

Важливим у науковому плані є також визначення і наявності можливих кореляційних зв'язків між маркерами ендотеліальної дисфункції та рівнем вітаміну D у сироватці крові хворих на atopічний дерматит. Так, між рівнем вітаміну D у сироватці крові хворих на АД та рівнем VEGF та VCAM-1 був виявлений середньої сили зворотній кореляційний зв'язок ($r_{xy}= - 0,456$; $p=0,032$ та $r_{xy}= - 0,567$; $p=0,03$ відповідно).

Резюме

Визначено, що для atopічного дерматиту ключовою особливістю є розвиток ендотеліальної дисфункції, що зокрема підтверджує встановлене в обстежених нами хворих на АД достовірне підвищення рівня ендотеліальних вазоактивних факторів VEGF, VCAM-1 ($p<0,01$).

При цьому порушення ендотеліальної функції у хворих на АД корелює зі ступенем тяжкості захворювання ($p < 0,05$). Крім того, підвищення вмісту VEGF пов'язане із тривалістю захворювання ($p < 0,05$).

Встановлено гендерну та вікову залежність рівня VEGF у сироватці крові хворих на АД, а саме жінки у віці після 41 року мали вірогідне його підвищення, $p < 0,005$.

Виявлено пряму кореляційну залежність у хворих на АД між рівнем VEGF і ESR ($r_{xy} = 0,292$; $p = 0,02$) та зворотною – між рівнем VEGF і сАМР ($r_{xy} = -0,233$; $p = 0,03$), натомість, між рівнем VCAM-1 та сАМР встановлено слабкий прямий кореляційний зв'язок ($r_{xy} = 0,275$; $p = 0,04$).

Встановлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D у сироватці крові хворих на АД та показниками VEGF, VCAM-1 ($r_{xy} = -0,456$; $p = 0,032$ та $r_{xy} = -0,567$; $p = 0,03$ відповідно).

Результати проведених нами досліджень обґрунтовують доцільність та діагностичну значимість визначення у хворих на атопічний дерматит вмісту VEGF та VCAM-1 з метою оцінки функціонального стану ендотелію у таких пацієнтів та виявлення його порушення на ранньому етапі.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях:

[45, 11].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕНОЇ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

Атопічний дерматит є хронічним багатofакторним захворюванням. На теперішній час досягнуто вагомoго прогресу в розумінні патогенезу АД. Однак, використання лікувальних засобів, які усувають одну із патологічних ланок АД, не впливаючи на інші, сприяє очікуванню на прогресування захворювання, резистентності до здійснюваної терапії та відповідно не можливості досягнути контролю над важкістю перебігу.

Результати, які отримані при проведенні нашого дослідження засвідчили, що дефіцит вітаміну D може бути одним із факторів, який слід враховувати в етіопатогенезі АД. Крім того, вітамін D достовірно корелює із тяжкістю перебігу АД та із синтезом cAMP, який необхідний для забезпечення бар'єрної функції шкіри, що дозволило припустити про вагому роль 25- гідроксивітаміну D у розвитку захворювання. Водночас, вітамін D, ймовірно, може бути профілем сигнатури при АД не лише для прогнозування тяжкості захворювання, але й для оцінки відповіді на лікування. Згідно даних літератури, вітамін D ймовірно впливає і на експресію васкулярного ендотеліального фактору росту, що також потребує аналізу у дослідженні [247].

Таким чином, кореляція між 25 –гідроксивітаміном D та тяжкістю переребігу АД є вирішальним кроком до концепції удосконалення ефективності терапії АД, здебільшого через неоднорідність захворювання.

Тому, одним із завдань нашого дослідження було оцінити клініко-лабораторну ефективність застосування вітаміну D як терапевтичного засобу в стратегії лікування АД.

Важливим клінічним завданням нашого дослідження також було вивчення стану ендотелію при атопічному дерматиті з метою оптимізації як діагностичних заходів, так і удосконалення лікувальних заходів.

При плануванні лікувальних заходів АД у обстежених хворих було враховано ступінь тяжкості захворювання (за індексом SCORAD), рівень вітаміну D у сироватці крові, рівень сАМР та показників ендотеліальної дисфункції (VEGF та VCAM-1) та поява хворого на контроль лікування. Дефіцит вітаміну D у обстежених був важливою особливістю хворих, яка враховувалася у вивченні ефективності розробленої комбінованої схеми лікування АД. Тому, для вивчення ефективності комбінованої розробленої схеми терапії АД були обстежені 70 осіб, які залежно від призначеної терапії були розділені на дві репрезентативні групи. Усі хворі на АД характеризувалися рівнем вітаміну D, який відповідав статусу його дефіциту (<20 нг/мл) та мали тяжкий і середньотяжкий перебіг захворювання. Перша (порівняльна) група хворих (група А) (35 осіб), які отримували терапію atopічного дерматиту відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Атопічний дерматит» (Наказ МОЗ України № 670 від 04.07.2016р.) та консенсусу Європейської Академії Дерматології та венерології (Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis); European Dermatology Forum, 2018). До комплексу лікування atopічного дерматиту включали місцеве лікування із використанням емолієнтів та догляду за шкірою (її зволоження); місцева протизапальна терапія із використанням топічних кортикостероїдів із урахуванням віку пацієнта та ступеня тяжкості захворювання; топічні інгібітори кальциневрину; та системне (у разі показання) лікування: короткострокове використання антигістамінних препаратів у випадку порушеного сну; короткий курс із застосуванням глюкокортикостероїдів.

Друга (основна) група хворих (група Б) (35 осіб) отримували протокольну терапію із додаванням лікарських препаратів: вітаміну D у дозі 1000 МО протягом 12 тижнів [137, 177] та лікарського препарату, діючою речовиною якого є L-arginini hydrochloridum, який має (згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу) антигіпоксичну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу дію, що дозволяє пригнічувати синтез протеїнів адгезії VCAM-1. Лікарський засіб застосовували по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-5 разів на добу протягом 8-15 діб.

Щодо питання тривалості використання вітаміну D у хворих на АД, згідно досліджень науковців доцільним є використання саме трьох місячного курсу вітаміну D, що призводить до кращої клінічної відповіді [102, 112, 125, 187, 221].

Спостереження та обстеження пацієнтів здійснювали двічі: до початку призначення комплексної терапії та в динаміці через 3 місяці \leq 4місяців від початку призначеної терапії. Наразі, жоден хворий не отримував різних режимів фототерапії до призначення та під час лікування.

Вивчення ефективності запропонованої комбінованої схеми терапії АД проводили за наступними критеріями:

- клінічний аналіз за індексом SCORAD;
- статус та рівень вітаміну D у сироватці крові;
- рівень сАМС та маркерів ендотеліальної дисфункції (VCAM -1, VEGF) у сироватці крові.

Сформовані групи були репрезентативні по віку, гендерній приналежності, ступеню тяжкості перебігу АД (індексу SCORAD). Розподіл хворих на групи залежно від проведеного лікування представлено у табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Розподіл хворих на на atopічний дерматит на групи залежно від проведеного лікування

Показник	Хворі на atopічний дерматит (n=70)	
	Група А (n=35)	Група Б (n=35)
Вік Me (Q1-Q3)	35,7 (30,1-43,4)	37,5 (33,2-46,4)
Стать: ч (%)	15 (42,86 %)	14 (40,0 %)
ж (%)	20 (57,14 %)	21 (60,0 %)
Індекс SCORAD (бали) Me (Q1-Q3)	54,1 (35,3 – 71,7)	57,8 (38,0 – 79,8)
Рівень віт D нг/мл Me (Q1-Q3)	14,6 (10,8 – 18,7)	13,7 (9,4 – 17,9)

Нами проведено оцінку клінічної ефективності застосованого стандартного та розробленого комплексного лікування АД, яку оцінювали у хворих за індексом SCORAD. За даними наших спостережень встановлено, що після проведеного лікування у обстежених хворих обох груп відмічалась позитивна динаміка та регрес основних синдромів захворювання. Разом з тим, порівняння результатів, отриманих безпосередньо після лікування, засвідчило більш високу ефективність результатів лікування хворих у групі Б, що підтверджувало вірогідне зниження індексу SCORAD (рис. 6.1).

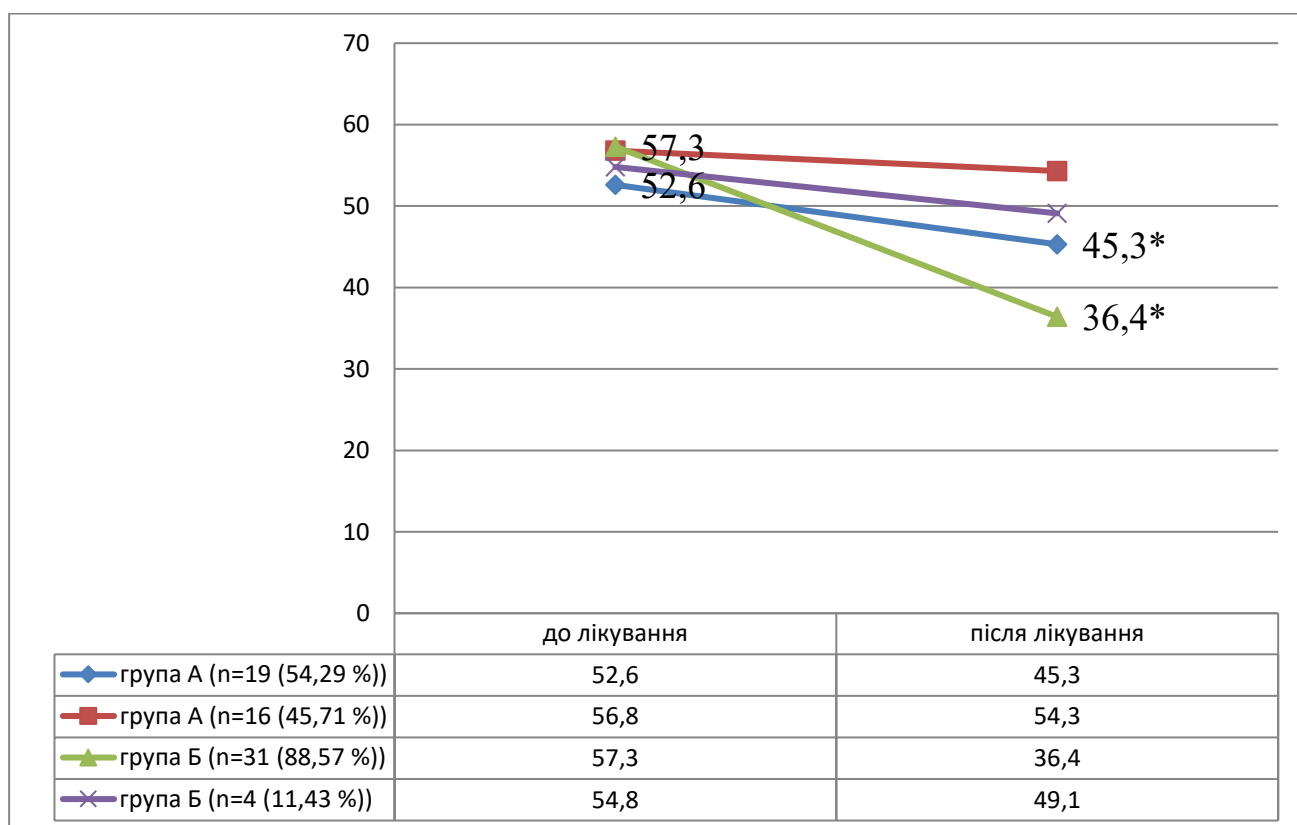


Рис. 6.1. Значення індексу SCORAD до та після лікування у хворих на atopічний дерматит різних груп.

Примітка. * - вірогідна відмінність показника індексу SCORAD після лікування, $p < 0,001$.

Так, необхідно зазначити, що у хворих групи А, які отримували лише стандартне лікування, зниження індексу SCORAD у 1,16 рази (індекс SCORAD $45,3 \pm 1,7$ проти $52,6 \pm 1,9$; $p < 0,001$), було відмічено у 19 (54,29 %) осіб. Наразі у

16 (45,71 %) хворих групи А нами не було виявлено позитивної клінічної динаміки за індексом SCORAD (індекс SCORAD $54,3 \pm 2,01$ проти $56,8 \pm 2,2$; $p > 0,05$). При цьому, у переважної більшості хворих групи Б, які отримували комплексну терапію АД, була відмічена позитивна динаміка у 31 (88,57 %) обстеженого (індекс SCORAD $31,4 \pm 1,5$ проти $57,3 \pm 1,62$; в 1,8 рази, $p < 0,001$), та лише у 4 (11,43 %) хворих не відмічалось достовірного поліпшення клінічних показників (індекс SCORAD $49,1 \pm 3,87$ проти $54,8 \pm 3,9$; $p > 0,05$).

Таким чином, у групі Б використання розробленої комплексної терапії АД дозволило достовірно зменшити середнє значення індексу SCORAD у 1,7 рази щодо його значення до лікування, $p < 0,001$ (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Динаміка досліджуваних показників у хворих на atopічний дерматит залежно від застосованого лікування, (M±m)

Показник	Період дослідження	Хворі на atopічний дерматит (n=70)		Контрольна група (n=20)	Фрідман ANOVA χ^2/p
		група А (n=35)	група Б (n=35)		
індекс SCORAD (бали)	до лікування	$54,1 \pm 2,56$	$57,8 \pm 2,67$	-	18,03/ <0,001
	після лікування	$49,8 \pm 3,01$	$36,41 \pm 2,48^*$ #		
Віт D (нг/мл)	до лікування	$14,4 \pm 2,1$	$13,7 \pm 2,46$	$33,45 \pm 2,1$	19,00/ <0,001
	після лікування	$10,12 \pm 2,02$	$27,9 \pm 2,34^* \#$ ^		
сАМР (нг/мл)	до лікування	$1,6 \pm 0,21$	$1,8 \pm 0,14$	$5,51 \pm 0,1$	6,51/ 0,041
	після лікування	$1,76 \pm 0,11$	$4,7 \pm 0,14^* \#$ ^		

Примітки:

* – різниця вірогідна щодо показників до лікування, $p < 0,001$;

- різниця вірогідна щодо показників групи А після лікування, $p < 0,001$;

^ - різниця вірогідна щодо показників контрольної групи, $p < 0,05$.

Водночас у хворих на АД групи А, які отримували лише стандартне лікування, нами не було виявлено достовірного зниження середнього значення індексу SCORAD, $p > 0.05$.

У інтервенційних дослідженнях мінімальна різниця або покращення встановлюється як міра ефективності втручання називається мінімальною клінічно важливою відмінністю або MCID (Responsiveness and minimal clinically important difference). Для лікування atopічного дерматиту, MCID за шкалою SCORAD, що означає клінічну значимість, є зниження на 9 балів [194]. Розмір нашого ефекту від 11 до 21 балів перевищує цей поріг, що свідчить про клінічний ефект. Таким чином, ми знайшли чіткі докази клінічно значущого зниження тяжкості захворювання за рахунок додаткового використання на тлі базової терапії АД вітаміну D.

Таким чином, наведені вище дані вказують на достовірну ефективність застосування комплексної терапії АД із додатковим призначенням на тлі базової терапії вітаміну D стосовно зменшення вираженості клінічних ознак захворювання у переважної більшості обстежених хворих.

Разом з тим, у 31 (44,29 %) хворого на АД, які отримували лише стандартне лікування дерматозу, вираженість клінічних проявів АД не мала достовірної різниці, при цьому ефективність комплексної терапії була оцінена показниками NNT – 1,44 та RRR – 1,461.

Поряд із вивченням змін клінічної картини нами проведено аналіз динаміки лабораторних показників під впливом розробленої комплексної терапії АД у обстежених пацієнтів.

Слід зазначити, що застосування розробленої комплексної терапії АД супроводжувалося не лише регресом клінічних проявів захворювання, але й вірогідним підвищенням рівня вітаміну D у всіх обстежених хворих групи Б (вітамін D $27,9 \pm 2,34$ нг/мл після лікування проти $13,7 \pm 2,46$ нг/мл до лікування, $p < 0,001$), на відміну від осіб, які отримували лише стандартне лікування дерматозу, (табл. 6.2); (NNT – 2,45 та RRR – 0,78).

Водночас, у переважної більшості (26 (74,29 %) осіб) хворих групи А, які отримували лише стандартне лікування АД, нами відмічено подальше достовірне

зниження рівня вітаміну D у сироватці крові (рівень вітаміну D $10,12 \pm 2,02$ нг/мл після лікування проти $14,35 \pm 2,1$ нг/мл до лікування), ($p < 0,05$), (рис. 6.2). Натомість, у решти 9 (25,71 %) хворих групи А рівень вітаміну D у сироватці крові достовірно не змінювався та був сталим і після проведеного лікування АД.

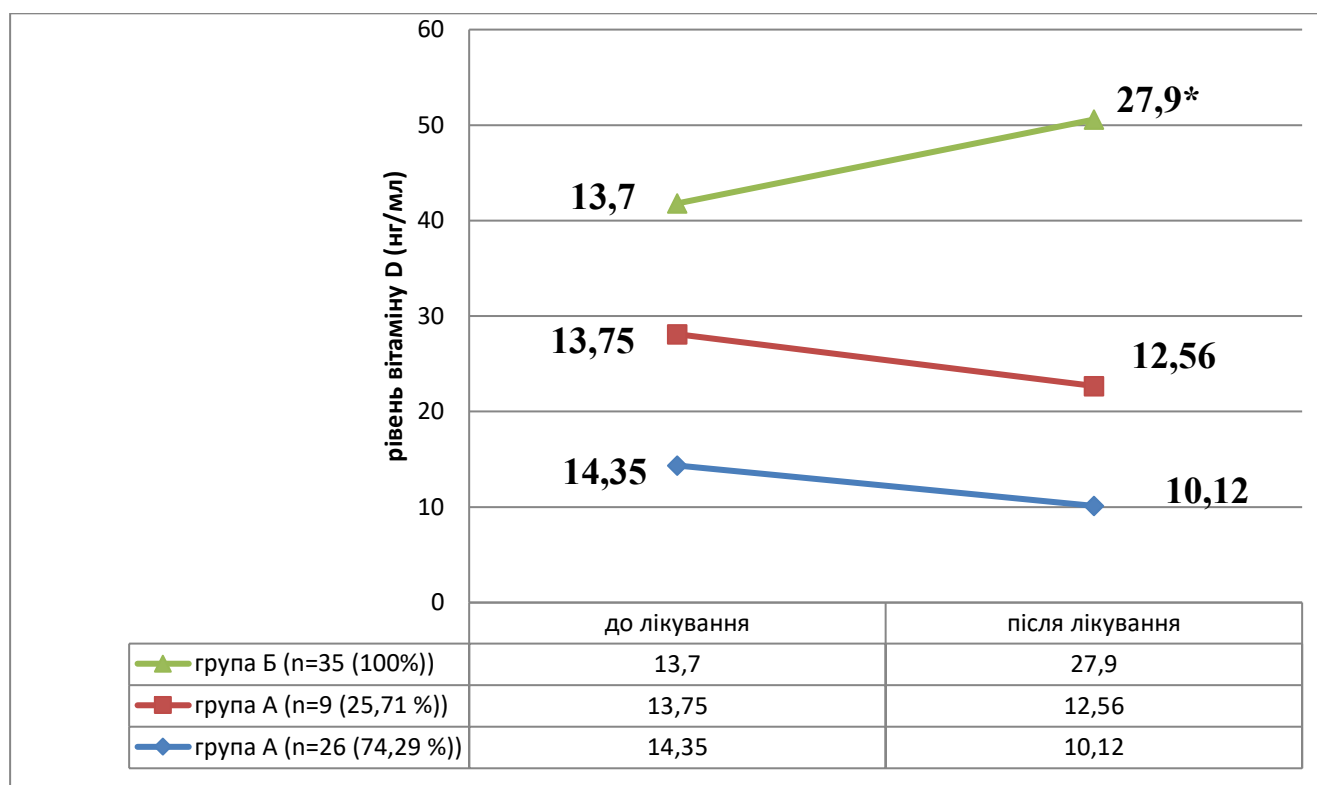


Рис. 6.2. Значення рівня вітаміну D у сироватці крові хворих на atopічний дерматит різних груп залежно від застосованого лікування.

Примітка. * - вірогідна відмінність рівня вітаміну D після лікування, $p < 0,001$.

Разом із тим, необхідно зазначити, що у хворих групи Б рівень вітаміну D не досягнув свого оптимального значення навіть і через 12 тижнів після проведеного лікування та вірогідно відрізнявся від рівня гідроксихолекальциферола у осіб контрольної групи, $p < 0,05$.

Таким чином, у хворих на atopічний дерматит, які отримували лікарський засіб вітаміну D зменшення ступеня тяжкості захворювання супроводжувалося

достовірним підвищенням рівня вітаміну D зі статусу його дефіциту до недостатності у сироватці крові.

На нашу думку, важливим є також результати порівняльної оцінки впливу комплексного лікування АД на рівень кателіцидину антимікробного пептиду в сироватці крові.

Встановлено, що проведена комплексна терапія АД сприяла достовірному підвищенню середнього значення cAMP у хворих групи Б порівняно із початковим рівнем (табл.6.2). Так, у хворих групи Б комплексне лікування призвело до підвищення значення cAMP у сироватці крові ($4,7 \pm 0,14$ нг/мл), що достовірно відрізнялося від такого показника у хворих групи А, у яких рівень кателіцидину антимікробного пептиду достовірно не змінювався та був сталим ($1,76 \pm 0,11$ нг/мл), ($p < 0,001$). Однак, навіть у осіб основної групи (група Б), які отримували у комплексному лікуванні дерматозу лікарський препарат вітаміну D та L-arginini hydrochloridum показник кателіцидину антимікробного пептиду не досягав рівня у обстежених осіб контрольної групи, $p < 0,05$.

Враховуючи дані літератури, а саме, що ендотеліальна дисфункція позиціонується як важливий маркер при АД і виступає вагомим чинником, що модифікує як перебіг, так і прогноз захворювання [151], нами проведено аналіз ефективності різних способів лікування АД на рівень показників VEGF та VCAM-1 у пацієнтів різних груп (табл. 6.3).

Встановлено, що показник VEGF у хворих виявився чутливим у залежності від лікування. Варто зазначити, що по закінченню терміну лікування у хворих, що отримували розроблене нами комплексне лікування АД – у 28 (80,0 %) осіб було виявлено зниження рівня VEGF ($p < 0,05$).

Як свідчать дані, наведені в таблиці 6.3, по закінченню лікування у хворих групи Б спостерігалось достовірне зниження рівня VEGF у сироватці крові ($179,41 \pm 5,85$ пг/мл), ($p < 0,05$), хоча його рівень залишався підвищеним порівняно із показником осіб контрольної групи, ($p < 0,05$). Тоді як у жодного хворого порівняльної групи (група А) не було встановлено вірогідних змін показника

фактору росту ендотелію судин людини після проведеної лише стандартної терапії АД, ($p > 0,05$).

Таблиця 6.3

Динаміка маркерів ендотеліальної дисфункції у хворих на atopічний дерматит залежно від застосованого лікування, ($M \pm m$)

Показник	Період дослідження	Групи обстеження (n=90)		Фрідман ANOVA χ^2/p	
		Хворі на atopічний дерматит (n=70)			Контрольна група (n=20)
		Група А (n=35)	Група Б (n=35)		
VEGF (пг/мл)	до лікування	246,65±4,39	251,38±5,02	151,12±6,14	7,31/ 0,034
	після лікування	243,34±4,57	179,41±5,85 *#^		
VCAM-1 (нг/мл)	до лікування	124,42±3,24	129,3±3,68	22,29±4,21	10,11/ 0,003
	після лікування	126,54±3,62	60,31±3,46 *#^		

Примітки:

* – різниця вірогідна щодо показників до лікування, $p < 0,001$;

- різниця вірогідна щодо показників групи А після лікування, $p < 0,001$;

^ - різниця вірогідна щодо показників осіб контрольної групи, $p < 0,05$.

У подальшому нами проведено оцінку впливу запропонованого комплексного лікування хворих на atopічний дерматит на показник васкулярної молекули клітинної адгезії-1. Необхідно зазначити, що у всіх хворих основної групи (група Б), які отримували розроблене комплексне лікування АД нами було відмічено зниження рівня VCAM-1 у сироватці крові. Так, аналіз динаміки VCAM-1 у обстежених осіб групи Б, які отримували розроблене комплексне лікування, показав достовірне його зниження у сироватці крові, на відміну від рівня у осіб групи А, у яких його рівень був сталим, $p < 0,001$. Проте, у осіб групи Б, котрі отримували розроблене комплексне лікування АД, було відмічено підвищений

рівень VCAM-1 навіть після проведеного лікування у порівнянні зі значенням у осіб контрольної групи, $p < 0,05$.

Про ефективність комплексного лікування хворих на АД порівняно із традиційною терапією свідчив високий показник співвідношення шансів щодо рівня VEGF - (OR 3,54; 95 % ДІ 1,47-8,29) та VCAM-1 - (OR 2,56; 95 % ДІ 1,23-7,57).

Таким чином, визначена нами динаміка вмісту VEGF та VCAM-1 у сироватці крові обстежених пацієнтів адекватно відображала спроможність як вітаміну D, так і L-аргініну гідрохлориду сприяти покращенню ендотеліальної дисфункції при комплексному лікуванні хворих на atopічний дерматит.

Водночас показники значень VEGF та VCAM-1, які були сталими та зберігалися у хворих, які отримували лише стандартну базову терапію АД, свідчили про недостатню її ефективність зі збереженням ознак ендотеліальної дисфункції з ймовірністю до несприятливого прогнозу подальшого перебігу АД у таких пацієнтів.

Таким чином, застосування лікарського препарату вітаміну D та L-аргініну гідрохлориду в розробленому комплексному лікуванні хворих на АД дозволяє досягти вірогідно швидшої редукції клініко-параклінічних показників зі зниженням відносного ризику (RRR) прогресування індексу SCORAD у 0,54 рази при кількості хворих, що необхідно пролікувати для досягнення одного позитивного результату (NNT) 2,9, (табл. 6.4).

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення ефективності розробленої комплексної терапії АД із додатковим застосуванням вітаміну D залежно розподілу хворих на АД за генотипами вказаного одонуклеотидного поліморфізму гена VDR.

**Показники ефективності застосування розробленої комплексної терапії
атопічного дерматиту**

Схема лікування	ЗАР (ARR)	ЗВР (RRR)	КХНП (NNT)
Стандартна (базова) / Стандартна + вітамін D та L- аргініну гідрохлорид	0,23 (CI 0,03;0,43)	0,54 (CI 0,37;0,79)	2,9

Примітки: ЗАР (ARR) – зниження абсолютного ризику;

ЗВР (RRR) – зниження відносного ризику;

КХНП (NNT) – кількість хворих, що необхідно пролікувати для досягнення одного позитивного результату.

Групи респондентів були рандомізовані відповідно до приналежності певному генотипу. Так, вибірку склали 24 хворих на АД із генотипом G/G, 23 хворих із генотипом G/A та 23 хворих із генотипом A/A.

Отримані дані засвідчили, що кращі результати лікування були підтверджені у хворих на АД із генотипом G/G, яких було більшість (21 (87,5 ± 8,4) % осіб) зі статусом недостатності вітаміну D у сироватці крові та вірогідно відрізнялось від такої серед хворих із генотипом A/A (12 (52,17 ± 7,61) % осіб), $p < 0,05$. Однак, кількість хворих із генотипом G/G не мала статистично достовірної різниці із кількістю хворих із генотипом G/A (18 (78,26 ± 9,32) % осіб), $p > 0,05$ (табл.6.5).

Наразі, також встановлено, що частота дефіциту вітаміну D достовірно переважала у хворих на АД із генотипом A/A (11 (47,83 ± 8,54) % осіб) порівняно з питомою вагою таких випадків серед хворих із генотипом G/A (5 (21,74 ± 8,43) % осіб) та хворих із генотипом G/G (3 (12,5 ± 7,87) % осіб), $p < 0,05$.

Характеристика статусу вітаміну D після проведеної терапії у хворих на атопічний дерматит залежно від поліморфізму гена VDR

Статус вітаміну D	Генотипи у хворих на атопічний дерматит (n=70)					
	A/A (n=23)		G/A (n=23)		G/G (n=24)	
	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %	Абс.	P±m, %
Дефіцит	11	47,83±8,54	5	21,74±8,43*	3	12,5±7,87*
Недостатність	12	52,17±7,61	18	78,26±9,32	21	87,5±8,4*

Примітка: * – достовірність різниці щодо частоти пацієнтів з генотипом A/A, $p < 0,05$.

Визначено, що проведене лікування АД сприяло вірогідному підвищенню рівня вітаміну D у сироватці крові в обох групах пацієнтів. Так, у пацієнтів із генотипом A/A рівень гідроксिवітаміну D після проведеного лікування збільшився з $13,64 \pm 0,76$ нг/мл до $21,52 \pm 1,26$ нг/мл, $p < 0,001$. Аналіз динаміки рівня 25(OH)D в сироватці крові хворих із генотипом G/A засвідчив, що його значення збільшилося із $14,56 \pm 2,13$ нг/мл до $24,33 \pm 1,24$ нг/мл, $p < 0,001$. Найефективнішим виявилось використання розробленої комплексної терапії у хворих із генотипом G/G, у яких рівень гідроксिवітаміну D підвищився в динаміці із $14,63 \pm 1,84$ нг/мл до $27,13 \pm 1,41$ нг/мл, $p < 0,001$.

Слід відзначити, що рівень вмісту 25(OH)D у сироватці крові після проведеного комплексного лікування відповідав його статусу недостатності незалежно від генотипу хворих (рис.6.3).

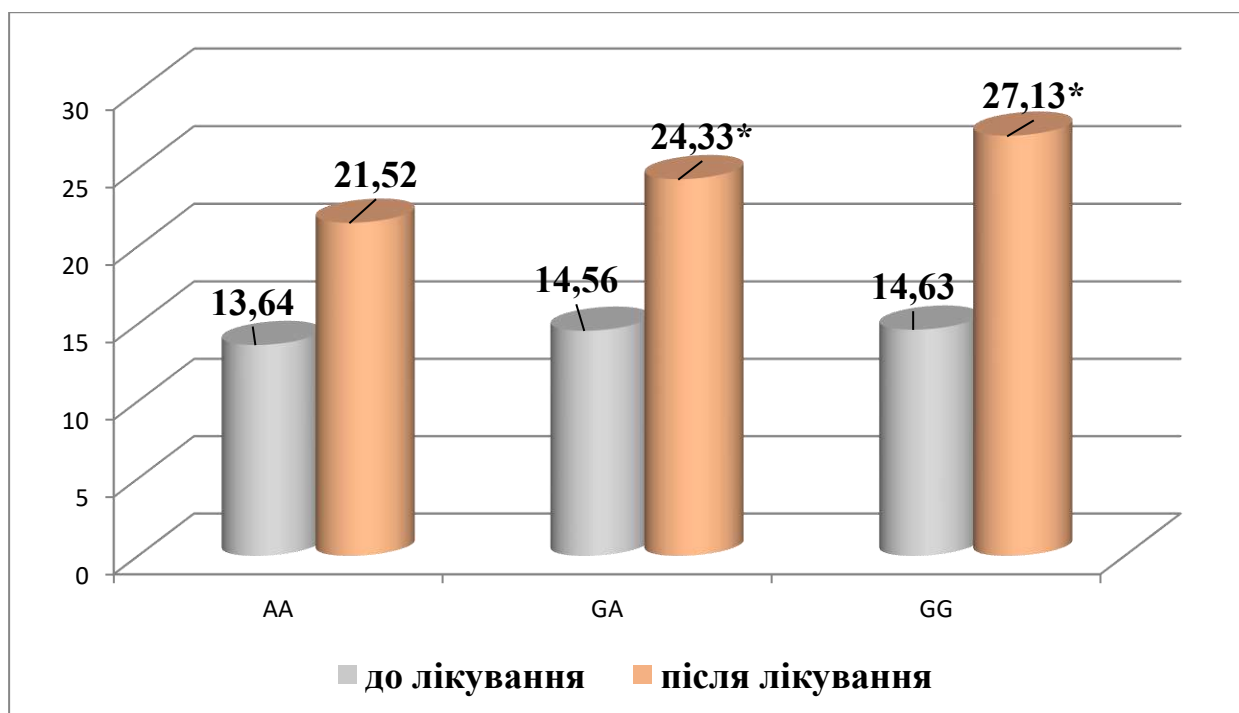


Рис. 6.3 Характеристика рівня гідроксिवітаміну D після розробленого комплексного лікування залежно від розподілу генотипів гена VDR у хворих на atopічний дерматит.

Примітка. * – достовірність різниці між показниками щодо хворих із генотипом A/A, $p < 0,05$.

Як свідчать дані рисунка 6.3, рівень гідроксिवітаміну D у хворих на АД із генотипом A/A був достовірно нижчим, ніж у хворих як із генотипом G/G, так із генотипом G/A, $p < 0,05$.

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволяють зробити висновок, що ефективність терапевтичної відповіді при призначенні розробленого комплексного лікування atopічного дерматиту є вищою у хворих із генотипом G/G, тоді як зниження її дії пов'язане із наявністю A/A генотипу.

Резюме.

Отже, розроблена комплексна терапія atopічного дерматиту із використанням на тлі базового лікування вітаміну D у хворих при його дефіциті у

сироватці крові та лікарського препарату, діючою речовиною якого є L-arginini hydrochloridum сприяла підвищенню рівня гідроксихолекальциферола до його статусу недостатності у всіх обстежених пацієнтів основної групи, вірогідному підвищенню в 2,6 рази кателіцидину антимікробного пептиду в сироватці крові, достовірному зниженню в 1,4 рази фактору росту ендотелію судин людини та в 2,1 рази рівня показника васкулярної молекули клітинної адгезії-1, а також достовірно покращує клінічні результати лікування atopічного дерматиту, що підтверджує зниження значення індексу SCORAD у таких пацієнтів у 1,7 раза.

Проведена оцінка ефективності використання розробленої комплексної терапії atopічного дерматиту свідчить про вірогідно швидшу редукцію клініко-параклінічних показників зі зниженням відносного ризику (RRR) прогресування індексу SCORAD у 0,54 рази при кількості хворих, що необхідно пролікувати для досягнення одного позитивного результату (NNT) 2,9.

Також встановлено, що ефективність терапевтичної відповіді при призначенні розробленого комплексного лікування при atopічному дерматиті є вищою у хворих із генотипом G/G, тоді як зниження її дії пов'язане із наявністю A/A генотипу.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях:

[10, 11]

АНАЛІЗ Й УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Атопічний дерматит є одним із найбільш поширених хронічних запальних захворювань шкіри як серед дитячого (1 – 37%), так і дорослого населення (1 – 20%) у всьому світі [155]. Попри те, що типовий початок АД спостерігається у ранньому дитячому віці, в частини пацієнтів дебют захворювання відбувається у дорослому віці. У зв'язку із таким пізнім дебютом АД у практичній дерматології стає основною причиною тягара серед захворювань шкіри та важливою медико-соціальною проблемою у суспільстві [231].

За більше ніж столітню історію атопічного дерматиту уявлення про захворювання зазнало істотних змін. Атопічний дерматит – одне із хронічних захворювань шкіри, якому присвячено велику кількість досліджень, що мають вагоме наукове та практичне значення, однак етіопатогенез АД залишається і на сьогоднішній день остаточно не з'ясованим. Сучасні наукові дані про АД значно змінилися, вагомо розширилися уявлення про етіологію, фактори ризику, патогенетичні механізми захворювання завдяки новітнім діагностичним методам. Продовжують також досліджуватися нові методи діагностики та удосконалюватися принципи лікування захворювання [234].

Разом з цим, на сьогоднішній день відсутні чіткі діагностичні маркери захворювання, так як не з'ясована інформативна значимість пропонованих біохімічних критеріїв для діагностики ступеня тяжкості та клініко-патогенетичних варіантів захворювання. Останнє тим більш необхідно, адже клінічні прояви АД, як правило, змінюються залежно від віку [237].

Розвиток атопічного дерматиту визначається взаємодією багатьох чинників. Одним із таких факторів є алергічне запалення та поява нових його маркерів, що обґрунтовує пошук їх діагностичної цінності при атопічному дерматиті.

Крім того, результати досліджень, які стосуються вивчення патогенетичної асоціації дефіциту вітаміну D та атопічного дерматиту, розкривають багатовекторні причинно-наслідкові зв'язки. Даний аспект стосувався переважно дитячого віку. Однак, у рамках вітчизняних досліджень проблема атопічного

дерматиту в осіб дорослого віку мало вивчена, залишається актуальним задача оптимізації лікувальних заходів щодо таких пацієнтів.

Також на сьогоднішній день не висвітлено питання асоціації особливостей перебігу atopічного дерматиту серед дорослого населення зі статусом вітаміну D у цих пацієнтів.

На сучасному етапі для розуміння патогенезу захворювань активно досліджуються генетичні фактори людини, роль яких при АД, з огляду на вже отримані наукові дані, важко переоцінити.

Розуміння впливу ендотеліальної дисфункції при atopічному дерматиті є важливим аспектом для подальших стратегій щодо фармакотерапії можливих її порушень у хворих на АД [203].

Вирішенню цих актуальних задач і присвячена наша наукова робота.

З огляду на вищенаведене, метою нашого дослідження було удосконалення діагностики та лікування atopічного дерматиту на основі дослідження патогенетичних механізмів його розвитку шляхом визначення показників ендотеліальної дисфункції, маркерів алергічного запалення, антимікробного пептиду, вітаміну D, ролі однонуклеотидного поліморфізму гену VDR.

Для досягнення поставлених завдань обстежено 90 осіб, серед них 70 хворих на atopічний дерматит та 20 осіб контрольної групи, в яку ввійшли практично здорові особи за віково-статевою характеристикою подібних до хворих на АД.

У процесі виконання роботи нами було проведено також ретроспективний клініко-анамнестичний аналіз 93 карт стаціонарних хворих та карт амбулаторних хворих за період 2017-2019 рр., які знаходилися на лікуванні на базі КНП «Вінницький обласний клінічний шкірно-венерологічний центр Вінницької обласної ради». Вік хворих на АД коливався від 18 до 50 років із середнім значенням $33,55 \pm 7,2$ років. Вивчалися скарги, анамнестичні дані, клінічні прояви atopічного дерматиту та проаналізований індекс SCORAD. Оскільки класифікація за ступенем тяжкості АД є раціональною для визначення лікувальної тактики та об'єму терапії (експерти European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and

Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) та згідно Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children (2018)), нами були сформовані підгрупи залежно від індексу SCORAD. Першу підгрупу склали 13 хворих ($18,57 \pm 3,55$ %) із легким перебігом хвороби (індекс SCORAD до 20 балів), другу – 18 хворих ($25,71 \pm 2,75$ %) із середньотяжким перебігом АД (індекс SCORAD=20-40 балів) та третю підгрупу – 39 хворих ($55,72 \pm 2,02$ %) із тяжким перебігом захворювання (індекс SCORAD= від 40 і вище балів) із переважанням жінок у віковій групі від 31 року життя і вище. Необхідно зазначити, що гендерна характеристика пацієнтів відрізнялася між віковими групами. Таким чином, серед обстежених хворих на atopічний дерматит більшість характеризувалися середньо-тяжким та тяжким перебігом захворювання. Отриманий аналіз узгоджується із даними літератури, які свідчать, що серед хворих на atopічний дерматит у віці 18-74 роки клінічний перебіг захворювання був помірним або тяжким [57]. Однак, щодо гендерної характеристики хворих, то за даними літератури існують певні протиріччя. Так, за даними одних досліджень, atopічний дерматит частіше виникає у чоловіків [57]. Разом із тим, згідно інших досліджень, atopічний дерматит у віковій групі 18–74 роки більш ніж удвічі поширеніший серед жінок порівняно із чоловіками [155].

Проте, проведені інші дослідження невеликої клінічної популяції хворих на АД засвідчують, що захворювання частіше зустрічається серед чоловіків порівняно з жінками саме у віковій групі 75–99 років. Причина таких гендерних коливань до кінця незрозуміла. Однак, згідно проведених досліджень було висунуто припущення, що більш високі середні рівні естрадіолу у літніх чоловіків порівняно з літніми жінками можуть впливати на продукцію цитокінів, які призводять до переважання atopічного дерматиту, що спостерігається у літніх дорослих чоловіків [155].

Із анамнестичних даних обстежених нами хворих на АД з'ясовано, що 42,86 % пацієнтів мали обтяжений алергологічний анамнез, серед яких вагоме місце займала супутня алергічна патологія (алергічний риніт – у 11 (15,71 %) осіб, поєднання алергічного риніту чиконюктивіту – у 10 (14,29 %) осіб, а також

захворювання шлунково-кишкового тракту – у 13 (18,57 %) осіб. Наші результати дослідження узгоджуються із даними літератури, які стверджують, що пацієнти із atopічним дерматитом часто мають atopію, включаючи астму, алергічний риніт, екологічну та харчову алергію [97, 144].

Серед обстеженої нами групи хворих на АД клінічні прояви захворювання характеризувалися розповсюдженим характером ураження шкіри, а саме ліхеніфікованими бляшками на згинальних поверхнях, шиї, проявами дифузної ліхеніфікації на тулубі, ліхеніфікованими папулами, еритемо-сквамозними вогнищами, екскоріаціями, ксерозом тощо, що не відрізняється від опису локалізації та клінічних проявів atopічного дерматиту в осіб дорослого віку згідно даних літератури [44].

У ході дослідження пацієнти з АД додатково були розподілені за початком захворювання, тобто із початком у дитинстві чи підлітковому віці з рецидивом або продовженням АД у дорослому віці (31 особа ($44,28 \pm 6,31$ %)) та із первинним початком АД у дорослому віці (39 осіб ($55,71 \pm 5,31$ %)). На нашу думку, такий розподіл хворих є актуальним, оскільки доступні літературні джерела розглядають патофізіологію atopічного дерматиту дорослого віку та такого, який пов'язаний зі старінням. Розвивається гіпотеза патогенезу АД, яка включає вік як субфенотип, який сприяє різним механізмам розвитку захворювання та клінічній картині. Згідно даних досліджень, зміни шкірного бар'єру та імунної системи, які пов'язані із віком, ймовірно, сприяють розвитку atopічного дерматиту [39].

Патогенез АД є складним і багатофакторним [226]. Характерними ланками захворювання є порушення шкірного бар'єру та аномальна імунна відповідь Т – хелперів (Th2) на антигени та алергени навколишнього середовища, між якими існує активний взаємозв'язок, створюючи замкнене коло, яке, вірогідно, підтримує хронізацію хвороби [155].

Результати наших досліджень також узгоджуються із опублікованими даними літератури про сезонні тенденції atopічного дерматиту, а саме про переважання захворювання восени та взимку (25,72 %), хоча, більшість пацієнтів не відмічала сезонності виникнення чи загострень захворювання (57,14 %).

Аналіз хворих на atopічний дерматит залежно від місця їх проживання засвідчив, що захворювання було більш поширеним у міській місцевості ($60 \pm 4,76\%$), що може бути пов'язано зі способом життя чи характеристиками навколишнього середовища [30, 56].

Згідно аналізу клінічних проявів АД у більшості – 56 (80,0%) обстежених пацієнтів діагностовано ліхеноїдну форму захворювання, у невеликої кількості – 11 (15,7%) осіб були ознаки ексудативної форми у вигляді екзематозних проявів, в окремих пацієнтів – у 3 (4,3%) осіб констатовано прурігоподібну форму дерматозу. Практично у всіх хворих (у 65 осіб – 92,9%) патологічний процес на шкірі мав поширений характер, лише у 5 (7,1%) осіб – був обмеженим.

Зважаючи на переважання серед обстежених хворих на АД ліхеноїдної форми дерматозу та незначну для статичного аналізу кількість пацієнтів з іншими клінічними варіантами перебігу АД, для оцінки ступенем тяжкості АД, визначення лікувальної тактики та оцінки ефективності розробленої комплексної терапії захворювання ми використовували значення індексу SCORAD, який є об'єктивним критерієм тяжкості клінічних проявів АД (European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) та згідно Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children (2018) [234].

Залежно від індексу SCORAD нами були сформовані підгрупи обстежених хворих на АД. Першу підгрупу склали 13 хворих ($18,57 \pm 3,55\%$) із легким перебігом хвороби (індекс SCORAD до 20 балів), другу – 18 хворих ($25,71 \pm 2,75\%$) із середньотяжким перебігом АД (індекс SCORAD – до 20-40 балів) та третю підгрупу – 39 хворих ($55,72 \pm 2,02\%$) із тяжким перебігом захворювання (індекс SCORAD – від 40 і вище балів), середнє значення індексу SCORAD, Me [Q₁; Q₃] становило 57,4 [13,5; 79,8].

На теперішній час залишаються дискутабельними маркери активності, тяжкості перебігу atopічного дерматиту. В основі нашої роботи ми поклалися на аналіз сучасних маркерів алергічного запалення, оскільки роль IgE у патогенезі

атопічного дерматиту залишається суперечливою [33]. Хоча кількісний вміст загального IgE в сироватці крові збільшувався із наростанням ступеня тяжкості атопічного дерматиту, однак його рівень достовірно зменшувався із віком хворих (у віці 41 та більше років (OR= 5,72, 95 % CI [2.52 – 13.94]; $p<0,05$)). Крім того, із віком хворих було відмічено зменшення кількості extrinsic форми АД, натомість збільшувалася кількість осіб із intrinsic формою дерматозу (OR=2,32; 95 % CI: [1,45-3,46]; $p<0,001$).

Таким чином, із віком хворих втрачається значимість загального IgE та відповідно його важливість та доцільність визначення у вікових осіб із атопічним дерматитом. Саме тому, поряд із визначенням рівня загального IgE, у хворих на АД ми досліджували еозинофільний катіонний білок (ECP) та еозинофільний нейротоксин (EDN). Одержані нами результати досліджень відповідали літературним джерелам, згідно яких було виявлено, що середній рівень ECP та EDN у сироватці крові були достовірно підвищеними у хворих на атопічний дерматит у порівнянні зі здоровими особами [92].

Однак встановлено, що хоча й середній рівень ECP у сироватці крові достовірно збільшувався по мірі зростання тяжкості АД (OR=3,37, 95 % CI [1,03 – 8,07]; $p<0,05$), про що й свідчив прямий, статистично значущий кореляційний зв'язок із загальним індексом SCORAD, який посилювався по мірі наростання ступеня тяжкості захворювання, однак його рівень залежав від клініко-патогенетичної форми захворювання. Нами відмічено, що середній рівень ECP у сироватці крові достовірно був підвищеним у хворих із extrinsic формою АД та коливався у межах референтних значень у хворих із intrinsic формою АД. Отримані нами дані узгоджуються із попереднім дослідженням інших авторів, які пов'язують підвищення рівня ECP у сироватці крові хворих на хронічні захворювання шкіри із аномальною активністю та дегрануляцією еозинофілів [217]. Проте такі результати були найкраще описано науковими дослідженнями, які показали, що активація еозинофілів призводить до дегрануляції із позаклітинним вивільненням катіонних білків [148].

Наразі, підвищення вмісту EDN у сироватці крові хворих на АД не залежало від клініко-патогенетичної форми дерматозу у переважної більшості пацієнтів (OR=5,26, 95 % CI [3,13 – 7,41]; $p < 0,05$) із максимальною діагностичною цінністю та зі специфічністю 75 % незалежно від ступеня тяжкості захворювання.

Нами також виявлено достовірний середньої сили кореляційний зв'язок між значеннями EDN та ECP у сироватці крові хворих на АД ($r_{xy}=0,305$; $p=0.461$), що узгоджується із іншими дослідженнями [164].

Отже, одержані нами дані підтверджують діагностичну роль визначення у сироватці крові ECP та EDN при atopічному дерматиті та можуть слугувати маркерами алергічного запалення. Крім того, рівень EDN у сироватці крові може бути використаний не лише як клінічний біомаркер для оцінки тяжкості захворювання, але й для діагностики та й як прогностичний фактор у випадку АД.

Згідно даних літератури, вітамін D відіграє важливу роль у функції шкірного бар'єру, оскільки він модулює структурні білки рогового шару епідермісу, регулюючи глікоцераміди, необхідні для зволоження захисного ліпідного бар'єру [205]. Нами проведено аналіз статусу та рівня вітаміну D у хворих на atopічний дерматит, який засвідчив його зниження у всіх обстежених хворих із переважанням дефіциту у більшості пацієнтів ($68,57 \pm 2,31$ %). Необхідно зазначити, що оптимального рівня вітаміну D нами не було виявлено у жодному випадку серед обстежених хворих на АД. Одержані нами дані еквівалентні із повідомленням щодо забезпеченості вітаміном D дорослого населення Центральної Європи [176]. Так, як засвідчують науковці, навіть у літній час рівень вітаміну D у сироватці крові дорослих осіб варіював від 18 нг/мл в Україні до 29 нг/мл – у країнах Центральної Європи, із подальшим зниженням до 11 нг/мл у зимовий період часу.

У ході дослідження нами також виявлено гендерну відмінність середнього рівня вітаміну D у сироватці крові хворих на atopічний дерматит, а саме особи жіночої статі характеризувалися достовірно нижчими показниками незалежно від вікової групи, $p < 0.0147$. Водночас, у жінок віком 41 та більше років – хворих на АД був відмічений достовірно найнижчий рівень вітаміну D у сироватці крові ($10,92 \pm 2,34$, 95 % CI: 8,58 – 13,31 нг/мл). Наразі, у літературі мають місце

протиріччя щодо гендерної залежності вітаміну D у сироватці крові. Згідно досліджень науковців із Великої Британії жінки мали статистично вищі концентрації вітаміну D у сироватці крові, ніж чоловіки взимку, тоді як у чоловіків статистично вищі були значення влітку [177]. Однак, аналогічні дослідження в Естонії не виявили гендерних достовірних відмінностей рівня вітаміну D у сироватці крові [176].

У ході дослідження нами виявлено, що дефіцит вітаміну D переважав у хворих на АД із індексом SCORAD у 40 та більше балів $OR = 2,54$, 95 % CI: [1,08 – 7,31]; $p=0,021$ та характеризувався вірогідно низьким своїм рівнем (12,41 [95 % ДІ 11,39; 13,5] нг/мл). Різностямованість та взаємозалежність показників рівня вітаміну D в сироватці крові та індексом SCORAD переконливо проілюстровано наявністю вірогідного кореляційного зв'язку у хворих із тяжким перебігом atopічного дерматиту ($r_{xy} = -0,451$, $R^2 = 0,247$, $p < 0,01$). По мірі зростання тривалості atopічного дерматиту збільшувалася частка хворих із дефіцитом вітаміну D зі зниженням його середнього рівня. При тривалості захворювання 16 та більше років частка хворих із дефіцитом гідроксивітаміну D була найбільшою (83,30 %; $n=15$), ($\chi^2 = 6,530$; $p=0,006$). Крім того, нами було виявлено, що рівень вітаміну D у сироватці крові достовірно знижувався із віком хворих на АД ($OR=2,72$, 95 % CI: 10,13 – 18,98, $p=0,001$). Однак, нами не виявлено достовірної різниці щодо статусу вітаміну D та його рівня у сироватці крові пацієнтів залежно від клініко-патогенетичного варіанту atopічного дерматиту.

Згідно даних літератури, вітамін D може пригнічувати виробництво антитіл В-лімфоцитами та відповідно має здатність регулювати як вроджений, так і адаптивний імунітет. Порушення імунної функції та порушення шкірного бар'єру є важливими ланками у виникненні та подальшому перебігу atopічного дерматиту. Автори доводять, що вітамін D може відігравати захисну роль при АД шляхом регулювання вродженого та адаптивного імунітету організму. Більшість спостережень були проведені серед дитячого населення та засвідчили, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з виникненням АД та негативно корелює із тяжкістю дерматозу залежно від рівня вітаміну D. Науковцями доведено, що захворюваність

на АД значно збільшується серед осіб із дефіцитом вітаміну D [93]. Аналогічного висновку дійшли науковці, які у дослідженні корейського дорослого населення із АД виявили, що рівні вітаміну D були нижчими у хворих, ніж у здорових осіб [101]. Також продемонстровано в клінічному дослідженні кореляція між рівнем у сироватці крові пацієнтів вітаміну D та тяжкістю клінічних проявів та перебігу захворювання [76].

Порушення функції епідермального бар'єру, за даними літератури, є результатом поєднання екологічних, генетичних та епігенетичних факторів, однак це вивчено найкраще в контексті мутацій втрати функції у гені філагрину [44]. Разом із тим, інші генетичні варіанти також були виявлені, але із більш слабким зв'язком [85]. У нашому дослідженні проведено аналіз поліморфізму гена VDR rs1544410 серед обстежених хворих на АД. Виявлено, що носії генотипу A/A варіанту rs1544410 мали підвищений ризик дефіциту вітаміну D ($\chi^2=18,73$; $p<0,001$; OR=8,54; 95 % CI [2,5 – 26,05]). Носії генотипу G/A були пов'язані із ризиком розвитку недостатності вітаміну D (OR 2,07; 95 % CI 1,28 – 3,34; $p=0,014$) порівняно із обстеженими контрольної групи. Генотип G/G мав негативний зв'язок із atopічним дерматитом та дефіцитом вітаміну D (OR 0,78; 95 % CI 0,70-0,96; $p=0,017$). Отже, поліморфізм гена VDR rs1544410 може бути пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку atopічного дерматиту. Генотип A/A зустрічається з високою частотою у пацієнтів із atopічним дерматитом, ніж у здорових осіб контрольної групи (OR=1,371, 95% CI 0,196 -1,648, $p=0,341$).

Перші дослідження щодо асоціації між поліморфізмом гена VDR і АД були проведені у дітей. У популяційних дослідженнях щодо впливу поліморфізму гена VDR на АД, яке проведено серед дорослого населення арійської нації було виявлено, що алель VDR BsmI (rs1544410) G, алель ApaI (rs7975232) C і алель TaqI (rs731236) T були пов'язані з АД.

Наукові дослідження щодо зв'язку між поліморфізмом гена VDR і АД у дорослих також виявили, що поліморфізм VDR rs1544410 був предиктором підвищеного ризику розвитку цього захворювання шкіри [105].

За даним літератури, проведено дослідження щодо етнічної приналежності однонуклеотидного поліморфізму гену VDR SNP, які засвідчили значущі асоціації з алергічними захворюваннями для поліморфізму rs7975232 ApaI у європеїдній раси, для поліморфізму rs1544410 BsmI у азіатів та європеїдній раси та для поліморфізму rs731236 TaqI у представників кавказької раси. У сукупності наведений мета-аналіз довів, що поліморфізм гену VDR rs1544410 BsmI може сприяти до алергічних захворювань у певних популяціях.

Механізми розвитку АД досі залишаються дискусійним питанням. Одна із гіпотез полягає у тому, що під дією генетичних факторів, включаючи притаманну або специфічну імунну відповідь, пов'язані дефекти генів і фактори навколишнього середовища (алергени, травми, мікробне навантаження), викликають системне алергічне запалення, сприяють дефектам диференціювання ороговілих клітин, зрештою призводить до порушення функції шкірного бар'єру [104].

Отже, представлені результати наших досліджень свідчать про те, що мутації гена VDR впливають на рівень вітаміну D у сироватці крові та сприяють розвитку atopічного дерматиту.

Бактеріальна колонізація та повторна інфекція шкіри є важливим фактором, від якого залежить тяжкість перебігу atopічного дерматиту. Вважають, що антимікробний бар'єр відіграє вирішальну роль у патогенезі atopічного дерматиту. Антимікробні пептиди вважають швидкою реакцією першої лінії вродженої імунної системи до мікробних збудників. Разом із антимікробною дією антимікробні пептиди володіють імуномодельючим ефектом шляхом індукції клітинної міграції, проліферації та диференціації, покращення ангиогенезу [167].

Тому наступним кроком нашого дослідження було проведення аналізу рівня антимікробного пептиду кателіцидину (сAMP) у сироватці крові хворих на atopічний дерматит. Згідно з отриманими нами результатами дослідження, рівень антимікробного пептиду кателіцидину (сAMP) у сироватці крові хворих на atopічний дерматит був достовірно нижчим M_e 1,6 (0,9 - 2,5) нг/мл відносно показників осіб контрольної групи, $p < 0.001$. У ході дослідження було також встановлено, що у хворих на atopічний дерматит із тяжким перебігом

спостерігається переважання у 2,58 рази осіб зі зниженим рівнем кателіцидину (сAMP). Виявлено, що по мірі зростання тяжкості перебігу atopічного дерматиту, достовірно знижується рівень антимікробного пептиду кателіцидину, який при індексі SCORAD у 40 та більше балів був у 2,2 рази нижчим, ніж у хворих на середньотяжкий перебіг та у 7,8 разів нижчим, ніж при легкому перебігу захворювання, підтвердженням є різнонаправлений середньої сили кореляційний зв'язок ($r_{xy} = -0,62$; $p=0,001$) між рівнем кателіцидину та тяжким перебігом АД. Отримані нами результати узгоджуються із літературними даними щодо зниження рівня антимікробних пептидів при atopічному дерматиті [64, 163, 167].

Встановлено, що рівень Human сAMP характеризувався віковою та гендерною залежністю, а саме достовірно знижувався із віком хворих. Найнижчі значення кателіцидину мали хворі віком 41 та більше років (OR= 1,41, 95 % CI [0.9 – 1.82]; $p<0,05$). Жінки віком від 31 років мали достовірно нижчий рівень Human сAMP у порівнянні із показником чоловіків (OR= 1,13, 95 % CI [0,8 – 1,45]; $p<0,05$). Також було виявлено, що рівень Human сAMP залежить від клініко-патогенетичної форми atopічного дерматиту та у 5,3 разів був нижчим при АДі, ніж у хворих на АДе формою (OR= 3,56, 95 % CI [1,6 – 4,73]; $p<0,05$).

Тривалість atopічного дерматиту понад 1 рік також сприяла зниженню рівня Human сAMP у сироватці крові, що ймовірно може свідчити про епітеліальну дисфункцію шкіри у хворих.

Встановлено, що при статусі дефіциту вітаміну D у сироватці крові хворих на АД рівень кателіцидину був у 1,89 рази нижчим у порівнянні із рівнем при його недостатності. У хворих на atopічний дерматит наявний помірний прямий зв'язок між рівнем Human сAMP та вітаміном D у сироватці крові ($r_{xy}=0,536$, $p=0,0261$).

Отже, встановлений взаємозв'язок між рівнем вітаміну D та Human сAMP у сироватці крові, а також їх асоціацію із індексом SCORAD, може свідчити про підвищену чутливість шкіри та мати негативний вплив на запальний стан у хворих на atopічний дерматит [232].

Згідно літературних джерел, доведеним є факт, що ураження шкіри при АД, очевидно, пов'язане із судинними змінами, оскільки кровоносні судини

забезпечують шляхи транспортування імунних клітин. Під впливом медіаторів запалення та прозапальних цитокінів на мембрані ендотеліоцитів синтезуються молекули VCAM. Адгезивна форма ендотеліальної дисфункції обумовлена порушенням взаємодії лейкоцитів та ендотелія. VCAM-1 взаємодіючи відповідними лігандами лейкоцитів, забезпечують їх адгезію [32]. Крім того, наукові дослідження свідчать, що при багатьох хронічних захворюваннях шкіри, які пов'язані з ангіогенезом або хронічним запаленням, спостерігається індукція VEGF [70]. Наведено сучасне розуміння молекулярних механізмів, що лежать в основі ангіогенезу у хворих із хронічними запальними захворюваннями шкіри [188]. Наше дослідження узгоджується із науковими публікаціями та свідчить, що для атопічного дерматиту ключовою особливістю також є розвиток ендотеліальної дисфункції, а саме за рахунок підвищення рівня ендотеліальних вазоактивних факторів VEGF, VCAM-1 ($p < 0,01$), при цьому порушення ендотеліальної функції у хворих на атопічний дерматит корелює зі ступенем тяжкості та тривалістю захворювання ($p < 0,05$). Нами також встановлено гендерну та вікову залежність рівня VEGF у сироватці крові, а саме жінки у віці після 41 року мали вірогідне його підвищення, $p < 0,005$.

Наукові дослідження свідчать, що VEGF відіграє важливу роль при алергічних захворюваннях, включаючи хронічні захворювання шкіри та його рівень залежить від статусу вітаміну D у сироватці крові [172, 202, 247].

Нами також виявлено пряму кореляційну залежність між рівнем VEGF та маркерами алергічного запалення (ECP ($r_{xy} = 0,292$; $p = 0,02$)) та встановлений зворотній кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D у сироватці крові та показниками VEGF, VCAM-1 ($r_{xy} = - 0,456$; $p = 0,032$ та $r_{xy} = - 0,567$; $p = 0,03$ відповідно). Необхідно зазначити, що літературні джерела обґрунтовують можливість використання рівня VCAM-1 як маркера активності алергічного запалення при атопічному дерматиті [154, 203, 204].

За даними джерел літератури, хоча було досягнуто значного прогресу з визначення етіопатогенезу та розробки терапевтичної тактики щодо хронічних захворювань шкіри, проблема лікування атопічного дерматиту продовжує

залишатися актуальною. Лікування атопічного дерматиту нині рухається до реальної зміни парадигми, особливо для пацієнтів із тяжким перебігом захворювання. Фактично, поява біологічної терапії змінює лікування та перебіг тяжкої форми АД, надаючи пацієнтам варіант лікування, який є безпечнішим, ніж традиційна системна терапія, і має достовірні клінічні результати. Проте, по-перше, жоден із досягнень, які ми спостерігаємо сьогодні, не був би можливим без вивчення патогенетичних механізмів, які лежать в основі цього запального захворювання шкіри. По-друге, використання біологічної терапії атопічного дерматиту на сьогодні є малодоступним для країн із низьким рівнем фінансових ресурсів. Тому актуальним завданням є удосконалення схем стандартної терапії АД з урахуванням встановлених у пацієнтів патогенетичних механізмів розвитку дерматозу з метою досягнення контролю над тяжкістю захворювання.

На підставі одержаних нами результатів обстеження хворих на АД дорослого віку нами запропонована та апробована комплексна терапія атопічного дерматиту, яка передбачає додаткове призначення до стандартного лікування дерматозу лікарських препаратів: вітаміну D у дозі 1000 МО протягом 12 тижнів [137, 177] та лікарського препарату, діючою речовиною якого є *L-arginini hydrochloridum*, який має (згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу) антигіпоксичну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу дію, що дозволяє пригнічувати синтез протеїнів адгезії VCAM-1. Лікарський засіб застосовували по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-5 разів на добу.

Згідно даних літератури, вітамін D широко та ефективно використовується при лікуванні атопічного дерматиту у педіатричній практиці [122. 125].

У ході нашого дослідження було встановлено, що застосування хворим на АД основної групи розробленої комплексної терапії із додатковим призначенням на тлі стандартного лікування дерматозу лікарських препаратів: вітаміну D та лікарського препарату, діючою речовиною якого є *L-arginini hydrochloridum*, сприяє підвищенню сироваткового рівня гідроксихолекальциферола до його статусу недостатності, вірогідному підвищенню в сироватці крові в 2,6 рази кателіцидину антимікробного пептиду, достовірному зниженню в 1,4 рази фактору

росту ендотелію судин людини та в 2,1 рази рівня показника васкулярної молекули клітинної адгезії-1, що у пацієнтів порівняльної групи лише мало тенденцію до нормалізації. Водночас констатовано, що застосування хворим на АД основної групи розробленої комплексної терапії сприяє також прискоренню регресу клінічних проявів atopічного дерматиту на шкірі, що підтверджує зниження значення індексу SCORAD у таких пацієнтів в 1,7 рази. При цьому проведена оцінка ефективності використання комплексної терапії atopічного дерматиту свідчила про вірогідно швидшу редукцію клініко-параклінічних показників зі зниженням відносного ризику (RRR) прогресування індексу SCORAD у 0,54 рази при кількості хворих, що необхідно пролікувати для досягнення одного позитивного результату (NNT) 2,9. Встановлена ефективність терапевтичної відповіді при призначенні розробленого комплексного лікування при atopічному дерматиті є вищою у хворих із генотипом G/G, тоді як зниження її дії пов'язане із наявністю A/A генотипу.

Отже, згідно даних літератури та одержаних нами результатів дослідження на сучасному етапі важливим та необхідним є комплексний підхід до діагностики та лікування atopічного дерматиту з урахуванням статусу та рівня вітаміну D у сироватці крові, показників ендотеліальної дисфункції, маркерів алергічного запалення та генетично обумовлених факторів, що можуть впливати на тяжкість перебігу захворювання а застосування хворим на АД розробленої комплексної терапії із додатковим призначенням на тлі стандартного лікування дерматозу лікарських препаратів: вітаміну D та лікарського препарату, діючою речовиною якого є *L-arginini hydrochloridum*, сприяє не лише нормалізації досліджуваних лабораторних показників, але й достовірному підвищенню клінічних результатів лікування atopічного дерматиту у дорослого контингенту населення, що і було метою та завданням нашої наукової роботи

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування необхідності та запропоновано нове практичне вирішення актуального наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності діагностики та лікування хворих на atopічний дерматит на основі дослідження патогенетичних механізмів його розвитку шляхом визначення показників ендотеліальної дисфункції, маркерів алергічного запалення, антимікробного пептиду, вітаміну D, ролі однонуклеотидного поліморфізму гену VDR та розробки комплексного, патогенетично обґрунтованого лікування.

1. Встановлено, що у хворих на atopічний дерматит алергічне запалення проявляється підвищеним рівнем у сироватці крові еозинофільного катіонного білка та еозинофільного нейротоксину (відповідно: у 1,5 рази та у 1,6 рази частіше), ніж частота підвищеного загального IgE в сироватці крові, ($p < 0,05$). Доведено, що загальний рівень еозинофільного нейротоксину у сироватці крові не залежить від клініко-патогенетичної форми atopічного дерматиту на відміну від еозинофільного катіонного білка, який підвищується у хворих із *extrinsic* формою захворювання; при цьому визначено, що вираженість алергічного запалення за рахунок підвищення еозинофільного нейротоксину та еозинофільного катіонного білка у сироватці крові збільшується по мірі зростання тяжкості atopічного дерматиту ($p < 0,05$) та не має гендерної чи вікової залежності.

2. Визначено, що atopічний дерматит супроводжується дефіцитом вітаміну D у більшості хворих (68,57 %) із більш істотними змінами у пацієнтів із індексом SCORAD=40 балів та більше ($p = 0,021$), при цьому у жодного хворого на atopічний дерматит не було виявлено оптимального рівня вітаміну D у сироватці крові. Встановлено, що рівень вітаміну D у сироватці крові достовірно знижувався по мірі зростання тривалості atopічного дерматиту ($\chi^2 = 6,530$; $p = 0,006$), віку хворих ($p = 0,001$) та має гендерну залежність ($p < 0,0147$), однак, не виявлено достовірної різниці щодо статусу вітаміну D та його рівня у сироватці крові залежно від клініко-патогенетичного варіанту atopічного дерматиту.

3. Верифіковано, що у хворих на atopічний дерматит за наявності генотипу A/A варіанту rs1544410 існує підвищений ризик дефіциту вітаміну D ($\chi^2=18,73$; $p<0,001$) зі збільшенням вірогідності розвитку захворювання у 4,32 рази порівняно із генотипом G/G та у 3,24 рази порівняно із генотипом G/A.

4. Встановлено істотне зниження у хворих на atopічний дерматит рівня кателіцидину антимікробного пептиду, при цьому визначено, що серед хворих на atopічний дерматит із індексом SCORAD понад 40 балів частка осіб зі зниженим рівнем кателіцидину антимікробного пептиду у 2,58 рази більша порівняно із частотою таких осіб серед пацієнтів із індексом SCORAD=20-40 балів, а також виявлено достовірний кореляційний зв'язок між тяжкістю перебігу хвороби та рівнем кателіцидину антимікробного пептиду ($r_{xy} = -0,62$; $p=0,001$) і 25(OH)D у сироватці крові ($r_{xy}=0,536$, $p=0,0261$). Визначено, що рівень кателіцидину антимікробного пептиду характеризується віковою і гендерною залежністю зі зниженням рівня показника із віком та у хворих жіночої статі, $p<0,05$. Доведено, що рівень Human cAMP у 5,3 разів є нижчим при atopічному дерматиті intrinsic форму, ніж у хворих на atopічний дерматит extrinsic форму ($p<0,05$).

5. Визначено, що atopічний дерматит супроводжується підвищенням рівня ендотеліальних вазоактивних факторів VEGF та VCAM-1 ($p<0,01$), які корелюють зі ступенем тяжкості захворювання ($r_{xy} = 0,256 - 0,621$, $p<0,01$), а VEGF із маркерами алергічного запалення – ECP ($r_{xy} = 0,292$, $p=0,02$), EDN ($r_{xy} = 0,356$, $p<0,01$) та вітаміном D ($r_{xy}= -0,456 - 0,567$, $p<0,05$). Встановлено, що рівень VEGF у сироватці крові асоціює із тривалістю дерматозу ($p<0,05$) та має гендерну та вікову залежність із достовірним підвищенням у осіб жіночої статі після 41 року життя, $p<0,005$.

6. Доведено, що розроблена удосконалена комплексна терапія atopічного дерматиту з урахуванням встановлених у пацієнтів дефіциту вітаміну D, низького рівня кателіцидину антимікробного пептиду та підвищеного рівня ендотеліальних вазоактивних факторів VEGF, VCAM-1, яка базується на призначенні на тлі базового лікування дерматозу лікарського препарату вітаміну D та лікарського препарату, діючою речовиною якого є L-arginini hydrochloridum, сприяє

нормалізації сироваткового рівня гідроксиколекальциферола, вірогідному підвищенню в 2,6 рази вмісту в сироватці крові кателіцидину антимікробного пептиду, достовірному зниженню в 1,4 рази фактору росту ендотелію судин людини та в 2,1 рази – показника васкулярної молекули клітинної адгезії-1, а також достовірно покращує клінічні результати лікування atopічного дерматиту, що підтверджується зниженням значення індексу SCORAD у таких пацієнтів у 1,7 рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою комплексної оцінки алергологічного запалення у хворих на atopічний дерматит доцільно визначати вміст у сироватці крові еозинофільного катіонного білку, еозинофільного нейротоксину в сироватці крові.

2. У хворих на atopічний дерматит зі значенням індексу SCORAD 20 та вище балів доцільно проводити оцінку статусу та вмісту у сироватці крові вітаміну D, фактору росту ендотелію судин людини та васкулярної молекули клітинної адгезії-1 у сироватці крові.

3. Для підвищення ефективності лікування atopічного дерматиту рекомендовано використання у комплексному лікуванні лікарських препаратів: вітаміну D по 1000 МО протягом 3 місяців та препарату, діючою речовиною якого є L-arginini hydrochloridum (по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-5 разів на добу протягом 8-15 днів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Александрук, О.Д. (2019). Патогенетичні особливості atopічного дерматиту в дорослих. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, 2, 31-34
2. Деркач, Н. В. (2018). Клінічні критерії стратифікації екзогенного (Ige-залежного) та ендогенного (IGE-незалежного) atopічного дерматиту у дорослих. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, Т. 18 (1 (61), 29–34.
3. Ашаніна, І.В., Прокоф'єва, Н.Б., Совірда, О.С. (2016). Особливості вибору топічної терапії atopічного дерматиту на сучасному етапі. *Інтегративна антропология*, 1(27), 28 – 30.
4. Гарібех Е. Атопічний дерматит: діагностичні можливості. «Актуальні питання сучасної медицини (присвячена 215 -річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна)»: тези доповідей. Харків, 26 – 27 березня, 2020. С.73 – 74.
5. Гарібех Е. Атопічний дерматит: сучасний стан проблеми. «Медицина ХХІ сторіччя»: матеріали 83-го всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених (з міжнародною участю). Лиман, 18 – 19 листопада, 2021. С.154 – 155.
6. Гарібех Е. (2022). Поліморфізм гена VDR (Bsml) у хворих на atopічний дерматит. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, 3 – 4 (86 – 87), 5-11.
7. Гарібех Е. Поліморфізм гена VDR при atopічному дерматиті. «Актуальні питання сучасної медицини»: тези доповідей. Харків, 22 – 23 квітня, 2021. С. 44 – 45.
8. Гарібех Е. (2022). Поліморфізм гена VDR (Bsml) у хворих на atopічний дерматит. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, 3 – 4 (86 – 87), 5 – 11.
9. Гарібех Е. Фактори ризику розвитку atopічного дерматиту у дорослих. «Перший крок в науку – 2021»: матеріали ХVІІІ наукової конференції студентів та молодих вчених. Вінниця, 15 – 17 квітня, 2021. С. 518 – 519.

10. Гарібех Е., Бондар С.А. Використання вітаміну D при лікуванні atopічного дерматиту. «An overview of modern scientific research in various fields of science»: abstracts of I International Scientific and Practical Conference, Amsterdam, Netherlands, 17 – 19 October, 2022. P. 100 – 102.
11. Гарібех Е., Бондар С.А. Ефективність комплексної терапії atopічного дерматиту. «Modern and Global Methods of the Development of Scientific Thought»: proceedings of the V International Scientific and Practical Conference, Florence, Italy, 25 – 28 October, 2022. P. 302 – 304.
12. Гарібех Е., Бондар С.А. Значення антимікробних пептидів при atopічному дерматиті. «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину: матеріали XI Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології. Вінниця, 12 – 13 листопада, 2021. С.129 – 131.
13. Гарібех Е., Бондар С.А. Маркери алергічного запалення при atopічному дерматиті. «Theoretical and Scientific Bases of Development of Scientific Thought»: abstracts of V International Scientific and Practical Conference, Rome, Italy, 16 – 19 February, 2021. P. 305 – 306.
14. Гарібех Е., Бондар С.А., Токарчук Н.І., Вижга Ю.В. (2022). Особливості забезпеченості вітаміном D хворих на atopічний дерматит. Медичні Перспективи, Т. XXVII (3), 108 – 114. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.265954>
15. Гарібех Е., Бондар С.А., Токарчук Н.І., Вижга Ю.В. Роль вітаміну D при atopічному дерматиті. «The World of Science and Innovation»: abstracts of VI International Scientific and Practical Conference, London, United Kingdom, 14 – 16 January, 2021. P. 463 – 464.
16. Катеренчук, І. Р. (2017). Корекція ендотеліальної дисфункції як важлива складова зменшення кардіоваскулярного ризику: протекторні властивості аргініну. *Практикуючий лікар*, (4), 21-26.
17. Мурзіна, Е.О., Россоха, З.І. (2020). Поліморфні варіанти гена VDR у дітей з псоріазом. *Дерматологія та Венерологія*, 3(89). С. 8 – 15. <https://doi.org/10.33743/2308-1066-2020-3-8-15>

18. Паньків, В.І., Поворознюк, В.В., Паньків, І.В., Бойко, В.І., Глуховська, С.В. (2019). Стан забезпечення вітаміном D населення Західного регіону України. *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 15(3).
<http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.15.3.2019.172115>
19. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 04 липня 2016 року № 670 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Атопічний дерматит».
20. Ткач, С.М., Паньків, В.І., Паньків, І.В. (2022). Сучасні погляди на метаболізм та біологічні ефекти вітаміну D. *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 18(2), 109 – 117. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.2.2022.1156>
21. Саріан, О.І. (2013). Дисфункція судинного ендотелію у хворих на звичайний псоріаз. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*, 1 (4), 71 – 77.
22. Acharya, K.R., & Ackerman, S.J. (2014). Eosinophil granule proteins: form and function. *Journal fo Biological Chemistry*, 289(25), 17406-17415.
<https://doi.org/10.1074/jbc.R113.546218>
23. Agnello, L., Scazzone, C., Sasso, B.L., Bellia, C., Bivona G., Realmuto, S., Brighina, F., Schillaci, R., Ragonese, P., Salemi, G., & CiaccioM. (2017). VDBP, CYP27B1, and 25-Hydroxyvitamin D gene polymorphism analyses in a group of sicilian multiple sclerosis patients. *Biochemical Genetics*, 55(2), 183-192.
<https://doi.org/10.1007/s10528-016-9783-4>
24. Albenali, L.H., Danby, S., Moustafa, M., Brown, K., Chittock, J., Shackley, F., & Cork, M.J. (2016). Vitamin D and antimicrobial peptide levels in patients with atopic dermatitis and atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum: A pilot study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(6), 1715–1719.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.039>
25. Alia, E., & Kerr, P.E (2021). Vitamin D: skin, sunshine, and beyond. *Clinics in Dermatology*, 39(5), 840– 846. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.05.025>
26. Amber, K.T., Chernyavsky, A., Agnoletti, A.F., Cozzani, E., & Grando, S.A. (2018). Mechanisms of pathogenic effects of eosinophil cationic protein and eosinophil-derived

- neurotoxin on human keratinocytes. *Experimental Dermatology*, 27(12), 1322-1327. <https://doi.org/10.1111/exd.13782>
27. Amestejani, M., Salehi, B.S., Vasigh, M., Sobhkhiz, A., Karami, M., Alinia, H., Kamrava, S.K., Shamspour, N., Ghalehbaghi, B., & Behzadi, A.H. (2012). Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *Journal of Drugs in Dermatology*, 11(3), 327–330.
28. Amgarth-Duff, I., Hosie, A., Caplan, G., & Agar, M. (2020). Toward best practice methods for delirium biomarker studies: an international modified Delphi study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 35(7), 737–748. <https://doi.org/10.1002/gps.5292>
29. Amon, U., Baier, L., Yaguboglu, R., Ennis, M., Holick, M.F., & Amon, J. (2018). Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with skin diseases including psoriasis, infections, and atopic dermatitis. *Dermato-Endocrinology*, 10(1), e1442159. <https://doi.org/10.1080/19381980.2018.1442159>
30. Andersen, L., Nyeland, M.E., & Nyberg, F. (2020). Increasing severity of atopic dermatitis is associated with a negative impact on work productivity among adults with atopic dermatitis in France, Germany, the U.K. and the U.S.A. *The British Journal of Dermatology*, 182 (4), 1007–1016. <https://doi.org/10.1111/bjd.18296>
31. Andersen, R.M., Thyssen, J.P., & Maibach, H.I. (2016). Qualitative vs quantitative atopic dermatitis criteria – in historical and present perspectives. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*, 30 (4), 604–618. <https://doi.org/10.1111/jdv.13442>
32. Bae, O.N., Ahn, S., Jin, S.H., Hong, S.H., Lee, J., Kim, E.S., Jeong, T.C., Chun, Y.J., Lee, A.y., & Noh, M. (2015). Chemical allergens stimulate human epidermal keratinocytes to produce lymphangiogenic vascular endothelial growth factor. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 283(2), 147-155. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.01.008>
33. Bakker, D. S., Nierkens, S., Knol, E. F., Giovannone, B., Delemarre, E. M., van der Schaft, J., van Wijk, F., de Bruin-Weller, M. S., Drylewicz, J., & Thijs, J. L. (2021). Confirmation of Multiple Endotypes in Atopic Dermatitis Based on Serum Biomarkers.

- The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147, (1), 189–198.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.062>
34. Bantz, S.K., Zhu, Z., & Zheng, T. (2014). The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Journal of Clinical & Cellular Immunology*, 5, 202 – 215. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000202>
35. Barbarot, S., Auziere, S., Gadkari, A., Girolomoni, G., Puig, L., Simpson, E. L., Margolis, D.J., de Bruin-Weller, M., & Eckert, L. (2018). Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy*, 73, 1284–1293. <https://doi.org/10.1111/all.13401>
36. Bergqvist, C., & Ezzedine, K. (2019). Vitamin D and the skin: what should a dermatologist know? *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, 154(6), 669-80. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.19.06433-2>
37. Bieber T. (2010). Atopic dermatitis. *Annals of Dermatology*, 22(2), 125–137. <https://doi.org/10.5021/ad.2010.22.2.125>
38. Bieber T. (2012). Atopic dermatitis. *The New England Journal of Medicine*, 358(14), 1483–1494. <https://doi.org/10.1056/NEJMra074081>
39. Bieber, T., D’Erme, A.M., Akdis, C.A., Claudia Traidl-Hoffmann, C., Lauener, R., Schäppi, G., & Schmid-Grendelmeier, P. (2017). Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139, (4), 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.008>
40. Bikle, D.D. (2011). Vitamin D metabolism and function in the skin. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 347(1-2), 80–89. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.017>
41. Bikle, D.D. (2012). Vitamin D and the skin: physiology and pathophysiology. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 13, 3–19. <https://doi.org/10.1007/s11154-011-9194-0>
42. Bikle, D.D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry and Biology*, 21(3), 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>

43. Bishop, E.L., Ismailova, A., Dimeloe, S., Hewison, M., & White, J.H. (2021). Vitamin D and Immune Regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory. *JBMR Plus*, 15(5), e10405. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10405>
44. Bonamonte, D., Filoni, A., Vestita, M., Romita, P., Foti, C., & Angelini, G. (2019). The Role of the Environmental Risk Factors in the Pathogenesis and Clinical Outcome of Atopic Dermatitis. *BioMed Research International*, 2019, ID 2450605. <https://doi.org/10.1155/2019/2450605>
45. Bondar S.A., & Garibex E. (2022). Characteristics of endothelial dysfunction in patients with atopic dermatitis. *Науковий Вісник Ужгородського національного університету. Серія Медицина*, 2 (66), 46-49. <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66>
46. Bondar S.A., Tokarchuk N.I., Garibex E., Vyzhga Y.V., & Tokarchuk V.T. (2021) The value of eosinophilic cationic protein in atopic dermatitis. *European Journal of Pediatric Dermatology*, 31(2), 91 – 94. <https://doi.org/10.26326/2281-9649.31.2.2235>
47. Bondar S.A., Tokarchuk N.I., Garibex E., Vyzhga Y.V., & Tokarchuk V.T. (2021). The value of eosinophilic cationic protein in atopic dermatitis: a research study. *Wounds UK*, 17(2), 46 – 50.
48. Bondar S.A., Tokarchuk N.I., Garibex E., Vyzhga Y.V., & Tokarchuk V.T. (2021) The value of eosinophilic cationic protein in atopic dermatitis. (2021). *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 31(3), 436 – 440.
49. Bondar S.A., Tokarchuk N.I., Garibex E., & Vyzhga Y.V. The Value of single-nucleotide polymorphism BSMI VDR Gene in patients with atopic dermatitis. «Integracion De Las Ciencias Fundamentales Y Aplicadas en el Paradigma de la Sociedad Post – Industrial»: con actas de la conferencia internacional cientifica y practica. Barcelona, Espana, 24 de Abril, 2020. P. 48 – 50.
50. Bondar S.A., Tokarchuk N.I., Garibex E., & Vyzhga Y.V. The Value of vitamin D in Atopic Dermatitis. «Modern Science: Problems and Innovations»: abstracts of II International Scientific and practical conference, Stockholm, 3 – 5 May, 2020. P. 123 – 126.

51. Borzutzky, A., & Camargo, C.A. (2013). Role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. *Expert Review of Clinical Immunology*, *9*(8), 751–760. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2013.816493>
52. Bossi, F., Frossi, B., Radillo, O., Cugno, M., Tedeschi, A., Asero, R., Tedesco, F., & Pucillo, C. (2011). Mast cells are critically involved in serummediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *66*(12), 1538–1545. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02704.x>
53. Bouillon, R., Marcocci, C., Carmeliet, G., Bikle, D., White, J.H., Dawson-Hughes, B., Lips, P., Munns, C.F., Lazaretti-Castro, M., Giustina, A., & Bilezikian J. (2018). Skeletal and Extraskkeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocrine Reviews*, *40*(4), 1109–1151. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>
54. Cabanillas, B., Brehler, A.-C., & Novak, N. (2017). Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, *17*, (4), 309–315. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000376>
55. Camargo, C.A., Ganmaa, D., Sidbury, R., Erdenedelger, K., Radnaakhand, N., & Khandsuren, B. (2014). Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *The Journals of Allergy and Clinical Immunology*, *134*(4), 831–835. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.002>
56. Celakovska, J., & Bukac, J. (2014). Analysis of food allergy in atopic dermatitis patients - association with concomitant allergic diseases. *Indian Journal Dermatology*, *59*(5), 445-450. <https://doi.org/10.1080/09540105.2014.914470>
57. Chan, L.N., Alexa Magyari, A., Ye, M., Al-Alusi N.A., Langan, S.M., Margolis, D., Charles E. McCulloch, C.E., & Abuabara K. (2021). The epidemiology of atopic dermatitis in older adults: A population-based study in the United Kingdom. *PLoS One*, *16*(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258219>
58. Chello, C., Carnicelli, G., Sernicola, A., Gagliostro, N., Giovanni Paolino, G., Di Fraia, M., Valentina Faina, V., Rovena Muharremi, R., & Teresa Grieco, T. (2020). Atopic dermatitis in the elderly Caucasian population: diagnostic clinical criteria and review of

- the literature. *International Journal of Dermatology*, 59, (6), 716–721. <https://doi.org/10.1111/ijd.14891>
59. Chen, L., Lin, S.H., Amin, S., Overbergh, L., Maggiolino, G., & Chan, L.S. (2010). VCAM-1 blockade delays disease onset, reduces disease severity and inflammatory cells in an atopic dermatitis model. *Immunology and Cell Biology*, 88(3), 334 – 342. <https://doi.org/10.1038/icb.2009.107>
60. Cheng, H.M., Kim, S., Park, G.H., Chang, S.E., Bang, S., Won, C.H., Lee, M.W., Choi, J.H., & Moon, K.C. (2014). Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(4), 1048–1055. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.055>
61. Cheon, B.R., Shin, J.E., Kim, Y.J., Shim, J.W., Kim, D.S., Jung, H.L., Park, M.S., & Shim, J.Y. (2015). Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and interleukin-31 levels, and the severity of atopic dermatitis in children. *Korean Journals of Pediatrics*, 58(3), 96–101. <https://doi.org/10.3345/kjp.2015.58.3.96>
62. Cheung, K., Powers, E.M., McKillip, J., & Powers, J. G. (2021). Effect of statin use on incidence of eczema and atopic dermatitis: a retrospective cohort study. *Journal American Academy of Dermatology*, 84, (2), 534 – 535. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.015>
63. Chu, H., Shin, J.U., Park, C.O., Lee, H., Lee, J., & Lee, K.H. (2017). Clinical diversity of atopic dermatitis: a review of 5,000 patients at a Single Institute. *Allergy Asthma and Immunology Research*, 9(2), 158-168. <https://doi.org/10.4168/aaair.2017.9.2.158>
64. Clausen, M.-L., Slotved, H.-C., Krogfelt, K.A., & Agner T. (2018). Measurements of AMPs in stratum corneum of atopic dermatitis and healthy skin—tape stripping technique. *Scientific Reports*, 8(1), 1666-1678. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20204-8>
65. Czarnowicki, T., He, H., Krueger, J. G., & Guttman-Yassky, E. (2019). Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143, (1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.032>

66. Dai, X., Sayama, K., Tohyama, M., Shirakata, Y., Hanakawa, Y., Tokumaru, S., Yang, L., Hirakawa, S., & Hashimoto, K. (2015). PPAR γ mediates innate immunity by regulating the 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ induced hBD-3 and cathelicidin in human keratinocytes. *Journal of Dermatological Science*, *60*(3), 179–186. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2010.09.008>
67. D’Auria, E., Banderali, G., Barberi, S., Gualandri, L., Pietra, B., Riva, E., & Cerri, A. (2016). Atopic dermatitis: Recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, *34*(2), 98–108. <https://doi.org/10.12932/AP0732.34.2.2016>
68. De Haes, P., Garmyn, M., Carmeliet, G., Degreef, H., Vantieghem, K., Bouillon, R., & Segaert, S. (2004). Molecular pathways involved in the anti-apoptotic effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in primary human keratinocytes. *Journal of Cell Biochemistry*, *93*(5), 951–967. <https://doi.org/10.1002/jcb.20227>
69. Deleanu, D., & Nedelea, I. (2019). Biological therapies for atopic dermatitis: An update (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, *17*(2), 1061-1067. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6989>
70. Detoraki, A., Staiano, R.I., Granata, F., Giannattasio, G., Prevete, N., de Paulis, A., Ribatti, D., Genovese, A., Triggiani, M., & Marone, G. (2017). Vascular endothelial growth factors synthesized by human lung mast cells exert angiogenic effects. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *123*(5), 1142–1149. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.01.044>
71. Di Filippo, P., Scaparrotta, A., Rapino, D., Cingolani, A., Attanasi, M., Petrosino, M.I., Chuang, K., Di Pillo, S., & Chiarelli, F. (2015). Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. *International Archives of Allergy and Immunology*, *166*(2), 91–96. <https://doi.org/10.1159/000371350>
72. Dimitrov, V., & White, J.H. (2016). Species-specific regulation of innate immunity by vitamin D signaling. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *164*, 246–253. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.09.016>

73. Drucker, A.M., Qureshi, A.A., Dummer, T.J.B., Parker, L., Li, W.Q. (2017). Atopic dermatitis and risk of hypertension, type 2 diabetes, myocardial infarction and stroke in a cross-sectional analysis from the Canadian Partnership for Tomorrow Project. *BJD, British Journal of Dermatology*, 177(4), 1043-1051. <https://doi.org/10.1111/bjd.15727>
74. Eichenfield, L.F., Ahluwalia, J., Waldman, A., Borok, J., Udkoff, J., & Boguniewicz, M. (2017). Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(4S), 49-57. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.009>
75. Eichenfield, L.F., Tom, W.L., Chamlin, S.L., Feldman, S.R., Hanifin, J.M., Eric L Simpson, E.L., Timothy G Berger, T.G., James N Bergman, J.N., David E Cohen, D.E., Kevin D Cooper, K.D., Kelly M Cordoro, K.M., Dawn M Davis D.M., Krol A., & Margolis, D.J. (2017). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal American Academy of Dermatology*, 70(2), 338–351. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.010>
76. El Taieb, M.A., Fayed, H.M., Aly, S.S., & Ibrahim, A.K. (2013). Assessment of serum 25-hydroxyvitamin D levels in children with atopic dermatitis: correlation with SCORAD index. *Dermatitis*, 24(6), 296–301. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000010>
77. Elias, P.M. (2018). Primary role of barrier dysfunction in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*, 27(8), 847–851. <https://doi.org/10.1111/exd.13693>
78. European Dermatology Forum. (2018). EDF – Guidelines for treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) Part I. 117p. <https://turkderm.org.tr/turkdermData/Uploads/files/EDF-guideline-Atopic-Eczema-update%202018.pdf>
79. Esaki, H., Czarnowicki, T., Gonzalez, J., Oliva, M., Talasila, S., Haugh, I., Rodriguez, G., Becker, L., Krueger, J.G., Guttman-Yassky, E., & Paller, A.S. (2016). Accelerated T-Cell Activation and Differentiation of Polar Subsets Characterizes Early Atopic

- Dermatitis Development. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(5), 1473–1477. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.052>
80. Eyerich, K., & Eyerich, S. (2018). Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32(5), 692–703. <https://doi.org/10.1111/jdv.14673>
81. Fatani, M.F., Al Sheikh, A.A., Alajlan, M.A., Alharithy, R.S., Binamer, Y., Albarakati, R.J., Alenzi, K.A., Khardaly, A. M., Alomari, B.A., Almudaiheem, H.Y., Al-Jedai, A., & Eshmawi, M.T. (2022). National Saudi Consensus Statement on the Management of Atopic Dermatitis (2021). *Dermatology and Therapy*, 12(7), 1551–1575. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00762-6>
82. Furue, M., Chiba, T., Tsuji, G., Ulzii, D., Kido-Nakahara, M., Nakahara, T., & Kadono, T. (2017). Atopic dermatitis: Immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergology International*, 66(3), 398–403. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.12.002>
83. Gallo, R.L., & Hooper, L.V. (2012). Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nature Reviews Immunology*, 12(7), 503–516. <https://doi.org/10.1038/nri3228>
84. Garaibeh E. Role of vitamin D in atopic dermatitis. «Перший крок в науку – 2020»: матеріали XVII наукової конференції студентів та молодих вчених. Вінниця, 8 – 10 квітня, 2020. С. 477.
85. Garbo – Armengot, M., Hernández-Martín, A., & Torrelo, A. (2015). The Role of Filaggrin in the Skin Barrier and Disease Development Filagrina: papel en la barrera cutánea y en el desarrollo de patología. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 106(2), 86-95. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2014.12.007>
86. Genovese, A., Detoraki, A., Granata, F., Galdiero, M.R., Spadaro, G., & Marone, G. (2012). Angiogenesis, lymphangiogenesis and atopic dermatitis. *Chemical Immunology and Allergy*, 96, 50–60. <https://doi.org/10.1159/000331883>
87. Germain, N., Augustin, M., Francois, C., Bogoeva, N., Toumi, T., & Sommeret R. (2021). Stigma in visible skin diseases – a literature review and development of a conceptual model. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 35(7), 1493–1504. <https://doi.org/10.1111/jdv.17110>

88. Gilaberte, Y., Sanmartin, R., Aspiroz, C., Hernandez-Martin, A., Benito, D., Sanz-Puertolas, P., Alonso, M., Torrelo, A., & Torres, C. (2015). Correlation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Virulence Genes of *Staphylococcus aureus* Isolates Colonizing Children with Atopic Dermatitis. *Pediatric Dermatology*, *32*(4), 506–513. <https://doi.org/10.1111/pde.12436>
89. Girolomoni, G., de Bruin-Weller, M., Aoki, V., Kabashima, K., Deleuran, M., Puig, L., Bansal, A., & Rossi, A.B. (2021). Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Therapeutic Advances Chronic Disease*, *12*, 1–20. <https://doi.org/10.1177/20406223211002979>
90. Gois, P.H.F., Ferreira, D., Olenski, S., & Seguro, A.C. (2017). Vitamin D and Infectious Diseases: Simple Bystander or Contributing Factor? *Nutrients*, *9*(7), 651–667. <https://doi.org/10.3390/nu9070651>
91. Gomulka, K., Liebhart, J., Jaskula, E., Lange, A., & Medrala, W. (2019). The-2549-2567 del18 Polymorphism in VEGF and Irreversible Bronchoconstriction in Asthmatics. *Journal of Investigation Allergology and Clinical Immunology*, *29*(6), 431–435. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0369>
92. Gomulka, K., & Mędrala, W. (2022). Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor, Platelet Activating Factor and Eosinophil-Derived Neurotoxin in Chronic Spontaneous Urticaria—A Pilot Study in Adult Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(17), 9631–9642. <https://doi.org/10.3390/ijms23179631>
93. Gorman, S., Geldenhuys, S., Judge, M., Weeden, C.E., Waithman, J., & Hart, P.H. (2016). Dietary vitamin D increases percentages and function of regulatory T cells in the skin-draining lymph nodes and suppresses dermal inflammation. *Journal of Immunology Research*, *2016*, 1426503–1426516. <https://doi.org/10.1155/2016/1426503>
94. Grad, R. (2004). Cod and the Consumptive: A Brief History of Cod-Liver Oil in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Pharmacy in History*, *46*(3), 106–120. <https://doi.org/10.1007/BF02676932>
95. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT., Lebwohl, M.G., Gladman, D.D., Wu, J.J., Mehta, N.N., Finlay, A.Y., & Gottlieb, A. B. (2016). Psoriasis. *Nature Reviews Disease Primers*, *24*(2), 16082–16095. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.82>

96. Guy, R.A. (1923). The history of cod liver oil as a remedy. *Am. Journal of Diseases of Children*, 26(2), 112–116. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1923.04120140011002>
97. Ha DL, Park GH, Kim HS, Ko, H.C., Kim, M.B., Lim, K.M., & Byung-Soo Kim, B.S. (2020). Clinical and laboratory differences between early-onset and late-onset adult atopic dermatitis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 24(4), 360–366. <https://doi.org/10.1177/1203475420921385>
98. Hallau, J., Hamann, L., Schumann, R.R., Worm, M., & Heine, G. (2016). A promoter polymorphism of the vitamin D metabolism gene Cyp24a1 is associated with severe atopic dermatitis in adults. *Acta Dermato-Venereologia*, 96(2), 169–172. <https://doi.org/10.2340/00015555-2226>
99. Hanifin, J.M., & Rajka, G. (1980). Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovener (Stockholm)*, 92, 44–47.
100. Hartmann, B., Heine, G., Babina, M., Steinmeyer, A., Zugel, U., Radbruch, A., & Worm, M. (2014). Targeting the vitamin D receptor inhibits the B cell-dependent allergic immune response. *Allergy European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 66(4), 540–548. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02513.x>
101. Hata, T.R., Audish, D., Kotol, P., Coda, A., Kabigting, F., Miller, J., Alexandrescu, D., Boguniewicz, M., Taylor, P., Aertker, L., Kesler, K., Hanifin, J.M., Leung, D.Y.M., & Galloet R.L. (2014). A randomized controlled double-blind investigation of the Effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28(6), 781–789. <https://doi.org/10.1111/jdv.12176>
102. Hattangdi-Haridas, S.R., Lanham-New, S.A., Wong, W.H.S., Kung Ho, M.H., & Darling, A.L. (2019). Vitamin D Deficiency and Effects of Vitamin D Supplementation on Disease Severity in Patients with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis in Adults and Children. *Nutrients*, 11(8), 1854-1869. <https://doi.org/10.3390/nu11081854>
103. Hawerkamp, H.C., Fahy, C.M.R., Fallon, P.G., & Schwartz, C. (2022). Break on through: The role of innate immunity and barrier defence in atopic dermatitis and psoriasis. *Skin Health and Disease*, 2(2), 99-112. <https://doi.org/10.1002/ski2.99>

104. Heilborn, J.D., Weber, G., Gronberg, A., Dieterich, C., & Stahle, M. (2014). Topical treatment with the vitamin D analogue calcipotriol enhances the upregulation of the antimicrobial protein hCAP18/LL-37 during wounding in human skin in vivo. *Experimental Dermatology*, *19*(4), 332–338.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00997.x>
105. Heine, G., Hoefler, N., Franke, A., Nothling, U., Schumann, R.R., Hamann, L., & Worm, M. (2013). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults. *BJD British Journal of Dermatology*, *168*(4), 855–858.
<https://doi.org/10.1111/bjd.12077>
106. Heinzl, S., Marchingo, J.M., Horton, M.B., & Hodgkin, P.D. (2018). The regulation of lymphocyte activation and proliferation. *Current Opinion in Immunology*, *51*, 32–38.
<https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.01.002>
107. Henry, H.L. (2011). Regulation of vitamin D metabolism. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, *25*(4), 531–541.
<https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.003>
108. Hijnen, D.J. (2020). Shifting paradigms in the immunology of atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *145*(5), 1360–1362.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.030>
109. Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., Murad, M.H., & Weaver, C.M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *96*(7), 1911–1930.
<https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
110. Hong, S.P., Oh, Y., Jung, M., Lee, S., Jeon, H., Cho, M.Y., Lee, S.H., & Choi, E.H. (2010). Topical calcitriol restores the impairment of epidermal permeability and antimicrobial barriers induced by corticosteroids. *BJD British Journal of Dermatology*, *162*(6), 1251–1260. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09760.x>
111. Hu, Y., Liu, S., Liu P., Mu, Z., & Zhang, J. (2020). Clinical relevance of eosinophils, basophils, serum total IgE level, allergen-specific IgE, and clinical features in atopic

- dermatitis. *JCLA Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(6), e23214. <https://doi.org/10.1002/jcla.23214>
112. Huang, C.M., Lara-Corrales, I., & Pope, E. (2018). Effects of Vitamin D levels and supplementation on atopic dermatitis: A systematic review. *Pediatric Dermatology*, 35(6), 754–760. <https://doi.org/10.1111/pde.13639>
113. Javanbakht, M., Keshavarz, S., Djalali, M., Siassi, F., Eshraghian, M., Firooz, A., Seirafi, H., Ehsani, A., Chamari, M., & Mirshafiey, A. (2011). Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment*, 22(3), 144–150. <https://doi.org/10.3109/09546630903578566>
114. Kanda, N., Hau, C.S., Tada, Y., Sato, S., & Watanabe, S. (2012). Decreased serum LL-37 and vitamin D3 levels in atopic dermatitis: relationship between IL-31 and oncostatin M. *Allergy, European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 67(6), 804–812. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02824.x>
115. Kang, J.W., Kim, J.H., Kim, H.J., Lee, J.G., Yoon, J.H., & Kim, C.H. (2016). Association of serum 25-hydroxyvitamin D with serum IgE levels in Korean adults. *Auris Nasus Larynx*, 43(1), 84–88. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2015.06.010>
116. Kay, A.B., Ying, S., Ardelean, E., Mlynek, A., Kita H., Clark, P., & Maurer, M. (2014). Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. *The British Journal of Dermatology*, 171(3), 505-511. <https://doi.org/10.1111/bjd.12991>
117. Kiiski, V., Karlsson, O., Remitz, A., & Reitamo, S. (2015). High serum total IgE predicts poor long-term outcome in atopic dermatitis. *Acta Dermato Venereologia*, 95(8), 943-947. <https://doi.org/10.2340/00015555-2126>
118. Kilic, S., Silan, F., Hiz, M.M., Isik, S., Ogretmen, Z., & Ozdemir, O. (2016). Vitamin D receptor gene BSMI, FOKI, APAI, and TAQI polymorphisms and the risk of atopic dermatitis. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 26(2), 106–110. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0020>
119. Kim, C.K., Callaway, Z., Park, J.S., & Kwon, E.M. (2017). Utility of serum eosinophil-derived neurotoxin (EDN) measurement by ELISA in young children with

asthma. *Allergology International*, 66(1), 70-74.

<https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.05.008>

120. Kim, C.K., Callaway, Z., Park, J.S., Nishimori, H., Ogino, T., Nagao, M., & Fujisawa, T. (2018). Montelukast reduces serum levels of Eosinophil-Derived Neurotoxin in preschool asthma. *Allergy Asthma Immunol Researsh*, 10(6), 686-697.

<https://doi.org/10.4168/aair.2018.10.6.686>

121. Kim, C.K., Kang, D.Y., Callaway, Z., Kim, K.S., Kwon, E.M., Yamaide, F., Nakano, T., Suzuki, Y., Mashimo, Y., Hata, A., Okamoto, Y., & Shimojo, N. (2022). Increase in eosinophil-derived neurotoxin level in school children with allergic disease. *Asia Pacific Allergy*, 12(3), 25-34.

<https://doi.org/10.5415/apallergy.2022.12.e25>

122. Kim, G., & Bae, J.H. (2016). Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*, 32(9), 913–920.

<https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.01.023>

123. Kim, J., Nadella, P., Kim, D.J., Brodmerkel, C., Rosa, J.C., Krueger, J.G., Suárez- & Fariñas, M. (2015). Histological stratification of thick and thin plaque psoriasis explores molecular phenotypes with clinical implications. *PLoS One*, 10(7), e0132454.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132454>

124. Kim, K.E., Jung, M.J., Houh, Y., Kim, T.S., Lee, W.J., Yang, Y., Bang, S.I., Kim, C.H., Kim, H., Park, H.J., & Cho, D. (2017). Erdr1 Attenuates Dermatophagoides farina Body Extract-Induced Atopic Dermatitis in NC/Nga Mice. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(8), 1798–1802.

<https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.04.018>

125. Kim, M.J., Kim, S.N., Lee, Y.W., Choe, Y.B., & Ahn, K.J. (2016). Vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2016, 8(12), 789 – 796.

<https://doi.org/10.3390/nu8120789>

126. Kim, M., Yoo, J., Kim, J., Park, J., Han, E., Jang, W., Chae, H., Lee, J.H., Park, Y.M., & Kim, Y. (2017). Association of FLG single nucleotide variations with clinical phenotypes of atopic dermatitis. *PLoS ONE*, 12(12), e0190077.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190077>

127. Kim, S.K., Park, S., & Lee1, E.S. (2010). Toll-like Receptors and Antimicrobial Peptides Expressions of Atopic Dermatitis: Correlation with Serum Vitamin D Level.

Journal of Korean Medical Science, 25(10), 1506-1512.

<https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.10.1506>

128. Klion, A.D., Ackerman, S.J., & Bochner, B.S. (2020). Contributions of eosinophils to human health and disease. *Annual Reviews Pathology*, 15, 179-209.

<https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032756>

129. Klonowska, J., Gleń, J., Nowicki, R.J., & Trzeciak, M. (2018). New cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis-new therapeutic targets. *International Journal of Molecular Science*, 19(10), 3086.

<https://doi.org/10.3390/ijms19103086>

130. Koga, C., Kabashima, K., Shiraishi, N., Kobayashi, M., & Tokura, Y. (2014). Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, 128(11), 2625–2630.

<https://doi.org/10.1038/jid.2008.111>

131. Kowalska-Oledzka, E., Czarnecka, M., & Baran, A. (2019). Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *Journal of Drug Assessment*, 8(1), 126-128.

<https://doi.org/10.1080/21556660.2019.1619570>

132. Krajina, I., Stupin, A., Šola, M., & Mihalj, M. (2022). Oxidative Stress Induced by High Salt Diet—Possible Implications for Development and Clinical Manifestation of Cutaneous Inflammation and Endothelial Dysfunction in Psoriasis vulgaris. *Antioxidants*, 11(7), 1269-1276.

<https://doi.org/10.3390/antiox11071269>

133. Lauffer, F., Baghin, V., Standl, M., Stark, S.P., Jargosch, M., Wehrle, J., & Thomas, J. (2021). Predicting persistence of atopic dermatitis in children using clinical attributes and serum proteins. *Allergy, European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 76,

1158–1172. <https://doi.org/10.1111/all.14557>

134. Laughter, M.R., Maymone, M.B.C., Mashayekhi, S., Arents, B.W.M., Karimkhani, C., Langan, S.M., Dellavalle, R.P., & Flohr, C. (2021). The global burden of atopic dermatitis: lessons from the global burden of disease study 1990–2017. *BJD, British Journal of Dermatology*, 184, 304–309.

<https://doi.org/10.1111/bjd.19580>

135. Leaf, D.E., Croy, H.E., Abrahams, S.J., Raed, A., & Waikar, S.S. (2015). Cathelicidin antimicrobial protein, vitamin D, and risk of death in critically ill patients. *Critical Care*, 19(1), 80-93.

<https://doi.org/10.1186/s13054-015-0812-1>

136. Lee, H.J., Hong, Y.J., & Kim, M. (2021). Angiogenesis in Chronic Inflammatory Skin Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(21), 12035-12047. <https://doi.org/10.3390/ijms222112035>
137. Lee, J.H., Kim, J.E., Park, G.-H., Bae, J.M., Byun, J.Y., Shin, M.K., Han, T.Y., Hong, S.P., Jang, Y.H., Kim, H.O., Na, C.H., Lew, B.L., Ahn, L.J., Park, C.O., Seo, Y.J., Lee, Y.W., Son, S.W., Choi, E.H., Park, Y.L., & Roh, J.Y. (2021). Consensus Update for Systemic Treatment of Atopic Dermatitis. *Annals of Dermatology*, *33*(6), 497-514. <https://doi.org/10.5021/ad.2021.33.6.497>
138. Lee, W.J., Cha, H.W., Sohn, M.Y., Lee, S.J., & Kim, D.W. (2012). Vitamin D increases expression of cathelicidin in cultured sebocytes. *Archives of Dermatological Research*, *304*(8), 627–632. <https://doi.org/10.1007/s00403-012-1255-z>
139. Leiferman, K.M., & Peters, M.S. (2018). Eosinophil-Related Disease and the Skin. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *6*(5), 1462-1482. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.002>
140. Le Lamer, M., Pellerin, L., Reynier, M., Cau, L., Pendaries, V., Leprince, C., Mechin, M.C., Serre, G., Paul, C., & Simon, M. (2015). Defects of corneocyte structural proteins and epidermal barrier in atopic dermatitis. *Biological Chemistry*, *396*(11), 1163–1179. <https://doi.org/10.1515/hsz-2015-0141>
141. Leyva-Castillo, J.M., Hener, P., Jiang, H., & Li, M. (2013). TSLP produced by keratinocytes promotes allergen sensitization through skin and thereby triggers atopic march in mice. *Journal of Investigative Dermatology*, *133*(1), 154–163. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.239>
142. Liang, Y., Chang, C., & Lu, Q. (2016). The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, *51*(3), 315–328. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8508-5>
143. Liu, P.T., Schenk, M., Walker, V.P., Dempsey, P.W., Kanchanapoomi, M., Wheelwright, M., Vazirnia, A., Zhang, X., Steinmeyer, A., Zugel, U., Hollis, B.W., Cheng, G., & Modlin, R.L. (2013). Convergence of IL-1beta and VDR activation pathways in human TLR2/1-induced antimicrobial responses. *PLoS One Digital Health*, *4*(6), e5810.34. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005810>

144. Liu, P., Zhao, Y., Mu, Z.L., Lu, Q.J., Zhang, L., Yao, X., Zheng, M., Tang, Y.W., Lu, X.X., Xia, X.J., Lin, Y.K., Li, Y.Z., Tu, C.X., & Yao, Z.R. (2016). Clinical features of adult/adolescent atopic dermatitis and Chinese criteria for atopic dermatitis. *Chinese Medical Journal*, *129*(7), 757-762. <https://doi.org/doi/full/10.4103/0366-6999.178960>
145. Liu, Z.-Q., Li, X.X., Qiu, S.Q., Yu, Y., Li, M.-G., Yang, L.T., Li, L.-J., Wang, S., Zheng, P.Y., Liu, Z.-G., & Yang, P.-C. (2017). Vitamin D contributes to mast cell stabilization. *Allergy, European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *72* (8), 1184–1192. <https://doi.org/10.1111/all.13110>
146. Løset, M., Brown, S.J., Saunes, M., & Hveem, K. (2019). Genetics of atopic dermatitis: from DNA sequence to clinical relevance. *Dermatology*, *235*(5), 355–364. <https://doi.org/10.1159/000500402>
147. Mallbris, L., Carlen, L., Wei, T., Heilborn, J., Nilsson, M.F., Granath, F., & Stahle, M. (2014). Injury downregulates the expression of the human cathelicidin protein hCAP18/LL-37 in atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*, *19*(5), 442–449. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00918.x>
148. Marichal, T., Mesnil, C., & Bureau, F. (2017). Homeostatic eosinophils: characteristics and functions. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, *4*, 101-109. <https://doi.org/doi/10.3389/fmed.2017.00101>
149. Martens, P.J., Gysemans, C., Verstuyf, A., & Mathieu, C. (2020). Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients*, *12*(5), 1248 – 1259. <https://doi.org/10.3390/nu12051248>
150. Martineau, A.R., Honecker, F.U., Wilkinson, R.J., & Griffiths, C.J. (2007). Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *103*(3-5), 793–798. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.052>
151. Mastrafsi, S., Vrioni, G., Bakakis, M., Nicolaidou, E., Rigopoulos, D., Stratigos, A.J., & Gregoriou, S. (2022). Atopic Dermatitis: Striving for Reliable Biomarkers. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(16), 4639- 4643. <https://doi.org/10.3390/jcm11164639>
152. Megna, M., Napolitano, M., Patrino, C., Villani, A., Balato, A., Monfrecola, G., Ayala, F., & Balato, N. (2017). Systemic treatment of adult atopic dermatitis: a review. *Dermatology and Therapy*, *7*(1), 1–23. <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0170-1>

153. Melo, R.C.N., & Weller, P.F. (2018). Contemporary understanding of the secretory granules in human eosinophils. *Journal of Leukocyte Biology*, *104*(1), 85-93. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR1217-476R>
154. Milošević, N., Rütter, M., & David, A. (2022). Endothelial Cell Adhesion Molecules- (un)Attainable Targets for Nanomedicines. *Frontiers in Medical Technology*, *4*, 846065. <https://doi.org/10.3389/fmedt.2022.846065>
155. Minzaghi, D., Pavel, P., & Dubrac, S. (2019). Xenobiotic Receptors and Their Mates in Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(17), 4234-4241. <https://doi.org/10.3390/ijms20174234>
156. Miossec, P., Korn, T., & Kuchroo, V.K. (2013). Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *The New England Journal of Medicine*, *361*(9), 888–898. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0707449>
157. Miyabe, Y., Kobayashi, Y., Fukuchi, M., Saga, A., Moritoki, Y., Saga, T., Akuthota, P., & Ueki, S. (2021). Eosinophil-mediated inflammation in the absence of eosinophilia. *Asia Pacific Allergy*, *11*(3), e30 <https://doi.org/10.5415/apallergy.2021.11.e30>
158. Moreau, J.M., Gouirand, V., & Rosenblum, M.D. (2021). T-Cell Adhesion in Healthy and Inflamed Skin. *JID Innovations*, *1*(2), 100014-100025. <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2021.100014>
159. Morizane, S., Yamasaki, K., Kabigting, F.D., & Gallo, R.L. (2010). Kallikrein expression and cathelicidin processing are independently controlled in keratinocytes by calcium, vitamin D(3), and retinoic acid. *Journal of Investigative Dermatology*, *130*(5), 1297–1306. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.435>
160. Mostafa, W.Z., & Hegazy, R.A. (2015). Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *Journal of Advanced Research*, *6*(6), 793-804. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2014.01.011>
161. Mukherjee, M., Bulir, D.C., Radford, K., Kjarsgaard, M., Huang, C.M., Jacobsen, E.A., Ochkur, S.I., Catuneanu, A., Lamothe-Kipnes, H., Mahony, J., Lee, J.J., Lacy, P., & Naiet, P.K. (2018). Sputum autoantibodies in patients with severe eosinophilic asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *141*(4), 1269-1279. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.033>

162. Mulick, A.R., Allen, V., Williams, H.C., Grindlay, D.J.C., Pearce, N., Abuabara, K., Langan, S.M. (2018). Classifying atopic dermatitis: protocol for a systematic review of subtypes (phenotypes) and associated characteristics. *BMJ Open*, 8(9), e023097. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023097>
163. Muraro, A., Lemanske, R.F., Hellings, P.W., Akdis, C.A., Bieber, T., Casale, T.B., Jutel, M., Ong, P.Y., Poulsen, L.K., Schmid-Grendelmeier, P., Simon, H.-U., Seys, S.F., & Agacheet, I. (2016). Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(5), 1347–1358. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.010>
164. Nagase, H., Ueki, S., & Fujieda, S. (2020). The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergology International*, 69(2), 178-86. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.02.002>
165. Narla, S., & Silverberg, J.I. (2018). Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan and systemic infections in US adults. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 120(1), 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.019>
166. Ng, Y.T., & Chew F.T. (2020). A systematic review and metaanalysis of risk factors associated with atopic dermatitis in Asia. *World Allergy Organization Journal*, 13(11). 100477. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100477>
167. Nguyen, H.L.T., Trujillo-Paez, J.V., Umehara, Y., Yue, H., Peng, G., Kiatsurayanon, C., Chieosilapatham, P., Song, P., Okumura, K., Ogawa, H., Ikeda, S., & Niyonsaba, F. (2020). Role of Antimicrobial Peptides in Skin Barrier Repair in Individuals with Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7607-7618. <https://doi.org/10.3390/ijms21207607>
168. Noda, S., Suárez-Fariñas, M., Ungar, B., Kim, S. J., de Guzman Strong, C., Xu, H., Xiangyu Peng, X., Estrada, Y.D., Nakajima, S., Honda, T., Shin J.U., Lee, H., Krueger, J.G., Lee, K.H., Kenji Kabashima, K., & Guttman-Yassky, E. (2015). The Asian Atopic Dermatitis Phenotype Combines Features of Atopic Dermatitis and Psoriasis with

- Increased TH17 Polarization. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136 (5), 1254–1264. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.015>
169. Nomura, T., Wu, J., Kabashima, K., & Guttman-Yassky, E. (2020). Endophenotypic Variations of Atopic Dermatitis by Age, Race, and Ethnicity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice*, 8(6), 1840–1852. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.022>
170. Nutten, S. (2015). Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 66, (1), 8–16. <https://doi.org/10.1159/000370220>
171. Oda, Y., Uchida, Y., Moradian, S., Crumrine, D., Elias, P.M., & Bikle, D.D. (2016). Vitamin D receptor and coactivators SRC2 and 3 regulate epidermisspecific sphingolipid production and permeability barrier formation. *Journal of Investigative Dermatology*, 129(6), 1367–1378. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.380>
172. Park, S.A., Jeong, M.S., Ha, K.-T., & Jang, S.B. (2018). Structure and function of vascular endothelial growth factor and its receptor system. *BMB Reports*, 51(2), 73–78. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2018.51.2.233>
173. Patruno, C., Napolitano, M., Argenziano, G., Peris, K., Ortoncelli, M., Girolomoni, G., Offidani, A., Ferrucci, S.M., Amoroso, G.F., Rossi, M., & Stingeni, L. (2020). Dupilumab therapy of atopic dermatitis of the elderly: a multicentre, real-life study. *Journal of European Academy of Dermatology Venereology*, 35(4), 958 - 964. <https://doi.org/10.1111/jdv.17094>
174. Peroni, D.G., Piacentini, G.L., Cametti, E., Chinellato, I., & Boner, A.L. (2010). Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *BJD British Journal of Dermatology*, 164(5), 1078–1082. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10147.x>
175. Piotrowska, A., Wierzbicka, J., & Żmijewski, M.A. (2016). Vitamin D in the skin physiology and pathology. *Acta Biochimica Polonica*, 63(1), 17-29. https://doi.org/10.18388/abp.2015_1104
176. Pludowski, P., Grant, W.B., Bhattoa, H.P., Bayer, M., Povoroznyuk, V., Rudenka, E., Ramanau, H., Varbiro, S., Rudenka, A., Karczmarewicz, E., Lorenc, R., Czech-Kowalska, J., & Konstantynowicz, J. (2014). Vitamin D Status in Central Europe.

- International Journal of Endocrinology*, 2014, ID 589587, 12.
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/589587>.
177. Pludowski, P., Takacs, I., Boyanov, M., Belaya, Z., Diaconu, C.C., Mokhort, T., Zherdova, N., Rasa, I., Payer, J., & Pilz, S. (2022). Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*, 14(7), 1483-1495.
<https://doi.org/10.3390/nu14071483>
178. Porumb-Andrese, E., Costea, C.F., Cucu, A., Rusu-Zota, G., Braisteanu, D.E., Porumb, V., Scutariu, M.M., Dorobant, A.M., & Ursu, R.G. (2022). Skin Dialogues in Atopic Dermatitis. *Diagnostics*, 12(8), 189-1898.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics12081889>
179. Primary Care Dermatology Society. (2022). Atopic eczema. Guidelines.
<https://www.guidelines.co.uk/skin-and-wound-care/pcds-atopic-eczema-guideline/454790.article>
180. Pulido, D., Garcia-Mayoral, M.F., Moussaoui, M., Velázquez, D., Torrent, M., Bruix, M., & Boix, E. (2016). Structural basis for endotoxin neutralization by the eosinophil cationic protein. *FEBS Journal*, 283(22), 4176-4191.
<https://doi.org/10.1111/febs.13915>
181. Radonjic-Hoesli S, Bruggen MC, Feldmeyer L, Simon, H.U., & Simon, D. (2021). Eosinophils in skin diseases. *Seminars in Immunopathology*, 43(3), 393-409.
<https://doi.org/10.1007/s00281-021-00868-7>
182. Ray, A., Camiolo, M., Fitzpatrick, A., Gauthier, M., & Wenzel, S.E. (2020). Are we meeting the promise of endotypes and precision medicine in asthma? *Physiological Reviews*, 100(3), 983-1017. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2019>
183. Renert-Yuval, Y., Thyssen, J.P., Bissonnette, R., Bieber, T., Kabashima, K., Hijnen, D., & Guttman-Yassky, E. (2021). Biomarkers in atopic dermatitis-a review on behalf of the international eczema council. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(4), 1174–1190. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.013>

184. Richarz, N.A., Boada, A., & Carrascosa, J.M. (2017). Angiogenesis in Dermatology - Insights of Molecular Mechanisms and Latest Developments. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 108(6), 515-523. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.12.001>
185. Ring, J., Zink, A., Arents, B.W.M., Seitz, I.A., Mensing, U., Schielein, M.C., Wettemann, N., de Carlo, G., & Fink-Wagner, A. (2019). Atopic eczema: burden of disease and individual suffering – results from a large EU study in adults. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, 33(7), 1331–1340. <https://doi.org/10.1111/jdv.15634>
186. Roth, M., & Stolz, D. (2019). Biomarkers and Personalised Medicine for Asthma. *European Respiratory Journal*, 53(1), 1802094. <https://doi.org/10.1183/13993003.02094-2018>
187. SACN. Vitamin D and Health report. (accessed on 21 July 2016). Available online: <https://www.gov.uk/government/publications/sacn-vitamin-d-and-health-report>
188. Samochocki, Z., Bogaczewicz, J., Sysa-Jędrzejowska, A., McCauliffe, D.P., Kontny, E., & Wozniacka, A. (2016). Expression of vascular endothelial growth factor and other cytokines in atopic dermatitis, and correlation with clinical features. *International Journal of Dermatology*, 55(3), 141–146. <https://doi.org/10.1111/ijd.13132>
189. Samochocki, Z., Bogaczewicz, J., Jeziorowska, R., Sysa-Jędrzejowska, A., Glinska, O., Karczmarewicz, E., McCaulie, D.P., & Wozniacka, A. (2013). Vitamin D effects in atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69(2), 238–244. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.03.014>
190. Sánchez-Armendáriz, K., García-Gil, A., Romero, C.A., Contreras-Ruiz, J., Karam-Orante, M., Balcazar-Antonio, D., & Domínguez-Cherit, J. (2018). Oral vitamin D3 5000 IU/day as an adjuvant in the treatment of atopic dermatitis: a randomized control trial. *International Journal of Dermatology*, 57(12), 1516-1520. <https://doi.org/10.1111/ijd.14220>
191. Schaubert, J., & Gallo, R.L. (2014). Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122(2), 261 – 266. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.03.027>

192. Schaubert, J., & Gallo, R.L. (2015). Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: alarming and arming keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*, *127*(3), 510–512. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700761>
193. Schlichte, M.J., Vandersall, A., & Katta, R. (2016). Diet and eczema: a review of dietary supplements for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology Practical and Conceptual*, *6*(3), 23–29. <https://doi.org/10.5826/dpc.0603a06>
194. Schram, M.E., Spuls, P.I., Leeftang, M.M., Lindeboom, R., Bos, J.D., & Schmitt, J. (2012). EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: Responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy, European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *67*(1), 99–106. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02719.x>
195. Shamri, R., Melo, R.C., Young, K.M., Bivas-Benita, M., Xenakis, J.J., Spencer, L.A., & Weller, P.F. (2012). CCL11 elicits secretion of RNases from mouse eosinophils and their cell-free granules. *FASEB Journal*, *26*(5), 2084-2093. <https://doi.org/10.1096/fj.11-200246>
196. Silverberg, J.I. (2017). Public health burden and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatologic Clinics*, *35* (3), 283–289. <https://doi.org/10.1016/j.det.2017.02.002>
197. Silverberg, J.I., Gelfand, J.M., Margolis, D.J., Boguniewicz, M., Fonacier, L., Grayson, M.H., Simpson, E.L., Ong, P.Y., & Fuxench, Z.C. (2018). Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, *121*(5), 604-612.e3. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.042>
198. Silverberg, J.I., Thyssen, J.P., Drucker, A.S., Wollenberg, A., Lee, K.H., Kabashima, K., Todd, G., Schmid-Grendelmeier, P., & Bieber, T. (2017). What's in a name? Atopic dermatitis or atopic eczema, but not eczema alone. *Allergy*, *72*(12), 2026–2030. <https://doi.org/10.1111/all.13225>
199. Silverwood, R.J., Forbes, H.J., Abuabara, K. Ascott, A., Schmidt, M., Schmidt, S.A.I., Smeeth, L., & Langan, S.M. (2018). Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study. *BMJ*, *361*, k1786. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1786>

200. Silvestre Salvador, J.F., Romero-Perez, D., & Encabo-Duran, B. (2017). Atopic dermatitis in adults: a diagnostic challenge. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 27(2), 78-88. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0138>
201. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz, M., Sher, L., Gooderham, M.J., Beck, L.A., Guttman-Yassky, E., Pariser, D., Blauvelt, A., & Weisman, J. (2020). Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatology*, 156(1), 44–56. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3336>
202. Sismanopoulos, N., Delivanis, D.A., Alysandratos, K.D., Angelidou, A., Vasiadi, M., Therianou, A., & Theoharides, T.C. (2012). IL-9 induces VEGF secretion from human mast cells and IL-9/IL-9 receptor genes are overexpressed in atopic dermatitis. *PLoS ONE*, 7(3), 33271-33284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033271>
203. Smith, G.A., Fearnley, G.W., Harrison, M.A., Tomlinson, D.C., Wheatcroft, S.B., & Ponnambalam, S. (2015). Vascular endothelial growth factors: Multitasking functionality in metabolism, health, and disease. *JIMD Journal of Inherited Metabolic Disease*, 38(4), 753–763. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9838-4>
204. Standl, M., Tesch, F., Baurecht, H., Rodríguez, E., Müller-Nurasyid, M., Gieger, C., Peters, A., Wang-Sattler, R., Prehn, C., Adamski, G., Kronenberg, F., Schulz, H., Koletzko, S., Schikowski, T., von Berg, A., Lehmann, I., Berdel, D., Heinrich, J., Schmitt, J., & Weidinger, S. (2017). Association of atopic dermatitis with cardiovascular risk factors and diseases. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(5), 1074-1081. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.11.031>
205. Streubel, M.K., Rinnerthaler, M., Bischof, J., & Richter, K. (2015). Changes in the composition of the cornified envelope during skin aging: a calcium centric point of view. In: Farage, M., Miller, K., Maibach, H. (eds) *Textbook of aging skin*. Berlin, Heidelberg: Springer, pp.265–284. https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-642-27814-3_112-1
206. Su, V.Y., Chen, T.J., Yeh, C.M., Chou, K.T., Hung, M.H., Chu, S.Y., Su, K. C., Chang, Y.-S., Lin, Y.H., & Liu, C.-J. (2014). Atopic dermatitis and risk of ischemic

- stroke: a nationwide population-based study. *Annals of Medicine*, 46(2), 84-89. <https://doi.org/10.3109/07853890.2013.870018>
207. Su, C., Yang, T., Wu, Z., Zhong, J., Huang, Y., Huang, T., & Zheng, E. (2017). Differentiation of T-helper cells in distinct phases of atopic dermatitis involves Th1/Th2 and Th17/Treg. *European Journal of Inflammation*, 15, 46–52. <https://doi.org/10.1177/1721727X17703271>
208. Tanei, R. (2020). Atopic dermatitis in older adults: a review of treatment options. *Drugs Aging*, 37(3), 149–160. <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00750-5>
209. Tanei, R., & Hasegawa, Y. (2016). Atopic dermatitis in older adults: a viewpoint from geriatric dermatology. *Geriatrics Gerontology International*, 16(1), 75–86. <https://doi.org/10.1111/ggi.12771>
210. Thuesen, B.H., Heede, N.G., Tang, L., Skaaby, T., Thyssen, J.P., Friedrich, N., & Linneberg, A. (2015). No association between vitamin D and atopy, asthma, lung function or atopic dermatitis: a prospective study in adults. *Allergy, European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 70(11), 1501–1504. <https://doi.org/10.1111/all.12704>
211. Torrent, M., Pulido, D., Nogués, M.V., & Boix, E. (2012). Exploring new biological functions of amyloids: bacteria cell agglutination mediated by host protein aggregation. *PLoS Pathogens*, 8(11), e1003005. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003005>
212. Tripkovic, L., Wilson, L.R., Hart, K., Johnsen, S., De Lusignan, S., Smith, C.P., Bucca, G., Penson, S., Chope, G., Elliott, R., Hyppönen, E., Berry, J.L., & Lanham-New, S.A. (2017). Daily supplementation with 15 µg vitamin D2 compared with vitamin D3 to increase wintertime 25-hydroxyvitamin D status in healthy South Asian and white European women: A 12-wk randomized, placebo-controlled food-fortification trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(2), 481–490. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.138693>
213. Tsai, T.F., Rajagopalan, M., Chu, C.Y., Encarnacion, L., Gerber, R.A., Santos-Estrella, P., Llamado, L.J., & Tallman, A.M. (2019). Burden of atopic dermatitis in Asia. *The Journal of Dermatology*, 46(10), 825–834. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15048>
214. Tsotra, K., Garoufi, A., Kossiva, L., Gourgiotis, D., Tsoukatou, T., Katsantoni, E., & Stavropoulos, P. (2017). The impact of vitamin D supplementation on serum

- cathelicidin levels and the clinical course of atopic dermatitis in children. *Edizioni Minerva Medica*, 22, 234-246 <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.17.04910-6>
215. Udompataikul, M., Huajai, S., Chalermchai, T., Taweechotipatr, M., & Kamanamool, N. (2015). The effects of oral vitamin D supplement on atopic dermatitis: a clinical trial with *Staphylococcus aureus* colonization determination. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 98(9), 23–30.
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01131120/full>
216. Ueki, S., Tokunaga, T., Fujieda, S., Honda, K., Hirokawa, M., Spencer, L.A., & Weller, P.F. (2016). Eosinophil ETosis and DNA traps: a new look at eosinophilic inflammation. *Current Allergy and Asthma Reports*, 16(8), 54- 65.
<https://doi.org/10.1007/s11882-016-0634-5>
217. Ugur, M. G., Kutlu, R. & Kilinc, I. (2018). The effects of smoking on vascular endothelial growth factor and inflammation markers: A case-control study. *The Clinical Respiratory Journal*, 12, 1912–1918. <https://doi.org/10.1111/crj.12755>
218. Umar, M., Sastry, K.S., Al Ali, F., Al-Khulaifi, M., Wang, E., & Chouchane, A.I. (2018). Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. *Skin Pharmacology and Physiology*, 31(2), 74–86. <https://doi.org/10.1159/000485132>
219. Van Aanhold, C.C.L., Bus, P., Zandbergen, M., Bos, M., Berbée, J.F.P., Quint, K.D., Bruijn, J.A., & Baelde, H.J. (2020). The Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor Soluble FLT-1 Ameliorates Atopic Dermatitis in APOC1 Transgenic Mice. *Journal of Investigative Dermatology*, 140(2), 491–494. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.07.700>
220. Vargas Buonfiglio, L.G., Cano, M., Pezzulo, A.A., Vanegas Calderon, O.G., Zabner, J., Gerke, A.K., & Comellas, A.P. (2017). Effect of vitamin D3 on the antimicrobial activity of human airway surface liquid: Preliminary results of a randomised placebo-controlled double-blind trial. *BMJ Open Respiratory Research*, 4(1), e000211. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000211>
221. Vaughn, A.R., Foolad, N., Maarouf, M., Tran, K.A., & Shi, V.Y. (2019). Micronutrients in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 25(6), 567–577. <https://doi.org/10.1089/acm.2018.0363>

222. Verway, M., Bouttier, M., Wang, T.T., Carrier, M., Calderon, M., An, B.S., Deveny, E., McIntosh, F., Divangahi, M., Behr, M.A., & White, J.H. (2019). Vitamin D Induces Interleukin-1 Expression: Paracrine Macrophage Epithelial Signaling Controls M-tuberculosis Infection. *PLoS Pathogens*, *9*(6), e1003407.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003407>
223. Von Kobyletzki, L., Svensson, A., Apfelbacher, C., & Schmitt, J. (2015). Factors that predict remission of infant atopic dermatitis: A systematic review. *Acta Dermato Venereologia*, *95*(4), 389–394. <https://doi.org/10.2340/00015555-1941>
224. Wang, J.W., Hogan, P.G., Hunstad, D.A., & Fritz, S.A. (2015). Vitamin D sufficiency and Staphylococcus aureus infection in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *34*(5), 544–545. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000667>
225. Weber, G., Heilborn, J.D., Chamorro Jimenez, C.I., Hammarsjo, A., Torma, H., & Stahle, M. (2015). Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *Journal of Investigative Dermatology*, *124*(5), 1080–1082.
<https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23687.x>
226. Weidinger, S., Beck, L.A., Bieber, T., Kabashima, K., & Irvine, A.D. (2018). Atopic dermatitis. *Nature Reviews Disease Primers*, *4*(1), 1 - 10. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>
227. Weidinger, S., & Novak, N. (2016). Atopic dermatitis. *Lancet*, *387*(10023), 1109–1122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X)
228. Weller, P.F., & Spencer, L.A. (2017), Functions of tissue-resident eosinophils. *Nature Reviews Immunology*, *17*(12), 746-760. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.95>
229. Wilkerson, E.M., Johansson, M.W., Hebert, A.S., Westphall, M.S., Mathur, S.K., Jarjour, N.N., Schwantes, E.A., Mosher, D.F., & Coon, J.J. (2016). The peripheral blood eosinophil proteome. *Journal Proteome Researsh*, *15*(5), 1524-1533.
<https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.6b00006>
230. Williams, D.E., Le, S.N., Hoke, D.E., Chandler, P.G., Gora, M., Godlewska, M., Banga, J.P., & Bucle, A.B. (2020). Structural studies of thyroid peroxidase show the monomer interacting with autoantibodies in thyroid autoimmune disease. *Endocrinology*, *161*(2), bqaa016. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa016>

231. Williamson, S., Merritt, J., & De Benedetto, A. (2020). Atopic dermatitis in the elderly: a review of clinical and pathophysiological hallmarks. *BJD British Journal of Dermatology*, *182*(1), 47–54. <https://doi.org/10.1111/bjd.17896>
232. White J.H. (2022). Emerging Roles of Vitamin D-Induced Antimicrobial Peptides in Antiviral Innate Immunity. *Nutrients*, *14*(2), 284–292. <https://doi.org/10.3390/nu14020284>
233. Wolf, G. (2014). The Discovery of Vitamin D: The Contribution of Adolf Windaus. *The Journal of Nutrition*, *134*(6), 1299–1302. <https://doi.org/10.1093/jn/134.6.1299>
234. Wollenberg, A., Barbarot, S., Bieber, T., Christen-Zaech, S., Deleuran, M., Fink-Wagner, A., Gieler, U., Girolomoni, G., Lau, S., Muraro, A., Czarnecka-Operacz, M., Schäfer, T., Schmid-Grendelmeier, P., Simon D., Szalai, Z., Szepietowski, J.C., Taïeb, A., Torrelo, A., Werfel, T., & Ring, J. (2018). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, *32*(5), 657–682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>
235. Wollenberg, A., Oranje, A., Deleuran, M., Simon, D., Szalai, Z., Kunz, B., Svensson, A., Barbarot, S., Kobyletzki, L., Taieb, A., de Bruin-Weller, M., Werfel, T., Trzeciak, M., C Vestergard, C., Ring, J., & Darsow, U. (2016). ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology*, *30*(5), 729–747. <https://doi.org/10.1111/jdv.13599>
236. World Health Organization & International Programme on chemical safety. Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation. Geneva: World Health Organization, 2001. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42363>
237. Wüthrich, B. (1999). Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunology*, *83*, 64– 47. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62852-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62852-9)
238. Wöbke, T.K., Sorg, B.L., & Steinhilber, D. (2014). Vitamin D in inflammatory diseases. *Frontiers in Physiology*, *2*(5), 244-253. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00244>

239. Xie, Z., Komuves, L., Yu, Q.C., Elalieh, H., Ng, D.C., Leary, C., Chang, S., Crumrine D., Yoshizawa, T., Kato, S., & Bikle, D.D. (2018). Lack of the vitamin D receptor is associated with reduced epidermal differentiation and hair follicle growth. *Journal of Investigative Dermatology*, *118*(1), 11–16. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01644.x>
240. Yang, A.R., Kim, Y.N., & Lee, B.H. (2016). Dietary intakes and lifestyle patterns of Korean children and adolescents with atopic dermatitis: using the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV,V), 2007–11. *Ecology of Food and Nutrition*, *55*(1), 50–64. <https://doi.org/10.1080/03670244.2015.1072813>
241. Yao, Y., Jørgensen, A.-H.R., & Thomsen, S.F. (2020). Biologics for chronic inflammatory skin diseases: An update for the clinician. *Journal of Dermatological Treatment*, *31*(2), 108–130. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1589643>
242. Yew, Y.W., Thyssen, J.P., & Silverberg, J.I. (2019). A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *80*, 390–401. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.035>
243. Yip, K.H.; Kolesnikoff, N.; Yu, C.; Hauschild, N.; Taing, H.; Biggs, L.; Goltzman, D.; Gregory, P.A.; Anderson, P.H.; Samuel, M.S.; Galli, S.J., Lopez, A.F., & Grimaldeston, M.A. (2014). Mechanisms of vitamin D (3) metabolite repression of IgE-dependent mast cell activation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *133*(5), 1356–1364. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.030>
244. Yuqing Hu, Y., Liu, S., Liu, P., Mu, Z., & Zhang, J. (2020). Clinical relevance of eosinophils, basophils, serum total IgE level, allergen-specific IgE, and clinical features in atopic dermatitis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, *34*(6), 23214 - 23224. <https://doi.org/10.1002/jcla.23214>
245. Zhang, L.J., & Gallo, R.L. (2016). Antimicrobial peptides. *Current Biology*, *26*(1), 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.11.017>

246. Zhang, Y., Matsuo, H., & Morita, E. (2016). Increased production of vascular endothelial growth factor in the lesions of atopic dermatitis. *Archives of Dermatological Research*, 297(9), 425–429. <https://doi.org/10.1007/s00403-006-0641-9>
247. Zhao, J.-W., Ping, J.-D., Wang, Y.-F., Liu, X.-N., Li, N., Hu, Z.-L., & Ming, L. (2020). Vitamin D suppress the production of vascular endothelial growth factor in mast cell by inhibiting PI3K/Akt/p38 MAPK/HIF-1 α pathway in chronic spontaneous urticaria. *Clinical Immunology*, 215, 108444-108456. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108444>
248. Zhu, J.G., Ochalek, J.T., Kaufmann, M., Jones, G., & DeLuca, H.F. (2013). CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, 110(39), 15650–15655. <https://doi.org/10.1073/pnas.1315006110>
249. Zittermann, A., Gummert, J.F. (2014). Nonclassical Vitamin D Action. *Nutrients*, 2(4), 408–425. <https://doi.org/10.3390/nu2040408>

ДОДАТОК А

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Bondar S.A., Tokarchuk N.I., Garibex E., Vyzhga Y.V., Tokarchuk V.T. (2021) The value of eosinophilic cationic protein in atopic dermatitis. *European Journal of Pediatric Dermatology*, 31(2), 91 – 94. <https://doi.org/10.26326/2281-9649.31.2.2235> (Особистий внесок – здобувач провів збір та обробку матеріалів дослідження, проаналізовано результати, написано основний текст статті).
2. Bondar S.A., Tokarchuk N.I., Garibex E., Vyzhga Y.V., Tokarchuk V.T. (2021). The value of eosinophilic cationic protein in atopic dermatitis: a research study. *Wounds UK*, 17(2), 46 – 50. (Особистий внесок – здобувачем виконано збір матеріалів дослідження, проведено їх аналіз, написано основний текст статті).
3. Garibex, E., Bondar, S.A., Tokarchuk, N.I., Vyzhga, Y.V. (2022). Characteristics of vitamin D level in patients with atopic dermatitis. *Медичні Перспективи*, Т. XXVII (3), 108-114. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.265954> (Особистий внесок – здобувачем виконано збір матеріалів дослідження, проведено їх аналіз, написано основний текст статті).
4. Гарібех Е. (2022). Поліморфізм гена VDR (BsmI) у хворих на атопічний дерматит. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, 3 – 4 (86 – 87), 5-11. <https://doi.org/10.30978/UJDVK2022-3-4-5> (Дисертант виконав підбір матеріалу, провів аналіз літературних джерел, написання та оформлення тексту статті).
5. Bondar S.A., Tokarchuk N.I., Garibex E., Vyzhga Y.V., Tokarchuk V.T. (2021) The value of eosinophilic cationic protein in atopic dermatitis. (2021). *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 31(3), 436 – 440. (Особистий внесок – дисертант виконав підбір матеріалу, провів аналіз літературних джерел, написання та оформлення тексту статті).
6. Bondar S.A., Garibex E. (2022). Characteristics of endothelial dysfunction in patients with atopic dermatitis. *Науковий Вісник Ужгородського національного університету. Серія Медицина*, 2 (66), 46-49. <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66> (Особистий внесок – дисертант виконав підбір клінічного матеріалу,

провів аналіз літературних джерел, написання фрагментів тексту, формування висновків, написання та оформлення статті виконано у співавторстві).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Гарібех Е. Атопічний дерматит: діагностичні можливості. «Актуальні питання сучасної медицини (присвячена 215 -річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна)»: тези доповідей. Харків, 26 – 27 березня, 2020. С.73 – 74.

8. Bondar S.A., Tokarchuk N.I., Garibex E., Vyzhga Y.V. The Value of single-nucleotide polymorphism BSMI VDR Gene in patients with atopic dermatitis. «Integracion De Las Ciencias Fundamentales Y Aplicadas en el Paradigma de la Sociedad Post – Industrial»: con actas de la conferencia internacional cientifica y practica. Barcelona, Espana, 24 de Abril, 2020. P. 48 – 50.

9. Garaibeh E. Role of vitamin D in atopic dermatitis. «Перший крок в науку – 2020»: матеріали XVII наукової конференції студентів та молодих вчених. Вінниця, 8 – 10 квітня, 2020. С. 477.

10. Bondar S.A., Tokarchuk N.I., Garibex E., Vyzhga Y.V. The Value of vitamin D in Atopic Dermatitis. «Modern Science: Problems and Innovations»: abstracts of II International Scientific and practical conference, Stockholm, 3 – 5 May, 2020. P. 123 – 126.

11. Гарібех Е., Бондар С.А. Значення антимікробних пептидів при атопічному дерматиті. «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину: матеріали XI Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології. Вінниця, 12 – 13 листопада, 2021. С.129 – 131.

12. Гарібех Е. Атопічний дерматит: сучасний стан проблеми. «Медицина XXI сторіччя»: матеріали 83-го всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених (з міжнародною участю). Лиман, 18 – 19 листопада, 2021. С.154 – 155.

13. Гарібех Е., Бондар С.А., Токарчук Н.І., Вижга Ю.В. Роль вітаміну D при атопічному дерматиті. «The World of Science and Innovation»: abstracts of VI International Scientific and Practical Conference, London, United Kingdom, 14 – 16 January, 2021. P. 463 – 464.
14. Гарібех Е., Бондар С.А. Маркери алергічного запалення при атопічному дерматиті. «Theoretical and Scientific Bases of Development of Scientific Thought»: abstracts of V International Scientific and Practical Conference, Rome, Italy, 16 – 19 February, 2021. P. 305 – 306.
15. Гарібех Е. Фактори ризику розвитку атопічного дерматиту у дорослих. «Перший крок в науку – 2021»: матеріали XVIII наукової конференції студентів та молодих вчених. Вінниця, 15 – 17 квітня, 2021. С. 518 – 519.
16. Гарібех Е. Поліморфізм гена VDR при атопічному дерматиті. «Актуальні питання сучасної медицини»: тези доповідей. Харків, 22 – 23 квітня, 2021. С. 44 – 45.
17. Гарібех Е., Бондар С.А. Використання вітаміну D при лікуванні атопічного дерматиту. «An overview of modern scientific research in various fields of science»: abstracts of I International Scientific and Practical Conference, Amsterdam, Netherlands, 17 – 19 October, 2022. P. 100 – 102.
18. Гарібех Е., Бондар С.А. Ефективність комплексної терапії атопічного дерматиту. «Modern and Global Methods of the Development of Scientific Thought»: proceedings of the V International Scientific and Practical Conference, Florence, Italy, 25 – 28 October, 2022. P. 302 – 304.

ДОДАТОК Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

ЗВО з науково-педагогічної
та навчальної роботиВНМУ ім. М. І. Пирогова,
проф. Серебреннікова О.А.

14.11.2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Визначення еозинофільного катіонного білка у хворих на atopічний дерматит
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. **Розроблювач:** аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Ехаб Гарібех.
4. **Джерело інформації:** стаття Bondar Sergiy A.; Tokarchuk Nadia I.; Garibeh Ehab та ін. The value of eosinophilic cationic protein in adults with atopic dermatitis: a research study / Bondar Sergiy A. / Wounds UK . – 2021. – Vol. -17 Issue – 2. – P. 46-50.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО ВНМУ ім. М.І. Пирогова в лекційному курсі та при проведенні практичних занять за темою «Нейродерматози» у 2021-2022 навчальному році.
6. **Результати застосування пропозицій:** матеріали використовуються у навчальному процесі кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО
7. **Строк впровадження:** 2021- 2022 навчальні роки.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо лабораторної діагностики atopічного дерматиту.
9. **Зауваження, пропозиції:** не внесено.
10. Затверджено на засіданні кафедри від (протокол №) 4

14.11.2022

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри шкірних
та венеричних хвороб з курсом ПО
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
доктор медичних наук, професор

Сергій Бондар

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор ЗВО з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного університету
проф. Валентин ДВОРНИК

«05» грудня 2022 р. Полтава



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Визначення еозинофільного катіонного білка у хворих на atopічний дерматит
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. **Розроблювач:** аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Ехаб Гарібех.
4. **Джерело інформації:** стаття Bondar Sergiy A.; Tokarchuk Nadia I.; Garibeh Ehab та ін. The value of eosinophilic cationic protein in adults with atopic dermatitis: a research study / Bondar Sergiy A. / Wounds UK . – 2021. – Vol. -17 Issue – 2. – P. 46-50.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету МОЗ України.
6. **Результати застосування пропозицій:** матеріали використовуються у навчальному процесі кафедри шкірних та венеричних хвороб.
7. **Строк впровадження:** 2021- 2022 навчальні роки.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо лабораторної діагностики atopічного дерматиту.
9. **Зауваження, пропозиції:** не внесено.
10. **Затверджено на засіданні кафедри від 3 листопада протокол № 6**

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедрою шкірних
та венеричних хвороб
Полтавського державного
медичного університету
доктор медичних наук, доцент

Яна ЄМЧЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ПРОРЕКТОР
закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
доктор медичних наук, професор закладу вищої освіти
Тернопільського національного
медичного університету ім. І.Я. Горбачевського,
д.мед.н. Шульгай А.Г.



2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Визначення еозинофільного катіонного білка у хворих на atopічний дерматит
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. **Розроблювач:** аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Ехаб Гарібех.
4. **Джерело інформації:** стаття Bondar Sergiy A.; Tokarchuk Nadia I.; Garibeh Ehab та ін. The value of eosinophilic cationic protein in adults with atopic dermatitis: a research study / Bondar Sergiy A. / Wounds UK . – 2021. – Vol. -17 Issue – 2. – P. 46-50.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
6. **Результати застосування пропозиції:** матеріали використовуються у навчальному процесі кафедри шкірних та венеричних хвороб.
7. **Строк впровадження:** 2021- 2022 навчальні роки.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо лабораторної діагностики atopічного дерматиту.
9. **Зауваження, пропозиції:** не внесено.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією, шкірними
та венеричними хворобами
Тернопільського національного
медичного університету
ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор

М. Шкільна

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Вінницький обласний
клінічний шкірно-венерологічний центр ВОР»
к.мед.н. Третяков М.С.



2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Визначення еозинофільного катіонного білка у хворих на atopічний дерматит
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. **Розроблювач:** аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Ехаб Гарібех, Бондар Сергій Анатолійович.
4. **Джерело інформації:** стаття Bondar Sergiy A.; Tokarchuk Nadia I.; Garibeh Ehab та ін. The value of eosinophilic cationic protein in adults with atopic dermatitis: a research study / Bondar Sergiy A. / Wounds UK . – 2021. – Vol. -17 Issue – 2. – P. 46-50.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** у практику КНП «Вінницький обласний клінічний шкірно-венерологічний центр ВОР» у 2021-2022 р. р.
6. **Результати застосування пропозицій:** матеріали використовуються у діагностичній роботі
7. **Строк впровадження:** 2021- 2022 р.р.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** використання наукових досліджень Е. Гарібеха, а саме визначення рівня еозинофільного катіонного білка у сироватці крові дозволяє покращити діагностику atopічного дерматиту серед дорослих.
9. **Зауваження, пропозиції:** не внесено.

Відповідальний за впровадження:

відповідальний лікар КДВ

лікар-дерматовенеролог

Стельмащук Т.П.

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.О. головного лікаря
 КП «Полтавського обласного
 клінічного шкірно-венерологічного
 диспансеру ПОР»
 Ірина ПОПОВА
 « 03 » травня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Визначення еозинофільного катіонного білка у хворих на atopічний дерматит

2. Установа – розробник, автор Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

3. Джерело інформації: Bondar Sergiy A. The value of eosinophilic cationic protein in adults with atopic dermatitis: a research study Sergiy A., Nadia I. Tokarchuk; Ehab Garibeh та ін. / Bondar / Wounds UK . – 2021. – Vol. -17 Issue – 2. – P. 46-50.

4. Де та коли впроваджено: КП «Полтавського обласного клінічного шкірно – венерологічного диспансеру ПОР» 2021 – 2022 рр.

Загальна кількість спостережень -40

5. Результати використання методу за період з 05.07.2021 р. по 03.05.2022р.
 Позитивні (кількість спостережень) – 40
 Негативні (кількість спостережень) - немає
 Невизначені (кількість спостережень) – немає

6. Ефективність впровадження: удосконалення діагностики хворих з atopічним дерматитом

7. Зауваження та пропозиції: не вносимо

« 03 » травня 2022 р.

Відповідальний за впровадження
 (підпис відпов. за впровадж.)



Віктор КУЗЬМЕНКО
 (П.І.Б. відпов. за впровадж.)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор КНП «Тернопільський обласний
клінічний шкірно-венерологічний диспансер»

Р. Семенина

2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Визначення еозинофільного катіонного білка у хворих на atopічний дерматит
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. **Розроблювач:** аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Ехаб Гарібех, Бондар Сергій Анатолійович.
4. **Джерело інформації:** стаття Bondar Sergiy A.; Tokarchuk Nadia I.; Garibeh Ehab та ін. The value of eosinophilic cationic protein in adults with atopic dermatitis: a research study / Bondar Sergiy A. / Wounds UK . – 2021. – Vol. -17 Issue – 2. – P. 46-50.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** у практику КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» у 2021-2022 р. р.
6. **Результати застосування пропозиції:** матеріали використовуються у діагностичній роботі
7. **Строк впровадження:** 2021- 2022 р.р.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** використання наукових досліджень Е. Гарібеха, а саме визначення рівня еозинофільного катіонного білка у сироватці крові дозволяє покращити діагностику atopічного дерматиту серед дорослих.
9. **Зауваження, пропозиції:** не внесено.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

к.мед.н.

Т. Шкробот

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ЗВО з навчально-методичної
роботи Дніпровського медичного інституту
традиційної і нетрадиційної медицини



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Визначення еозинофільного катіонного білка у хворих на atopічний дерматит
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. **Розроблювач:** аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Ехаб Гарібех.
4. **Джерело інформації:** стаття Bondar Sergiy A.; Tokarchuk Nadia I.; Garibeh Ehab та ін. The value of eosinophilic cationic protein in adults with atopic dermatitis: a research study / Bondar Sergiy A. / Wounds UK. – 2021. – Vol. -17 Issue – 2. – P. 46-50.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра внутрішньої медицини з курсом профілактичних дисциплін. Дисципліна - Дерматологія, венерологія.
6. **Результати застосування пропозиції:** матеріали використовуються у навчальному процесі.
7. **Строк впровадження:** 2021- 2022 навчальні роки.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо лабораторної діагностики atopічного дерматиту.
9. **Зауваження, пропозиції:** не внесено.
10. **Затверджено на засіданні кафедри від 13.10.2022 (протокол №3)**

Відповідальний за впровадження: зав. кафедри внутрішньої медицини з курсом профілактичних дисциплін, проф. д.мед.н. Дюдюн А.Д.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор ОКНП
«Чернівецький обласний
шкірно-венерологічний диспансер»

Вікторія БОЙКО
«29» 11 2022 р.

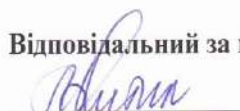


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Визначення еозинофільного катіонного білка у хворих на atopічний дерматит.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. **Розроблювачі:** аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова Ехаб Гарібех, завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, професор Бондар Сергій Анатолійович.
4. **Джерело інформації:** стаття Bondar Sergiy A.; Tokarchuk Nadia I.; Garibeh Ehab та ін. The value of eosinophilic cationic protein in adults with atopic dermatitis: a research study / Bondar Sergiy A. / Wounds UK . 2021. Vol. -17 Issue – 2. P. 46-50.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** у практику ОКНП «Чернівецький обласний шкірно-венерологічний диспансер» у 2021-2022 рр.
6. **Результати застосування пропозиції:** матеріали використовуються у діагностичній роботі.
7. **Строк впровадження:** 2021 - 2022 рр.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** використання наукових досліджень Е. Гарібеха, а саме визначення рівня еозинофільного катіонного білка у сироватці крові, дозволяє покращити діагностику atopічного дерматиту серед дорослих.
9. **Зауваження, пропозиції:** не внесено.

«29» 11 2022 р

Відповідальний за впровадження:



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету



доцент

Ігор ГЕРУШ
2022 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень**

1. **Пропозиція для впровадження:** Визначення еозинофільного катіонного білка у хворих на atopічний дерматит
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. **Автор впровадження:** Ехаб Гарібех – аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.
4. **Джерело інформації:** The value of eosinophilic cationic protein in adults with atopic dermatitis: a research study / Bondar Sergiy A., Tokarchuk Nadia I., Garibeh Ehab et al. Wounds UK. 2021. Vol. 17 Issue 2. P. 46-50.
5. **Де впроваджено:** у навчальний процес на кафедрі дерматовенерології Буковинського державного медичного університету МОЗ України.
6. **Термін впровадження:** листопад 2021 р. – жовтень 2022 р.
7. **Форма впровадження:** у навчальному процесі кафедри дерматовенерології Буковинського державного медичного університету МОЗ України при викладанні здобувачам освіти аспектів лабораторної діагностики atopічного дерматиту.
8. **Ефективність впровадження:** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання здобувачів освіти щодо лабораторної діагностики atopічного дерматиту.
9. **Зауваження, пропозиції:** не внесено.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри дерматовенерології
Буковинського державного медичного
університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор
«04» _____ 2022 р.

Ольга ДЕНИСЕНКО