

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КОНОВАЛЕНКО ЛЮДМИЛА ВАСИЛІВНА**

УДК 616.5-002-056.3-07-085.218.3-035-036.8:615.375

ДИСЕРТАЦІЯ

**УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ  
ПЕРЕХРЕСНОГО СИНДРОМУ (АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ  
ТА АЛЕРГІЧНИЙ КОНТАКТНИЙ ДЕРМАТИТ) З  
УРАХУВАННЯМ ВПЛИВУ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ  
ІМУНОТЕРАПІЇ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ Л.В.Коноваленко

Науковий керівник – Літус Віктор Іванович, доктор медичних наук, професор

Київ – 2026

## АНОТАЦІЯ

*Коноваленко Л.В.* Удосконалення діагностики та лікування перехресного синдрому (атопічний дерматиту та алергічний контактний дерматит) з урахуванням впливу алерген-специфічної імунотерапії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, галузь знань – 22 «Охорона здоров'я», спеціальність – 222 «Медицина». – Міністерство охорони здоров'я України, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2026.

Метою дисертаційного дослідження є удосконалення діагностики та лікування перехресного синдрому атопічного дерматиту та алергічного контактного дерматиту (ПС АД та АКД) шляхом використання специфічної алергодіагностики, імунотерапії та фармакотерапії коморбідних станів.

Відповідно до мети дослідження були поставлені такі завдання:

1. Визначити клінічні особливості та етіологічну матрицю перехресного синдрому АД та АКД в українській популяції.
2. Розробити алгоритм діагностики перехресного синдрому АД та АКД.
3. Вивчити вплив перехресного синдрому АД та АКД на якість життя пацієнтів.
4. Оцінити ефективність алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) у пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД.
5. Визначити ефективність лікування коморбідних станів (порушення неврологічного статусу, метаболічний синдром, синдром хронічної втоми) у пацієнтів ПС АД та АКД.
6. Розробити алгоритм персоніфікованого лікування пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД з урахуванням коморбідних станів.

На першому етапі дослідження було сформовано вибірку пацієнтів, у яких на фоні уже існуючого атопічного дерматиту розвинувся алергічний

контактний дерматит, та проведено вивчення етіологічної матриці перехресного синдрому АД та АКД. Абсолютна більшість пацієнтів з АД продемонструвала позитивну специфічну IgE-залежну сенсibilізацію на *Dermatophagoides pteronyssinus* і *Dermatophagoides farinae* – 50 %, у свою чергу на *Ambrósia* – 29,2 %, а на *Alternaria alternata* – 16,7 %. Також виявилось, що у 20,8 % пацієнтів діагностовано полісенсibilізацію – в досліджуваній групі переважна більшість це були специфічні алергени *Dermatophagoides* та *Ambrósia* – 16,7 %.

Під час проведення патч-тестування у хворих з АД були зафіксовані реакції різного ступеню інтенсивності на 20 з 30 гаптенів стандартизованої «Європейської серії S -1000», найчастішу і найбільшу кількість виражених реакцій викликали гаптени *Cobalt chloride*, *Nickel*, *Methylisothiazolinone*, *Textile dye mix*, *Formaldehyde*. Певні гаптени взагалі не викликали реакцій в обраній групі пацієнтів. Результати нашого дослідження підтверджують наукову базу даних щодо визначної ролі нікеля, кобальта, метилізотіазолінона, фенілендіаміна, формальдегіду та ароматизаторів в етіології розвитку АКД.

Переважає більшість пацієнтів (66,7 %) з перехресним синдромом АД та АКД мали підтверджену контактну алергію на два і більше гаптени.

Під час аналізу даних було виявлено, що найчастіше у пацієнтів з АД виявляють комбінацію підвищеної чутливості до алергену *Dermatophagoides* (*Der*) і підтверджену контактну алергію на гаптен *Formaldehyde* – 20,8 % пацієнтів, на другому місці виявляють поєднання реакції на алерген *Ambrósia* та гаптен *Formaldehyde* – 18,7 %, а на третьому – алерген *Alternaria alternata* та гаптен *Textile dye mix* – 12,5 %.

Другим етапом дисертаційної роботи було вивчення ефективності алерген - специфічної імунотерапії кліщами домашнього пилу у хворих на ПС АД та АКД. Отримані дані свідчать, що в групі дослідження зниження індексу SCORAD (Scoring of atopic dermatitis) на 12 балів і більше було зафіксовано у 30 з 36 пацієнтів, що суттєво відрізнялося ( $\chi^2 = 5,71, p < 0,017$ ) від групи

контролю, де зниження індексу відбулося у 19 з 35 пацієнтів. Частка пацієнтів, які повідомили про загострення контактної алергії на *Cobalt chloride, Nickel, Methylisothiazolinone, Textile dye mix, Formaldehyde* в активній групі, була значно меншою: 13 (36 %) проти 23 (34 %) у групі плацебо,  $p < 0,05$ . Також при оцінці наявності у хворих окремих характерних клінічних проявів ПС АД та АКД до лікування та через 6 місяців встановлено, що в групі дослідження регрес клінічної симптоматики був більш значущим, ніж у групі плацебо, а саме: до лікування еритема була у 14 (38,8 %) пацієнтів, то після лікування – у 6 (16,6 %) хворих; набряк та кірочки до лікування фіксувалися у 13 (36,1 %) та 16 (44,4 %) пацієнтів, а після – у 5 (13,9 %) та у 6 (16,6 %) відповідно; результати є вірогідними у порівнянні з даними групи плацебо,  $p < 0,05$ .

Беручи до уваги той факт, що АКД відчутно ускладнює перебіг АД і негативно впливає на ефективність лікування, а наявність перехресного синдрому значно погіршує якість життя пацієнтів, а також враховуючи відсутність визначених критеріїв оцінки якості життя саме при ПС АД та АКД, ми дійшли висновку, що доцільно було б розробити нескладну анкету-опитувальник, яка б дозволила за допомогою оцінки результатів у балах зробити висновки про вплив коморбідного стану на якість життя дерматологічних хворих.

Тож, спираючись на аналіз світових публікацій за останні 5 років, ми розробили анкету-опитувальник, яка враховує основні складові якості життя хворих на ПС АД та АКД і для її позначення запропонували латинську аббревіатуру «QLI-OS-AD/ACD-2024» (Quality of Life Index Overlap Syndrome Atopic dermatitis/Allergic contact dermatitis – 2024).

Анкетування показало, що з обраної когорти 16 (29,1 %) хворих отримали сумарну оцінку від 1 до 7 балів і відповідно охарактеризували вплив захворювання на свою якість життя як «незначний», 32 (58,2 %) оцінили вплив перехресного синдрому АД та АКД на свою якість життя як «суттєвий», отримавши відповідно від 8 до 14 балів. Значно погіршувалася якість життя у

7 (12,7 %) хворих, які отримали сумарну оцінку від 15 до 20 балів. Встановлено, що найбільший вплив у панелі якості життя чинить перехресний синдром на якість сну та когнітивні функції: негативний вплив на сон відзначили загалом 42 (76,4 %), з них іноді 31 (56,4 %) та завжди 11 (20,0 %) хворих; погіршення пам'яті та уваги зафіксували 43 (78,2 %) пацієнти, з них іноді 35 (63,6 %) та завжди 8 (14,5 %) хворих.

Отримані дані дозволили нам обгрунтовано припустити, що феномен превалювання негативного впливу на якість життя неврологічних компонентів пов'язаний з сучасною реальністю, у якій перебувають пацієнти – в стані постійного хронічного стресу у період війни.

Розроблений нами опитувальник вперше дозволяє у стислий час приділити належну увагу неврологічній складовій у стані хворого та оцінити її вплив на якість життя, та у разі необхідності – направити до лікаря-невролога з метою побудови більш повноцінної стратегії комплексного лікування.

Наступним етапом дисертаційного дослідження стало вивчення ефективності лікування хворих на перехресний синдром АД та АКД з врахуванням коморбідних станів, зокрема – інтеграції у терапевтичний маршрут седативного компоненту: комбінованого препарату магнію, мелатоніну та вітаміну В6.

Після застосування рекомендованої схеми лікування із седативним компонентом значно збільшувалася частка пацієнтів, які оцінювали вплив захворювання на якість свого життя як «незначний» та зменшувалася частка тих, хто визнає вплив «суттєвим» або таким, що приносить «значне погіршення». Також, питома вага пацієнтів з тривожністю в групі дослідження зменшилась вдвічі, а частка хворих з інсомнією на 41,0 %; натомість, у групі контролю хворих з тривожністю поменшало на 21,1 %, а кількість пацієнтів, що страждають на безсоння, знизилася лише на 14,4 %. Інтеграція седативного комбінованого препарату магнію, мелатоніну та вітаміну В6 у схему комплексної терапії ПС АКД та АД призводить до більш значущого

покращення якості життя дерматологічних хворих за рахунок зменшення проявів депресії, тривожності та безсоння, про що свідчать наведені клінічні випадки.

На наступному етапі приділено окрему увагу метаболічним порушенням у хворих на ПС АД та АКД. У обраної когорти хворих з ПС АД та АКД, які мали надлишкову масу тіла, на вихідному рівні показники глікемії свідчили про стан переддіабету, і такі хворі потребували корекції харчових звичок та рекомендацій щодо збільшення щоденної фізичної активності. Після призначення відповідної дієти та дозованих помірних фізичних навантажень у хворих визначалася тенденція до зниження показників глюкози крові: з  $(6,8 \pm 0,18)$  до  $(5,2 \pm 0,11)$  ммоль/л та глікованого гемоглобіну з  $(6,4 \pm 0,22)$  до  $(5,1 \pm 0,16)$  ммоль/л з 1 до 3 місяця спостереження, а також нормалізувалися показники ліпідограми: зменшувалася концентрація загального холестеролу, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, натомість показники ліпопротеїнів високої щільності продемонстрували тенденцію до зростання. Оцінка розповсюдженості клінічних проявів ПС АД та АКД проводили за індексом EASI (Eczema Area and Severity Index), і показала, що до початку лікування явних клінічних проявів не було у 8 (18,2 %), ураження легкого ступеню були у 11 (25,0 %) пацієнтів, середнього – у 17 (38,6 %) пацієнтів, а питома вага хворих з тяжкими і розповсюдженими ураженнями складала 8 (18,2 %). Наприкінці періоду моніторингу у 20 (45,5 %) хворих не було явних клінічних проявів захворювання, у 16 (36,3 %) пацієнтів спостерігалися прояви легкого ступеню, у 6 (13,6 %) пацієнтів – середнього, а питома вага хворих з тяжкими і розповсюдженими ураженнями складала 2 (4,6 %).

Як свідчать дані багатьох досліджень, у хворих на хронічні захворювання шкіри розповсюдженим явищем є синдром хронічної втоми (СХВ), адже часто виснажливий свербіж та негативний вплив на психоемоційний стан чинять вплив на імунний стан організму.

Надалі, в рамках виконання дисертаційної роботи ми провели клінічний моніторинг окремих груп пацієнтів з симптоматикою СХВ, запропонувавши їм різні терапевтичні маршрути. Застосування пробіотичного засобу, який містить комплекс корисних штамів *Bacillus*, у якості додаткового засобу в менеджменті пацієнтів з ПС АД та АКД, що супроводжується синдромом хронічної втоми, у порівнянні з групою контролю, призвело до більш повноцінного відновлення клітинної і гуморальної ланок імунітету.

Аналіз результатів вивчення рівня експресії IgE у хворих на ПС АД та АКД, які мали синдром хронічної втоми, дозволяє стверджувати про слабко виражену тенденцію до зниження цього показника як у групі дослідження, так і в групі контролю. Крім того, під час оцінки панелі запальних інтерлейкінів встановлено, що у групі дослідження через 3 місяці після призначення лікування відбулося значуще зниження експресії ІЛ-4 до  $(7,7 \pm 0,6)$  пг/мл, різниця статистично достовірна з показниками до лікування та у порівнянні з групою контролю,  $p < 0,05$ .

Отже, до ключових відмінностей імунологічних показників досліджуваної групи у порівнянні з контролем можна обґрунтовано віднести, перш за все, виражене зростання CD4<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup> на третій місяць, а також суттєве підвищення концентрації імуноглобуліну G, що свідчить про комплексний позитивний вплив обраної стратегії лікування як на клітинну, так і на гуморальну ланки імунного захисту пацієнтів. При цьому слід відзначити, що в групі дослідження виявлено тенденцію до вираженого зменшення рівня інтерлейкіну 4 (ІЛ-4), одного з ключових цитокінів запалення, що відіграє значну роль у патогенезі алергодерматозів: з  $(10,9 \pm 0,5)$  до  $(7,7 \pm 0,6)$  пг/мл, різниця статистично достовірна з показниками до лікування та у порівнянні з групою контролю,  $p < 0,05$ .

Такі результати дозволяють зробити обґрунтований висновок, що обрана стратегія менеджменту пацієнтів з ПС АД та АКД, що мають хронічну втому, виявилася ефективною для виконання двох важливих клінічних завдань –

відновлення імунного захисту та усунення проявів системного запального процесу.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше було досліджено особливості клінічного перебігу та спектру сенсibilізації до інгаляційних та контактних алергенів у пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД в українській популяції. Встановлено, що перехресний синдром АД та АКД частіше розвивається у пацієнтів, які проживають у містах, частіше у вікових групах 25 – 50 років, а також у жінок. Визначено, що найчастіше сенсibilізацію при перехресному синдромі АД та АКД в українців викликають такі хімічні речовини, як *Cobalt chloride*, *Nickel*, *Methylisothiazolinone*, *Formaldehyde* та, особливо, *Textile dye mix*.

Отримано нові дані у щодо ефективності застосування АСІТ у пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД, сенсibilізованих до кліщових алергенів. Зазначений вид терапії сприяє регресу клінічних проявів як атопічного, так й алергічного контактного дерматиту, зменшує чутливість пацієнтів до кліщових та причинних контактних алергенів.

Вперше розроблений алгоритм персоніфікованого ведення осіб з перехресним синдромом АД та АКД та наявністю у них коморбідних (неврологічні розлади, метаболічний синдром, синдром хронічної втоми, що супроводжується імуносупресією) станів.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Отримані дані доповнюють існуючі знання про перехресний синдром АД та АКД, націлюють лікарів на даний контингент хворих, підкреслюють необхідність проведення специфічної алергодіагностики та імунотерапії.

На основі даних клінічного та алергологічного обстеження доведено негативний вплив АКД на перебіг та ефективність лікування АД, а також показано, що наявність перехресного синдрому значно погіршує якість життя

пацієнтів, що підтверджує необхідність розробки діагностичного алгоритму у разі підозри на розвиток перехресного синдрому АД та АКД.

Враховуючи відсутність визначених критеріїв оцінки якості життя саме при перехресному синдромі АД та АКД розроблена та вперше апробована інтегральна анкета-опитувальник «QLI-OS-AD/ACD-2024», яка надасть можливість практикуючому лікарю швидко і без зайвих витрат оцінити ступінь впливу наявності перехресного синдрому на якість життя пацієнтів.

Доведено, що під час ведення хворих на перехресний синдром АД та АКД слід враховувати вплив на його клінічний перебіг найбільш розповсюджених коморбідних станів: неврологічних розладів, метаболічного синдрому та переддіабету, а також синдрому хронічної втоми, що супроводжується імуносупресією.

Розроблено оригінальний алгоритм для покращення діагностики та ефективності лікування пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД та наявністю коморбідних станів.

### **Публікації**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, зокрема, 6 статей, серед яких 5 публікацій у виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus, 1 – Web of Science, 3 тез у збірках наукових конференцій.

Зміст опублікованих робіт достатньо повно висвітлює результати виконаних здобувачем досліджень, їх актуальність і значення для медицини.

**Ключові слова:** атопічний дерматит, алергічний контактний дерматит, перехресний синдром, сенсibiliзація, алерген-специфічна імунотерапія, депресія, персоніфіковане лікування, якість життя.

## ABSTRACT

*Konovalenko L.V.* **Improving the diagnosis and treatment of overlap syndrome (atopic dermatitis and allergic contact dermatitis) taking into account the influence of allergen-specific immunotherapy.** – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Healthcare” in the specialty 222 “Medicine” – Ministry of Health of Ukraine, P. L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2026.

The aim of the dissertation research is to improve the diagnosis and treatment of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis overlap syndrome (AD and ACD OS) by using specific allergy diagnostics and immunotherapy and pharmacotherapy of comorbid conditions. In accordance with the aim of the research, the following tasks were set:

1. To determine the clinical features and etiological matrix of AD and ACD OS in the Ukrainian population.
2. To develop an algorithm for the diagnosis of the AD and ACD OS.
3. To study the impact of the AD and ACD OS on the quality of life of patients.
4. To assess the effectiveness of allergen-specific immunotherapy (ASIT) in patients with the AD and ACD OS.
5. To determine the effectiveness of the treatment of comorbid conditions (impaired neurological status, metabolic syndrome, chronic fatigue syndrome) in patients with AD and ACD OS.
6. To develop an algorithm for personalized treatment of patients with AD and ACD OS, taking into account comorbid conditions.

In accordance with the aim of the research, the following tasks were set:

1. To determine the clinical features and etiological matrix of AD and ACD OS in the Ukrainian population.

2. To develop an algorithm for the diagnosis of the AD and ACD OS.
3. To study the impact of the AD and ACD OS on the quality of life of patients.
4. To assess the effectiveness of allergen-specific immunotherapy (ASIT) in patients with the AD and ACD OS.
5. To determine the effectiveness of the treatment of comorbid conditions (impaired neurological status, metabolic syndrome, chronic fatigue syndrome) in patients with AD and ACD OS.
6. To develop an algorithm for personalized treatment of patients with AD and ACD OS, taking into account comorbid conditions.

At the first stage of the study, a set of patients was recruited who developed allergic contact dermatitis against the background of existing atopic dermatitis, and the etiological matrix of the AD and ACD OS was studied. The absolute majority of patients with AD demonstrated positive specific IgE-dependent sensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* – 50 %, in turn to *Ambrósia* – 29.2 %, and to *Alternaria alternata* – 16.7 %. It was also found that 20.8 % of patients were diagnosed with polysensitization – in the study group, the vast majority were specific allergens *Dermatophagoides* and *Ambrósia* – 16.7 %.

During patch testing in patients with AD, reactions of varying intensity were recorded to 20 out of 30 haptens of the standardized “European S-1000 series”, the most frequent and the largest number of pronounced reactions were caused by the haptens *Cobalt chloride*, *Nickel*, *Methylisothiazolinone*, *Textile dye mix*, *Formaldehyde*. Certain haptens did not cause reactions at all in the selected group of patients. The results of our study confirm the scientific database on the significant role of nickel, cobalt, methylisothiazolinone, phenylenediamine, formaldehydes and fragrances in the etiology of ACD.

The vast majority of patients (66.7%) with the AD and ACD OS had confirmed contact allergy to two or more haptens.

When analyzing the data, it was found that most often in patients with AD, a combination of hypersensitivity to the allergen *Dermatophagoides* and confirmed contact allergy to the hapten Formaldehyde is detected – 20.8 % of patients, in second place is the combination of the reaction to the allergen Ambrósia and the hapten Formaldehyde – 18.7 %, and in third place is the allergen *Alternaria alternata* and the hapten Textile dye mix – 12.5 %.

The second stage of the dissertation work was the study of the antigen-specific immunotherapy effectiveness with house dust mites in patients with AD and ACD OS. The data obtained show that in the study group, a decrease in the SCORAD index (Scoring of atopic dermatitis) by 12 points or more was recorded in 30 out of 36 patients, which was significantly different ( $\chi^2 = 5.71$ ,  $p < 0.017$ ) from the control group, where a decrease in the index occurred in 19 out of 35 patients. The proportion of patients who reported exacerbation of contact allergy to Cobalt chloride, Nickel, Methylisothiazolinone, Textile dye mix, Formaldehyde in the active group was significantly lower: 13 (36 %) versus 23 (34 %) in the placebo group,  $p < 0.05$ . Also, when assessing the presence of individual characteristic clinical manifestations of AD and ACD OS in patients before treatment and after 6 months, it was found that in the study group the regression of clinical symptoms was more significant than in the placebo group, namely: before treatment, erythema was present in 14 (38.8 %) patients, then after treatment - in 6 (16.6 %) patients; edema and crusts were recorded before treatment in 13 (36.1 %) and 16 (44.4 %) patients, and after treatment – in 5 (13.9 %) and 6 (16.6 %) patients, respectively; the results are reliable in comparison with the data of the placebo group,  $p < 0.05$ .

Taking into account the fact that ACD significantly complicates the course of AD and negatively affects the effectiveness of treatment, and the presence of the OS significantly worsens the quality of life of patients, as well as taking into account the lack of defined criteria for assessing the quality of life in AD and ACD OS, we concluded that it would be advisable to develop a simple questionnaire that would

allow, using the assessment of the results in points, to draw conclusions about the impact of the comorbid condition on the quality of life of dermatological patients.

Therefore, based on the analysis of world publications over the past 5 years, we developed a questionnaire that takes into account the main components of the quality of life of patients with AD and ACD OS and proposed the Latin abbreviation "QLI – OS – AD/ACD – 2024" for its designation (Quality of Life Index Overlap Syndrome Atopic dermatitis/Allergic contact dermatitis – 2024).

The survey showed that from the selected cohort, 16 (29.1 %) patients received a total score of 1 to 7 points and accordingly characterized the impact of the disease on their quality of life as “minor”, 32 (58.2 %) assessed the impact of the cross-syndrome of AD and ACD on their quality of life as “significant”, receiving from 8 to 14 points, respectively. The quality of life significantly deteriorated in 7 (12.7 %) patients, who received a total score of 15 to 20 points. It was established that the greatest impact in the quality of life panel is the cross-syndrome on the quality of sleep and cognitive functions: a negative impact on sleep was noted by a total of 42 (76.4 %) patients, of whom 31 (56.4 %) sometimes and 11 (20.0 %) always; Memory and attention impairment was recorded by 43 (78.2 %) patients, of which 35 (63.6 %) sometimes and 8 (14.5 %) always patients.

The data obtained allowed us to reasonably assume that the phenomenon of the prevalence of the negative impact of neurological components on the quality of life is associated with the modern reality in which patients are in a state of constant chronic stress during the war.

The questionnaire we developed for the first time allows us to pay due attention to the neurological component in the patient's condition in a short time and assess its impact on the quality of life, and if necessary, refer to a neurologist in order to build a more complete comprehensive treatment strategy.

The next stage of the dissertation research was the study of the effectiveness of the treatment of patients with AD and ACD OS, taking into account comorbid

conditions, in particular, the integration of a sedative component into the therapeutic route: a combined drug of magnesium, melatonin and vitamin B6.

After the recommended treatment regimen with a sedative component, the proportion of patients who assessed the impact of the disease on their quality of life as “minor” significantly increased, and the proportion of those who considered the impact to be “significant” or “significantly worsening” decreased. Also, the proportion of patients with anxiety in the study group decreased by half, and the proportion of patients with insomnia by 41.0 %; in contrast, in the control group, patients with anxiety decreased by 21.1 %, and the number of patients suffering from insomnia decreased by only 14.4 %. Integration of a sedative combined preparation of magnesium, melatonin, and vitamin B6 into the complex therapy regimen for AD and ACD OS leads to a more significant improvement in the quality of life of dermatological patients by reducing the manifestations of depression, anxiety and insomnia, as evidenced by the clinical cases presented.

At the next stage, special attention was paid to metabolic disorders in patients with AD and ACD OS. In the selected cohort of patients, who were overweight, at baseline glycemia indicators showed a prediabetic state, and such patients required correction of eating habits and recommendations for increasing daily physical activity. After prescribing an appropriate diet and dosed moderate physical activity, patients showed a tendency to decrease blood glucose levels: from  $(6.8 \pm 0.18)$  mmol/l to  $(5.2 \pm 0.11)$  mmol/l and glycated hemoglobin from  $(6.4 \pm 0.22)$  mmol/l to  $(5.1 \pm 0.16)$  mmol/l from 1 to 3 months of observation, and lipid profile indicators also normalized: the concentration of total cholesterol, triglycerides, and low-density lipoproteins decreased, while high-density lipoproteins showed a tendency to increase. The prevalence of clinical manifestations of AD and ACD was assessed using the EASI (Eczema Area and Severity Index) index, and showed that before the start of treatment, there were no obvious clinical manifestations in 8 (18.2 %), mild lesions were in 11 (25.0 %) patients, moderate - in 17 (38.6 %) patients, and the proportion of patients with severe and widespread

lesions was 8 (18.2 %). At the end of the monitoring period, 20 (45.5 %) patients had no obvious clinical manifestations of the disease, 16 (36.3 %) patients had mild manifestations, 6 (13.6 %) patients had moderate manifestations, and the proportion of patients with severe and widespread lesions was 2 (4.6 %).

As evidenced by many studies, chronic fatigue syndrome (CFS) is a common phenomenon in patients with chronic skin diseases, because often debilitating itching and a negative impact on the psycho-emotional state affect the immune state of the body.

Further, as part of the dissertation work, we conducted clinical monitoring of individual groups of patients with CFS symptoms, offering them different therapeutic routes. The use of a probiotic containing a complex of beneficial *Bacillus* strains as an additional tool in the management of patients with AD and ACD OS, accompanied by CFS, compared with the control group, led to a more complete restoration of cellular and humoral immunity.

Analysis of the results of studying the level of IgE expression in patients with AD and ACD OS who had chronic fatigue syndrome allows us to speak of a weakly pronounced tendency to reduce this indicator in both the study group and the control group. In addition, when evaluating the panel of inflammatory interleukins, it was found that in the study group, 3 months after the treatment, there was a significant decrease in IL-4 expression to  $(7.7 \pm 0.6)$  pg/ml, the difference is statistically significant with the indicators before treatment and in comparison with the control group,  $p < 0.05$ .

Therefore, the key differences in the immunological indicators of the study group in comparison with the control can reasonably be attributed, first of all, to the pronounced increase in CD4+ and CD8+ at the third month, as well as a significant increase in the concentration of immunoglobulin G, which indicates a complex positive effect of the selected treatment strategy on both the cellular and humoral links of the immune defense of patients. It should be noted that the study group showed a tendency towards a pronounced decrease in the level of

interleukin 4 (IL - 4) one of the key inflammatory cytokines that plays a significant role in the pathogenesis of allergic dermatoses: from  $(10.9 \pm 0.5)$  pg/ml to  $(7.7 \pm 0.6)$  pg/ml, the difference is statistically significant with the indicators before treatment and in comparison with the control group,  $p < 0.05$ .

These results allow us to draw a well-founded conclusion that the selected management strategy for patients with AD and ACD OS who have chronic fatigue was effective in fulfilling two important clinical tasks - restoring immune defense and eliminating manifestations of the systemic inflammatory process.

### **Scientific novelty of the results**

For the first time, the features of the clinical course and the spectrum of sensitization to inhalant and contact allergens in patients with AD and ACD OS in the Ukrainian population were investigated. It was found that AD and ACD OS develops more often in patients living in cities, more often in the age group of 25 – 50 years, as well as in women. It was determined that sensitization in AD and ACD OS in Ukrainians is most often caused by such chemicals as *Cobalt chloride*, *Nickel*, *Methylisothiazolinone*, *Formaldehyde* and, especially, *Textile dye mix*.

New data have been obtained regarding the effectiveness of ASIT in patients with AD and ACD OS, sensitized to mite allergens. This type of therapy contributes to the regression of clinical manifestations of both atopic and allergic contact dermatitis, reduces the sensitivity of patients contact allergens.

For the first time, an algorithm for personalized management of individuals with AD and ACD OS and the presence of comorbid conditions (neurological disorders, metabolic syndrome, chronic fatigue syndrome, accompanied by immunosuppression) has been developed.

### **Practical significance of the results**

The obtained data complement the existing knowledge about the of AD and ACD OS, target doctors to this contingent of patients, emphasize the need for specific allergy diagnostics and immunotherapy.

Based on the data of clinical and allergological examination, the negative impact of ACD on the course and effectiveness of AD treatment was proven, and it was also shown that the presence of the OS significantly worsens the quality of life of patients, which confirms the need to develop a diagnostic algorithm in case of suspicion of the development of the AD and ACD OS.

Considering the lack of defined criteria for assessing the quality of life, an integrated questionnaire "QLI-OS-AD/ACD-2024" was developed and tested for the first time specifically for the AD and ACD OS, which will allow the practicing physician to quickly and without unnecessary costs assess the degree of OS presence influence on the quality of life of patients.

It has been proven that when managing patients with the AD and ACD OS, the influence of the most common comorbid conditions on its clinical course should be taken into account: neurological disorders, metabolic syndrome and prediabetes, as well as chronic fatigue syndrome accompanied by immunosuppression.

An original algorithm has been developed to improve the diagnosis and effectiveness of treatment of patients with the AD and ACD OS at the presence of comorbid conditions.

### **Publications**

Based on the materials of the dissertation, 9 scientific works have been published, in particular, 6 articles, including 5 publications indexed by the scientometric database Scopus, 1– Web of Science, 3 abstracts in collections of scientific conferences.

The content of the published works sufficiently fully covers the results of the research performed by the applicant, their relevance and significance for medicine.

**Keywords:** atopic dermatitis, allergic contact dermatitis, overlap syndrome, sensitization, allergen-specific immunotherapy, depression, personalized treatment, quality of life.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧКИ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Konovalenko, L. Litus, O. Litus, V. Allergic contact dermatitis: etiological matrix. *Archiv Euromedica*. 2023; 13(4): 1 – 9. doi: 10.35630/2023/13/4.819 (Особистий внесок – брала участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, проводила статистичну обробку даних та інтерпретацію результатів, підготовку статті до друку).

2. Коноваленко Л.В., Літус О.І., Літус В.І. Алергічний контактний дерматит і атопічний дерматит: акценти оверлап-синдрому. *Клінічна та профілактична медицина*. 2024; 3:6-12. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.3.2024.01> (Особистий внесок – брала участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, проводила статистичну обробку даних та інтерпретацію результатів, підготовку статті до друку).

3. Konovalenko, L., Litus, O., Konovalenko, S. The phenomenon of neurological components prevalence in influencing the quality of life of patients with the atopic dermatitis and allergic contact dermatitis overlap syndrome in modern realities. *Int Neurol J*. 2024; 20(8):422–426. doi:10.22141/2224-0713.20.8.2024.1125 (Особистий внесок – брала участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, проводила статистичну обробку даних та інтерпретацію результатів, підготовку статті до друку).

4. Людмила В. Коноваленко, Юлія В. Щербакова, Віктор І. Літус , Олександр І. Літус. Перехресний синдром алергічного контактного дерматиту та атопічного дерматиту: фокус на якості життя пацієнтів і клінічні випадки. *Клінічна та профілактична медицина*. 2025; 4(42):53-65. doi.org/10.31612/2616-4868.4.2025.07 (Особистий внесок – брала участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, проводила статистичну обробку даних та інтерпретацію результатів, підготовку статті до друку)

5. L.V. Konovalenko, V.I. Litus, Yu.I. Komisarenko, O.I. Litus. Overlap syndrome of AD and ACD: Metabolic Patterns. *Int J Endocrin*. 2025; 21(4): 423-427. doi.org/10.22141/2224-0721.21.4.2025.1569 (Особистий внесок – брала участь у

плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, проводила статистичну обробку даних та інтерпретацію результатів, підготовку статті до друку).

6. L.V. Konovalenko, V.I. Litus, M.A. Trishchynska, O.I. Litus, S.V. Konovalenko. Clinical course of AD and ACD overlap syndrome accompanied by chronic fatigue. *Int Neurol J.* 2025; 21(5):362-368. doi:10.22141/2224-0713.21.5.2025.1200. (Особистий внесок – брала участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, проводила статистичну обробку даних та інтерпретацію результатів, підготовку статті до друку)

7. Litus O, Bisyuk Y, Konovalenko L, Litus V, Lytvynenko B, DuBuske L. Sensitization to *Malassezia sympodialis* is Associated with Low Efficacy of Local Anti-inflammatory Therapy in Patients with Contact Dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2022. 149(2): AB181 doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.597.

8. Litus O, Bisyuk Y, Konovalenko L, Litus V, DuBuske L, Gardner MA. Efficacy of house dust mite immunotherapy in patients with atopic and contact dermatitis overlap syndrome. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 2022;129(5):S7-S8. doi: 10.1016/j.anai.2022.08.530.

9. Liudmyla Konovalenko, Viktor Litus, Olexander Litus, Lawrence Dubuske. Demographics of Patch Testing Results in Kyiv, Ukraine Done to Confirm Allergic Contact Dermatitis Diagnosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2024. 153(2): AB18. doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.077.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	24
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕПІДЕМІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ, АЛЕРГІЧНОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТУ ТА ЇХ ПЕРЕХРЕСНОГО СИНДРОМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	35
1.1 Епідеміологія atopічного дерматиту, алергічного контактного дерматиту та їх перехресного синдрому.....	35
1.2 Складові патогенезу АД, АКД та їх перехресного синдрому.....	38
1.2.1 Патогенетичні патерни АД.....	38
1.2.2 Патофізіологічні етапи АКД.....	46
1.2.3 Розвиток перехресного синдрому АД та АКД, передумови та наслідки.....	51
1.3 Перспективи удосконалення стратегії лікування хворих на ПС АД та АКД.....	53
1.3.1 Загальні принципи терапії АД та АКД.....	53
1.3.2 Неврологічна складова впливу на якість життя хворих з АД та АКД.....	57
1.3.3 Метаболічні порушення у хворих на АД та АКД.....	62
1.3.4 Імунологічні розлади та синдром хронічної втоми у хворих на ПС АД та АКД.....	65
Резюме огляду літератури.....	68
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	70
2.1 Дизайн дослідження.....	70
2.2 Загальна характеристика груп хворих.....	72
2.3 Методи досліджень.....	74

	22
2.3.1 Клініко-анамнестичні методи дослідження.....	74
2.3.2 Методика проведення прік-тестування.....	75
2.3.3 Методика проведення патч-тестування.....	76
2.3.4 Методи визначення тяжкості перебігу та якості життя у хворих на ПС АД та АКД.....	77
2.3.5 Лабораторні методи дослідження.....	80
2.4 Документація, що використовувалась у взаємодії з хворими на ПС та АД та АКД.....	80
2.5 Статистична обробка отриманих даних.....	86
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕТІОЛОГІЧНОЇ МАТРИЦІ ПЕРЕХРЕСНОГО СИНДРОМУ АД ТА АКД.....	87
3.1 Етіологічна матриця перехресного синдрому АД та АКД з перехресним синдромом.....	87
3.2 Розробка алгоритму діагностичного пошуку ПС АД та АКД.....	95
3.3 Вплив перехресного синдрому АД та АКД на якість життя дерматологічних хворих.....	97
РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ ПЕРСОНІФІКОВАННОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПЕРЕХРЕСНИЙ СИНДРОМ АД ТА АКД.....	103
4.1 Вивчення ефективності АСІТ в лікуванні хворих на перехресний синдром АД та АКД .....	103
4.2 Лікування хворих на ПС АД та АКД з урахуванням коморбідних станів.....	109
4.2.1 Корекція неврологічного статусу пацієнтів з ПС АД та АКД.....	109
4.2.2 Лікування хворих на ПС АД та АКД, які мають метаболічні порушення.....	113

4.2.3 Лікування хворих на ПС АД та АКД, що супроводжується синдромом хронічної втоми.....	119
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ....	133
ВИСНОВКИ.....	146
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	150
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	151
ДОДАТКИ.....	176

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АД – атопічний дерматит
- АКД – алергічний контактний дерматит
- АСІТ – алерген-специфічна імунотерапія
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- КДП – кліщі домашнього пилу
- ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності
- ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності
- МС – метаболічний синдром
- ПС АД та АКД – перехресний синдром атопічного дерматиту і алергічного контактного дерматиту
- СХВ – синдром хронічної втоми
- ШПТ – шкірні прик-тести
- ЦД2 – цукровий діабет II типу
- ЯЖ – якість життя
- EASI – Eczema Area and Severity Index
- FLG – філагрин
- HbA1C – глікований гемоглобін
- IL – інтерлейкіни
- IgA – імуноглобулін А
- IgG – імуноглобулін G
- IgE – імуноглобулін E
- IgM – імуноглобулін M
- LC – клітини Лангерганса
- QLI-OS-AD/ACD-2024 – Quality of Life Index Overlap Syndrome
- Atopic dermatitis/Allergic contact dermatitis 2024
- SCORAD – Scoring atopic dermatitis
- TEWL – трансепідермальна втрата води

## ВСТУП

### Актуальність теми

Атопічний дерматит (АД) – мультифакторне захворювання і є генетично гетерогенною патологією, для розвитку якої необхідний комплекс багатьох спадкових факторів, що взаємодіють між собою та з факторами навколишнього середовища з ефектом сумачії [1, 2].

Атопічний дерматит – це багатофакторне захворювання, яке може супроводжуватися одночасно алергічним контактним дерматитом (АКД), що погіршує стан таких пацієнтів та ускладнює діагностику для лікарів [3, 4, 5].

Атопічна шкіра – це складна сутність, яка включає дефект бар'єру і мікробіому, аберантну імунну відповідь та аномальну нервову активацію, тоді як екзема – це узагальнений термін, що позначає комплекс симптомів, спільний для багатьох діагнозів, включаючи атопічний дерматит та контактний дерматит [6, 7]. Останні дані свідчать, що захворюваність на АД та АКД за останні 30 років збільшилась до 20 % у дітей та до 3 % у дорослого населення [7, 8].

Різні типи дерматитів часто співіснують. Атопія та контактна алергія здаються незалежними, даних про зв'язок між атопією та алергічним контактним дерматитом недостатньо. Крім того, атопічний дерматит є фактором ризику для подразнюючого контактного дерматиту. Взаємодія атопії та захворювань із спектру дерматиту та екземи до кінця не вивчена; проте їх співіснування та перехрест не рідкість [7–9].

Атопічний дерматит часто ускладнюється появою алергічного контактного дерматиту, а нерідко спостерігається розвиток перехресного синдрому, коли ці два захворювання, маючи багато спільних проявів, доповнюють одне одного, і таким чином, ускладнюють як діагностику, так і лікувальні підходи [10, 11].

Звичайна парадигма, яка спрощує розвиток атопічного дерматиту та алергічного контактного дерматиту до окремих процесів за участю різних Т – хелперів (Th2 або Th1 відповідно), не розпізнає потенційні імунологічні точки

перетину та сприяє неправильному веденню пацієнтів або у лікуванні захворювання [11, 12].

Варіабельність клінічних проявів АКД серед пацієнтів з АД представляє різні ланки різнобічного взаємозв'язку між двома патологічними станами, де підвищена проникність алергенів через пошкоджений епідермальний бар'єр посилює презентацію антигену та сенсibilізацію, з подальшим порушенням імунної регуляції. Подальші дослідження необхідні для визначення взаємозв'язку та імунологічних точок перетину цих двох захворювань [13].

В сучасній літературі поєднання АД та АКД отримало назву перехресного синдрому [13 16] . На тлі порушення бар'єрної функції шкіри та імунного запалення за умов АД полегшується проникнення хімічних речовин у шкіру, що сприяє виникненню АКД і формуванню перехресного синдрому [13, 14]. Наявність у хворих ПС АД і АКД чинить різноманітний негативний вплив на якість життя пацієнтів, що позначається на їх соціальній адаптації та працездатності [14].

Розпізнавання АКД в умовах перехресного синдрому часто базується на основі особистої історії, наявності клінічних проявів на шкірі в місцях контакту, хоча б на початку захворювання, нетипові для АД місця локалізації висипань та, за необхідності, результатів патч-тестів [15]. Пацієнти дорослого віку значно частіше контактують з хімічними речовинами та мають більший ризик протягом життя повторного впливу контактних алергенів, а також слабші механізми відновлення шкірного бар'єру, і тому можуть бути особливо схильні до АКД [16]. Справжня (істинна) сенсibilізація ідентифікується шляхом визначення специфічного алергену, а перехресна реакція визначається наявністю імунної відповіді на перехресно-реагуючі компоненти [15, 16].

Алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) на сьогоднішній день є унікальним засобом проти алергічної сенсibilізації при тривалому повторному підшкірному або під'язиковому введенню екстрактів алергенів[17]. В останні роки алерген-специфічна імунотерапія була визнана найбільш перспективним

методом лікування АД [18]. АСИТ є єдиним методом лікування, який вирішує причину IgE-опосередкованої алергії, а не лише усуває симптоми. Поступово в організм вводяться зростаючі дози алергену, щоб зменшити чутливість до нього. Метод забезпечує довготривалу ремісію впродовж 3–5 років, а також запобігає прогресуванню не лише АД, але й алергічного риніту та астми, зменшуючи потребу в медикаментах у переважної більшості пацієнтів [17, 18]. АСИТ ефективна для пацієнтів з АД, які мають гіперчутливість до кліщів домашнього пилу (КДП), пилку дерев і трав, алергенів тварин, цвілі або грибів. АСИТ з КДП наразі є найбільш ефективною для терапії АД, оскільки кліщі домашнього пилу виявилися ключовим фактором, що сприяє АД і мають виражений вплив на захворювання, оскільки є причиною прямого подразнення шкірного бар'єру та гіперчутливості імунної системи [18].

Серед пацієнтів із поширеними шкірними захворюваннями, такими як АД, порівняно із загальною популяцією, спостерігається значно вища поширеність клінічної депресії, тривожного розладу та суїцидальних думок [19]. Хоча тягар психічного здоров'я хворих на АД та осіб, які здійснюють догляд за ними, був добре вивчений, мало досліджень стосувалося впливу на клінічний перебіг АД у пацієнтів, які відчувають симптоми тривоги та депресії [20].

Результати сучасних досліджень показали, що має місце позитивний кореляційний зв'язок з метаболічним синдромом (МС) та підвищеним рівнем тригліцеридів, а центральне ожиріння є підтвердженим компонентом, який позитивно корелює з АД, та пов'язане зі збільшенням поширеності та тяжкості захворювання [20]. Також дослідження продемонстрували значне підвищення ризику гіперліпідемії, гіпертензії та діабету 2 типу у пацієнтів з АД, а зниження ваги, в свою чергу, покращує результати лікування АД [21, 22].

Також, у пацієнтів з хронічними шкірними захворюваннями розповсюдженим явищем є синдром хронічної втоми, адже виснажливий свербіж та негативний вплив на психоемоційний стан не минають без наслідків.

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок atopічного дерматиту та алергічного контактного дерматиту з синдромом хронічної втоми [23, 24].

У сучасних роботах [19–24] було показано, що у клінічному перебігу алергічних захворювань шкіри супутні стани можуть відігравати вирішальну роль. Найпоширенішими супутніми станами у пацієнтів з АД та АКД є неврологічні розлади, імунодефіцит, хронічна втома та метаболічний синдром [20, 22, 23, 24]. Такі супутні захворювання потребують особливої уваги і можуть вимагати мультидисциплінарної команди спеціалістів для корекції повного плану терапії для АД, АКД та їх перехресного синдрому.

З огляду на все вищевикладене, це й обумовило вибір напрямку наших досліджень – удосконалення діагностики та лікування перехресного синдрому atopічного дерматиту та алергічного контактного дерматиту, а також розробка персоніфікованого алгоритму ведення пацієнтів з ПС АД та АКД з урахуванням коморбідних станів та вивчення його ефективності.

### **Мета і задачі дослідження**

Метою дисертаційного дослідження є удосконалення діагностики та лікування перехресного синдрому atopічного дерматиту та алергічного контактного дерматиту шляхом використання специфічної алергодіагностики, імунотерапії та фармакотерапії коморбідних станів.

Відповідно до мети дослідження були поставлені такі завдання:

1. Визначити клінічні особливості та етіологічну матрицю перехресного синдрому АД та АКД в українській популяції.
2. Розробити алгоритм діагностики перехресного синдрому АД та АКД.
3. Вивчити вплив перехресного синдрому АД та АКД на якість життя пацієнтів.
4. Оцінити ефективність АСІТ у пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД.

5. Визначити ефективність лікування коморбідних станів (порушення неврологічного статусу, метаболічний синдром, синдром хронічної втоми) у пацієнтів з АД та АКД.
6. Розробити алгоритм персоніфікованого лікування пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД з урахуванням коморбідних станів.

### **Зв'язок роботи з іншими науковими темами, планами, програмами**

Дослідження є частиною науково-дослідної роботи «Удосконалення діагностики, лікування, профілактики патології шкіри та інфекцій, що передаються статевим шляхом» 2020–2024 роки (державний реєстраційний номер: 0120U104259), що виконувалась на кафедрі дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика. Здобувачка є співвиконавцем зазначеної роботи.

**Об'єкт дослідження:** перехресний синдром атопічного дерматиту і алергічного дерматиту в пацієнтів з підтвердженою гіперчутливістю до інгаляційних та контактних алергенів.

**Предмет дослідження:** етіологічна матриця перехресного синдрому АД та АКД, клінічний перебіг захворювання, оцінка ефективності АСІТ при перехресному синдромі, ефективність лікування пацієнтів з урахуванням коморбідних станів (неврологічні розладів, метаболічні порушення, синдром хронічної втоми).

### **Методи дослідження**

Загальноклінічні; інструментальні (шкірні прик- та патч-тести з алергенами); лабораторні (визначення специфічного IgE, показники ліпідного та вуглеводного обміну, імунограма); оцінка об'єктивних та суб'єктивних

проявів шкірного захворювання (індекс SCORAD); оцінка основних об'єктивних проявів шкірного захворювання (шкала EASI – 50,75); статистичні методи.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше було досліджено особливості клінічного перебігу та спектру сенсibilізації до інгаляційних та контактних алергенів у пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД в українській популяції. Встановлено, що перехресний синдром АД та АКД частіше розвивається у пацієнтів, які проживають у містах, частіше у вікових група 25 –50 років, а також у жінок. Визначено, що найчастіше сенсibilізацію при перехресному синдромі АД та АКД в українців викликають такі хімічні речовини, як *Cobalt chloride*, *Nickel*, *Methylisothiazolinone*, *Formaldehyde* та, особливо, *Textile dye mix*.

Отримано нові дані щодо ефективності застосування АСІТ у пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД, сенсibilізованих до кліщових алергенів. Зазначений вид терапії сприяє регресу клінічних проявів як атопічного, так й алергічного контактного дерматиту, зменшує чутливість пацієнтів до кліщів домашнього пилу та причинно-значущих контактних алергенів.

Подальшого розвитку набула тактика оптимізації фармакотерапії пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД та наявністю у них коморбідних станів (неврологічні розладів, метаболічні порушення, синдром хронічної втоми).

Вперше розроблений алгоритм персоніфікованого ведення осіб з перехресним синдромом АД та АКД та наявністю у них коморбідних станів (неврологічні розладів, метаболічний синдром, синдром хронічної втоми, , що супроводжується імуносупресією).

### **Практичне значення одержаних результатів**

Отримані дані поширюють існуючі знання про перехресний синдром АД та АКД, націлюють лікарів на цей контингент хворих, підкреслюють необхідність проведення специфічної алергодіагностики та імунотерапії.

На основі даних клінічного та алергологічного обстеження доведено негативний вплив АКД на перебіг та ефективність лікування АД, а також показано, що наявність перехресного синдрому значно погіршує якість життя пацієнтів, що підтверджує необхідність розробки діагностичного алгоритму у разі підозри на розвиток перехресного синдрому АД та АКД.

Враховуючи відсутність визначених критеріїв оцінки якості життя саме при перехресному синдромі АД та АКД розроблена та вперше апробована інтегральна анкета-опитувальник «QLI-OS-AD/ACD-2024», яка надасть можливість практикуючому лікарю швидко і без зайвих витрат оцінити ступінь впливу наявності перехресного синдрому на якість життя пацієнтів.

Доведено, що під час ведення хворих на перехресний синдром АД та АКД слід враховувати вплив на його клінічний перебіг найбільш розповсюджених коморбідних станів: неврологічних розладів, метаболічного синдрому та переддіабету, а також синдрому хронічної втоми, що супроводжується імуносупресією.

Розроблено оригінальний алгоритм для покращення діагностики та підвищення ефективності лікування пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД та наявністю коморбідних станів.

**Наукові положення дисертації впроваджені, та використовуються в науково-педагогічному процесі кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м. Київ).**

**Практичні положення дисертації впроваджені та використовуються у лікувально-діагностичному процесі** Комунального некомерційного підприємства «Шкірно-венерологічний диспансер №4» (місто Київ), Комунального некомерційного підприємства Деснянського району «Консультативно-діагностичний центр» (місто Київ), медичної клініки ТОВ «ЄВРОДЕРМ» (місто Київ).

### **Особистий внесок здобувачки**

Усі дослідження виконувались за безпосередньої участі здобувачки. Більшість представлених досліджень а також обробку та аналіз отриманих результатів виконано особисто здобувачкою. Дисертаційна робота є закінченим дослідженням, основна частина якого виконана безпосередньо автором. Мета та дизайн дослідження розроблені у співпраці з науковим керівником. Здобувачкою особисто проведено інформаційний пошук та аналіз наукової літератури за напрямом об'єкта і предмета дослідження. Здобувачка самостійно провела аналіз одержаних результатів та здійснила їх статистичну обробку. Дисертантка брала безпосередню участь у підготовці наукових публікацій до друку. Спільно з науковим керівником здобувачка сформулювала основні положення та висновки дисертації. У роботах, написаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувачки.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на конференціях (результати оприлюднено у формі усних доповідей):

1. Київські алергологічні дні 26.03.2021 «Вузькополосна (311нм) ультрафіолет В терапія атопічного дерматиту» (м. Київ) (доповідь).
2. Школа астми 25.06.2021 «Алергічний контактний дерматит: стратегії діагностики і лікування» (м.Київ).

3. KSAIM 22-23.10.2021 «Хвороба Девержи: клініко-морфологічна діагностика і лікування» (м.Київ).
4. Київські дерматологічні дні 8-9.06.2022 «АСІТ при атопічному дерматиті» (м.Київ).
5. Київські алергологічні дні 21-22.10.2022 «АД та АКД: схожі риси і відмінності, що визначають стратегію терапії» (м.Київ).
6. Київські алергологічні дні 7-8.04.2023 «Алергічний контактний дерматит: клінічне значення перехресного синдрому для практикуючого дерматолога» (м. Київ).
7. Київські алергологічні дні 28-29 березня 2024 року «Етіологічні матриці оверлап-синдрому АД та АКД» (м.Київ).
8. VI національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини 15-16 травня 2024 «Алерген-специфічна імунотерапія при атопічному дерматиті» (м.Київ).
9. Конгрес «Об'єднуюча природа клінічної імунології та алергології: актуальні питання між дисциплінами» 23-24 жовтня 2024 «АД та АКД: неврологічні патерни при оверлап-синдромі» (м.Київ).
10. 7D «Клінічні маршрути практикуючого дерматовенеролога, трихолога, косметолога, дерматолога-хірурга» 28.03.2025 «Оверлап-синдром АД та АКД. Акцент на якості життя пацієнтів» (м.Київ).
11. IUSTI UKRAINE CONGRESS 2025 3 грудня «Диференційна діагностика проявів алергічного контактного дерматиту в інтимних ділянках» (м.Київ).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, зокрема, 6 статей, серед яких 5 публікацій у виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus, 1– Web of Science, 3 тез у збірках наукових конференцій.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертацію викладено українською мовою на 182 сторінках комп'ютерного набору. Робота містить наступні розділи: вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, результати власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації та список використаної літератури, який налічує 190 посилань (3 – кирилицею, 187 –латиницею). Робота проілюстрована 47 рисунками та 8 таблицями.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕПІДЕМІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ, АЛЕРГІЧНОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТУ ТА ЇХ ПЕРЕХРЕСНОГО СИНДРОМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1 Епідеміологія atopічного дерматиту, алергічного контактного дерматиту та їх перехресного синдрому

Атопічний дерматит (АД) є поширеним хронічним запальним захворюванням шкіри, що виникає внаслідок порушення бар'єрної функції шкіри та імунного запалення, і характеризується рецидивним перебігом, типовим висипанням, гіперчутливістю до специфічних алергенів, і складається з різних підтипів на основі клінічних, демографічних і молекулярних параметрів [25].

АД є хронічним запальним захворюванням шкіри, що становить серйозну проблему для здоров'я населення в усьому світі. На АД страждають 10-20 % педіатричного та 1-3 % дорослого населення [26]. Поширеність АД протягом останніх 30 років у всьому світі зростає, включаючи близько п'ятої частини населення розвинутих країн [27, 28]. Частота розвитку цього захворювання в дітей оцінюється в межах від 15 % до 30 %, у дорослих – від 0,3 % до 14,3 % [6, 7].

Розвиток АД може початися у будь-якому віці, хоча приблизно в 60 % випадків симптоми проявляються на першому році життя [8]. У 60-74 % осіб при досягненні 16 років може відбутися ремісія, а в інших прояви АД залишаються протягом усього життя [29, 30].

Алергічний контактний дерматит (АКД) – це набута імунна реакція, спричинена контактом шкіри, слизової оболонки або системним контактом із хімічними речовинами з низькою молекулярною масою [31]. Залишається незрозумілим і, отже, непередбачуваним, у кого за однакових умов впливу розвинеться контактна алергія, а у кого ні. Однак деякі рушійні сили виникнення АКД [31, 32] добре відомі:

- 1) небезпека з точки зору сенсibiliзуючої здатності хімічної речовини;
- 2) умови впливу щодо дози/площі, повторний та/або сукупний вплив речовин, що призводять до ризику сенсibiliзації;
- 3) загальні фактори сприйнятливості, такі як порушений епідермальний бар'єр, переважаюче шкірне запалення, а також ще неідентифіковані індивідуальні фактори схильності.

Згідно з сучасними епідеміологічними даними з Європи, близько 20 % населення страждає від контактної алергії на одну або декілька з приблизно 30 найбільш поширених хімічних речовин [31]. Після того, як відбулася сенсibiliзація до певного контактного алергену, кожен наступний контакт вище індивідуального порогу чутливості призведе до клінічної маніфестації алергічного контактного дерматиту. Загалом, за даними сучасних оглядів [33, 34], на АКД страждає від 12 % до 28 % дорослої популяції світу.

АКД – це алергічне захворювання, яке може бути важким та поширеним, а також може стати хронічним та призвести до інвалідності, особливо якщо не ідентифікований контактний алерген, що його викликає, адже існують різноманітні перешкоди для встановлення правильного діагнозу [32].

Уникнення контактного алергену є ключем до запобігання рецидивам АКД. Реалії життя такі, що навіть при ідентифікації алергену, який викликає розвиток чи рецидив АКД, достатнього уникнення можна досягти не для всіх контактних алергенів [33].

На АКД припадає до 20 % контактних дерматозів, а алергени значно відрізняються залежно від географії, особистих звичок, професії та хобі, а

також часто від типів консервантів, які є дозволено законодавством, наприклад, кватерніум-15 у Сполучених Штатах, що заборонений в Європі [32, 33].

Морфологія та локалізація контактного дерматиту часто може одразу вказувати, що саме являється контактним алергеном. Наприклад, поява запального висипу навколо зап'ястка може свідчити про алергічну реакцію на браслет або ремінець для годинника. Нікель є однією з найпоширеніших причин АКД і може проявлятися при носінні ланцюжків, сережок, каблучок, пасків з металевими пряжками. Інші найбільш часті алергени включають консерванти, ароматизатори, текстильні хімікати, сонцезахисні засоби [31, 34].

До речі, варто додати, що одне з найбільш розповсюджених алергічних захворювань – це професійний контактний дерматит у лікарів та медсестер, який вражає від 13 % до 30 % кваліфікованих працівників у медичній галузі. Медичні працівники вважаються такими, що мають підвищений ризик розвитку контактного дерматиту внаслідок багаторазового миття рук з милом та дезинфікуючими засобами, а також частого використання рукавичок протягом тривалого часу під час виконання своїх обов'язків [33, 34]. Поширеність уражень шкіри серед медичних працівників першої лінії, як було показано, дуже висока і суттєво корелює з часом впливу, а отже, і з тривалішими робочими змінами. Нещодавні дані свідчать про те, що нічні чергування у лікарнях можуть збільшити ризик запальних захворювань шкіри, можливо, через гормональні зміни та порушення циркадного ритму [36 – 38].

Дослідження виявили, що часто дорослі та діти з підтвердженим atopічним діагнозом в анамнезі мали контактний дерматит, а дорослі з atopічним дерматитом мали більшу кількість позитивних реакцій на патч-тести загалом [31, 39]. Патч-тестування є важливим інструментом для діагностики АКД у пацієнтів з atopічним дерматитом, у випадку, якщо перебіг АД є нетиповим, більш важким або не реагує на відповідну терапію [32, 35].

Вважається, що існує багато факторів, що впливають на розвиток АКД у пацієнтів з АД. Хоча клінічні прояви цих двох різних захворювань шкіри

можуть виглядати схожими та часто співіснувати – етіологія, поширеність та терапевтичні варіанти часто відрізняються [38]. Тому диференціація цих двох захворювань є критично важливою для успішного лікування дерматиту.

Розповсюдженість atopічного дерматиту у популяції та погіршення стану здоров'я внаслідок хронічного стресу в сучасних умовах невідворотно призводять до підвищення ризику коморбідності, зокрема, виникнення АКД у пацієнтів з АД [39, 40].

## **1.2 Складові патогенезу АД, АКД та їх перехресного синдрому**

### **1.2.1 Патогенетичні патерни АД**

Патогенез АД поєднує в собі складні процеси взаємодії між дефектами шкірного бар'єра, порушенням імунної регуляції, а також факторами навколишнього середовища та інфекційними агентами [25, 40, 41]. Порушення шкірного бар'єра, ймовірно, пов'язані з мутаціями в гені філагрину, або порушенням експресії, який кодує структурний білок, необхідний для формування шкірного бар'єра.

Також було показано, що шкіра людей з atopією має дефіцит керамідів (ліпідних молекул), а також антимікробних пептидів, таких, як кателіцидини, які представляють першу лінію захисту від багатьох інфекційних агентів [26, 41]. Ці порушення шкірного бар'єру призводять до трансепідермальної втрати води, та посиленого проникнення алергенів та патогенних мікроорганізмів у шкіру.

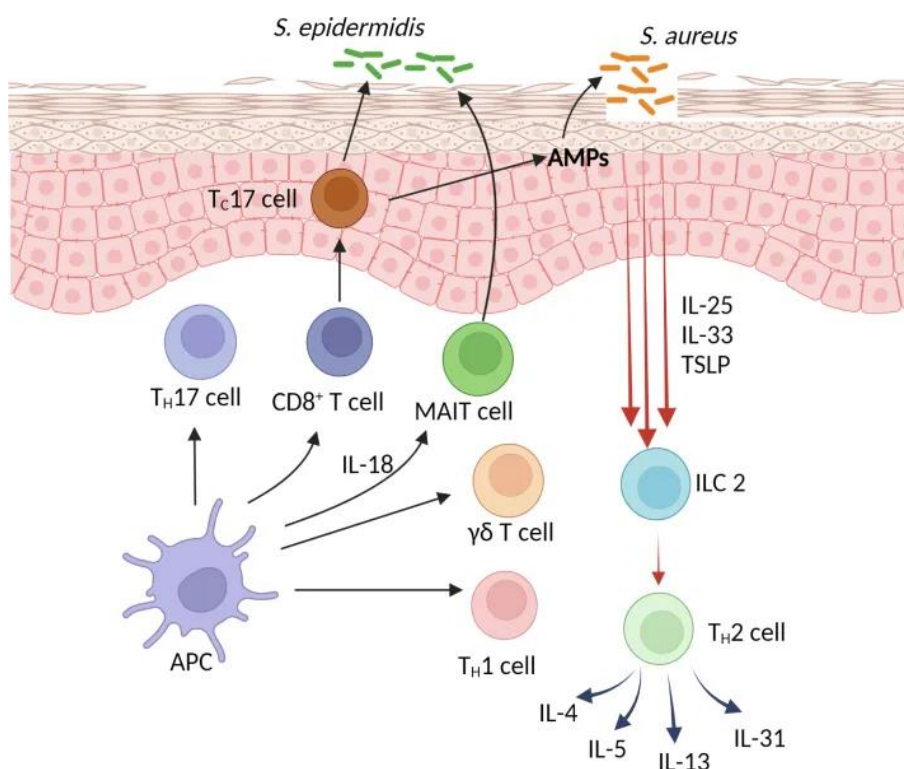
Патофізіологія пошкодження шкірного бар'єру при АД базується на взаємодії між генетичними дефектами білків епідермісу, порушенням ліпідного балансу та хронічним імунним запаленням. Цей процес створює «порочне коло», відкриваючи шлях для алергенів і втрати вологи. Дефіцит ключового білка філагрину призводить до порушення структури клітин та зниження рівня природного зволожувального фактора (NMF), що викликає сильну сухість та

лущення. Також, у роговому шарі хворих на АД значно знижена кількість керамідів, холестерину та вільних жирних кислот. Це порушує гідроліпідну мантію, роблячи шкіру проникною та вразливою до втрати трансепідермальної води.

Одну з ключових ролей відіграє у патогенезі АД також порушення імунного захисту дерми: через мікротріщини в епідермісі проникають антигени (алергени, бактерії), які активують імунну відповідь 2-го типу (Th2). Вивільнення цитокінів (таких як IL-4, IL-13) додатково пригнічує синтез філагрину та керамідів, посилюючи пошкодження. Внаслідок цього страждає мікробіом – порушений бар'єр сприяє колонізації шкіри умовно-патогенними бактеріями, такими як наприклад *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) (рис.1.1) [27,41].

У різних роботах повідомляється [40 – 43], що *S.aureus* представлений на шкірі приблизно у 90 % пацієнтів з АД. Збудники виділяють токсини, які підтримують запалення та руйнують захисні білки. Дефектні вроджені імунні реакції також, ймовірно, сприяють збільшенню кількості бактеріальних та вірусних інфекцій у пацієнтів з АД [26, 44, 46].

Генетична схильність також може сприяти вразливості шкірного бар'єру. Варіанти втрати функції філагрину (FLG) є одними з більш раннім початком або більш стійким до лікування захворюванням [45, 46]. FLG виробляється як профілагрин у зернистому шарі та переробляється на мономери філагрину, які агрегують кератинові нитки, підтримуючи структуру рогового шару та стійкість бар'єру [30, 36, 46]. Продукти розпаду філагрину сприяють природному фактору зволоження та допомагають підтримувати гідратацію та кислотний рН [47]. Таким чином, знижений FLG сприяє ксерозу та підвищенню трансепідермальної втрати води (TEWL) і може змінювати рН-залежну активність протеази [48].



**Рис. 1.1** Роль *S.aureus*, імунних клітин та запальних цитокінів у патогенезі АД [27].

Однак, FLG сам по собі не пояснює гетерогенність АД [44 – 48]. Дисфункція бар'єру також відображає зміни в ліпідному складі, таких як цераміди [49], цілісність щільних контактів [45] та програми епідермальної диференціації, і вона сильно змінюється впливом навколишнього середовища, включаючи миючі засоби, клімат та подразники [43], а також постійне запалення.

Не менш важливим є те, що у прогресуванні захворювання відіграє важливу роль експресія Th2 імунної відповіді, а пізніше – переважно реакції з участю Th1, з вивільненням хемокинів та прозапальних цитокінів (наприклад, IL-4, IL-13, IL-22), які сприяють виробленню імуноглобуліну E та розвитку системної запальної реакції, що призводить до запалення шкіри й свербіжу [46, 47].

Точна роль харчових продуктів та аероалергенів у патогенезі та загостренні АД є суперечливою. Хоча більшість пацієнтів демонструють

специфічні антитіла IgE до харчових продуктів та/або аероалергенів при шкірних прик-тестах та вимірюваннях рівнів специфічного IgE у сироватці крові, їх клінічне значення залишається неясним [44 – 47]. Іншими словами, хоча позитивний результат прик-тестів або тест на специфічний IgE у сироватці крові вказують на сенсibiliзацію до певного алергену, це не доводить клінічну гіперчутливість або причинно-наслідковий зв'язок [40, 41].

У клінічних дослідженнях приблизно у 35 % дітей з АД середнього та тяжкого ступеня було виявлено харчову алергію, що сприяла розвитку захворювання [48, 49]. Загалом, чим молодший пацієнт і чим важчий перебіг atopії, тим більша ймовірність того, що специфічні харчові алергени можуть викликати загострення захворювання.

Було досліджено, що підвищення рівня загального IgE корелює зі збільшенням концентрації CD22+ лімфоцитів у крові пацієнтів у випадку, коли діти та їхні батьки хворі на АД [29, 42, 43, 44]. Мутації в гені FLG призводять до дефіциту філагрину, що викликає виникнення більш тяжкої та персистуючої форми АД; при мутації в гені відбувається імунна дисрегуляція, що характеризується високою активністю інтерферону 1 типу, частими шкірними інфекціями та присутністю алергії [45].

Перебіг АД супроводжується зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів зі зростанням чисельності Т-хелперів, Т-лімфоцитів натуральних кілерів, В-лімфоцитів і зниженням кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів. Зміни в цитокіновій системі характеризуються зменшенням ІЛ-2, ІФ- $\gamma$  та зростанням ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, що залежить від тяжкості перебігу [46]. При аналізі показників гуморальної ланки імунітету була виявлена тенденція до дизімуноглобулінемії, що характеризувалася зниженням рівнів сироваткового IgA та підвищенням концентрації сироваткових IgE й IgG [30, 47, 48].

АД характеризується надмірною активацією Т-клітин зі значною інфільтрацією шкіри Т-клітинами та дендритними клітинами (ДК). Активація як Th2, так і Th22, є ознакою АД, з деякими компонентами Th17 та Th1.

Важливий прорив у розумінні патогенезу захворювання відбувся завдяки дослідженням, що досліджували геномне та гістологічне профілювання шкіри при АД [39, 40]. Ці дослідження визначили набори біомаркерів ураженої шкіри при АД, які корелюють з активністю захворювання [29, 39, 40]. До них належать маркери епідермальної гіперплазії (товщина епідермісу, забарвлення K16 та Kі67), а також маркери клітинних інфільтратів, включаючи Т-клітини (CD3+ та CD8+), та кілька субпопуляцій дендритних клітин (CD11c+, CD1a+, запальні дендритні епідермальні клітини (IDEC), кількісно визначені за допомогою клітин CD206+ та FceR1+, OX40L+, TRAIL+, плазмоцитоїдні/BDCA+2, зрілі/CD83+). Маркери термінальної диференціації лорикрин (LOR), периплакін (PPL) та філаггрин (FLG) обернено корелюють з тяжкістю захворювання.

Серед імунних біомаркерів є маркери медіаторів запалення (MMP12), Th2 (IL-13, CCL11, CCL17, CCL18, CCL22), Th1/IFN (CXCL10), Th22 (IL-22), Th17 (IL-23p19, IL-23p40, CXCL1, PI3/елафін) та індуковані IL-17/IL-22 (S100A7, S100A8, S100A9 та S100A12) [40].

У гострій фазі АД імунна відповідь переважно спрямована на Th2, з підвищеними рівнями IL-4, IL-5 та IL-13 [41]. IL-4 та IL-13 відіграють ключову роль у сприянні перемиканню класу В-клітин на IgE, пригніченні експресії бар'єрних білків, таких як філаггрин, та посиленні рекрутування еозинофілів [40, 44]. Ці цитокіни також знижують вироблення антимікробних пептидів, тим самим підвищуючи сприйнятливість до шкірних інфекцій, особливо спричинених *S. aureus* [27, 28, 45].

Більш того, відмінною рисою осі Th2 при АД є надмірне вироблення IL-31, пруритогенного цитокіну, який безпосередньо активує шкірні сенсорні нейрони, підтримуючи цикл «свербіж-розчухування» [45, 46]. Хронічне чухання порушує роговий шар, піддаючи антигенпрезентуючі клітини, що лежать нижче, (наприклад, клітини Лангерганса та запальні дендритні епідермальні клітини) впливу алергенів та мікробів навколишнього

середовища, тим самим підтримуючи запалення, спричинене Th2 [47]. І хоча хронічні ураження при АД можуть демонструвати змішаний профіль Th2/Th1 або Th2/Th17/Th22, цитокіни Th2 залишаються домінуючими, особливо при ранньому початку та зовнішніх (IgE-асоційованих) фенотипах [46 – 49].

Центральна роль цитокінів Th2 у патогенезі АД підкреслюється клінічною ефективністю цільових біологічних препаратів, таких як дупілумаб, моноклональне антитіло, спрямоване проти альфа-субодиниці рецептора ІЛ-4 (ІЛ-4R $\alpha$ ) з подальшим пригніченням сигналізації як ІЛ-4, так і ІЛ-13 [40, 41].

Хоча більшість відомих на сьогодні біомаркерів активності АД знаходяться в шкірі, також було виявлено низку сироваткових біомаркерів, що корелюють з агресивністю перебігу захворювання. До них належать IgE, еозинофіли, еозинофільний катіонний білок (ЕСР), а також хемокіни Th2 – ССL17, ССL18, ССL22, ССL11 та ССL26, та цитокіни ІЛ-13, ІЛ-31 та ІЛ-22 [41 – 44]. За винятком ІЛ-31, ССL17, ЕСР, еозинофілів та IgE, жоден із цих сироваткових біомаркерів не був також показаний як біомаркер відповіді на лікування [29, 45, 47].

Подібно до псоріазу, у розвитку якого лежить процес активації Т-хелперів 17-го та 22-го типів, розвиток АД асоціюється з активацією практично всіх типів Т-лімфоцитів. Хоча при АД відбувається сильна активація Th2-клітин як у запальних, так і в незапальних ділянках шкіри, активація Th22, Th17/ІЛ23 та Th1 відіграє певну роль у патогенезі, особливо при деяких субтипах захворювання [48].

Досліджено, що в дітей з хронічним безперервно рецидивуючим перебігом АД з резистентністю до традиційної терапії у 88 % випадків відмічається стафілококова колонізація шкіри: в ізольованому та у вигляді мікст-інфекції (стафілокок + гриби та стафілокок + інша бактеріальна флора) [48, 49].

Активація Т-хелперів 2-го типу полегшує зв'язування та колонізацію шкіри *S. aureus* [49]. ІЛ-4 й ІЛ-13 інгібують продукцію антимікробних пептидів, що призводить до розвитку бактеріальної інфекції та втрати бар'єрної функції

шкіри [50]. Медіатори (IL-17A, CCL20), що асоційовані з активацією Th17, у пацієнтів з гострими та хронічними формами АД постійно підвищуються.

Важливим маркером atopії 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. Приблизно у 25 % хворих на АД рівень загального IgE не перевищує показник норми [41].

Також, імунологічний профіль пацієнтів з АД демонструє виражене запалення Th2 у всіх підтипах [42]. Цікаво, що найбільш характерний симптом АД, свербіж, має різноманітні патогенетичні передумови. Антигістамінна терапія часто неефективна, що свідчить про те, що можуть бути залучені інші медіатори, крім гістаміну, такі як цитокіни та нейропептиди [43]. IL-31 підвищується при atopічних ураженнях шкіри АД і був причетний до розвитку хронічного дерматиту у трансгенних мишей, у яких надмірна експресія IL-31 [44]. Джерела IL-31 включають інфільтровані в шкіру CLA<sup>+</sup> Т-клітини та CD45RO CLA<sup>+</sup> Т-клітини периферичної крові [45]. Незалежно від atopічного фенотипу, було показано, що рівні сироваткового IL-31 корелюють з активністю захворювання при АД [27, 28, 46]. Також було показано, що SAg, отримані від *S. aureus*, швидко індукують експресію мРНК IL-31 у шкірі хворих на atopію *in vivo* та *in vitro*, що свідчить про те, що хронічна колонізація та суперінфекція цим мікроорганізмом може сприяти свербіжу та запальним змінам при АД [27, 47].

Перебіг АД варіюється у різних пацієнтів, що вимагає індивідуального підходу, який враховує як специфічні для кожного фактори, такі як вік та дотримання режиму лікування, так і фактори, пов'язані з захворюванням, такі як ступінь та поширення симптомів, а також те, чи знаходиться захворювання у гострому або стабільному стані. Метою лікування є повне або часткове усунення запалення шкіри, контроль свербіжу та запобігання майбутнім загостренням [29, 30, 48].

Рецидивуючі екзематозні ураження виявляються в місцях, що залежать від віку, і супроводжуються не лише сильним свербінням, але й, згідно з останніми дослідженнями, шкірним болем [48, 50].

Міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP) визначає біль як «неприємне сенсорне та емоційне переживання, пов'язане з фактичним або потенційним пошкодженням тканин або подібне до такого, що пов'язане з ним». Важливо розрізнити біль як суб'єктивний, обтяжливий симптом від хронічного болю як окремого стану зі структурними, функціональними та хімічними змінами в мозку [30, 49].

Поширеність шкірного болю при АД коливається від 42% до 92% за різними даними [48, 49]. Механізм цього симптому залишається нечітким. Є припущення, що це відчуття викликане трьома процесами: пошкодженням шкіри, викликаним подряпинами, сенсibiliзацією периферичних нейронів та підвищеним рівнем запальних та збуджуючих медіаторів у шкірі, які активують периферичні нейрони [49].

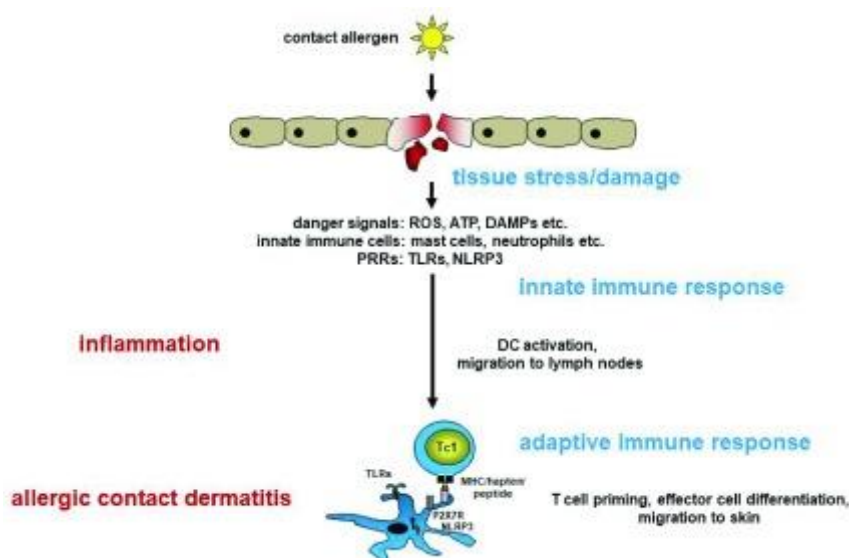
Отже, шкірний біль вважається ноцицептивним (через пошкодження тканин) та невропатичним (через пошкодження нервів). Це відчуття корелює з тяжкістю захворювання [50], особливо з характеристиками уражень, включаючи виділення/ексудат, тріщини та кровотечу [49, 50]. У більшості пацієнтів він обмежується ураженнями в періоральній ділянці та на руках, що відповідає найщільнішому розподілу нервових закінчень [49]. Шкірний біль погіршує якість сну, знижує концентрацію на завданнях, викликає подразнення та призводить до уникнення соціальних заходів та взаємодії з іншими [50].

Усі наведені вище патологічні зміни невідворотно погіршують якість життя хворих. Наприклад, понад половина дорослих пацієнтів повідомляють, що вони пропускали принаймні один робочий день протягом попереднього року та описують проблеми з інтимною близькістю та почуття провини через АД. У дослідженнях повідомляється [41, 42, 47, 49], що наявність хронічного захворювання шкіри, такого як АД, може вплинути на кілька важливих рішень,

які змінюють життя: вибір освіти, вибір кар'єри, вибір партнера або навіть рішення про те, чи мати дітей.

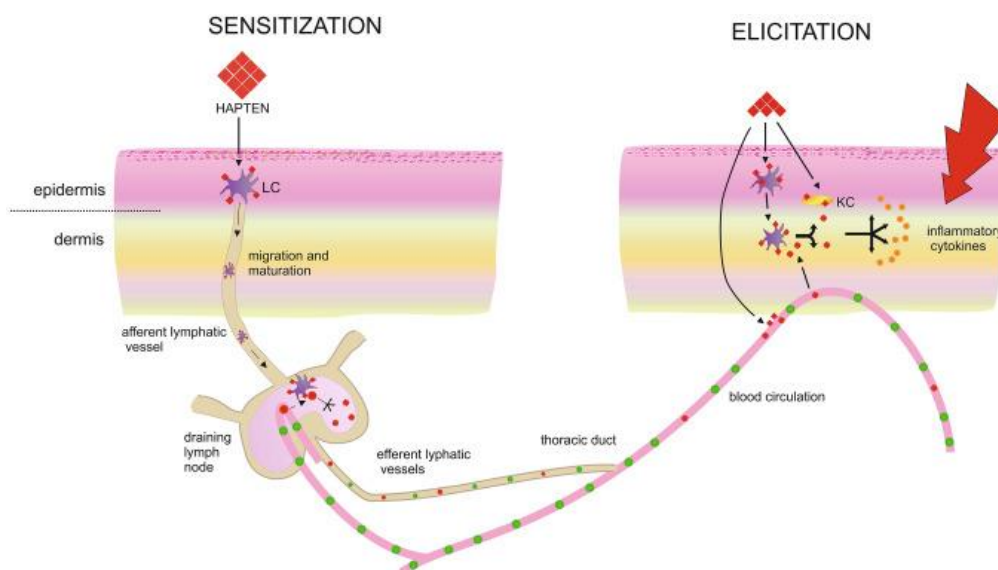
### 1.2.2 Патолофізіологічні етапи АКД

Патолофізіологія АКД починається з контакту хімічної речовини (гаптену) зі шкірою. Гаптен зв'язується з білком шкіри і утворюється повноцінний антиген, який проникає в роговий шар і контактує з клітинами Лангерганса [31, 57, 58, 64, 73]. Потім клітини Лангерганса мігрують до регіонарних лімфатичних вузлів і презентують захоплені антигени. Завдяки процесу індукованої цитокінами проліферації створюються антиген-специфічні Т-лімфоцити. Потім ці лімфоцити можуть потрапити через кров в епідерміс. Цей процес відомий як фаза сенсibilізації АКД (рис.1.2) [33].



**Рис.1.2** Фаза сенсibilізації алергічного контактного дерматиту [33].

Фаза маніфестації - це те, що відбувається після повторного впливу антигену. Клітини Лангерганса, що містять антиген, взаємодіють з антигенспецифічними Т-лімфоцитами для цього антигену – це призводить до запуску індукованого цитокінами процесу проліферації. Ця проліферація, у свою чергу, створює локальну запальну відповідь (рис.1.3) [34].



**Рис.1.3** Фаза маніфестації алергічного контактного дерматиту [34].

Для АКД є типовими такі симптоми: гіперемія, часто без чітких меж, але зазвичай починається в зоні контакту, а також набряк, лущення і свербіж. Спочатку симптоми вражають лише ту ділянку тіла, яка контактує з алергеном. Найчастіше це кисті, особливо пальці та тильна сторона долоні. Інші ділянки, які часто вражаються, включають обличчя (особливо повіки та губи), шию, гомілки та стопи [31 – 37]. Тяжкість шкірної алергічної реакції в основному залежить від того, з якою речовиною шкіра контактувала, і як довго [51, 57, 58, 64]. При АКД прояви алергії також можуть виникнути пізніше на інших ділянках, які не контактували з алергеном (гаптенем).

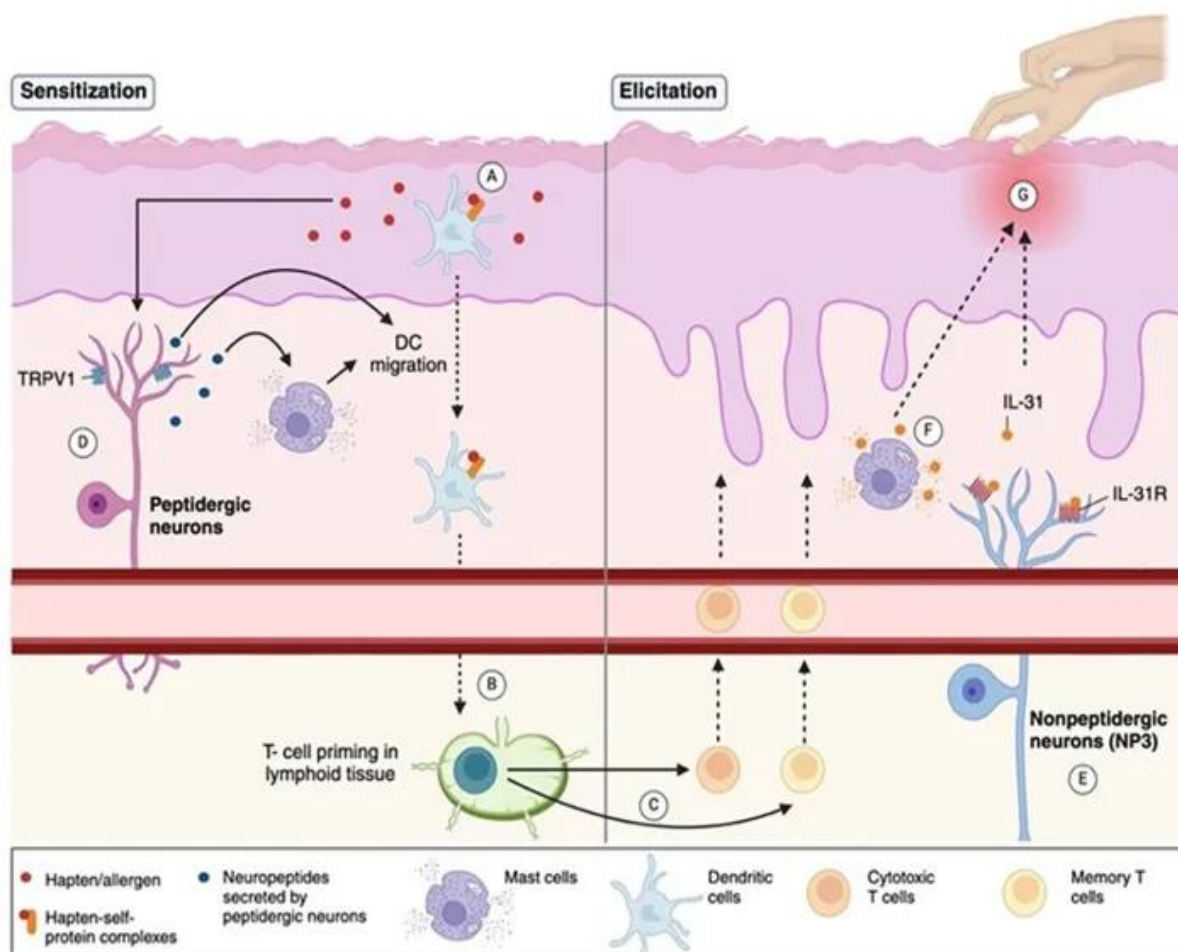
АКД опосередковується багатьма типами клітин імунної системи; деякі системні імунні фактори регулюються цими клітинами. Наприклад, дендритні клітини, Th1 та Th17 вивільняють запальні цитокіни, регуляторні Т-клітини (TREG) відіграють певну роль у пригніченні запалення, а дисбаланс Th17/Treg бере участь у кількох аутоімунних, запальних та алергічних реакціях [52, 53, 64]. Ефекторні Т-лімфоцити та Т-лімфоцити пам'яті є ключовими адаптивними імунними медіаторами АКД, а також вважається, що природні кілери (NK) здатні сприяти виникненню та розвитку захворювання [55, 56, 65].

На відміну від шкіри, яка не була інфікована алергенами, повторний контакт шкіри, що зазнала впливу алергену, з сенсibiliзуючим алергеном, що зазвичай відбувається у повсякденному житті та в деяких професійних умовах, викликає швидку та виражену запальну реакцію. Протягом кількох годин відбувається швидкий початок АКД, з вивільненням прозапальних цитокінів, зокрема IFN- $\gamma$  та IL-17 [66, 67, 71]. Механічно, IFN- $\gamma$  підвищує експресію MHC I/II та Fas на кератиноцитах [72] та індукує секрецію IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  та ROS [71], тоді як IL-17, у синергії з IFN- $\gamma$ , служить ключовим фактором рекрутування нейтрофілів [71, 72].

Нейроімунні взаємодії, що включають два типи сенсорних нейронів, що знаходяться на шкірі, пептидергічні та непептидергічні, додатково посилюють запальні реакції та свербіж при АКД. Пептидергічні нейрони ініціюють та підтримують запальну реакцію, секретуючи нейропептиди, які активують тучні клітини та сприяють міграції дендритних клітин (ДК) та праймінгу Th2 [73] (рис.1.4).

Ураження АКД можуть бути схожими на інші типи дерматиту, такі як АД, навіть якщо місце розташування, поширення та причинно-наслідковий зв'язок з контактним алергеном можуть бути показовими, як і локалізація на обличчі, повіках, руках та ногах. Сверблячі пухирі на еритематозній шкірі більш типові для гострих уражень, але можуть зберігатися і в підгострих формах. Еритема та десквамація переважають у хронічних формах, що призводить до ліхеніфікації з потовщенням шкіри та виступаючими краями уражень [64, 75].

Тому диференціальна діагностика АКД може становити важливе завдання для належного уникнення провокуючих алергенів або погіршення інших захворювань шкіри, які можуть імітувати АКД, таких як дисгидротична екзема, астеатотична екзема, себореїний дерматит, нумулярна екзема, реакції гіперчутливості уповільненого типу на ліки, псоріаз та шкірні інфекції [64–66].



**Рис. 1.4** Роль нейробиомаркерів та IL-31 у патогенезі АКД [75]. Патофізіологія АКД включає двофазну імунну відповідь. (А) У фазі сенсibilізації алергени/гаптени проникають через шкіру, утворюють комплекси гаптен-власний білок та обробляються дендритними клітинами (ДК), сприяючи праймінгу Т-клітин у лімфоїдній тканині. (В, С) Фаза викликання запалення виникає при повторному контакті з алергеном, активуючи ефекторні та пам'ятні Т-клітини, які мігрують до шкіри, викликаючи запалення, еритему або спонгіоз. (D) Пептидергічні нейрони підтримують запалення, вивільняючи нейропептиди, які активують тучні клітини, сприяють міграції ДК та посилюють праймінг Т-клітин. TRPV1, іонний канал, що експресується на пептидергічних нейронах, сприяє запальній сигналізації. (E) Непептидергічні нейрони, особливо підгрупа NP3, експресують комплекс рецептора IL-31 (IL-31R) та активуються під час повторного контакту з алергеном для підтримки сприйняття свербіння. (F) IL-31, пруритогенний цитокін, секретується активованими Т-клітинами та тучними клітинами, посилюючи свербіж та запалення. (G) Поєднані імунні та нейронні шляхи зумовлюють клінічні прояви АКД, а саме хронічний свербіж.

Важливо, що порушена бар'єрна функція у людей похилого віку та вікове ремоделювання мікробіоти є факторами, що сприяють як проникненню алергенів, так і сенсibilізації [64, 65]. Мікробіота на поверхні шкіри завдяки своїй метаболічній активності модулює імунну та нейроендокринну активність шкіри. Вікове порушення шкірного бар'єру призводить до легшого проникнення алергенів, а зміни мікробіоти під час старіння сприяють сенсibilізації [64, 66]. Взаємодія між нервовою системою, імунними функціями та мікробіотою є темами трансляційного інтересу в галузі кишкових та шкірних захворювань. Метаболічні, генетичні та гормональні впливи також сприяють пошкодженню шкіри та модулюють початок і прояви АКД [36, 37, 64, 71].

Дослідження кореляції між контактною алергічною чутливістю та віком при АКД показали, що люди старшого віку частіше мають множинні контактні алергії порівняно з молодшими, ймовірно, через більший потенційний час впливу алергенів, частіше використання місцевих препаратів та вікові зміни шкірного бар'єру [64, 65]. Але цікавим можна вважати той факт, що сенсibilізація до нікелю та кобальту буде більшою у осіб віком < 30 років, ніж у осіб віком > 50 років, зокрема, серед жінок [64].

Також важливо взяти до уваги наявність нейроендокринної мережі, яка відіграє важливу роль у регуляції імунітету шкіри та змінюється під час старіння. Встановлено, що віковий дефіцит вітаміну D пов'язаний зі збільшенням запалення шкіри, адже  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  стимулює експресію нейропептидів та їх рецепторів у кератиноцитах [65, 66].

Гендерні відмінності в структурі та фізіології шкіри, а також різниця у впливі алергенів також впливають на виникнення та розвиток АКД. Наприклад, у жінок у постменопаузі спостерігаються зміни трофіки шкіри, пов'язані зі зниженням рівня естрогену, що робить їх більш вразливими до виникнення АКД [65]. Крім того, на нейрогенний компонент також впливають вік і стать. Стрес впливає на шкіру безпосередньо (через периферичну нервову систему) або опосередковано (через імунну та ендокринну системи). Запальні та

гормональні зміни впливають на нейрогенний компонент АКД, тобто на участь нервів та їх медіаторів (нейропептидів) у запальних процесах АКД [66, 67].

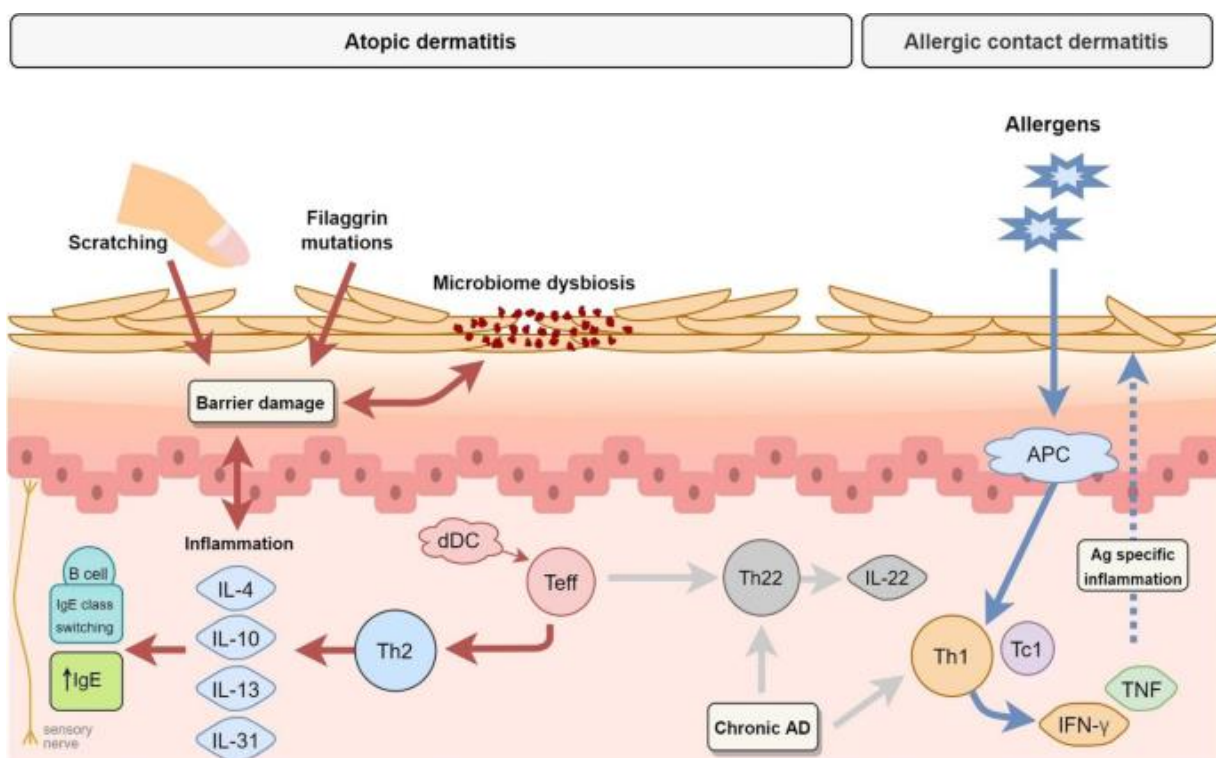
Деякі нейрогенні фактори по-різному посилюють запалення шкіри при АКД у чоловіків та жінок: наприклад, опіоїди посилюють АКД більше у жінок, ніж у чоловіків. Також було продемонстровано статевий диморфізм у механізмах, опосередкованих рецептором TRPV-1, та сильніші запальні реакції на капсаїцин у жінок [67]. Зрештою, кілька плейотропних біорегуляторних факторів та гормональних сигналів, таких як цитокіни, активні форми вітаміну D та нейропептиди, що вивільняються кератиноцитами, меланоцитами, імунними клітинами та сенсорними нервовими закінченнями в шкіру, відіграють певну роль у складному сценарії нейрогенного запалення шкірних патологій, включаючи АКД. Всі ці компоненти можуть змінюватися залежно від статі та віку, а також за різних фізіологічних та патологічних умов [64–68].

Заслуговує уваги також і те, що загострення багатьох дерматологічних захворювань, зокрема, і АКД, відбувається через вивільнення прозапальних гормонів, нейропептидів та нейротрофінів в умовах гострих або хронічних стресових впливів [69].

### **1.2.3 Розвиток перехресного синдрому АД та АКД, передумови та наслідки**

Поєднання АД з АКД або виникнення АКД на тлі atopічного дерматиту отримало назву перехресного синдрому (ПС) [68, 69]. Розпізнавання ізольованого АКД ґрунтується на аналізі виникнення симптомів у місці контакту через певний проміжок часу, а для розпізнавання АКД на фоні atopічного дерматиту потрібен високий індекс підозри та, якщо можливо, результатів патч-тестування [28, 29, 69]. Дослідження продемонстрували декілька причин того, що пацієнти з АД мають подібний або навіть підвищений ризик розвитку АКД порівняно з тими, хто не має АД. Це відбувається внаслідок того, що пацієнти з АД мають порушений шкірний бар'єр, а це може

приводити до значного поглинанням шкірою подразників і контактних алергенів [30, 34, 35]. Подразники призводять до подальшого руйнування шкірного бар'єру, збільшення проникнення контактних алергенів і, зрештою, підвищення ризику контактної сенсibiлізації [26, 30, 33, 69] (рис 1.5).



**Рис. 1.5** Розвиток АКД на тлі АД [26]. При АД шкіра має дефіцит ліпідів і білка філагрину, що робить її вразливою. Через пошкоджений епідермальний бар'єр atopічна шкіра легше пропускає хімічні речовини та алергени, що провокує накладання імунологічної реакції уповільненого типу на хронічне atopічне запалення. Через мікротріщини та сухість молекули алергенів (гаптени) безперешкодно проникають у глибокі шари епідермісу. Імунна система у людей з atopією має підвищену чутливість, тому контакт з алергеном швидко запускає повномасштабну запальну реакцію.

Крім того, лікування АД вимагає постійного місцевого застосування пом'якшувальних засобів і протизапальних ліків, і було виявлено, що багато з цих місцевих препаратів є контактними сенсibiлізаторами [68, 71, 72].

Але у багатьох випадках в клінічній практиці зв'язок між atopічним дерматитом і контактною алергією залишається нез'ясованим, а результати проведених на сьогоднішній день досліджень часто показують суперечливі результати [69, 71].

Реалії життя, зокрема, стресові фактори після повномасштабного вторгнення терористичної країни-агресора, у близько 70 % хворих можуть бути головним тригером загострення дерматозів – як АД та АКД, так і їх перехресного синдрому. Адже емоційне напруження порушує захисний бар'єр епідермісу та запускає ланцюгову реакцію, яка призводить до запалення: викид кортизолу пригнічує імунну систему та зменшує здатність шкіри до загоєння, роблячи її вразливою до інфекцій [74]. В свою чергу, вивільнення гістаміну з опасистих клітин провокує свербіж. Стрес активує нервові закінчення шкіри, викликаючи бажання пацієнта чухатися, а механічні пошкодження підсилюють запалення, через що свербіж стає ще нестерпнішим і підвищує рівень тривожності [75, 76].

Таким чином, загострення у хворих на ПС АД та АКД часто є наслідками сильних нервових потрясінь, тривалого перевтомлення, тривожних станів чи емоційного вигорання.

### **1.3 Перспективи удосконалення стратегії лікування хворих на ПС АД та АКД**

#### **1.3.1 Загальні принципи терапії АД та АКД**

Лікування пацієнтів з АД традиційно включає навчання пацієнта, уникнення контакту з причинними алергенами за допомогою елімінаційних заходів, фармакотерапію. Уникнення або зменшення контакту з алергеном, якщо це можливо, вже може принести певну користь у контролі симптомів АД. Як фізичні втручання, так і застосування хімічних речовин можуть зменшити кількість алергенів у навколишньому середовищі. Для пацієнтів з легкими

симптомами АД місцеві препарати є основним вибором лікування. Однак, якщо базова та місцева терапія не допомагають, може знадобитися системний підхід. Зазвичай використовуються циклоспорин та системні глюкокортикоїди. Альтернативні методи лікування включають фототерапію, антиметаболіти, інтерферон-гамма, алерген-специфічну імунотерапію та біологічні препарати, залежно від випадку. В останні роки повідомляється про ефективність нових біологічних препаратів при АД, серед них доступні дупілумаб та упадацитиніб, і це свідчить на користь того, що таргетна терапія ще скаже своє вагоме слово в лікуванні тяжкого хронічного АД [77, 78]. Місцеві глюкокортикоїди є основним терапевтичним засобом для АД, тому що забезпечують контроль симптомів, таких, як свербіж та запалення, хоча їх застосування може супроводжуватися низкою побічних ефектів. Потенційні побічні ефекти включають розвиток стрій, атрофію шкіри, періоральний дерматит, розацеа та пригнічення функції надниркових залоз. Лікарі повинні навчити пацієнтів обмежувати використання високоактивних стероїдів, окрім тяжких загострень. Слід уникати використання цих стероїдів на ділянках з тонкою шкірою, таких як обличчя або шкірні складки. Також не рекомендується використовувати їх більше 2 тижнів поспіль [79].

Місцеві імуномодулятори, такролімус та пімекролімус, є нестероїдними місцевими інгібіторами кальциневрину – вони взаємодіють з FK-зв'язуючим білком та пригнічують вироблення цитокінів активованими Т-клітинами. Такролімус та пімекролімус мають протизапальний потенціал, подібний або трохи менший, ніж у кортикостероїдів середньої дії. Мазь такролімусу 0,03 % та крем пімекролімусу 1 % схвалені для лікування пацієнтів віком  $\geq 2$  років. Застосування мазі такролімусу 0,1 % схвалено лише для дорослих [79–81]. Єдиними побічними ефектами є тимчасове печіння або свербіж. Жодних ускладнень, таких як атрофія шкіри, не відмічалось з їх тривалим застосуванням [78, 80].

Пероральні антигістамінні препарати знижують інтенсивність свербіжу, викликаного гістаміном, блокуючи H1-рецептори. Хоча їх часто призначають пацієнтам з АД, їхня ефективність є досить варіабельною за результатами клінічних випробувань [81, 82]. Для пацієнтів з АД із супутньою кропив'янкою або супутнім алергічним ринітом пероральні антигістамінні препарати можуть бути більш ефективними, також як і для тих, хто скаржиться на свербіж, що посилюється вночі [80].

Також накопичена велика кількість даних про те, що фототерапія може бути розглянута дерматологами як варіант для дорослих пацієнтів, якщо відповідь на стандартне лікування недостатня [78, 79].

В останні роки найбільш перспективним методом лікування АД визнана алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) [82]. АСІТ – це єдиний метод лікування, що впливає на причину IgE-опосередкованої алергії, а не лише на симптоми. В організм поступово вводять зростаючі дози алергену для зменшення чутливості до нього. Метод забезпечує тривалу ремісію (3–5 років), запобігає прогресуванню не тільки АД, але й також алергічного риніту та астми, знижуючи потребу в медикаментах у 80 % пацієнтів [80, 81, 82, 84].

Основний принцип дії АСІТ полягає в тому, організм пацієнта звикає до алергену, тобто відбувається своєрідна «алерговакцинація» з виробленням захисних антитіл [82, 84, 85].

Кандидатами на АСІТ є пацієнти з АД, симптоми яких неможливо контролювати за допомогою належного медикаментозного лікування та заходів уникнення алергену, а також ті, хто відчуває неприйнятні побічні ефекти від ліків, або ті, хто бажає уникнути тривалого вживання ліків [80, 82]. АСІТ може вводитися шляхом підшкірних ін'єкцій або сублінгвальних крапель чи таблеток [84].

АСІТ може бути рекомендована хворим на АД з гіперчутливістю до кліщів домашнього пилу (КДП), пилку дерев і трав, тваринних алергенів, цвілі або грибків, а також перетинчастокрилих. Наразі алергени КДП показують

найкращу терапевтичну відповідь на лікування АД за допомогою АСІТ, адже вони є підтвердженим фактором, що посилює важкість перебігу АД [79, 80]. КДП підвищують інтенсивність клінічних проявів захворювання, викликаючи пряме подразнення шкірного бар'єру, а також провокуючи реакції гіперчутливості імунної системи [81]. Антигени КДП запускають імунні відповіді, опосередковані IgE, руйнуючи захисні системи шкіри та вивільняючи медіатори запалення, що призводять до сильного свербіжу [82].

Прогнозовано, що згідно з останніми мета-аналізами та дослідженнями [83-85], АСІТ більше не вважається виключно терапією для респіраторних алергій – вона офіційно визнана ефективним патогенетичним методом лікування АД. АСІТ при АД модифікує імунну відповідь, зменшує тяжкість перебігу, покращує стан шкіри, знижуючи індекс SCORAD на 50% і більше, а також призводить до суттєвого покращення показників за шкалою дерматологічного індексу якості життя [84, 85].

Для лікування та профілактики рецидивів АКД уникнення контакту з ідентифікованим хімічним алергеном має вирішальне значення. Крім того, важливо надавати пацієнтам вичерпну інформацію про цей контактний алерген, особливо щодо джерел, шляхів впливу та використання альтернативних речовин. Деякі веб-сайти (SkinSAFE та CAMP (Програма управління контактними алергенами)) створюють списки речовин, які безпечні для використання, та речовин, яких слід уникати, для того, щоб допомогти пацієнту пам'ятати про можливі перехресні реакції. Правильне лікування АКД має вирішальне значення для запобігання переходу дерматиту в хронічну форму, особливо якщо дерматит локалізується на відкритих ділянках, таких як обличчя або руки, що може значно погіршувати якість життя [21].

Лікування АКД також може включати короточасні курси місцевих кортикостероїдів. Також можна застосовувати місцеві інгібітори кальциневрину, особливо для тривалої терапії, коли неможливо повністю уникнути контакту з хімічною речовиною. Антигістамінні препарати можуть

призначатись у разі сильного свербіжжю. При тяжкому або рецидивуючому АКД можна застосовувати системні кортикостероїди або циклоспорин [21, 68, 69].

Тим не менш слід додати, що лікування хронічних захворювань шкіри потрібно починати не з медикаментозних заходів, а з навчання пацієнта та його родичів. Для цього в лікувально-профілактичних закладах педіатричного, алергологічного і дерматологічного профілю треба створювати відповідні школи для пацієнтів та його родичів, де спеціалісти проводитимуть консультації, надаватимуть рекомендації щодо режиму дня, формування «правильних» гіпоалергенних умов удома і на роботі (навчанні), особливостей харчування [77, 78, 98].

Також слід додати, що у клінічному менеджменті хронічних захворювань шкіри у багатьох випадках вирішальну роль можуть відігравати коморбідні стани [86, 89]. За даними сучасних джерел [86–91], найбільш розповсюдженими коморбідними станами у хворих на АД та АКД визнано неврологічні порушення, зокрема тривожно-депресивні розлади, а також імунодефіцит, хронічну втому та метаболічний синдром. Такі супутні захворювання потребують окремої уваги та можуть вимагати підключення мультидисциплінарної команди фахівців для релевантної корекції схеми комплексної терапії АД, АКД та їх перехресного синдрому [87, 89, 91].

### **1.3.2 Неврологічна складова впливу на якість життя хворих з АД та АКД**

Психічні та емоційні наслідки, включаючи когнітивні та функціональні порушення, а також проблеми з поведінкою часто виходять далеко за рамки фактичних фізичних проявів, особливо у пацієнтів з тяжким дерматологічним захворюванням [92]. У дітей повідомлялося про проблеми з поведінкою та дезадаптацією, суперництво між братами та сестрами, аномальний психологічний розвиток, низьку самооцінку та відсутність навичок соціалізації; діти з АД також демонстрували надмірну залежність, прив'язаність та

боязкість [92, 93]. Нерідко порушення соціального функціонування призводить до зниження активності на свіжому повітрі або повної відмови від роботи на свіжому повітрі [92-94]. Емоційна та фізична втома через хронічну втрату сну може негативно впливати на соціальні стосунки та якість життя підлітка з АД, що призводить до підвищеного ризику депресії та тривоги [93, 95].

Високий рівень тривожності та депресії також був виявлений у батьків хронічно хворої дитини, особливо у матерів [93]. Батьки часто відчують виснаження, розчарування, безпорадність, почуття провини, недосипання та нестабільність подружніх та інших сімейних стосунків [94]. Вони також частіше пропускають роботу, мають погану соціальну активність, стрес щодо догляду за дітьми та мають проблеми, пов'язані з дисципліною, ніж батьки без хронічно хворих дітей [95, 96]. Багато побоювань пов'язані з тригерами захворювання та постійним використанням ліків, включаючи страх перед використанням місцевих кортикостероїдів [96, 97].

У пацієнтів з атопічним дерматитом може розвинутися алергічний контактний дерматит внаслідок підвищеного впливу алергенів, аномалій імунної системи (включаючи аномальні шляхи цитокінів), частого використання пом'якшувальних засобів і місцевого лікування [95, 96]. На тлі неспинного зростання захворюваності на АД [97], яке пояснюється здебільшого підвищенням якості та інформативності діагностичних алгоритмів, продовжується всебічне вивчення аспектів коморбідності цього хронічного дерматозу [98, 99].

Депресія – або в повній синдромальній формі, або, частіше, на субсиндромальному рівні, тривога та суїцидальні настрої є трьома найчастішими психічними супутніми захворюваннями у пацієнтів з АД, незалежно від того, чи є вони дітьми, підлітками чи дорослими [100]. Естетичні та функціональні ураження шкіри, спричинені АД, призводять до зниження рівня задоволеності від життя, високого рівня стресу та депресії [92, 100, 102] (рис.1.6).



**Рис. 1.6** Механізми, що сприяють зв'язку між atopічним дерматитом, депресією та тривогою. *Виснажливий свербіж на тлі хронічного імунного запалення спонукає до розчісування, розвивається безсоння, нав'язливі думки про тягар захворювання та потреби лікування посилюють стресові впливи і створюють умови для виникнення тривожно депресивних станів [94].*

Згідно з дослідницькою літературою [102, 103], загалом існує зв'язок між психологічними факторами та системним запаленням, включаючи прозапальні цитокіни (IL-1, IL-6 та TNF- $\alpha$ ). Наприклад, різні цитокіни та медіатори запалення відіграють дуже важливу роль у депресії, поширеному психіатричному коморбідному захворюванні у пацієнтів з АД [104]. Певні ознаки (наприклад, хронічна втома) є характеристиками обох розладів – соматичного (АД) та психіатричного (депресія). Активація цитокінової мережі може сприяти розвитку депресивних розладів/симптомів та хворобливої поведінки у пацієнтів з АД. Це відомо як «цитокінова гіпотеза депресії», яка

підкреслює, що депресивні розлади регулюються центральними поведінковими та нейроендокринними механізмами, що передбачають участь різних цитокінів [105].

Дослідники виявили, що більшість дорослих і дітей, які страждали на АД, фактично 70 %, повідомили, що протягом останнього року їхнє психічне здоров'я постраждало. У тих, хто мав більш важкі симптоми захворювання, була зафіксована більша ймовірність отримати 10+ днів поганого психічного здоров'я, ніж ті, хто мав менш важкі симптоми. У більшості дорослих (65,5 %) з atopічним дерматитом спостерігалися показники тривожності, що були на межі аномального рівня, а майже половина (46,4 %) продемонструвала ті чи інші прояви депресії [100, 103]. Як дорослі, так і батьки дітей з АД повідомляли про погіршення симптомів психічного здоров'я під час загострень та безпосередньо перед ними, а багато хто також повідомляв про побоювання щодо майбутніх загострень. У середньому 55–62 % пацієнтів хвилювалися, чи буде у них загострення, а 42 % пацієнтів турбувалися про те, що їх побачать на людях під час загострення [101, 102].

Епідеміологічні дослідження вивчали зв'язок між психологічним стресом та АД, і виявили, що стрес посилює цей стан. Крім того, повідомляється, що пацієнти з АД відчують вищий рівень психологічного стресу порівняно з тими, хто не має АД [103, 104].

Порушення режиму сну, втома, соціальна ізоляція, системне лікування та погана якість життя можуть збільшити ймовірність депресії та тривоги серед людей з АД. Як депресія, так і тривога часто спостерігаються у пацієнтів з АД, можливо, через спільні патологічні тригери та механізми [103, 106, 107].

Свербіж, спричинений медіаторами запалення або алергенами, є основною причиною порушень сну у пацієнтів з АД [104, 107]. Зі збільшенням частоти свербіжів формується поведінковий когнітивний цикл безсоння в поєднанні зі свербінням, що ще більше посилює порушення сну. Крім того, пошкодження тканин та вивільнення медіаторів запалення, викликане свербіжем, також

пов'язані з порушеннями сну [104–106]. Більше того, порушення функції шкірного бар'єру може призвести до порушень сну шляхом зміни циркадних ритмів та підвищення чутливості до факторів навколишнього середовища. Нові дані також свідчать про те, що психологічні проблеми, такі як стрес і тривога, поширені у пацієнтів з хворобою АД, як було доведено, негативно впливають на якість їхнього сну [104, 105]. Численні дослідження повідомляють [100, 103, 105], що поширеність порушень сну у дітей з АД коливається від 47 % до 80 %, тоді як у дорослих від 33 % до 90 %.

Відомо, що під час стресу організм пацієнта виробляє різні нейроендокринні медіатори, включаючи адренкортикотропін,  $\beta$ -ендорфін, катехоламіни та кортизол, які, у свою чергу, активують місцеве нейрогенне запалення та порушують бар'єрну функцію шкіри [104, 105]. Визначено роль цитокінів як периферичних медіаторів запалення, що модулюють двонаправлений зв'язок між системними запальними реакціями та функціями мозку, такими як стрес та депресія [105]. У пацієнтів з АД було виявлено вищі рівні психологічного стресу порівняно з дорослими без цього захворювання. Також повідомлялося, що у значної кількості пацієнтів з хворобою Альцгеймера середнього та тяжкого ступеня погіршилася екзема через тривогу та депресію, що з нейробіологічної точки зору важко відрізнити від хронічного стресу [105, 106].

Також не виключеним є сценарій, при якому психологічний стрес може призвести до імунологічних змін, зокрема імуносупресії, або навіть автоімунних порушень, при яких може відбуватися активація нейроендокринних шляхів, включаючи гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь та симпато-адреналову систему [106].

В свою чергу, пацієнти з АКД повідомляли, що найбільше їх турбують екзематозні ураження шкіри, свербіж та схильність до персистенції захворювання [107]. Клінічна картина АКД, особливо якщо вона локалізується

на руках або обличчі, часто призводить до зниження самооцінки та оцінки оточуючих з високим ризиком депресії та тривоги [107].

Вплив на якість життя тим більший, чим більша тяжкість захворювання – чотири основні аспекти (свербіж, дискомфорт, труднощі у виконанні повсякденної діяльності та труднощі з використанням рук на роботі) мають першорядне значення для впливу на якість життя пацієнтів з АКД. Пацієнти з АКД та хронічною тяжкою екземою рук можуть мати обмеження ручних навичок та труднощі у виконанні звичайних дій у повсякденному житті, таких як застібання гудзиків, відкривання пляшки та багатьох інших дій. Нерідко пацієнти з АКД змушені змінювати роботу або вид трудової діяльності, що іноді призводить до професійної дискваліфікації та економічної нестабільності [108, 109].

Психосоціальний вплив АКД на якість життя є актуальним як у професійній, так і непрофесійній сфері, і включає головним чином тривогу, депресію та порушення сну, а також труднощі у виконанні особистих та сімейних обов'язків та обмеження у дозвіллі [110].

### **1.3.3 Метаболічні порушення у хворих на АД та АКД**

Протягом останніх років активно досліджуються взаємозв'язки захворювань шкіри, зокрема, атопічного дерматиту та алергічного контактного дерматиту, з метаболічними порушеннями [111, 112].

Цукровий діабет II типу (ЦД2) як метаболічне захворювання, що характеризується хронічною гіперглікемією, спричиненою інсулінорезистентністю та дисфункцією  $\beta$ -клітин, становить 90–95 % випадків діабету в усьому світі [112]. Він часто призводить до серйозних ускладнень, таких як серцево-судинні захворювання, нейропатія, захворювання нирок та ретинопатія, що зазвичай пов'язано з хронічним запаленням [111]. Тим часом, ожиріння та інсулінорезистентність часто провокують системне запалення з

підвищеним рівнем запальних факторів, таких як TNF- $\alpha$  та IL-6, що, у свою чергу, погіршує передачу сигналів інсуліну [112].

Нещодавно було виявлено, що АД пов'язаний з ризиком розвитку цукрового діабету та переддіабету протягом життя [113]. Також встановлено, що ЦД2 може збільшувати ризик розвитку АД [114]. Дослідження свідчать, що АД у дорослих пацієнтів був пов'язаний з вищою поширеністю дисліпідемії; багатовимірний аналіз продемонстрував значну представленість метаболічного синдрому при АД середнього та важкого ступеня [115].

Дослідження, проведене серед дорослих корейських жінок з atopічним дерматитом, виявило зв'язок з метаболічним синдромом (МС) ( $P = 0,02$ ) та підвищеним рівнем тригліцеридів ( $P = 0,05$ ) [116]. Одним з можливих пояснень є те, що обидва захворювання мають змінену експресію цитокінів Т-клітин. Згідно з систематичним оглядом, центральне ожиріння є підтвердженим компонентом, який позитивно корелює з АД та пов'язане зі збільшенням поширеності та тяжкості захворювання [117].

Також дослідження продемонстрували значне підвищення ризику гіперліпідемії, гіпертензії та діабету 2 типу у пацієнтів з АД [118, 119], а зниження ваги в свою чергу покращує результати лікування АД [120].

Нещодавні дослідження показали, що ожиріння може виступати у ролі фактора ризику розвитку АД, при цьому, коли тяжкість перебігу АД у пацієнтів була стратифікована як легка, помірна або тяжка, кількість пацієнтів з ожирінням послідовно збільшувалася зі збільшенням тяжкості АД [118, 120, 122]. Під час оцінки віку пацієнтів було виявлено, що пацієнти з АД, які страждають на ожиріння, мали більш старший вік, ніж пацієнти без ожиріння. Це може бути пов'язано з тим, що кількість осіб з ожирінням збільшується з віком у загальній популяції. Крім того, у нашому дослідженні було більше чоловіків з ожирінням, ніж жінок. Також, пацієнтам з АД слід уникати ожиріння, оскільки воно може бути пов'язане зі збільшенням тяжкості захворювання, особливо з віком.

Не зайвим буде наголосити, що у хворих на АД з ожирінням рівні тригліцеридів у сироватці крові, холестерину та ЛПНЩ були значно вищими, ніж у пацієнтів з АД без ожиріння. Також результати свідчать про те, що пацієнти з хворобою Альцгеймера, які страждають на ожиріння, ймовірно мають порушення ліпідного обміну, що проявляється підвищенням рівня тригліцеридів у сироватці крові, холестерину та ЛПНЩ та зниженням рівня ЛПВЩ [116, 117, 119].

Було оцінено рівень загального IgE у сироватці крові, при цьому у пацієнтів з надлишковою масою тіла та АД рівень IgE був значно вищим, ніж у пацієнтів без ожиріння. Рівень загального IgE у сироватці крові, як правило, вищий у тяжких пацієнтів і був запропонований як можливий маркер тяжкості захворювання, що узгоджується з балами за шкалою EASI [16, 17, 119, 121].

Також було виявлено, що ІЛ-4 стимулює адипогенез та експресію прозапальних цитокінів в адипоцитах [120, 122, 123]. Нещодавні дослідження показали, що ІЛ-4 та ІЛ-13 також мають шкідливий вплив на шкірний бар'єр, що може призвести до посиленого проникнення алергенів, спричиняючи підвищену ймовірність сенсibilізації до алергенів, що може ще більше посилити симптоми АД [124].

Також слід додати, що саме виключно жировою тканиною виробляється адипонектин, рівень якого при МС та ожирінні підвищується у відповідь на хронічне запалення та оксидативний стрес [125–127]. Запалення та оксидативний стрес, які спостерігаються при метаболічному синдромі [126, 127], виявилися нерозривно пов'язаними з алергічним контактним дерматитом, адже активні форми кисню беруть участь у початковій сенсibilізації до алергену, а також у розвитку патогенних алергічних реакцій [127]. Цікавим представляється той факт, що адипонектин також експресується адипоцитами в умовах хронічного запалення при atopічному дерматиті [128, 129].

З огляду на хронічне запалення і оксидативний стрес, який має місце як при метаболічному синдромі, так і при ПС АД та АКД, нагальним є інтеграція у

схему менеджменту зазначеної категорії пацієнтів відповідної дієтотерапії та фізичної активності. Адже нормалізація ліпідного та вуглеводного обміну створює умови для зменшення інтенсивності хронічного запалення при одночасному зниженні активності хронічних форм кисню, які відіграють одну з ключових ролей у порушенні шкірного бар'єру та рецидивах хронічних запальних захворювань шкіри.

В останні роки лікарями усіх спеціальностей широко використовується термін «переддіабет». Цей стан характеризується підвищеним рівнем глюкози крові вище норми, але не на постійній основі [130]. Переддіабет передбачає порушення глікемії натще, при цьому рівень глікованого гемоглобіну визначається в межах 5,7 % – 6,4 %. [131]. Тим не менш, при переддіабеті існує можливість досягти у людини стійких нормальних показників глікемії, запобігти подальшому розвитку цукрового діабету без застосування медикаментозної терапії – і це лише завдяки корекції способу життя: упорядкування дієти та фізичних навантажень з метою зниження ваги та врегулювання ліпідного обміну, запобігання стресовим впливам, нормалізації сну, відмови від шкідливих звичок [132, 133].

#### **1.3.4 Імунологічні розлади та синдром хронічної втоми у хворих на АД та АКД**

Синдром хронічної втоми у пацієнтів з хронічними захворюваннями шкіри є розповсюдженим явищем, адже виснажливий свербіж та негативний вплив на психоемоційний стан мають негативні наслідки [134]. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок АД та АКД з синдромом хронічної втоми (СХВ) [135]. Наявність хронічного захворювання шкіри, яке може час від часу рецидивувати, негативно впливає на якість життя хворих [134, 35].

Синдром хронічної втоми – це багатогранне захворювання, яке має значний вплив на окремих людей та суспільство в цілому [136]. Хоча з СХВ пов'язані кілька супутніх захворювань, таких як різноманітні психологічні

розлади та запальні ревматичні стани, загалом мало що відомо про їх потенційний зв'язок зі шкірними захворюваннями [137].

Алергічні захворювання були запропоновані як один із можливих факторів схильності до розвитку СХВ [138]. Етіологія СХВ може бути пов'язана зі складними факторами схильності, такими як дисфункція імунної системи, фізичні вади, хвороби у дитинстві, травми, хірургічні втручання, онкологічні захворювання, тощо [139]. Декілька когортних досліджень продемонстрували, що різноманітні atopічні стани можуть бути пов'язані з подальшим розвитком СХВ, а наступні дослідницькі роботи можуть покращити розуміння розвитку СХВ, особливо при порушеннях регуляції імунної відповіді.

Хронічну втому можна визначити як «непереборне та стійке відчуття виснаження, яке знижує здатність людини виконувати повсякденну діяльність, включаючи здатність ефективно працювати та функціонувати на звичному рівні в сімейних чи соціальних ролях» [140]. На втому впливають вік людини, стать, фізичний стан, психологічний стан, тип особистості, стан здоров'я, дієта та життєвий досвід [140, 141]. Втома може бути єдиним симптомом захворювання або одним із симптомів серед інших.

Втому відносно рідко відносять до симптомів шкірних захворювань або супутніх до патологій шкіри станів, але тим не менш, дерматологічні пацієнти часто повідомляють про відчуття втоми [142, 143].

Також добре відомо, що стресові фактори можуть безпосередньо провокувати, впливати, і навіть загострювати велику кількість захворювань шкіри, включаючи дерматит, псоріаз, акне, вітиліго, розацеа [143]. З'являється все більше доказів того, що стрес може модулювати гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь та сприяти загальному запальному стану шляхом вивільнення нейропептидів, нейротрофіну, лімфокінів та інших хімічних медіаторів з нервових закінчень та тучних клітин дерми [144, 145]. Кілька досліджень показали, що порушення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі існують при СХВ та інших стресових розладах [146, 147, 149], а реакція шкіри на різні

стресові фактори може бути зумовлена опасистими клітинами дерми, оскільки вони мають тісний зв'язок із сенсорними нервовими закінченнями та можуть вивільняти велику кількість прозапальних медіаторів [149–152]. Цікаво, що експресія молекул адгезії, можливо, модулюється шляхами, пов'язаними зі стресом.

За оцінками, основна психіатрична коморбідність зустрічається у третини дерматологічних пацієнтів, а психіатричні захворювання можуть бути причиною або наслідком дерматологічного захворювання [153, 154].

Також слід додати що в останні роки перебіг АД значно погіршився, незважаючи на удосконалення методів комплексного лікування [155, 156]. В певній мірі це може бути обумовлено наявністю коморбідного стану або ПС АД та АКД [157, 158, 161]. Раніше вважалося, що саме тому, що АД і АКД мають різні сценарії розвитку імунної відповіді, вони не можуть розвиватись паралельно [163–165]. На тлі порушення бар'єрної функції шкіри та імунного запалення за умов АД полегшується проникнення хімічних речовин в шкіру, що сприяє виникненню АКД і формуванню перехресного синдрому [166–168].

З огляду на наведені дані, проведення патч-тестування у пацієнтів з перебігом АД середнього або важкого ступеню дозволило б підтвердити або виключити розвиток АКД і формування перехресного синдрому, що могло б відкрити можливості для виключення контактних алергенів та прогнозовано вплинути на перебіг захворювання [169–172]. Слід пам'ятати, що деякі методи лікування, наприклад фототерапія, АСІТ, імунобіологічна терапія, можуть бути неефективними при перехресному синдромі або навіть викликати погіршення стану хворого, тому удосконалення діагностичних підходів стає дедалі актуальнішим [171, 172]. А подальше накопичення даних про перехресний синдром дозволило б у найближчому майбутньому створити підґрунтя для оптимізації діагностично-лікувальних алгоритмів з метою впровадження персоналізованих підходів до менеджменту АД та АКД у кожного конкретного хворого.

Також враховуючи що АКД відчутно ускладнює перебіг АД [173, 174] і негативно впливає на ефективність лікування, а наявність перехресного синдрому значно погіршує якість життя пацієнтів [175, 176], а також відсутність визначених критеріїв оцінки якості життя саме при перехресному синдромі АД та АКД [177–179], доцільно було б розробити нескладну анкету-опитувальник, яка б дозволила за допомогою оцінки результатів у балах зробити висновки про вплив коморбідного стану на якість життя дерматологічних хворих.

### **Резюме огляду літератури**

Резюмуючи проведений огляд сучасних літературних джерел, можна зробити зважений висновок, що АД є поширеним хронічним запальним захворюванням шкіри, що виникає внаслідок порушення бар'єрної функції шкіри та імунного запалення, і характеризується рецидивним перебігом, типовим висипанням та гіперчутливістю до специфічних алергенів. В свою чергу, АКД – це реакція гіперчутливості сповільненого типу, поширене алергічне захворювання шкіри, на яке припадає до 20 % контактних дерматозів.

У пацієнтів з АД може розвинутиися АКД внаслідок порушення цілісності шкірного бар'єру та підвищеного проникнення і впливу контактних алергенів, і таке поєднання отримало назву перехресного синдрому АД та АКД. Дерматологи, навіть за умов врахування усіх необхідних діагностичних критеріїв та імплементації сучасних методів терапії, зустрічають у своїй роботі значні труднощі у побудові вірної стратегії менеджменту хворих на ПС АД та АКД.

Клінічні та експериментальні дослідження з метою розробки нових методів своєчасної діагностики і новітніх стратегій підвищення ефективності лікування ПС АД та АКД продовжуються у науково-дослідних та лікувальних установах по всьому світу. У низці публікацій останніх років повідомляється,

що АСІТ може модифікувати хронічне запалення у пацієнтів із перехресним синдромом АД та АКД. Основний принцип дії АСІТ полягає в тому, організм пацієнта звикає до алергену, тобто відбувається своєрідна «алерговакцинація» з виробленням захисних антитіл. Метод забезпечує тривалу ремісію, запобігає прогресуванню захворювання, знижуючи потребу в медикаментах у 80 % пацієнтів.

Натомість, на сьогоднішній день поки не вивчено можливості персоніфікованого лікування хворих на ПС АД та АКД з урахуванням впливу на клінічний перебіг захворювання інших розповсюджених коморбідних станів. Тому все більшої актуальності набуває удосконалення персоналізованої діагностики та лікування пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Дизайн дослідження

Дана дослідницька робота виконувалась в період з листопада 2020 року по листопад 2024 року на базах медичної клініки «Євродерм», Комунального некомерційного підприємства «Шкірно-венерологічний диспансер № 4», Комунального некомерційного підприємства «Дерматовенерологія», філія 4, які на момент виконання були клінічними базами кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Дослідження складалось з кількох етапів, у яке було включено 142 дорослих пацієнта з ПС АД та АКД.

На першому етапі був проведений набір 48 хворих з АД, у яких був запідозрений і, згодом, підтверджений діагноз АКД та вивчена його етіологічна матриця.

На другому етапі у пацієнтів, у яких була підтверджена сенсibilізація до *D. pteronyssinus* і *D. farinae*, визначалась ефективність АСІТ цими алергенами.

На кількох наступних етапах ми вивчали вплив коморбідних станів на перебіг ПС АД та АКД.

Дослідження отримало схвалення Етичної комісії НУОЗУ імені П.Л. Шупика та висновок про відповідність даної наукової праці усім вимогам принципів біоетики, прийнятим міжнародним співтовариством та чинним нормативно-правовим актам України.

Дисертаційне дослідження відповідає вимогам біоетичних принципів, поданих у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», а також у «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Від усіх учасників було тримано письмову інформаційну згоду на участь у дослідженні, збір та обробку персональних даних, на проведення діагностики та

лікування в рамках дослідження. На кожного пацієнта була заповнена амбулаторна картка N025/о, куди заносились скарги, анамнез захворювання, результати об'єктивного обстеження, дані анкетування, результати лабораторних методів обстеження та лікування.

Критерії включення у дослідження:

- дорослі чоловіки і жінки ( $\geq 18$  років);
- згода на участь у дослідженні з підписанням інформованої згоди;
- діагностований ПС АД та АКД.

Критерії виключення із дослідження:

- період вагітності, грудного вигодовування;
- пацієнти, які отримували оральні або парентеральні кортикостероїди або інші системні імунодепресанти;
- злоякісне новоутворення в активній стадії;
- психічні захворювання;
- активний інфекційний процес чи інфікування: вірусом імунодефіциту людини, гепатиту В та/або С;
- наявність важкої супутньої патології.

Діагноз АД встановлювали у відповідності до протоколу, затвердженого наказом МОЗ України No 670 від 04.07.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «атопічний дерматит». Діагностика АКД проводилась згідно Настанови 00280 «Алергічний контактний дерматит» від 26.05.2017 р.

Дизайн дослідження.

1 етап дослідження: проводили набір хворих з атопічним дерматитом, у яких був запідозрений, а потім підтверджений діагноз алергічного контактного дерматиту і встановлений діагноз ПС АД та АКД.

2 етап дослідження: визначали ефективність АСІТ кліщами домашнього пилу в пацієнтів, у яких була підтверджена сенсibiliзація до *D. pteronyssinus* і

*D. farinae*. Пацієнти були розділені на дві групи: в одній пацієнти отримували протягом 6 місяців підшкірні ін'єкції з суміші алергенів кліщів *D. pteronyssinus* і *D. farinae*, в другій пацієнтам вводили підшкірно 0,9 % розчин натрію хлориду.

3 етап дослідження: було проведено аналіз сучасних даних щодо різноманітного впливу коморбідних станів на перебіг АД та АКД. Результати аналізу виявили потребу у розробці зручного пацієнт-орієнтованого інструменту для оцінки неврологічної складової на стан та якість життя хворих на ПС АД та АКД. Також проводилася корекція неврологічних розладів у хворих на ПС АД та АКД, зокрема, депресії та тривоги, що супроводжувались безсонням. 55 пацієнтів з ПС АД та АКД були розділені на дві групи. Всі пацієнти заповнювали розроблену анкету-опитувальник «QLI-OS-AD/ACD-2024» до та після лікування. Перша група, окрім стандартної терапії, отримувала седативний комплекс. Контрольна група отримувала курс лікування без седативного препарату.

4 етап дослідження: вивчали вплив метаболічного синдрому на перебіг ПХ АД та АКД. Групі з 44 пацієнтів була проведена корекція харчових звичок та дані рекомендації щодо збільшення щоденної фізичної активності протягом 3 місяців з оцінкою ліпідного профілю, рівня глюкози натщесерце та глікованого гемоглобіну до та після корекції.

5 етап дослідження: вивчали вплив синдрому хронічної втоми на перебіг ПС АД та АКД.

## **2.2 Загальна характеристика груп хворих**

На першому етапі проведений клінічний моніторинг і включено 48 хворих (29 жінок та 19 чоловіків) віком від 18 до 64 років з підтвердженим діагнозом перехресного синдрому атопічного дерматиту та алергічного контактного дерматиту, які відповідали критеріям включення і виключення, середній вік 41,2 роки. Аналізували вік, стать, соціальні фактори, критерії тяжкості

перебігу захворювання, частоту супутніх алергічних захворювань, зокрема, алергічного риніту, частоту сенсibilізації до специфічних алергенів та хімічних речовин.

До другого етапу було включено 71 пацієнт з набраної групи хворих (52 жінки та 19 чоловіків, середній вік 37,2 роки) з вираженими клінічними проявами ПС АД і АКД і підтвердженою сенсibilізацією до кліщів домашнього пилу. В активній групі було 36 пацієнтів (20 жінок і 16 чоловіків), які отримували підшкірну алерген-специфічну імунотерапію екстрактами пилових кліщів, протягом 6 місяців, 35 хворих (21 жінка і 14 чоловіків) – у групі плацебо. Пацієнти в обох групах отримували стандартне лікування АД та АКД у відповідності до протоколу, затвердженого наказом МОЗ України No 670 від 04.07.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Атопічний дерматит» та згідно Настанови 00280 «Алергічний контактний дерматит» від 26.05.2017р.

Окрім АСПТ, хворим були призначені топічні кортикостероїди, інгібітори кальциневрину, емолієнти, за клінічною необхідністю – біластин.

До третього етапу дослідження включено 55 пацієнтів з набраної групи хворих. Серед пацієнтів було 29 жінок та 26 чоловіків у віці від 19 до 64 років (середній вік – 36,5 роки). Пацієнтам було запропоновано самостійно заповнити розроблену анкету «QLI-OS-AD/ACD-2024», потім проводилася корекція неврологічних розладів. Перша група, у якій було 28 хворих (16 жінок та 12 чоловіків), окрім місцевої терапії кремом мометазону фууроату 2 рази на добу протягом 14 днів, та емолієнтів отримувала седативний комплекс протягом місяця. Для порівняння – контрольна група (27 пацієнтів – 13 жінок та 14 чоловіків) отримувала курс лікування без седативного препарату. Частина пацієнтів в обох групах (7 (25 %) та 8 (29,6 %) хворих відповідно), у яких був виражений свербіж, отримували біластин по 20 мг (mg) 1 раз на добу впродовж 10 днів.

До четвертого етапу було включено 44 пацієнти (18 жінок та 26 чоловіків у віці від 32 до 60 років, середній вік – 44,2 роки) з ПС АД та АКД з набраної групи хворих, у яких був діагностований метаболічний синдром та стан переддіабету. Всім пацієнтам була проведена корекція харчових звичок та дані рекомендації щодо збільшення щоденної фізичної активності протягом 3 місяців. Перед початком лікування, через місяць та через 3 місяці пацієнтам проводили скринінг ліпідного профілю, рівня глюкози натщесерце та глікованого гемоглобіну.

До п'ятого етапу було включено 30 пацієнтів (19 жінок та 11 чоловіків у віці від 19 до 49 років, середній вік – 32,2 роки), з ПС АД та АКД з набраної групи хворих, у яких був діагностований синдром хронічної втоми. Пацієнтам групи дослідження, окрім місцевої терапії кремом мометазону фууроату 2 рази на добу на уражені ділянки шкіри), та використання емолієнтів, був рекомендований прийом ресвератролу, вітаміну D, пробіотичного комплексу. Пацієнтам референтної групи (n = 30), окрім базової терапії, був рекомендований ресвератрол та вітамін D без призначення пробіотичного комплексу. До початку лікування, через місяць та через 3 місяці хворі склали імунограму та їм проводився моніторинг клінічної симптоматики СХВ.

## **2.3 Методи досліджень**

### **2.3.1 Клініко-анамнестичні методи дослідження**

На початковому етапі було детально вивчено скарги та анамнез захворюваності на АД у кожного пацієнта, проведена оцінка клінічних проявів захворювання, наявність супутніх алергічних проявів; соціальні фактори, які могли впливати на перебіг захворювання та викликати сенсibilізацію до хімічних речовин та провокувати розвиток АКД.

### 2.3.2 Методика проведення прик-тестування

Постановку та оцінку проб виконано у відповідності до наказу МОЗ та АМН України від 02.04.02 р. № 127/18. Шкірні проби методом при-тесту використовували алергени виробництва «Імунолог» (Вінниця). Використовувались кілька груп алергенів: пилок дерев (береза, вільха клейка, ліщина звичайна, дуб); злакові (жито посівне, тимофіївка лучна); бур'яни (полін, амброзія, лобода, соняшник); побутові алергени (домашній пил, збагачений *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, плісняві гриби). Контрольні проби проведено з тест-контрольною рідиною (негативний контроль) та розчином гістаміну 0,01 % (позитивний контроль) (рис. 2.1).



Рис. 2.1 Прик-тестування.

Результат тестування оцінювали через 20 хвилин згідно Інструкції про порядок проведення специфічної діагностики та імунотерапії алергічних захворювань, Наказу МОЗ і АМН України від 02.04.2002 N 127/18 за умови відповідних значень позитивного та негативного контролю (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

**Схема оцінки результатів прік- тесту**

Типи результатів	Розмір папули, мм
Негативна	0
Сумнівна	1 - 2
Позитивна	3 - 7
Виражено позитивна	8 -12
Гіперергічна	13 і більша

**2.3.3 Методика проведення патч-тестування**

Для визначення механізмів гіперчутливості сповільненого типу пацієнтам було проведено патч-тестування. Для проведення тестування використовувалися набір стандартизованих гаптенів (Європейська серія S-1000), і спеціальний діагностичний пластир, виробництва «Chemotechnique MB Diagnostics» (Швеція). Діагностика АКД проводилась згідно Настанови 00280 «Алергічний контактний дерматит» від 26.05.2017р.

На шкіру спини в області між лопатками наноситься пластир з невеликою кількістю хімічної речовини (гаптену). Первинна оцінка проводиться через 48 год через 30 хв після зняття патч-тесту. Повторно результати тесту оцінюються ще через 48 годин (4 доба), і кінцеві результати на 7 добу. У разі, якщо у пацієнта є сенсibiliзація до контактних алергенів, на ділянках шкіри, які контактували з ними, спостерігається місцева реакція (рис.2.2):

- негативна (-): шкіра чиста, без змін;
- сумнівна реакція (? / IR): легке почвоніння без набряку, може механічним подразненням від пластиру;
- слабка позитивна (+): чітка рожева або червона пляма, може бути незначний набряк;

- помірна позитивна (++): виражене почервоніння, помітний набряк та поява дрібних пухирців (везикул);
- сильна позитивна (+++): інтенсивне запалення, злиття пухирців, виразки, сильний набряк шкіри.



**Рис. 2.2** Патч-тестування

### **2.3.4 Методи визначення тяжкості перебігу та якості життя у хворих на ПС АД та АКД**

Для визначення тяжкості перебігу АД була застосована шкала SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) – це міжнародний інструмент для оцінки тяжкості atopічного дерматиту, що базується на трьох компонентах: площі ураження (А), інтенсивності симптомів (В) та суб'єктивних відчуттях (С – свербіж/безсоння). Шкала використовується для об'єктивного моніторингу стану шкіри та ефективності лікування. Ступені тяжкості за індексом SCORAD:

легкий (менше 20 балів), середньотяжкий (20 – 40 балів) та тяжкий (більше 40 балів).

Робота з цією шкалою включає чотири етапи.

I етап – оцінка симптомів. Виділено 6 симптомів: еритема, набряк (папула), мокнуття (кірки), екскоріації, ліхеніфікація, сухість. Кожен з них оцінюється від 0 до 3 балів (0 – відсутність, 1 – легкий, 2 – середній, 3 – високий ступінь вираженості ознаки), відповідно до рекомендованих фотографій. Оцінки виставляють у спеціальній таблиці, на їхній основі визначають загальний індекс SCORAD.

II етап – розрахунок площі ураження шкіри. Площа ураження оцінюється за правилом «дев'яток» і відображається на оцінному листку.

III етап – оцінка суб'єктивних ознак. Оцінюються свербіж, порушення сну за 10 бальною шкалою за середніми цифрами протягом останніх 3 днів.

IV етап – розрахунок величини індексу SCORAD.

$SCORAD = A/5 + 7 * B/2 + C$ , де А – площа ураженої шкіри, виражена в %, В – сума балів об'єктивних ознак, С – сума балів суб'єктивних ознак.

Первинною кінцевою точкою ефективності було значне зниження індексу SCORAD між активною групою та групою плацебо більш, ніж на 12 балів після 6 місяців лікування.

Для оцінки неврологічної складової на стан та якість життя хворих на ПС АД та АКД була розроблена анкета-опитувальника «QLI-OS-AD/ACD-2024» (Quality of Life Index Overlap-Syndrome Atopic dermatitis/Allergic contact dermatitis 2024).

Опитувальник пацієнт заповнює самостійно і відмічає ступінь впливу перехресного синдрому АД та АКД на свій стан у балах: «0» – «не впливає» або «ні», «1» – «незначно впливає» або «іноді», «2» – «значно впливає» або «так». До анкети увійшло 10 запитань, зокрема, 4 запитання неврологічного профілю. Результати анкетування ми запропонували оцінювати з огляду на суму

балів: «0 – 7» – перехресний синдром АД і АКД суттєво не впливає на якість життя, «8 – 14» – суттєво впливає, «15 – 20» – значно погіршує якість життя (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

**Запитання анкети-опитувальника «QLI-OS-AD/ACD 2024» та відповіді у балах та їх інтерпретація**

№	Запитання	Відповіді у балах та їх інтерпретація		
		0	1	2
1	Як часто Вас турбують висипання?	1 раз на рік	2-3 рази на рік	4 та більше разів на рік
2	Скільки часу триває загострення?	До 2 тижнів	3-6 тижнів	Більше 6 тижнів
3	Чи впливає наявність висипань на звичну побутову активність?	Ні	Іноді	Так, завжди
4	Чи вражають висипання відкриті ділянки тіла?	Ні	Іноді	Так, завжди
5	Чи вражають висипання ділянки тіла, пов'язані з професійною діяльністю?	Ні	Іноді	Так, завжди
6	Чи впливають висипання на Вашу працездатність/професійну активність?	Ні	Іноді	Так, завжди
7	Чи впливають висипання на якість сну?	Ні	Іноді	Так, завжди
8	Чи викликають загострення у Вас відчуття пригніченості/депресію?	Ні	Іноді	Так, завжди
9	Чи викликають загострення у Вас відчуття тривоги?	Ні	Іноді	Так, завжди
10	Чи впливають загострення на Вашу пам'ять та увагу?	Ні	Іноді	Так, завжди

Видимі клінічні прояви у пацієнтів ПС АД та АКД та метаболічним синдромом оцінювались за допомогою шкали EASI (Eczema Area and Severity Index). Ми використовували шкалу EASI саме тому, що ця шкала використовувалась багатьма дослідниками для оцінки стану шкіри у хворих на діабет. Шкала EASI оцінює два основні параметри: площа ураження та інтенсивність симптомів.

Максимальна сума балів – 72.

0 – ремісія (чиста шкіра);

0,1–1,0 – чиста або майже чиста шкіра;

1,1–5,9 – легкий перебіг;

6,0 – 22,9 – середньотяжкий перебіг;

23,0 – 72 – тяжкий перебіг.

### **2.3.5 Лабораторні методи дослідження**

Визначення загального і специфічних IgE проводилось за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА).

Показники ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), загального холестеролу і тригліцеридів проводились на автоматичних біохімічних аналізаторах лабораторії «ДІЛА».

Для оцінки імунного статусу (імунограми), що охоплюють клітинні та гуморальні ланки імунітету, використовували метод проточної цитометрії та нефелометрії та турбідиметрії.

## **2.4 Документація, що використовувалась у взаємодії з хворими на ОС та АД та АКД**

**Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики та лікування в рамках дослідження**

ЗАТВЕРДЖЕНО  
 Наказ Міністерства охорони здоров'я України  
 14 лютого 2012 року № 110  
 (у редакції наказу  
 Міністерства охорони здоров'я України  
 від 09 грудня 2020 року № 2837)

**ФОРМА**

**первинної облікової документації № 003-6/о  
 «Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики,  
 лікування та на проведення операції та знеболення  
 на присутність або участь учасників освітнього процесу»**

<p>Найменування міністерства, іншого органу виконавчої влади, підприємства, установи, організації, до сфери управління якого (якої) належить заклад охорони здоров'я</p> <p>Найменування та місцезнаходження (повна поштова адреса) закладу охорони здоров'я, де заповнюється форма</p> <p>Код за ЄДРПОУ <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table></p>											<p><b>МЕДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ</b></p> <p>Форма первинної облікової документації  <b>№ 003-6/о</b></p> <p><b>ЗАТВЕРДЖЕНО</b></p> <p>Наказ МОЗ України      _____ 20__ року № _____      за погодженням з Держстатом</p>
<p><b>1. ІНФОРМОВАНА ДОБРОВІЛЬНА ЗГОДА ПАЦІЄНТА          НА ПРОВЕДЕННЯ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ          ТА НА ПРОВЕДЕННЯ ОПЕРАЦІЇ ТА ЗНЕБОЛЕННЯ</b></p> <p>Я, _____, одержав(ла)          у _____          (найменування закладу охорони здоров'я)          інформацію про характер мого (моєї дитини) захворювання, особливості його перебігу, діагностики та лікування.</p> <p>Я ознайомлений(а) з планом обстеження і лікування. Отримав(ла) в повному обсязі роз'яснення про характер, мету, орієнтовну тривалість діагностично-лікувального процесу та про можливі несприятливі наслідки під час його проведення, про необхідність дотримання визначеного лікарем режиму в процесі лікування. Зобов'язуюсь негайно повідомляти лікуючого лікаря про будь-яке погіршення самопочуття (стану здоров'я дитини). Я поінформований(а), що недотримання рекомендацій лікуючого лікаря, режиму прийому призначених препаратів, безконтрольне самолікування можуть ускладнити лікувальний процес та негативно позначитися на стані здоров'я.</p> <p>Мені надали в доступній формі інформацію про ймовірний перебіг захворювання і наслідки у разі відмови від лікування.</p> <p>Я мав(ла) можливість задавати будь-які питання, які мене цікавлять, стосовно стану здоров'я, перебігу захворювання і лікування та одержав(ла) на них відповіді.</p> <p>Інформацію надав лікар _____ «__» _____ 20__ року _____          (П. І. Б. (за наявності)) (дата) (підпис)</p> <p>Я, _____, згодний(а) із запропонованим планом лікування          «__» _____ 20__ року          (підпис пацієнта (законного представника)) (дата)</p>											

### 1.1. ІНФОРМОВАНА ДОБРОВІЛЬНА ЗГОДА НА ОПЕРАЦІЮ ТА ЗНЕБОЛЕННЯ

Я підтверджую, що отримав(ла) зрозумілу для мене інформацію про характер виявленого у мене (у моєї дитини) захворювання, яке потребує лікування шляхом здійснення оперативного втручання.

Я отримав(ла) інформацію про \_\_\_\_\_ у мене (у моєї дитини)  
(наявність/відсутність)

супутніх захворювань \_\_\_\_\_, які можуть впливати на перебіг операції та післяопераційного періоду. Я отримав(ла) пояснення про можливі варіанти хірургічного лікування та про те, що операція буде виконуватись за \_\_\_\_\_ показаннями.

(відносними/абсолютними)

У процесі обговорення з лікуючим лікарем ми дійшли висновку, що найбільш оптимальним методом хірургічного втручання може бути операція в обсязі: \_\_\_\_\_

виконання якої планується під знеболенням (необхідне позначити знаком «√» або «+»):

- інфільтраційною регіонарною анестезією
- внутрішньовенною анестезією
- загальною анестезією з міорелаксацією т- штучною вентиляцією легень
- регіонарною (спинномозковою/епідуральною) анестезією
- комбінованою анестезією (загальною + регіональною).

Я усвідомлюю, що операція та знеболення - це складні медичні втручання, під час виконання яких можуть виникнути непередбачувані обставини, внаслідок яких може бути змінено хід операції та знеболення, на що я надаю згоду. У виняткових випадках кінцевий клінічний діагноз та обсяг необхідних медичних послуг можуть бути визначені під час операції. Крім того, я розумію, що під час операції може виникнути потреба в переливанні крові, на що я \_\_\_\_\_ згоду.  
(даю / не даю)

Інформацію надав лікар, який лікує або буде оперувати мене (мою дитину)

\_\_\_\_\_ «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ року \_\_\_\_\_  
(П. І. Б. лікаря (за наявності)) (підпис лікаря)

Інформацію довів лікар-анестезіолог

\_\_\_\_\_ «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ року \_\_\_\_\_  
(П. І. Б. лікаря (за наявності)) (підпис лікаря)

Підтверджую, що я мав(ла) можливість поставити всі питання стосовно операції і знеболення, які мені (моїй дитині) запропоновано, та можливі їх наслідки. У мене немає недовіри щодо інформації, яку я отримав(ла), та мені були надані можливість і час на обміркування.

\_\_\_\_\_ згоду на операцію і доручаю виконати її лікарю \_\_\_\_\_,  
(даю / не даю) (П. І. Б. лікаря (за наявності))  
\_\_\_\_\_ а знеболення \_\_\_\_\_, що підтверджую  
(П. І. Б. лікаря (за наявності))

своїм підписом.

\_\_\_\_\_ «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ року \_\_\_\_\_  
(підпис пацієнта (законного представника)) (дата)

Копію інформованої згоди отримав: пацієнт (законний представник) \_\_\_\_\_

**2. ІНФОРМОВАНА ДОБРОВІЛЬНА ЗГОДА ПАЦІЄНТА  
НА ПРИСУТНІСТЬ ЗДОБУВАЧІВ ОСВІТИ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
ПРИ ПРОВЕДЕННІ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ, ОПЕРАЦІЇ ТА ЗНЕБОЛЕННЯ  
І НА УЧАСТЬ НАУКОВО-ПЕДАГОГІЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ  
У ПРОВЕДЕННІ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ, ОПЕРАЦІЇ ТА ЗНЕБОЛЕННЯ**

Я підтверджую, що отримав(ла) зрозумілу для мене інформацію про те, що діагностика, лікування, операція та знеболення мені (моїй дитині) можуть проводитися за присутністю здобувачів освіти у сфері охорони здоров'я, які проходять підготовку на клінічній кафедрі, що розміщена на базі закладу охорони здоров'я (далі — здобувачі освіти)

Також я підтверджую, що отримав(ла) зрозумілу для мене інформацію про те, що діагностика, лікування, операція та знеболення мені (моїй дитині) можуть проводитися науково-педагогічними працівниками або за участі науково-педагогічних працівників, які працюють на клінічній кафедрі, що розміщена на базі закладу охорони здоров'я, і які відповідають єдиним кваліфікаційним вимогам, затвердженим Міністерством охорони здоров'я України, отримали погодження керівника закладу охорони здоров'я на надання медичної допомоги (далі — працівники клінічної кафедри)

Інформацію надав завідувач  
структурного підрозділу  
закладу охорони здоров'я \_\_\_\_\_

(П. І. Б. лікаря  
(за наявності))

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ року \_\_\_\_\_  
(підпис лікаря)

Підтверджую, що я мав(ла) можливість задавати будь-які питання, які мене цікавлять стосовно присутності здобувачів освіти при проведенні мені (моїй дитині) діагностики, лікування, операції та знеболення. У мене немає недовіри щодо інформації, яку я отримав(ла), та мені були надані можливість і час на обміркування.

згоду на присутність здобувачів освіти при проведенні мені \_\_\_\_\_

(моїй дитині) діагностики, лікування, операції та знеболення, що \_\_\_\_\_

(даю / не даю)

підтверджую своїм підписом \_\_\_\_\_ « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ року \_\_\_\_\_

(підпис пацієнта  
(законного представника))

Підтверджую, що я мав(ла) можливість задавати будь-які питання, які мене цікавлять стосовно участі працівників клінічної кафедри у проведенні мені (моїй дитині) діагностики, лікування, операції та знеболення. У мене немає недовіри щодо інформації, яку я отримав(ла), та мені були надані можливість і час на обміркування.

згоду на участь працівників клінічної кафедри \_\_\_\_\_

(П. І. Б. (за наявності))

у проведенні мені (моїй дитині) діагностики, лікування, операції  
та знеболення, що \_\_\_\_\_

(даю / не даю)

підтверджую своїм підписом \_\_\_\_\_ « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ року \_\_\_\_\_

(підпис пацієнта  
(законного представника))

Копію інформованої згоди отримав: пацієнт (законний представник) \_\_\_\_\_

**В.о. генерального директора  
Директорату медичних кадрів,  
освіти і науки**

**Тетяна ОРАБІНА**

## Інформаційний листок пацієнта про проведення патч-тестування

### ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ПАЦІЄНТА

Ви звернулись в клініку з метою діагностики причини або виключення діагнозу алергічного контактного дерматиту. Вам пропонується проведення найсучаснішого дослідження, яке є «золотим» стандартом – тобто основним методом діагностики алергічного контактного дерматиту. Цей тест проводиться за допомогою спеціальних пластирів, які розроблені та виготовлені Шведською компанією «Chemotechnique MB Diagnostics AB» – визнаного світового експерта в області діагностики контактних дерматитів, та наборів найпоширеніших гаптенів (алергенів), що рекомендовані Європейською дослідницькою групою з екології та контактних дерматитів (EECDRG). З метою отримання достовірних результатів Вам необхідно ознайомитися з правилами поведінки під час проведення цього тестування.

### ПРАВИЛА ПОВЕДІНКИ ПІД ЧАС ПРОВЕДЕННЯ ПАТЧ-ТЕСТУ

- Якщо ви приймаєте зараз або приймали протягом останнього 1-2 тижнів будь-які кортикостероїдні гормони (мазі, таблетки) або ліки, що впливають на імунітет, обов'язково повідомте про це ДО тестування.

- Якщо Ви знаєте речовини, на які у Вас коли-небудь спостерігалися важкі алергічні реакції – *повідомте, будь ласка, їх назви ДО тестування.*

- Не мийте місце прикріплення пластирів (спину) протягом усього періоду їх аплікації (48 годин). Відмовтеся від інтенсивних тренувань, плавання, важкої фізичної праці та іншої активності, яка може викликати посилене потовиділення та ризик відклеювання пластиру.

- Захищайте шкіру спини від сонячного (УФО) на протязі всього періоду тестування (7 діб). Не слід застосовувати пластирі безпосередньо на ділянках пошкодженої або нещодавно обпаленої шкіри.

- Не знімайте діагностичні патч-тест пластирі на протязі 48 годин після їх аплікації. Слідкуйте, щоб пластирі були добре закріплені. Якщо будь-який край пластиру відклеївся - закріпіть його додатковим звичайним пластиром.

- В ході тестування Ви можете відчувати помірний свербіж або дискомфорт – це може бути наслідком механічного подразнення стрічкою пластиру. При дуже сильному свербінні або печії пластир можна видалити самостійно, але обов'язково повідомте про це Вашого лікаря. Пам'ятайте: аплікаційні патч-тести, як правило, самі по собі нешкідливі та не здатні викликати алергічну реакцію у разі відсутності гіперсенсibiliзації до цієї речовини.

#### **Можливі побічні ефекти:**

- Підвищена чутливість до компонентів пластиру
- Загострення існуючого, іноді – минулого дерматиту. Такі гострі реакції зазвичай вказують на те, що саме цей алерген є або був причиною виникнення дерматиту у минулому та розглядаються як позитивні реакції на тест.

- Подразнення шкіри (так званий «синдром нервової спини»), коли позитивна реакція робить шкіру надмірно чутливою, настільки, що додатково в зоні декілька інших алергенів виникає позитивна реакція.

- Відчуття тиску пластиру на шкіру, що зазвичай проходить протягом 30 хвилин після видалення пластиру; можлива тимчасова гіперпігментація або гіпопігментація шкіри на ділянці тестування.

- Якщо якийсь з побічних ефектів посилюється, зверніться, будь-ласка, до свого лікаря або в відділення екстреної допомоги.

#### **Згода пацієнта на проведення патч-тестування**

#### **ЗГОДА ПАЦІЄНТА**

Я (ПІП) \_\_\_\_\_

підтверджую, що ознайомився з інформаційним листком пацієнта, мав

можливість отримати відповіді у лікаря на питання, що виникли, та зобов'язуюсь виконувати рекомендовані правила поведінки під час проведення патч-тестування.

ПІП пацієнта \_\_\_\_\_ Підпис \_\_\_\_\_  
Дата \_\_\_\_\_

ПІП лікаря \_\_\_\_\_ Підпис \_\_\_\_\_  
Дата \_\_\_\_\_

М/с \_\_\_\_\_ Підпис \_\_\_\_\_

## **2.5. Статистична обробка отриманих даних**

Всі отримані результати піддані статистичній обробці для параметричних і непараметричних критеріїв з використанням програми MS Excel 2010. Первинна обробка даних включала: відбір даних для проведення аналізу, стандартизацію даних, аналіз однорідності вибірок, визначення типу розподілу. Для статистичного аналізу цифрових даних використано пакет прикладних програм STATISTICA 6.0 for Windows, Stat Soft, Inc., USA. Використовували параметричні та непараметричні критерії, зокрема, метод t-критерій Ст'юдента або U-критерій Манна-Уїтні. [180]. Достовірність міжгрупових відмінностей проводили за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона та Краскела-Уолліса, для врахування незалежних вибірок малого розміру використовували точний критерій Фішера [181]. Статистично достовірними рахували дані при  $p < 0,05$ .

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕТІОЛОГІЧНОЇ МАТРИЦІ ПЕРЕХРЕСНОГО СИНДРОМУ АД ТА АКД

#### 3.1. Етіологічна матриця ПС АД та АКД

В результаті проведеного дослідження ПС АД та АКД був діагностований у 48 пацієнтів та були отримані наступні дані. Абсолютна більшість пацієнтів продемонструвала позитивну специфічну IgE-залежну сенсibilізацію на *Dermatophagoides pteronyssinus* і *Dermatophagoides farinae* – 24 (50 %), у свою чергу на *Ambrósia* – 14 (29,2 %), а на *Alternaria alternata* – 8 (16,7 %).

Також виявилось, що у 10 (20,8 %) пацієнтів діагностовано полісенсibilізацію – в досліджуваній групі переважна більшість це були специфічні алергени *Dermatophagoides* і *Ambrósia* – 8 пацієнтів (16,7 %).

Загалом позитивні тест-реакції було зафіксовано на 20 гаптенів. Для візуалізації результатів на діаграмах алергенам було присвоєно відповідні літерні позначення: А – *Potassium dichromate*, В – *Phenylenediamine*, С – *Thiuram mix*, D – *Cobalt chloride*, Е – *Benzocaine*, F – *Nickel*, G – *Clioquinol*, H – *Colophonium*, I – *Paraben*, J – *Lanolin alcohol*, K – *Peru balsam*, L – *4-tert-butylphenolformaldehyde resin*, M – *Formaldehyde*, N – *Fragrance mix*, O – *Quaternium*, P – *Methylchloroisothiazolinone*, Q – *Budesonide*, *Methyldibromoglutaronitrile*, S – *Methylisothiazolinone*, T – *Textile dye mix* (мікс текстильних барвників).

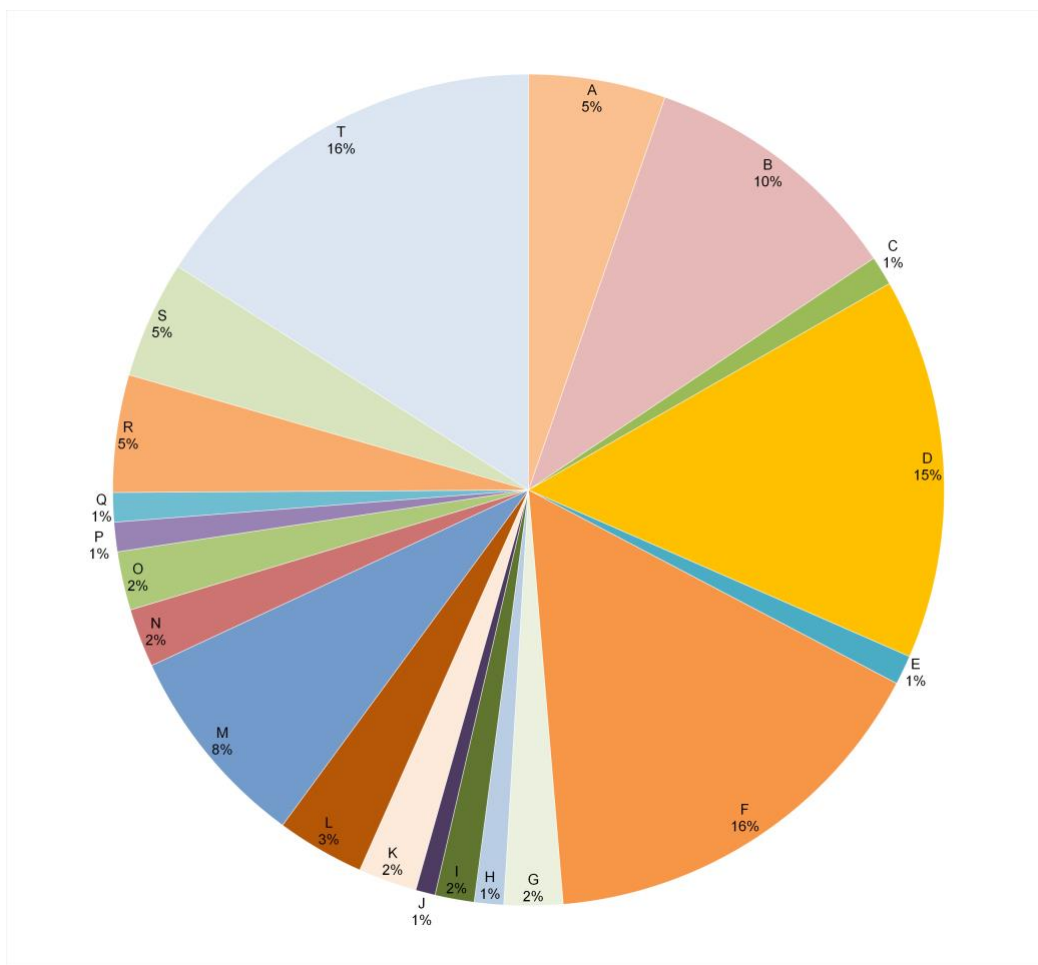
На 10 з 30 гаптенів запронованого переліку не було зафіксовано жодної позитивної тест-реакції, це були тести на *Neomycin sulfate*, *N-isopropyl-N-phenyl-4-phenylenediamine*, *Mercapto mix*, *Epoxy resin*, *Mercaptobenzothiazole*, *Sesquiterpene lactone mix*, *Methoxy-6-n-pentyl-4-benzoquinone*, *Tixocortol-21-pivalate*, *Fragrance mix II*, *Hydroxyisohexyl 3-cyclohexenecarboxaldehyde*.

Дослідження продемонструвало, що у 38 тестах на 7 гаптенів відмічалась виражена реакція, маніфестація якої проявилася найчастіше у відповідь на нікель; у 86 тестах на 18 гаптенів спостерігалася помірно виражена реакція та у 139 тестах на 18 гаптенів слабо виражена (табл. 3.1)

Таблиця 3.1  
Перелік гаптенів і вираженість реакції на них у групі дослідження.

Гаптени	Позначення в дослідженні	Назва	Вираженість реакції		
			***	**	*
1	A	Potassium dichromate		2	12
2	B	Phenylenediamine	3	6	18
3	C	Thiuram mix		3	
4		Neomycin sulfate			
5	D	Cobalt chloride	3	12	24
6	E	Benzocaine		1	2
7	F	Nickel	18	12	12
8	G	Clioquinol	3	3	
9	H	Colophonium		2	1
10	I	Paraben		2	2
11		N-isopropil-N-phenyl-4phenylenediamin			
12	J	Lanolin alcohol			2
13		Mercapto mix			
14		Epoxyresin bisphenol			
15	K	Peru balsam		2	4
16	L	4-tert-butylphenolformaldehyde resin		3	6
17		Mercaptobenzothiazole			
18	M	Formaldehyde	6	6	9
19	N	Fragrance mix		5	1
20		Sesquiterpene lactone mix			
21	O	Quaternium		3	3
22		Methoxy-6-n-pentyl-4-benzoquinone			
23	P	Methylchlorisothiazolinone			3
24	Q	Budesonid		2	1
25		Tixocortol-21-pivalate			
26	R	Methyldibromoglutaronitrile	2	1	9
27		Fragrance mix II			
28		Hydroxyisohexyl 3-cyclohexenecarboxaldehyde			
29	S	Methylisothiazolinone		9	3
30	T	Textile dye mix	3	12	27

*Примітка: \* – облік позитивних реакцій на алергени проведений з урахуванням достовірності міжгрупових відмінностей за критерієм  $\chi^2$  Пірсона та незалежних вибірок малого розміру за точним критерієм Фішера.*

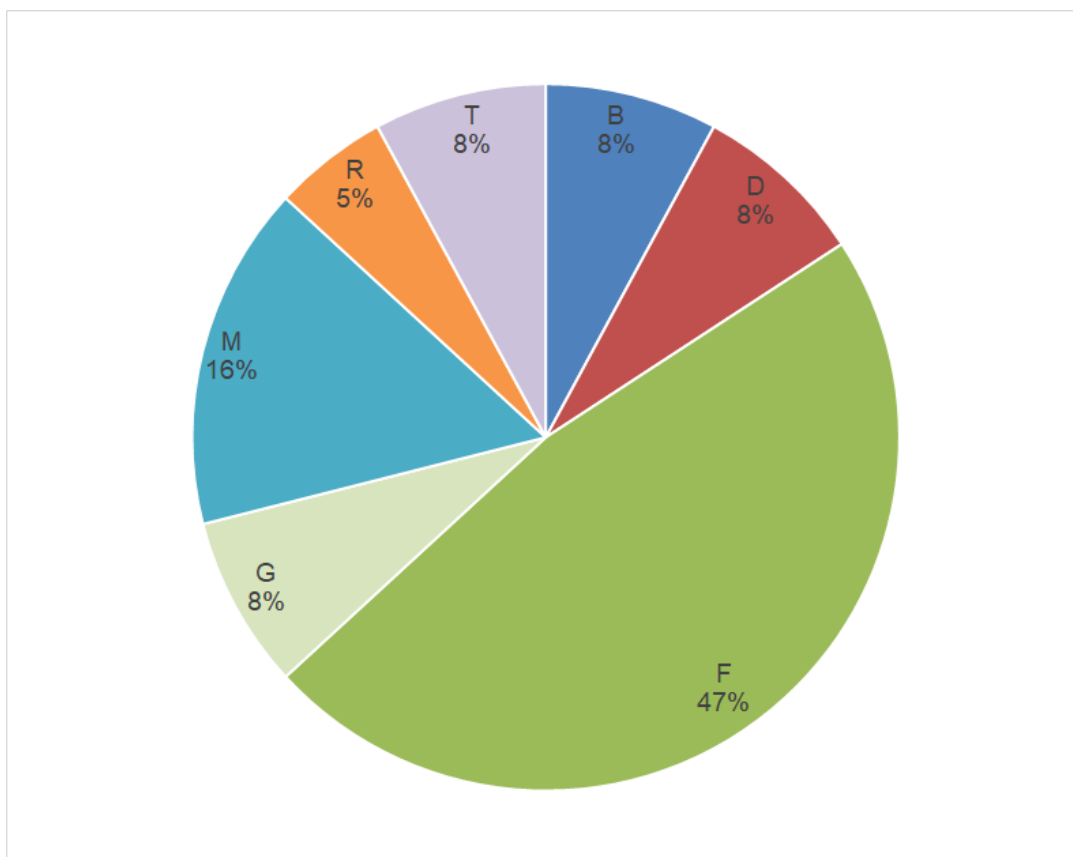


**Рис. 3.1 Гаптени, на які зреагували пацієнти та їх питома вага в групі дослідження** *A – Potassium dichromate, B – Phenylenediamine, C – Thiuram mix, D – Cobalt chloride, E – Benzocaine, F – Nickel, G – Clioquinol, H – Colophonium, I – Paraben, J – Lanolin alcohol, K – Peru balsam, L – 4-tert-butylphenolformaldehyde resin, M – Formaldehyde, N – Fragrance mix, O – Quaternium, P – Methylchloroisothiazolinone, Q – Budesonide, R – Methylidibromoglutaronitrile, S – Methylisothiazolinone, T – Textile dye mix; \* – з урахуванням достовірності міжгрупових відмінностей за критерієм  $\chi^2$  Пірсона та незалежних вибірок малого розміру за точним критерієм Фішера.*

Як видно з рисунка 3.1, найбільша питома вага позитивних реакцій припадає на нікель (16%), текстильні барвники (16%), кобальт (15%), фенілдіамін (10%) та формальдегід (8%). По 5% позитивних тестів розподілили між собою біхромат калію, метил-дибромо-глютаронітрил та метилізотіазолінон, решта мали меншу питому вагу.

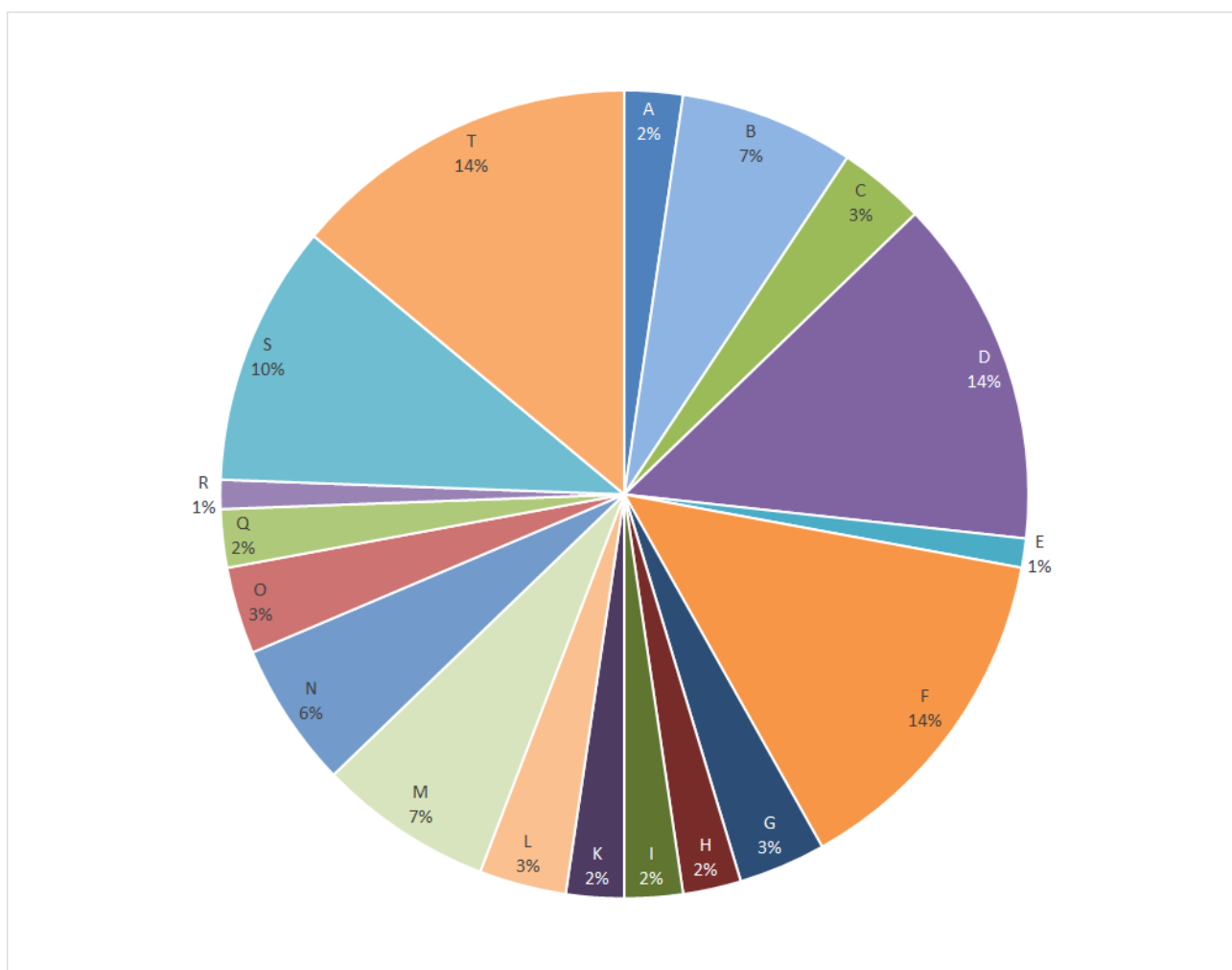
При цьому слід зазначити, серед тих гаптенів, на які спостерігалася найбільш виражена позитивна реакція, превалювали нікель (47%) та формальдегід (16%); решта питомої ваги розподілилася таким чином:

фенілендіамін (8 %), кобальт (8 %), кліохінол (8 %), мікс текстильних барвників (8 %) та метил-дибромо-глутаронітрил (5 %) (рис.3.2).



**Рис. 3.2 Гаптени, на які спостерігалася найбільш виражена реакція (\*\*\*)** *B – Phenylenediamine, D – Cobalt chloride, F – Nickel, G – Clioquinol, M – Formaldehyde, R – Methyldibromoglutaronitrile, T – Textile dye mix.* Примітка: \* – з урахуванням достовірності міжгрупових відмінностей за критерієм  $\chi^2$  Пірсона та незалежних вибірок малого розміру за точним критерієм Фішера.

Реакція середньої інтенсивності була зафіксована переважно на кобальт (14 %), нікель (14 %) та мікс текстильних барвників (14 %), а також на метилізотіазолінон (10 %) та формальдегід (7 %), питома вага реакцій на інші гаптени була значно меншою (рис.3.3). Слабка реакція також спостерігалася у відповідь на певні алергени, але слід зазначити, що етіологічними факторами переважної більшості таких реакцій були фенілендіамін, кобальт та текстильні барвники, що видно з таблиці 1.



**Рис. 3.3 Гаптени, на які спостерігалася помірна реакція (\*\*)**

*A – Potassium dichromate, B – Phenylenediamine, C – Thiuram mix, D – Cobalt chloride, E – Benzocaine, F – Nickel, G – Clioquinol, H – Colophonium, I – Paraben, K – Peru balsam, L – 4-tert-butylphenolformaldehyde resin, M – Formaldehyde, N – Fragrance mix, O – Quaternium, Q – Budesonid, R – Methylidibromoglutaronitrile, S – Methylisothiazolinone, T – Textile dye mix.*

*Примітка: \* – з урахуванням достовірності міжгрупових відмінностей за критерієм  $\chi^2$  Пірсона та незалежних вибірок малого розміру за точним критерієм Фішера.*

Результати проведеного дослідження дозволяють розглядати нікель, кобальт, текстильні барвники, метилізотіазолінон, фенілендіамін та формальдегід як такі гаптени, що превалюють у обраній когорті пацієнтів.

Результати нашого дослідження доповнюють дані світової літератури, з яких відомо, що нікель, кобальт, метилізотіазолінон, фенілендіамін, формальдегіди та ароматизатори є найбільш розповсюдженими етіологічними факторами ізольованого АКД. Вищеназвані гаптени також викликають

абсолютну більшість позитивних реакцій у обраній групі пацієнтів з ПС АД та АКД, що підтверджується результатами нашого патч-тестування. Цікавим результатом дослідження виявився той факт, що гаптен *Textile dye mix* продемонстрував свою суттєву роль в етіології АКД в українській популяції, на відміну від інших країн.

Викликає зацікавленість той факт, що наявність у різних пацієнтів позитивних реакцій на декілька гаптенів не впливає на вираженість алергічної реакції, тобто адаптаційні механізми під час запалення здатні компенсувати одночасний вплив різних алергічних факторів. І навпаки, навіть один гаптен, за відсутності позитивних тестів на інші гаптени, здатний викликати виражену реакцію у окремих категорій хворих.

Скринінг показав, що етіологічна матриця АКД може бути різноманітною і непередбачуваною, але все одно вона побудована за певними закономірностями, зокрема, якщо враховувати реактивність на найбільш вивчені алергени і приділити увагу інтенсивності запальних змін шкіри у відповідь на алергічний вплив.

### **Алергени та гаптени, які зустрічаються в поєднанні у пацієнтів з ПС АД та АКД**

У пацієнтів з ПС АД та АКД, у яких був підтверджений діагноз, найбільша питома вага позитивних специфічних реакцій була зафіксована у відповідь на наступні алергени: *Dermatophagoides*, *Ambrósia*, *Alternaria alternata* і *Betula*. Також слід відмітити, що часто зустрічається комбінація *Dermatophagoides* та *Ambrósia* у одного пацієнта. Також зауважимо, що у 14 (29,2 %) хворих був діагностований алергічний риніт.

Переважає більшість – 32 (66,7 %) пацієнта з перехресним синдромом АД та АКД мали підтверджену контактну алергію на два і більше гаптенів (табл.3.2).

Таблиця 3.2  
Виявлені алергени та гаптени у пацієнтів з ПС АД та АКД

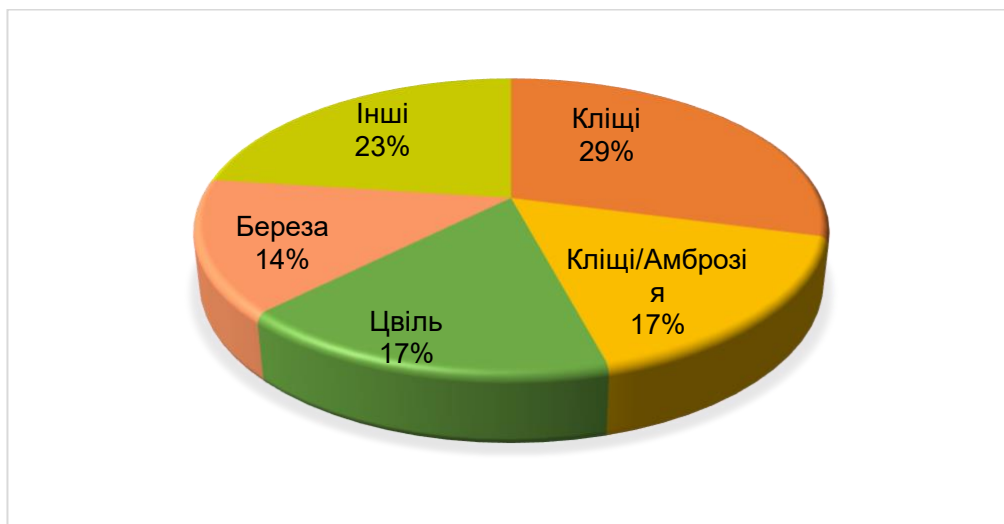
№ пацієнта	Алергени	Гаптени*
1,3,8,38,46	<i>Der</i>	18
2,4,33,45	<i>Der</i>	2, 18
17,39	<i>Der</i>	2
24,26,27	<i>Der</i>	5, 7
12,47	<i>Ambrósia</i>	18
20,29,30,32	<i>Ambrósia</i>	5, 7, 18
9,19,42	<i>Der/ Ambrósia</i>	18, 21
13,41,28	<i>Der/ Ambrósia</i>	2, 30
23, 25	<i>Der/ Ambrósia</i>	30
5,7,16	<i>Alternaria</i>	5, 30
10,43	<i>Alternaria</i>	5, 7
21,22,44	<i>Alternaria</i>	7,30
14	<i>Alternaria/Cat</i>	8
15,18	<i>Bétula</i>	2, 15, 29
11	<i>Bétula</i>	1, 2
31,34	<i>Der /Bétula</i>	5, 16
40	<i>Cat</i>	5, 7, 8, 30
48	<i>Cat</i>	5, 7
35	<i>Cat</i>	2
37	<i>Cat</i>	16
6	<i>Phleum</i>	18
36	<i>Phleum</i>	16

\*Примітка. Гаптени: 1 – *Potassium dichromate*, 2 – *p-Phenylenediamine (PPD)*, 5 – *Cobalt chloride*, 7 – *Nickel*, 16 – *4-tert-Butylphenolformaldehyde resin (PTBP)*, 18 – *Formaldehyde*, 21 – *Quaternium-15*, 30 – *Textile dye mix*.

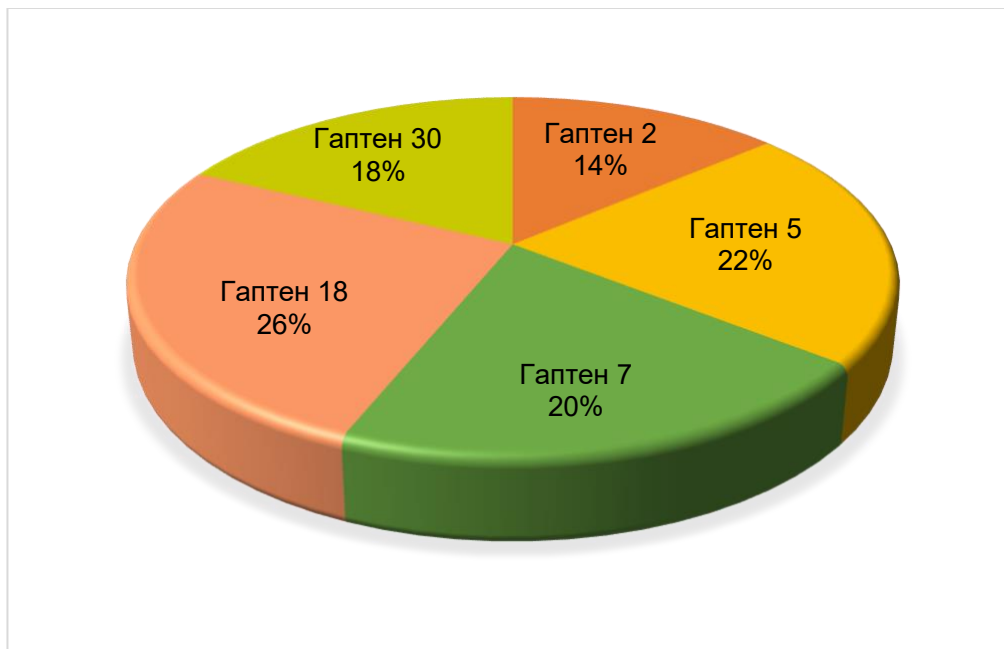
При аналізі даних було виявлено, що найчастіше у пацієнтів з АД виявляють комбінацію підвищеної чутливості до специфічного алергену *Dermatophagoides* і підтверджену контактну алергію (АКД) на гаптен *Formaldehyde* – 10 (20,8 %) пацієнтів, на другому місці поєднання реакції на алерген *Ambrósia* та гаптен *Formaldehyde* – 9 (18,7 %), а на третьому – алерген *Alternaria* та гаптен *Textile dye mix* – 6 (12,5 %). Слід відмітити, що саме гаптени

2, 5, 7, 18 та 30 були найбільш підтвержені, як фактори виникнення АКД у переважної більшості пацієнтів з діагностованим перехресним синдромом (рис.3.4).

**А**



**В**



**Рис. 3.4** Рейтинг алергенів (А) та гаптенів (В) у пацієнтів з перехресним синдромом у групі дослідження. Примітка: \* – з урахуванням достовірності міжгрупових відмінностей за критерієм  $\chi^2$  Пірсона та незалежних вибірок малого розміру за точним критерієм Фішера.

Дослідження показало, що у пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД найчастіше фіксувалася реакція на гаптени: *Cobalt, Nickel, Formaldehyde, p-Phenylenediamine, Textile dye mix*, в переважній більшості на 2 гаптени і більше у одного пацієнта.

### **3.2 Розробка алгоритму діагностичного пошуку перехресного синдрому АД та АКД**

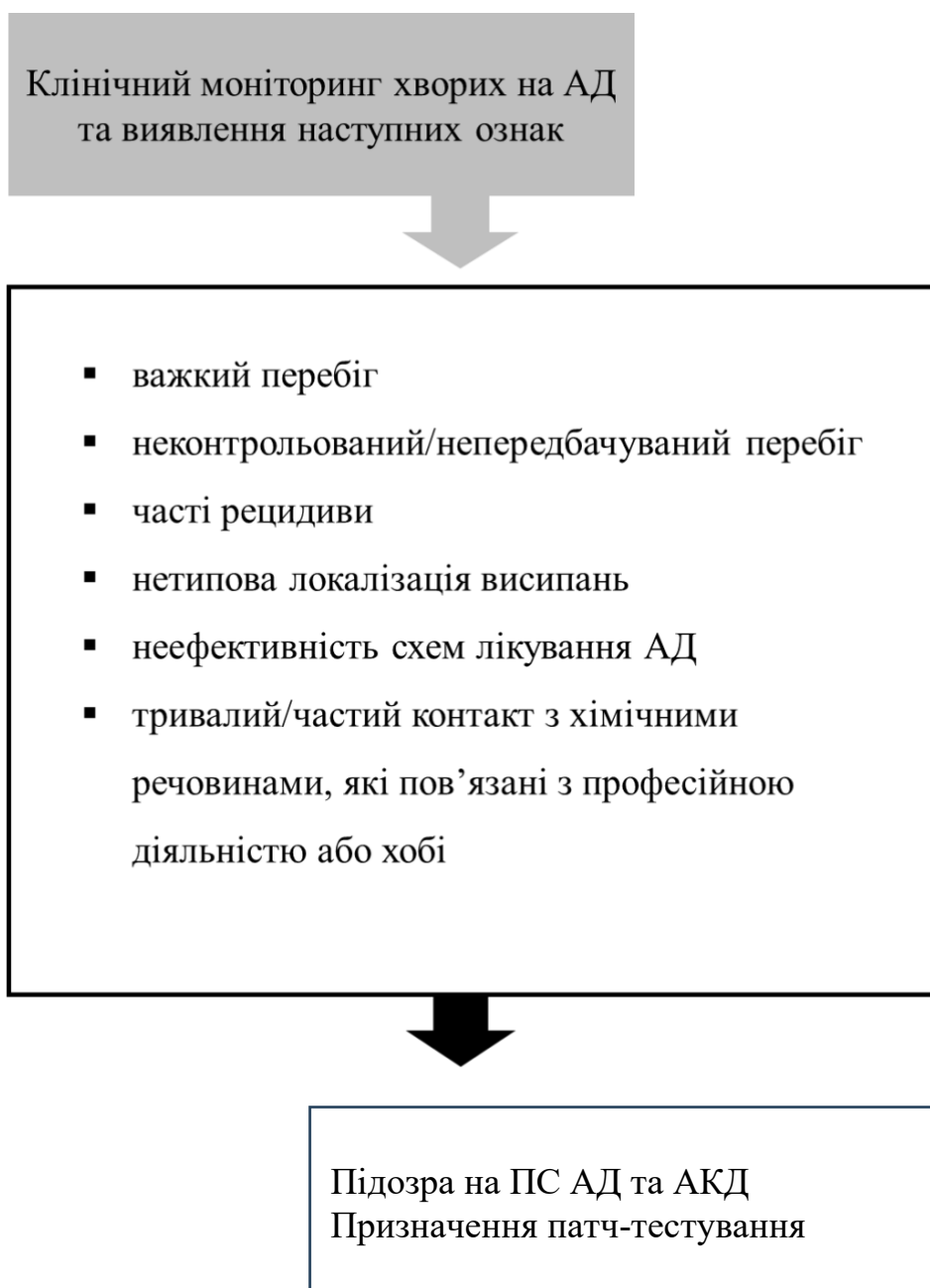
Під час клінічного моніторингу хворих на АД у багатьох випадках звертає на себе увагу важкий або неконтрольований перебіг захворювання, часті рецидиви, нетипова локалізація висипань, неефективність сучасних запропонованих схем лікування АД, тривалий/частий контакт з хімічними речовинами, які пов'язані з професійною діяльністю або хобі.

Ми вважаємо, що у часи впровадження в роботу дерматолога принципів персоніфікованої медицини, на терапевтичних маршрутах АД слід пам'ятати про вірогідність його поєднання з контактною алергією. Адже пацієнти з АД мають подібний або навіть підвищений ризик розвитку АКД порівняно з тими, хто не має АД. Це відбувається внаслідок того, що пацієнти з АД мають порушений шкірний бар'єр з приблизно удвічі більшим поглинанням шкірою подразників і контактних алергенів.

Крім того, лікування АД вимагає постійного місцевого застосування пом'якшувальних засобів і протизапальних ліків, і було виявлено, що багато з цих місцевих препаратів є контактними сенсibilізаторами. Розповсюдженість АД у популяції та погіршення стану здоров'я внаслідок хронічного стресу в сучасних умовах невідворотно призводять до підвищення ризику коморбідності, зокрема, і виникнення АКД у пацієнтів з АД.

Ми провели аналіз сучасних наукових і клінічних даних, а також вивчили та оцінили результати скринінгу хворих на АД з нетиповим перебігом захворювання. Накопичені дані надають нам змогу запропонувати алгоритм цілеспрямованого діагностичного пошуку ПС АД та АКД, який у майбутньому

може бути впроваджений у повсякденну клінічну практику лікарів дерматовенерологів, алергологів та лікарів загальної практики – сімейної медицини (рис. 3.5).

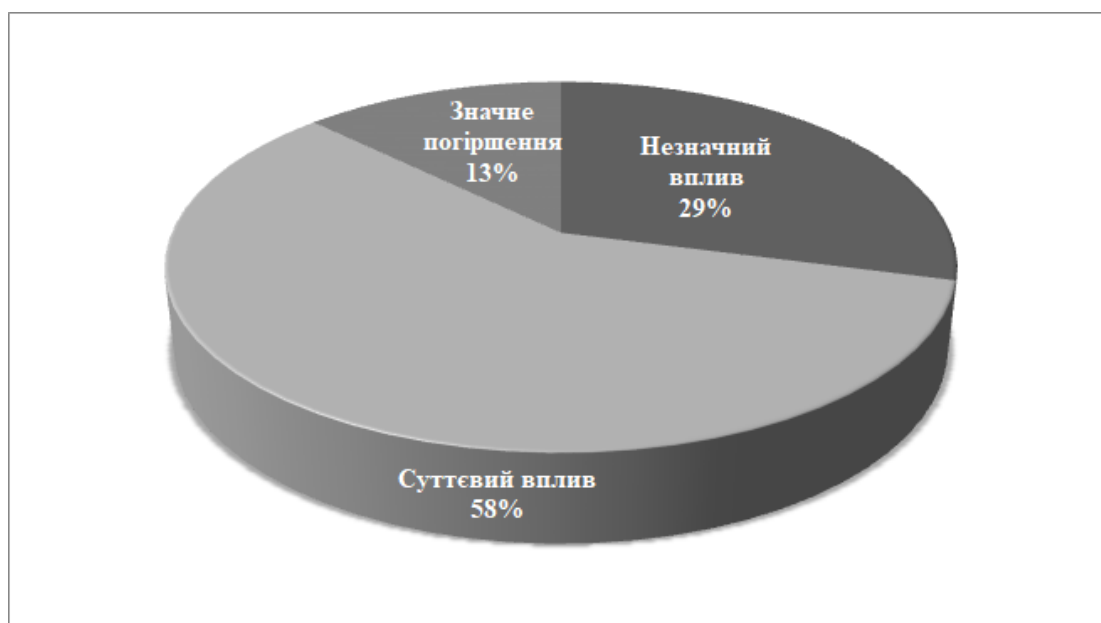


**Рис. 3.5** Алгоритм цілеспрямованого діагностичного пошуку ПС АД та АКД у хворих на АД.

### 3.3 Вплив перехресного синдрому АД та АКД на якість життя дерматологічних хворих

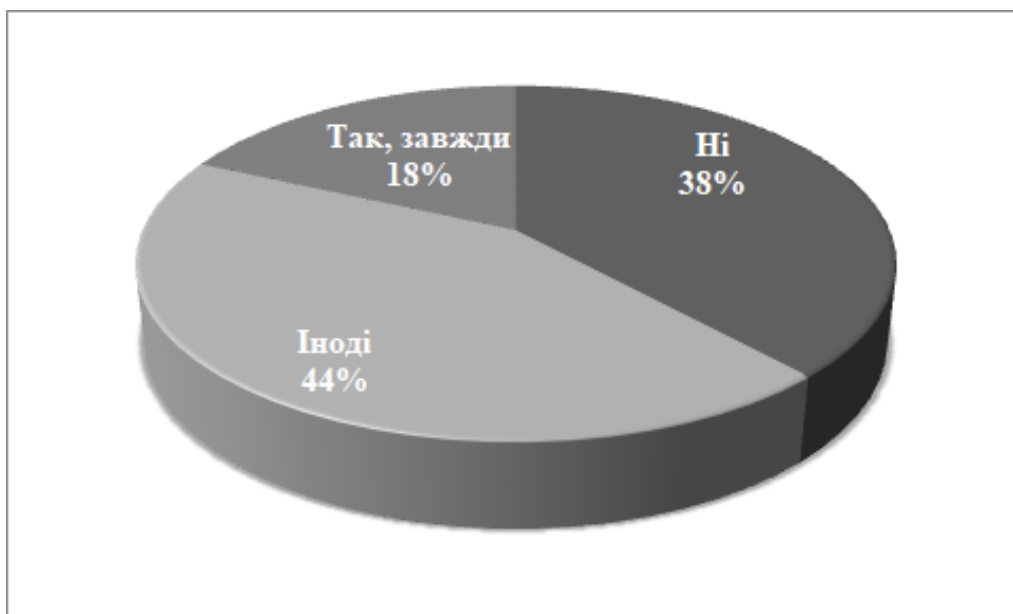
Впродовж 2023 – 2024 рр. на базі кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної і лабораторної імунології НУОЗ України імені П.Л.Шупика було проведене анкетування 55 хворих (29 чоловіків та 26 жінок у віці від 19 до 64 років) з підтвердженим діагнозом перехресного синдрому АД та АКД. Після встановлення діагнозу пацієнтом було запропоновано заповнити анкету «QLI – OS – AD/ACD – 2024» і самостійно дати відповідь на поставлені запитання; пацієнти фіксують результат у балах: «0» – «не впливає» або «ні», «1» – «незначно впливає» або «іноді», «2» – «значно впливає» або «так». До анкети увійшло 10 запитань, зокрема, 4 запитання неврологічного профілю, які розкривають можливий тягар захворювання (табл. 1.1). Результати анкетування ми запропонували оцінювати з огляду на суму балів: «0 – 7» – ПС АД і АКД суттєво не впливає на якість життя, «8 – 14» – суттєво впливає, «15 – 20» – значно погіршує якість життя.

З обраної когорти 16 (29,1 %) хворих за результатами опитування отримали сумарну оцінку від 1 до 7 балів і, відповідно, охарактеризували вплив захворювання на свою якість життя як «незначний», 32 (58,2 %) оцінили вплив перехресного синдрому АД та АКД на свою якість життя як «суттєвий», після отримання відповідно від 8 до 14 балів. Значно погіршувалася якість життя у 7 (12,7 %) хворих, які отримали сумарну оцінку від 15 до 20 балів (рис.3.6).

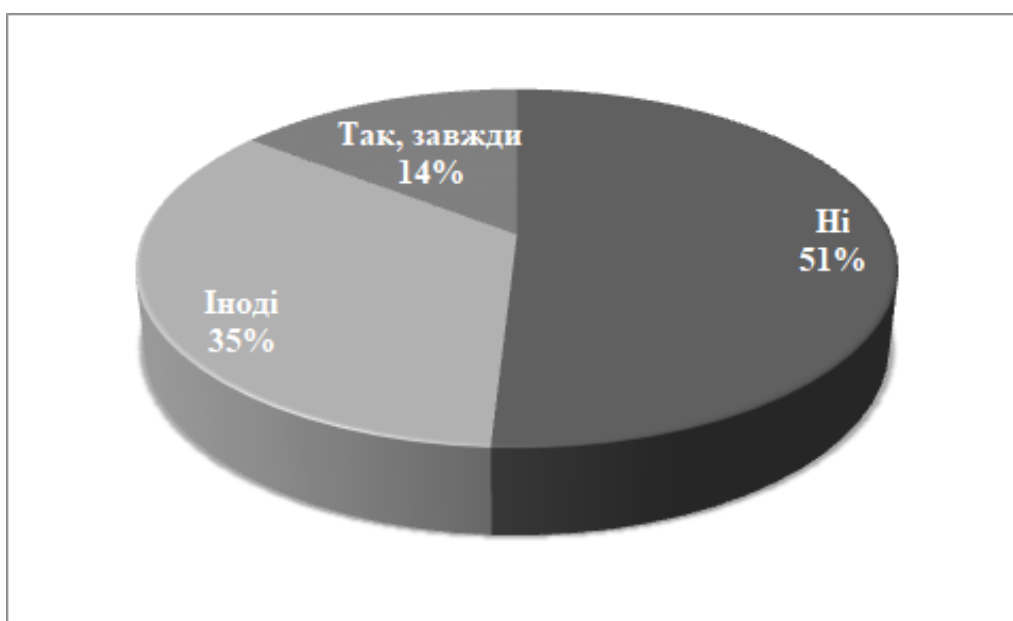


**Рис. 3.6** Розподіл хворих за ступенем впливу перехресного синдрому АД та АКД на якість життя. *Примітка.* \* – з урахуванням достовірності міжгрупових відмінностей за критерієм  $\chi^2$  Пірсона та незалежних вибірок малого розміру за точним критерієм Фішера.

Звертає на себе увагу питома вага хворих, які у відповідях на запитання неврологічного профілю віддали перевагу 2 балам, відмітивши постійне виникнення депресії та тривоги, а також які оцінили вплив на якість сну та когнітивні функції як «значний». Наприклад, виникнення пригніченого стану або депресії при перехресному синдромі АД та АКД загалом вказали 34 пацієнти, з них 10 (18,2 %) відмітили, що це відбувається при кожному епізоді загострення (рис. 3.7). Появу тривоги зафіксували 27 пацієнтів, з них 8 (14,5 %) відмітили, що цей стан вони відчують при появі висипань постійно (рис. 3.8).



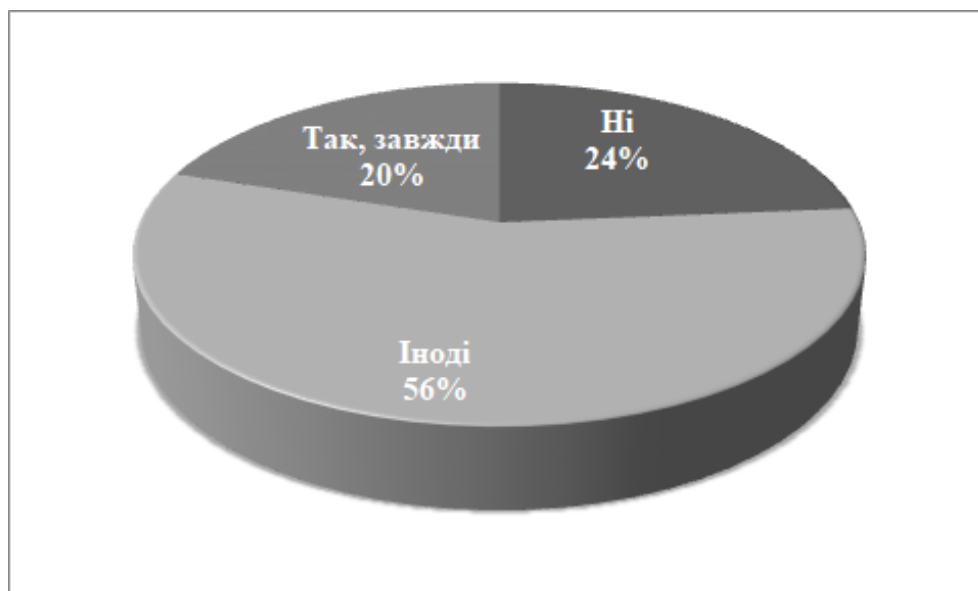
**Рис. 3.7** Розподіл хворих за частотою виникнення депресії при проявах перехресного синдрому АД та АКД.



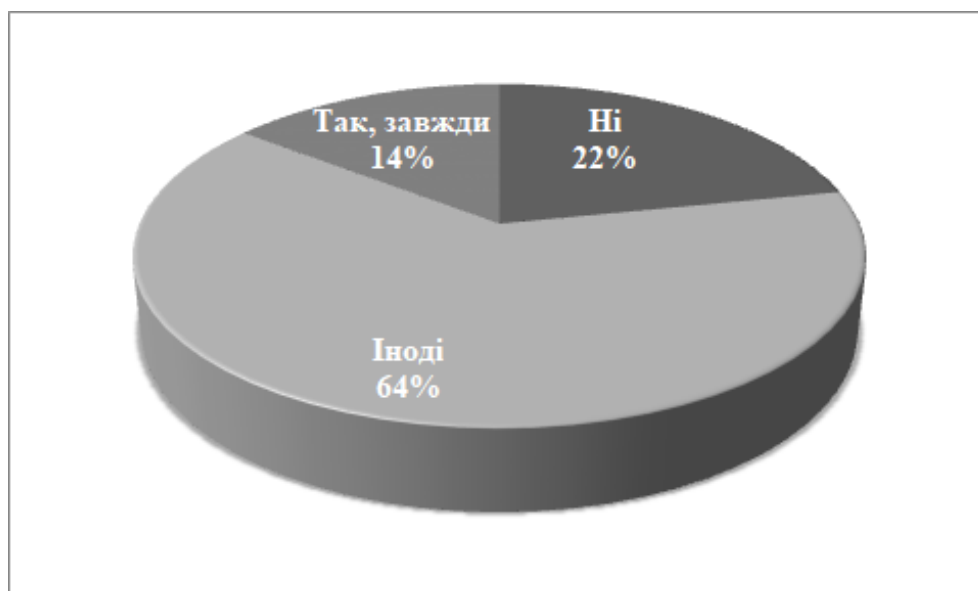
**Рис. 3.8** Розподіл хворих за частотою виникнення тривоги при проявах перехресного синдрому АД та АКД.

Найбільший вплив у панелі якості життя, як виявилось в ході анкетування, чинить перехресний синдром АД та АКД синдром на якість сну та когнітивні функції: негативний вплив на сон відмітили загалом 42 (76,4 %), з них іноді

31 (56,4 %) та завжди 11 (20,0 %) хворих; погіршення пам'яті та уваги зафіксували 43 (78,2 %) пацієнти, з них іноді 35 (63,6 %) та завжди 8 (14,5 %) хворих (рис. 3.9, 3.10).



**Рис. 3.9** Розподіл хворих за частотою виникнення розладів сну при проявах перехресного синдрому АД та АКД.



**Рис. 3.10** Розподіл хворих за частотою виникнення когнітивних порушень при проявах перехресного синдрому АД та АКД.

Як відомо, хронічний стрес значно погіршує якість життя, зокрема, і дерматологічних пацієнтів, а наявність хронічного стресового стану у військовий час є цілком очевидною. Більш того, наявність хронічного дерматологічного захворювання також має певні неврологічні патерни.

Отже, запропонована нами інтегральна анкета-опитувальник «QLI-OS-AD/ACD-2024» здатна виявити ступінь впливу на основні компоненти якості життя пацієнта і, зокрема, зосередити увагу практикуючого лікаря на неврологічній складовій, що в окремих випадках може протребувати консультації невролога та призначення відповідного лікування.

Ми встановили, що наявність у хворих перехресного синдрому АД та АКД чинить різноманітний негативний вплив на якість життя пацієнтів, що позначається на їх соціальній адаптації та працездатності. Розроблена анкета-опитувальник дає можливість оцінити ступінь впливу перехресного синдрому АД та АКД на якість життя дерматологічних хворих. Виявлення феномену превалювання неврологічного компоненту у негативному впливі на якість життя дозволяє спрямувати дерматологічного пацієнта до лікаря-невролога і побудувати адекватну стратегію комплексного лікування перехресного синдрому АД та АКД.

Наведені у 3 розділі дисертаційної роботи дані представлені у публікаціях:

1. Litus O, Bisyuk Y, Konovalenko L, Litus V, DuBuske L, Gardner MA. Efficacy of house dust mite immunotherapy in patients with atopic and contact dermatitis overlap syndrome. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2022;129(5):S7-S8. doi: 10.1016/j.anai.2022.08.530.

2. Litus O, Bisyuk Y, Konovalenko L, Litus V, DuBuske L, Gardner MA. Efficacy of house dust mite immunotherapy in patients with atopic and contact dermatitis overlap syndrome. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2022;129(5):S7-S8. doi.org/10.1016/j.anai.2022.08.530.

3. Konovalenko, L. Litus, O. Litus, V. Allergic contact dermatitis: etiological matrix. *Archiv Euromedica*. 2023;13(4): 1 – 9. doi 10.35630/2023/13/4.819.

4. Liudmyla Konovalenko, Viktor Litus, Olexander Litus, Lawrence Dubuske. Demographics of Patch Testing Results in Kyiv, Ukraine Done to Confirm Allergic Contact Dermatitis Diagnosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2024; 153(2): AB18.doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.077.

5. Коноваленко Л.В., Літус О.І., Літус В.І. Алергічний контактний дерматит і атопічний дерматит: акценти оверлап-синдрому. *Клінічна та профілактична медицина*. 2024;3:6-12. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.3.2024.01>.

6. Konovalenko, L., Litus, O., Konovalenko, S. The phenomenon of neurological components prevalence in influencing the quality of life of patients with the atopic dermatitis and allergic contact dermatitis overlap syndrome in modern realities. *Int Neurol J*. 2024;20(8): 422–426. doi:10.22141/2224-0713.20.8.2024.1125.

## РОЗДІЛ 4

### РЕЗУЛЬТАТИ ПЕРСОНІФІКОВАННОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПЕРЕХРЕСНИЙ СИНДРОМ АД ТА АКД

#### 4.1. Вивчення ефективності АСІТ у пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД

На другому етапі дисертаційної роботи ми запланували і провели рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження, у яке було включено 71 пацієнт віком від 18 до 60 років з перехресним синдромом АД та АКД. У всіх пацієнтів була виявлена сенсibilізація до кліщів домашнього пилу. Специфічний IgE до *D. pteronyssinus* та *D. farinae* визначався за допомогою ІФА. Контактну алергію було підтверджено за допомогою шкірних патч-тестів. Основним критерієм включення до груп клінічного моніторингу було підтвердження сенсibilізації до пилових кліщів та наявності контактної алергії, а також значення індексу SCORAD, що перевищував 15 балів. Первинною точкою ефективності було значне зниження індексу SCORAD між активною групою та групою плацебо на 12 балів і більше після 6 місяців лікування.

Пацієнти були поділені на дві групи, з них 36 пацієнтів були в активній групі (отримували АСІТ) та 35 – у групі плацебо. Пацієнти в обох групах отримували стандартне лікування АД та АКД у відповідності до протоколу, затвердженого наказом МОЗ України No 670 від 04.07.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Атопічний дерматит» та згідно Настанови 00280 «Алергічний контактний дерматит» від 26.05.2017р.

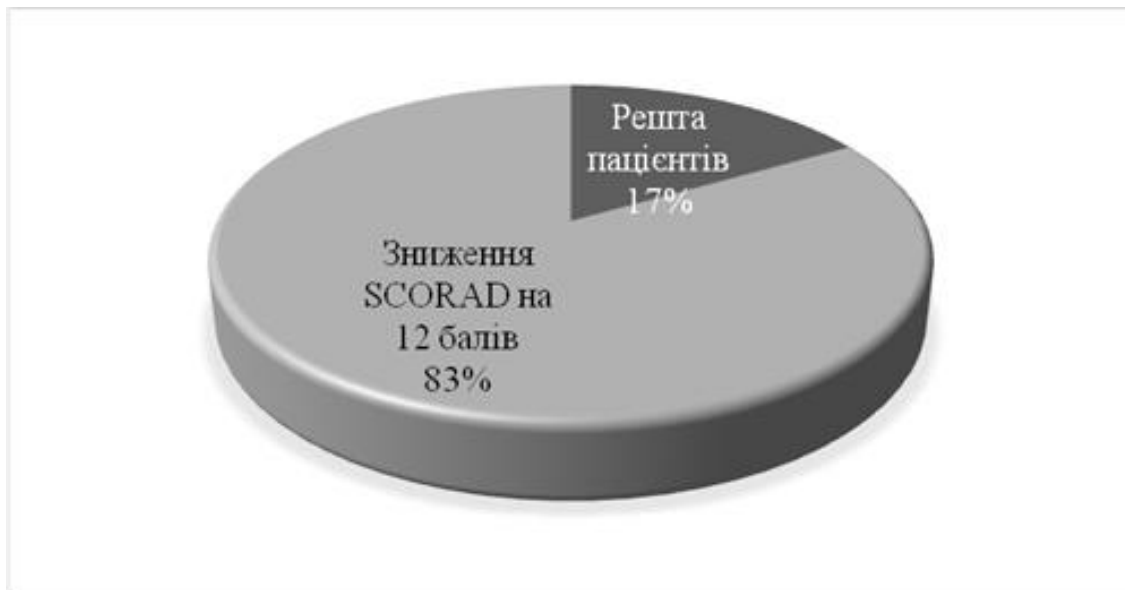
Пацієнти групи дослідження отримували підшкірну алерген-специфічну імунотерапію екстрактами пилових кліщів. Окрім АСІТ, хворим були призначені топічні кортикостероїди, інгібітори кальциневрину, емолієнти, за клінічною необхідністю – біластин.

АСІТ проводилась препаратом «Алкоїд» з полімеризованих екстрактів алергенів кліщів домашнього пилю (*Dermatophagoides pteronyssinus* 50 %, *Dermatophagoides farinae* 50 %), виробництво ІНМУНОТЕК, С.Л. (Іспанія). Лікування починали із застосування суспензії з флакона А (2 000 ТО/мл). Спочатку вводили дозу 0,2 мл і через тиждень – другу дозу 0,5 мл. Після дози 0,5 мл (максимальна доза) з флакона А (концентрація 2 000 ТО/мл) через тиждень лікування продовжували застосування суспензії з флакона В (концентрація 10 000 ТО/мл); спочатку вводили дозу 0,2 мл з цього флакона і через тиждень – дозу 0,5 мл. Після дози 0,5 мл (максимальна доза) з флакона В (концентрація 10 000 ТО/мл) далі суспензію з цього флакона вводили 1 раз на місяць у дозі 0,5 мл до закінчення розчину у флаконі.

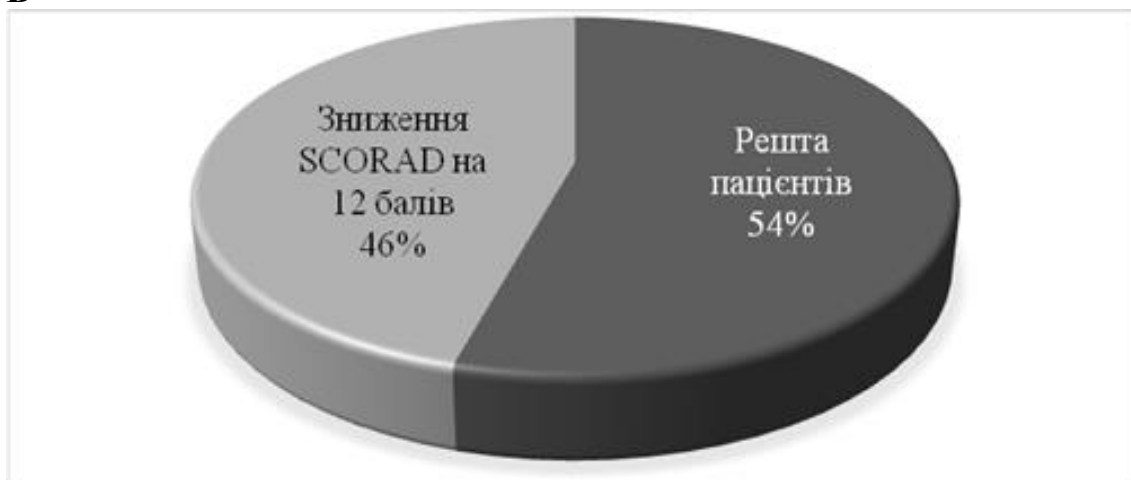
Пацієнтам у групі плацебо замість препарату “Алкоїд” вводили підшкірно 0,9 % розчин натрію хлориду за тією ж схемою. Також були призначені топічні кортикостероїди, інгібітори кальциневрину, емолієнти, за клінічною необхідністю – біластин.

Дослідження продемонструвало, що в активній групі зниження індексу SCORAD на 12 балів і більше було зафіксовано у 30 з 36 пацієнтів, що суттєво відрізнялося (хі-квадрат 5,71,  $p < 0,017$ ) від групи плацебо, де зниження індексу відбулося у 19 з 35 пацієнтів (рис. 4.1). Частка пацієнтів, які повідомили про загострення контактної алергії, в активній групі була значно меншою: 13 (36 %) проти 23 (34 %) у групі плацебо,  $p < 0,05$  (рис. 4.2)

А

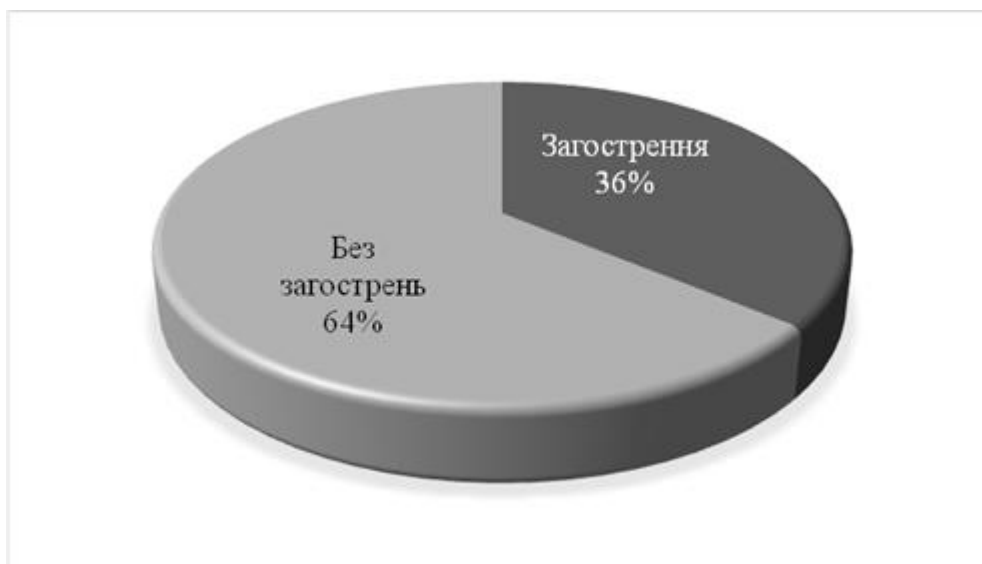
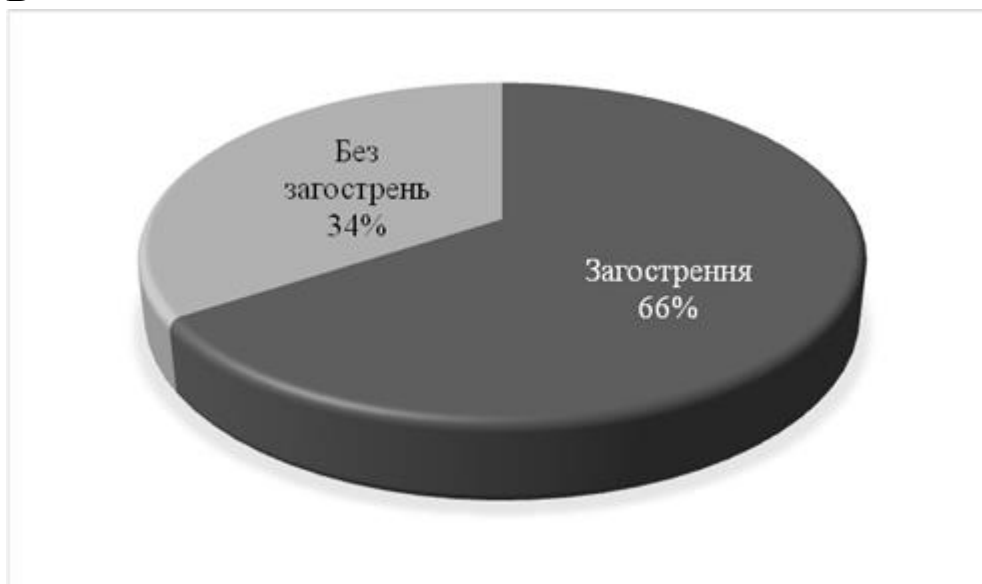


В



**Рис. 4.1** Частка пацієнтів, у яких індекс SCORAD в результаті проведеного лікування знизився на 12 балів і більше: А – група дослідження; В – група плацебо. *Примітка.* \* – з урахуванням достовірності міжгрупових відмінностей за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

А

**В**

**Рис. 4.2** Частка пацієнтів, які повідомили про загострення контактної алергії: А – група дослідження; В – група плацебо. *Примітка.* \* – з урахуванням достовірності міжгрупових відмінностей за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

Результати зазначеного етапу дисертаційної роботи підтверджують, що алерген-специфічна імунотерапія може бути ефективною при перехресному синдромі АД та АКД.

Оцінка наявності у хворих характерних клінічних проявів ПС АД та АКД до лікування та через 6 місяців показала, що в обох групах спостереження відбувався регрес клінічної симптоматики захворювання.

І хоча у групі плацебо, наприклад, була зафіксована тенденція до зменшення еритеми, набряку та кірочок, слід зазначити, що у групі АСІТ регрес цих характерних проявів був більш значущим (табл. 4.1). Так, якщо до лікування еритема була у 14 (38,8 %) пацієнтів, то після лікування – у 6 (16,6 %) хворих; набряк та кірочки до лікування фіксувалися у 13 (36,1 %) та 16 (44,4 %) пацієнтів, а після – у 5 (13,9 %) та у 6 (16,6 %) відповідно; результати є вірогідними у порівнянні з даними групи плацебо ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.1

**Кількість хворих з наявністю характерних симптомів ПС АД та АКД у групах спостереження до та після лікування**

Клінічні прояви	Група дослідження, n = 36				Група плацебо, n = 35			
	До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Еритема	14	38,8	6	*16,6**	13	37,1	10	28,6
Набряк	13	36,1	5	*13,9**	15	42,9	10	*28,6
Екскоріації	11	30,5	4	*11,1**	10	28,6	8	22,6
Папули	9	25,0	7	19,4	8	22,6	7	20,0
Ліхеніфікація	9	25,0	5	13,9	7	20,0	7	20,0
Мокнучі елементи	14	38,8	6	*16,6	15	42,9	9	*25,7
Кірочки	16	44,4	6	*16,6**	15	42,9	11	*31,4
Сухість	26	72,2	16	*44,4	24	68,6	20	57,1

*Примітки:* \* – результати є вірогідними у порівнянні з даними до лікування; \*\* – результати є вірогідними у порівнянні з даними групи плацебо ( $p < 0,05$ )

Як видно з табл. 4.1, в обох групах клінічного моніторингу значно зменшилась кількість пацієнтів з мокнучими елементами на шкірі: до лікування таких хворих в групі дослідження було 14 (38,8 %), після – 6 (16,6 %); в групі плацебо 15 (42,9 %) та 9 (25,7 %) відповідно; результати є вірогідними у порівнянні з даними до лікування ( $p < 0,05$ ). Але при цьому в обох досліджуваних групах у другій точці спостереження частка пацієнтів з папулами лишилася практично незмінною і складала 19,4 % та 20,0 %. Натомість, варто зауважити, що у порівнянні з групою плацебо в групі дослідження значуще скоротилася частка хворих з ліхеніфікацією та сухістю: з 25,0 % до 13,9 %.

Додамо, що у групі дослідження найбільш характерний для загострень патологічного процесу симптом – наявність екскоріацій – був зафіксований до застосування АСІТ у 11 (30,5 %) хворих, а після – у 4 (11,1 %), тобто частка пацієнтів з екскоріаціями скоротилася майже втричі. Натомість, в групі плацебо до лікування таких хворих було 10 (28,6 %), а після – 8 (22,6 %).

Додамо, що у тих хворих, у яких був діагностований алергічний риніт, після проведення АСІТ значно знизилася інтенсивність його проявів.

Таким чином, застосування АСІТ у хворих на перехресний синдром АД та АКД сприяє регресу клінічних проявів атопічного та алергічного контактного дерматиту, а також зменшує чутливість щодо контактних алергенів, до яких були сенсibilізовані пацієнти, тому може бути рекомендована у якості терапевтичного протоколу при перехресному синдромі АД та АКД.

Результати зазначеного етапу дисертаційної роботи підтверджують, що алерген-специфічна імунотерапія може бути ефективною при перехресному синдромі АД та АКД.

## **4.2 Лікування хворих на ПС АД та АКД з урахуванням коморбідних станів**

### **4.2.1 Корекція неврологічного статусу пацієнтів з ПС АД та АКД**

Для корекції неврологічних порушень, зокрема, депресії та тривоги, що супроводжувались безсонням, ми розділили 55 пацієнтів з ПС АД та АКД на дві групи. Всі пацієнти заповнювали анкету «QLI-OS-AD/ACD-2024» до та після лікування. Серед пацієнтів було 29 жінок та 26 чоловіків у віці від 19 до 64 років (середній вік – 36,5 роки). Пацієнтам було запропоновано самостійно заповнити розроблену анкету «QLI-OS-AD/ACD-2024», потім проводилася корекція неврологічних розладів. Перша група, у якій було 28 хворих (16 жінок та 12 чоловіків), окрім місцевої терапії кремом мометазону фууроату 2 рази на день протягом 14 днів, та емолієнтів, приймали седативний комплекс, що містить мелатонін 3 мг (mg), магній 300 мг (mg) та вітамін В6 3 мг (mg), по 1 саше 1 раз на день протягом місяця. Для порівняння – контрольна група (27 пацієнтів – 13 жінок та 14 чоловіків) отримувала базовий курс лікування у вигляді місцевої терапії кремом мометазону фууроату 2 рази на день протягом 14 днів, та використовували емолієнтів, без прийому седативного препарату. Частина пацієнтів в обох групах (7 (25 %) та 8 (29,6 %) хворих відповідно), у яких був виражений свербіж, отримували біластин по 20 мг (mg) 1 раз на день впродовж 10 днів. Після лікування обидві групи заповнювали розроблену анкету-опитувальник.

У порівнянні з контрольною групою хворих, саме у групі дослідження ми спостерігали більш виражений регрес неврологічної симптоматики ПС АД та АКД (табл.4.2).

Таблиця 4.2

**Питома вага пацієнтів (%) з неврологічними розладами впродовж клінічного перебігу ПС АКД та АД**

Неврологічні розлади	Група дослідження			Група контролю		
	До лікування	Після лікування	Δ	До лікування	Після лікування	Δ
Депресія	55,9	44,1*	11,8	64,7	55,9*	8,8
Тривожність	41,2	20,6*	20,6**	55,9	44,1*	11,8
Безсоння	64,7	38,2*	26,5**	61,8	52,9*	8,9

*Примітки:* \* – результати вірогідні порівняно з даними до лікування;

\*\* – результати вірогідні порівняно з даними референтної групи ( $p < 0,05$ ).

За результатами анкетування, питома вага пацієнтів з тривожністю в групі дослідження зменшилась вдвічі, а частка хворих з інсомнією на 41,0 %; натомість, у групі контролю хворих з тривожністю поменшало на 21,1 %, а кількість пацієнтів, що страждали на безсоння, знизилася лише на 14,4 %. Дельта у відсотках між показниками до та після лікування, яку зафіксували в групі дослідження, значно перевищувала таку в референтній групі.

### **Клінічний випадок 1**

В амбулаторне відділення філії №4 КНП «Дерматовенерологія», м.Київ звернулася пацієнтка Т., 34 роки. Скарги на висипання на обличчі, шиї, декольте, свербіж. Зі слів, висипання з'явилися кілька тижнів назад, поступово збільшуються. Подібні висипання турбують регулярно протягом останніх кількох років, користується місцевими глюкокортикостероїдами, після їх відміни процес може знову загострюватись. Пробувала міняти косметичний догляд, від деяких засобів стан міг погіршитись. В анамнезі – алергічний риніт, atopічний дерматит, сенсibiliзація до берези, амброзії, шерсті kota. Турбують

сезонні загострення риніту, висипання на шкірі були в дитинстві, часто також реагувала на побутову хімію у вигляді контактного дерматиту. Пацієнтка роздратована і засмучена зовнішнім виглядом, так як працює в школі. Пацієнтка заповнила опитувальник «QLI-OS-AD/ACD-2024» до призначення лікування та оцінила вплив ПС АКД та АД на свою якість життя як «значне погіршення», отримавши 17 балів. Серед неврологічних порушень превалювали тривожність та безсоння, стан пригніченості.

Об'єктивно: плямистий висип рожевого кольору на шкірі обличчя, шиї, декольте, значне лущення, набряки, особливо навколо очей, межі висипань нечіткі, схильні до злиття.

Було запідозрено розвиток АКД на фоні АД, запропоновано дообстеження – патч-тестування набором «Європейська панель S-1000», в ході якого виявлено підвищену чутливість до алергенів *Formaldehyde i Fragrance mix*. Дані алергени були виявлені у кількох косметичних засобах та побутовій хімії, які пацієнтка використовувала протягом останнього року.

Встановлено діагноз: Алергічний контактний дерматит на тлі atopічного дерматиту (перехресний синдром АД та АКД).

Лікування:

Крем мометазону фууроату 2 рази на добу протягом 2 тижнів, не втираючи, на уражені ділянки шкіри. Рекомендовано максимально уникати контактів з визначеними алергенами (ретельно вивчати склад засобів, які будуть контактувати зі шкірою) та щодня використовувати емолієнти.

Біластин по 20 мг 1 раз на добу впродовж 10 днів.

Через 2 тижні стан покращився, але спостерігалася виражена сухість, лущення на шкірі шиї та декольте, зберігався набряк і гіперемія в периорбітальній ділянці.

Після лікування пацієнтка також заповнила опитувальник «QLI-OS-AD/ACD-2024» та оцінила вплив ПС АКД та АД на свою якість життя як «суттєвий», отримавши 12 балів. Пацієнтка відмітила періодичні епізоди

тривожності і порушення сну. Емоційний стан був пов'язаний з побоюванням появи нових загострень.

Рекомендована консультація невролога. Також було запропоновано у майбутньому максимально уникати контакту з виявленими алергенами.

## **Клінічний випадок 2**

В амбулаторне відділення філії №4 КНП «Дерматовенерологія», м.Київ звернулася пацієнтка М., 39 років. Скарги на висипання на тулубі, руках і ногах, турбує протягом тижня. Зі слів, з'явилися після використання нового гелю для душу. В анамнезі – з дитинства страждає на atopічний дерматит, була виявлена сенсibilізація до *D. farinae* I *D. pteronyssinus*, періодичні загострення, висипання турбували здебільшого на обличчі, на згинальних поверхнях верхніх кінцівок, інколи на кистях, бокових поверхнях тулубу, більше пов'язувала зі стресом і неправильним харчуванням. Останні два роки висипання з'являються в місцях, які раніше не турбували, погано піддаються лікуванню топічними стероїдами, деякі емолієнти викликають погіршення стану, свербіж турбує постійно, часто після душу, з'являється дратівливість і порушується сон через свербіж. Пацієнтка заповнила опитувальник «QLI-OS-AD/ACD-2024» до призначення лікування та оцінила вплив ПС АД та АКД на свою якість життя як «значне погіршення», отримавши 18 балів. Серед неврологічних порушень превалювала інсомнія.

Об'єктивно: плямистий висип рожевого кольору на тлі вираженої сухості шкіри, з нечіткими межами, лущення, сліди розчухувань на плечах, шиї, декольте, стегнах.

Запідозрено розвиток АКД на фоні АД, запропоновано дообстеження – патч-тестування набором «Європейська панель S-1000». Виявлено підвищену чутливість до *Methylisothiazolinon* і *Paraben mix*. Ці речовини і їх похідні були виявлені в гелі для душу, та у складі інших миючих і косметичних засобів, які вона використовувала.

Встановлено діагноз:

Алергічний контактний дерматит на тлі atopічного дерматиту (перехресний синдром АД та АКД).

Лікування:

Біластин по 20 мг 1 раз на добу впродовж 10 днів, седативний комплекс, що містить мелатонін 3 мг (mg), магній 300 мг (mg) та вітамін В6 (3 мг), по 1 саше 1 раз на добу протягом місяця . На уражені ділянки шкіри – крем мометазону фуруату 2 рази на добу протягом 2 тижнів, не втираючи. Рекомендовано максимально уникати контактів з визначеними алергенами та щодня використовувати емолієнти.

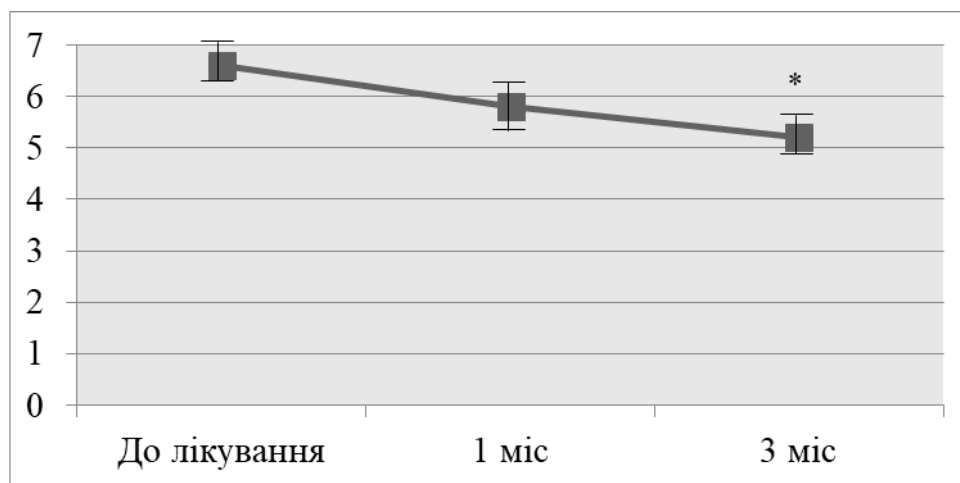
Через 4 тижні стан значно покращився: нових висипань немає, залишкові явища у вигляді незначної сухості, лущення, ліхеніфікації, також значно зменшився свербіж.

Пацієнтка заповнила опитувальник «QLI-OS-AD/ACD-2024» після лікування, та оцінила вплив ПС АД та АКД на свою якість життя як «незначний», адже отримала 7 балів, а також відмітила, що в неї нормалізувалася якість сну і зникли прояви інсомнії – періодичні нічні пробудження.

#### **4.2.2 Лікування хворих на ПС АД та АКД, які мають метаболічні порушення**

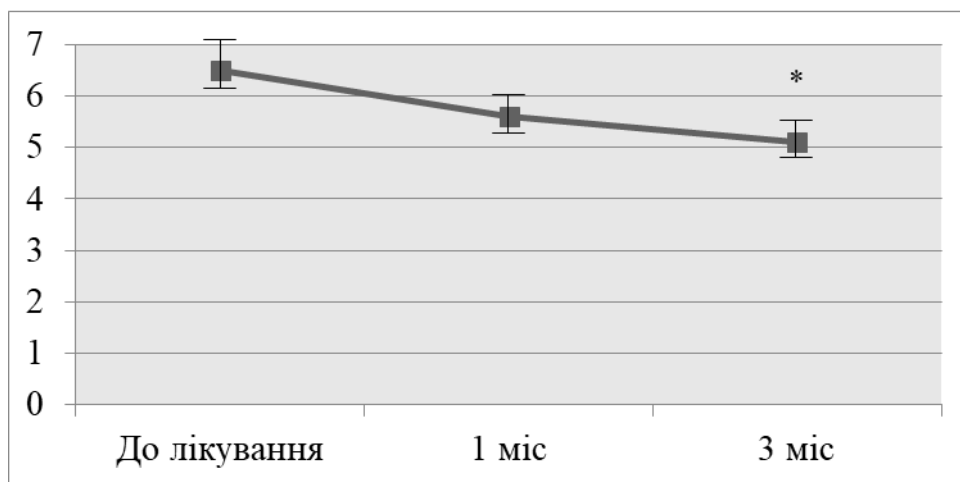
Скринінг глікемічних показників у 44 пацієнтів до початку лікування показав, що в середньому рівень глюкози крові у пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД, які мали надлишкову масу тіла, становив  $(6,8 \pm 0,18)$  ммоль/л. Після призначення корекції харчових звичок та помірних фізичних навантажень, через місяць показник глюкози знизився до рівня в середньому  $(5,8 \pm 0,12)$  ммоль/л, а через 3 місяці до  $(5,2 \pm 0,11)$  ммоль/л (рис. 4.3). В свою чергу, вихідний рівень глікованого гемоглобіну у пацієнтів складав  $6,4 \pm 0,22$  %, а вже через 1 місяць  $(5,6 \pm 0,08)$  %. В кінці періоду

моніторингу, тобто через 3 місяці –  $(5,1 \pm 0,16)$  %, показник після лікування достовірно відрізняється від вихідного рівня,  $p < 0,05$  (рис. 4.4).



**Рис. 4.3** Концентрація глюкози крові у пацієнтів з ПС АД та АКД, ммоль/л.

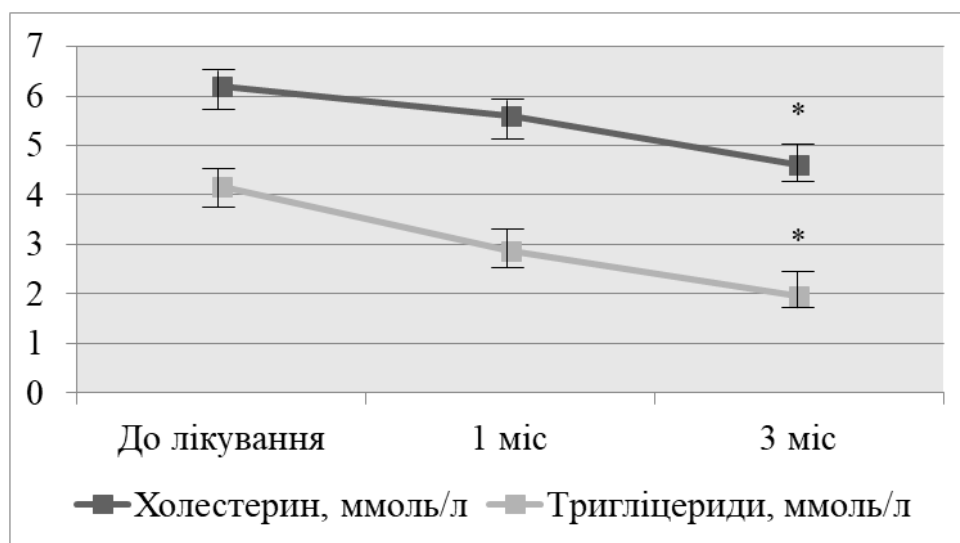
*Примітка.* \* - показник достовірний у порівнянні з вихідним рівнем,  $p < 0,05$ .



**Рис. 4.4** Показник глікованого гемоглобіну (HbA1C) у пацієнтів з ПС АД та АКД, %. *Примітка.* \* - показник достовірний у порівнянні з вихідним рівнем,  $p < 0,05$ .

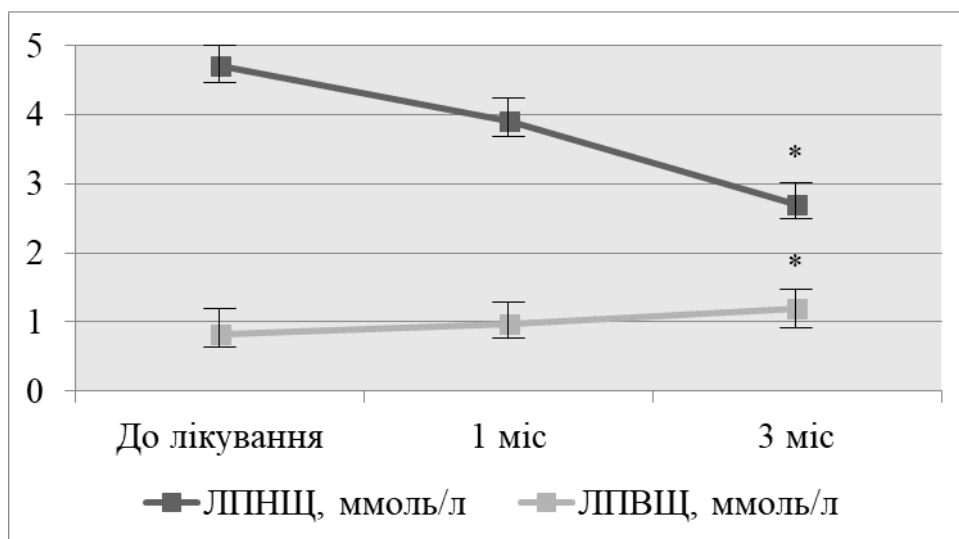
Оцінка показників ліпідного обміну до початку лікування свідчить, що в середньому рівень загального холестеролу у пацієнтів становив

( $6,2 \pm 0,14$ ) ммоль/л. Після призначення дієти та фізичної активності, через місяць показник холестеролу знизився до рівня в середньому ( $5,6 \pm 0,11$ ) ммоль/л, а через 3 місяці до ( $5,1 \pm 0,16$ ) ммоль/л. При цьому вихідний рівень тригліцеридів складав ( $4,16 \pm 0,14$ ) ммоль/л, а вже через 1 місяць ( $2,88 \pm 0,13$ ) ммоль/л, а через 3 місяці – ( $1,97 \pm 0,11$ ) ммоль/л (у порівнянні з показником вихідного рівня,  $p < 0,05$  (рис. 4.5).



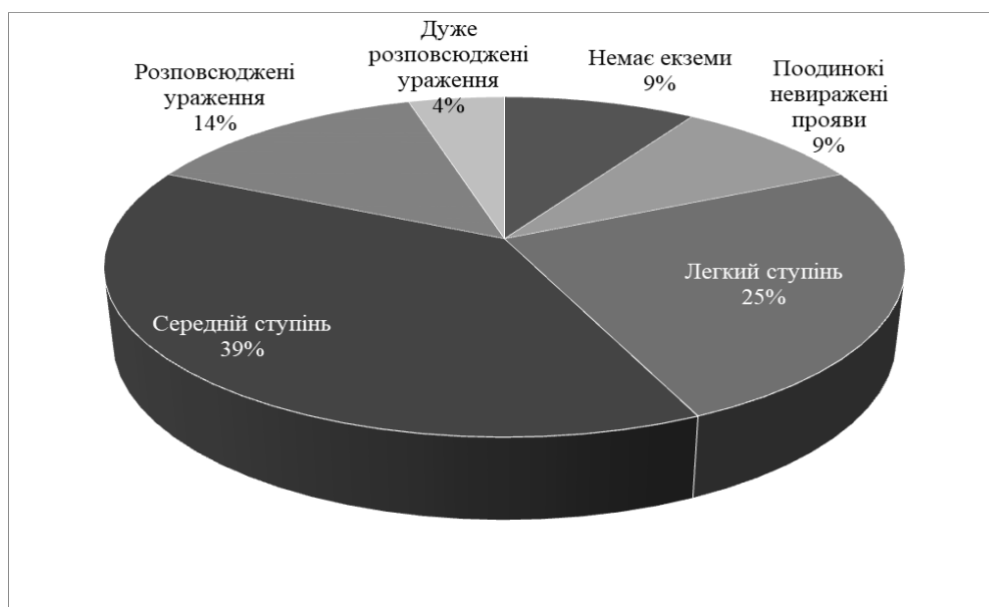
**Рис. 4.5** Показники загального холестеролу і тригліцеридів у пацієнтів з ПС АД та АКД, ммоль/л. *Примітка.* \*- показники достовірні у порівнянні з вихідним рівнем,  $p < 0,05$ .

Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) до початку лікування були в середньому на рівні ( $4,7 \pm 0,11$ ) ммоль/л, через 1 та 3 місяці ( $3,9 \pm 0,14$ ) ммоль/л та ( $2,7 \pm 0,09$ ) ммоль/л відповідно. Натомість, ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) продемонстрували тенденцію до зростання: від ( $0,83 \pm 0,13$ ) ммоль/л на початку дослідження до ( $1,19 \pm 0,15$ ) ммоль/л через 3 місяці (рис. 4.6).



**Рис. 4.6** Рівень ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ) та високої (ЛПВЩ) щільності у пацієнтів з ПС АД та АКД, ммоль/л. *Примітка\**.- показники достовірні у порівнянні з вихідним рівнем,  $p < 0,05$

Оцінка розповсюдженості уражень шкіри за індексом EASI показала, що до початку лікування у 8 (18,2 %) хворих явних клінічних проявів захворювання не було, ураження легкого ступеню були у 11 (25,0 %) пацієнтів, середнього – у 17 (38,6 %) пацієнтів, а питома вага хворих з тяжкими і розповсюдженими ураженнями складала 8 (18,2 %). Через 1 місяць не було явних клінічних проявів захворювання загалом у 14 (31,9 %) хворих, ураження легкого ступеню були у 17 (38,6 %) пацієнтів, середнього – у 8 (18,2 %) пацієнтів, розповсюджену хворобу мали 4 (9,1 %) хворих, дуже розповсюджену – 1 (2,3 %) пацієнтів. Наприкінці періоду моніторингу у 20 (45,5 %) хворих явних клінічних проявів захворювання не було, у 16 (36,3 %) пацієнтів спостерігалось захворювання легкого ступеню, у 6 (13,6 %) пацієнтів – середнього, а питома вага хворих з тяжкими і розповсюдженими ураженнями складала 2 (4,6 %) (рис. 4.7 – 4.9).



**Рис. 4.7** Розподіл хворих за ступенем розповсюдженості уражень шкіри згідно індексу EASI до початку лікування. *Примітка.* \* – з урахуванням достовірності міжгрупових відмінностей за критерієм  $\chi^2$  Пірсона та незалежних вибірок малого розміру за точним критерієм Фішера.



**Рис. 4.8** Розподіл хворих за ступенем розповсюдженості уражень шкіри згідно індексу EASI через 1 місяць після початку лікування. *Примітка.* \* – з урахуванням достовірності міжгрупових відмінностей за критерієм  $\chi^2$  Пірсона та незалежних вибірок малого розміру за точним критерієм Фішера.



**Рис. 4.9** Розподіл хворих за ступенем розповсюдженості уражень шкіри згідно індексу EASI через 3 місяці після початку лікування. *Примітка* \* - з урахуванням достовірності міжгрупових відмінностей за критерієм  $\chi^2$  Пірсона та незалежних вибірок малого розміру за точним критерієм Фішера.

Результати дослідження свідчать, що у обраної когорти хворих з ПС АД та АКД, які мали надлишкову масу тіла, на вихідному рівні показники глікемії свідчили про стан переддіабету, і такі хворі потребували корекції харчових звичок та рекомендацій щодо збільшення щоденної фізичної активності. Після призначення відповідної дієти та дозованих помірних фізичних навантажень у хворих прослідковувалась тенденція до зниження показників глюкози крові та глікованого гемоглобіну з 1 до 3 місяця спостереження. Також варто зауважити, що після відповідних рекомендацій у пацієнтів нормалізувалися показники ліпідограми: зменшувалася концентрація загального холестеролу, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, натомість показники ліпопротеїнів високої щільності продемонстрували тенденцію до зростання.

Рекомендована корекція способу життя пацієнтів з ПС АД та АКД, що мають метаболічні порушення, створює умови для нормалізації загального обміну речовин, а також як наслідок – для гармонізації метаболізму і

профілактики сухості шкіри. Це, в свою чергу, забезпечує відновлення шкірного бар'єру та попереджує можливі рецидиви захворювання, про що свідчить проведена оцінка розповсюдженості шкірних уражень згідно індексу EASI.

З огляду на хронічне запалення і оксидативний стрес, який має місце як при метаболічному синдромі, так і при ПС АД та АКД, раціональним є інтеграція у схему ведення зазначеної категорії пацієнтів відповідної дієтотерапії та фізичної активності. Адже нормалізація ліпідного та вуглеводного обміну створює умови для зменшення інтенсивності хронічного запалення при одночасному зниженні активності хронічних форм кисню, які відіграють одну з ключових ролей у порушенні шкірного бар'єру та рецидивах хронічних захворювань шкіри.

Оскільки метаболічний синдром є передумовою виникнення хронічного запалення та здатний бути фактором ризику розвитку розповсюджених захворювань шкіри, а також може впливати на їх клінічний перебіг, провокуючи рецидиви, хворим на ПС АД та АКД, які мають надлишкову масу тіла, доцільно проводити ліпідограми та скринінг глікемічних показників для того, щоб встановити ймовірні порушення ліпідного обміну та стан передіабету і, відповідно, скоригувати схему лікування.

#### **4.2.3 Лікування хворих на ПС АД та АКД, що супроводжується синдромом хронічної втоми**

Пацієнтам групи дослідження (30 хворих з ПС АД та АКД), окрім окрім місцевої терапії кремом мометазону фууроату 2 рази на день протягом 14 днів на уражені ділянки шкіри, та використання емолієнтів, був рекомендований прийом ресвератролу ( 1 капсула (250 мг) 1 раз на добу), вітаміну D (1 капсула (4 000 МО) 1 раз на добу), а також натурального комплексного засобу на основі *Bacillus spp.* (суспензія 5 видів *Bacillus: спору B. subtilis, B. amyloliquefaciens, B.*

*licheniformis*, *B. pumilus*, *B. Megaterium*  $1,7 * 10^9$  КОЕ) у формі саше 1 раз на добу. Пацієнтам референтної групи ( $n = 30$ ), окрім базової терапії, приймали ресвератрол та вітамін D у тому ж дозуванні і в тій самій формі, але без призначення пробіотичного комплексу. До початку лікування, через місяць та через 3 місяці проводився моніторинг показників імунограми та основні клінічні прояви СХВ. У групі дослідження через 3 місяці після початку лікування спостерігалась покращення показників імунограм пацієнтів та більш виражений регрес основних клінічних проявів СХВ: субфебрильної температури, фарингіту та лімфаденопатії. Якщо у групі дослідження субфебрильна температура залишалась у 2 (6,6 %) хворих, фарингіт у 4 (13,3 %), а лімфаденопатія – у 5 (16,6 %) пацієнтів, то у групі контролю температура та фарингіт лишалися у 7 (23,3 %), а лімфаденопатія у 11 (36,6 %) пацієнтів (табл. 4.3, 4.4). Тобто, питома вага хворих з імуносупресивними симптомами СХВ у групі дослідження була більш, ніж вдвічі або навіть втричі меншою, ніж у групі контролю, і така різниця є статистично значущою,  $p < 0,05$ .

Впродовж клінічного моніторингу показники імунограм пацієнтів продемонстрували тенденцію до нормалізації як на рівні клітинного, так і гуморального імунітету, але вважати результати показовими можна, на наш погляд, наприкінці спостереження, тобто через 3 місяці після початку терапії.

Таблиця 4.3

**Моніторинг клінічних проявів СХВ в групі дослідження, n = 30**

<b>Клінічні прояви СХВ</b>	До лікування		1 міс		3 міс	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Загальна слабкість	22	73,3	14	46,6	8	*26,6**
Посилення втоми після навантаження	19	63,3	14	46,6	7	*23,3
Біль у м'язах	12	40,0	8	26,6	4	*13,3
Артралгії	10	33,3	8	26,6	4	* 13,3
t° вище 37,5	11	36,6	7	23,3	2	*6,6**
Фарингіт	14	46,6	11	36,6	4	* 13,3**
Лімфаденопатія	15	50,0	12	40,0	5	*16,6**
Розлади сну	19	63,3	16	53,3	10	*33,3
Когнітивні розлади	20	66,6	18	60,0	16	53,3
Депресія	13	43,3	13	43,3	10	33,3

*Примітки:* \* – показники вірогідні у порівнянні з даними до лікування,

\*\* – показники вірогідні у порівнянні з даними контрольної груп.

Таблиця 4.4

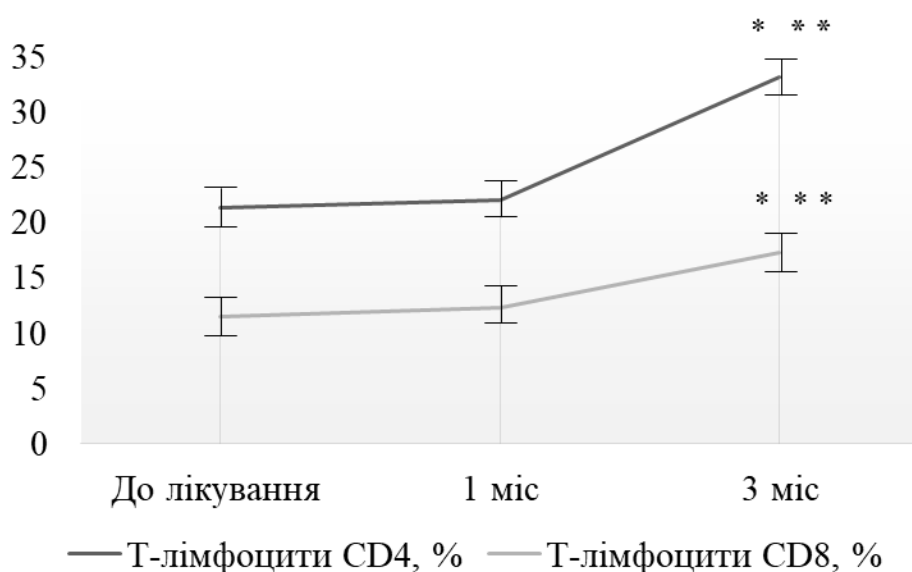
**Моніторинг клінічних проявів СХВ в групі контролю, n = 30**

Клінічні прояви СХВ	До лікування		1 міс		3 міс	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Загальна слабкість	25	83,3	16	53,3	14	46,6*
Посилення втоми після навантаження	20	66,6	16	53,3	7	23,3*
Біль у м'язах	14	46,6	8	26,6	5	16,6*
Артралгії	8	26,6	8	26,6	5	16,6
t° вище 37,5	10	33,3	7	23,3	7	23,3
Фарингіт	15	50,0	11	36,6	7	23,3
Лімфоаденопатія	17	56,6	13	43,3	11	36,6
Розлади сну	16	53,3	13	43,3	8	26,6*
Когнітивні розлади	18	60,0	11	36,6	11	36,6*
Депресія	14	46,6	13	43,3	8	26,6*

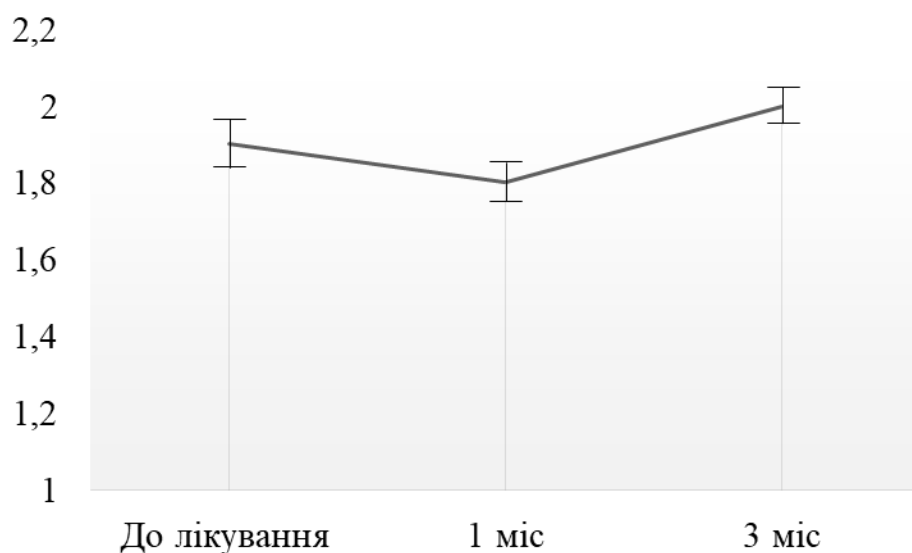
*Примітка.\** – показники вірогідні у порівнянні з даними до лікування,  $p < 0,05$ .

Отримані дані свідчать, що у групі дослідження в третій точці контролю значно підвищилися показники Т – хелперів (CD4+) та Т – цитотоксичних лімфоцитів (CD8+) – на 55,4 % та на 51,8 % відповідно, що призвело до зростання імунорегуляторного індексу. При цьому рівень CD4+ та CD8+ був вищим за аналогічні показники контрольної групи на 29,9 % та

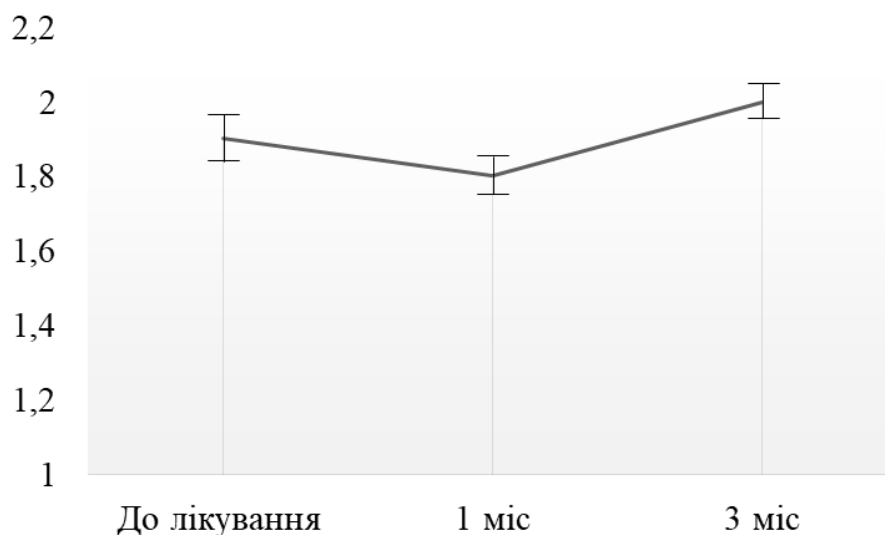
на 32,5 % відповідно,  $p < 0,05$ , (рис. 4.10, 4.11); при цьому суттєвих змін кількості пулу Т – клітин не відбулося (рис. 4.12).



**Рис. 4.10** Показник Т-лімфоцитів CD4+ та CD8+ (%) в динаміці у пацієнтів групи дослідження. *Примітки:* \* – показники вірогідні у порівнянні з даними до лікування, \*\* – показники вірогідні у порівнянні з даними контрольної групи,  $p < 0,05$ .

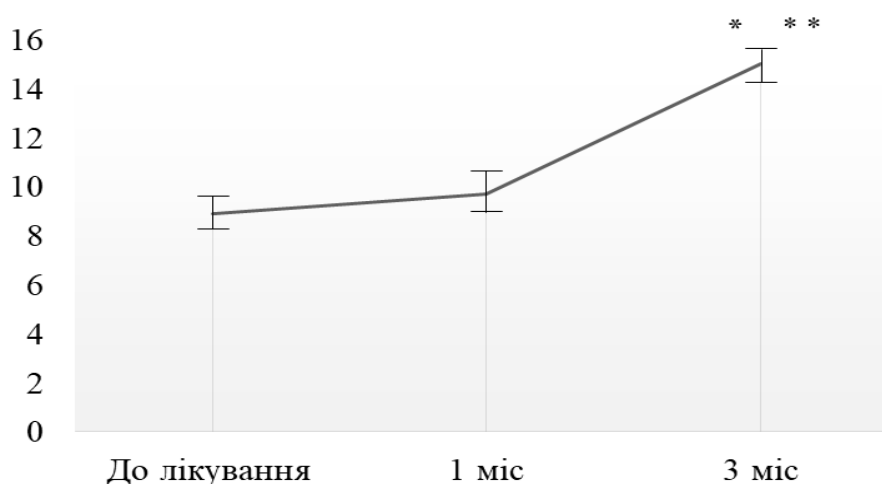


**Рис.4.11** Імунорегуляторний індекс (CD4+/CD8+) в динаміці у пацієнтів групи дослідження.

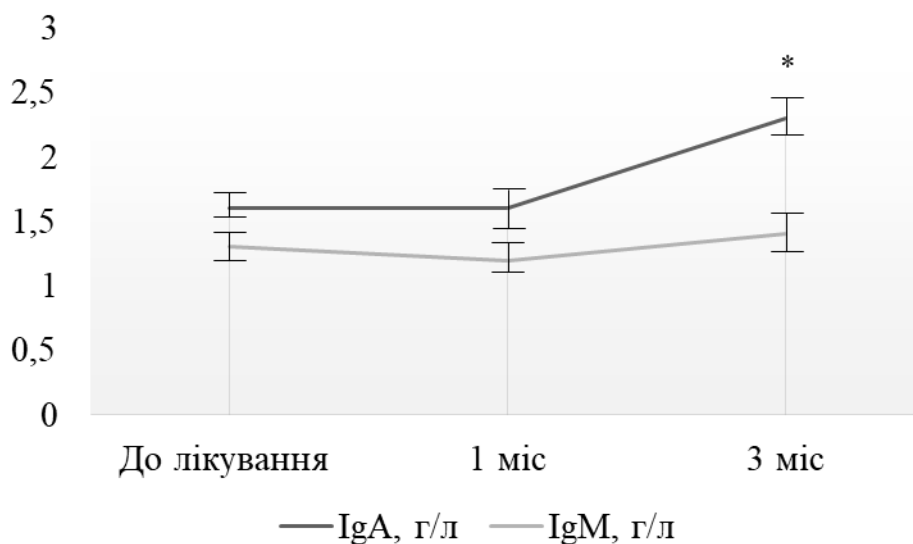


**Рис. 4.12** Показник Т-лімфоцитів кілерів CD18+ (%) в динаміці у пацієнтів групи дослідження.

Найбільш значущою зміною обраних показників імунного статусу хворих в досліджуваній групі виявилось зростання концентрації імуноглобуліну G (на 68,5 %) та імуноглобуліну A (на 43,8 %) у порівнянні з вихідним рівнем; отримані результати, в свою чергу, були на 46,5 % та 28,8 % вищими за такі у групі контролю,  $p < 0,05$  (рис. 4.13, 4.14).

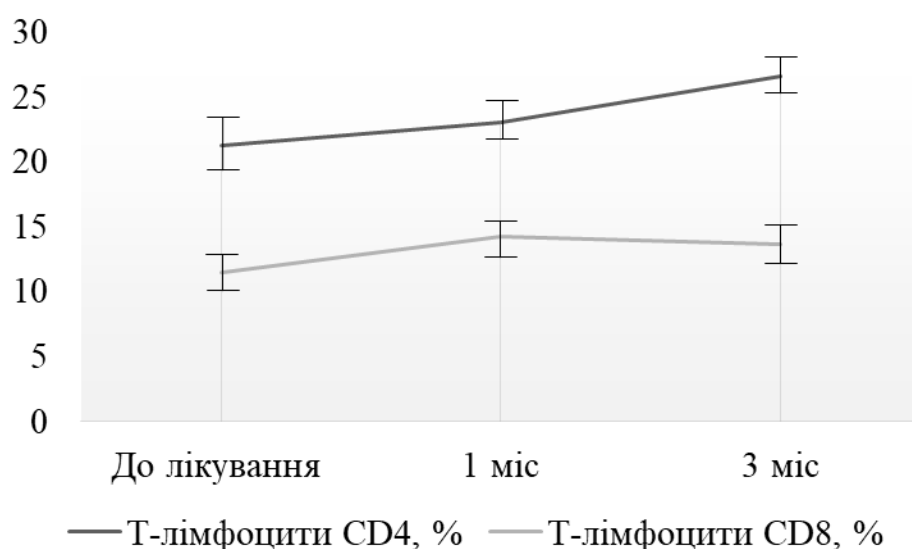


**Рис. 4.13** Рівень IgG (г/л) в динаміці у пацієнтів групи дослідження.  
*Примітки:* \* – показники вірогідні у порівнянні з даними до лікування, \*\* – показники вірогідні у порівнянні з даними контрольної групи,  $p < 0,05$ .

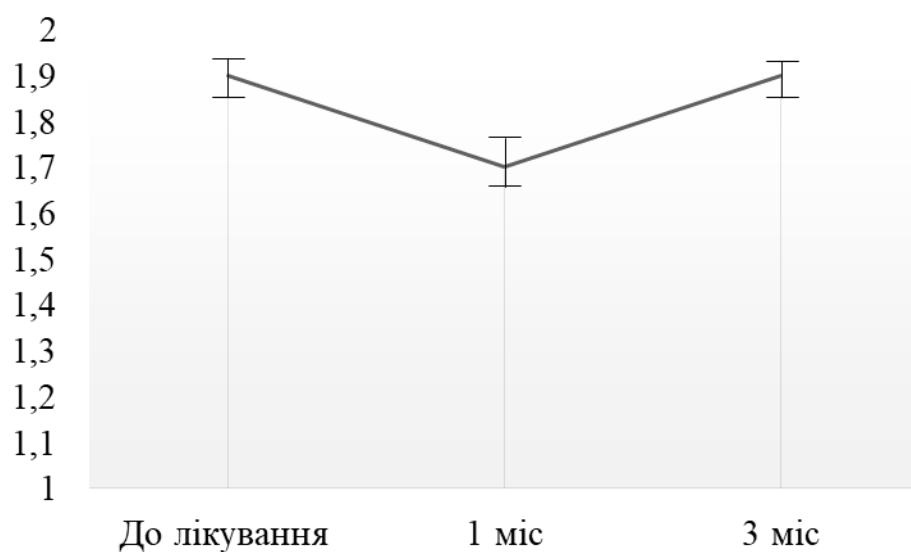


**Рис. 4.14** Рівень IgA (г/л) та IgM (г/л) в динаміці у пацієнтів групи дослідження. *Примітка.*\* – показники вірогідні у порівнянні з даними до лікування,  $p < 0,05$ .

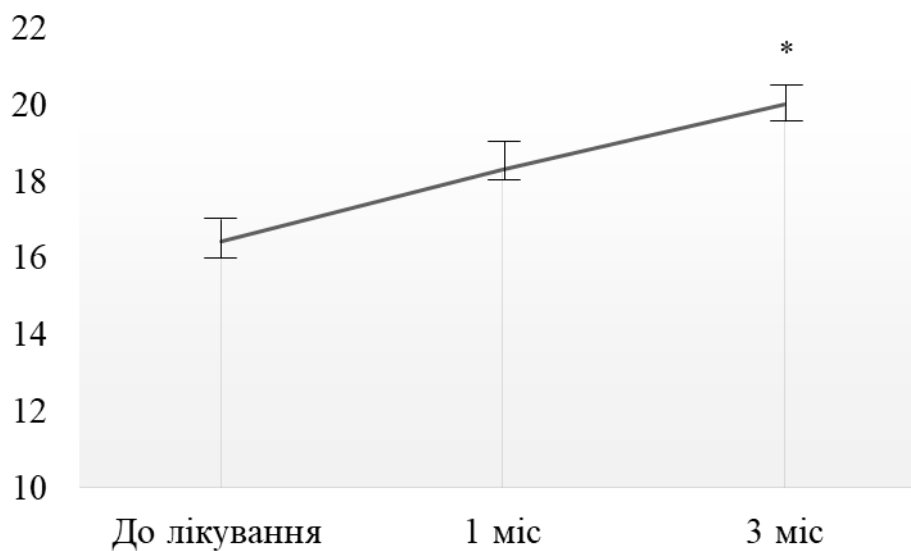
На тлі загальної тенденції до нормалізації показників імунограм у хворих групи контролю (рис. 4.15, 4.16, 4.17) звертає на себе увагу збільшення кількості Т-кілерів (CD18+) з  $(14,4 \pm 2,3) \%$  до  $(20,0 \pm 0,8) \%$ .



**Рис. 4.15** Показник Т-лімфоцитів CD4+ та CD8+ (%) в динаміці у пацієнтів групи контролю.

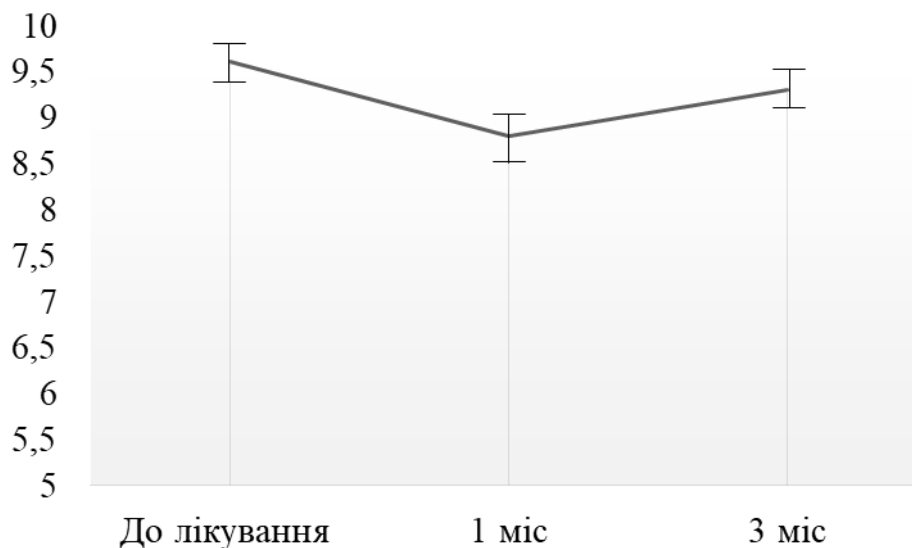


**Рис. 4.16** Імунорегуляторний індекс (CD4+/CD8+) в динаміці у пацієнтів групи контролю.

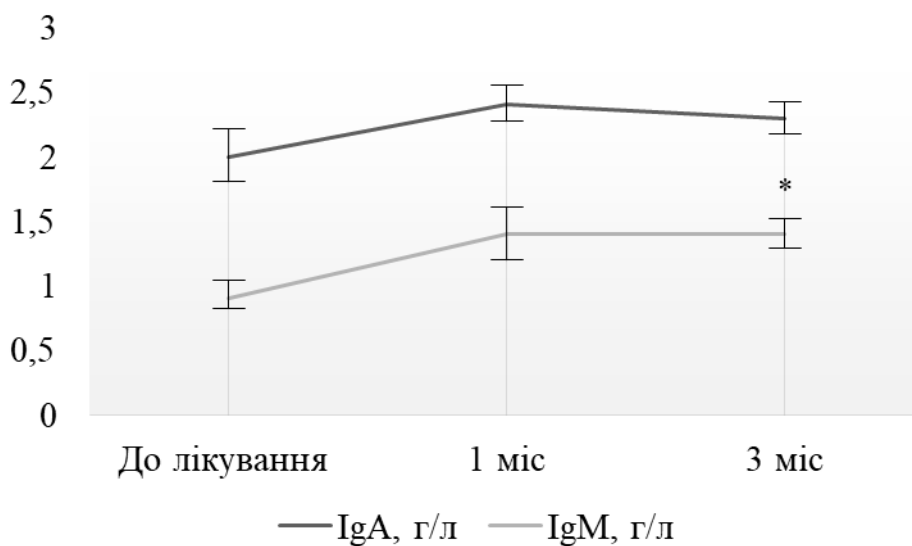


**Рис. 4.17** Показник Т-лімфоцитів кілерів CD18+(%) в динаміці у пацієнтів групи контролю. *Примітка.*\* – показники вірогідні у порівнянні з даними до лікування,  $p < 0,05$ .

Також відбулося відчутне зростання концентрації імуноглобулінів класу М від  $(0,9 \pm 0,1)$  г/л до  $(1,4 \pm 0,2)$  г/л, що може бути пов'язано із зростанням противірусної ланки імунітету (рис. 4.18, 4.19).

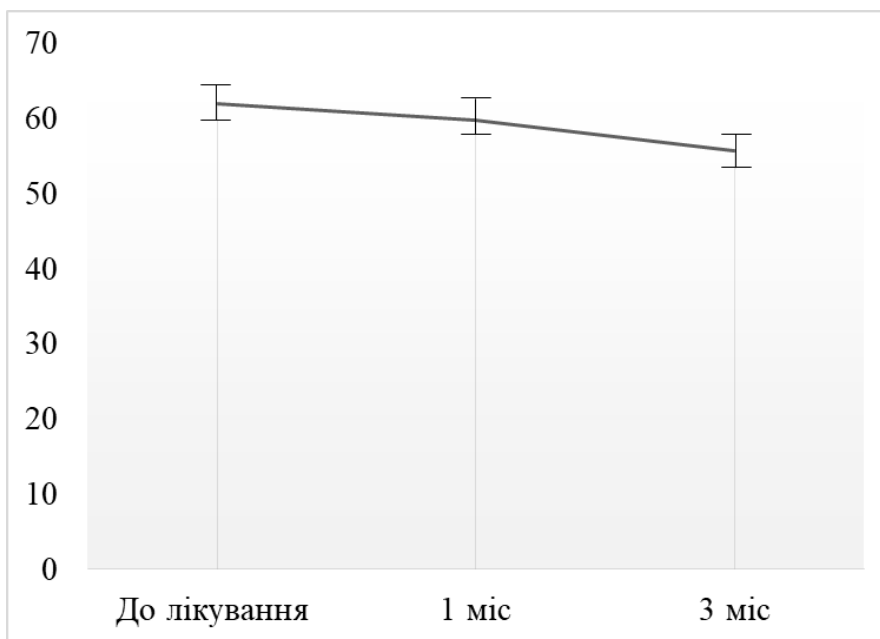


**Рис. 4.18** Рівень IgG (г/л) в динаміці у пацієнтів групи контролю.

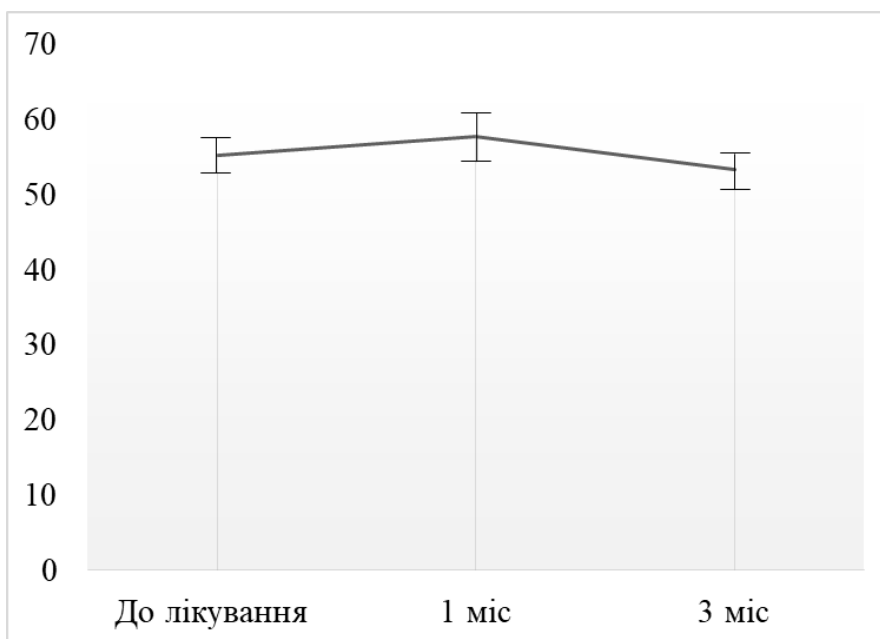


**Рис. 4.19** Рівень IgA (г/л) та IgM (г/л) в динаміці у пацієнтів групи контролю. *Примітка.*\* – показники вірогідні у порівнянні з даними до лікування,  $p < 0,05$ .

Аналіз результатів вивчення рівня експресії IgE у хворих на ПС АД та АКД, які мали синдром хронічної втоми, дозволяє говорити про слабко виражену тенденцію до зниження цього показника в групі дослідження (рис. 4.20). Аналогічна картина прослідковується і при оцінці експресії у групі контролю (рис. 4.21).

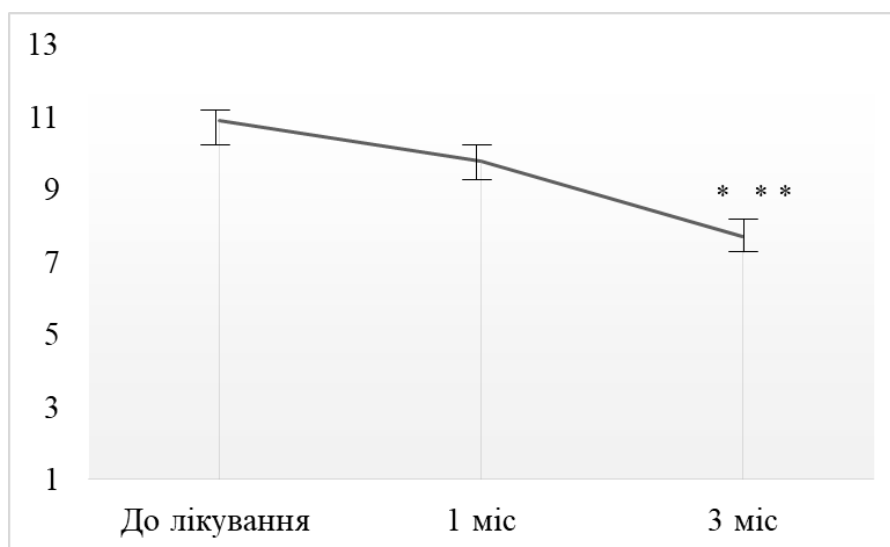


**Рис. 4.20** Рівень IgE (МО/мл) в динаміці у пацієнтів групи дослідження.

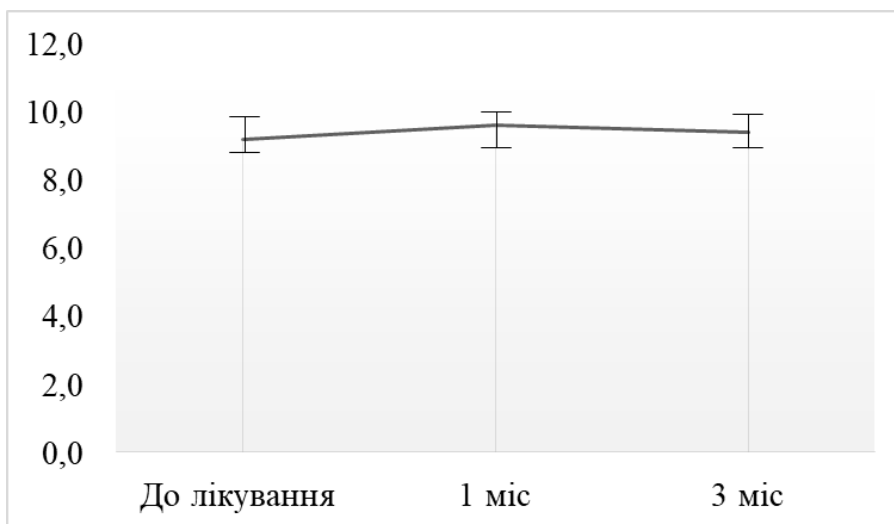


**Рис. 4.21** Рівень IgE (МО/мл) в динаміці у пацієнтів контролю.

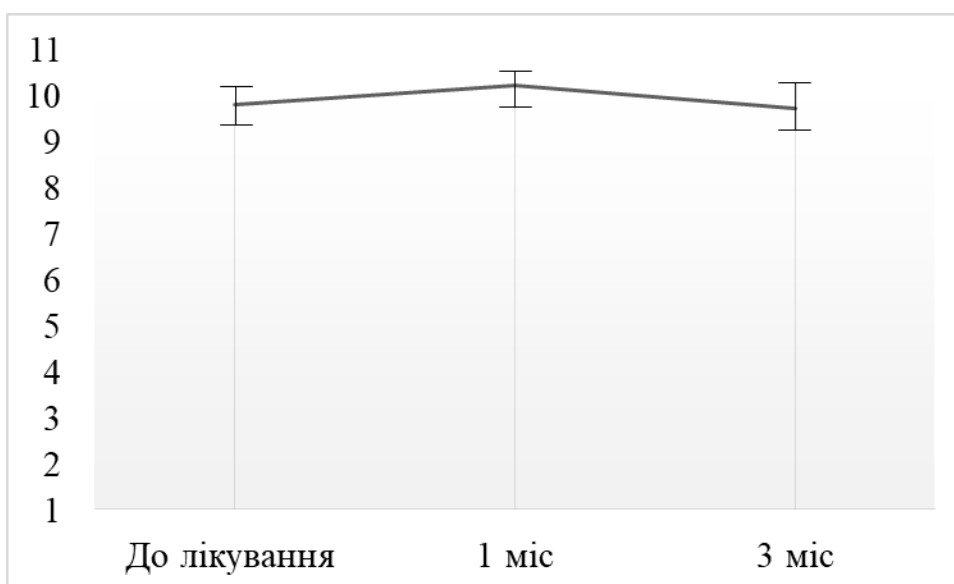
При оцінці панелі запальних інтерлейкінів встановлено, що у групі дослідження через 3 місяці після призначення лікування відбулося значуще зниження експресії ІЛ-4 до  $(7,7 \pm 0,6)$  пг/мл, різниця статистично достовірна з показниками до лікування та у порівнянні з групою контролю,  $p < 0,05$  (рис. 4.22). При цьому рівень інтерлейкіну-10 залишився практично без змін (рис. 4.23). В свою чергу, у групі контролю інтерлейкін-4 не виявив значущих змін у динаміці, а ІЛ-10, навпаки, знизився з вихідного рівня  $(13,2 \pm 1,8)$  пг/мл до  $(8,3 \pm 2,0)$  пг/мл (рис. 4.24, 4.25).



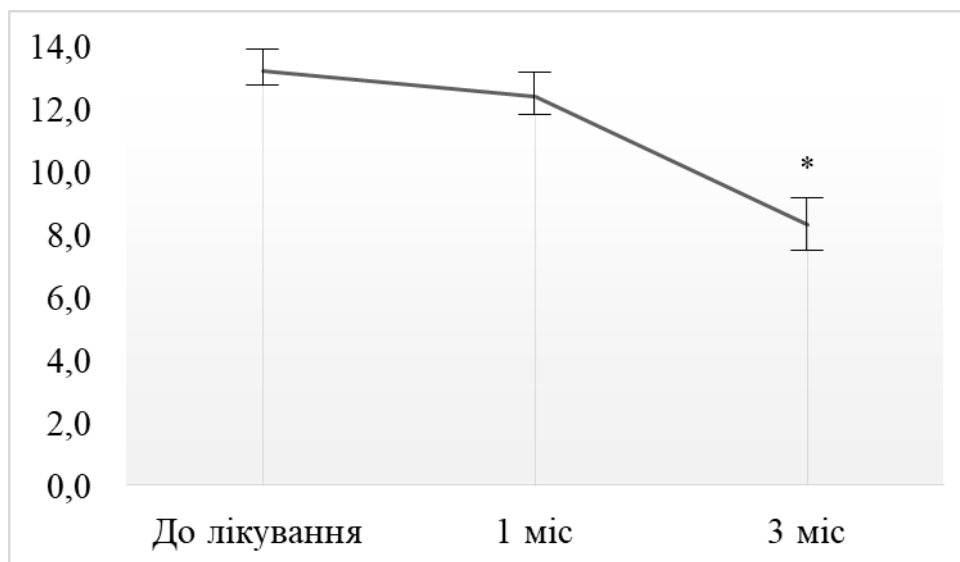
**Рис. 4.22** Показник експресії інтерлейкіну-4 (пг/мл) в динаміці у пацієнтів групи дослідження. *Примітки:* \* – показники вірогідні у порівнянні з даними до лікування, \*\* – показники вірогідні у порівнянні з даними контрольної групи,  $p < 0,05$ .



**Рис. 4.23** Показник експресії інтерлейкіну-10 (пг/мл) в динаміці у пацієнтів групи дослідження.



**Рис. 4.24** Показник експресії інтерлейкіну-4 (пг/мл) в динаміці у пацієнтів групи контролю.



**Рис. 4.25** Показник експресії інтерлейкіну-10 (пг/мл) в динаміці у пацієнтів групи контролю. *Примітка.* \* – показники вірогідні у порівнянні з даними до лікування,  $p < 0,05$ .

Отже, до ключових відмінностей імунологічних показників досліджуваної групи у порівнянні з контролем можна обґрунтовано віднести, перш за все, виражене зростання CD4+ та CD8+ на третій місяць, а також суттєве підвищення концентрації імуноглобуліну G, що свідчить про комплексний позитивний вплив обраної стратегії лікування як на клітинну, так і на гуморальну ланки імунного захисту пацієнтів. При цьому слід відзначити, що в групі дослідження виявлено тенденцію до вираженого зменшення рівня ІЛ – 4, одного з ключових цитокінів запалення.

Такі результати дозволяють зробити обґрунтований висновок, що обрана стратегія менеджменту пацієнтів з ПС АД та АКД, що мають хронічну втому, виявилася ефективною для виконання двох важливих клінічних завдань – відновлення імунного захисту та усунення проявів системного запального процесу.

Наведені у 4 розділі дисертаційної роботи дані представлені у публікаціях:

1. Konovalenko, L., Litus, O., Konovalenko, S. The phenomenon of neurological components prevalence in influencing the quality of life of patients with the atopic dermatitis and allergic contact dermatitis overlap syndrome in modern realities. *Int Neurol J.* 2024;20(8): 422–426. doi:10.22141/2224-0713.20.8.2024.1125.

2. Людмила В. Коноваленко, Юлія В. Щербакова, Віктор І. Літус , Олександр І. Літус. Перехресний синдром алергічного контактного дерматиту та атопічного дерматиту: фокус на якості життя пацієнтів і клінічні випадки. *Клінічна та профілактична медицина.* 2025; 4(42): 53-65. doi.org/10.31612/2616-4868.4.2025.07.

3. L.V. Konovalenko, V.I. Litus, Yu.I. Komisarenko, O.I. Litus. Overlap syndrome of AD and ACD: Metabolic Patterns. *Int J Endocrin.* 2025; 21(4): 423-427 doi.org/10.22141/2224-0721.21.4.2025.1569.

4. L.V. Konovalenko, V.I. Litus, M.A. Trishchynska, O.I. Litus, S.V. Konovalenko. Clinical course of AD and ACD overlap syndrome accompanied by chronic fatigue. *Int Neurol J.* 2025; 21(5):362-368. doi :10.22141/2224-0713.21.5.2025.1200

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дана дослідницька робота виконувалась в період з листопада 2020 року по листопад 2024 року на базах медичної клініки «Євродерм», КНП «Шкірно – венерологічний диспансер», КНП «Дерматовенерологія», філія 4, які на момент виконання дослідження були клінічними базами кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

У дослідження було включено 142 дорослі пацієнти з ПС АД та АКД. Воно складалось з кількох етапів (розділ 3).

На першому етапі було сформовано групу із 48 хворих з АД, у яких був запідозрений і, згодом, підтверджений діагноз АКД та вивчена його етіологічна матриця та були отримані наступні дані. Абсолютна більшість пацієнтів продемонструвала позитивну специфічну IgE-залежну сенсibiliзацію на *D. pteronyssinus* і *D. farinae* – 24 (50 %), у свою чергу, на *Ambrósia* – 14 (29,2 %), а на *Alternaria alternata* – 8 (16,7 %). Також виявилось, що у 10 (20,8 %) пацієнтів діагностовано полісенсibiliзацію – в досліджуваній групі переважна більшість це були специфічні алергени *Dermatophagoides* і *Ambrósia* – 8 пацієнтів (16,7 %).

Результати нашого дослідження також показали, що на 20 гаптенів з 30 з «Європейської серії S- 1000» зафіксовані реакції різного ступеню інтенсивності, найчастіше і найбільшу кількість виражених реакцій викликали гаптени *Cobalt chloride*, *Nickel*, *Methylisothiazolinone*, *Textile dye mix*, *Formaldehyde*.

Результати нашої роботи доповнюють дані світової літератури [72, 73, 99, 109], з яких відомо, що нікель, кобальт, метилізотіазолінон, фенілендіамін, формальдегід та ароматизатори є найбільш розповсюдженими етіологічними факторами АКД. Вищеназвані гаптени також викликають абсолютну більшість позитивних реакцій у обраній групі пацієнтів з ПС АД та

АКД. Цікавим результатом дослідження виявився той факт, що гаптен *Textile dye mix* продемонстрував свою суттєву роль в етіології АКД в українській популяції, на відміну від інших країн.

Переважає більшість – 32 (66,7 %) пацієнти з перехресним синдромом АД та АКД мали підтверджену контактну алергію на два і більше гаптенів. Пацієнти з atopічним дерматитом мають різні причини підвищеного ризику контактної алергії, тобто розвитку алергічного контактного дерматиту. Однак виділити слід основну з них – це пошкодження цілісності шкіри та, як наслідок – виражені порушення її захисних бар'єрних функцій. Дослідження виявили, що більшість дорослих і дітей з atopічним анамнезом мали контактний дерматит, а дорослі з atopічним дерматитом мали більшу кількість позитивних реакцій на патч-тести загалом.

На другому етапі у пацієнтів, у яких була підтверджена сенсibilізація до *D. pteronyssinus* і *D. farinae*, визначалась ефективність АСІТ цими алергенами.

АСІТ може бути рекомендована хворим на АД з гіперчутливістю до кліщів домашнього пилу (КДП), пилку дерев і трав, тваринних алергенів, цвілі або грибків, а також перетинчастокрилих. Наразі алергени КДП показують найкращу терапевтичну відповідь на лікування АД за допомогою АСІТ, адже вони є підтвердженим фактором, що посилює важкість перебігу АД [79, 80]. КДП підвищують інтенсивність клінічних проявів захворювання, викликаючи пряме подразнення шкірного бар'єру, а також провокуючи реакції гіперчутливості імунної системи [81]. Алергени КДП запускають імунні відповіді, опосередковані IgE, руйнуючи захисні системи шкіри та вивільняючи медіатори запалення, що призводять до сильного свербіжу [82].

Прогнозовано, що згідно з останніми дослідженнями, АСІТ більше не вважається виключно терапією для респіраторної алергії – вона офіційно визнана ефективним патогенетичним методом лікування АД. АСІТ при АД модифікує імунну відповідь, зменшує тяжкість перебігу, покращує стан шкіри, знижуючи індекс SCORAD на 50 % і більше, а також призводить до суттєвого

покращення показників за шкалою дерматологічного індексу якості життя [84, 85].

До другого етапу було включено 71 пацієнт з набраної групи хворих (52 жінки та 19 чоловіків) з вираженими клінічними проявами ПС АД і АКД і підтвердженою сенсibilізацією до кліщів домашнього пилю. Основним критерієм включення до груп клінічного моніторингу було підтвердження сенсibilізації до пилових кліщів та контактної алергії, а також значення індексу SCORAD, що перевищував 15 балів. В активній групі було 36 пацієнтів (20 жінок і 16 чоловіків), які отримували підшкірну алерген-специфічну імунотерапію екстрактами пилових кліщів, протягом 6 місяців, 35 хворих (21 жінка і 14 чоловіків) – у групі плацебо. Оцінка наявності у хворих характерних клінічних проявів ПС АД та АКД до лікування та через 6 місяців показала, що в обох групах спостереження відбувався регрес клінічної симптоматики захворювання.

Первинною точкою ефективності було значне зниження індексу SCORAD між активною групою та групою плацебо на 12 балів і більше після 6 місяців лікування.

І хоча в групі плацебо, наприклад, була зафіксована тенденція до зменшення еритеми, набряку та кірочок, слід зазначити, що у групі, яка отримувала АСІТ, регрес цих характерних проявів був більш значущим. Так, якщо до лікування еритема була у 14 (38,8 %) пацієнтів, то після лікування – у 6 (16,6 %) хворих; набряк та кірочки до лікування фіксувалися у 13 (36,1 %) та 16 (44,4 %) пацієнтів, а після – у 5 (13,9 %) та у 6 (16,6 %) відповідно; результати є вірогідними у порівнянні з даними групи плацебо ( $p < 0,05$ ).

У обох групах клінічного моніторингу значно зменшилась кількість пацієнтів з мокнучими елементами на шкірі: до лікування таких хворих в групі дослідження було 14 (38,8 %), після – 6 (16,6 %); в групі плацебо 15 (42,9 %) та 9 (25,7 %) відповідно; результати є вірогідними у порівнянні з даними до лікування ( $p < 0,05$ ). Але при цьому в обох досліджуваних групах у другій точці

спостереження частка пацієнтів з папулами лишилася практично незмінною і складала 19,4 % та 20,0 %. Натомість, варто зауважити, що у порівнянні з групою плацебо в групі дослідження значуще скоротилася частка хворих з ліхеніфікацією та сухістю: з 25,0 % до 13,9 %.

Додамо, що у тих хворих, у яких був супутній алергічний риніт, після проведення АСІТ значно знизилась інтенсивність його проявів.

Таким чином, застосування АСІТ у хворих на перехресний синдром АД та АКД сприяє регресу клінічних проявів атопічного та алергічного контактного дерматиту, а також зменшує чутливість щодо контактних алергенів, до яких були сенсibilізовані пацієнти, тому може бути рекомендована у якості терапевтичного протоколу для пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД.

Вважається, що багато факторів впливають на поширеність АКД у пацієнтів з АД. Важливо відзначити, що через виснажливий симптомокомплекс, що включає свербіж, дискомфорт, біль, порушення сну та психологічні розлади, АД і АКД мають значний негативний вплив на якість життя. Хоча ці два різних захворювання шкіри можуть виглядати схожими та часто співіснувати – етіологія, поширення та терапевтичні варіанти часто різняться між собою. Це робить диференціацію цих двох захворювань критично важливою для успішного лікування дерматиту.

Під час клінічного моніторингу хворих на АД у багатьох випадках звертає на себе увагу важкий або неконтрольований перебіг захворювання, часті рецидиви, нетипова локалізація висипань, неефективність сучасних запропонованих схем лікування АД, тривалий/частий контакт з хімічними речовинами, які пов'язані з професійною діяльністю або хобі.

Використовуючи аналіз літературних даних за останні 5 років, а також враховуючи результати власних досліджень, ми розробили алгоритм цілеспрямованого діагностичного пошуку ПС АД та АКД, який в майбутньому може бути впроваджений у повсякденну дерматологічну практику.

АД сам по собі має значний вплив на психічне здоров'я. Дорослі з АД мають у 2-3 рази вищий ризик розвитку тривоги та депресії порівняно зі здоровим населенням. Показники якості життя при АД нижчі, ніж при інших хронічних захворюваннях шкіри, таких як вітіліго та кропив'янка, та порівняно зі здоровими людьми контрольних груп. Численні механізми відповідають за негативний вплив atopічного дерматиту на психічне здоров'я, включаючи проблеми зі сном, запалення, стратегії подолання труднощів та недостатньо контрольовані симптоми.

Свербіж вважається найбільш обтяжливим симптомом atopічного дерматиту – він може негативно впливати на якість сну, спричиняючи труднощі із засинанням, часті нічні пробудження та сонливість протягом дня; а порушення сну, в свою чергу, пов'язані з симптомами тривоги та депресії.

Наступним етапом дисертаційного дослідження стало вивчення ефективності інтеграції у алгоритм комплексного лікування ПС АД та АКД седативного компонента: комбінованого препарату магнію, мелатоніну та вітаміну В6.

Проведене дослідження стало першою спробою визначити потенціал седативної терапії в рамках комплексного лікування хворих на ПС АД та АКД і оцінити вплив на якість їх життя. Отримані результати доповнюють дані інших дослідницьких робіт [94 – 96] та підтверджують, що неврологічні розлади у дерматологічних пацієнтів з коморбідністю відіграють визначну роль у клінічному перебігу захворювання. На нашу думку, інтеграція седативного компонента у алгоритм комплексного лікування ПС АД та АКД є обґрунтованим та ефективним кроком, спрямованим на підвищення якості життя дерматологічних хворих.

У дослідження було включено 55 пацієнтів з набраної групи хворих. Серед пацієнтів було 29 жінок та 26 чоловіків віком від 19 до 64 років. Після встановлення діагнозу пацієнтом було запропоновано заповнити анкету «QLI-OS-AD/ACD-2024» і самостійно дати відповідь на поставлені запитання.

Результати анкетування ми запропонували оцінювати з огляду на суму балів: «0 – 7» — ПС АД і АКД суттєво не впливає на якість життя, «8 – 14» — суттєво впливає, «15 – 20» — значно погіршує якість життя.

Після проведеного анкетування проводилася корекція неврологічних розладів. Перша група, у якій було 28 хворих (16 жінок та 12 чоловіків), окрім місцевої терапії кремом мометазону фууроату 2 рази на добу протягом 14 днів, та емолієнтів, отримувала седативний комплекс протягом місяця. Для порівняння – контрольна група (27 пацієнтів – 13 жінок та 14 чоловіків) отримувала курс лікування без седативного препарату.

З обраної когорти 16 (29,1 %) хворих за результатами опитування отримали сумарну оцінку від 1 до 7 балів і, відповідно, охарактеризували вплив захворювання на свою якість життя як «незначний», 32 (58,2 %) оцінили вплив перехресного синдрому АД та АКД на свою якість життя як «суттєвий», після отримання відповідно від 8 до 14 балів. Значно погіршувалася якість життя у 7 (12,7 %) хворих, які отримали сумарну оцінку від 15 до 20 балів.

Звертає на себе увагу питома вага хворих, які у відповідях на запитання неврологічного профілю віддали перевагу 2 балам, відмітивши постійне виникнення депресії та тривоги, а також які оцінили вплив на якість сну та когнітивні функції як «значний». Виникнення пригніченого стану або депресії при перехресному синдромі АД та АКД загалом вказали 34 пацієнти, з них 10 (18,2 %) відмітили, що це відбувається при кожному епізоді загострення. Появу тривоги зафіксували 27 пацієнтів, з них 8 (14,5 %) відмітили, що цей стан вони відчують при появі висипань постійно.

Найбільший вплив у панелі якості життя, як виявилось в ході анкетування, чинить перехресний синдром АД та АКД синдром на якість сну та когнітивні функції: негативний вплив на сон відмітили загалом 42 (76,4 %), з них іноді 31 (56,4 %) та завжди 11 (20,0 %) хворих; погіршення пам'яті та уваги зафіксували 43 (78,2 %) пацієнти, з них іноді 35 (63,6%) та завжди 8 (14,5 %).

Після застосування рекомендованої схеми лікування із седативним компонентом значно збільшилась питома вага пацієнтів, що оцінювали вплив захворювання на якість свого життя як «незначний» та зменшилась частка тих, хто визнав вплив «суттєвим» або таким, що приносить «значне погіршення». Також, питома вага пацієнтів з тривожністю в групі дослідження зменшилась вдвічі, а частка хворих з інсомнією на 41,0 %; натомість, у групі контролю хворих з тривожністю поменшало на 21,1 %, а кількість пацієнтів, що страждали на безсоння, знизилася лише на 14,4 %. Інтеграція седативного комбінованого препарату магнію, мелатоніну та вітаміну В6 у схему комплексної терапії ПС АКД та АД призвела до більш значущого покращення якості життя дерматологічних хворих за рахунок зменшення проявів депресії, тривожності та безсоння, про що свідчать наведені у попередньому розділі клінічні випадки.

Як відомо, хронічний стрес значно погіршує якість життя, зокрема, і дерматологічних пацієнтів, а наявність хронічного стресового стану у воєнний час є цілком очевидною. Більше того, наявність хронічного дерматологічного захворювання також має певні неврологічні патерни.

Отже, запропонована нами інтегральна анкета-опитувальник «QLI-OS-AD/ACD-2024» дозволяє виявити ступінь впливу на основні компоненти якості життя самим пацієнтом і, зокрема, зосередити увагу практикуючого лікаря також на неврологічній складовій, що в окремих випадках може потребувати консультації невролога та призначення відповідного лікування.

Враховуючи зручність та простоту анкети-опитувальника «QLI-OS-AD/ACD-2024», та результати проведеного нами дослідження з використанням седативної терапії, її можна розглядати у якості одного з інструментів для клінічного моніторингу стану хворих на ПС АКД та АД, що дозволяє швидко і без зайвих витрат оцінити якість життя пацієнтів.

До четвертого етапу було включено 44 пацієнти (18 жінок та 26 чоловіків віком від 32 до 60 років) з ПС АД та АКД з набраної групи хворих, у яких був

діагностований метаболічний синдром та стан переддіабету. Адже у окремих роботах інших авторів нещодавно було виявлено, що АД пов'язаний з ризиком розвитку цукрового діабету та переддіабету протягом життя і, навпаки – цукровий діабет 2 типу може збільшувати ризик розвитку або загострення АД [17, 126, 127]. Результати досліджень та сучасних мета-аналізів свідчать, що АД позитивно корелює з різними компонентами метаболічного синдрому, включаючи центральне ожиріння та гіпертригліцеридемію, особливо у жінок. Всім пацієнтам була проведена корекція харчових звичок та дані рекомендації щодо збільшення щоденної фізичної активності протягом 3 місяців. Перед початком лікування, через місяць та через 3 місяці пацієнтам проводили скринінг ліпідного профілю, рівня глюкози натщесерце та глікованого гемоглобіну.

Оцінка розповсюдженості уражень шкіри за індексом EASI показала, що до початку лікування у 8 (18,2 %) хворих явних клінічних проявів захворювання не було, ураження легкого ступеню були у 11 (25,0 %) пацієнтів, середнього – у 17 (38,6 %) пацієнтів, а питома вага хворих з тяжкими і розповсюдженими ураженнями складала 8 (18,2 %). Через 1 місяць не було явних клінічних проявів захворювання загалом у 14 (31,9 %) хворих, ураження легкого ступеню були у 17 (38,6 %) пацієнтів, середнього – у 8 (18,2 %) пацієнтів, розповсюджену хворобу мали 4 (9,1 %) хворих, дуже розповсюджену – 1 (2,3 %) пацієнт. Наприкінці періоду моніторингу у 20 (45,5 %) хворих явних клінічних проявів захворювання не було, у 16 (36,3 %) пацієнтів спостерігалось захворювання легкого ступеню, у 6 (13,6 %) пацієнтів – середнього, а питома вага хворих з тяжкими і розповсюдженими ураженнями складала 2 (4,6 %). Результати проведеного нами дослідження також показали, що у обраної когорти хворих з ПС АД та АКД, які мали надмірну масу тіла, на вихідному рівні показники глікемії свідчили про стан переддіабету, і такі хворі потребували корекції харчових звичок та рекомендацій щодо збільшення щоденної фізичної активності. Після

призначення відповідної дієти та дозованих помірних фізичних навантажень у хворих визначалася тенденція до зниження показників глюкози крові (з  $(6,8 \pm 0,18)$  ммоль/л до  $(5,2 \pm 0,11)$  ммоль/л) та глікованого гемоглобіну (з  $(6,4 \pm 0,22)$  ммоль/л до  $(5,1 \pm 0,16)$  ммоль/л) з 1 до 3 місяця спостереження, а також нормалізувалися показники ліпідограми: зменшувалася концентрація загального холестеролу, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, натомість показники ліпопротеїнів високої щільності продемонстрували тенденцію до зростання.

Беручи до уваги наведені літературні дані та результати власних досліджень, можна зробити обґрунтований висновок, що порушення ліпідного та вуглеводного обміну у значною мірою супроводжують хронічні алергічні захворювання шкіри. Наприклад, серед когорти з 79 хворих з ПС АД та АКД, було виявлено 44 (55,7 %) тих, хто мав зайву вагу та стан предіабету, і які стали предметом цього дослідження [188].

Адже нормалізація ліпідного та вуглеводного обміну створює умови для зменшення інтенсивності хронічного запалення за одночасного зниження активності хронічних форм кисню, які відіграють одну з ключових ролей у порушенні шкірного бар'єру та рецидивах хронічних захворювань шкіри.

До п'ятого етапу було включено 30 пацієнтів (19 жінок та 11 чоловіків віком від 19 до 49 років), з ПС АД та АКД з набраної групи хворих, у яких був діагностований синдром хронічної втоми. Пацієнтам групи дослідження, окрім місцевої терапії кремом мометазону фууроату 2 рази на добу на уражені ділянки шкіри), та використання емолієнтів, був рекомендований прийом ресвератролу, вітаміну D, пробіотичного комплексу. Пацієнтам референтної групи ( $n = 30$ ), окрім базової терапії, був рекомендований ресвератрол та вітамін D без призначення пробіотичного комплексу. До початку лікування, через місяць та через 3 місяці хворі складали імунограму та їм проводився моніторинг клінічної симптоматики СХВ.

Внаслідок застосування запропонованого терапевтичного маршруту для хворих на ПС АД та АКД, що мали СХВ у групі дослідження, через 3 місяці після початку лікування спостерігався більш виражений регрес основних клінічних проявів хронічної втоми, які пов'язані з вторинним імунодефіцитним станом у таких пацієнтів: субфебрильної температури, фарингіту та лімфаденопатії. Якщо у групі дослідження субфебрильна температура залишалась у 2 (6,6 %) хворих, фарингіт у 4 (13,3 %) пацієнтів, а лімфаденопатія – у 5 (16,6 %), то у групі контролю температура та фарингіт лишалися у 7 (23,3 %), а лімфаденопатія у 11 (36,6 %) пацієнтів. Тобто, питома вага хворих з імуносупресивними симптомами СХВ у групі дослідження була більш, ніж вдвічі, або більш, ніж втричі меншою, ніж у групі контролю, і така різниця є статистично значущою,  $p < 0,05$ .

До ключових відмінностей імунологічних показників досліджуваної групи, у порівнянні з контролем, можна обгрунтовано віднести, перш за все, виражене зростання CD4+ та CD8+ на третій місяць, а також суттєве підвищення концентрації імуноглобулінів, що свідчить про комплексний позитивний вплив обраної стратегії лікування як на клітинну, так і на гуморальну ланки імунного захисту пацієнтів.

Застосування пробіотичного засобу, який містить комплекс корисних штамів *Bacillus*, у якості додаткового засобу в лікуванні пацієнтів з ПС АД та АКД, що супроводжується СХВ, у порівнянні з групою контролю, призвело до більш повноцінного відновлення клітинної і гуморальної ланок імунітету. Також, у групі пацієнтів, в якій до схеми терапії у якості імунокомпетентного засобу був доданий пробіотичний комплекс, у порівнянні з референтною групою, спостерігалася більш виражена динаміка регресу клінічної симптоматики СХВ, зокрема, симптомокомплексу, пов'язаного з імунодефіцитним станом.

Аналіз результатів вивчення рівня експресії IgE у хворих на ПС АД та АКД, які мали СХВ, дозволяє говорити про слабко виражену тенденцію до

зниження цього показника як у групі дослідження, так і в групі контролю. Крім того, під час оцінки панелі запальних інтерлейкінів встановлено, що у групі дослідження через 3 місяці після призначення лікування відбулося значуще зниження експресії IL-4 до  $(7,7 \pm 0,6)$  пг/мл, різниця статистично достовірна з показниками до лікування та у порівнянні з групою контролю,  $p < 0,05$ .

Такі результати дозволяють зробити обґрунтований висновок, що обрана стратегія менеджменту пацієнтів з ПС АД та АКД, що мають СХВ, може виявитись ефективною для виконання двох важливих клінічних завдань – відновлення імунного захисту та усунення проявів системного запального процесу. Враховуючи результати даної роботи, можна рекомендувати інтеграцію пробіотичного компоненту у схему комплексної терапії ПС АД та АКД, що супроводжується хронічною втомою.

Таким чином, отримані результати дисертаційного дослідження дозволяють зробити висновок, що ПС АД та АКД може бути розповсюдженим клінічним сценарієм у клінічній практиці лікарів-дерматовенерологів та алергологів, і вимагає комплексного зваженого підходу до діагностики та лікування.

Подальше накопичення даних про ПС АКД та АД дозволило б у найближчому майбутньому створити підґрунтя для оптимізації діагностичних та лікувальних алгоритмів з метою впровадження персоніфікованих підходів до менеджменту АД і АКД у кожного конкретного хворого.

Отримані дані свідчать на користь того, що застосування діагностичної анкети «QLI-OS-AD/ACD-2024» може надати можливість практикуючому лікарю швидко і без зайвих витрат оцінити ступінь впливу наявності перехресного синдрому АД та АКД на якість життя пацієнтів і, зокрема, на її неврологічну складову. Призначення седативного препарату хворим на ПС АД та АКД може дозволити успішно впоратись з тривожністю та порушеннями сну. Оцінка якості життя хворих з використанням анкети «QLI-OS-AD/ACD-

2024» показала, що у групі дослідження питома вага пацієнтів з тривожністю в групі дослідження зменшилась вдвічі, а частка хворих з інсомнією на 41,0 %.

Одним з головних підсумків проведеного дослідження є розробка лікувального алгоритму ПС АД та АКД, який передбачає реалізацію персоналізованого підходу у менеджменті даної категорії хворих.



**Рис.5.1** Персоналізований лікувальний алгоритм менеджменту хворих на ПС АД та АКД

Таким чином, в процесі виконання дисертаційного дослідження були розроблені три практичні інструменти, спрямовані на удосконалення діагностики і лікування перехресного синдрому АД та АКД:

- 1) алгоритм діагностичного пошуку ПС АД та АКД;
- 2) анкета-опитувальник «QLI-OS-AD/ACD-2024», що дозволяє швидко і без зайвих витрат оцінити ступінь впливу ПС АД та АКД на якість життя пацієнтів і, зокрема, на її неврологічну складову;
- 3) персоналізований лікувальний алгоритм менеджменту хворих на ПС АД та АКД.

Розроблені клінічні підходи дозволять практикуючим дерматовенерологам, алергологам та сімейним лікарям підвищити ефективність лікування хворих на ПС АД та АКД. І, головне, варто усвідомити, що, якщо ці захворювання утворили коморбідний патерн, в арсеналі дерматолога є сучасні інформативні діагностичні інструменти, які дозволяють адекватно оцінити особливості клінічних проявів та обрати правильну стратегію лікування.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі даних клінічних, алергологічних, імунологічних, математичних методів дослідження наведено нове рішення актуального завдання сучасної дерматології та алергології – удосконалення діагностики та лікування перехресного синдрому АД та АКД з урахуванням проведення специфічної алергодіагностики, імунотерапії, та наявності коморбідних станів (неврологічних розладів, метаболічних порушень та синдрому хронічної втоми, що супроводжується імуносупресією).

1. Перехресний синдром АД та АКД частіше розвивається у пацієнтів, які проживають у містах, зокрема, у вікових групах 25-50 років, а також у жінок. Частка пацієнтів досліджуваної групи, які проживали в міських умовах, становила 85,4 %. У досліджуваній групі переважали жінки, частка яких становила 60,4 %; більшість із них були особами працездатного віку. Середній вік пацієнтів у досліджуваній групі становив  $(41,2 \pm 1,3)$  роки.

2. Пацієнти з перехресним синдромом АД та АКД в українській популяції частіше сенсibilізовані до аероалергенів *D. pteronyssinus* і *D. farinae* – 50 % випадків, до *Ambrósia* – 29,2 % спостережень, до *Alternaria alternata* – 16,7 % випадків. Найбільша питома вага позитивних реакцій серед контактних алергенів припадає на нікель (16 %), текстильні барвники (16 %), кобальт (15 %), фенілендіамін (10 %) та формальдегід (8 %). По 5 % позитивних тестів розподілили між собою дихромат калію, метилдибромоглутаронітрил та метилізотіазолінон. Слід зазначити, серед тих гаптенів, на які спостерігалася найбільш виражена позитивна реакція, превалювали нікель (47 %) та формальдегід (16 %). Переважна більшість (66,7 %) пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД мають гіперчутливість до двох і більше хімічних речовин.

3. Розвиток перехресного синдрому АД та АКД негативно впливає на якість життя пацієнтів. Інтегральна анкета-опитувальник «QLI-OS-AD/ACD-

2024» надає можливість практикуючому лікарю швидко і без зайвих витрат оцінити ступінь впливу наявності ПС АД та АКД на якість життя пацієнтів і, зокрема, зосередити увагу лікаря на її неврологічній складовій.

4. Алерген-специфічна імунотерапія кліщовими алергенами є ефективною у пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД, що підтверджується зниженням індексу SCORAD на 12 балів і більше у 30 з 36 пацієнтів, що суттєво різнилося ( $\chi^2 = 5,71$ ,  $p < 0,05$ ) від групи плацебо, де зниження цього індексу відбувається у 19 з 35 пацієнтів. Частка пацієнтів, у яких виникає загострення АКД, при проведенні АСИТ є значно ( $p < 0,05$ ) меншою: 13 (36 %) осіб проти 23 (34 %) обстежених у групі плацебо.

5. Після застосування схеми лікування із седативним компонентом у хворих на ПС АД та АКД та з неврологічними розладами, питома вага пацієнтів з тривожністю в групі дослідження зменшилась вдвічі, а частка хворих з інсомнією на 41,0 %; натомість, у групі контролю хворих з тривожністю поменшало на 21,1 %, а кількість пацієнтів, що страждали на безсоння, знизилася лише на 14,4 %.

Також результати проведеного нами дослідження показали, що у обраної когорти хворих з ПС АД та АКД, які мали надмірну масу тіла та стан переддіабету, після призначення відповідної дієти та дозованих помірних фізичних навантажень визначалася тенденція до зниження показників глюкози крові (з  $6,8 \pm 0,18$ ) ммоль/л до  $5,2 \pm 0,11$ ) ммоль/л) та глікованого гемоглобіну (з  $6,4 \pm 0,22$ ) ммоль/л до  $5,1 \pm 0,16$ ) ммоль/л) з 1 до 3 місяця спостереження, а також нормалізувалися показники ліпідограми: зменшувалася концентрація загального холестеролу, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, натомість показники ліпопротеїнів високої щільності продемонстрували тенденцію до зростання.

Внаслідок застосування запропонованого терапевтичного маршруту для хворих на ПС АД та АКД, що мали СХВ, у групі дослідження, через 3 місяці після початку лікування спостерігався більш виражений регрес основних

клінічних проявів хронічної втоми. Питома вага хворих з імуносупресивними симптомами СХВ у групі дослідження після лікування була більш, ніж вдвічі, або більш ніж втричі меншою, ніж у групі контролю, і така різниця є статистично значущою,  $p < 0,05$ . Крім того, під час оцінки панелі запальних інтерлейкінів встановлено, що у групі дослідження через 3 місяці після призначення лікування відбулося значуще зниження експресії IL-4 до  $(7,7 \pm 0,6)$  пг/мл, різниця статистично достовірна з показниками до лікування та у порівнянні з групою контролю,  $p < 0,05$ .

6. Розроблений алгоритм персоніфікованого лікування пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД з урахуванням найбільш розповсюджених коморбідних станів: неврологічних розладів, метаболічного синдрому, переддіабету, а також синдрому хронічної втоми, що супроводжується імуносупресією, надає можливість покращити якість життя пацієнтів.

З метою покращення діагностики та лікування пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД доцільно застосовувати алгоритм персоніфікованого ведення відповідної категорії пацієнтів з урахуванням коморбідних станів.

Запропонований терапевтичний маршрут є обґрунтованим та ефективним, тому що заснований на аналізі сучасних наукових і клінічних даних, а також реалізує власні напрацювання за напрямом удосконалення діагностики та лікування хворих на ПС АД та АКД. Наведені в роботі діагностичний і лікувальний алгоритми можуть бути впроваджені у повсякденну клінічну практику лікарів-дерматовенерологів, алергологів та лікарів загальної практики – сімейної медицини.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Отримані дані поширюють існуючі знання про перехресний синдром АД та АКД, націлюють лікарів на цей контингент хворих, підкреслюють необхідність проведення специфічної алергодіагностики та імунотерапії.

На основі даних клінічного та алергологічного обстеження доведено негативний вплив АКД на перебіг та ефективність лікування АД, а також показано, що наявність перехресного синдрому значно погіршує якість життя пацієнтів, що підтверджує необхідність розробки діагностичного алгоритму у разі підозри на розвиток перехресного синдрому АД та АКД.

Враховуючи відсутність визначених критеріїв оцінки якості життя саме при перехресному синдромі АД та АКД розроблена та вперше апробована інтегральна анкета-опитувальник «QLI-OS-AD/ACD-2024», яка надасть можливість практикуючому лікарю швидко і без зайвих витрат оцінити ступінь впливу наявності перехресного синдрому на якість життя пацієнтів.

Доведено, що під час ведення хворих на перехресний синдром АД та АКД слід враховувати вплив на його клінічний перебіг найбільш розповсюджених коморбідних станів: неврологічних розладів, метаболічного синдрому та переддіабету, а також синдрому хронічної втоми, що супроводжується імуносупресією.

Розроблено оригінальний алгоритм для покращення діагностики та підвищення ефективності лікування пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД та наявністю коморбідних станів.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Практичним лікарям слід брати до уваги, що від 40 до 50 % пацієнтів з АД мають АКД. Важкий перебіг АД, часті рецидиви, скорочення термінів ремісії, нетипова локалізація шкірних висипань диктують необхідність діагностичного пошуку перехресного синдрому АД та АКД.

2. Під час проведення діагностичного пошуку доцільно враховувати той факт, що перехресний синдром АД та АКД частіше розвивається у пацієнтів, які проживають у містах та які працюють, частіше віком 25 – 50 років; частіше у жінок.

3. В українській популяції розвиток АКД на тлі АД частіше пов'язаний з сенсibilізацією до *Cobalt chloride, Nickel, Methylisothiazolinone, Textile dye mix, Formaldehyde*, що слід враховувати під час проведення специфічної алергодіагностики.

4. Враховуючи зручність та простоту анкети-опитувальника «QLI-OS-AD/ACD-2024», можна розглядати її як базовий інструмент для клінічного моніторингу стану хворих на перехресний синдром АД та АКД, що дозволить швидко і без зайвих витрат оцінити якість життя пацієнтів.

5. Під час ведення пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД доцільно враховувати вплив на клінічний перебіг захворювання найбільш розповсюджених коморбідних станів: неврологічних розладів, метаболічного синдрому, переддіабету, а також синдрому хронічної втоми, що супроводжується імуносупресією.

6. З метою удосконалення діагностики і лікування осіб з перехресним синдромом АД та АКД доцільно використовувати розроблений нами персоналізований алгоритм ведення пацієнтів.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Silverberg JI, Smith Begolka W, Chiesa Fuxench ZC, Gruben D, Myers DE. Burden of Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis in Adults in the United States: Results from the National Health and Wellness Survey. *Dermatitis*. 2026 Feb 17;17103568261415607. doi: 10.1177/17103568261415607.
2. Eicher L, Knop M, Aszodi N, Senner S, French LE, Wollenberg A. A systematic review of factors influencing treatment adherence in chronic inflammatory skin disease—strategies for optimizing treatment outcome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(12):2253–2263. doi: 10.1111/jdv.15913.
3. Л.Д. Калюжна, А.В. Петренко. Обґрунтування антибактеріальної терапії атопічного дерматиту. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019; 3 (74): 83 - 87. <https://doi.org/10.30978/UJDVK2019-3-83>.
4. Ziefreund S, Wecker H, Mittag S, Weis J, Tizek L, Verkhoturova V, Legat FJ, Weger W, Großschädl K, Cerpes U, Sadoghi B, Riegler M, Balato A, Di Brizzi EV, Buononato D, Babino G, Calzavara-Pinton P, Rossi MT, Rovaris S, Dimech A, Boffa MJ, Chernyshov P, Svyatenko T, Kolodzinska L, Sikora M, Torres T, Manolache L, Scala E, Biedermann T, Zink A. Happiness across the borders-A cross-sectional study among patients with psoriasis and atopic dermatitis in Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025 Mar;39(3):529-542. doi: 10.1111/jdv.20288.
5. Bieber T, Cork M, Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy. *Allergy*. 2012;67(8):969–975. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02845.x.
6. Kantor J. This Month in JAAD International: June 2025-Atopic dermatitis, puberty, and the benefits of nationwide cohort studies. *J Am Acad Dermatol*. 2025 Jun;92(6):1231. doi: 10.1016/j.jaad.2025.03.077.
7. Blauvelt A, Thyssen JP, Guttman-Yassky E, Bieber T, Serra-Baldrich E, Simpson E, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic

dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol*. 2023;188(6):740–748. doi: 10.1093/bjd/ljad022.

8. Moon S, Stasikowska-Kanicka O, Wągrowaska-Danilewicz M, Hawro M, Metz M, Maurer M, et al. Clinically uninvolved but not healthy-the skin of patients with atopic dermatitis is primed for itch and inflammation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023; 38(6):1089-1100. doi: 10.1111/jdv.19694.

9. Stefanovic N, Irvine AD. Future directions in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2026 May;94(5S):S43-S48. doi: 10.1016/j.jaad.2026.01.077.

10. Smith JS, Rajagopal S, Atwater AR. Chemokine Signaling in Allergic Contact Dermatitis: Toward Targeted Therapies. *Dermatitis*. 2018 Jul/Aug;29(4):179-186. doi: 10.1097/DER.0000000000000391. PMID: 29939854; PMCID: PMC6689816.

11. Martin SF, Rustemeyer T, Thyssen JP. Recent advances in understanding and managing contact dermatitis. *F1000Res*. 2018 Jun 20;7:F1000 Faculty Rev-810. doi: 10.12688/f1000research.13499.1.

12. Chernyshov PV, Vozianova SV, Chubar OV. Quality of Life of Infants, Toddlers and Preschoolers with Seborrheic, Allergic Contact and Atopic Dermatitis Before and During COVID-19 Pandemic. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Dec;11(6):2017-2026. doi: 10.1007/s13555-021-00617-6.

13. Dietz JB, Menné T, Meyer HW, Viskum S, Flyvholm MA, Ahrensboell-Friis U, John SM, Johansen JD. Impact of atopic dermatitis on occupational contact dermatitis among young people: A retrospective cohort study. *Contact Dermatitis*. 2024 Feb;90(2):143-152. doi: 10.1111/cod.14426.

14. Funch, A. B., Geisler, C., & Bonefeld, C. M. (2025). Allergic Contact Dermatitis: Immunopathology and Potential Therapeutic Strategies. *Journal of Clinical Medicine*, 14(20), 7175. <https://doi.org/10.3390/jcm14207175>

15. Burli A, Vashi NA, Li BS, Maibach HI. Allergic Contact Dermatitis and Patch Testing in Skin of Color Patients. *Dermatitis*. 2023 Mar-Apr;34(2):85-89. doi: 10.1089/derm.2022.29011.abu.

16. Isufi D, Karimian K, Jensen MB, Larsen CK, Søgaaard R, Johansen JD, Schwensen JFB. Prevalence of Contact Allergy to Isothiazolinones in Dermatitis Patients From 2000 to 2025: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Contact Dermatitis*. 2026 Jun;94(6):577-591. doi: 10.1111/cod.70124
17. Litus, O. et al. Efficacy of house dust mite immunotherapy in patients with atopic and contact dermatitis overlap syndrome. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*.2022;129 (5), S7 - S8. DOI:10.1016/j.anai.2022.08.530.
18. Pavón-Romero, G. F., Parra-Vargas, M. I., Ramírez-Jiménez, F., Melgoza-Ruiz, E., Serrano-Pérez, N. H., & Teran, L. M. (2022). Allergen Immunotherapy: Current and Future Trends. *Cells*, 11(2), 212. <https://doi.org/10.3390/cells11020212>.
19. Rønstad ATM, Halling-Overgaard A-S, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):448–56. e30. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.017
20. McConnell I, Davis JM, Mishra SK. Comorbid Depression in Atopic Dermatitis-The Itch-to-Brain Circuitry Theory. *JAMA Psychiatry*. 2026 May 1;83(5):435-436. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2026.0029.
21. Egeberg A, Andersen YM, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. *Allergy*. 2017;72(5):783–791. doi: 10.1111/all.13085.
22. Berna-Rico E, Pérez-García B. et al. Moderate-to-severe atopic dermatitis and systemic corticosteroids are associated with insulin resistance and metabolic syndrome. *JAAD Int*. 2025 Oct 25;24:177-180. doi: 10.1016/j.jdin.2025.09.021.
23. Horimukai K, Kinoshita M, Takahata N. Severe Atopic Dermatitis With Increasing Daytime Sleepiness Following Nemolizumab Administration: A Case Report. *Cureus*. 2025 Jan 29;17(1):e78214. doi: 10.7759/cureus.78214.

24. Yang, Tse-Yen et al. Increased Risk of Chronic Fatigue Syndrome Following Atopy: A Population-Based Study. *Medicine*. 2015;94(29):p e1211. | DOI: 10.1097/MD.0000000000001211.
25. Bakker D.S., de Graaf M., Nierkens S., et al. Unraveling heterogeneity in pediatric atopic dermatitis: identification of serum biomarker based patient clusters. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):125-134. doi: 10.1016/j.jaci.2021.06.029.
26. Yüksel, Y.T., Nørreslet, L.B. & Thyssen, J.P. Allergic Contact Dermatitis in Patients with Atopic Dermatitis. *Curr Derm Rep* 10, 67–76 (2021). <https://doi.org/10.1007/s13671-021-00335-4>
27. Ong PY. Atopic dermatitis: Is innate or adaptive immunity in control? A clinical perspective. *Front. Immunol.* 2022; 13:943640. doi:10.3389/fimmu.2022.943640.
28. Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, Kim SJ, de Guzman Strong C, Xu H, Peng X, Estrada YD, Nakajima S, Honda T, Shin JU, Lee H, Krueger JG, Lee KH, Kabashima K, Guttman-Yassky E. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Nov;136(5):1254-64. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.015.
29. Maintz L, Welchowski T et al. Machine Learning-Based Deep Phenotyping of Atopic Dermatitis: Severity-Associated Factors in Adolescent and Adult Patients. *JAMA Dermatol*. 2021 Dec 1;157(12):1414-1424. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3668.
30. Roduit C, Frei R, Depner M et al. Phenotypes of Atopic Dermatitis Depending on the Timing of Onset and Progression in Childhood. *JAMA Pediatr*. 2017 Jul 1;171(7):655-662. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0556.
31. Brites GS, Ferreira I, Sebastião AI, Silva A, Carrascal M, Neves BM, Cruz MT. Allergic contact dermatitis: From pathophysiology to development of new preventive strategies. *Pharmacol Res*. 2020 Dec; 162:105282. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105282.

32. Liu AW, Gillis JE, Sumpter TL, Kaplan DH. Neuroimmune interactions in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 May;151(5):1169-1177. doi: 10.1016/j.jaci.2023.03.013.
33. Martin SF, Esser PR. Innate Immune Mechanisms in Contact Dermatitis. *Handb Exp Pharmacol.* 2022; 268:297-310. doi: 10.1007/164\_2021\_482.
34. Kiecka A, Macura B, Szczepanik M. Modulation of allergic contact dermatitis via gut microbiota modified by diet, vitamins, probiotics, prebiotics, and antibiotics. *Pharmacol Rep.* 2023 Apr;75(2):236-248. doi: 10.1007/s43440-023-00454-8.
35. Teo Y, McFadden JP, White IR, Lynch M, Banerjee P. Allergic contact dermatitis in atopic individuals: Results of a 30-year retrospective study. *Contact Dermatitis.* 2019 Dec;81(6):409-416. doi: 10.1111/cod.13363.
36. Trimeche K, Lahouel I, Belhadjali H, Mohamed M, Zili J. Contact sensitization in pediatric population with atopic dermatitis: a retrospective study of 80 patients. *Dermatitis* 2022;33:S114–8. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000000>
37. Al-Muhsen, S., Letuve, S., Vazquez-Tello, A. et al. Th17 cytokines induce pro-fibrotic cytokines release from human eosinophils. *Respir Res.* 2013;14, 34. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-34>.
38. Belgrave DC, Granell R, Simpson A, Guiver J, Bishop C, Buchan I, Henderson AJ, Custovic A. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med.* 2014 Oct 21;11(10):e1001748. doi: 10.1371/journal.pmed.1001748.
39. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Jan;124(1):36-43. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.008.
40. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, Schmid-Grendelmeier P. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Apr;139(4S):S58-S64. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.008.

41. Wen HC, Czarnowicki T, Noda S, Malik K, Pavel AB, Nakajima S, Honda T, Shin JU, Lee H, Chou M, Estrada Y, Zheng X, Xu H, Krueger JG, Lee KH, Kabashima K, Guttman-Yassky E. Serum from Asian patients with atopic dermatitis is characterized by TH2/TH22 activation, which is highly correlated with nonlesional skin measures. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jul;142(1):324-328.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.047.
42. Ota M, Sasaki T, Ebihara T, Yokosawa E, Murakami Y, Matsunaka H, Chinuki Y, Amagai M, Morita E. Filaggrin-gene mutation has minimal effect on the disease severity in the lesions of atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2021 Nov;48(11):1688-1699. doi: 10.1111/1346-8138.16087.
43. Kurebayashi, A. K., Phan, K., Abdoh, A., Andreo-Filho, N., Lopes, P. S., Mohammed, Y., & Leite-Silva, V. R. Strategic Approaches in Formulation Development for Atopic Dermatitis. *Cosmetics.* 2024; 11(4), 113. <https://doi.org/10.3390/cosmetics1104011>
44. Bonamonte, D., De Marco, A., Ciccarese, G., Romita, P., Giancaspro, G., Ambrogio, F., & Foti, C. Contact Allergy in Atopic Dermatitis and Psoriasis: A Retrospective Study. *Diagnostics.* 2025, 15(6), 766. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15060766>.
45. Ferrucci SM, Tavecchio S, Marzano AV, Buffon S. Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023 May;13(5):1071-1081. doi: 10.1007/s13555-023-00920-4.
46. Gatmaitan JG, Lee JH. Challenges and Future Trends in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2023 Jul 12;24(14):11380. doi: 10.3390/ijms241411380.
47. Mesjasz, A., Kołkowski, K., Wollenberg, A., & Trzeciak, M. How to Understand Personalized Medicine in Atopic Dermatitis Nowadays? *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(8), 7557. <https://doi.org/10.3390/ijms24087557>.

48. Ali F, Vyas J, Finlay AY. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol.* 2020 Jun 9;100(12):adv00161. doi: 10.2340/00015555-3511.
49. Sidbury R, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, Drucker AM, Eichenfield LF, Frazer-Green L, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverberg JI, Singh AM, Wu PA, Davis DMR. Guidelines of care for the primary prevention of atopic dermatitis and awareness of comorbid conditions in pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2026 Apr 7:S0190-9622(26)00344-0. doi: 10.1016/j.jaad.2026.02.114.
50. Guo BC, Wu KH, Chen CY, Lin WY, Chang YJ, Lin MJ, Wu HP. Advancements in Allergen Immunotherapy for the Treatment of Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 21;25(2):1316. doi: 10.3390/ijms25021316.
51. Brys AK, Rodriguez-Homs LG, Suwanpradid J, Atwater AR, MacLeod AS. Shifting Paradigms in Allergic Contact Dermatitis: The Role of Innate Immunity. *J Invest Dermatol.* 2020 Jan;140(1):21-28. doi: 10.1016/j.jid.2019.03.1133.
52. Milam EC, Jacob SE, Cohen DE. Contact Dermatitis in the Patient with Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Jan;7(1):18-26. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.003.
53. Aquino M, Fonacier L. The role of contact dermatitis in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014 Jul-Aug;2(4):382-7. doi: 10.1016/j.jaip.2014.05.004.
54. Lee YM, Kang SM, Chung JH. The role of TRPV1 channel in aged human skin. *J Dermatol Sci.* 2012 Feb;65(2):81-5. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.11.003.
55. Aitella E, De Martinis M, Romano C, Azzellino G, Ginaldi L. Neurogenic Inflammation in Allergic Contact Dermatitis. *Biomedicines.* 2025; 13(3):656. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13030656>.
56. Cetinkaya A, Kilinc E, Camsari C, Ogun MN. Effects of estrogen and progesterone on the neurogenic inflammatory neuropeptides: implications for gender

differences in migraine. *Exp Brain Res.* 2020 Nov;238(11):2625-2639. doi: 10.1007/s00221-020-05923-7.

57. Sargen M, Sasaki A, Maskey AR, Li XM. Biomarkers to aid in diagnosis of allergic contact dermatitis. *Front Allergy.* 2025 Feb 26; 6:1564588. doi: 10.3389/falgy.2025.1564588.

58. Leonard A, Guttman-Yassky E. The Unique Molecular Signatures of Contact Dermatitis and Implications for Treatment. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Feb;56(1):1-8. doi: 10.1007/s12016-018-8685-0.

59. Correa da Rosa J, Malajian D, Shemer A, Rozenblit M, Dhingra N, Czarnowicki T, Khattri S, Ungar B, Finney R, Xu H, Zheng X, Estrada YD, Peng X, Suárez-Fariñas M, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Patients with atopic dermatitis have attenuated and distinct contact hypersensitivity responses to common allergens in skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Mar;135(3):712-20. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.017.

60. Pramanik A, Sahoo S, Panda M, Jena AK. Allergic contact dermatitis in children with atopic cheilitis and eyelid dermatitis – A case series. *Indian J Skin Allergy.* 2025;4:81-4. doi: 10.25259/IJSA\_49\_2024

61. Caroppo F, Zambello A, Biolo G, Cassalia F, Ventura L, Belloni Fortina A. Contact Sensitization in Adults With Atopic Dermatitis: A 21-Year Single-Center Tertiary Experience. *Contact Dermatitis.* 2026 May;94(5):465-474. doi: 10.1111/cod.70086.

62. Kotewicz, M., Mazgaj, J., Jaworek, A. K., & Szepietowski, J. C. Cutaneous Pain in Atopic Dermatitis: Mental Health Burden. *Journal of Clinical Medicine.* 2026; 15(8), 2938. <https://doi.org/10.3390/jcm15082938>.

63. Sandoval A, Jung Y, Kim I, Sadigh N, Kwon J, Demirdag YY, Naderi AG, Jean T. Evaluation of atopic diseases in patients with allergic contact dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2024 Jul 1;45(4):262-267. doi: 10.2500/aap.2024.45.240019.

64. Siegfried EC, Hebert AA. Diagnosis of Atopic Dermatitis: Mimics, Overlaps, and Complications. *J Clin Med*. 2015 May 6;4(5):884-917. doi: 10.3390/jcm4050884.
65. Arora P, Brumley C, Hylwa S. Clinical relevance of doubtful reactions in patch testing: A single-centre retrospective study. *Contact Dermatitis*. 2024 Feb 21. doi: 10.1111/cod.14526.
66. Łacwik, J., Kraik, K., Laska, J., Tota, M., Sędek, Ł., & Gomułka, K. IL-31/33 Axis in Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(20), 10162. <https://doi.org/10.3390/ijms262010162>
67. Tramontana M, Hansel K, Bianchi L, Sensini C, Malatesta N, Stingeni L. Advancing the understanding of allergic contact dermatitis: from pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2023 May 22; 10:1184289. doi: 10.3389/fmed.2023.1184289.
68. Schütte MG, Tamminga SJ, de Groene GJ, Kezic S, van der Molen HF. Work-related and personal risk factors for occupational contact dermatitis: A systematic review of the literature with meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2023 Mar;88(3):171-187. doi: 10.1111/cod.14253.
69. Johnson H, Novack DE, Adler BL, Yu J. Can Atopic Dermatitis and Allergic Contact Dermatitis Coexist? *Cutis*. 2022 Sep;110(3):139-142. doi: 10.12788/cutis.0599.
70. Owen JL, Vakharia PP, Silverberg JI. The Role and Diagnosis of Allergic Contact Dermatitis in Patients with Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Jun;19(3):293-302. doi: 10.1007/s40257-017-0340-7.
71. Napolitano M, Fabbrocini G, Patruno C. Allergic contact dermatitis in patients with atopic dermatitis: A retrospective study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Sep-Oct;7(7):2459-2461. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.045.
72. Navarro-Triviño, F. J., Prados-Carmona, Á., Ruiz-Villaverde, R., & Peralta-Ramírez, M. I. Impact of Perceived Stress, Locus of Control, and Self-

Efficacy on Allergic Contact Dermatitis. *Healthcare*. 2025;13(19), 2498. <https://doi.org/10.3390/healthcare13192498>.

73. Lauletta, G., Patruno, C., Brescia, C., Cosenza, A., D'Elia, C., Ventura, V., Martina, E., & Napolitano, M. Head and Neck Dermatitis in Atopic Dermatitis: A Narrative Review of Pathogenesis, Clinical Challenges, and Therapeutic Strategies. *Antibodies*. 2025; 14(4), 104. <https://doi.org/10.3390/antib14040104>.

74. Mallett JR, Lee CM. Exploring the link between atopic dermatitis and allergic contact dermatitis in patients with skin of color: a scoping review. *Int J Womens Dermatol*. 2026 Feb 11;12(1):e248. doi: 10.1097/JW9.0000000000000248.

75. Sasaki A, Sargen M, Maskey AR and Li X-M. Scratching the surface: biomarkers and neurobiomarkers for improved allergic contact dermatitis management. *Front. Allergy*. 2025; 6:1564528. doi: 10.3389/falgy.2025.1564528.

76. Ferrari, C., Somma, G., Giovinazzo, V., Iarossi, M., Treglia, M., Pallocci, M., Di Giampaolo, L., Magrini, A., & Coppeta, L. The Influence of Occupational Factors on Contact Dermatitis in Symptomatic Healthcare Workers: A Patch Test Study. *Diseases*. 2025; 13(3), 77. <https://doi.org/10.3390/diseases13030077>.

77. Williams HC. The Challenge of Defining Atopic Dermatitis Remission. *JAMA Dermatol*. 2026 Apr 15. doi: 10.1001/jamadermatol.2026.0658.

78. Alessandrello, C., Sanfilippo, S., Minciullo, P. L., & Gangemi, S. An Overview on Atopic Dermatitis, Oxidative Stress, and Psychological Stress: Possible Role of Nutraceuticals as an Additional Therapeutic Strategy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(9), 5020. <https://doi.org/10.3390/ijms25095020>.

79. Andersson AM, Sølberg J, Koch A, Skov L, Jakasa I, Kezic S, Thyssen JP. Assessment of biomarkers in pediatric atopic dermatitis by tape strips and skin biopsies. *Allergy*. 2022 May;77(5):1499-1509. doi: 10.1111/all.15153.

80. Sun YG, Zhao ZQ, Meng XL, Yin J, Liu XY, Chen ZF. Cellular basis of itch sensation. *Science*. 2009 Sep 18;325(5947):1531-4. doi: 10.1126/science.1174868.

81. Su Z, Aforki S, Goldsmith ZK et al. Translational characterization of a house dust mite-induced murine model of dermatitis. *Sci Rep.* 2026 Jan 10;16(1):1550. doi: 10.1038/s41598-025-24541-3.
82. Jurkiewicz, K., Jutel, M., & Smolinska, S. Update on HDM Allergy: Principal Changes over the Years. *International Journal of Molecular Sciences.* 2025; 26(12), 5660. <https://doi.org/10.3390/ijms26125660>.
83. Liu S, Cai ZL, Liu J, Que SY, Hu WZ, Chen L, Chen JJ, Ji K. The novel house dust mite allergen Der p 39 exacerbates atopic dermatitis-like inflammation in mice by inducing skin barrier dysfunction. *World Allergy Organ J.* 2025 Mar 13;18(3):101036. doi: 10.1016/j.waojou.2025.101036.
84. Serhan N, Basso L, Sibilano R, Petitfils C, Meixiong J, Bonnart C, Reber LL, Marichal T, Starkl P, Cenac N, Dong X, Tsai M, Galli SJ, Gaudenzio N. House dust mites activate nociceptor-mast cell clusters to drive type 2 skin inflammation. *Nat Immunol.* 2019 Nov;20(11):1435-1443. doi: 10.1038/s41590-019-0493-z.
85. You S, Zhou R, Ying J, Li S, Su X, Mu D. Allergen immunotherapy in patients with atopic dermatitis allergic to house dust mite: A systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl).* 2024 Sep 20;137(18):2245-2247. doi: 10.1097/CM9.00000000000003017.
86. Pfaar O, Richter H, et al. Atopic dermatitis occurrence and progression and allergen immunotherapy: A real-world, retrospective cohort study in Germany. *World Allergy Organ J.* 2025 Aug 5;18(8):101090. doi: 10.1016/j.waojou.2025.101090.
87. Yepes-Nuñez JJ, Guyatt GH, Gómez-Escobar LG et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 Jan;151(1):147-158. doi: 10.1016/j.jaci.2022.09.020.
88. Zhou J, Margiotta FM, Duca ED, Fiedler J, Cices A, Ungar B, Guttman-Yassky E. Comorbidities of atopic dermatitis: Emerging evidence and clinical

considerations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2026 Apr 19;S1081-1206(26)00162-6. doi: 10.1016/j.anai.2026.04.015.

89. Kwon MJ, An J, Yu JW, Kim JE, Bae Y, Park YL, Moon JY, Lee SH. Associations between metabolic syndrome and allergic diseases a nationwide study in Korea and literature review. *Sci Rep.* 2026 Mar 3;16(1):11889. doi: 10.1038/s41598-026-41559-3.

90. Szepietowska M, Krajewski PK, Pacan P, Wojas-Pelc A, Jaworek AK. The Psychiatric Comorbidities in Adolescents With Atopic Dermatitis: A Real-World Study of Propensity-Matched Cohorts. *Int J Dermatol.* 2026 Jan 27. doi: 10.1111/ijd.70301.

91. Selvi, F. R., Longhino, D., Lucca, G., Baglivo, I., Zavarella, M. A., Laface, C., Bruno, L., Gamberale, S., Fabbroni, L., Rizzi, A., Aruanno, A., Buonagura, R., Curci, M., Buonomo, A., Viola, M., Ianiro, G., Landi, F., Tosato, M., Gasbarrini, A., & Caruso, C. Investigation of Biomarkers in Allergic Patients with Long COVID. *Journal of Personalized Medicine.* 2026; 16(1), 31. <https://doi.org/10.3390/jpm16010031>.

92. Birkner T, Siegels D, Heinrich L et al. Itch, sleep loss, depressive symptoms, fatigue, and productivity loss in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Analyses of TREATgermany registry data. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023 Oct;21(10):1157-1168. doi: 10.1111/ddg.15159.

93. Matwiejuk M, Myśliwiec H, Mikłosz A, Chabowski A, Flisiak I. Common Skin Diseases and Metabolic Syndrome: A Proinflammatory Chemokine Perspective. *Metabolites.* 2026 Apr 10;16(4):253. doi: 10.3390/metabo16040253.

94. LeBovidge JS, Schneider LC. Depression and anxiety in patients with atopic dermatitis: Recognizing and addressing mental health burden. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2025 May;134(5):506-515. doi: 10.1016/j.anai.2025.02.017.

95. Solomon I, Ilie MA, Draghici C, Voiculescu VM, Căruntu C, Boda D, Zurac S. The impact of lifestyle factors on evolution of atopic dermatitis: An

alternative approach. *Exp Ther Med.* 2019; Feb;17(2):1078-1084. doi: 10.3892/etm.2018.6980.

96. Kishimoto S, Watanabe N et al. Efficacy of Integrated Online Mindfulness and Self-compassion Training for Adults With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2023 Jun 1;159(6):628-636. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.0975.

97. Zhang N, Chi H, Jin Q, Sun M, Zhao Y, Song P. Prevalence of sleep disorders in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* 2025 Apr 1;317(1):668. doi: 10.1007/s00403-025-04176-0.

98. Slodownik D, Rabah SM, Levi A, Moshe S, Lapidoth M, Ingber A, Mashiah J. The relationship between atopy and allergic contact dermatitis in Israeli patients. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022 Feb;39(1):159-163. doi: 10.5114/ada.2022.113606.

99. Jensen MB, Kursawe Larsen C, Hamann CR, Johansen JD, Quaade AS. Association Between Atopic Dermatitis and Contact Sensitization: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Contact Dermatitis.* 2026 Mar;94(3):201-225. doi: 10.1111/cod.70074.

100. Lawrence CN, Kohli H, Brar K. Epithelial Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis, Allergic Contact Dermatitis, and Chronic Spontaneous Urticaria and its Therapeutic Implications. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2026 Apr 28;26(1):31. doi: 10.1007/s11882-026-01275-4.

101. Xerfan EMS, Tomimori J, Andersen ML, Tufik S, Facina AS. Sleep disturbance and atopic dermatitis: a bidirectional relationship? *Med Hypotheses.* 2020; 140:109637. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109637

102. Chang YS, Chiang BL. Sleep disorders and atopic dermatitis: a 2-way street? *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(4):1033-1040. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.005.

103. Sanchez-Perez J, Daud?n-Tello E, Mora AM, Lara SN. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life in spanish children and adults: the pseda study. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(1):44-52. 10.1016/j.ad.2012.03.008.
104. Tejos-Bravo M, Cid D, Espinoza F, Rojas-Thomas F, Torres G, Cossio ML, Borzutzky A, Calvo M. Altered Sensory and Stress Responses in Atopic Dermatitis: Effects of Acute Stress on Lesional and Non-Lesional Skin. *Exp Dermatol.* 2025 Mar;34(3): e70083.
105. Almutawa YM, AlGhareeb M, Bhattarai E, Aljalahma J. Investigation of the Impact of Atopic Dermatitis (AD) on Stress, Depression, Anxiety, and Suicidal Ideation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2024 Jun 28;16(6): e63376. doi: 10.7759/cureus.63376.
106. Miron JP, Couture M, Desbeaumes Jodoin V, Bousseau E, Mass-Leblanc C, Bolduc C, Blumberger DM, Datta A, Nitsche MA, Lesprance P. Contact dermatitis following an intensive transcranial direct current stimulation protocol for major depressive disorder. *Brain Stimul.* 2023 Sep-Oct;16(5):1273-1275. doi: 10.1016/j.brs.2023.08.019.
107. Koskelo M, Sinikumpu SP, Jokelainen J, Huilaja L. Anxiety and depression in patients with hand eczema: A population-based study among 853 middle-aged subjects. *Contact Dermatitis.* 2023 Dec;89(6):464-470. doi: 10.1111/cod.14412.
108. Mann C, Wollenberg A et al. Risk of developing sleep disorders and psychologic comorbidity in children with inflammatory skin diseases-A population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2025 Jun;92(6):1261-1268. doi: 10.1016/j.jaad.2025.02.001.
109. Mossing K, Dizdarevic A et al. Impact on quality of life of an intervention providing additional information to patients with allergic contact dermatitis; a randomized clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Nov;36(11):2166-2171. doi: 10.1111/jdv.18412.

110. Lau MY, Burgess JA, Nixon R, Dharmage SC, Matheson MC. A review of the impact of occupational contact dermatitis on quality of life. *J Allergy (Cairo)*. 2011;2011:964509. doi: 10.1155/2011/964509.
111. Metsini A, Ryen L, Montgomery S, Molarius A, Svensson Å, Von Kobyletzki L. Quality of Life and Economic Burden in Swedish Adults with Atopic Dermatitis: A Cross-sectional Survey of Patient-reported Outcomes. *Acta Derm Venereol*. 2026 Mar 17;106:0184. doi: 10.2340/actadv.v106.adv-2025-0184.
112. Sil A, Poddar S, Das A, Ray D. Metabolic syndrome and pigmentation: a review of the connecting link. *Clin Exp Dermatol*. 2025 May 16;llaf218. doi: 10.1093/ced/llaf218.
113. He X, Gao X, Xie W. Research Progress in Skin Aging, Metabolism, and Related Products. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(21):15930. <https://doi.org/10.3390/ijms242115930>.
114. Shomali M. Diabetes treatment in 2025: can scientific advances keep pace with prevalence? *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2012 Oct;3(5):163-73. doi: 10.1177/2042018812465639.
115. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1): S6-S13. doi: 10.2337/dc25-SREV.
116. Singh A, Shadangi S, Gupta PK, Rana S. Type 2 Diabetes Mellitus: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Comorbidities, and Emerging Therapies. *Compr Physiol*. 2025 Feb;15(1):e70003. doi: 10.1002/cph4.70003.
117. Lee JH, Jung HM, Han KD, Lee SH, Lee JY, Park YG, Park YM. Association Between Metabolic Syndrome and Atopic Dermatitis in Korean Adults. *Acta Derm Venereol*. 2017 Jan 4;97(1):77-80. doi: 10.2340/00015555-2441.
118. Lin CH, Wei CC, Lin CL, Lin WC, Kao CH. Childhood type 1 diabetes may increase the risk of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2016 Jan;174(1):88-94. doi: 10.1111/bjd.14166.

119. Shalom G, Dreiherr J, Kridin K, Horev A, Khoury R, Battat E, Freud T, Comaneshter D, Cohen AD. Atopic dermatitis and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of 116 816 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Sep;33(9):1762-1767. doi: 10.1111/jdv.15642.
120. Fatima F, Das A, Kumar P, Datta D. Skin and Metabolic Syndrome: An Evidence Based Comprehensive Review. *Indian J Dermatol*. 2021 May-Jun;66(3):302-307. doi: 10.4103/ijd.IJD\_728\_20.
121. Hu Y, Zhu Y, Lian N, Chen M, Bartke A, Yuan R. Metabolic Syndrome and Skin Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Nov 20;10:788. doi:10.3389/fendo.2019.00788.
122. Lu, F., Wu, B. & Wang, Y. Mendelian randomization indicates that atopic dermatitis contributes to the occurrence of diabetes. *BMC Med Genomics*. 2023;16:132. <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01575-y>.
123. Xia J, Ding L, Liu G. Metabolic syndrome and dermatological diseases: association and treatment. *Nutr Metab (Lond)*. 2025 May 6;22(1):36. doi: 10.1186/s12986-025-00924-1.
124. Jung MJ, Kim HR, Kang SY, Kim HO, Chung BY, Park CW. Effect of Weight Reduction on Treatment Outcomes for Patients with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol*. 2020 Aug;32(4):319-326. doi: 10.5021/ad.2020.32.4.319.
125. Kreouzi M, Theodorakis N, Nikolaou M, Feretzakis G, Anastasiou A, Kalodanis K, Sakagianni A. Skin Microbiota: Mediator of Interactions Between Metabolic Disorders and Cutaneous Health and Disease. *Microorganisms*. 2025 Jan 14;13(1):161. doi: 10.3390/microorganisms13010161.
126. Sodagar S, Ghane Y, Heidari A, Heidari N, Khodadust E, Ahmadi SAY, Seirafianpour F, Baradaran H, Goodarzi A. Association between metabolic syndrome and prevalent skin diseases: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Health Sci Rep*. 2023 Sep 25;6(9):e1576. doi: 10.1002/hsr2.1576.
127. Stefanadi, E.C., Dimitrakakis, G., Antoniou, CK. et al. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the

association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10, 9. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0311-z>

128. Kuniyoshi Y, Tsujimoto Y, Banno M, Taito S, Arie T, Kimoto T. Association of obesity or metabolic syndrome with various allergic diseases: An overview of reviews. *Obes Rev.* 2025 Mar;26(3):e13862. doi: 10.1111/obr.13862.

129. Steele CE, Morrell D, Evans M. Metabolic syndrome and inflammatory skin conditions. *Curr Opin Pediatr.* 2019 Aug;31(4):515-522. doi: 10.1097/MOP.0000000000000790.

130. Kaur S, Zilmer K, Leping V, Zilmer M. Allergic contact dermatitis is associated with significant oxidative stress. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:415638. doi: 10.1155/2014/415638.

131. Zhang S, Zhang B, Liu Y, Li L. Adipokines in atopic dermatitis: the link between obesity and atopic dermatitis. *Lipids Health Dis.* 2024 Jan 23;23(1):26. doi: 10.1186/s12944-024-02009-z.

132. Seo HS, Seong KH, Kim CD, Seo SJ, Park BC, Kim MH, Hong SP. Adiponectin Attenuates the Inflammation in Atopic Dermatitis-Like Reconstructed Human Epidermis. *Ann Dermatol.* 2019 Apr;31(2):186-195. doi: 10.5021/ad.2019.31.2.186.

133. Pragati G, Paolo P. Divergence in prediabetes guidelines - A global perspective. *Diabetes Res Clin Pract.* 2025 May; 223:112142. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112142.

134. Dal Grande A, Van Herck M et al. Incidence of Prediabetes and Diabetes in a European Longitudinal General Population Cohort and Its Associated Factors-Results From the Austrian LEAD Study. *J Diabetes Res.* 2025 Apr 22;2025:5540276. doi: 10.1155/jdr/5540276.

135. Misery L, Shourick J, Ta?eb C. Prevalence and Characterization of Fatigue in Patients with Skin Diseases. *Acta Derm Venereol.* 2020 Nov 18;100(18)adv00327. doi: 10.2340/00015555-3694.

136. Thyssen JP, Nymand LK et al. The Association Between Fatigue and Adult Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Study. *Dermatitis*. 2023 Sep-Oct;34(5):432-439. doi: 10.1089/derm.2022.0036.
137. Tsai, SY., Chen, HJ., Chen, C. et al. Increased risk of chronic fatigue syndrome following psoriasis: a nationwide population-based cohort study. *J Transl Med*. 2019;17: 154. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1888-1>.
138. Clarke KSP, Kingdon CC, Hughes MP, Lacerda EM, Lewis R, Kruchek EJ, Dorey RA, Labeed FH. The search for a blood-based biomarker for Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): from biochemistry to electrophysiology. *J Transl Med*. 2025 Feb 4;23(1):149. doi: 10.1186/s12967-025-06146-6.
139. Noor N, Urits I, Degueure A, Rando L, Kata V, Cornett EM, Kaye AD, Imani F, Narimani-Zamanabadi M, Varrassi G, Viswanath O. A Comprehensive Update of the Current Understanding of Chronic Fatigue Syndrome. *Anesth Pain Med*. 2021 Jun 26;11(3):e113629. doi: 10.5812/aapm.113629.
140. Seton KA, Espejo-Oltra JA, Giménez-Orenga K, Haagmans R, Ramadan DJ, Mehlsen J on behalf of the European ME Research Group for Early Career Researchers (Young EMERG). Advancing Research and Treatment: An Overview of Clinical Trials in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(2):325. <https://doi.org/10.3390/jcm13020325>.
141. Graves BS, Patel M, Newgent H, Parvathy G, Nasri A, Moxam J, Gill GS, Sawhney V, Gupta M. Chronic Fatigue Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Future Direction. *Cureus*. 2024 Oct 1;16(10):e70616. doi: 10.7759/cureus.70616.
142. Deumer US, Varesi A, Floris V, Savioli G, Mantovani E, Lopez-Carrasco P, Rosati GM, Prasad S, Ricevuti G. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): An Overview. *J Clin Med*. 2021 Oct 19;10(20):4786. doi: 10.3390/jcm10204786.

143. Mansoubi M, Richards T, Ainsworth-Wells M, Fleming R, Leveridge P, Shepherd C, Dawes H. Understanding symptom clusters, diagnosis and healthcare experiences in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and long COVID: a cross-sectional survey in the UK. *BMJ Open*. 2025 Apr 2;15(4) ; e094658. doi: 10.1136/bmjopen-2024-094658.
144. Bulut O, Baydemir I, Kilic G, Domínguez-Andrés J, Netea MG. Resveratrol potentiates BCG-induced trained immunity in human monocytes. *J Leukoc Biol*. 2025 Mar 14;117(3); qiae241. doi: 10.1093/jleuko/qiae241.
145. Alesci A, Nicosia N, Fumia A, Giorgianni F, Santini A, Cicero N. Resveratrol and Immune Cells: A Link to Improve Human Health. *Molecules*. 2022; 27(2):424. <https://doi.org/10.3390/molecules27020424>.
146. Grant WB, Wimalawansa SJ, Pludowski P, Cheng RZ. Vitamin D: Evidence-Based Health Benefits and Recommendations for Population Guidelines. *Nutrients*. 2025 Jan 14;17(2):277. doi: 10.3390/nu17020277.
147. Salamony A, Abdelsalam M, Elguindy N, Roshdy WH, Youssef A, Shamikh Y. Vitamin D as an Adjuvant Immune Enhancer to SARS-Cov-2 Vaccine. *Curr Microbiol*. 2025 Feb 7;82(3):122. doi: 10.1007/s00284-025-04095-3.
148. Sarita B, Samadhan D, Hassan MZ, Kovaleva EG. A comprehensive review of probiotics and human health-current prospective and applications. *Front Microbiol*. 2025 Jan 6; 15:1487641. doi: 10.3389/fmicb.2024.1487641.
149. Ray M, Manjunath A, Halami PM. Effect of probiotics as an immune modulator for the management of COVID-19. *Arch Microbiol*. 2023 Apr 9;205(5):182. doi: 10.1007/s00203-023-03504-0.
150. Azad MAK, Sarker M, Wan D. Immunomodulatory Effects of Probiotics on Cytokine Profiles. *Biomed Res Int*. 2018 Oct 23; 2018:8063647. doi: 10.1155/2018/8063647.
151. Shirkoohi NM, Mohammadi H, Gallaly DQ, Djafarian K. The effects of probiotic supplementation on body composition, recovery following exercise-induced

muscle damage, and exercise performance: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Physiol Rep.* 2025 Apr;13(8):e70288. doi: 10.14814/phy2.70288.

152. Bruze M, Hopkins K, Dahlin J, Olsson K, Åstrand J, Svedman C, Ofenloch R, Antelmi A. Increased rates of fragrance allergy in fibromyalgia individuals tested with the Swedish baseline patch test series. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023 Jan;37(1):104-113. doi: 10.1111/jdv.18562.

153. Hopkins K, Antelmi A, Dahlin J, Olsson K, Svedman C, Åstrand J, Bruze M. Increased Rates of Gold and Acrylate Allergy in Individuals with Fibromyalgia Tested with an Extended Dental Patch Test Series. *Acta Derm Venereol.* 2023 Dec 11; 103: adv22336. doi: 10.2340/actadv.v103.22336.

154. D'Onghia M, Ciaffi J, Calabrese L, Tognetti L, Cinotti E, Rubegni P, Frediani B, Ursini F. Fibromyalgia and Skin Disorders: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine.* 2024; 13(15):4404. <https://doi.org/10.3390/jcm13154404>.

155. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N. Atopic Dermatitis: Identification and Management of Complicating Factors. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 11;21(8):2671. doi: 10.3390/ijms21082671.

156. Krupka-Olek M, Bożek A, Aebischer D, Bartusik-Aebischer D, Cieślak G, Kawczyk-Krupka A. Potential Aspects of the Use of Cytokines in Atopic Dermatitis. *Biomedicines.* 2024 Apr 15;12(4):867. doi: 10.3390/biomedicines12040867.

157. Guo BC, Wu KH, Chen CY, Lin WY, Chang YJ, Lin MJ, Wu HP. Advancements in Allergen Immunotherapy for the Treatment of Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 21;25(2):1316. doi: 10.3390/ijms25021316.

158. Idrogo-Lam A, Aninos A, Reeder M. Underutilization of patch testing for contact dermatitis: Insights from DataDerm. *J Am Acad Dermatol.* 2026 May;94(5):1557-1559. doi: 10.1016/j.jaad.2026.01.029.

159. Hamelmann E, Schaub B, Beyer K, Blümchen K, Gerstlauer M, Kopp MV, Lange L, Lau S, Maison N, Ott H, Schmidt SM, Spindler T, Traidl-Hoffmann C, Vogelberg C. Early Risk Assessment and Recognition of Allergies in Children:

Rationale, Methodology, and Proposed Algorithms. *Allergy*. 2026 Jun;81(6):1971-1984. doi: 10.1111/all.70224.

160. Houlberg MNA, Nørreslet LB, Wolff ELG, Svendsen SV, Mose KF, Mortz CG. Contact Allergy to Preservatives and Emulsifiers in Patients With or Without Atopic Dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2026 Jan;94(1):73-80. doi: 10.1111/cod.70036.

161. Morelli M, Scaglione GL et al. (2026) Genetic profiling of patients with atopic dermatitis reveals immune and skin barrier variants associated with generalized eczema and optimal response to Dupilumab therapy. *Front. Immunol*. 17:1788831. doi: 10.3389/fimmu.2026.1788831.

162. Pootongkam, S., Nedorost, S. Allergic Contact Dermatitis in Atopic Dermatitis. *Curr Treat Options Allergy*. 2014;1: 329-336.

163. Semaan S, Raffi J, Murase JE. Allergic contact dermatitis masquerading as atopic dermatitis. *Int J Womens Dermatol*. 2020 Apr 18;6(4):329-330. doi: 10.1016/j.ijwd.2020.04.005.

164. Zhao J, Liang S, Zhou B, Li M, Li L. A Comprehensive Analysis of Immunoglobulin E Levels, Allergen-Specific Sensitivities, and Clinical Manifestations in Allergic Dermatological Conditions: A Multicenter Retrospective Study in China. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024 Mar 1; 17:499-512. doi: 10.2147/CCID.S451117.

165. Sandipan D., Sahana S. et al. Allergic Contact Dermatitis in Atopic Dermatitis. *Indian Journal of Paediatric Dermatology*. 2018;19(4): 304-307. DOI: 10.4103/ijpd.IJPD\_105\_18.

166. Reeder MJ, Betancourt Ponce M, Patel V et al. Occupational contact dermatitis in North American health care workers: Trends and triggers (2005-2022). *J Am Acad Dermatol*. 2026 Mar 10:S0190-9622(26)00389-0. doi: 10.1016/j.jaad.2026.03.017.

167. Argenziano G et al. Burden of Disease in the Real-Life Setting of Patients with Atopic Dermatitis: Italian Data From the MEASURE-AD Study.

Dermatol Pract Concept. 2024 Jan 1; 14(1), e2024079. doi: 10.5826/dpc.1401a79. PMID: 38048260; PMCID: PMC10868859.

168. Di Agosta E, Salvati L, Corazza M et al. Quality of life in patients with allergic and immunologic skin diseases: in the eye of the beholder. *Clin Mol Allergy*. 2021 Dec 20;19(1):26. doi: 10.1186/s12948-021-00165-6.

169. Bashyam AM, Ganguli S, Mahajan P, Feldman SR. Lifelong Impact of Severe Atopic Dermatitis on Quality of Life: A Case Report. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Jun;11(3):1065-1070. doi: 10.1007/s13555-021-00515-x.

170. Bennike NH, Heisterberg MS, White IR, Mahler V, Silvestre-Salvador JF, Giménez-Arnau A, Johansen JD. Quality of life and disease severity in dermatitis patients with fragrance allergy-A cross-sectional European questionnaire study. *Contact Dermatitis*. 2019 Aug;81(2):89-96. doi: 10.1111/cod.13252.

171. Langenbruch A, Andrees V, Augustin M. Dermatology Life Quality Index in Patients with Atopic Dermatitis: Are "Not Relevant" Responses Relevant? *Dermatology*. 2024;240(4):653-658. doi: 10.1159/000538803.

172. Kalboussi H, Kacem I, Aroui H, El Maalel O, Maoua M, Brahem A, El Guedri S, Chatti S, Ghariani N, Mrizak N. Impact of Allergic Contact Dermatitis on the Quality of Life and Work Productivity. *Dermatol Res Pract*. 2019 Mar 3; 2019:3797536. doi: 10.1155/2019/3797536.

173. Hill MK, Laughter MR, Harmange CI, Dellavalle RP, Rundle CW, Dunnick CA. The Contact Dermatitis Quality of Life Index (CDQL): Survey Development and Content Validity Assessment. *JMIR Dermatol*. 2021 Dec 16;4(2):e30620. doi: 10.2196/30620.

174. Parsaei R, Roohafza H, Feizi A, Sadeghi M, Sarrafzadegan N. How Different Stressors Affect Quality of Life: An Application of Multilevel Latent Class Analysis on a Large Sample of Industrial Employees. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020 Aug 20;13:1261-1270. doi: 10.2147/RMHP.S256800.

175. Hwang Y, Oh J. Relationship between depression, anxiety, stress, and health-related quality of life in adults with and without chronic diseases: A cross-

sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Jan 12;103(2):e36967. doi: 10.1097/MD.00000000000036967.

176. Lushchak O, Velykodna M, Bolman S, Strilbytska O, Berezovskyi V, Storey KB. Prevalence of stress, anxiety, and symptoms of post-traumatic stress disorder among Ukrainians after the first year of Russian invasion: a nationwide cross-sectional study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Nov 6; 36:100773. doi: 10.1016/j.lanep.2023.100773.

177. Balieva F, Schut C et al. Stress in dermatology patients: A multicenter observational study of 8295 outpatients and controls from 22 European clinics. *JAAD Int*. 2025 Dec 26; 25:69-77. doi: 10.1016/j.jdin.2025.12.005.

178. Lönndahl L, Abdelhadi S, Holst M, Lonne-Rahm SB, Nordlind K, Johansson B. Psychological Stress and Atopic Dermatitis: A Focus Group Study. *Ann Dermatol*. 2023 Oct;35(5):342-347. doi: 10.5021/ad.22.035.

179. Hartono, S.P., Chatrath, S., Aktas, O. et al. Interventions for anxiety and depression in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14, 8844. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59162-9>

180. Bensken WP, Pieracci FM, Ho VP. Basic Introduction to Statistics in Medicine, Part 1: Describing Data. *Surg Infect (Larchmt)*. 2021 Aug;22(6):590-596. doi: 10.1089/sur.2020.429.

181. Bensken WP, Ho VP, Pieracci FM. Basic Introduction to Statistics in Medicine, Part 2: Comparing Data. *Surg Infect (Larchmt)*. 2021 Aug;22(6):597-603. doi: 10.1089/sur.2020.430.

182. Litus O, Bisyuk Y, Konovalenko L, Litus V, Lytvynenko B, DuBuske L. Sensitization to *Malassezia Sympodialis* is Associated with Low Efficacy of Local Anti-inflammatory Therapy in Patients with Contact Dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* February 2022 \_ AB181 Volume 149, Issue 2, Supplement AB181. doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.597.

183. Litus O, Bisyuk Y, Konovalenko L, Litus V, DuBuske L, Gardner MA. Efficacy of house dust mite immunotherapy in patients with atopic and contact

dermatitis overlap syndrome. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2022;129(5):S7-S8. doi.org/10.1016/j.anai.2022.08.530.

184. Konovalenko, L. Litus, O. Litus, V. Allergic contact dermatitis: etiological matrix. *Archiv Euromedica*. 2023;13(4):1–9. DOI 10.35630/2023/13/4.819.

185. Liudmyla Konovalenko, Viktor Litus, Olexander Litus, Lawrence Dubuske. Demographics of Patch Testing Results in Kyiv, Ukraine Done to Confirm Allergic Contact Dermatitis Diagnosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2024; 153(2): AB18. doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.077.

186. Коноваленко Л.В., Літус О.І., Літус В.І. Алергічний контактний дерматит і атопічний дерматит: акценти оверлап-синдрому. *Клінічна та профілактична медицина*. 2024; 3:6-12. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.3.2024.01>.

187. Konovalenko, L., Litus, O., Konovalenko, S. The phenomenon of neurological components prevalence in influencing the quality of life of patients with the atopic dermatitis and allergic contact dermatitis overlap syndrome in modern realities. *Int Neurol J*. 2024; 20(8), 422–426. doi:10.22141/2224-0713.20.8.2024.1125.

188. Людмила В. Коноваленко, Юлія В. Щербакова, Віктор І. Літус , Олександр І. Літус. Перехресний синдром алергічного контактного дерматиту та атопічного дерматиту: фокус на якості життя пацієнтів і клінічні випадки. *Клінічна та профілактична медицина*. 2025; 4(42): 53-65. doi.org/10.31612/2616-4868.4.2025.07.

189. L.V. Konovalenko, V.I. Litus, Yu.I. Komisarenko, O.I. Litus. Overlap syndrome of AD and ACD: Metabolic Patterns. *Int J Endocrin*. 2025; 21(4): 423-427 doi.org/10.22141/2224-0721.21.4.2025.1569.

190. L.V. Konovalenko, V.I. Litus, M.A. Trishchynska, O.I. Litus, S.V. Konovalenko. Clinical course of AD and ACD overlap syndrome accompanied by

chronic fatigue. *Int Neurol J.* 2025; 21(5): 362-368. doi.10.22141/2224-0713.21.5.2025.1200

**ДОДАТОК А****Список публікацій здобувачки**

1. Litus O, Bisyuk Y, Konovalenko L, Litus V, Lytvynenko B, DuBuske L. Sensitization to *Malassezia Sympodialis* is Associated with Low Efficacy of Local Anti-inflammatory Therapy in Patients with Contact Dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022. 149(2): AB181 [doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.597](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.597) .
2. Litus O, Bisyuk Y, Konovalenko L, Litus V, DuBuske L, Gardner MA. Efficacy of house dust mite immunotherapy in patients with atopic and contact dermatitis overlap syndrome. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2022;129(5):S7-S8. doi: [10.1016/j.anai.2022.08.530](https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.08.530).
3. Konovalenko, L. Litus, O. Litus, V. Allergic contact dermatitis: etiological matrix. *Archiv Euromedica*. 2023; 13(4): 1 – 9. doi: [10.35630/2023/13/4.819](https://doi.org/10.35630/2023/13/4.819) .
4. Liudmyla Konovalenko, Viktor Litus, Olexander Litus, Lawrence Dubuske. Demographics of Patch Testing Results in Kyiv, Ukraine Done to Confirm Allergic Contact Dermatitis Diagnosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2024. 153(2): AB18. doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.077.
5. Коноваленко Л.В., Літус О.І., Літус В.І. Алергічний контактний дерматит і атопічний дерматит: акценти оверлап-синдрому. *Клінічна та профілактична медицина*. 2024; 3:6-12. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.3.2024.01>.
6. Konovalenko, L., Litus, O., Konovalenko, S. The phenomenon of neurological components prevalence in influencing the quality of life of patients with the atopic dermatitis and allergic contact dermatitis overlap syndrome in modern realities. *Int Neurol J*. 2024; 20(8):422–426. doi:10.22141/2224-0713.20.8.2024.1125.
7. Людмила В. Коноваленко, Юлія В. Щербакова, Віктор І. Літус , Олександр І. Літус. Перехресний синдром алергічного контактного дерматиту та атопічного дерматиту: фокус на якості життя пацієнтів і клінічні випадки. *Клінічна та*

профілактична медицина. 2025; 4(42):53-65. doi.org/10.31612/2616-4868.4.2025.07 .

8. L.V. Konovalenko, V.I. Litus, Yu.I. Komisarenko, O.I. Litus. Overlap syndrome of AD and ACD: Metabolic Patterns. Int J Endocrin. 2025; 21(4): 423-427. doi.org/10.22141/2224-0721.21.4.2025.1569.

9. L.V. Konovalenko, V.I. Litus, M.A. Trishchynska, O.I. Litus, S.V. Konovalenko. Clinical course of AD and ACD overlap syndrome accompanied by chronic fatigue. Int Neurol J. 2025; 21(5):362-368. doi:10.22141/2224-0713.21.5.2025.1200.

## ДОДАТОК Б

### Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Київські алергологічні дні 26.03.2021 «Вузькополосна (311нм) ультрафіолет В терапія атопічного дерматиту» (м. Київ).
2. Школа астми 25.06.2021 «Алергічний контактний дерматит: стратегії діагностики і лікування» (м. Київ.)
3. KSAIM 22-23.10. 2021 «Хвороба Девержи: клініко -морфологічна діагностика і лікування» (м. Київ)
4. Київські дерматологічні дні 8-9 .06.2022 «АСІТ при атопічному дерматиті» (м. Київ)
5. Київські алергологічні дні 21-22.10 2022 «АД і АКД: схожі риси і відмінності, що визначають стратегію терапії» (м. Київ)
6. Київські алергологічні дні 7-8.04.2023 «Алергічний контактний дерматит: клінічне значення перехресного синдрому для практикуючого дерматолога» (м. Київ)
7. Київські алергологічні дні 28-29 березня 2024 року «Етіологічні матриці оверлап-синдрому АД та АКД» (м. Київ)
8. VI національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини 15-16 травня 2024 «Алерген-специфічна імунотерапія при атопічному дерматиті» (м. Київ)
9. Конгрес «Об'єднуюча природа клінічної імунології та алергології: актуальні питання між дисциплінами» 23-24 жовтня 2024 «АД та АКД: неврологічні патерни при оверлап-синдромі» (м. Київ)
10. 7D «Клінічні маршрути практикуючого дерматовенеролога, трихолога, косметолога, дерматолога-хірурга» 28.03.2025 «Оверлап-синдром АД та АКД. Акцент на якості життя пацієнтів» (м. Київ)
11. IUSTI UKRAINE CONGRESS 2025 3 грудня «Диференційна діагностика проявів алергічного контактного дерматиту в інтимних ділянках» (м. Київ)

## ДОДАТОК В 1

### Акти впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о головного лікаря

КНП «Шкірно-венерологічний

диспансер № 4»

Чернишов Олександр Михайлович

18 04 2022



#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Удосконалення діагностики і лікування алергічного контактного дерматиту.
2. Ким та коли запропонований, адреса, виконавці: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедра дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології, д.мед.н., проф. В.І. Літус, аспірантка Л.В. Коноваленко, 04012 Україна, Київ, вул. Дорогожицька, 9
3. Джерело інформації: О. Літус, Ю. Бісюк, Л. Коноваленко, В. Літус, Б. Литвиненко, Л. Дубуске Сенсibilізація до *Malassezia sympodialis*, пов'язана з низькою ефективністю місцевої протизапальної терапії у пацієнтів з контактним дерматитом *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* February 2022 \_ AB181 Volume 149, Issue 2, Supplement AB181. doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.597
4. Де і коли впроваджено (назва лікувальної установи): КНП «Шкірно-венерологічний диспансер № 4»
5. Загальна кількість спостережень: 18
6. Строки впровадження: 10.02.2022 – 15.04.2022
7. Ефективність впровадження: 92 %
8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальна за впровадження особа:

Чернишов О.М.

## ДОДАТОК В 2

### Акти впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ТОВ "ЄВРОДЕРМ"

Сапельнікова О.О.

202 4



#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Удосконалення діагностики алергічного контактного дерматиту методом патч-тестування
2. Ким та коли запропонований, адреса, виконавці: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедра дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології, д.мед.н., проф. В.І. Літус, аспірантка Л.В Коноваленко, 04012 Україна, Київ, вул. Дорогожицька, 9
3. Джерело інформації: Л. Коноваленко, О. Літус, В. Літус Алергічний контактний дерматит: етіологічна матриця Archiv Euromedica, 2023;13 (4): 1 – 9. <https://journal-archiv.euromedica.eu/archiv-euromedica-04-2023/19-Allergic-contact-dermatitis-etiological-matrix.html>  
DOI 10.35630/2023/13/4.819
4. Де і коли впроваджено (назва лікувальної установи): медична клініка ТОВ "ЄВРОДЕРМ"
5. Загальна кількість спостережень: 23
6. Строки впровадження: 01.02.2024 – 01.08.2024
7. Ефективність впровадження: 92 %
8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальна за впровадження особа:

доктор медичних наук, професор кафедри  
дерматовенерології, алергології, клінічної  
та лабораторної імунології НУОЗ України

імені П.Л. Шупика

Щербакова Ю.В.

## ДОДАТОК В 3

### АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



ПІДТВЕРДЖУЮ  
 Проректор з науково-педагогічної роботи  
 НУОЗ України імені П.Л. Шупика  
 професор Олександр ТОЛСТАНОВ  
 2023

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Удосконалення діагностики алергічного контактного дерматиту методом патч-тестування
2. Ким та коли запропонований, адреса, виконавці: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедра дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології, д.мед.н., проф. В.І. Літус , аспірантка Л.В Коноваленко, 04012 Україна , Київ, вул. Дорогожицька , 9
3. Джерело інформації: Л. Коноваленко , О. Літус , В. Літус Алергічний контактний дерматит: етіологічна матриця Archiv Euromedica, 2023;13 (4): 1 – 9. <https://journal-archive.euromedica.eu/archiv-euromedica-04-2023/19-Allergic-contact-dermatitis-etiological-matrix.html> DOI 10.35630/2023/13/4.819
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П.Л. Шупика
5. Термін впровадження: 2023-2024 рр.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес з лікарями-інтернами та лікарями-слухачами на кафедрі дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології
  1. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять, присвячених питанням ведення пацієнтів з алергічною патологією, що дозволяє покращити опанування принципів діагностики та лікування алергічних захворювань
  2. Зауваження, пропозиції: рекомендовано для подальшого використання у навчальному процесі з лікарями-інтернами та лікарями-слухачами на кафедрі дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології


Відповідальна за впровадження особа:

Зав. кафедрою дерматовенерології,  
 алергології, клінічної та лабораторної  
 імунології, д.мед.н., професор

Віктор ЛІТУС

## ДОДАТОК В 4 АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

ЗАТВЕРДЖУЮ

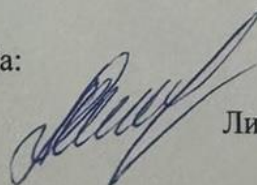
  
Директор  
Центральна поліклініка КНП « КДЦ »  
Деснянського району м. Києва  
Лимар Юрій Вікторович  
"15" 01 2025

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Удосконалення діагностики алергічного контактного дерматиту методом патч-тестування
2. Ким та коли запропонований, адреса, виконавці: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедра дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології, д.мед.н., проф. В.І. Літус, аспірантка Л.В. Коноваленко, 04012 Україна, Київ, вул. Дорогожицька, 9
3. Джерело інформації: Л. Коноваленко, О. Літус, В. Літус Алергічний контактний дерматит: етіологічна матриця Archiv Euromedica, 2023;13 (4): 1 – 9. DOI [10.35630/2023/13/4.819](https://doi.org/10.35630/2023/13/4.819)
4. Де і коли впроваджено (назва лікувальної установи): Центральна поліклініка КНП « КДЦ » Деснянського району м. Києва
5. Загальна кількість спостережень: 21
6. Строки впровадження: 10.09.2024 – 30.12.2024
7. Ефективність впровадження: 88 %
8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальна за впровадження особа:

Директор



Лимар Ю.В.

