

ინფექციურ აგენტებთან ასოცირებული ატოპური დერმატიტის განვითარების რისკ-ფაქტორების შესწავლა



საქართველოს უნივერსიტეტი
ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლა
სადოქტორო პროგრამა: საზოგადოებრივი ჯანდაცვა

ხელნაწერის უფლებით

ქეთევან ხიშტოვანი

ინფექციურ აგენტებთან ასოცირებული ატოპური დერმატიტის განვითარების რისკ-
ფაქტორების შესწავლა

საზოგადოებრივი ჯანდაცვის დოქტორის
აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

დისერტაცია

(სპეციალობა - 0904 - საზოგადოებრივი ჯანდაცვა)

სამეცნიერო ხელმძღვანელი -
პროფესორი გიორგი კამკამიძე - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი

თბილისი

საავტორო უფლებები:

სადოქტორო დისერტაცია თემაზე: „ ინფექციურ აგენტებთან ასოცირებული ატოპური დერმატიტის განვითარების რისკ-ფაქტორების შესწავლა “

საზოგადოებრივი ჯანდაცვის აკადემიური დოქტორის ხარისხის მოსაპოვებლად

ქეთევან ხიშტოვანი © თბილისი, 2022 წელი

ანოტაცია

საქართველოში პირველად, ეპიდემიოლოგიური კვლევის საფუძველზე შესწავლილი იქნა ინფექციურ აგენტებთან ასოცირებული ატოპური დერმატიტის განვითარების რისკ ფაქტორები. კერძოდ შესწავლილ იქნა ეგზემასთან ინფექციების ურთიერთკავშირის გამოვლენა და მათი გავრცელება. იდენტიფიცირდა ინფექციის გამოვლენის საყურადღებო გარემო. საკვლევი პირების შერჩევა განხორციელდა საქართველოს ტერიტორიაზე მაცხოვრებელი ბავშვთა პოპულაციიდან კლინიკების - ნეოლაბის და ევექსის პაციენტების ბაზაზე. კვლევის დაგეგმვის ეტაპზე შემუშავებულ იქნა სპეციალური კითხვარი, რომელიც შეიცავს იმ ბავშვებისთვის, რომლებიც აკმაყოფილებდნენ კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმებს: 18 წლამდ ასაკის ბავშვები კანზე გამოხატული აქერვლით სიწითლით და ლიქენიფიკაციით. ანკეტირების საფუძველზე გამოკითხული რესპოდენტები სტატუსის მიხედვით დაიყო ინფექციასთან დაკავშირებულ და არაინფექციურ ჯგუფებად. შერჩეულ პოპულაციაში განხორციელდა ლაბორატორიული კვლევების პაკეტი : კანის ანაფხეკის ბაქტერიოლოგიური კვლევა - ბაქტერიული და სოკოვანი გამომწვევის იდენტიფიცირებისთვის , მოლეკულური - პოლიმერაზულ -ჯაჭვური რეაქციაზე დაფუძნებული ანალიზი - ვირუსული გამომწვევის იდენტიფიცირებისთვის . ასევე ჩატარდა ალერგოტესტები ვენური სისხლის კვლევის საფუძველზე , რაც ეფუძნებოდა ალერგენ-სპეციფიკური IgE რაოდენობრივ განსაზღვრას . ჩატარებული ეპიდემიოლოგიური კვლევის ფარგლებში, შეგროვებული მონაცემების ანალიზით დადგინდა, რომ ეგზემის გავრცელება ასოცირებულია სქესთან; არაინფექციური ატოპური დერმატიტი მნიშვნელოვნად არის განპირობებული ადამიანის გენეტიკური პროფილით; ოჯახის დაბალი ეკონომიკური სტატუსი ასოცირებულია ინფექციური ეგზემის უფრო მაღალ გავრცელებასთან; ხშირად რესპირაციული ინფექციები პირდაპირპროპორიულ კორელაციაშია ინფექციური ეგზემის უფრო მაღალ გავრცელებასთან; ანტიბიოტიკების ხშირი გამოყენებაც ასევე დაკავშირებულია ინფექციური გენეზის ეგზემის განვითარების გაზრდილ რისკთან. ლაბორატორიულად დადასტურებული ალერგია ასოცირებულია ორივე - ინფექციური და არაინფექციურ გენეზის ეგზემის არსებობასთან; ალერგენების პროფილების კვლევით დგინდება რომ ინფექციური გენეზის ატოპური დერმატიტი უფრო ხშირად ასოცირებულია ინჰალაციური ალერგენების მიმართ ორგანიზმის სენსიბილიზაციასთან.

ინფექციური აგენტის დროული გამოვლენა ატოპური დერმატიტის პრევენციის , დროული მკურნალობის და გართულების თავიდან აცილების ეფექტური საშუალებაა. ეგზემის მზარდი გავრცელების შეჩერების კუთხით მნიშვნელოვანია მისი ქვესახეობების იდენტიფიცირება და აღნიშნული ქვესახეობების საწინააღმდეგო სპეციფიური ღონისძიებების შემუშავება.

აუცილებელია ეგზემის გავრცელების საწინააღმდეგო პროგრამების შემუშავების დროს მულტიდისციპლინარული მიდგომის გათვალისწინება, რაშიც მოიაზრება დაავადების პროფილის გათვალისწინებაც, რაც გააუმჯობესებს ატოპური დერმატიტის ამ კომპლექსური და საზოგადოებრივი ჯანდაცვისათვის მნიშვნელოვანი პრობლემის გადაჭრის შესაძლებლობებს.

ჩატარებული ეპიდემიოლოგიური კვლევის ფარგლებში, შეგროვებული მონაცემების ანალიზით და მიღებული სარწმუნო შედეგების გაანალიზების საფუძველზე შემუშავებული პრაქტიკული რეკომენდაციების იმპლემენტაცია, ვფიქრობთ , შემდგომში მნიშვნელოვნად შეუწყობს ხელს როგორც დაავადების პრევენციას, ისე მკურნალობას ხანგრძლივი რემისიის მისაღწევად.

შემუშავებული იქნა პროფილაქტიკური კვლევის პაკეტი , რომელიც უნდა მოიცავდეს კანის შეფასებას და შესაბამის კვლევებს.

მნიშვნელოვანია, განხორციელდეს მოსახლეობის ცნობიერების დონის ამაღლება დაავადების გამოვლენის შემდგომ კანის მოვლასთან დაკავშირებით , რომ გვქონდეს ხანგრძლივი რეციდივები.

ჩვენი კვლევა წარმოადგენს მცდელობას, გავიზიაროთ ჩვენი წილი პასუხისმგებლობა და წვლილი შევიტანოთ საქართველოში მოზარდთა ჯანმრთელობის ფაქტორის კვლევაში. იმედი გვაქვს, წარმოდგენილი ნაშრომი საფუძველი გახდება ამ დარგში სხვა კვლევების ინიცირებისათვის.

ავტობიოგრაფია

დავიბადე 1988 წლის 28 მაისს

ოჯახური მდგომარეობა : მყავს სამი შვილი

განათლება :

2019 - 2022 წწ, საქართველოს უნივერსიტეტი, ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლა,

სადოქტორო პროგრამა: საზოგადოებრივი ჯანდაცვა

2020 წწ. - ევროპის ბიზნეს სკოლა, ფინანსების მართვა

2018 წწ. – Lausanne Chuv university hospital, pediatric dermatology

2017 წწ. – Trieste, Italy. Skin Doctor Center

Moh's Surgery სპეციალისტი საქართველოში

2016 წწ. – 2013 - ი.ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ექიმი დერატო-ვენეროლოგი

2016 – 2013 წწ. - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

საზოგადოებრივი ჯანდაცვა და მენეჯმენტი

2010 – Homburg, Germany. Saarland University

2012 – 2008 წწ. - უმაღლესი სამედიცინო სკოლა „აიეტი“

შრომითი საქმიანობა :

2020 წლიდან დღემდე - “ საერთაშორისო სამედიცინო მოლი “ , გენერალური დირექტორი

2020 წლიდან დღემდე - “სქინ.ჯი” დერმატოლოგიური ტელემედიცინის პლატფორმა, დამფუძნებელი

2017 წლიდან დღემდე - საქართველოს პედიატრიული დერმატოლოგიის ასოციაცია, პრეზიდენტი

2017 წლიდან დღემდე - ევექსიის ამბულატორიული კლინიკა - ექიმი დერმატოლოგი

2021 წწ. – “ საქართველოს პედიატრიული დერმატოლოგიის ასოციაციის” მესამე საერთაშორისო კონფერენცია , კონგრესის პრეზიდენტი

2020 – 2017 წწ . DAC . დავით აბულაძის ქართულ იტალიური კლინიკა. ექიმი დერმატოლოგი

2020- 2017წწ. – Prometheus Bio-medical , FSP – CRO , Principal Investigator

2019 წწ. - საქართველოს პედიატრიული დერმატოლოგიის ასოციაციის” მეორე საერთაშორისო კონფერენცია , კონგრესის პრეზიდენტი

2019 წწ. - ევროპის უნივერსიტეტი , ასოცირებული პროფესორი

2019 წწ. - მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა საავადმყოფო , დერმატოლოგიური დეპარტამენტის ხელმძღვანელი

2019 – 2016 წწ. DKC , დავით კოდუას კლინიკა ექიმი დერმატოლოგი

2019- 2016 წწ. , მერაბ ჟორდანია კლინიკა , ექიმი დერმატოლოგი

2018 წწ. - საქართველოს პედიატრიული დერმატოლოგიის ასოციაციის” პირველი საერთაშორისო კონფერენცია , კონგრესის პრეზიდენტი

2018 – 2016 წწ. Syneoth Health , Clinical Research Organization, Study coordinator

პროფესიული ტრენინგები და კონფერენციები :

2017 წწ. - Palma de Mallorca, Spain .

17th ESPD Annual Meeting. დელეგატი

2017 წწ. - Trieste, Italy მიკროგრაფიული ქირურგიის ტრენინგ კურსი

2017 წწ. - 2nd Internatiolan Dermatology and Cosmetology Congress

მომხსენებელი, დელეგატი საქართველოდან

2017 წწ. - პირველადი ჯანდაცვის განვითარების მე-2 საერთაშორისო

კონფერენცია. მონაწილე

2017 წწ. - GIMPHA 4th Annual Meeting

2017 წწ. - ტრენინგ პროგრამა Good Clinical Practice

2016 წწ. - Rome, Italy. Vitiligo International Congress

2016 წწ. - Hyalual. სახის აღქმის ზონების კომპლექსური მოდელირება

2016 წწ. - 2nd International Transcaucasus Congress on Photodermatology and skiin cancer/

მონაწილე

2016 წწ. - Vienna, Auctria. 25th EADV Congress

დელეგატი

2016 წწ. - PHformula skin Resurfacing Workshop

2016 წწ. - Athenes, Greece. 13th EADV symposium

დელეგატი

2016 წწ. - 17th Meeting of the Europian Hair Research Society

2016 წწ. - Istambul, Turkey. International Dermatology and Cosmetology Congress

დელეგატი

2016 წწ. - თანამედროვე კლინიკური მედიცინა, მიღწევები და უახლესი

ტექნოლოგიები. მომხსენებელი

2015 წწ. - ტრენინგ კურსი- „თერაპიული კოსმეტოლოგია“

2015 წწ. - საქართველოს ექიმთა პოსტდიპლომური განათლების ასოციაცია

„კლინიკური პრაქტიკის საერთაშორისო სტანდარტები“

მომხსენებელი

2015 წწ. - ჰოლდინგი გლობალმედი „მომავლის მედიცინა“

2015 წწ. - ტრენინგ კურსი თემაზე „MD Skin Solution Expert Day“

2015 წწ. – Anti-Aging Conference / მონაწილე

2015 წ. - Dermoscopy, Optic diagnostics of skin and mobile teledermoscopy

კონფერენციის მონაწილე

მადლიერების გამოხატვა

მადლიერება მინდა გამოვხატო ჩემი ოჯახის მიმართ, განსაკუთრებით ჩემი შვილების მიმართ, რომლებიც გაგებით და მოთმინებით იყვნენ ჩემს გვერდით მთელი იმ პერიოდის განმავლობაში, როდესაც სადოქტორო თემაზე ვმუშაობდი. ჩემს დედას, რომელიც მაქსიმალურად ცდილობდა ხელშეწყობა გამოეხატა.

მადლობა ჩემს სამეცნიერო თემის ხელმძღვანელს, პროფესორ გიორგი კამკამიძეს, კვლევის დაგეგმვაში, განხორციელებაში, სწორი აქცენტების მითითებაში. მადლობა კლინიკა “ნეოლაბისა” და მონაცემთა კვლევის ჯგუფის ყველა თანამშრომელს, დახმარებისთვის.

უდიდესი მადლობა ჩემს კოლეგა, სოსო კობახიძეს აქტიური თანადგომისთვის.

მადლობა საქართველოს უნივერსიტეტის, ჯანმრთელობის მეცნიერების სკოლის ყველა თანამშრომელს, სამეცნიერო საბჭოს თავმჯდომარეს. პირადად, დიდი მადლობა სკოლის დირექტორს, ქალბატონ თამარ ლოზჯანიძეს.

განსაკუთრებული მადლობა, ჩემს საუკეთესო მეგობარს, თანადგომისთვის მოტივაციისთვის, დახმარებისთვის, ჩემ პროფესიულ განვითარებაზე უწყვეტი ზრუნვისთვის, მხარდაჭერისთვის და იმ თავდაჯერებისთვის, რომელმაც ცხოვრებაში ბევრი წარმატება მომიტანა.

სადოქტორო თემა ეძღვნება ჩემს მამას, რომელიც ჩემი დიდი მეგობარი, მამოძრავებელი ძალა და გულშემატკივარი იყო ყოველთვის, სამწუხაროდ ის დღეს ჩემს გვერდით აღარაა, თუმცა ვთვლი რომ ჩემი ყოველი ცხოვრებისეული წინსვლა მისი დამსახურებაა.

სარჩევი

შესავალი	15
თემის აქტუალობა.....	15
კვლევის მიზანი.....	15
კვლევის ჰიპოთეზა	16
კვლევის სამეცნიერო სიახლე და პრაქტიკული ღირებულება	16
დაცვაზე გამოტანილი ძირითადი დებულებები	17
კვლევის შედეგების თეორიული და პრაქტიკული ღირებულება	17
ნაშრომის აპრობაცია.....	18
თავი 1	19
1. დაავადების გავრცელება	19
1.1 კლიმატი.....	23
1.2 ურბანული vs სოფლის ცხოვრება	24
1.3 დიეტა	25
1.4 ძუძუთი კვება და ჭარბი წონა	26
1.5 ჭარბი წონა და ვარჯიში	27
1.6 ჰაერის დაბინძურება	27
1.7 თამბაქოს კვამლი.....	29
1.8 ოზონი.....	30
1.9 კანის ბარიერი და ალერგიული სენსიბილიზაცია	30
1.10 მიკრობული ექსპოზიცია	31
1.11 ჰიგიენა	31
1.12 დღის ცენტრები	32
1.13 შინაური ცხოველები/ფერმა	32
1.14 შინაური ცხოველები	33
1.15 ჰელმინთები	33
1.16 პედიატრიული ინფექციები და ვაქცინაცია	33
1.17 ანტიბიოტიკები	34
1.18 მიკრობიოში, კანი და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი.....	34
1.19 გარემო ფაქტორების, გენეტიკისა და იმუნური სისტემის ურთიერთქმედება	35
1.20 ატოპიური დერმატიტის პათოგენეზი	35
1.21 მიკრობებზე რეაგირება ანტიმიკრობული პეპტიდების როლი	38
1.22 დეფენსინები	39
1.23 კათელიციდინები	40
1.24 დერმიციდინი	42

1.25 ბაქტერიული ინფექციები.....	46
1.26 კანის ფლორის დისბიოზი.....	48
1.27 ვირუსული ინფექციები	53
თავი 2	64
ჩატარებული კვლევის მასალები და მეთოდები	64
2.1 კვლევის პროტოკოლი.....	64
2.2 მონაცემების დამუშავება და ანალიზი.....	64
2.3 კვლევის ინსტრუმენტი	64
2.4 ლაბორატორიული მეთოდები	65
თავი 3 კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემები.....	68
3.1. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია სქესთან.....	68
3.2. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ოჯახში ალერგიის ისტორიის არსებობასთან.....	68
3.3. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია საცხოვრებელ ადგილთან.....	69
3.4. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ანტიბიოტიკების ხშირ გამოყენებასთან.....	70
3.5. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ეკონომიკურ სტატუსთან.....	70
3.6. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ალერგიის დონის ლაბორატორიულ მაჩვენებელთან	71
3.7. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ალერგიის პროფილთან	71
3.8. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ხშირ რესპირატორულ ინფექციებთან	72
4. მიღებული შედეგების განხილვა და ატოპური დერმატიტის კვლევების კრიტიკული ანალიზი.....	73
4.1. ატოპიის კონცეფცია.....	73
4.2. დერმატიტი, თუ ეგზემა?	75
4.3. რეგრესიული და პროგრესირებადი ნოზოლოგია.	75
4.4. დაავადების განმარტების საჭიროება.....	77
4.5. ეპიდემიოლოგიური კვლევებისას დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების გამოყენება წარსულში.....	78
4.6. ატოპური დერმატიტის კვლევის თანამედროვე ეპოქა.....	81
4.7. დაავადების სიმძიმის გამარტივებული შესაფასება ეპიდემიოლოგიური კვლევებისათვის.....	86
4.8. შემთხვევა-კონტროლის კვლევები.	86
4.9. კოჰორტული კვლევები.....	86
4.10. ჰოსპიტალიზირებული AD სუბიექტების კვლევები.....	87
4.11. კლინიკური კვლევები.....	87

4.12. დიაგნოსტიკური მხარდაჭერა პირველად ჯანდაცვის გარემოში.....	88
4.13. ასიმპტომური დაავადება.....	91
4.14. ზრდასრულები და ჩვილები.....	92
4.15. შესაბამისობა სხვა ეთნიკურ ჯგუფებთან.....	93
4.16. კრიტერიუმების გამოყენება განსხვავებულ თემთა მიმართ.....	93
4.17 სად არის ატოპური დერმატიტის „სხვა ვარიანტების“ ადგილი?	94
4.18. შეიცვლება თუ არა კრიტერიუმები რამდენიმე წელიწადში?	95
დასკვნები და რეკომენდაციები.....	97
კვლევის ძირითადი დასკვნები	97
ატოპური დერმატიტის კვლევების კრიტიკული ანალიზის ძირითადი პუნქტების შეჯამება.	98
რეკომენდაციები.....	99
გამოყენებული ლიტერატურა:	100

ნაშრომში მოყვანილი ცხრილების ჩამონათვალი

ცხრილი 1 . ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია სქესთან

ცხრილი 2 . ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ოჯახში ალერგიის ისტორიის არსებობასთან

ცხრილი 3. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია საცხოვრებელ ადგილთან

ცხრილი 4 , ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ანტიბიოტიკის ხშირ გამოყენებასთან

ცხრილი 5. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ეკონომიკურ სტატუსთან

ცხრილი 6. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ალერგიის დონის ლაბორატორიულ მაჩვენებელთან

ცხრილი 7. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ალერგიის პროფილთან

ცხრილი 8. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ხშირ რესპირატორტულ ინფექციებთან

ნაშრომში გამოყენებული ტერმინები და აბრევიატურები

WHO – (world healthborganization) - ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაცია

AD – (Atopic dermatitis) - ატოპური დერმატიტი

IgE - იმუნოგლობულინი E

SSTI – (soft skin tissue infecton) - კანის რბილი ქსოვილების ინფექცია

EH – (eczema herpetiform) - ჰერპესული ეგზემა

INDERCO – (internationas dermatology and cosmetology congress) - დერმატოლოგიისა და კოსმეტოლოგიის საერთაშორისო კონგრესი

ISAAC – (international study of asthma and allergies) -ასთმისა და ალერგიის საერთაშორისო კვლევა

ECRHS – ევროპული საზოგადოების რესპირატორული ჯანმრთელობის კვლევა

ECAP - ალერგიული დაავადებების ეპიდემიოლოგია პოლონეთში

ILO - International habour Office

EH - ჰერპესული ეგზემა

MRSA - მეთიცილინ რეზისტენტული სტაფილოკოკუს აურეუსი

EC – (eczema coxsakium) - ეგზემა კოქსაკიუმი

TCS – (topical corticosteroids)- ტოპიკური სტეროიდი

TCI – (Topican calcineuron inhibitor) ადგილობრივი კალცინურინის ინჰიბიტორები

შესავალი

თემის აქტუალობა

ატოპური დერმატიტი, როგორც დაავადება აღიწერა 1933 წელს. დაავადება გავლენას ახდენს არა მხოლოდ ბავშვებზე, არამედ ზრდასრულებზეც და შეესაბამება 18% და 7% პრევალენტობას. AD-ით დაავადებული პაციენტები და მათი მომვლელები განიცდიან ცხოვრების ხარისხის დაქვეითებას, მათ შორის, ყოველდღიური აქტივობების დარღვევას სკოლაში და სამსახურში, ძილის დარღვევას, დეპრესიას და შფოთვას. ამ გართულებების გარდა, AD-ის მქონე პაციენტებს აქვთ ინფექციებისადმი გაზრდილი რისკი. კანის და სისტემური ინფექციების გავრცელება AD-ის მქონე პაციენტებში მნიშვნელოვნად მაღალია, ვიდრე, პაციენტებში AD-ის გარეშე. AD-ის ინფექციური გართულებები მოიცავს კანისა და რბილი ქსოვილების ინფექციებს (SSTI). ჰერპესული ეგზემა (EH), ბაქტერიემია, ოსტეომიელიტი, სეპტიური ართრიტი და ენდოკარდიტი. აღნიშნული გართულებები მნიშვნელოვნად ზრდის ჯანდაცვის სისტემის ფინანსურ დანახარჯს. მოცემულ სტატიაში შევაჯამებთ კლინიკურ გართულებებს, მიღწევებს და AD ინფექციების მართვის მექანიზმებს.

კვლევის მიზანი

წინამდებარე კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ატოპური დერმატიტის განვითარებაში ბაქტერიული, ვირუსული და სოკოვანი ინფექციების წვლილის შესწავლა და ამ ინფექციების განვითარების ხელშემწყობი რისკ-ფაქტორების გამოვლენა.

კვლევის ამოცანებს წარმოადგენდა :

- ატოპური დერმატიტის კვლევების კრიტიკული ანალიზი
- პედიატრიულ (<18 წლ) პაციენტებში ინფექციური აგენტების (ბაქტერიული, ვირუსული და სოკოვანი) არსებობის დადგენა და მათი პრევალენტობის განსაზღვრა შესწავლილ პოპულაციაში.

- ეკზემის ინფექციური და არაინფექციური ვარიანტების ერთმანეთთან შედარება პაციენტის სხვა ფაქტორების (სქესი , ასაკი, თანმხლები დაავადებები , მკურნალობის ისტორია და ა.შ) გათვალისწინებით.
- შერჩეულ პაციენტებში სხვადასხვა ჯგუფის ალერგენების მიმართ ჰიპერმგრძნობელობის პროფილების შესწავლა

კვლევის ჰიპოთეზა

ინფექციასთან ასოცირებული ატოპური დერმატიტის განმაპირობებელი რისკ-ფაქტორების პროფილი განსხვავდება არაინფექციური ატოპური დერმატიტის რისკ-ფაქტორების პროფილისაგან.

აღნიშნული ჰიპოთეზის შესაფასებლად სულ შევისწავლეთ 392 პედიატრიული პაციენტის მონაცემები, რომელთა კლინიკური სიმპტომებით აღენიშნებათ ატოპური დერმატიტის (ეკზემის) არსებობა. თითოეული პაციენტისთვის სამედიცინო ისტორიიდან სპეციალური კითხვარის გამოყენებით ვახდენდით დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მონაცემების ამოკრეფას. კვლევის მეთოდად გამოყენებული იქნა ჯვარედინ სექციური კვლევის მეთოდი. გამოყენებული იქნა კვლევისთვის სპეციალურად შემუშავებული კითხვარი, რომელიც მოიცავდა რისკ- ფაქტორების შესწავლისთვის სხვადასხვა პუნქტებს .

კვლევის სამეცნიერო სიახლე და პრაქტიკული ღირებულება

კვლევის სამეცნიერო ღირებულებას განსაზღვრავს ეპიდემიოლოგიური კვლევის საფუძველზე იმ რისკ-ფაქტორების შედარებითი ანალიზი, რომლებიც ხელს უწყობს ერთის მხრივ ინფექციასთან ასოცირებული და მეორეს მხრივ ინფექციისაგან დამოუკიდებელი ეკზემის განვითარებას.

ატოპური დერმატიტის სხვადასხვა ფორმების განვითარების რისკ-ფაქტორების იდენტიფიცირება მნიშვნელოვანია საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის კუთხით ამ

მნიშვნელოვანი პათოლოგიის საწინააღმდეგო ოპტიმალური დიაგნოსტიკური, სამკურნალო და პრევენციული პროგრამების შემუშავებისათვის.

დაცვაზე გამოტანილი ძირითადი დებულებები

რისკ-ფაქტორები, რომლებიც ასოცირებულია ინფექციებთან დაკავშირებული ატოპური დერმატიტის განვითარებასთან, მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული ამ დაავადების გავრცელების შემცირებისკენ მიმართული პრევენციული პროგრამების შემუშავების დროს.

ეკზემის მზარდი გავრცელების შეჩერების კუთხით მნიშვნელოვანია მისი ქვესახეობების იდენტიფიცირება და აღნიშნული ქვესახეობების საწინააღმდეგო სპეციფიკური ღონისძიებების შემუშავება.

აუცილებელია საზოგადოებრივი ჯანდაცვის პროგრამების ფარგლებში გათვალისწინებული იყოს იმ ინფექციური პათოგენების იდენტიფიცირების თანამედროვე მეთოდების დანერგვა, რომლებიც განაპირობებენ ეკზემის განვითარებას. ინფექციური აგენტის დრული გამოვლენა ატოპური დერმატიტის პრევენციის, დორული მკურნალობის და გართულებების თავიდან აცილების ეფექტური საშუალებაა.

აუცილებელია, ეკზემის გავრცელების საწინააღმდეგო პროგრამების შემუშავების დროს, მულტიდისციპლინარული მიდგომის გათვალისწინება, რაშიც მოიაზრება დაავადების ინფექციური პროფილის გათვალისწინებაც, რაც გააუმჯობესებს ატოპური დერმატიტის, ამ კომპლექსური და საზოგადოებრივი ჯანდაცვისათვის მნიშვნელოვანი პრობლემის გადაჭრის შესაძლებლობებს

კვლევის შედეგების თეორიული და პრაქტიკული ღირებულება

ჩვენს მიერ განხორციელებული კვლევის შედეგები ზრდის სამეცნიერო საზოგადოების თეორიულ ცოდნას ატოპური დერმატიტის სხვადასხვა ფორმის განვითარების რისკ-

ფაქტორების შესახებ. მათი გათვალისწინება ეკზემის პრევენციული პროგრამების შემუშავების პროცესში მნიშვნელოვნად გააუმჯობესებს ასეთი პროგრამების ეფექტურობას ამ მაღალი პრევალენტობის დაავადების მზარდი გავრცელების შეჩერების მიმართულებით.

ნაშრომის აპრობაცია

მოხსენებები:

- Ketevan Khishtovani, George Kamkamidze. Infections associated with eczema .
INDERCOS - International Dermatology and Cosmetology Congress. 11-13 March 2022.
- George Kamkamidze, Ketevan Khishtovani, Maia Butsashvili Risk-factors of the
infection-associated atopic dermatitis / Poster Presentation at the Annual Hybrid
Congress of the European Academy of allergy and Clinical Immunology, 1-4 July, 2022,
Prague, Czech Republic.

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული სამეცნიერო შრომების სია :

პუბლიკაციები:

- Ketevan Khishtovani, George Kamkamidze. Infectious vs non-infectious atopic dermatitis
– different patterns of causative agents and risk-factors / Global Journal of Research
Analysis, October 2022 (in press).
- George Kamkamidze, Ketevan Khishtovani , Maia Butsashvili. Risk-factors of the
infection-associated atopic dermatitis / Allergy (European Journal of Allergy and Clinical
Immunology), 2022. Volume 77, Issue 10 (inpress).

თავი 1

1. დაავადების გავრცელება

ატოპური დერმატიტი AD , რომელსაც ურთიერთმონაცვლე ტერმინით, ატოპიური ეგზემა ეწოდება, ანთებითი დაავადებაა, გამოხატული ქრონიკული ქავილით,რაც იწვევს ცხვრების ხარისხსი დაქვეითებას, მათ შორის ძილის დარღვევას,ყოველდღიური აქტივობების დარღვევას სკოლაში და სამსახურში, დეპრესიას და შფოთვის.

AD ჩვეულებრივ აზიანებს ბავშვებს,მოზრდილებს უფრო ნაკლებად.მისი დიაგნოსირება მუდმივად მზარდია და მეტყეობს პედიატრიული მოსახლეობის 10%-სა და 20 % შორის

1. ბავშვების 45 % -ში სიმპტომები 6 თვეში ჩნდება
2. პაციენტების 60 %-ში სიმპტომები ჩნდება წლამდე
3. AD დიანოზის მქონე ბავშვების 30% ში დაავადება თავს იჩენს 5 წლამდე
4. AD-ით დაავადებული მოსახლეობის დარჩენილ 10% ში სიმპტომები ვლინდება 6-20 წლის ასაკში



AD-ს განვითარება მრავალფაქტორულია და გამომდინარეობს გენეტიკური,იმუნოლოგიური,გარემო ფაქტორების ურთიერთქმედების შედეგად. ევროპაში არ არსებობს AD გავრცელების არც მულტიეროვნული და არც სისტემატიზებული მონაცემთა ბაზა. ამგვარად AD ზოგადი სურათის შესაქმნელად,მულტიეროვნული კვლევებიდან მიღებული ეპიდემიოლოგიური მონაცემები ევროპაში პედიატრიული და ზრდასრული პოპულაციის კვლევის შედეგად გაჩნდა.

ამ მონაცემის შედეგებს ამყარებს ზოგადი დაკვირვება,რომ AD რელევანტურობა უფრო მაღალი მნიშვნელობით მიყვება რევალენტობის გრძელ შაბლონს ჩრდილოეთ ევროპაში და თანდათან მცირდება სამხრეთ ევროპისკენ ,ქვეყნების

მიხედვით მონაცემებს განსხვავება თვალსაჩინოა, მკვეთრი უპირატესობით მუნიციპალურ რეგიონებში ვიდრე სოფლად.

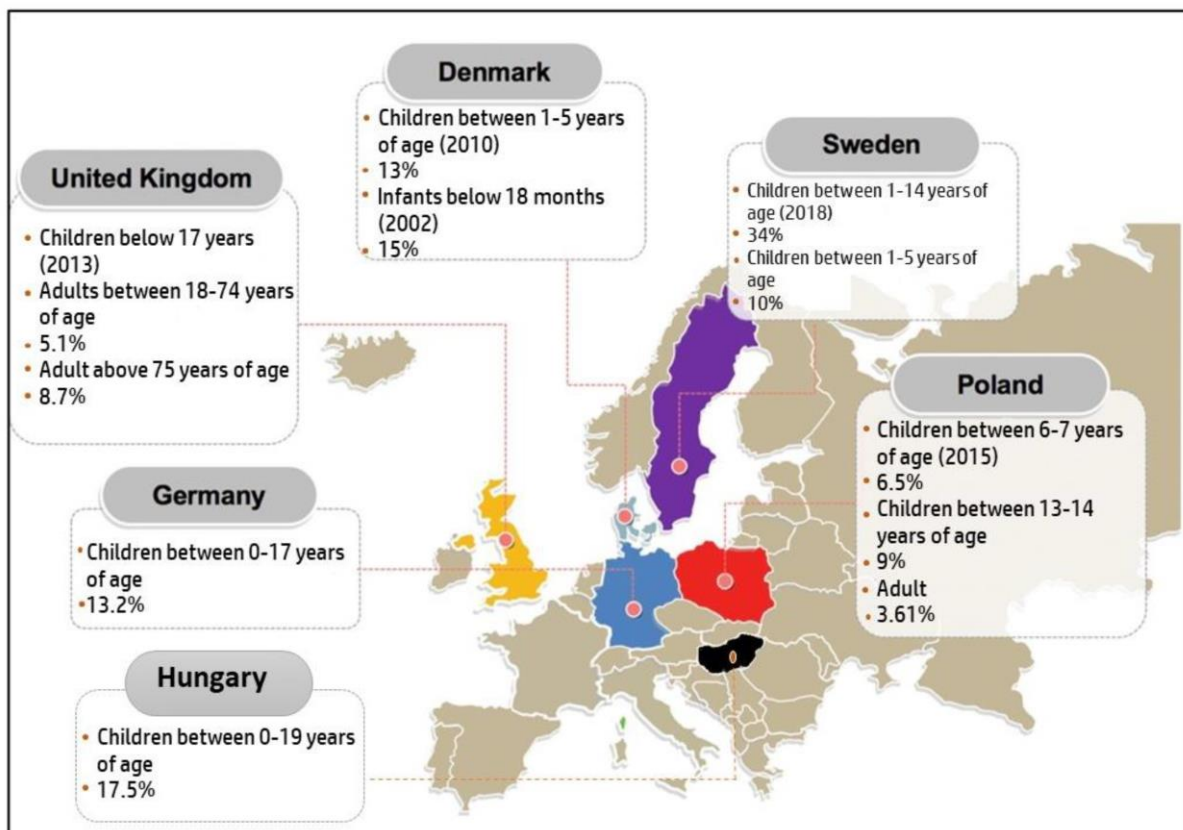
ვარაუდობენ, რომ ევროპაში ბოლო ოთხი ათწლეულის განმავლობაში, AD-ის გავრცელება მუდმივად იზრდება, თუმცა ამ ვარაუდის დამადასტურებელი სამეცნიერო მტკიცებულებები არ არის ხელმისაწვდომი (Williams H, et. al. 2008) ეპიდემიოლოგიური მონაცემების უმეტესობა პაციენტების კვლევის კითხვარის შედეგებიდან გამომდინარეობს. ამ მონაცემების შედარება და ინტერპრეტაცია ძნელია, რადგან მეთოდოლოგია კითხვარის დიზაინისა (მოზარდების სიმპტომები, დედის კანის კვლევა, ექიმის მიერ დასმული დიაგნოზები) და თავმოყრილი მონაცემების (ასაკი, სქესი, ტერიტორიული ერთეული და ა.შ) მიხედვით განსხვავდებოდა. გამოქვეყნებული კვლევები, ტენდერების გამოკვეთისა და დასკვნების გაკეთების შესაძლებლობას იძლევა კერძოდ:

1. AD გავრცელებულია მჭიდროდ დასახლებულ ქალაქებში
2. ცივი და ზომიერი კლიმატი სიმპტომებს აუარესებს
3. AD გამოკვეთილად ხშირი შემთხვევები ფიქსირდება ბავშვებში, ვიდრე მოზარდებში (ნუტენი და სხვები 2015)

AD გავრცელების მაღალი დონე დაკავშირებულია შემდეგ რისკ-ფაქტორებთან :

1. ურბანული გარემო
2. მაღალი სოციო-ეკონომიკური სტატუსი
3. ოჯახის განათლების მაღალი დონე
4. AD-ის მქონე ოჯახების ისტორია
5. ქალები 6 წლის და უროსი ასაკის
6. პატარა ოჯახი (Da veiga SP. At. Al. 2012)

მთელ მსოფლიოში AD-ის გავრცელების ზრდა შეინიშნება და პოტენციური რისკებისა და დამცავი გარემო ფაქტორების იდენტიფიცირების გაზრდილ ინტერესს იწვევს. 1990 წლიდან დღემდე AD ეპიდემიოლოგიური კვლევების რაოდენობა რვაჯერ გაიზარდა (c.Floir at.al.2014)



მისი გავრცელების შესახებ შეგროვებული მონაცემები ბავშვთა ასაკში, ასთმისა და ალერგიის საერთაშორისო კვლევების მიერ (ISAAC) ჩატარებულ 106 ქვეყანაში (გლობალური მასშტაბებით ყველაზე სრულყოფილი კვლევა), სადაც კვლევაში ჩართული იყო 2მლნ ბავშვი, გავრცელების ზრდა გამოვლინდა 6-7 წლის ასაკობრივ კატეგორიაში, უმეტეს წილად განვითარებად ქვეყნებში. (E.L Simpson, et. al. 2016)

(H.Williams et. al . 1999) (M.I Ashen, et al. 2006) (N.B Silverberg, et. al 2016) (J.A odhimbo et. al 2009)

განსაკუთრებულად ხაზგასმულია აშშ ბავშვთა პოპულაციის 10-12%-ში, 20%-მდე აშშ-ს ზოგიერთ შტატში (J.I SILVERBENG et. al 2013) (T.E shaw et. al. 2011) და 7-10% ზრდასრულ მოსახლეობაში (j.h silverberg et. al. 2013) (J.I silverberg, et. al. 2015).

69 კვლევის საბოლოო სისტემურმა მიმოხილვამ ასევე დაადასტურა, რომ AD არის, მსოფლიო ფენომენი, რომლის გავრცელება 20% მეტია და მნიშვნელოვანი ზრდა აფრიკისა და აღმოსავლეთ აზიის დაბალშემოსავლიან ქვეყნებში

ფიქსირდება (I.A.G Deckers,et.al. 1990-2010),("british journal of dermatology,vol.146,no.1,pp.101-106,2002) (Y.Belyhun,et.al 2010) (H.sugiura,et.al.1988.) (A kanwa et.al)

კვლევების ერთობლიობა აჩვენებს , AD-ის გავრცელების განსხვავებებს, როგორც ერებს შორის აგრეთვე ქვეყნის შიგნით (C.FLOHR et.at. 2008) მაგალითად გერმანიის გაერთიანების შემდეგ,აღმოსავლეთ გერმანიამ,მოკლე დროში,შეამჩნია AD-ის გავრცელების ზრდა:1991 წელს იყო 16%,ხოლო 1997 წელს 23.4% (T. Schafen. Et.al.2000) მსგავსი დაკვირვებები განხორციელდა განვითარებად

ქვეყნებში,ურბანიზაციასთან, მოსახლეობის დაბალი ზონებიდან მაღალ ზონებში მიგრაციასთან დაკავშირებით (c bunnell-morris et.al.2010)

სტანდარტიზაციის მეთოდოლოგიით, დემოგრაფიული ჯგუფების შესახებ მიღებული შეგროვებული მონაცემების შესადარებლად გადაწყდა ქვეყნების შორის მრავალეროვნული ეპიდემიოლოგიური კვლევების შედეგების შედარება,საყოველთაო ევროპული კომპონენტის გათვალისწინებით, როგორიცაა საერთაშორისო კვლევა ასთმისა და ალერგიის შესახებ ბავშვების ასაკში (ISAAC) , ევროპული საზოგადოების რესპირატორული ჯანმრთელობის კვლევა (ECRHS) და ალერგიული დაავადებების ეპიდემიოლოგია პოლონეთში (ECAP).(Sybliski AJ, et.al. 2015) (Hannop j chinn s.verlato G et. al. 2007) (Asher Mi et.al . 2006)

მიღებული შედეგები დაჯგუფდა ბულგარეთის სერბეთისა და უკრაინის ადგილობრივ რესურსებთან და KCR- მონაცემებთან,რაც ევროპულ ქვეყნებში ჩატარებული კვლევების საფუძველზე,13-14 წლის ასაკში AD გავრცელების შედარების შესაძლებლობას იძლევა.

მოცემული სურათი გვიჩვენებს AD დიაგნოსტიკის საშუალო გავრცელების ევროპის ქვეყნებში.

ასევე გამოსახულია,რომ 13-14 წლის ევროპელ მოზარდებში, AD-ის პრევალენტობა ლიეტუასა და ბულგარეთში მერყეობს 1.5%-ს შორის,ხოლო დანიას,ფინეთსა და უნგრეთში 15%-ს შორის (Donynska A, et.al. 2012)

AD-ის გავრცელება საშუალოზე უფრო მარალია დასავლეთ და ჩრდილოეთ ევროპის ქვეყნებში,ვიდრე აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებში. ეს შესაძლოა სოციალურ-ეკონომიკურ პირობებს უკავშირდებოდეს.ზოგიერთ სწრაფად განვითარებად ცენტრალურ და აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებში,კერძოდ

პოლონეთსა და უნგრეთში, ად პრევალენტობა საშუალო გლობალურ მაჩვენებელს 7,3% არემატება (Mallol j, et.al 2013)

დაავადების არაერთგვაროვანი გავრცელება თავისაჩინოა არამხოლოდ ქვეყნებს შორის, არამედ ქალაქებს შორისაც და გლობალურ დონეზეც. აღსანიშნავია, რომ აღნიშნულ მონაცემებში ასახავს AD-ის გავრცელების სავარაიდო სურათს და ხაზს უსვამს ქვეყნებს შორის განსხვავებას. ტუმცა გასათავლსიწინებელია, რომ ეპიდემიოლოგიური მონაცემების მოპოვება რაოდენობრივ შედარებაზე ახდენს გავლენას, რადგან მონაცემტა შეგროვების მეთოდოლოგია და გამოკითხული მოსახლეობის დემოგრაფიული მონაცემები კვლევებსა და რეესტრებს შორის მნიშვნელოვნად განსხვავდება, მაგალიტად შესაძლებელია შედარება ქვეყნის დონის მონაცემების დაყრდნობით, თუ რა იწვევს AD გავრცელების ფარდობით განაწილებას და ეს აბსოლიტური რიცხვები შესაძლოა განსხვავდებოდეს.

თავლსაჩინოების კიდევ ერთი მაგალითი, საფრანგეთის ბოლო პუბლიკაციაზე დაყრდნობით, AD-ის გავრცელება 15 წლის ასაკის მოსახლეობაში შეფასებულია 4.5%-ით, ზრდასრულ გრანგ მოსახლეობაში კი 8%-ით (Richard M-A, et.al. 2018)

AD არსებით გამოწვევად რჩება ზრდასრულ პოპულაციაში თუმცა მთელს მსოფლიოში პრევალენტობის მაჩვენებლები მოზრდილებსა და ბავშვებში მნიშვნელოვნად დაბალია. მოზარდებსა და ზრდასრულებში AD გავრცელების მსგავსი ტენდენციები ნაჩვენებია. AD გავრცელების ყველაზე მარალი პრევალენტობით გამოირჩევა ჩრდილოეთ ევროპისა და დასავლეთ ევროპის რამოდენიმე ქვეყანა. ცენტრალური ევროპის ქვეყნები აჩვენებენ შუალედურს, ხოლო სამხრეთ ევროპის თბილი კლიმატის მქონე ქვეყნები, როგორიცაა ესპანეთი ყველაზე დაბალ მაჩვენებელს.

ამრიგად, მიღებული მონაცემების ანალიზი, AD-ის პათოგენური მექანიზმის გენეტიკურ და იმუნოლოგიურ ფაქტორებთან ერთად, მიუთითებს გარემო ფაქტორების მნიშვნელოვან როლზეც.

1.1 კლიმატი

AD-ის გავრცელების მონაცემები ტემპერატურასთან მიმართებაში ურთიერთოგამომრიცხავია (R.kantor and J.I silverberg, et.al 2017)

(K.A.Engebretsen,et.al 2016) (J.P thyssen et.al 2015) (G.H Nguyen, et.al 2019) (L.K Andersen,et.al. 2019.)(p.Kathunia and J.I Silverberg 2016)

SAAC კვლევის პირველი ფაზიდან გამომდინარე,გათვალისწინებული იყო ცვალებადი სივრცე,სიმაღლე,საშუალო გარე ტემპერატურა და ფარდობითი ტენიანობა,ნათლად გამოიკვეთა,რომ AD დაავადების სიმპტომები დადებით კორელაციაში უფრო მეტად სივრცესთან და უარყოფით კორელაციაშია ტემპერატურასთან (s.k weiland,et.al.2004)

ეს შედეგები დასტურდება სხვა კვლევებითაც, რომელიც ცატარდა ესპანეთში (M.M Suarez-vanela, et.al .2008) ტაივანსა (Y-L.LEE, et.al. 2008)) და აშშ-ში (J.I Silverberg, et.al 2013) . ულტრაიისფერ გამოსხივებას აქვს იმონუსუპრესორული ეფექტი (G.Byremo,et.al. 2006) რაც ხელს უწყობს გარდაქმნის უროკანის მჟავა (C.FLOHR AND J Mann,et.al. 2014) (H Miajlovic P.G Fallon ,2010)

აგრეთვე იმის გამო,რომ მზე და ულტარიისფერი გამოსხივება ზრდის D ვიტამინის დონეს,ლოგიკურად შეგვიძლია ვივარაუდოთ,რომ მზის ზემოქმედებით შესაძლებელია AD-ის კლინიკური გაუმჯობესება, ამ მინაცემებით, D ვიტამინის დეფიციტი იწვევს AD-ის უფრო მძიმე გამოვლინებას (M.vestita,et.al. 2015) დაბალი ტემპერატურა ხელს უწყობს ეგზემის გამწვავებას (k.a engebresten et.al. 2016)

ზოგიერთ შემთხვევაში დაავადების გამწვავება ხდება ზაფხულშიც (u.kramer s weidinger u darsow m mohrenschfager,et.al. 2005) ამრიგად კლიმატური ფაქტორების საჭიროებების დამატებით შესწავლას. მნიშვნელოვანია აგრეთვე ყვავილის მტვრისა და კანის ბარიერის ფუნქციების გათვალისწინებაც.

1.2 ურბანული vs სოფლის ცხოვრება

ცნობილია,რომ ერთი და იმავე ეთნიკური და გენეტიკური წარმოშობის პოპულაციაში,AB- ს გავრცელების რისკი ქალაქში უფრო მარალია ვიდრე სოფლად (T.HUGG,R Ruotsalainen,et.al. 2008)

ამ კონტრასტს ადასტურებს 26 კვლევის სისტემატური მიმოხილვა (M.E Schram,et.al. 2010). ურბანიზაცია ჰიგიენური განსხვავება,მიკრობული ინფექციები, ვაქცინაცია, ანტიბიოტიკების გამოყენება გარემოს დაბინძურება, ალერგენის

ზემოქმედება და დიეტა გარემო რისკ ფაქტორების რელევანტურად უნდა ჩაითვალოს. AD-ის გამომწვევი ურბანული ცხოვრების რისკ ფაქტორების დასადგენად შემდგომი კვლევებია საჭირო.

1.3 დიეტა

იმის გათვალისწინებით, რომ AD ჯერ კიდევ არ არის ფართოდ გავრცელებული განვითარებად ქვეყნებში, ისმის კითხვა აქვს თუ არა დაავადების გამწვავებასთან კავშირი “დასავლურ დიეტას” (რაფინირებული მარცვლეული, წითელი და დაკონსერვებული ხორცი, უჯერი ცხიმოვანი მჟავების დიდი ოდენობით მირება) ISAAC-ის მიერ სამი ცატარებული კვლევიდან, ერთ-ერთმა კვლევამ აცვენა მნიშვნელოვანი დაცვითი მექანიზმი ახალი ხილის მირებისას (1-2 ჯერ კვირაში), ხოლო დამამძიმებელი ეფექტი ოქნია სწრაფმა კვებამ (3 ჯერ კვირაში) (P. ELLWOOD, et.al. 2013). ISAAC-ის მიერ ჩატარებულ კიდევ ერთი კვლევა ხაზს უსვამს ერთ სულმოსახლეზე, უკუკავშირს AD-ს გავრცელებასა და ბოსტნეულის, მარცვლეულის, ცილების და ახალი გაყინული თევზის მირებას შორის. აღნიშნული დასტურდება სხვა კვლევებითაც. მაგალითად ორსულობის დროს თევზის ხშირი მიღება ამცირებს 25-43%-ით AD დაავადების რისკს სიცოცხლის პირველ 5 წელიწადში. (S.M. Witters, et.al. 2007) (I. Romicu, et.al. 2007) იგივე დაფიქსირდა მოზრდილი ასაკის იმ ბავშვში, რომლებიც, ასევე, დიდი ოდენობით იღებდნენ თევზს. (B. Alm, et.al. 2009) (T. Oien, et.al. 2010). ეს ფაქტორი ესაძლრა გამოწვეული იყოს იმით, რომ თევზი გამოირჩევა n-3 პოლოუსური ცხიმოვანი მჟავების (n-3 PUFA) მაღალი ემცველობით, რაც ეწინააღმდეგება ანთებითი პროცესის განვითარებას. ,, დასავლური დიეტა ღარიბია n-3 PUFA-ით, შესაბამისად, ანთების საწინააღმდეგო n-3 დათრგუნა ლინოლინის მჟავამ (S. Sausenthalen, et.al. 2006) აღნიშნული ჰიპოთეზა დადასტურდა კვლევებით და აჩვენა, რომ დედის მიერ ორსულობის დროს n-6 PUFA-ს მოხმარებამ, DH-ის მომატება გამოიწვია 2 წლის იაპონელ ბავშვებში, ხოლო კარაქის ნაცვლად მარგარინის მოხმარებამ ბავშვებში გაზარდა AD-ის რისკი.

(p.Ellwood. et.al. 2013.) (s.sausenthaler,et.al 2006) (Y.Miyake,et.al. 2009) ზოგიერთი ურთიერთგამომრიცხავი შედეგის მიუხედავად(R.M. Stoney, et.al. 2004 A.J. Lowe, et.al. 2008)

შემტხვევატა კვლევებმა აჩვენა,რომ AD დაავადების მქონე პაციენტების სისხლში უფრო მაღალია ლინოლენის მჟავის შემცველობა(n-6pufa-ს წინამორბედი) და n-3-ის დონის მაჩვენებელია(PUFA) დაბალი.(S.O. shaheen,et.al.2004.) (R.B Newson S.O shaheen, et.al.2004) ზოგადად,მკაცრი დიეტა არაეფექტურია (T.BNONSNICK, E.C Munzaku et.al.2014) (J.chung S-O Kwon H AHN h.Hwang,s-J.hong et.al.2015)(C.tait and R.D Goldman,et.al. 2015) (s.y kim s.sim B.park J.KIM .et.al. 2016) (M.Schlichte A Vandersall, et.al. 2016)

AD-ის მკურანლობის დროს და ამ კუთხიტ დამატებითი კვლევების ჩატარებაა საჭირო(R.Kanton et.al.2017)

1.4 ძუძუთი კვება და ჭარბი წონა

გავრცელებული მოსაზრებაა, რომ ძუძუთი კვება ხელს უშლის ალერგიის განვითარებას, მათ შორის, ატოპური დერმატიტის.

მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაცია (WHO) რეკომენდაციას უწევს ძუძუთი კვებას 6 თვის განმავლობაში, ხოლო ალერგიის ასაცილებლად, მინიმუმ 4 თვის განმავლობაში (WHO:Global Strategy for Infant and Young Child Feeding, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2002.)

(C.Flohr, et.al.2011)

თუმცა, ISAAC-ის მიერ ჩატარებულმა მეორე ფაზის კვლევებმა, როგორც განვითარებულ, ისე განვითარებად ქვეყნებში, სადაც კვლევაში მონაწილეობდა 51119 სკოლის ბავშვი, ვერ გამოავლინა კვების სათანადო სარგებელი (Y.W. Yars, et.al.2011) ვერც სისტემურმა კვლევებმა აჩვენეს ძუძუთი კვების მნიშვნელობა.

(H,-Y.Wang, et.al.2010) (C.M.Blattner et.al.2014) (C.Little, et.al.2017) (F.Turati,et.al.2016)

(J.H. Kim, Role et.al. 2017)(J.E.hee, K.R.Kim,et.al. 2013) (T. yao,L.OU K.yrh etal, 2011) ამიტომ საჭიროა გაგრძელდეს კვლევები.

1.5 ჭარბი წონა და ვარჯიში

მზარდი ბავშვების ჭარბი წონისკენ მიდრეკილების რიცხვი სხვადასხვა კვლევა ვარაუდობს და გამორიცხავს კიდევ AD -ის კავშირს სიმსუქნესთან (C.S Munnay, et.al.2011) (J.I silverbeg, et.al.2012) (A.j Sybilski, et.al. 2015) (S-B. hone-Rahm, et.al. 2014) (K.K Byberg, et.al.2016 .) (J.H Lee.K.D han,H.M Jung 2016) (M-S him,C.H LEE,S.SIM,S.K.Hong, and H.G choi, "physical activity, sedentary habits, sleep and obesity are associated with asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis in korean adofescents," younscimedical journal, vol.58, no5) (z.Ali, cs unrik, T.Agnerclal, et.al. 2018) (A.paller, et.al. 2018) (E.A Mitchell r beasley, et.al. 2005)

მეტიც, ტელევიზორის წინ გატარებული დროც (>5 საათი) შესაძლოა იყოს კავშირში AD-თან, ჯერ კიდევ კვლევის პროცესშია არის თუ არა აღნიშნულ ფაქტორები გამომწვევი მიზეზი, ნაგ.ადიპოციტები დაკავშირებული ანთებასთან (ცხიმოვანი ქსოვილის მიერ სინთეზირებული და გამოყოფილი მოლეკულები), ლეპტინი და ადიპონექტინი აოცირდება თუ არა დიეტასთან ან შეიძლება თუ არა ხელი შეუწყოს სტრესმა AD-ს გაგანვითარებას ოქსიდაციური გზით და დიეტა, რომელიც გამორიცხავს ატტიოქსიდანტურ საკვებს, მაგალითად, ხილისა და ბოსტნეულს, რაც ჭარბ წონასთან და AD-თან არის კავშირში.

1.6 ჰაერის დაბინძურება

ჰაერის დაბინძურების წყარო სამრეწველო და არასამრეწველო პროცესებიდან მიღებული ნივთიერებებია. ჰაერის დაბინძურებას იწვევს ვულკანის ამოფრქვევა, სპონტანური ტყის ხანძრები, სამხედრო წვრთნებისას ამოფრქვეული რადიოაქტიური მასალის კვამლი, სპორები აღწევს უჯრედში, რქოვანას შრეში და მოსახლეობის დიდ სეგმენტში იწვევს ალერგიულ რეაქციებს. (P.J. hanther, Air pollution, in Occupational Health and Safety, International habour Office (ILO) Geneva, Switzerland, article 64, 1971). ვინაიდან AD-ის შემთხვევების დიდი ნაწილი დაახლოებით 1/3, აღინიშნება სიცოცხლის პირველ წელს, აუცილებელია, გაითვას; ისწინოთ ჰაერის დაბინძურების გავლენა პრენატალურ პერიოდში,

კომპლექსურ კვლევაში, სადაც მონაწილეობდა 469 ორსული ქალი, პრენატალურ პერიოდში წვრილი ნაწლავების ზემოქმედება (PM 2,5) და, შესაბამისად ყოველ 3თვეში 1 წლის განმავლობაში, პოსტნატალური მონიტორინგისას სიგარეტის კვამლის ზემოქმედებამ აჩვენა სიცოცხლის პირველ წელის განმავლობაში AD-ის გაორმაგებული რისკი

(W.Jedrychowski, et.al.2011) ამავე კვლევამ გამოავლინა, რომ დიდი რაოდენობით თევზის მიღება(>250გრ/კვირაში) მდიდარი n-3 PUFA-თი , ორსულობის პერიოდში , ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება აქვს და ამცირებს AD-ის რისკს 25-43%-ით. თევზის ხანგრძლივი მიღების რისკი კიდევ უფრო მცირდება სიცოცხლის პირველ წლებში (J.Kim, et.al.2013). კიდევ ერთი გრძელვადიანი კვლევა, რომელიც ჩატარდა AD-ით დაავადებულ ადრეული ასაკის ბავშვებთან (3თვიდან 8წლამდე), გათვალისწინებული იქნა დღიური პარამეტრი (NO₂,ნაწილაკები მატერია, აქროლადი და სტირონი, ტემპერატურა და ფარდობითი ტენიანობა), რამაც აჩვენა მნიშვნელოვანი SCORAD გაუარესება, გამოწვეული ტოლუოლის და სხვა აქროლადი ორგანული ნაერთების ნაწილაკების მაღალი კონცენტრაციით, კერძოდ სტიროლის მაღალი შემცველობით, AD მიიღო მწვავე ფორმა გაზაფხულზე, ტოლუოლის შედეგად გაუარესდა ზაფხულში NO₂-ის მაღალი შემცველობა დაფიქსირდა შემოდგომაზე, ხოლო ზამთარში -აქროლადი ორგანული ნაერთების წვრილი ნაწილაკების მაღალი კონცენტრაცია (P.J.Lanther, Air pollution, “in Occupational Health and Safety, International Labour Office (ILO), Geneva Switzerland , article 64.1971). ეს მონაცემები სხვა კვლევებმაც დაადასტურა (J.Huss Marp, et.al.2006) (S.Soung, et.al. 2011)

(W.Hui J.cai Huang et al, Association of gestational and early life exposures to ambient air pollution with childhood atopic eczema in Shanghai, China, Science of the Total Environment, vol572, pp34-42, 2016.) (Y-M Kim J.kim, K.Jung, et.al. 2018) (J.Lee, D Lamichane M.Lee et al, 2018)

შვედურმა კვლევამ გამოავლინა სახლის ვენტილაციის და AD-ის შორის კავშირი, კერძოდ, ბავშვის საძინებელში (C.G BOMEHAG, J Sundell, L.Hagerfeld-Engman)

გერმანულმა კვლევამ დაადგინა კავშირი სარემონტო

სამუშაოებსა (შედგენა, იატაკის მოპირკეთება, ახალი ავეჯის და AD-ის

გავრცელებას შორის დაბადებამდე და სიცოცხლის პირველ წლებში. აღმნიშნული კავშირშია აქროლად ორგანულ ნაერთებთან (VOCS). (O.herbarth,G.J Fritz ,et.al 2006) მნიშვნელოვანია სისუფთავისა და ქიმიური ფიზიკური

ბიოტიკური(მტვერი,ტკიპები,მიკროორგანიზმები,ნაწლავები,აქროლადი ორგანული ნაერთები,ტემპერატურა ,ფართობითი ტენიანობა) პარამეტრების დაცვა არა მხოლოდ სახლში,არამედ საავადმყოფოებშიც, საბავშვო ბაღებსა და სკოლებში.

ცხადია,რომ გარე და შიდა დაბინძურებამ შეიძლება გამოიწვიოს გაამწვავოს AD ნაწილაკების მოქმედების ბიომექანიკა სრულად ნათელი არ არის.ის შეიცავს ტოქსიკური ნივთიერებების მრავალსახეობას(პოლიტიკური არომატული ნახშირწყალბადები,თამბაქოს კვამლი,შენადობები,ორგანული ნაერთები,სულფატები,ნიტრატები და ლითონები) კერძოდ,წვრილი ნაწილაკები კვეთს პლაცენტას,კანსა და სასუნთქი გზების ტრაქტს,აქვს დალექვის ნელი მაჩვენებლი(ამიტომ დიდხანს რჩება ჰაერში და მტვერში არსებული ტკიპებისა და მტვერთან პროტეინების შეკავშირების გამო, გააჩნია“გადამზიდავის“ ეფექტი.პოლიციკლური ნახშირწყალბადების ზემოქმედების,აპოპტოზის გააქტიურებას,თავისუფალი რადიკალებისა და IGE და TH2 ციტიკონის წარმოქმნის არენატალურ პერიოდში უარყოფითი გავლენა აქვს.აზიანებს კანის ბარიერს და იწვევს ანთებით პროცესს.(W.Jedychowski, F perera, et, al. 2011) (K.Kim,E-H.Kim et.al. 2013 .) (J.huss-marp,et.al. 2006) (KA.Wood and R.J Youle,et.al. 1995) (J.Dejmek, et,al,2000) (K.Donaldsou,et,al, 2003) (C.lee,H Chuang,C Hong etal,”Lifetime exposure to cigarette smoking and the development of adult-ouset atopic dermatitis,briiitish journal of dermatology,vol164,pp483-489.2011) (B.Ebenlein-konig, et.al. 1988) (K.Kim “inffluences of environmental chemicals outopic dermatitis” toxicological research,vol31,no2,pp89-96.2015)

1.7 თამბაქოს კვამლი

ჩატარებულმა კვლევამ (83 პაციენტი/142 მონიტორინგის ქვეშ მყოფი) ზრდასრულ პოპულაციაში პირდაპირი კავშირი აჩვენა სიგარეტის კვამლის კუმულაციურ

რაოდენობასა და AD-ს პირველად გამოვლინებას ან გაუარესებას შორის (F.XU.SYAN,MWUET.at. AL, "ambient ozone pollution as a risk factor for skin disorders" british journal of dermatology, vol165.no1.pp224-225.2011)

აგრეთვე არამწვევლებზეც. ხშირია ისეთი გამოვლინებები, როგორიცაა პურიგო, განსაკუთრებით სახესა და ხელებზე, ასთმა და ალერგიული რინიტი. აქტიური და პასიურ მწვევლებში იზრდება ანთებითი ციტოკინების დონე, ითრგუნება ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინები (F.XU, SYAN, M wu et al, .2011) ვლინდება ოქსიდაციური დაზიანება, მცირდება კანის ბარიერის დაცვითი ფუნქცია (M.Fotopolou, et.al. 2018)

ლიზიანდება კანი (R.kanton and J.I silverberg, et.al.2017)

1.8 ოზონი

2 წლის განმავლობაში, ყოველდღიურად, დილის 10 საათიდან 6 საათამდე ხდებოდა ოზონის ჭარბი რაოდენობის გაზომვა (ულტარიისფერი სხივების ჯანგბადზე ზემოქმედება), გამოწვეულმა კანის დაზიანებამ საჭირო გახდა ექიმთან ვიზიტი. გაზრდილმა ოზონის დონემ, 7 დღის შმდეგ, AD-ის მიზეზით, 3.8%-ით მოიმატა ექიმთან ვიზიტი, 2.86%-ით კონტაქტური დერმატიტი, ხოლო 0.8%-ით ჭინჭრის ციების გამო. (G.Valacchi, et.al. 2005)

ოზონის უაღრესად არასტაბილური და რეაქტიული ოქსიდანტია, რეცეციაში შედის კანის ბიომოლეკულებთან და წარმოქმნის ოზონიდს და თავისუფალ რადიკალებს. ოზონის არატოქსიკური დაბალი დოზა ზრდის ანტიოქსიდანტების გამომუშავებას, მაღალი დოზა-ანთებით ციტოკინებს (g.valacchi, et.al.2005)

1.9 კანის ბარიერი და ალერგიული სენსიბილიზაცია

ახლაზან გამოვლინდა მჭიდრო კავშირი ეპიდერმული ბარიერის FLG-ის გენეტიკურ მუტაციასა და ატოპიას შორის. ამან გამოიწვია დიდი ინტერესი, თუ ამ ბარიერს რა ცვლილებებმა შეიძლება ითამაშოს AD-ს განვითარებისთვის სენსიბილიზაციის როლი.

(A.D.Irrine, et.al. 2011) (I.Marenhol, R.Neckel, et.al.2016) (B.E. Kim and D.Y.Leung, et.al.2018)

ამჟამინდელი ჰიპოთეზა, რომ სუბიექტებში კანის ბარიერის დეფექტის გარეშე, ეპიდერმისი ერთგვაროვანია, ტანის ეპითელიური წყლის დანაკარგი ნორმაშია (TEWL),

ადექვატურად დაცულია მიკროგანიზმებისგან და ალერგიებისგან. FLG-ის გენეტიკური მუტაცია ზრდის TEWL, იწვევს საკვებისა და ალერგიების მიმართ სენსიბილიზაციას (S.Weidinger, et.al.2008) (A.H.Ziyab, et.al.2012) (C.Flohr, et.al. 2005) (H.takano and k-I Inoue”Environmental pollution and allergies,”joirnal of toxicologic patthology,vol.30.no3.pp193-199.2017) ანალოგიურ კონტექსტში კანის ბარიერი ასრულებს სენსიბილიზაციის შუამავკის როლს,ხდება „მეორადი“ ფერომენი და AD-ის გამწვავების მნიშვნელოვანი მიზეზი.

1.10 მიკრობული ექსპოზიცია

ლიტერატურის უკანასკნელ ორ მიმოხილვაში შესწავლილია კავშირი მიკრობულ ექსპოზიციასა და AD-ის რისკებს შორის(C.Flohr and L.Yeo,”Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited, “current problems in dermatology,vol41,pp.e-34.2011.) რისკ ფაქტორები დაკავშირებულია ჰიგიენასთან.

1.11 ჰიგიენა

ჰიგიენის დონის გამოსავლენად ჩატარდა კვლევა ახალშობილთა ძალიან დიდ კოჰორტზე(>1000) 15 თვის განმავლობაში(სარეცხის სიხშირე,საყოფაცხოვრებო სარეცხი საშუალებებისა და ბავშვების საფენების გამოყენება) კვლევამ აჩვენა,რომ 2.5 და 3.5 წლის ასაკის ბავშვების ჰიგიენის დონე დაავადებების რისკის პროპორციულია (Y.Miyake,Y Onya,et.al. 2007) თუმცა ამის საპირისპიროდ,ერთერთმა იაპონურმა კვლევამ,რომელშიც მონაწილეობდა 865 სუბიექტი,რუტინულ და არარუტინულ ჰიგიენას შორის უკუკავშირი გამოავლინა(J.C Celedon.R.J Wright, et.al. 2003)

1.12 დღის ცენტრები

ბაგა-ბალები, თიტეოს მიკრობების ექსპოზიციის გაზრდას უკავშირდება, სადაც ხშირია რესპირატორული ინფექციები, თუმცა ზოგიერთმა ავტორმა, გამოავლინა AD-ის რისკის შემცირება ბავშვთა იმ კონტიგენტში, რომლებიც საბავშვო ბაღში წლამდე დაჰყავდათ (S.Dann, J.HI.Droste, et.al. 2010)

თუმცა სხვა ავტორებმა დააფიქსირეს აღნიშნულის საპირისპირო (C.cramer, et.al. 2011)

1.13 შინაური ცხოველები/ფერმა

ამ მიმართულებით ცატარებულმა სხვადასხვა კვლევამ ვერ აჩვენა ცხოველების ამგვარი წესის მიმართ დამაჯერებელი შედეგები (M.ifpelamen, E.O tehno, et.al. 2006) (j.Douwes, N Travier, et.al. 2007) (D.Ferranediz-Mont I V. Et.al. 2018)

საინტერესოა, რომ არაპასტერიზირებული რძის მოხამრება, 2 წლის განმავლობაში აღმოჩნდა AD-განვითარების წინააღმდეგ ბუნებრივი ბარიერი, მათ შორის იყო ოჯახები, რომლებიც სოფლად არ ცხოვრობდნენ. ადულებულ რძეს არ გააჩნია დაცვის ბუნებრივი ეფექტი. (J.DOuwES, et.al.2007) (M.Wasen K.B Michels C bieli etal, "inverse association of farm milk consumption with asthma and allergy in rural and suburban population across the europe, clinical&experimental allergy.vol37.no5.pp661-670.2007) დაუმუშავებელი რძე, შესაძლოა მიკრობებით იყოს დაბინძურებული (M.Wasen K.B Michels, et.al.2007) (C.Roduit, J Wohlgensinger, et.al. 2011) ფერმის ცხოველებთან პირდაპირი კონტაქტი ამცირებს AD-ის გამოწვევის რისკს ადრეულ ასაკში, როდესაც დედებს, ორსულობის დროს, რეგულარული კონტაქტი აქვთ ფერმის ცხოველებთან. ეს დამცავი მექანიზმი კიდევ უფრო გამოხატულია პრენატალური ცხოველების დროს, ვიდრე მშობიარობის შემდეგ. (J.Douwes, et.al. 2008)

(C.Pelucchi, et.al.2013) თანდაყოლილ იმუნიტეტსაც შესაძლოა ჰქონდეს განმსაზღვრელი მნიშვნელობა. ცნობილია სოფლად მცხოვრები ბავშვებისა და ქალაქელის კონტრასტი.

1.14 შინაური ცხოველები

უამრავი კვლევის საგანი იყო შინაური ცხოველები (J.D Bufford. Et.al.2008) (M.L.A Schuttelear, et.al. 2009) (S.M laugan, et.al 2007) ძაღლებს აქვთ დაცვითი ეფექტი, განსაკუთრებით სიცოცხლის პირველ წლებში (S.M Langan, et.al, 2007) კატების შემთხვევაში ბუნდოვანია, სად ხდება კანის FLG მუტაცია, ამიტომ არსებობს რისკი, რომ აღნიშნულმა გამოიწვიოს AD განვითარების რისკი (M.L.A. Schuttelaar, et.al. 2009) (I.Schafer B.Stieger, et.al. 2009) (H.Okadu, C.Kuhn, et.al. 2010) ფერმის ცხოველებისა და ძაღლების ფაქტორის გათვალისწინებით, თანდაყოლილი ენდოტოქსინები, რომლებიც მათ გააჩნიათ (ლიპოპოლისაარიდები, ზედაპირულ გრამ-უარყოფითი ბაქტერიები), განსაკუთრებით ორსულობის დროს, ამცირებს AD განვითარების რისკს.

1.15 ჰელმინთები

ჰელმინთური ინფექციებისგან დასაცავად ანტიბაქტერიული თერაპიის ბრმად რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა ცატარდა. მონაწილეებოდა 2500-ზე მეტი ორსული ქალი, უგანდაში, ორსულობის ბოლო ტრიმესტრში. (ეს სიტუაცია ტროპიკულ რაიონებში ენდრემურია დაუცველობის გამო). ჰელმინთებს, მკურნალობის შედეგად დაფიქსირდა AD განვითარების რისკი დაახლოებით ორჯერ. დადასტურდა, რომ თანდაყოლილი იმუნიტეტი AD განვითარებისგან იცავს (P.J.Cooper, et.al. 2006)

1.16 პედიატრიული ინფექციები და ვაქცინაცია

კვლევებმა აჩვენა , რომ ბავშვთა ვირუსუკი და ბაქტერიული ინფექციები(ჩუტყვავილა, ყბაყურა, წითელა, ყივანახველა) დადებით კორელაციაშია.

1.17 ანტიბიოტიკები

ანტიბიოტიკები, რომლებიც გამოიყენება რესპირატორულ, კუჭ-ნაწლავის და ყურის ინფექციების სამკურნალოდ, უფრო მეტად არის რისკის შემცველი გამოიწვიოს AD, ვიდრე თავად ამ ინფექციებმა (T.Tsakok, et.al. 2013) იმავე რისკის ქვეს არიან ციკლი ჩაიტარა (T.M. Mckeever, et.al. 2001) გაზრდილ რისკთან კავშირშია, აგრეთვე, ანტიბიოტიკების დოზირება. რისკს ზრდის მიკრობიომის ცვლილება , რაც აძლიერებს იმუნურ რეაქციას ალერგიებზე.

1.18 მიკრობიომი, კანი და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი

ბავშვს ნაწლავური მიკროფლორის ჩამოყალიბება ზდება სიცოცხლის პირველ წელს. შემდგომ ვითარდება Staphylococcus aureus, რაც AD-ის ერთ-ერთ გამოიწვევია აგრეთვე ვითარდება coliform bacteria, lactobacillus, biticlobacterial (B.Bjorksten, et.al. 2001) საშვილოსნოს სტერილურ გარემოში ყოფნის შემდგომ, დაბადებისთანავე, ნაყოფის კანზე, ნაწლავებსა და სასუნთქ გზებში ბაქტერიული აგენტების ფართე სპექტრის კოლონიზება ზდება (T.Bieben, Atopic dermatitis Re New England Journal of Medical, vol.358, no.14,pp. 1483-1494,2008.). ზოგიერთ კვლევაზე დაყრდნობით, არობიოტიკები დადებითად მოქმედებს, AD სიმძიმეზე, ნაწლავებში მიკობული შემადგენლობის ცვლილებების მიუხედავად ზოგიერთ კვლევაში გამოტყმულია ვარაუდი, რომ AD მქონე პაციენტებს გააჩნიათ ნაწლავის განსხვავებული მიკრობიომი, ჯანმრტელ პირებთან შედარებით. ამ მოსაზრების ახსნა სხვადასხვა მიზეზით არის განპირობებული:მეთოდოლოგიურინგანსხვავებები, სხვადასხვა ფაქტორებით გამოწვეული ნაწლავის ბაქტერიული სახეობების იზოლაცია, გარე ფაქტორების და ნაწლავის მიკრობიოტას შორის ურთიერთქმედების სირთულე, (L.Nuland, et.al.

2015) (C.H Thomas and P Fernandez-penas,et.al. 2017) (K.B Fieten J.E.E.Totte, et.al. 2018) (J.E Stalder et.al. 2018)(E.Pedenzeu, et.al.2018) ამიტომ AD დაავადებული პაციენტების ნაწლავებში მიკრობიომის როლი კვლავ საკამათოა დამატებით კვლევებს საჭიროებს.

1.19 გარემო ფაქტორების,გენეტიკისა და იმუნური სისტემის ურთიერთქმედება

უკვე არსებული პრობლემების შესასწავლად,მნიშვნელოვანია გარემოს,გენეტიკური და იმუნოლოგიური ფაქტორების უკეთ გაგება, გარდა გენეტიკური ფაქტორებისა,რაც მოიცავს FLG გასათვალისწინებელია გენების ჩართვაც, ვინაიდან AD-ს მქონე სუბიექტების 50%-ს FLG-ის მუტაციას აჩვენებს(s.stemmlen, et.al. 2016) (Y.Liang C.Chang et.al. 2016) გენეტიკისა და გარემოს ურთიერთქმედების კიდევ ერთი თავლსაჩინო მაგალითია ენდოტოქსინების ზემოქმედება,რაც AD განვითარებისა და სუნსიბილიზაციის რისკს ამცირებს იმ სუბიექტებში,რომელთა ქრომოსომა 5 ც 31.1-ში ლიპოპოლი საქარიდის რეცეპტორის სპეციფიკური ფენოტიპი CD 14 -ით კოდირებულია(H.Mpairwe,et.al. 2011)

1.20 ატოპური დერმატიტის პათოგენეზი

ატოპური დერმატიტის პათოგენეზი მოიცავს კომპლექსურ ურთიერთქმედებას კანის ზედაპირის დაზიანებით,იმუნური რეაქციითა და გარემოს ზემოქმედებით,მათ შორის ალერგენებიტა და მიკრობებით გამოწვეულ ფაქტორებს.AD-ით გამოწვეულ დაზიანება ხელს უწყობს ალერგენებისა და მიკრობების შეღწევას კანის სიღრმეში.ურთიერთქმედება კანის იმუნურ პასუხსა და გარემო ფაქტორების ზემოქმედებას შორის,კანის ბუნებრივად დამცავი ბარიერის დარღვევა,იწვევს კანის ანთების მანკიერ ციკლს.AD-ით გამოწვეული კანის ბარიერის დარღვევის საფუძველია რქოვანას შრის სასიცოცხლო კომპონენტების დეფიციტი და ეპიდერმისში კერა

ინოციტების დიფერენციაციის ნაკლებობა. AD-ით დაავადებულთა მნიშვნელოვან ნაწილს აღენიშნება ბარიერის ანომალია, ეს შეიძლება ნაწილობრივ აიხსნას ფილაგგრინის ცილის შეცვლილი სტრუქტურით ან გამომუშავების უნარის დაკარგვით.

ფილაგგრინი აუცილებელია ეპიდერმული ბარიერის ფორმირებისთვის და დატენიანებისთვის (invine AD, Mclean, et.al. 1200-1202 PubMed:16702964).

დღეისათვის გამოვლენილია ფილაგგრინის 17-მდე ფუნქციის დაქვეითება ან მუტაცია (NOMUNA T, Sandilands A, Akiyama M. et.al. 2007 (pubMed:17291859) (

Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull pr. et.al. 2007; 39:650-654 (pubMed:17417636)

AD პაციენტების იმუნური ბარიერი კომპრომეტირებულია რამდენიმე

დონეზე. ეპიდერმული ბარიერის დეფექტების კომბინაცია და მიკრობების

ამოცნობისა და რეაგირების სისტემის დაქვეითება ხელს უწყობს კანის

ინფექციების ზრდას, როდესაც ატოპიური ბარიერი დაზიანებულია და

თანდაყოლილი იმუნური სისტემა ვერ რეაგირებს დამცავი მექანიზმის მეორე

მხარე ირთვება და ახდენს ცოცხალი ორგანიზმებისთვის დამახასიათებელი

მიკრობის ამოცნობისა და რეაგირებას. თანდაყოლილი იმუნიტეტის ეს მექანიზმი

განვითარდა 2 მილიარდ წელზე მეტი ხნის წინ და წარმოადგენს მცენარეებისა და

ცხოველების, ხერხემლიანებისა და უხერხემლოების პირველადი დაცვის

მექანიზმს (NIZET v, Gallo Rl. cathelicidins et.al. 2003) (Kang ss, Kauls LS Gaspari et.al.

2006) უმეტესობა ორგანიზმში, თანდაყოლილი იმუნიტეტის ეს აუცილებელი

კომპონენტი, არის არასპეციფიკური წინასწარ არსებული ანატომიური და

უჯრედული მექანიზმის ერთობლიობა, ებრძოლოს ინფექციას თანდაყოლილი

იმუნური სისტემის პასუხი პათოგენზე ორი გზით ხორციელდება: 1-ის ცნობს

შემოჭრილ პათოგენებს და გაანასხვავებს პათოგენურ მიკროორგანიზმებს

არაპათოგენურისგან 2-იწყებს კორდინირებული ფიზიოლოგიურ რეაქციას

პათოგენების გასანადგურებლად, თანდაყოლილი იმუნური სისტემა ცნობს

შემოჭრილ პათოგენებს პათოგენთან დაკავშირებული მოლეკულური

შაბლონებისა (PAMPS) და ნიმუშის ამოცნობის რეცეპტორების (PRRS) მეშვეობით.

PRR წარმოდგენილია უჯრედშიდა და უჯრედის მემბრანებზე, ასევე

მოცირკულირე პლაზმასა და ქსოვილებში (Janeway CA Jr, Medzhitov R, et.al. 2002) (

Mempol M, Voelcken V Kollisch G, et al 2003) PRR-დან ყველაზე ცნობილია ტოლ-

რეცეპტორები, რომლებიც სტრუქტურულად დაკავშირებული დროზოფილის

ტოლ-რეცეპტორებთან და ინტერლეიკინ 1 რეცეპტორთან, კერატინოციტებსა და ანტიგენის წარმდგენ უჯრედებთან (Kollisch G, et.al. 2005)

TLR არის ტრანსმემბრანული პროტეინი, წარმოდგენილი ლეიკინით მდიდარი უჯრედგარე დომენით და უაღრესად კონსერვირებული უჯრედშორისი დომენით და უაღრესად კონსერვირებული უჯრედშორისი დომენით (leulier F, et.al. 2008)

დღეისათვის იდენტიფიცირებულია ათი TLR, თითოეული რეცეპტორს ახასიათებს მიკრობული ლიგანდი (hawlisch H.Kohl J Complement et.al. 2006)

უჯრედშორისი ნაწილი პასუხისმგებელია ლიგანდის სპეციფიკურ ამოცნობაზე, ხოლო უჯრედშიდა ნაწილი შუამავლობს სიგნალის გადაცემას სხვადასხვა ადაპტერის მოლეკულებთან შეერთების გზით. ცნობილია, სულ მცირე ოთხი განსხვავებული ადაპტერი, TIR დომენი, რომელიც შეიცავს ადაპტერის პროტეინს, რომელიც იწვევს IFN- β (TRIF) და TRIF დაკავშირებული ადაპტერის მოლეკულა. TLR-ების უმეტესობა იყენებს MY D88 ადაპტერულ მოლეკულას, რომელიც თავის მხრივ ააქტიურებს MARK კინაზებს და ტრანსრიპციის ფაქტორს NF-KB, რაც იწვევს რამდენიმე პროანთებითი და მარეგულირებელი ციტოკინებისა და ქიმიოკინების დამოხატვას, მათ შორის IL- β , TNF- α , IL-6 და IL-12 (Buetter B. Et.al. 2004)

PAMPS-ის, ლიპოპოლისა ქარიდები (იპს) გრამუარყოფითი ბაქტერიებიდან, ლიპოტეიქონის მჟავა და პეტადოგლიკანი გრამდადებითი ბაქტერიებიდან და საფუარის/სოკოები. აღმოჩნდა, რომ თითოეული TLR ამოიცნობს კონკრეტულ PRPებს. TLR 2 არის ჰეტეროდიმერი, რომელიც ასოცირდება TLR1-თან ან TLR6-თან და CD14-თან, რათა ამოიცნოს ლიპოპეპტიდები ბაქტერიებიდან, პეპტიდოგლიკანიდან და LTA-დან. TLR-3 ცნობს ორჯაჭვიან რნმ-ს, რომელიც წარმოიქმნება ვირუსის რეპლიკაციის დროს და TLR4/CD14 ცნობს IPS გრამუარყოფითი ბაქტერიებისგან. ფლაგილინი აღიარებულია TLR5-ით, ხოლო ვირუსული ერთჯაჭვიანი რნმ-ით TLR-ში და TLR8. TLR9 ცნობს არამეთილირებულ CP GDNA-ს, რომელიც ძირითადად გვხვდება ბაქტერიებში TLR11 ცნობს უროპათოგენური ECOLI-ს (Ahmad- I Vejad P, et.al. 2004)

TLR-2-ის (Arg753 cln) პოლიმორფიზმი, რომელიც მდებარეობს რეცეპტორის უჯრედშიდა ნაწილში, ასოცირდება ოქროსფერი სტაფილოკოკის ინფექციასთან და უფრო მაღალი სიხშირით არის წარმოდგენილი AD -ით დაავადებულ პაციენტებში (schittek B, Hipfel R, et.al 2001) აღნიშნულ პაციენტებს, აგრეთვე, აღენიშნებათ დაავადების მძიმე მიმდინარეობა,

გამოხატულია მაღალი IgE ანტისხეულებით ოქროსფერი სტაფილოკოკის სუპირანტიგენების მიმართ. უჯრედებში და PAMP-ები, როგორიცაა პეპტიდოგლიკანი, აღიარებულია ნუკლეოტიდის დამაკავშირებელი ოლიგომერიკაზის დომენით (NOD) NOD1 და NOD2. NOD1 გრძნობს დიამინოპიმელიუმის მჟავას ტიპის PGN-ს, რომელიც წარმოიქმნება გრამუარყოფითი ბაქტერიებით, ხოლო NOD2 გრძნობს მურამილპეპტიტს, რომელიც ნაპოვნია PGN-ებში ყველა ბაქტერიის სტაფილოკოკისგან (Wedinges S et.al. 2005) პროცენტის (CARD)3 შემცველი NOD1 კასპაზის რეკრუტირების დომენის პოლიმორფიზმი AD-თან არის ასოცირებული. საინტერესოა, რომ ეს პოლიმორფიზმები ასევე, ასოცირებულია ასთმასთან და შრატის მთლან IgE დონებთან, თუმცა არა ალერგიული რინოკოიუნქტივითან. (Jcroder NW, et.al. 2003) CD 14 არის მრავალფუნქციური რეცეფტი LPS-ისთვის და სხვა ბაქტერიული კედლის კომპონენტებისთვის CD14 აკავშირებს LPS და LPS შემაკავშირებელ პროტეინს, TLR-4-ის საშუალებით, LPS-ის ინდუცირებულ მაკროფაგების გააქტიურებისთვის. დადგინდა, რომ LTA002D-ზე საპასუხოდ, ის იწვევს უჯრედულ აქტივაციას TLR2-ზე დამოკიდებული გზის მეშვეობით (Dziurski , 2003;) გააჩნია პეპტიდოგლიკანებისთვის დამაკავშირებელი აქტივობა (Zdolsek HA, et.al. 2004) CD 14- ის დაქვეითებული დონე დაფიქსირდა ადოპიური დაავადების მქონე ბავშვებში (Rothen bachen D, et.al. 2005) ძუძუთი კვებაზე მყოფ ბავშვებში, დედის რძეში ხსნადი CD-14-ის დაბალი დონე დაკავშირებული იყო AD-ისა და ასთმის გაზრდილ რისკთან (Jones CA, Holloway JA, et.al. 2001)

1.21 მიკრობებზე რეაგირება ანტიმიკრობული პეპტიდების როლი

1980-იან წლებში ჰანს ბორმანმა აღმოაჩინა ამინომჟავის 37 კათიონური პეპტიდი ცეკროპინის თიხის ჰემოლიმფიდან ბაქტერიების ინექციის შედეგად (Ganz T, et.al. 1985) აღნიშნული ოჯახი კლასიფიცირებული იყო AMP-ების ცეკროპინის ოჯახის ქვეშ. შედეგად სხვა AMP-ში გამოვლინდა ცვლადი აქტივობით ბაქტერიების, სოკოების და ვირუსების წინააღმდეგ. გასაგებია, რომ AMP-ები წარმოადგენს აუცილებელ სისტემას, რომელსაც კანი იყენებს რეაგირებისთვის, აგრეთვე მიკრობების უკონტროლო ზრდის თავიდან

ასაცილებლად.სამწუხაროდ AD-ით დაავადებული პაციენტისთვის,ადამიანის კანში არსებული AMP-ები,როგორიცაა დეფენსინები,კათელიციდინები და დერმაციდინი,კანის დაზიანების შემთხვევაში გამოიხატება ფუნქციის დაქვეითება.

1.22 დეფენსინები

თავდაპირველად დეფენსინების იდენტიფიცირება მოხდა ადამიანისა და კურდღლის ნეიტროფილებში (Mallow eb,harris A, et.al. 1996)
რაც წარმოადგენს ცისტეინით მდიდარ კათიონურ პეპტიდებს.არსებობს დეფენსინის სამი ქვეოჯარი,რომელიც მოიცავს ალფა, ბეტა და წრიულ თეტა დეფენსინს.ალფა და ბეტა დეფენსინები გამოირჩევა სამი ცისულფიტური პოზიციით,ალფა დეფენსინები გამოვლენილია ნეიტროფილებსა და წვრილი ნაწლავის პანეტის უჯრედებში (cole AM,Hong T, et.al. 2002) ადამიანის ბეტა დეფენსინები გამოხატულია კერატინოციტებში.თეტა დეფენსონის ფსევდოგენი ნაპოვნია ადამიანის ძვლის ტვინში,თუმცა პეპტიდი ადამიანებში არ გამოვლენილა(fultonC,Andersou GM, et.al. 1750-175) ადამიანის ოთხი ბეტა დეფენსინიდან, მხოლოდ HBD-ს არის გამოხატული ადამიანის ეპიდერმისისა და საოფლე ჯირკვლის სადინარებში (AlibRS, Falcouen A, et.al. 2001)
HBD2-3 ინდუცირებადია ბაქტერიული ინფექციით,ციტოკინებით I-ld,IL-1B,TNF-L.(Handen J,bartels J,et.al. 2001)
HBD-2-4 შესაძლოა წამოიქმნას კალციუმის დაფორბილ 12 მირისტად 13 აცეტატი (PMA) და წინასწარი დამუშავების შედეგად,ინჰიბირტეს რეტინოინის მჟავით(HARDER j,Bartels J, Christophers E,etal A peptide antibiotic from human skin.Nature 1997;387;861(pubmed9202117)
HBD-2 ძალიან მგრძნობიარეა ფიზიოლოგიური გარემოს მიმართ და ავლენს უპირატეს ანტიმიკრობულ აქტივობას გრამუარყოფითი ბაქტერიების მიმართ,როგორიცაა ეშერიხია კოლი და ფსევდომონა (ERicksen B, et.al. 2005)
HBD-2ის მაღალი მგრძნობელობის გამო,მარილის მაღალმა კონცენტრაციამ,მაგალითად ოფლში შეუძლია მნიშვნელოვნად შეამციროს HBD2-ის ანტიმიკრობული მოქმედება.ალფა და ბეტა დეფენსინები ახდენენ ფართო

ანტიბაქტერიულ მოქმედებას გრამდადებითი და უარყოფითი ბაქტერიების (Mallow EB,Harris A,et.al. 1996)

სოკოების (Hoover DM,Wu Z, et.al. 2003) და ვირუსების,მათ შორის ადენოვირუსის (buck CB,Day PM, et.al. 2006) პაპილომავირუსის (sun h Finnegan CM, et.al. 2005)

ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის (აივ) (Chang TL, et.al. 2005) ადამიანის ჰერპეს სიმპლექსის წინააღმდეგ (HSV) (ChalyYV,Paleolog EM,et.al. 2000) დადებითი დამუხტული დეფენსინის შეერთება უარყოფითად დამუხტულ ბაქტერიულ მემბრანასთან, წინ უსწრებს მემბრანის გამტარიანობის და ითვლება, რომ ეს არის დეფენსინების მიერ ბაქტერიების განადგურების მექანიზმი. დეფენსინები, ასევე, ასტიმულირებენ ციტოკინებს. ალფა დეფენსინები არეგულირებენ TNF-ს და IL-1 ექსპრესიას. მონოციტებში, რომლებიც აქტიურდებიან ოქროსფერი სტაფილოკოკით (van Wetering S, et.al. 2002) დეფენსინები ინფუციტებენ IL-8 და პროანთებით ციტოკინების ფილტვის ეპითელურ უჯრედებში (van Wetering S,Mannesse-Lazeroms AP, et.al. 1997) (Niyonsaba F,Ushio H,Nagaokla I, etal. The human beta-defensins (-1,-2, -3,-4) and cathelicidin LL-37 induce IL-18 secretion through p 38 and ERK MAPK activation in primary human keratinocytes. JImmunol 2005;175:17761784 (Pubmed:16034119) და IL-18 პირველად კერატინოციტებში.

1.23 კათელიციდინები

კათელიციდინებს, თავდაპირველად, პეპტიტების მრავალფეროვანი ჯგუფის სახელი ეწოდა, ევოლუციის შემდეგ, კონსერვინებული კათერლინის მსგავსი N-ტერმინალური დომენისა და მათი სტრუქტურულად ცვლადი კათიონული ანტიმიკრობული C-ტერმინალური დომენის საფუძველზე. (Ritonjia A, et.al. FEBS LETT 1989;255:211-214. (Pubmed:2792375) კათელინის მსგავსი დომენი 12 KD პროტეინის ანალოგიურია. თავდაპირველად კათელინი, კათელსინის L ინჰიბიტორისგან იზოლირებული იყო (Zelezetsky I, et.al. 2006) კათელიციდინების უმეტესობა ამფიპათიური კათიონული პეპტიდებია, ზგიერთ ბუფერულ პირობებში- ალფა სპირალი (Brsff HM, et.al. 2005) ამფიპათიური სტრუქტურა და კათიონური მუხტი, კათელიციდინის პეპტიდებს წყალს, ლიპიდებით მდიდარ მემბრანაში ურთიერთქმედის სშუალებას აძლევს, და, აგრეთვე, დაუკავშირდნენ

უარყოფითად დამუხტულ ბაქტერიულ გარსებს. კათელიციდინის გამოხატვისა და ფუნქციონირების ორი ძირითადი ეტაპი არსებობს. ტრანსკრიპცია MRNA-ზე და პოსტტრანსლაციური დამუშავება აქტიურ პეპტიდებზე. ადამიანის გენომში კათელიციდინის 1-4 ეგზონები 3p 21 ქრომოსომაზეა. ისინი ტრანსკრიპირებულია, როგორც ერთი გენი, (CAMP) და ითარგმნება პროპროტეინად, რომლებსაც ადამიანის კათელიციდინის ანტიმიკრობული ცილა და 18kDa ან hCAP 18 ეწოდება და წარმოადგენს არააქტიურ მიკრობულ პეპტიდს. კანში, Hcap 18 იხსნება ლამელარულ სხეულებში, კერატინოციტებში და გამოიყოფა ეპიდერმისის მარცვლოვან და წვეტიან წრეში (Munakami M, et.al. 2004) SCTE და SCCS რქოვანას შრის ქიმოტრიპოტური პროტეაზა, კალიკრეინი კომბინაცია შემდგომში ამუშავებს პატარა პეპტიდებს RK-31 და ks-30. (Yamaski k, SCHAUBEN j, CODA A, et al. 2006) კათელიციდინი ადამიანის კერატინოციტებში ინდუცირებადია ჭრილობების შედეგად, ინფექციით და კანის ანთებითი ბაზალური ექსპრესიის დონეებით, რომლებიც დაბალი და რთულად შესამჩნევია (Schauber J, et.al. 2007) 1.25 დიჰიდროქსივიტამინი D ასევე არის კათელიციდინის m RNA ტრანსკრიპციის ძლიერი ინტუქტორი და კათელიციტინის ინდუქციისთვის ვიტამინი D-3 არსებობა აუცილებელია კანის ინფექციისა და ჭრილობების დროს (SCHAUBEN J, Dorschen RA, et.al. 2006) (Peyssonaux C, et.al. 2004) ფაგოციტებიდან მიღებული MCRAMP (CNLP) რეგულირდება ჰიპოქსიის ინდუქციური ფაქტორით-1 ალფა (HIF-alpha) (Gallo RL, KIM KJ, Bernfield M, et al 1997) LL-37 შედგება 37 ამინომჟავისგან, დაწყებული ორი ლეიცინით და გამოხატულია სხვადასხვა უჯრედებში და სხეულის სითხეებში, ეპიდერმული კერატინოციტების და ნაწლავის უჯრედების ჩათვლით (LIU pt, Stenger S, et.al 2006) must cell-ში (borregard N. cow land JB Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leucocyte. blood 1997;89:3503-3521. (pubmed:9160655), ნეიტროფილებში (Frohm M, et.al. 1996) ჭრილობის სითხეებში (Agerberth B, et.al. 1999) ბრონქოალვეოლარულ ლავაჟში, (Murakami M, et.al 2002), ოფლში (Murakami M, et.al. 2002), ნერწყვსა (MARCHINI g, LINDOW s Brismar H et al the newborn infant is protected by an innate antimicrobial barriers dermatol 2002 147:1127-1134 (pubmed:12452861) და ახალშობილთა (hrnzlen Wildman KA, Lee DK, ramamoorthy A Mechanism of lipid bilayer disruption by the human antimicrobial

peptide LL-37 2003;42;6545-6558 (pubmed:12767238) ვერნიქსში. კათელიციტინები კათიონურია და ითვლება რომ უშუალოდ უკუკავშირდება ანიონურ უჯრედულ კედელს და მიკრობის მემბრანას (Gusstmann T Hagge so, et.al. 2001) ზრდის მიკრობების უჯრედის კვლევის გამტარიანობას. განადგურების ამ უნარით მათ აქვთ ფართო ანტიმიკრობული მოქმედება გრამდადებითი და უარყოფითი ბაქტერიების (roseuberger CM, Gallo RL, et.al. 2004) (J Immunol 2005) (Hoowell MD Jones JF Kisich KO et.al. 2004) ვაქცინის ვირუსისა (lopez-garcia B, et.al. 2005) და სოკოვანი (Dorschenen RA, et al. 2004) (Braff MH, Hawkins MA, et.al. 2005) დაავადების მიმართ.

კათელიციტინები, ასევე იწვევენ პროანთებითი ციტოკინის სეკრეციას, ისინი ასტიმულირებენ IL-8 სეკრეციას ადამიანის ეპიდერმული კერატინოციტებიდან ეპიდერმულ ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის პირდაპირი ან არაპირდაპირი გააქტიურების გზით (Tjabringa GS, et.al. 2003)

ორივე ბეტ-დეფენსინი და LL-37 იწვევენ IL-6 ილ -10 და ქიმიოკინების (ინტერფერონის ინდუქციური ცილა 10, მონოციტების ქიმიოტრაქციული პროტეინი 1, მაკროფაგების ანთებითი პროტეინი 3 ალფა, RANTE S) გამომუშავებას კერატინოციტებში, რაც იძლევა შესაძლებლობას, თანდაყოლილი და შეძენილ იმუნიტეტის შემთვევაში, ერთდროულად იფუნქციონეროს (De y, Chen Q, et.al. 2000) LL-37 ქიმიომიმზიდველია ნეიტროფილების, მონოციტების და უჯრედებისთვის, რათა გააქტიუროს G პროტეინის დაწყვილებული რეცეპტორების FPRL-ების მოქმედება (Rieg S, et.al. 2004)

1.24 დერმიციდინი

დერმიციდინის გენი და მოწიფებული პეპტიდი, დღემდ მხოლოდ ადამიანებშია გამოვლენილი მათი გამოყოფა ხდება ოფლში და კანს არ აზიანებს არ იწვევს ანთებით პროცესს (Baechle D, et.al. 2006)

დერმიციდინი გამოიყოფა პროტეინის სახით და კათექსინ D-ს მიერ სეკრეტორული დამუშავების შემდგომ, პეპტიდს წყვეტს პროტეინის C ბოლოდან, რაც იძლევა დერმიციდინის პეპტიდების განაწილების შესაძლებლობას

კანის ზედაპირზე ოფლის სახით (Lai Yp Peng YF, Zuo y, et al 2005) დერციდინი არის ანიონური პეპტიდი, რომლის სპეციფიკური მეთოდი, გაანადგუროს მიკრობები, უცნობია, თუმცა მათ აქვთ ძლიერი ანტიმიკრობული მოქმედება Staphylococcus aureus-ს Escherichia coli-სა და Candida-ს მიმართ (Lin YT, et al. 2007) ატოპიური დერმატიტის მქონე პაციენტებში, შესაძლოა შეგხვდეს შემენილი ბარიერის დეფექტები Th2 ციტოკინები, IL-4 და IL-13, გვხვდება, როგორც AD-ით დაზიანებულ, ასევე დაუზიანებელ კანზე. ნაჩვენებია, რომ აღნიშნული ციტოკინები თრგუნავენ ფილაგრინის ექსპრესიას. (Irvine AD, et al. 2011) სულ ახლახანს ომორი-მიაკემ და სხვ აჩვენეს, რომ IL-4 და IL-13 შეუძლიათ დათრგუნონ ფილაგრინისა და ოკლუდინის ექსპრესია, კერატოციტების დიფერენციაციის გვიან სტადიაზე (statum granulosum), ისევე როგორც დესმოკოლინები და ლესმოგლეინები კერატოციტების დიფერენციაციის ადრეულ ეტაპზე (statum spinosum). (Omori-Miyake M, et al. 2014) კერატინები არის სტრუქტურული ცილები, რომლებიც მიიღება კერატოციტებიდან, ისინი ქმნიან ეპიდერმისის ციტოჩონჩხს. დესმოგლეინები და დესმოკოლინები აკავშირებენ კერატინების უჯრედშიდა ქსელსა და მეზობელ კერატინოციტებს. ამ ცილების დეფექტებმა, შესაძლოა ხელი შეუწყოს AD-ში ბარიერის დისფუნქციას, IL-22, რომელიც ზალიან გამოხატულია AD დაზიანების, ასევე, შეუძლია დათრგუნოს ფილაგრინის ექსპრესია და ხელი შეუწყოს, იმუნური შუამავლობით, ბარიერის ფუნქციის დათრგუნვას AD-ში (Gutowska-Owsiak D, et al. 2011) FLG ასოცირდება AD-ით დაავადებულ პაციენტებთან, რომლებსაც აქვთ კანის მორეციდივე ინფექციების ისტორია (Ca, SC, Chen H, Koh wp, Common JE, et al. 2012) შედარებით, AD მიდრეკილებისადმი FLG-ის გარეშე, FLG მუტაციის მქონე პაციენტები ღმოჩნდნენ შვიდჯერ უფრო მაღალი რისკის ქვეშ, ჰქონდათ კანის ინფექციების ოთხზე მეტი ეპიზოდი, რამაც ანტიბიოტიკების გამოყენების საჭიროება გამოიწვია. ფილაგრინის როლი კანის ინფექციების პროფილაქტიკისთვის, შესაძლოა, იყოს ორმხრივი: როგორც ფიზიკური ბარიერი, ასევე როგორც Staphylococcus aureus (S. aureus) ზრდის მოდულატორი (Miajlovic H, et al. 2012) კანში ფილაგრინი იშლება ჰიგროსკოპულ ამინომჟავად, რაც მოიცავს უროკანის მჟავას (UCA) და პიროლიდონ კარბოქსილის მჟავას (PCA). UCA და PCA წრმოადგენენ ბუნებრივ დამატენიანებელ კომპონენტებს, რომლებიც ატენიანებენ და ინარჩუნებენ რქოვანი შრის მჟავურ PH-ს. მჟავური PH ამცირებს სტაფილოკოკური ცილის

ზედაპირის ორ გამოხატულებას, შეგროვების ფაქტორ B ფიბრონექტინის დამაკავშირებელ პროტეინს, რომლებიც შესაბამისად, ებმის მასპინძელ ცილას ციტოკერატინ 10 და ფიბრონექტინს. ამასთანავე, UCA და PCA შესაძლებელია პირადპირ დათრგუნონ S-aureus-ის პროლიფერაცია. ფილაგრინის დაქვეითებულმა ექსპრესიამ და შესაბამისად, UCA და PCA დონის დაქვეითებამ, შესაძლოა AD-ში გამოიწვიოს S-aureus-ის ზრდა. მრავალფეროვანმა კვლევებმა აჩვენა, რომ FLG მუტაციები მიდრეკილია ალერგიული სენსიბილიზაციისკენ, რაც AD კანის ინფექციების გაზრდასთან ასოცირდება (Brown SJ, et.al. 2012) (განხილულია ქვემოთ) ამ კონცენტრაციის დემონსტრირება მოხდა, თავდაპირველად, კანის ბარიერის დეფექტების წარმოჩინებით და გაზრდილი ალერგიული სენსიბილიზაციით AD-ის აქერცლილი თავის კუდის ჩვენებით. (Fallon PG, et. al. 2009) თუმცა, შემდგომში კვლევებმა გამოავლინა, რომ მუტაცია გამოწვეული იყო ტრანსმემბრანული პროტეინის 79 (Them 79)/matt გენით და არა ფილაგრინის დეფიციტით, რაც პასუხისმგებელია თავის AD მოდელში ალერგიული სენსიბილიზაციისა და დერმატიტის სპონტანურ განვითარებაზე. (Sasaki T, et.al.2013) Tmem 79/matt შიფრავს ლამელას მარცვლოვან პროტეინებს, რომლებიც საჭიროა ფილაგრინის, ლიპიდური მოლეკულების, პროტეაზებისა და ანტიმიკრობული პეპტიდების (AMP) დასამუშავებლად. (Elias PM, et. al. 2014) 79/matt ერთ ნუკლეოტიდს პოლიმორფიზმი ადამიანებში ასოცირდება AD-თან (Saunders SP, et.al.2013). საჭიროა Them 79/matt გენის დამატებითი კვლევები, რათა მისი როლი გამოიკვლიოს AD-სა და კანის ინფექციურ პათოგენებში. ბარიერის დეფექტი ყველა AD სუბიექტი უნივერსალური მახასიათებელია. ამის საპირისპიროდ, ცნობილია AD სუბიექტების მხოლოდ მცირე ჯგუფები, რომლებსაც აქვს კანის ინფექციებისადმი გაზრდილი რისკი, კერძოდ, ასეთია ჰერპესული ეგზემა (EH), რომელიც გამოწვეულია მარტივი ჰერპეს ვირუსით (HSV). (HSV) წარმოადგენს, ძირითადად პოპულაციაში ფართოდ გავრცელებულ პათოგენს (ბავშვების 20% და მოზრდილების 60%-ზე მეტი (HSV-ზე სეროპოზიტიურია), თუმცა, AD სუბიექტების დაახლოებით მხოლოდ 3%-ს უვითარდება EH, რაც სავარაუდოდ, რომ AD-ით გამოწვეული კანის აღნიშნული ინფექცია მასპინძელი იმუნური სისტემის პასუხს წარმოადგენს (Leung DY 2013) ატოპიური დერმატიტის ქსელის (ADRIV) სრული გენომის ბოლოდროინდელმა სეკვენსირებამ, რომელიც წარმოადგენს უმსხვილეს რეესტრს AD s.aureus

კოლონიზაციის/ინფექციების შესასწავლად, აჩვენა, რომ *s.aureus* კოლონიზაცია AD-ში არ არის დაკავშირებული კანის ბარიერის გენების მუტაციასთან, რომელიც მოიცავს FLG და სხვა კანის გადამწვეტი ბარიერის გენებს 1 ქრომოსომის ეპიდერმული დიფერენციაციის კომპლექსში (EDC) (Mathias RA, et al. 2015) ეს დადასტურდა მხოლოდ მოკრძალებული პასუხით *s.aureus* კოლონიზაციისა და ხუთ ყველაზე გავრცელებულ FLG მუტაციას შორის რაც კავკასიელ ამერიკელებში გამოვლინდა. (Yochida, T Rafaels N, et al. 2015)

კერატინოციტები არის კანის ძირითადი უჯრედები, რომლებიც უშუალო კავშირშია გარესამყაროსთან. ისინი კანის თანდაყოლილი იმუნიტეტის დაცვისა და მარეგულირებლის მნიშვნელოვან ფუნქციას

ასრულებენ, ამავდროულად, წარმოადგენენ AMP-ების ძირითად მწარმოებლებს, რომელიც გადამწვეტია კანის იმუნური პასუხისა და ბაქტერიული და ვირუსული ინფექციების წინააღმდეგ. აჩვენებია, რომ AD-ით დაავადებული პაციენტების სტიმულირებული კერატინოციტები, წარმოქმნიან მნიშვნელოვნად ნაკლებ AMD-ს, ჯანმრთელ ან ფსორიაზის მქონდე პაციენტებთან შედარებით (De koning HD, Kamsteeg M, et al. 2011) ატოპური დერმატიტისა AMP წარმოქმნის მექანიზმები არ არის სრულად ცხადი. კერატინოციტებზე მიკრობული პათოგენებისა და ნიმუშების ამომცნობი რეცეპტორების (PRR) ურთიერთქმედებამ, შესაძლოა მნიშვნელოვანი როლი შეასრულოს და AD-ით დაავადებულ პაციენტებში დააქვეითოს აღნიშნული უჯრედების იმუნური პასუხი (Niebuhr M, et al. 2011) ამას მხარს უჭერს TLR-2-ის პოლიმორფიზმის არსებობა *S.aureus*-ს ძირითადი PRP, AD-ით დაავადებული მძიმე პაციენტების ჯგუფებში, რომლებსაც აქვთ კანის ინფექციებისადმი გაზრდილი რისკი (AHMAad-Nejad M-Ds, et al. 2004) (Schumann RR, et al. 2009) TLR-2-ის ექსპრესია, აგრეთვე შეიძლება დაქვეითდეს AB-ში, რაც იწვევს დაქვეითებულ თანდაყოლილ იმუნურ პასუხს მიკრობული პათოგენების მიმართ (KUO IH, Carpenter-Mendini A, et al. 2013). ამის საპირისპიროდ, ახლახან დადასტურდა, რომ TLR-2 და TLR-6 ჰეტეროდიმერების გააქტიურება, იწვევს IL-6-ის კერატინოციტების ექსპრესიის გაზრდას, რაც თავის მხრივ, იწვევს კანში მოელოიდური წარმოშობის სუპრესორული უჯრედების (MDSC) შემოდიწებას (skyabuska Y Wopbing F, et al. 2014.) დათრგუნავს T უჯრედების შუამავლობით იმუნიტეტს, რაც იწვევს კანის ინფექციების რისკს მნიშვნელოვანია AD-თან მიმართებაში TLR ფუნქციისა და MDSC-ის შემდგომი

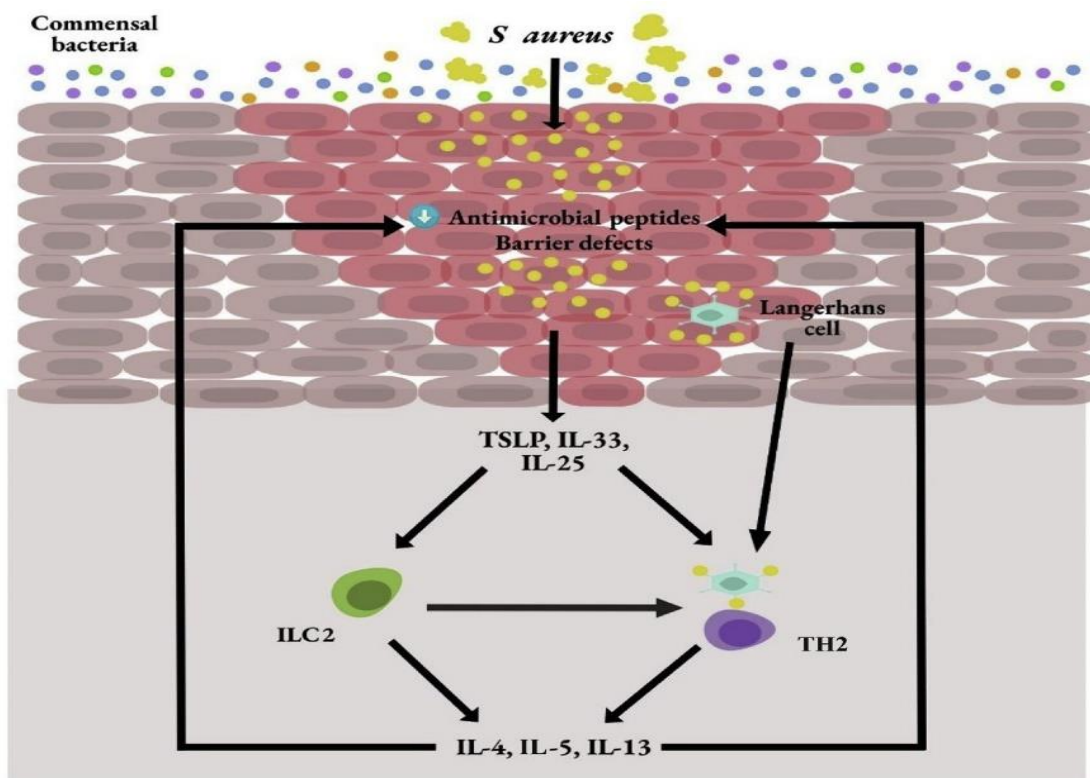
კვლევების ჩატარება. TLR-3-ის სტიმულაცია კერატინოციტებიდან, დაზიანებული ეპითელიური უჯრედებიდან გამოთავისუფლებულ ორჯაჭვიანი რნმ-ით, იწვევს თიმუსის სტრომული ლიმფოპროტეინის წარმოქმნას (VuAT, Chen X, Xie Y, Kamijo S, Ushio H, Kawasaki J, et.al. 2011). Tslp არის IL-7-ის მსგავსი ციტოკინი, რომელიც ნათლად გამოხატულია AD გამოწვეულ დაზიანებებში (Soumeils V, et.al. 2002). Tslp ააქტიურებს კანის დენდრიტულ უჯრედებს (DC) ქიმიოკინებისა, თიმუსისა და აქტივაციით რეგულირებული ქიმიოკინისა (TARC/CCL17) და მაკროფაგისგან წარმოებულ ქიმიოკინის (MDC/CCL22) წარმოქმნის მიზნით, რაც წარმოადგენს ქიმიოკინებს, რომლებიც იზიდავს AD-ით დაზიანებულ TH2 უჯრედებს (Nakajima S, et.al. 2012). აღნიშნული იწვევს IL-4-ისა და IL-13-ის ექსპრესიის გაზრდას, რომლებიც, როგორც ცნობილია, თრგუნავენ AMP-ებს (Ongpy, et.al. 2002). TSLP აგრეთვე ააქტიურებს მეორე ჯგუფის თანდაყოლილ ლიმფოციტურ უჯრედებს (ILC-2), რომლებიც წარმოქმნიან IL-13, IL-5 და ან IL-4, kim bs, sinacusa MC, et.al. 2013. რამაც შესაძლოა კიდევ უფრო დათრგუნოს AMP-ები, ILC-2 უჯრედებს, ასევე ააქტიურებს IL-33 და IL-25, რაც AD-ით გამოწვეულ დაზიანებებში მკვეთრად არის გამოხატული (savinkot, Matikainen S, et.al. 2012). ნაჩვენებია, რომ IL-25 აძლიერებს, ფილაგრინის ექსპრესიის ინჰიბირებით, hsv და ვაქცინის ვირუსის (vv), რეპლიკაციას (kim BE, Bin L, Ye YM, Remamoonthly P, et.al. 2013). მეორე მხრივ, აგრეთვე ააშკარავენ IL-33, რომელიც ამცირებს AMP კერატინოციტების ექსპრესიას (Alase A, selmann J, et.al. 2012).

ატოპური დერმატიტის მქონე ადამიანებს აქვთ გამოხატული მიდრეკილება კანის ინფექციებისადმი, განსაკუთრებით ბაქტერიული, ვირუსული და სოკოვანი ინფექციებისადმი. ასეთი პაციენტების იმუნური სისტემა ალერგიული რეაქციებით გამოირჩევა, ვიდრე უნარით ებრძოლოს ინფექციებს. ეს ნიშნავს, რომ კანს ინფექციების წინააღმდეგ ნაკლები ქიმიკატები გააჩნია. აღნიშნული აადვილებს სხვადასხვა ბაქტერიების კოლონიზაციას. განსაკუთრებით staphylococcus aureus-ს.

1.25 ბაქტერიული ინფექციები

AD-სას კანის ყველაზე გავრცელებული ინფექციებია,გამოწვეული *S.aureus*,*streptococcus pyogenes*(*s. pyogens*). (Hayakawa K,et.al. 2009)

კანის ბაქტერიული ინფექციის ორივე სახეობამ შესაძლოა გამოიწვიოს AD-ში ინვაზიური ინფექციები. უფრო მძიმე ინვაზიური ბაქტერიული ინფექციების რისკ ფაქტორები AD-ში სრულად არ არის გაცნობიერებული.აღნიშნული,სავარაუდოდ მოიცავს კომპლექსურ ურთიერთქმედებას მასპინძლის იმუნურ პასუხსა და ბაქტერიულ ვირულენტობას შორის. ბუნსონმა და სხვ.შეაგროვეს AD პაციენტებში იმ შემთვევათა სერიები,რომელთაც ჰქონდათ ბაქტერიემია,ინფექციური ენდიკრადიტი,სეპტიური ართრიტი და ოსტეომიელიტი.კვლევებმა აჩვენა,რომ ინვაზიური ბაქტერიული ინფექციები დაკავშირებულია მძიმე და საშუალო სიმძიმის AD-თან(Beneuson S, et.al. 2005)



AD-ის მქონე პაციენტების 90%-ი კოლონიზირებულია *S.aureus*-ით(Ong PY,Leung DY. et.al. 2016). *S.aureus*-ის მქონდე პაციენტების 90%-ი კოლონიზირებულია *S.aureus*-ით(ong py,Leung DY. 2016) *S.aureus*-ის დომინირება AD-ში შეიძლება მიეკუთვნებოდეს აღნიშნული ბაქტერიის ვირულენტურ ფაქტორებს და მის უნარს, აარიდოს თავი AD-ით

დაავადებული პაციენტის კანის იმუნიტეტს *S.aureus*-ს ფ-ბრონექტინს განსაკუთრებული მიდრეკილება აქვს მე-2 ტიპის ანთების მიმართ (Kim J, et.al.2019)

სუპერანტიგენები ამასთანავე არეგულირებენ ინტერფერონ გ-ის და სიმსივნურ ნეკროზის ფაქტორის კანქვეშა გამომუშავებას.ორივე ფაქტორი მნიშვნელოვანია უჯრედული იმუნიტეტისთვის ბაქტერიულ და ვირუსულ ინფექციებთან მიმართებაში (Kim J, et.al.2019).გამოკვეთა,რომ მეთიცილინ რეზისტენტული *S.AUREUS*(MRSA) წარმოქმნის მნიშვნელოვნად მეტ სუპერანტიგენებს,ვიდრე მეთიცილინ-მგრძნობიარე *s.aureus*(MSSA) (Orfali RL;Yoshikawa LMDS,etal. 2019).სტაფილოკოკურმა D ტოქსინმა შესაძლოა მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანოს და გამოიწვიოს AD (Ong PY,Leuns DY, et.al 2018)

ანთებითი პროცესი,გამოწვეული მასტის უჯრედების დეგრანულაციით (Kim J, et.al. 2019)

1.26 კანის ფლორის დისბიოზი

ქანსადი კანის შენარჩუნება დამოკიდებულია მის მიკრობიომზე. კანის ნორმალური ფლორა გვხვდება ეპითელიუმის ზედაპირის მიღმა და მისი იმუნური დაცვის როლს უსვამს ხაზს. (Nakafsuji T, et.al. 2019) ყველაზე უხვადაა მიკრობები, რომლებიცაა *Cutabacterium acnes* (ადრე ცნობილი როგორც *Propionibacterium acnes*), *Coryebacterium* და კოაგულაზა-უარყოფითი *Staphylococcus* (CoNs) (Nakasuji T, et.al. 2019). AD-ის მქონე პაციენტებს გააჩნიათ კომენსალური ბაქტერიების დეფიციტი, ეს კი ხელს უწყობს *S.caureus*-ის ვირულენტობას, დააზიანოს კანი. კომენსალური ბაქტერიების როლი ორმაგდება შემდეგნაირად: (1) მათი უნარი მოახდინოს მასპინძლის იმუნური სისტემის მუტაცია, რათა შეამციროს ანთება და გაზარდოს დაცვა მიკრობული პათოგენებისგან; (2) უნარი, უშუალოდ გაუწიონ კონკურენცია მიკრობულ პათოგენებს, როგორიცაა *S.aureus*, აღმოჩნდა, რომ CoNs, *S.Epidermidis* წარმოქმნის ალფალიოპოლის მჟავას, რომელიც რომელსაც შეუძლია თავიდან აიცილოს ტრამვით გამოწვეული და TLR-3-ით განპირობებული კანის ანთება და TRL-2 ურთიერთქმედების საშუალებით. ანთების საწინააღმდეგო თვისებების გარდა, *S.epidermidis*-მა შეუძლია დაარეგულიროს კერატინოციტების მიერ ანტიმიკრობული პეპტიდის წარმოება და დაიცვას მიკრობული პათოგენებისგან (Nakafsuji T, et.al. 2019).

ზოგადად ცნობილია, რომ AD პაციენტებს TH-2ციტოკინების, შრატის მთლიანი IgE-ს და სპეციფიკური IgE-ს მიმართ აქვთ უფრო მკვეთრი ალერგიული რეაქცია.

მრავალრიცხოვანმა კვლევებმა დაადასტურა, რომ AMP-ების ექსპრესიების დაქვეითება AD-ით გამოწვეული დაზიანებებისას, ფსორიაზთან შედარებით AMP-ების შემცირება, შეიზღუბა ნაწილობრივ, აიხსნას TH-17-ის შედარებითმა დაქვეითებამ, რომელიც კერატინოციტებში AMP-ის ცნობილი ინდუქტორია, შსაძლოა, ხელი შეუწყოს AD-ში და AMP ექსპრესიის დაქვეითებას. (Wopk K, et.al. 2014) AD-ით გამოწვეულ დაზიანებებში, IL-17-ის შედარებით დაბალი ექსპრესია, ნაწილობრივ შესაძლებელია, აიხსნას CXCR1+T უჯრედებში IL-17-ის დაბალი ექსპრესიით (Staumout-Salle D, et.al., JEXP Med 211:1185-1196).

CX3CL1-ისთვის CX3CR1 არის ქიმიოკინური რეცეპტორი, რომელიც ნათლად არის გამოხატული AD დაზიანებებში (Echigo, T Hasegawa M, et.al. 2004) IFN- γ და IL-13 უფრო მაღალ დონეზე არის წარმოდგენილი AD პაციენტების CD4+CX3CR1+T უჯრედებში, ვიდრე IL-17. ამ უჯრედების ინფილტრაცია AD დაზიანებებში უფრო დომინანტურ TH1 და TH2 პროფილს იწვევს, რაც ქრონიკული და მწვავე AD დაზიანებებისთვის არის დამახასიათებელი. AD პაციენტებში, ყველაზე თავლსაჩინოდ შესწავლილ ბაქტერიული ვირულენტობის ფაქტორებს წარმოადგენს სტაფილოკოკური ენტეროციქსინები (სუპერანტიგენები). კლასიფიკური სტაფილოკოკური ენტეროციქსინები მოიცავს (SE) A, SEB, SEC, SED სტაფილოკოკურ ენდეროციქსინებს და ტოქსიკური შოკის სინდრომის ტოქსინ-1 (TSST-1). არაკლასიკური სტაფილოკოკური სუპერანტიგენები მოიცავს SEE და SEG მიმართებს SEQ-თან. AD პაციენტებისგან იზოლირებული *S. aureus*-ის 80%-ზე მეტი სუპერანტიგენის წარმომქნელია. სტაფილოკოკური სუპერანტიგენები, პოლიკლონური T უჯრედების გასააქტიურებლად, წარმოდგენილია ანტიგენწარმოქმნელი უჯრედების მიერ, T უჯრედების რეცეპტორების ცვლადი ბეტა ჯაჭვის მეშვეობით, რაც AD პაციენტებში, T უჯრედების შუამავლობით გამოწვეულ ანთებას იწვევს. სტაფილოკოკურ სუპერანტიგენებს, ასევე შეუძლიათ გაამოიწვიონ სუპერანტიგენებს, ასევე შეუძლიათ გამოიწვიონ სუპერაგენტებისკენ მიმართული მასპინძელი სპეციფიური IGE-ს წარმოება, რაც ჰისტამინების ბაზოფილების გამოყოფას იწვევს. მეთილიცინ-რეზისტენტული *s. aureus* (MRSA) უფრო მეტ სუპერანტიგენს აწარმოებს ვიდრე მეთილიცინ-მგრძნობიარე *s. aureus* (MSSA) (Schlievert PM Strandberg KL. Et.al. 2010). AD პაციენტებში 12%-მდეა MRSA კოლონიზაციის გავრცელება, ეს, მთლიან პოპულაციაში, MRSA

კოლონიზაციის მაჩვენებელს ათჯერ აღემატება(1-3%) (Wanner Ja.Mcgrit LY,beck LA 2009) AD მსუბუქ პაციენტებთან შედარებით, MRSA მნიშვნელოვად მაღალია AD მძიმე და საშუალო სიმძიმის პაციენტებში(90VS 10%) (Jagadeesan S, et.al. 2014) MRSA-ით კოლონიზებულ AD პაციენტებს მნიშვნელოვნად უფრო მეტად უვითარდებათ კანისა და რბილი ქსოვილების ინფექცია,ვიდრე იმ AD პაციენტებს,რომლებიც MSSA-ით არიან კოლონიზებულები (Lowt, wang SR Tseng MH, et.al. 2010) AD გამწვავების მანკიერ ციკლსა და მორეციდივე ინფექციებს ხშირად იწვევს MRSA კანისა და რბილი ქსოვილების ინფექციები (ong py(2014) Recurrent MRSA infectious in atopic dermatitis J Allergy clin Immunol pract 2:396-339) გამწვავებული AD,რომელიც დაკავშირებულია MRSA კანის ინფექციებით,ხშირად არაადეკვატური პასუხი აქვს ადგილობრივ ანთების საწინააღმდეგო აგენტებზე,მათ შორის კორტიკოსტეროიდებზე,ამგვარი არაადეკვატური პასუხი,შესაძლოა, გამოწვეული იყოს კორტიკოსტეროიდული რეზისტენტობით,რაც გამოწვეულია სტაფილოკოკური სუპერანტიგენებით(Leung D YM (2005) შედარებით მძიმე პაციენტებში,იზოლირებული S.aureus შტამები,წარმოქმნიან მნიშვნელოვნად მეტ სუპერანტიგენის ტიპებს, ვიდრე ზოგადი პოპულაციისგან იზოლირებულ AD პაციენტებში(schilivert PM,standberg KL,Lin YC,Peterson ML, Leung J Allergy clin immunol125:39-49).

AD-პაციენტებში ნაჩვენებია,რომ SEB ზრდის IL-31 ექსპრესიას(SO nkoly E, Muller A, Lauerma AI,Pivarsci A,soto H Kemeny L,Alienius H Dieu-IVosJean MC,Meller s, RickerJJ Allergy clin Immunol 117:411-417).აღნიშნულია ციტოკინი,AD პაციენტებში,ქავილის გამომწვევი მიზეზად არის ცნობილი.გარდა ამისა,ფილაგრინის ექსპრესიას ასევე თრგუნავს IL-31.(connelissen C, et.al. 2012) ამასთანავე IL-31-მა შესაძლოა AMP-ების(Van Dronglen VHaisma EM, et.al. 2014)

ადამიანის B დისეფენსიან-2და 3 და RNase 7 S.aureus-ით გამოწვეული ექსპრესია დათრგუნოს,რაც AD პაციენტებში S.aureus კოლონიზაციის ზრდას უწყობს ხელს. IL-31-ით AMP დათრგუნვა სპეციფიურია,რადგან ეს მოცემული ციტოკინი არ თრგუნავს სორიაზის კერაცინოცების მიერ წარმოქმნილ სხვა AMP ექსპრესიას.სტაფილოკოკური სუპერანტიგენების გარდა.s aureus ასევე გამოიმუშავებს ალფა ტოქსინს,რომელიც კერატინოციტების ციტოტოქსიკურობასა და ლიმფოციტების აპოპტოზს იწვევს.(Breuer K, et.al.Wittmann M, Kempe K, Kapp A, Mai U Dittrich- breiholx O Kracht M, Mrabet-dahbi clin exp allergy 35:1088-1095

ფილიგრინ დეფიციტური კერატინოციტები ალფა ტოქსინის ტოქსიკურობის მიმართ, განასკუთრებით მგრძნობიარეა, ვინაიდან ამ უჯრედებს აკლიათ სფინგომელინაზა, რომელიც ალფა ტოქსინის რეცეპტორის, სფინგომიელინის დასაშლელად არის საჭირო (Brauweiler AM, et al. 2013)

ალფა ტოქსინის ტოქსიკურობის მიმართ კერატინოციტების მგრძნობელობას ასევე ზრდის IL-4 და IL-13 (aureus alpha toxin-induced keratinocyte death through the signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6) J Invest Dermatol 134:2114-2121)

ლაქტატდეჰიდროგენაზას გამოთავისუფლებით, როგორც ალფა ტოქსინი გამოწვეული უჯრედების სიკვდილის მარკერის გამოყენებით, ნაჩვენებია, რომ არადიფერენცირებული კერატინოციტები განსაკუთრებით მგრძნობიარეა ალფა ტოქსინით გამოწვეული უჯრედების სიკვდილის მიმართ. ალფა ტოქსინის ტოქსიკურობა არადიფერენცირებულ კერატინოციტებზე IL-4/IL-13-ით კიდევ უფრო ძლიერდება. მეორე მხრივ IFN- γ არადიფერენცირებულ კერატინოციტებს ალფა ტოქსინით გამოწვეული უჯრედების სიკვდილისგან იცავს. კალციუმით გამოწვეული კერატინოციტების დიფერენციაცია ასევე ამ უჯრედებს ალფა ტოქსინის ტოქსიკურობისგან იცავს. თუმცა კალციუმით გამოწვეული კერატინოციტების დიფერენციაცია IL-4/IL-13-ით ინკუბაციისას არ იცავდა ამ უჯრედებს ალფა ტოქსინით გამოწვეული ციტოტოქსიკურობიგან. ალფა ტოქსინით გამოწვეულ კერატინოციტების ციტოტოქსიკურობაზე, IL-4/IL-13-ის გაძლიერება გაუქმდა სიგნალის გადაცემისა და 6-ის ტრანსკრიპციის აქტივატორის (STAT6) რნმ-ის დაქვეითების გამოყენებით, რაც ციტოკინების სპეციფიკურობის შესახებ ალფა-ს ციტოტოქსიკურობის გაძლიერებაში დამატებით მტკიცებულებას იძლევა. საინტერესოა, რომ სფინგომიელინაზას ეგზოგენური დამატება IL-4/IL-13 დამუშავებულ კერატინოციტებს ალფა ტოქსინით გამოწვეული ციტოტოქსიკურობიგან იცავს.

სფინგოფიელინაზას ენდოგენურმა ექსპრესიამ აჩვენა, რომ IL-4/IL-13-ით მნიშვნელოვნად ინჰიბირებულია ამრიგად. IL-4/IL-13-ის გაძლიერების მექანიზმები კერატინოციტების ალფა ტოქსინით გამოწვეულ ციტოტოქსიკურობაზე, ორმხრივია: თრგუნავს ფილაგრინის და სფინგომიელინაზას ექსპრესიას. სხვა სტაფილოკოკური ტოქსინები/ვირუსული ფაქტორები მოიცავს დელტა სტაფილოკოკურ ცილა A-ს, რომელიც მოქმედებს TNFR 1-ის მეშვეობით და ლიპოპოტეინის მჟავა, (LTA), რომელიც TLR2-ისა თრომბოციტების გამააქტიურებელი ფაქტორის რეცეპტორის მეშვეობით აძლევს სიგნალს (Travers JB (2014) LTA და მისი ლიპოპოტეინები წარმოადგენს TLR2

აგონისტებს, რომლებსაც შეუძლიათ გააძლიერონ მწვავე AD და ამასთანავე

AD ქრონიკულად გარდაქმნიან (Kaesler S, et al. 2014)

TLR2 აგონისტების ეფექტი TLR2-ის მეშვეობით შეიძლება კანის DC ზუამავალი

გახდეს. TLR2 აგონისტებისა და IL-4-ის ერთობლივი ეფექტი იწვევს IL-12-ის ექსპრესიის

გაზრდას და კანის DC-ში IL-10-ის დაქვეითებას. IL10-ის შემცირებული ექსპრესიას,

ანთების ცნობილი სუპრესიული ციტოკინი, იძლევა AD-ში კანის ანთების განვითარებასა

და ანთებითი პროცესის გახანგრძლივების საშუალებას. S. AUREUS-ის

დიაცილირებული ლიპოპროტეინების, TLR6-თან ერთად, ასევე იწვევენ TLR2

კერატინოციტებს, რათა გამოიმუშაონ TSLP (Vu AT, Baba T, et al 2010) TSLP ააქტიურებს

კანის DC და ILC-2, რაც იწვევს Th2 ციტოკინების შემდგომ წარმოქმნას. კანის მიკრობიომმა,

შესაძლოა ბაქტერიული ინფექციის პათოგენების როლი შეასრულოს AD-ში. გრაისმა და

სხვ. მეცნიერებმა, მიკრობული მრავალფეროვნების შესწავლის მიზნით, ხუთი ჯანმრთელი

ადამიანის მოქნილ იდაყვზე 16s Rna გენი გამოიყენეს (Grice EA, Kong HH, Renaud G, Young

AC, Comparative sequencing program NISC, Bouffand GG, Blakesley RW, Wolfsberg. genome res

18:1043-1050)

მათ აღმოაჩინეს pseudomonas და actinobacterium სახეობების დომინირება სხვა

staphylococcus-ის სახეობებთან შედარებით. ნაცხის ანალიზით, სკაპით, თუ კანის ბიოფილით

ჩატარებული კვლევების შედეგები ერთმანეთისგან არ განსხვავდებოდა. კვლევის შედეგმა

აჩვენა, რომ კანის ბარიერის მთლიანობის ცვლილებამ, შესაძლოა შეცვალოს მიკრობული

მრავალფეროვნება და გამოიწვიოს ისეთი დაავადება, როგორიცაა, ატოპური

დერმატიტი. შემდგომ ჩატარებულ კვლევებში, გაანალიზეს საშუალო და მძიმე AD-ით

დაავადებული 12 ბავშვის მოქნილი იდაყვის მიკრობიომი და აღმოაჩინეს, რომ გაზრდილი

AD სიმძიმე, საპირისპირო კორელაციაშია მიკრობული მრავალფეროვნების

დაქვეითებასთან, რაც შანონის მრავალფეროვნების ინდექსით იზომება (Kong HH. Et al. 2012

) მიკრობული მრავალფეროვნების შემცირება, აგრეთვე დაფიქსირდა AD-ის მქონე იმ

პაციენტებში, რომლებიც ეგზემის გამწვავებამდე არ მიმართავდნენ მკურნალობას, მეორე

მხრივ AD პაციენტები, რომლებიც იყენებდნენ ადგილობრივ

კორტიკოსტეროიდებს (TSC), ეგზემის გამწვავების დროსაც კი, მნიშვნელოვნად მაღალი

მურობული მრავალფეროვნებით გამოირჩეოდნენ. AD გამწვავების უპირატესი ფაქტორი

აღმოჩნდა სტაფილოკოკი. AD გამწვავებულ პაციენტებში, რომლებიც არ იღებდნენ

მკურნალობას, უხვად გამოიკვეთა S. aureus. თუმცა რაიმე კავშირი AD გამწვავებასა და

S. aureus-ის რომელიმე სპეციფიკურ შტამებს შორის კავშირი არ გამოვლენილა. ამასთანავე

საინტერესოა პაციენტებში რომლებიც არ იღებდნენ მკურნალობას მწვავე ADმომდინარეობისას,S.epidermidis-ის პროპორციის პარალელური ზრდა დაფიქსირდა.S.epidermidis-ისა და სხვა კოაგულაზა-უარყოფითი სტაფილოკოკის პოტენციურად კონკურენტული როლის გათვალისწინებითა და AMP-ების წარმოების გზით(Gallo RL,Hooper LV(2012) AD გამწვავების დროს S.epidermidis-ის ზრდა s.aureus-ის კონტროლის მცდელობას წარმოადგენს.

1.27 ვირუსული ინფექციები

კანის ბაქტერიული ინფექციების მსგავსად,AD დაავადებული პაციენტები მგრძნობიარენი არიან კანის ვირუსული ინფექციების მიმართაც(Vu At Chen X,Xie Y Kamijo s,ushio H,Kawasak j.hara M, Ikeda s. Jinvest dermatol 131:2205-2212) თუმცა ბაქტერიულ ინფექციებთან შედარებით, კანის ვირუსული ინფექციები ამგავრ პაციენტებში შედარებით ნაკლებად გვხვდება.AD პაციენტებში, EH ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ვირუსული ინფექციაა,რომელიც შესაძლოა გადაიზარდოს სისტემურ ინფექციას გამოხატული ცხელებით, სისუსტით,კერატოკონიუნქტივით,ენცეფალიტითა და სეპტიური შოკის სახით.ანტივირუსული პრეპარატების ხელმისაწვდომობა,როგორცაა მაგალითად აციკლოვირი,მნიშვნელოვნად შეამცირა EH-ით გამოწვეული სიკვდილიანობა,EH პროფილაქტიკისთვის გადამწყვეტია AD-ით დაავადებული პაციენტების რისკ-ფაქტორებისა და დაავადების მექანიზმების იდენტიფიცირება. EH განვითარების ყველაზე მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორები AD-ით დაავადებულ მძიმე თუ საწყისი ფორმის მქონე პაციენტებში არის კვებითი ალერგია და ასთმა,გამოწვეული საერთო შრატის IG E/ პეიფერიული ეოზინოფილების მაღალი შემცველობით.(Beck LA, et.al. 2009), ის რომ AD პაციენტები კლინიკური დაკვირვებით,EH-ის მიმართ პოლარიზებული Th2 პასუხით უფრო მგრძნობიარენი არიან შეესაბამება ლაბორატორიულ დასკვნებს, რომ IL-4 და IL-13 თრგუნავენ AMP-ის LL-37-ის კერატინოციტების ექსპრესიას,რომელსაც HSV მიმართ აქვთ მკვეთრად გამოხატული ანტივირუსული აქტივობა (Howell MD,Wollenberg A Callo KL Flaig M, J allergy clin immunol 117(4):836-841

AD -ით დაავადებული პაციენტების EH-ის ანამნეზში გამოვლინდა,რომ კანის დაზიანებებში მათ აღმოაჩნდათ კათელიციდინის,LL-37, ყველაზე დაბალი დონე (Leung

DY (2013) why is eczema herpeticum unexpected rare? *antiviral res* 98:153-157) AD -ით დაავადებული პაციენტების EH ანამნეზში TSLP -ის ორი გენეტიკური ვარიანტი, rs 1898671 და rs2416259, მნიშვნელოვნად არის ერთმანეთთან დაკავშირებული (Gano PS, Rafaels NM, et al. 2010) იმუნიტეტის ინტერფერონები (IFN) HSV-ის წინააღმდეგ, გადამწყვეტი ციტოკინებია უჯრედების შუამავლობით და პირდაპირი ანტივირუსული მოქმედებით. ლეუნგმა და სხვ. AD პაციენტების EH ანამნეზით და ანამნეზის გარეშე, სისხლის პერიფერიული მონონუკლეარული უჯრედების (pbmc) გენის ტრანსკრიპციის პროფილები შეადარეს (Leung DY, Gao ps, Grigoriev DN, Rafaels NM, Streib JE, Howell MD, Tayler PA. *J allergy clin immunol* 127:965-973. el-5. 1 ტიპის IFN და II ტიპის IFN – Y ასევე მნიშვნელოვნად იყო დაქვეითებული. HSV-ით სტიმულირებულ PBMC პაციენტებში EH-ის ისტორიის გარეშე. IFN-Y რეცეპტორის 1 (LFRNGR1) გენეტიკურმა ანალიზმა ხუთი ვარიანტი აჩვენა, ps 7749390, rs 10457655, rs 9376269, rs 1327475, და rs 3799488, რომლებიც AD -ით დაავადებული EH- L ანამნეზის მქონე პაციენტებთან მნიშვნელოვნად იყო დაკავშირებული, EH-ს არმქონე პაციენტებთან შედარებით. კონკრეტულად კი rs 10457655-მა ორ ჯგუფს შორის IFN-Y ციტოკინის გენის ჰაპლოტიპის ანალიზმა ოთხ მარკერიან (rs2069727 და rs 2069718, rs2430561, rs2069705) ჰაპლოტიპში მნიშვნელოვანი განსხვავება გამოავლინა. PBMC-დან IFN-Y ამ ორი ვარიანტის (rs 2069727 და rs 2430561) წარმოება მნიშვნელოვნად დაბალია. მეორე მხრივ, rs 7749390, IFNGR1-ში. PBMC გენეტიკური ვარიანტიდან, დადგინდა, რომ ველურ ტიპებთან შედარებით, IFN-Y წარმოების მნიშვნელოვანი ზრდა აქვს. კიდევ ერთი გენის, ინტერფერონის მარეგულირებელი ფაქტორი 2 (IRF2) კრიტიკული პასუხი IFN -ზე ბოლო დროს აღმოჩნდა, რომ AD პაციენტების EH ანამნეზთან არის დაკავშირებული (Gao ps, Leung dy, Rafaels NM, Boguniewicz M, Hand T, Gao L, Hota Tr, Schneider LC, Hanifin Jm, beauty TH, Beck LA, Weinberg A, Bannes. *J Invest Dermatol* 132:650-657) IRF-1 ის ანტაგონისტი IRF-2 შუამავალია, რომ დაბლოკოს IFN-Y. IRF2-ის ხუთი გენეტიკური ვარიანტი, rs 17488073, rs 11132242, rs1342852, rs809909 და rs 1124191, eh ანამნეზის მქონე AD -ით დაავადებულ კავკასიელ ამერიკელებთან არის ასოცირებული, ასევე აღმოჩნდა, რომ IFR-2-ის ორი განსხვავებული გენეტიკური ვარიანტი ასოცირდება აფროამერიკელ AD პაციენტებთან, რომლებსაც აქვთ EH ისტორია.

Saureus-ით გამოწვეული კანის ინფექციების ისტორია ასევე წარმოადგენს AD პაციენტებში EH-ის განვითარების ძირითად რისკ ფაქტორს. კლინიკური დაავადებით, AD პაციენტებში EH ხშირად გვხვდება. S. aureus კანის მეორადი ინფექციის

პარალელურად. ნაჩვენებია, რომ d-ტოქსინი კერატინოციტებში ზრდის HSV-ის რაოდენობას.(BinL, et.al. 2012) ამის საპირისპიროდ, SEB ან TSST-ს არ ზრდის HSV-ის რეპლიკაციას კერატინოციტებში, d-ტოქსინს, ლიპიდური რეცეპტორის სფინგომიელინის გაზრდა, დეზინტერინისა და მეტალოპროტეაზა 10-ისთვის (ADAM-10)E აღმოჩნდა, რომ მასპინძელი უჯრედის ცილა შუამავლობს d- ტოქსინის მასპინძელ უჯრედებთან შეკავშირებას. (Wilke GA, et.al. (2010). ნაჩვენებია, რომ AMP და LL-37 დაბალი ექსპრესია იწვევს AD პაციენტების EH-ისადმი მიდერეკილებას. კერატინოციტების d- ტოქსინით ინკუბაცია არ შეამატა LL-37 და ალფა-დეფენსინების გენის ექსპრესია, თუმცა, აღმოჩნდა, რომ ალფა ტოქსინი ზრდის hsv დნმ-ის ასლების რაოდენობას კერატინოციტებში,აციკლოვირის,HSV პოლიმერაზას ინჰიბიტორის თანდასწრებით,რომელიც ბლოკავს HSV რელიკაციას. სიცოცხლისთვის საშიში მეორე ვირუსული ინფექცია AD დაავადებულ პაციენტებში არის ეგზემა ვაქცინატუმი (EV) რომელიც გამოწვეულია VV ჩუტყვავილას ვაქცინით AD პაციენტებში EV-ის პოტენციური განვითარების გამო, ჩუტყვავილას ვაქცინირება უკუნაჩვენებია ამ მიზეზით CDC იძულებული გახდა,გადაუდებელი შემთხვევების გათვალისწინებით,გადაეხედა ჩუტყვავილას ვაქცინის რეკომენდაციებისთვის(Petersen BW,et.al(2015) AD პაციენტები,რომლებიც იმყოფებიან ჩუტყვავილით დაინფიცირების რისკის ქვეშ,ჩუტყვავილის ვირუსის ზემოქმედების მაგივრად მიიღებენ ახალ და სუსტებულ,მოდულირებულ ვაქცინას-ანკარას ვირუსის ვაქცინას,რომელიც AD პაციენტებისთვის უსაფრთხოა.აღწერილია აგრეთვე, ეგზემა კოქსაკიუმი, AD კანის ვირუსული ინფექცია,რომელიც გამოწვეულია ენტეროვირუსულ ჯგუფის კოქსაკის ვირუსებით AD მქონე პირებში ასევე ხშირია სოკოვანი ინფექციები,როგორიცაა მიკოზიური და საფუარა სოკოვანი ინფექციები.

AD-ის განვითარება ბავშვების 60%-ში იწყება დაბადებიდან პირველი წლის განმავლობაში.(Kay J, et.al.).2 წლამდე-21.5% (Illi s von Mutius E, et.al. 2004), დაავადების სპონტანური ზრდა ვლინდება 43.2%-ში,38,3% დამახასიათებელია მსუბუქი სიმპტომები,როგორიცაა მსუბუქი რინიტი,ხოლო 18,7% დამახასიათებელია მძიმე გამოვლინება მაგ: FA, ასთმა და რინიტი(J am acad dermatol 2005:52:579 e 82).AD მრავალგანზომილებიანია და მოიცავს არამხოლოდ დერატოლოგიურ სიმპტომებს,არამედ იწვევს ძილის დარღვევას და ჯანმრთელობასთან დაკავშირებულ სიკომფორტს,ამცირებს მუშაობის პროდუქტიულობასაც(chang YS dermatitis:a 2 way street?

J allergy clin immunol 2018;142:1033 e40. J Am acad dermatol 2017;77;274e279.e3 am allergy asthma immunol 2019;122;360e6) დაავადების ყველაზე მკაფიო ნიშნებია: ქავილი, კანის სიმშრალე, ასევე კანზე არსებული სხვადასხვა დაზიანებები, როგორცაა სერიოზული ექსუდატი-პოპულეზი და ლიქენიფიკაცია. უფრო მეტიც, AD -ით დაავადებული ბავშვების 60%-ს აქვს მიდრეკილება, განუვითარდეთ ერთი ან მეტი ატოპიური დერმატიტის თანმხლები დაავადება, როგორცაა ასთმა, ალერგიული რინიტი ან კვებითი ალერგია. ამ ფენომენს ატოპიური მარში ეწოდება. ბავშვების თითქმის მესამედი, რომლებიც ჰოსპიტალიზირებულნი არიან AD ინფექციური გართულებების გამო, EH-თან არის დაკავშირებული (Wags V, Keefer M, Ong PY Antibiotic choice and methicillin resistant staphylococcus aureus rate in children asthma immunol 2019;122(3):314e317). EH შეიძლება გამოვლინდეს კანის ქავილით, ტკივილით, ვეზიკულების ან ჰემორაგიული ქერქების სახით. სისტემური EH ინფექცია შესაძლოა გამოვლინდეს ცხელებით, სისუსტით და გართულებებით, მათ შორისაა კერატონიუნქტივიდი, ენცეფალიტი და სეპტიურ შოკი. შრატში მაღალი შემცველობის იმუნოგლობულინი E/ პერიფერიული ეოზინოფილები, აგრეთვე სხვა ეგზემის აშკარა ნიშნები. ატოპიური დერმატიტით დაავადებულ პაციენტებს, რომლებიც აქვთ EH-ის განვითარების მაღალი რისკი. ასეთ პაციენტებში, კლინიკური დარღვევები EH ხშირად ვითარდება. S.aureus კანის მეორადი ინფექციის პარალელურად. EH-ის გარდა AD პაციენტებში შესაძლებელია განვითარდეს coxsakium (EC).



EC ვირუსული ინფექციაა, რომელიც გამოწვეულია კოქსიკის ვირუსებით, მიეკუთვნება ენტეროვირუსების ოჯახს. EC დაავადებულ ზოგიერთ პაციენტს, შეიძლება ჰქონდეს ხელ-ფეხ პირის დაავადებების სიმპტომები, როგორცაა პირის ღრუს წყლულები, პაპულები ხელებსა და ტერფებზე. სხვა შესაძლო სიმპტომებია- ცხელება, ყელის ტკივილი, დაქვეითებული მადა.

ეგზემა კოქსაკით გამოწვეული ხელის გულის დაზიანება იმპეტიგო, როგორც წესი, ხასიათდება გამომშრალი შრატით, რაც მას თაფლისებრ ქერქიან იერს აძლევს და გარშემორტყმულია ერთემატოზული ფუძით.

იმპეტიგენური დაზიანებები აგრეთვე შეიძლება გამოვლინდეს სითხით სავსე ბუშტუკების სახით (ბულოზური იმპეტიგო) (Stevens DL, Bisno AL, et al. 2014) არაჩირქოვანი SSTI-ები მოიცავს ერიზიპილებს და ცელულიტს. ეს ინფექციები, ჩვეულებრივ, იწყება კანის ფოკალურ მიდამოებში, მაგრამ შეიძლება სწრაფად გავრცელდეს სხეულის ძირითად ნაწილებზე, როგორცაა მკლავები, ფეხები ან სახის არე. ფოკალური ერთემა, შეშუპება, სიმხურვალე და მგრძოხელობა ამ ინფექციების დამახასიათებელი ნიშნებია: ჩირქოვანი SSTI ვლინდება კანის აბსცესის სახით, რომელიც შეიძლება იყოს ფიუქტუანტი, კვანძები ან პუსტულები, რომლებიც გარშემორტყმულია ერთემატოზული შეშუპებით. დაზიანების ზოგადი მიზეზია MRSA გარდა ამისა SSSI სტაციონარში მყოფ პაციენტებში AD-მა შეიძლება გამოიწვიოს სისტემური გართულებები, რომლებიც მოიცავს ბაქტერიების ოსტეომიელტს სუპუტურ ართრიტს ან ბურსიტს, უფრო იშვიათად ენდოკარდიტს და სიაფილოკოკით დაზიანებული კანის სინდრომს, რომლის გამომწვევია სტაფილოკოკური ტოქსინები. MSSA და MRSA თანაბარი პროპორციით იწვევენ ინფექციურ გართულებებს (თითოეული 40%). AD-ით ჰოსპიტალიზებულ ბავშვებში (Wang V, et al. 2019) AD SSSI-ისა და AD-ით გამოწვეული სისტემური დაავადებების მეორე ყველაზე გავრცელებული მიზეზია streptococcus pyogenes. S. aureus-თან ერთად მან შესაძლოა გამოიწვიოს ინფექციები, რომლებიც ჩვეულებრივ ვლინდება პოსტულატებით ან იმპეტიგოთი. დაზიანებები შეიძლება გამოვლინდეს ეროზიების სახით, დახრილი საზღვრებით. ჩვილებში ხშირად გვხვდება საფარა სოკოვანი ინფექცია ავტოზური სტომატიტის სახით, ვლინდება საზარდულის ნაკეცების არეში. მკერდის ქვეშ ან საფეხების მიდამოში. Candida-თი ინფიცირებული კანი წითელია, იწვევს ქავილს და ტკივილს, ხშირია ყვითელი პრესტულალები. რადგან SSSI და სისტემური ინფექციები ADA სასაშუალო, ეს აადვილებს დიაგნოსტიკას (Shayegan LH, et al. 2015) (Schmitt J, et al. 2012) პაციენტებში AD სიმძიმის განმსაზღვრელი გლობალური ქულების გამოყენება შესაძლებელია კლინიკურ პრაქტიკაში. აგრეთვე ეპიდემიოლოგიური კვლევებისთვის. (Beck LA, et al. 2014) (Blauvelt A, de Bruin Weller M, et al. 2017) ეფექტური და უსაფრთხო თერაპიული შესაძლებლობისთვის მნიშვნელოვანია დიაგნოსტიკის ახალი ინსტრუმენტების გამოყენება. (Hashiguchi K, et al. 2007) (Hohlefeld JM, et al. 2010). (Lueer K, et al. 2016) (Deriler P, et al. 2011) ამ ხელსაწყოთა შეუძლია შეაგროვოს მტკიცებულება

იმუნოთერაპიისთვის, ისევე როგორც ბიოლოგიურ ტერაპიისთვის და გააკონტროლოს ალერგიული დაავადებები.(Corren J, et.al. 2011) (Meyer W, et.al 2013) (Werfel T, et.al. 2015) დამტკიცებულია, რომ AD-ის მქონე პაციენტებში, ბალახის მტვრის სენსიბილიზაცია დაკავშირებულია კანის სიმპტომების გაუარესებასთან (Rosner-Friese K, et.al. 2015). ამგავარდ, აუცილებელია ალერგიის ზემოქმედების არელაის სტანდარტიზაცია და კლინიკური და იმუნოლოგიური კვლევის პროტოკოლების ჰარმონიზაცია, რათა გაუმჯობესდეს მონაცემთა ხარისხი და ხელი შეუწყოს ალერგენის ექსპოზიციის უკეთ გამოყენება (Pfaar O, et.al. 2014)

AD ის ინფექციის პრევენციული მიდგომა დამოკიდებულია ინფექციებისადმი მიდრეკილების ფაქტორებზე, კანის ყოველდღიური დატენიანება მნიშვნელოვანია კანის ბარიერის ფუნქციის შესანარჩუნებლად (Bogniewicz M, et.al. 2018) AD პაციენტებმა ყოველდღე უნდა მიიღონ თბილი წყლის შხაპი/აბაზანა მნიშვნელოვანია შემშრალება მოხდეს ნაზად და ადგილობრივად, დამატენიანებელი საცხის გამოყენება, დამატენიანებელი საცხის არჩევა უნდა ეფუძნებოდეს პაციენტის ან მშობლის პრეფერენციებს და გამოცდილებას. ზოგადად, სქელი ან მიდამოზე დაფუძნებული დამატენიანებელია (მაგ. ვაზელინი) უკეთესია ვიდრე საცხი, მხოლოდ კანის ტენიანობის შესანარჩუნებლად (garnowickiT, et.al. 2016) ვაზელინის გამოყენება სასარგებლოა ანტიმიკრობული პეპტიდების რეგულირებისთვის, ბარიერის მარკერების დიფერენციაციის ინდუცირებისთვის, როგორცაა ფილაგრინი და ინვოლუფრინი ანთების საწინააღმდეგოა სტანდარტული ადგილობრივი მედიკამენტების გამოყენება, მათ შორის ადგილობრივი კორტიკოსტეროიდები (TCS) და ადგილობრივი კალცინურინის ინჰიბიტორები (TCI), აუმჯობესებს კანის ბარიერის ფუნქციებს გამოწვეული ტრანსეპიდერმული წყლის დაკარგვით (woods MT. et.al. 2011)

(Gonzalez ME, et.al 2016), მიუხედავად იმისა, რომ მრავალმა შემთხვევა, AD-ის გამოავლინა კავშირი EH-სა და ანთების საწინააღმდეგო მედიკამენტების გამოყენებას შორის, მულტიცენტრული კვლევებით მისი დადასტურება ვერ მოხერხდა (მიმკიხილა EH-ის 200-ზე მეტი შემთხვევა)

ავტორებმა დაადგინეს, რომ EH-ის განვითარებასთან TCS, TCI სისტემური კორტიკოსტეროიდი ან ციკლოსპორინი არ იყო კავშირში. არაკონტროლირებადი AD ანთება, სავარაუდოდ, არის EH-ის (ან ანტიბაქტერიული ინფექციების) ძირითადი რისკ-ფაქტორი, ვიდრე ანთების საწინააღმდეგო მკურნალობა, ამიტომ აქტიური ინფექციის არარსებობის შემთხვევაში, ანთების საწინააღმდეგო მკურნალობამ AD პაციენტებში უნდა

უზრუნველყოს ინფექციებისგან დაცვა დუპილუმაბი, მონოკლონური ანტისხეული, რომელიც IL-რეცეპტორს იყენებს IL-4-ისა და IL-13-ის ეფექტების გასაწეიტრალეზად, ამცირებს *S.aureus* კოლონიზაციას და EH პლაცებოსთან შედარებით, ზრდის მიკრობულ მრავალფეროვნებას. დაკვირვებები შეესაბამება IL-4-ისა და IL-13-ის დამთრგუნველ ეფექტს კანის ბარიერის ფუნქციებზე, ენდოგენური ანტიმიკრობული პეპტიდების ექსპრესიას, ენდოგენური ანტიმიკრობული პეპტიდების ექსპრესიას, რაც იწვევს AD-ის მქონე პაციენტების გაზრდილ რისკს ინფექციებისადმი. *S.aureus* დეკოლონიზაციის მცდელობები, ძირითადად ექსპერიმენტულია არასაკმარისი მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ განზავებული ქლორის აბაზანა და ანტიბიოტიკები AD დაავადებულ პაციენტებში იწვევს *S.aureus* დეკოლონიზაციას (George SM, et.al. 2019) AD მქონე პაციენტებში ძარმჟავა (ვაშლის სიდრი ძმარი) გამოიყენებოდა, როგორც ანტიმიკრობული აბაზანის დანამატი (ACHS, et.al 2019), თუმცა მისი ეფექტურობა, დათრგუნოს *S.aureus*, დადგენილი არ არის. სხვა კვლევამ აჩვენა, AD-ით დაავადებულ პაციენტებში 0.5% ძმარმჟავას ყოველდღიურმა აბაზანამ 14 დღის განმავლობაში ა გააუმჯობესა კანის ბარიერული ფუნქცია ან მჟავიანობა, ისევე როგორც ჩვეულებრივმა წყლის აბაზანამ (Magdalew-tapial j Martinez domenech A, et.al. 2019) პირიქით ზოგიერთ პაციენტებში დაფიქსირდა კანის გაღიზიანება. ამერიკის ინფექციურ დაავადებათა საზოგადოებამ 2011 წელს MRSA-ის მორეციდივე SSTI-ის მართვის გაიდლაინები გამოაქვეყნა (LIUC, Bater A, et.al. 2011) მსგავსი პრინციპები ვრცელდება AD-ის მორეციდივე SSTI-ის მართვაზეც მაიდლაინებისა და უახლეს კვლევებზე/ექსპერტთა მოსაზრებებზე დაყრდნობით. როგორც ბავშვებში, ასევე ზრდასრულებში MRSA კანის ინფექციებისთვის, კლინდამიცინი, დოქსიციკლინი, ტრიმეტოპრიმ-სულფამეთოქსაზოლი და ლინზოლიდი ყველა მისაღები პერორალური ვარიანტია. აღსანიშნავია, რომ კლინდამიცინის რეზისტენტობის მაჩვენებელი მატულობს, როგორც MRSA-ს, ასევე MSSA-ს შორის, როგორც ადგილობრივ დონეზე აგრეთვე რეგიონალური მასშტაბით (sutter DE, et.al. 2016) AD-ის მქონე პაციენტები, მცირეკოლიზებული კანის ინფექციით, როგორიცაა იმპეტიგო, შეიძლება მკურნალობდნენ ადგილობრივი მუპიროცონოს მალამოებით. თერაპიის ხანგრძლივობა, ჩვეულებრივ, მერყეობს 5-დან 10 დღემდე, კლინიკური პასუხს, შესაბამისად EH-ის საექვო გარემოების გამო, უნდა მოხდეს დაიზანებული HSV პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის გადაცემა, თუმცა HSV ტესტის შედეგების მოლოდინის გამო არ უნდა შეჩერდეს სისტემური ანტივირუსული

საშუალებებით მკურნალობა. EH-ტან ერთდროულად *S. aureus*-ით გამოწვეული ინფექციის დროს, გასათვალისწინებელია ანტი *S. aureus* ანტიბიოტიკით მკურნალობა, ცხრილში H2 მოცემულია EH-ის ანტივირუსული მკურნალობის ბარიანტები და შემოთავაზებული დოზირება, როგროც მოზრდილებში ასევე ბავშვებში.

EH პაციენტებისთვის არ არსებობს ფორმალური გაიდლაინები ანტივირუსული საშუალებებით მკურნალობის უპირატესობასა და/ან ჰოსპიტალიზაციასთან დაკავშირებით: 1 წელზე ნაკლები ასაკის პაციენტებისთვის, სისტემური დაავადებების ნიშნებით, გასათვალისწინებელია აციკლოვირის პარენტალური მიღება. ცხელებასა და მსუბუქ სისტემურ სიმპტომებს ხშირად თან ახლავს ლორწოვანი HSV ინფექციები, განსაკუთრებით საწყისი ეპიზოდის დროს. კლინიკური გაუმჯობესების შემდეგ, თერაპიის კურსის დასასრულებლად, მიზანშეწონილია, პერორალურ საშუალებებზე გადასვლა. მსუბუქ შემთხვევებში პერორალური აციკლოვირი შეიძლება ასოცირებული იყოს სწრაფი შეხორცების პროცესთან ტკივილის შემსუბუქებასთან. ვალაციკლოვირს, აციკლოვირის L-ვალეილისტების პრეპარატს, გააჩნია 3-5 ჯერ მეტი ბიომეღწევადობა, ვიდრე პერორალულ აციკლოვირს (mittee of infections Diseases. Itasea, IL: American Academy of Pediatrics: 2018. ადგილობრივ ანტივირუსულ საშუალებებს არ აქვთ შესამჩნევი სარგებელი EH-ით დაავადებულ პაციენტებში. (Nimura M, et.al. 1988)

პაციენტებმა, რომლებსაც აღნიშნებათ ჰერპეტული დაზიანებები თვალის ან თვალის გარშემო არეში, სასწრაფოდ უნდა მიმართონ ოფთალმოლოგს (Wollenberg A, et.al. 2003)

იშვიათი შემთხვევებში, EH გართულებად, შესაძლოა, გამოვლინდეს HSV მენენგოენცეფალიტი, რომლის მკურნალობა უნდა მოხდეს აციკლოვირის ინტრავენური ხანგრძლივი კურსით და მკურნალობის პროცესში, ინფექციონისტებთან ერთად, აუცილებელია ჩაერიოს ნევროლოგიც. AD-ის მორეციდივე, EH-ის დროს, პაციენტს შეუძლიათ ისარგებლონ ხანგრძლივი სუპრესიული თერაპიით. (Wallenberg A, et.al. 2003)

(Frisch S, et.al 2011) შეთავაზებული პერორალური სუპრესიული დოზები მოყვანილია N2 ცხრილში. EH-ს ხშირი შემთხვევების დროს, მიუხედავად სუპრესიული თერაპიისა აციკლოვირის რეზისტენტული HSV იზოლატები ასევე მდგრადია ვალაციკლოვირის მიმართ. EC-ის მკურნალობა ხელს უწყობს კანის რუტინულ მოვლას, AD მკურნალობის გაგრძელებას. ინფექციის გავრცელების თავიდან ასარიდებლად აუცილებელია ნაკაწრების მინიმუმამდე შემცირება, აღნიშნული მოიცავს კანის ყოველდღიურ მოვლას და ანთების საწინააღმდეგო მკურნალობას დამამშვიდებელი, სწრაფი მოქმედების ანტიჰისტამინური საშუალებებით ნაკაწრების დამშავება სასარგებლოა ძილის წინ. მკურნალობა როგროცაა

კიურეტაჟი, კრიოთერაპია, სალიცილის მჟავა, იმიქიმოდი და კანტარიდინი ასოცირდება ტკივილთან ნაწიბურების წარმოქმნის რისკთან (Moyev, et.al. 2013) ბოლო პერიოდის რანდომიზებულმა პლაცებოზე დაფუძნებულმა კვლევამ, პედიატრიული MC -ის სამკურნალოდ კანტარიდინის გამოყენების ეფექტურობა აჩვენა (placebo-controlled pilot trial int j dermatol 2018;57(8):1001e1006)

AD დაავადების პროფილაქტიკა ანთების საწინააღმდეგო მედიკამენტებით ხელს უწყობს კანის ბარიერის აღდგენას ანტიბიოტიკების გამოყენების გარეშე. ანტიბიოტიკების გამოყენება AD გამწვავების დროს კვლავ საკამათოა, ეს განაპირობებულია იმით, რომ AD-ის ზოგიერთი ნიშანი და სიმპტომი ჰგავს კანის ბაქტერიულ ინფექციას არსებობს ზღვარი როდესაც *s.aureus* დონე და მასპინძელი ქსოვილის დაზიანების ხარისხი გადაიქცევა ინფექციად. კვლევების ზღვრის დასადგენად, საჭიროა ბიომარკების გამოყენება, მწვავე ფასის საპასუხო მარკერები, როგორცაა C-რეაქტიული ცილა და ერითროციტების დალექვის სიჩქარის მაჩვენებელი, მწმუნელოვანია, რათა სწორად განისაზღვროს ანტიბიოტიკები იმ პაციენტებისთვის ვინც ინფექციის განვითარების რისკის ქვეშ იმყოფება, სამომსავლოდ კვლევები უნდა იყოს მიმართული ანთების ტიპი 2. ეს წინაპირობაა, რომ მე-2 ტიპის ანთების დათრგუნვამ შესაძლოა გააუმჯობესოს იმუნიტეტი მიკრობული პათოგენების მიმართ.

იანუს კინზას ინჰიბირება ამცირებს ანთებას და აუმჯობესებს კანის ბარიერს. AD -ის სამკურნალოდ იაპონიაში ადგილობრივი დელგოციტინები დამტკიცებულია (Dhillon s Delgoetinib: first approval drugs 2020;80(6):609e615)

ნემოლიზუმაბის (ანტიელ-31 რეცეპტორი A მონოკლონური ანსტისხეული) ხანგრძლივმა კვლევამ ქავილის და AD სიმძიმის გაუმჯობესება აჩვენა. მცდელობა რომ თავიდან იქნას არიდებული AD განვითარება ჯანმრთელ ჩვილებში დამატენიანებელი საშუალებების გამოყენებით, არაეფექტური აღმოჩნდა . არილის ნახშირწყალბადის რეცეპტორების აგონისტები, რომლებიც ზრდიან ფილაგრინის ექსპრესიას აუმჯობესებენ AD მიმდინარეობას (peppers J Paller AS Maeda-chubachi T, et al. 2013) (Smits JPH ederveen THA Rikken G et al 2020)



S.aureus-ის წინააღმდეგ მიზანმიმართული მკურნალობა, კვლავ კვლევის პრობლემაა. მკურნალობა მოიცავს s.aureus საწინააღმდეგო (Nakageva S, et.al 2020) აქტივობის ბუნებრივი პროდუქტების გამოყენებას, სისტემურ ანტიმიკრობულ პეპტიდებს (Niemeyer van der kolt T van der wall H, Hogendeorn Gk et.al pharmacodynamics effects of topical omiganan in patients with mild ro moderate atopic dermatitis in a randomised placebo-controlled phase II trial (e-pub.ahead of print) clin transl sci <https://doi.org/10.1111/cts12792>) J aureus ლითიურ აგენტებს (Fowler JN VG, et.al. 2020) ამჟამად s.aureus საწინააღმდეგო ვაქცინა არ არის დამტკიცებული. მიდგომები, რომელთა სამიზნეა s.aureus-ის ტოქსინები, შემუშავების პროცესშია (Miller LS, et.al 2020) არსებობს მკაფიო მტკიცებულება AD დაავადების დროს s.aureus-ის წინააღმდეგ ადგილობრივად გამოყენებული პრობიოტიკების შესაძლო ეფექტურობის შესახებ. ერთ-ერთი მცირემასშტაბიანი კვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ გრამუარყოფითი ბაქტერია, Roseomans Mucosa, აუმჯობესებს AD ამცირებს s.aureus-ით გამოწვეულ გართულებებს ბავშვებსა და ზრდასრულებში (Myles IA, et.al. 2018) აგრეთვე აღმოჩნდა, რომ s.hominis შტამები, აწარმოებენ ავტოინდუქტორ

პეპტიდს, რომელსაც შეუძლია დათრგუნოს s.aureus-ის დამხამრე გენის მარეგულირებელი კვორუმის სენსორული სისტემა და თავიდან აიცილოს s.aureus-ის მიერ ბიოფილმის წარმოქმნა(Williams MR, costa sk, et.al. 2019)

თავი 2

ჩატარებული კვლევის მასალები და მეთოდები

2.1 კვლევის პროტოკოლი

კვლევის დიზაინი : ჯვარები-სექციური კვლევა

მასალა : სულ შევისწავლეთ 392 პედიატრიული პაციენტის მონაცემები, რომელთაც კლინიკური სიმპტომებით აღენიშნებათა ატოპური დერმატიტის (ეგზემის) არსებობა.

მეთოდები : თითოეული პაციენტისთვის სამედიცინო ისტორიიდან სპეციალური კითხვარის გამოყენებით ვახდენდით დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მონაცემების ამოკრეფას.

ყველა პაციენტისთვის კანის ანაფხეკი გამოკვლევა ხორციელდებოდა ბაქტერიული , სოკოვანი და ვირუსული გამომწვევის გამოსავლენად .

ვენური სისხლის კვლევა ხორციელდებოდა ალერგენების ნაკრების (პანელების) მიმართ, ორგანიზმის ჰიპერმგრძნობელობის დასადგენად.

2.2 მონაცემების დამუშავება და ანალიზი

მონაცემთა შეყვანა და სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა სტატისტიკური პაკეტის SPSS 23.0 ვერსიის საშუალებით. გამოსავალი ცვლადია ინფექციის არსებობა/არარსებობა (ორი ჯგუფი) და ყველა დანარჩენი შესწავლილი ფაქტორი გაანალიზებული იყო ამ გამოსავალ ცვლადთან მიმართებაში .

მონაცემთა დამუშავება განხორციელდა უნივარიაციული და ბივარიაციული ანალიზის მეთოდებით. გამოყენებული იყო ხი-კვადრატ სტატისტიკური ტესტი. სტატისტიკური სარწმუნოების დონედ განისაზღვრა $P < 0.05$.

2.3 კვლევის ინსტრუმენტი

კვლევისთვის ვიყენებდით სპეციალურად შემუშავებულ კითხვარს, რომელიც მოიცავს შემდეგ პუნქტებს შესაბამისი რისკ-ფაქტორების შესწავლისთვის:

1. ასაკი და სქესი
2. საცხოვრებელი ადგილი (ქალაქი/ სოფელი/რეგონი)
3. დიეტა (ადრეულ ასაკში - ბუნებრივი/ხელოვნური/ შერეული: მოზრდილ ასაკში - ხორცის შემცველი , ვეგეტარიანული, სამარხვო და სხვ.)
4. სხეულის მასის ინდექსი, ფიზიკური დატვირთვის ინტენსივობა, სიგარეტის მოხმარება (თვითონ ან/და ოჯახში)
5. ეკონომიკური მდგომარეობა, გარემოს ჰიგიენური მდგომარეობა, შინაური ცხოველები
6. პარაზიტული ინფექციები და ვაქცინაცია
7. ანტიბიოტიკების გამოყენების ისტორია
8. პრე - და პრობიოტიკების გამოყენების ისტორია

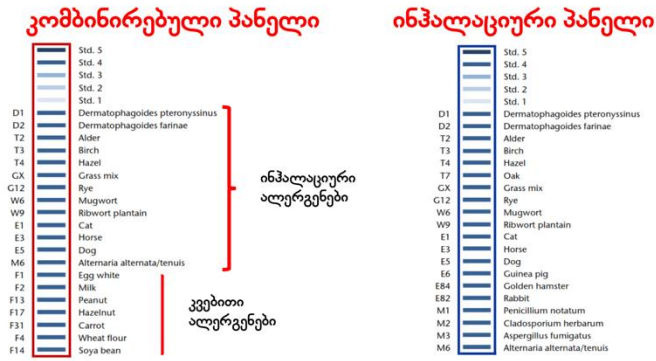
2.4 ლაბორატორიული მეთოდები

ყველა პაციენტისთვის კანის ანაფხეკის გამოკვლევა განხორციელდა ბაქტერიოლოგიური (ბაქტერიული და სოკოვანი გამომწვევებისთვის) და მოლეკულური (პოლიმერაზულ-ჯაჭვური რეაქციაზე დაფუძნებული ანალიზი ვირუსული გამომწვევებისთვის) მეთოდების გამოყენებით.

ალერგოტესტები ჩატარდა ვენური სისხლის კვლევის საფუძველზე 20 ალერგენის პანელის მიმართ ან უფრო გაღრმავებული ტესტირების აუცილებლობის შემთხვევაში - 300 ალერგენის პანელის მიმართ. ორივე ტექნოლოგია დაფუძნებული იყო ალერგენ-სპეციფიური “ე” იმუნოგლობულინის (IgE) რაოდენობრივ განსაზღვრაზე.

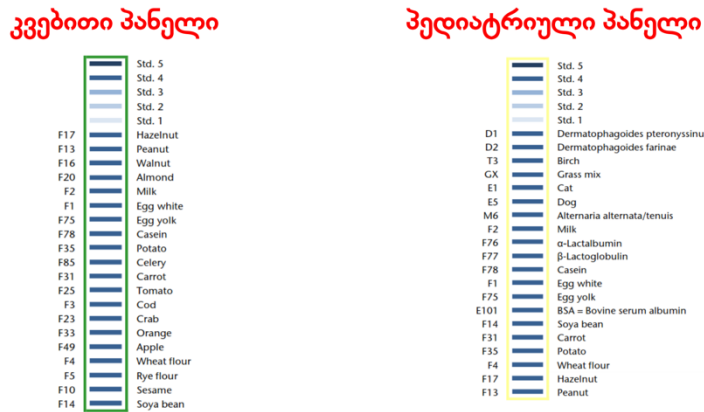
დიაგრამა 1

RIDA qLine ალერგოპანელები



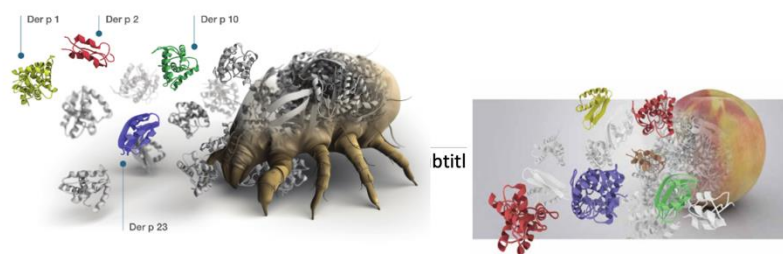
დიაგრამა 2

RIDA qLine ალერგოპანელები



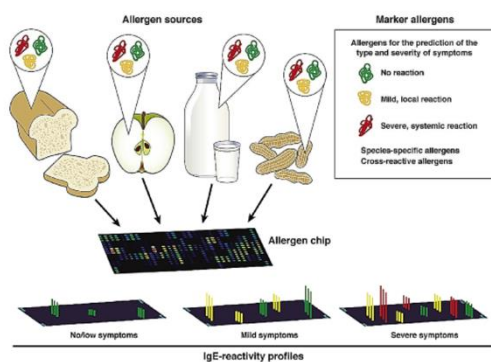
დიაგრამა 3

მოლეკულური ალერგოდიაგნოსტიკა



დიაგრამა 4

ალერგენების სპექტრის ასოციაცია ალერგიული რეაქციის სიმძიმესთან



თავი 3 კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემები

3.1. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია სქესთან

ეგზემის გავრცელება სქესთან არის ასოცირებული: ზოგადად არაინფექციური ატოპური დერმატიტი მნიშვნელოვნად უფრო ხშირად გვხვდება გოგონებში, თუმცა ინფექციით განპირობებული ფორმის შემთხვევაში მნიშვნელოვანი განსხვავება არ ფიქსირდება.

ცხრილი 1

სქესი	ინფექციური ეგზემა	არაინფექციური ეგზემა	სტატისტიკური სარწმუნობა p	შანსთა თანაფარდობა OR	95% სანდოობის ინტერვალი 95% CI
მდედრობითი	54 (44.6%)	67 (24.7%)	< 0.01	1.96	1.27 – 3.03
მამრობითი	67 (55.4%)	204 (75.3%)			

3.2. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ოჯახში ალერგიის ისტორიის არსებობასთან

არაინფექციური ატოპური დერმატიტი მნიშვნელოვნად არის განპირობებული ადამიანის გენეტიკური პროფილით. ამაზე მეტყველებს მისი სტატისტიკურად სარწმუნო ასოციაცია ოჯახის წევრებს შორის ალერგიული დაავადებების არსებობასთან. ინფექციური გენეზის ეგზემის შემთხვევაში ოჯახში ალერგიის არსებობას თანაბარი პროცენტული წილი უკავია.

ცხრილი 2

ალერგია ოჯახის წევრებში	ინფექციური ეკზემა	არაინფექციური ეკზემა	სტატისტიკური სარწმუნოება p	შანსთა თანაფარდობა OR	95% სანდოობის ინტერვალი 95% CI
აღინიშნება	59 (48.7%)	201 (74.2%)	< 0.001	3.0	1.92 – 4.72
არ აღინიშნება	62 (51.3%)	70 (25.8%)			

3.3. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია საცხოვრებელ ადგილთან

ინფექციური ეკზემის უპირატესი გავრცელება აღინიშნება სოფლის პოპულაციაში, მაშინ როდესაც არაინფექციური ეკზემა მნიშვნელოვნად უფრო მეტად გავრცელებულია ქალაქის პოპულაციაში.

ცხრილი 3

საცხოვრებელი ადგილი	ინფექციური ეკზემა	არაინფექციური ეკზემა	სტატისტიკური სარწმუნოება p	შანსთა თანაფარდობა OR	95% სანდოობის ინტერვალი 95% CI
ქალაქი	80 (66.1%)	228 (84.1%)	< 0.001	2.71	1.64 – 4.47
სოფელი	41 (33.9%)	43 (15.9%)			

3.4. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ანტიბიოტიკების ხშირ გამოყენებასთან

ანტიბიოტიკების ხშირი გამოყენებაც ასევე დაკავშირებულია ინფექციური გენეზის ეგზემის განვითარების გაზრდილ რისკთან.

ცხრილი 4

ანტიბიოტიკების გამოყენება	ინფექციური ეგზემა	არაინფექციური ეგზემა	სტატისტიკური სარწმუნოება p	შანსთა თანაფარდობა OR	95% სანდოობის ინტერვალი 95% CI
საშუალოდ 2-ჯერ და მეტად წელიწადში	32 (26.4%)	37 (13.7%)	< 0.001	2.27	1.32 – 3.87
საშუალოდ 1-ელ და ნაკლებად წელიწადში	89 (73.6%)	234 (86.3%)			

3.5. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ეკონომიკურ სტატუსთან

ოჯახის დაბალი ეკონომიკური სტატუსი ასოცირებულია ინფექციური ეგზემის უფრო მაღალ გავრცელებასთან, მაშინ როდესაც, არაინფექციური ატოპური დერმატიტი უფრო ხშირად გვხვდება მაღალი ეკონომიკური სტატუსის ოჯახებში.

ცხრილი 5

ოჯახის ეკონომიკური სტატუსი	ინფექციური ეკზემა	არაინფექციური ეკზემა	სტატისტიკური სარწმუნოება P	შანსთა თანაფარდობა OR	95% სანდოობის ინტერვალი 95% CI
საშუალოდ < 1000 ლარი თვეში	65 (53.7%)	93 (34.3%)	< 0.001	2.22	1.43 – 3.44
საშუალოდ > 1000 ლარი თვეში	56 (46.3%)	178 (65.7%)			

3.6. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ალერგიის დონის
ლაბორატორიულ მაჩვენებელთან

ლაბორატორიულად დადასტურებული ალერგია (სისხლში საერთო IgE მაღალი დონე)
ასოცირებულია ორივე - ინფექციური და არაინფექციურ გენეზის ეკზემის არსებობასთან,
თუმცა არაინფექციური ვარიანტის შემთხვევაში მომატებული მაჩვენებელი
სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო ხშირად გვხვდება.

ცხრილი 6

IgE დონე	ინფექციური ეკზემა	არაინფექციური ეკზემა	სტატისტიკური სარწმუნოება P	შანსთა თანაფარდობა OR	95% სანდოობის ინტერვალი 95% CI
> 100 U/ml	76 (62.8%)	202 (74.5%)	< 0.05	1.73	1.09-2.74
< 100 U/ml	45 (37.2%)	69 (25.5%)			

3.7. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ალერგიის პროფილთან

ალერგენების პროფილების კვლევით ვლინდება, რომ ინფექციური გენეზის ატოპური

დერმატიტი უფრო ხშირად ასოცირებულია ინჰალაციური ალერგენების მიმართ ორგანიზმის სენსიბილიზაციასთან, მაშინ როდესაც, არაინფექციური ეკზემა უპირატესად კვებითი ალერგენების მიმართ სენსიბილიზაციასთანაა ასოცირებული.

ცხრილი 7

ალერგიის პროფილი	ინფექციური ეკზემა	არაინფექციური ეკზემა	სტატისტიკური სარწმუნოება P	შანსთა თანაფარდობა OR	95% სანდოობის ინტერვალი 95% CI
ინჰალაციური ალერგენები	71 (72.5%)	82 (43.4%)	< 0.001	3.42	2.02-5.86
კვებითი ალერგენები	27 (27.5%)	107 (56.6%)			

3.8. ინფექციასთან დაკავშირებული ეგზემის ასოციაცია ხშირ რესპირატორულ ინფექციებთან

ხშირი რესპირაციული ინფექციები პირდაპირპროპორციულ კორელაციაშია ინფექციურ ეკზემის უფრო მაღალ გავრცელებასთან.

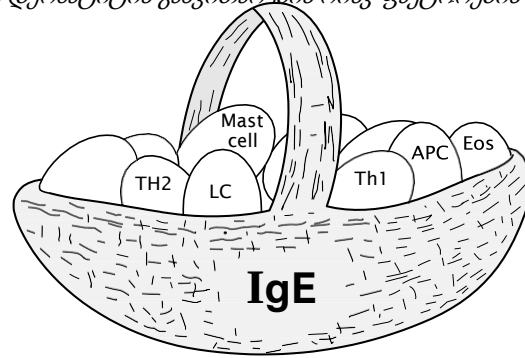
ცხრილი 8

რესპირატორული ინფექციების სიხშირე	ინფექციური ეკზემა	არაინფექციური ეკზემა	სტატისტიკური სარწმუნოება P	შანსთა თანაფარდობა OR	95% სანდოობის ინტერვალი 95% CI
2-ჯერ და მეტად წელიწადში	34 (34.7%)	42 (22.2%)	< 0.05	1.85	1.08-3.19
< 2-ჯერ წელიწადში	64 (65.3%)	147 (77.8%)			

4. მიღებული შედეგების განხილვა და ატოპური დერმატიტის კვლევების კრიტიკული ანალიზი

4.1. ატოპიის კონცეფცია.

"ატოპიის" კონცეფცია ბევრ მეცნიერს აწუხებს მას შემდეგ, რაც Coca და Cooke-მა 1923 წელს, შემოიღეს ტერმინი "უცნაური დაავადება" (Coca & Cooke, 1923). რა თქმა უნდა, უცნაური დაავადებაა, თუმცა, ბევრი ექიმი ემხრობა მოსაზრებას, რომ „ატოპია“ წარმოადგენს კანისა და ლორწოვანი გარსის ჰიპერმგრძნობელობას გარემო ნივთიერებების მიმართ, რომლებიც დაკავშირებულია გაზრდილ IgE გამომუშავებასთან. თანმიმდევრული კლინიკური, იმუნოლოგიური ან გენეტიკური მარკერების ძიება, ყველა იმ ინდივიდს მიმართ, რომელიც შეესაბამება ზემოთ მოცემულ კლინიკურ სურათს, აღმოჩნდა უშედეგო. ზოგიერთი განსაზღვრავს ატოპიას, როგორც IgE ანტისხეულის განვითარებას ანტიგენის ზემოქმედების საპასუხოდ (Turner, 1987), თუმცა პირები, რომლებიც ქმნიან დიდი რაოდენობით IgE-ს, ყველა არ არიან ატოპიური, მაგ. პარაზიტებით დაინფიცირებულები და, პირიქით, ტიპური კლინიკური AD-ის მქონე პირთა 20-დან 50%-ს აღენიშნება საერთო ან სპეციფიკური IgE-ის პარამეტრები ნორმის ფარგლებში (Dotterud et al., 1995; Edenharter et al., 1998). ასევე გაურკვეველია, არის თუ არა უშუალოდ ატოპიური დერმატიტის შესაბამისი ჰიპერმგრძნობელობითი რეაქციები, რადგან, აგრეთვე, ხშირია ლორწოვანი გარსის თანმხლები ალერგიაც. ზოგიერთი მკვლევრის მიხედვით, საერთო ალერგენებზე, ატოპია განისაზღვრა ერთზე მეტი დადებითი კანის პრიკის ტესტის საფუძველზე, თუმცა ასეთი განმარტება შეიძლება მოიცავდეს მოსახლეობის 50%-ს (Barbee et al., 1987), რომელთა უმეტესობას არ ექნება კლინიკური დაავადება. გარდა ამისა, ასეთი "ატოპია" შეიძლება იყოს მემკვიდრეობით მიღებული, კონკრეტული ალერგიული დაავადებისადმი მიდრეკილებისგან დამოუკიდებლად (Sibbald, 1986). რინგმა აღიარა ტერმინი „ატოპიის“ ტრადიციული გამოყენების ნაკლოვანებები და წამოაყენა მოსაზრება, რომ ის ხელახლა უნდა განისაზღვროს, როგორც „კანისა და ლორწოვანი გარსების თანდაყოლილი ჰიპერმგრძნობელობა გარემოს სუბსტანციების მიმართ, ასოცირებული IgE-ს გაზრდასთან და/ან შეცვლილ არასპეციფიკურ რეაქტიულობასთან“. (1991).



სურ. 3 ატოპური დერმატიტის ყველა კვერცხუჯრედი არ უნდა ჩავდეთ IgE კალათში ბოლო კვლევების ვარაუდებზე დაყრდნობით, IV- ტიპის დაგვიანებითი ტიპის ჰიპერმგრძნობელობითი რეაქცია, რომელიც მოიცავს სენსიბილიზებული T- დამხმარე ლიმფოციტების სხვადასხვა ქვეჯგუფებს, შესაძლოა, იყოს ალერგიული რეაქციის მნიშვნელოვანი მექანიზმი ატოპური დერმატიტის დროს (Leung & Geha, 1986; Bos et al., 1992). სახეცვლილი არასპეციფიკური კანის რეაქტიულობა, როგორიცაა გაზრდილი და დაქვეითებული χ ადრენერგული საპასუხო რეაქცია და ვაზოაქტიური შუამავლის ანომალია, დასაშვებია, ემყარებოდეს AD ძირითად ანომალიებს (Hanifin, 1992a). არსებობს მოსაზრება, რომ, AD-ის მთავარი პრობლემა არის ეპიდერმისის ბარიერული ფუნქციის პირველადი დეფექტი, რაც იწვევს ცვლილებების ისეთ ერთობლიობას, როგორიცაა ანთება, ქავილი და გაღიზიანება (Ogawa & Yoshiike). , 1993).

ამრიგად, მიუხედავად იმისა, რომ AD მჭიდროდ არის დაკავშირებული სპეციფიკური IgE-ის მიმართ გაზრდილ საპასუხო რეაქციასთან, კლასიკური, მყისიერი ჰიპერმგრძნობელობის როლი AD დროს, როგორც აუცილებელი ფენომენი, შესაძლოა ზედმეტად არის გამახვილებული.

უჯრედულ დონეზე, როგორც შემდგომი კვლევა, ხაზს უსვამს, ურთიერთქმედებას მასტ უჯრედს, ეოზინოფილს, ლანგერჰანსის უჯრედს და T-ლიმფოციტს შორის AD-ში (Hanifin, 1992a), ალბათ უფრო გონივრული იქნებოდა, არ შევიზღუდოთ თავი ჰიპერმგრძნობელობით გელისა და კუმბსის კლასიფიკაციაში (phen. Coombs & Gell, 1963), ან დისკუსია იმის შესახებ, არის თუ არა AD ატოპური, აღნიშნული კითხვა უპრიანია, საკუთარი თავის მიმართ დავსვათ. ამიტომ, იმუნოლოგიური თვალსაზრისით, ზოგიერთმა შეიძლება იფიქროს, რომ სიტყვა "ატოპია" ტერმინ "ატოპური დერმატიტის" გამოყენებისას შეუსაბამოა, ან არ აქვს ზუსტი მნიშვნელობა. მიუხედავად იმისა, რომ ატოპური დერმატიტის მექანე პაციენტებში ტოტალური და სპეციფიური IgE-ის ამაღლებული დონეები და კანის ჩირქოვანი ტესტები ხშირად ანომალიურია, მათი ზუსტი

როლი ატოპური დერმატიტის პათოგენეზში ჯერ კიდევ ბუნდოვანია. ატოპური დერმატიტის დროს, სიტყვა „ატოპიურის“ შენარჩუნების მთავარი არგუმენტი, არის AD-ს ადრეული გამოვლინებისა და ქრონიკული ქავილის კლინიკური კონცეფციის განცალკევება, გამოწვეული, დაავადებულ პაციენტებში, კანის ანთებითი ცვლილებებით, რომლებსაც აქვთ მიდრეკილება, განუვითარდეთ თანმხლები ინჰალაციური ალერგია და აღნიშნული განვასხვავოთ დერმატიტის იმგვარი ფორმებისგან, როგორიცაა სეზონური, დისკოიდური, ქსეროდერმა, ალერგიული კონტაქტური დერმატიტი.

4.2. დერმატიტი, თუ ეკზემა?

თითოეული ტერმინის დადებითი და უარყოფითი მხარეების დეტალური არგუმენტაცია სცილდება მოცემული თავის ფარგლებს და შესაძლოა მისი მოძიება სხვაგანაც (აკერმანი, 1982). სამწუხარო ასახვა ჰპოვა თანამედროვე დერმატოლოგიაზე იმ გარემოებამ, რომ უამრავი სასარგებლო მეცნიერული ენერგია დაიხარჯა კამათზე, უნდა იქნას, თუ არა, გამოყენებული ტერმინი ეკზემა ან დერმატიტი. ამგვარმა დებატებმა უფრო მეტი ბუნდოვანება შეიძინა, ვიდრე სიცხადე. საერთაშორისო დონეზე, ალბათ, ტერმინი ატოპური დერმატიტი უფრო ფართოდ გამოიყენება ვიდრე ატოპური ეკზემა. ავტორი აღიარებს, რომ ტერმინები ატოპური ეკზემა და ატოპური დერმატიტი სინონიმებია და აღნიშნულ ტერმინს იყენებს ზოგიერთი ქვეყანა, მაგალითად გაერთიანებული სამეფო, თუმცა, სხვებს შეუძლიათ გამოიყენონ ისეთი ტერმინები, როგორიცაა ატოპური ეკზემა, რათა თავიდან აიცილონ ოკუპაციურად შეძენილი დერმატოზის კონოტაციები.

4.3. რეგრესიული და პროგრესირებადი ნოზოლოგია.

ზემოაღნიშნული დისკუსიიდან გამომდინარე, ზოგიერთი ამტკიცებს, რომ "ატოპური დერმატიტი" არც "ატოპურია" და არც "დერმატიტია". მიუხედავად იმისა, რომ ტერმინს „ატოპური დერმატიტი“ შეიძლება ჰქონდეს მეცნიერული და ობიექტური შეფასება, პრაქტიკაში მან შეიძლება არ გაზარდოს ჩვენი პროგნოზირების უნარი ბევრად უფრო მეტად, ვიდრე შემოვიფარგლოთ ფრაზით „ქავილი და წითელი გამონაყარი კანის ნაკეცებში“. მდგომარეობას, მივაკუთვნოთ სახელი, რომელმაც შესაძლოა შექმნას გაგების მცდარი შთაბეჭდილება, ამგვარად ჩვენ შევწყვეტთ დაავადების ბუნების შემდგომ გამოკვლევას (კენდელი, 1975). ჰარდინმა გამოიგონა სიტყვა პანჩრესტონი (იგულისხმება

„ახსნა-ყველაფერი“, პანაცეას ანალოგიით, ან „განკურნო-ყველაფერი“), რათა ყურადღება მიექცოთ იმ გზებზე, რომლითაც ჭარბი გამოიყენება დამამშვიდებელი, მაგრამ საგნებისთვის უაზრო ახსნა-განმარტების წარმოსაჩენად, რაც ჩვენთვის ნამდვილად გაუგებარია. (პარდინი, 1956). პირსი ვარაუდობს, რომ ბევრი მოდური „ახალი“ დაავადება, როგორცაა პოსტ-ტრავმული სინდრომი, პოსტ-ტრავმული სტრესული აშლილობა, ქრონიკული დაღლილობის სინდრომი და განმეორებითი დამაბულობითი დაზიანება, უბრალოდ იარლიყებია, რაც ხელს უშლის სათანადო მკურნალობას და შემდგომ კვლევას (Pearce, 1994). ამგვარ რეგრესიულ ნოზოლოგიას ხაზი გაუსვა აბრამსმა (1994), რომელმაც აღნიშნა, რომ ტერმინი "პროსტატიზმი" მრავალი წლის განმავლობაში გამოიყენებოდა შარდის სიმპტომების პროსტატის გამომწვევი მიზეზის აღსანიშნავად, როდესაც, სინამდვილეში, თითქმის არ არსებობს რაიმე მტკიცებულება მსგავსი მიზეზის შესახებ. ნოზოლოგია არ არის უბრალოდ სემანტიკის საკითხი, რადგან ბევრი მამაკაცი, რომელსაც აქვს "პროსტატიზმი" შარდის ბუშტის გაღინების ობსტრუქციის გარეშე, ჯერ კიდევ ზედმეტად ექვემდებარება პროსტატექტომიას. სხვა ტერმინები, როგორცაა „კეთილთვისებიანი პროსტატის ჰიპერპლაზია“, მცდარი დიაგნოზის მატარებელია, რომლის მკურნალობაც, შესაძლოა, სათანადო დიაგნოზის დასმის გარეშე მოხდეს. ორივე, აბრამსი და პირსი გვთავაზობენ, რომ უმჯობესი იქნება, მივყვეთ დამკვიდრებულ ფენომენებს და არ შეგვრცხვეს ისეთი გულწრფელი დიაგნოზების, როგორცაა „გაურკვეველი ეტიოლოგიის სახის ტკივილი“ ან „საშარდე გზების ქვედა ტრაქტის სიმპტომები“ - ტერმინები, რომლებიც, ყოველ შემთხვევაში, იწვევს შემდგომ აღწერას, განხილვასა და კვლევას. სიტუაცია კარგად აქვს პირსს შეჯამებული, რომელიც აღნიშნავს, რომ „დიაგნოზები არ არის დაავადებები, არამედ დაავადებებზე მუდმივად ცვალებადი წარმოდგენებია, რომ კომუნიკაცია და მოკლე აღწერილობითი შეხედულებები მათ ბუნებაზე“ იყოს ადექვატური.

მეორე მხრივ, პროგრესული ნოზოლოგია განსაზღვრავს დაავადებას გარეგანი მტკიცებულებების იერარქიის საფუძველზე, დაწყებული კლინიკური აღწერიდან, ეტიოლოგიურ აგენტებამდე. როგორც Scadding (1963) აღნიშნავს, მიქსედება თავდაპირველად განისაზღვრა, როგორც კლინიკური სინდრომი, თუმცა, შემდგომში, განისაზღვრა როგორც ფუნქციის დარღვევა - თიროქსინის დეფიციტის ან უტილიზაციის დარღვევა. მოცემული ახალი განმარტება მოიცავს ისეთ პაციენტებს, რომელთაც აქვთ ჰიპოპიტუიტარიზმი, რომლებიც არ იყვნენ თავდაპირველად მოცული

სინდრომით და გამორიცხავს სხვებსაც ლოკალიზებული მიქსოდემით ჰიპოთირეოზის არარსებობის შემთხვევაში, თუმცა, თავდაპირველ აღწერაში იყვნენ ჩართული. ეს არის პროგრესული ნოზოლოგიის მაგალითი და მსგავსი მაგალითები გვხვდება დერმატოლოგიაში, როგორიცაა "პემფიგუსის" დაყოფა, რომელიც მოხსენიებულია რამდენიმე დაავადებად - (Pye, 1986) პემფიგოიდად, პემფიგუსად და ხაზოვანად, სადაც ბუშტუკები იყო მთავარი მახასიათებელი. ამ ტიპის ცვლილებები პრობლემას არ წარმოადგენს, ისინი აშკარაა და პაციენტებს სარგებელს ანიჭებენ (Kendell, 1975). ამგვარი ანალოგიით, ის, რასაც დღეს ჩვენ ვაღიარებთ ატოპური დერმატიტის კლინიკურ სინდრომად, დროთა განმავლობაში შესაძლოა გამოვლინდეს, რომ აღნიშნული გამოწვეულია სამი ან ოთხი განსხვავებული აგენტით. ეს იმას არ ნიშნავს, რომ თავდაპირველი, ძველი კრიტერიუმები იმ დროს იყო „არასწორი“, იმ პირობით, რომ ისინი გაზომავდნენ რაიმე სასარგებლოს ან, რომ ისინი ხელს უწყობდნენ ამ სინდრომის ეტიოლოგიის შემდგომი კვლევის სტიმულირებას.

4.4. დაავადების განმარტების საჭიროება.

კანის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული დაავადების განსაზღვრის მცდელობა ადვილი არ არის. გარდა იმ გამოკვეთილი სიმნელებისა, რომ განვსაზღვროთ დაავადება, რომელიც ცვალებადია მორფოლოგიით, გავრცელებითა და პერიოდულობით და, რომელსაც არ გააჩნია ლაბორატორიული სტანდარტი. დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების შეთავაზების მცდელობა, შეიძლება ჩაითვალოს იძულებად სხვა გამოცდილი ექიმებისათვის, რომლებისთვისაც სრულიად მისაღებია დიაგნოსტიკების ის გზა რასაც მიმართავენ ატოპური დერმატიტით დაავადებული ინდივიდების მიმართ. საქმის არსიც ამაში მდგომარეობს. ექიმების მიერ მრავალი წლის განმავლობაში კლინიკური ნიმუშის ამოცნობაზე დაფუძნებული დიაგნოზი სრულიად მიზანშეწონილია ცალკეულ პაციენტებთან ურთიერთობისას. თუმცა, პრობლემები იწყება მაშინ, როდესაც პაციენტთა ჯგუფების შედარებისა და აღწერის საჭიროება დგება. იქნება ეს პრევალენტობის სხვადასხვა მაჩვენებლების შედარება მთელს მსოფლიოში, თუ თერაპიული სქემების შედარება, აუცილებელია ვიცოდეთ, რომ სხვადასხვა მუშაკებს ერთსა და იმავე ერთეულთან აქვთ შეხება. დაავადების განმარტება არსებითად არის კომუნიკაციის დამხმარე საშუალება. ამის გარეშე ყოველგვარი სამეცნიერო კომუნიკაცია შეუძლებელი

იქნებოდა და ჩვენი პროფესიული ჟურნალები შემოიფარგლებოდა შემთხვევების მოხსენებებით, ანექდოტებით და მოსაზრებების გამოხატვით. ყოველთვის არსებობს შესაძლებლობა, დაავადების დეფინიციების შემუშავებისას მეთოდოლოგია თვითმიზანი გახდეს. დაავადების დეფინიციები მხოლოდ მაშინ იძენს მნიშვნელობას, როდესაც ის დასმულია ბიოლოგიური კითხვის კონტექსტში. სხვადასხვა ტიპის კვლევებმა შესაძლოა სხვადასხვა ტიპის განსაზღვრება გამოიყენოს. დაავადების დეფინიცია არის ევოლუციური პროცესი, რომელიც იცვლება ახალი ცოდნის დაგროვების ფონზე.

ეპიდემიოლოგიურ კვლევებში, დაავადების დიქტომიის დასადგენად, შესაძლოა სხვადასხვა სტრატეგია იქნას გამოყენებული. რიგითი მონაცემებისთვის (მაგ. ატოპიური დერმატიტის განმსაზღვრელი ქულა) სტატისტიკური მიდგომა სავსებით მისაღებია. მაგალითად, ნებისმიერი სუბიექტი, რომელიც აჩვენებს ორი სტანდარტული გადახრის, ზემოთ ან ქვემოთ, მნიშვნელობას, AD ქულების დიაპაზონის რეპრეზენტატიული პოპულაციისგან, შეიძლება ჩაითვალოს ნორმიდან გადახრად. თუმცა, ამგვარი განმარტებების ბიოლოგიური მნიშვნელობა შესაძლოა ბუნდოვანი იყოს და საშუალოდან ორ, ან მეტ სტანდარტულ გადახრებზე დაფუძნებული განმარტებები, ასევე გულისხმობდეს, რომ ყველა დაავადების გავრცელება არის 2,5%. ოპერაციული განმარტებები ეფუძნება განმსაზღვრელ მახასიათებლებს, სადაც ქმედება (მკურნალობის ეფექტური დანახარჯების სახით) უპირატესია უმოქმედობის. ეს მიდგომა შეიძლება სასარგებლო იყოს საზოგადოებრივი ჯანდაცვის პოლიტიკის განსახორციელებლად, როგორცაა ინვაზიების მკურნალობა ცალკეულ ქვეყნებში, მაგრამ ნაკლებად გამოსადეგია ფართო გავრცელების ან ეტიოლოგიური კვლევებისას. საერთო ჯამში, კლინიკური მიდგომა სიმპტომებისა და ნიშნების ერთობლიობის შეჯამების შესახებ, როგორც ჩანს, ყველაზე აქტუალურია დღეს AD-ის ეპიდემიოლოგიის შესასწავლად.

4.5. ეპიდემიოლოგიური კვლევებისას დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების გამოყენება წარსულში.

დაავადების განსაზღვრა, მიუხედავად იმისა, რომ, ალბათ, ყველაზე ფუნდამენტური ნაბიჯია ნებისმიერი ფორმის სამედიცინო კვლევისას, ატოპიური დერმატიტის (AD) სულ მცირე 12 სინონიმი იყო ფართოდ გავრცელებული, ჩრდილოეთ ევროპაში, 1970-იანი

წლების ბოლომდე (Sulzberger, 1983). დერმატოლოგიურ ტექსტებშიც კი გამოიყენება რეფლექსური განცხადებები ატოპური დერმატიტის დასადგენად, როგორიცაა - „ატოპური დერმატიტი არის დერმატიტის დამახასიათებელი კლინიკური ტიპი, რომელიც ჩვეულებრივ ასოცირდება ატოპიასთან“ (Champion & Parish, 1986), ან „ეკზემა არის დაავადება, რომელიც ავლენს ეკზემატოზურ მახასიათებლებს“. დაავადების ნომინალისტური განმარტებები გულისხმობს, რომ დაავადებებს არ აქვთ უნარი იარსებონ ინდივიდუალური პაციენტის გარეთ. ისეთ ინფექციურ აგენტებსაც კი, როგორიცაა ტუბერკულოზის ჩხირი, რომელიც შეიძლება "დაიჭირო" და შეინახო სინჯარაში, შეიძლება გამოიწვიოს კლინიკური გამოვლინებების ძალიან ფართო სპექტრი, დაწყებული სიმბიოზური არსებობიდან, მწვავე მილიარულ ტუბერკულოზამდე. ანალოგიურად, ატოპური დერმატიტი არ შეესაბამება დაავადების ესენციალისტურ მოდელს (ანუ დაავადება თავისთავად არის ერთეული, რომელიც „თავს ესხმის“ პაციენტებს), არამედ დაკავშირებულია კლინიკური ნიშნების სინდრომთან, რომელიც წარმოიქმნება რიგი ენდოგენური და ეგზოგენური ფაქტორების საპასუხოდ. ამგვარად, ისეთი დაავადების კლასიფიკაცია, როგორიცაა ატოპური დერმატიტი, არის, მამასადამე, პაციენტების კლასიფიკაცია, რომელთაგან ყველა განხვავებულია. „დაავადება“ გულისხმობს კომპლექსურ ურთიერთქმედებას გარე აგენტებსა და მასპინძელს შორის, რომელიც დამოკიდებულია მთელ რიგ ფაქტორებზე, როგორიცაა გენეტიკური მიდრეკილება, წინამდებარე ზემოქმედება სენსიბილიზირებულ აგენტებსა და გამღიზიანებლებზე, ასაკზე, კვებასა და ჰიგიენაზე, ემოციურ და სოციალურ კეთილდღეობაზე, სამედიცინო მომსახურების ხელმისაწვდომობაზე. ასეთი ნომინალისტური მიდგომა შეიძლება უკიდურესობამდე მივიდეს, თუმცა, თუ ჩვენ განვამტკიცებთ იმ აზრს, რომ თითოეული პაციენტი უნიკალურია, შესაბამისად, დაავადებაც იმდენივეა, რამდენიც პაციენტია. მიუხედავად იმისა, რომ მკურნალობის მორგებას კონკრეტული ინდივიდის პრობლემების უნიკალურ თავისებურებებზე შეიძლება ჰქონდეს გარკვეული უპირატესობები კლინიკურ გარემოში, როგორც ეს იყო "შუა სუკუნეებში", ის ნაკლებად გამოიყენება ეპიდემიოლოგიურ კონტექსტში, სადაც პაციენტების ჯგუფების შედარების საჭიროება დგება. მიუხედავად იმისა, რომ ნომინალიზმის გარკვეული ხარისხი უნდა იყოს წინ წამოწეული, იმისათვის, რომ მასპინძელი ფაქტორების ასახვა მოხდეს, მნიშვნელოვანია, რომ ასეთი მიდგომით განსაზღვრული ნებისმიერი პაციენტი მოექცეს ანალოგიურ ჭრილში, რათა ჩვენ შევძლოთ

გადმოგვით ჩვენი დასკვნები ავადობისა და მდგომარეობის შესახებ, რაც აღწერილია ამგვარი დაავადების ანამნეზში.

ატოპური დერმატიტის ძირითადი და მცირე დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების ნაკრების შესახებ ე.წ. „შუა საუკუნეების“ არადამაკმაყოფილებელი მდგომარეობა დასრულდა Haniftn, Lobitz და Rajka 24 კლინიკურ სიმპტომსა და ნიშანზე დაფუძნებული შეთავაზებით (Rajka, 1975; HaniAn & Lobitz, 1977; HaniAn & Rajka, 19). შემთხვევების კვალიფიკაციისთვის, სუბიექტებს უნდა ჰქონდეთ ოთხიდან მინიმუმ სამი, ან ხუთიდან ოთხი ძირითადი (Hanifin, 1992b) და მინიმუმ სამი უმნიშვნელო მახასიათებელი. ეს კრიტერიუმები, უდავოდ, წარმოადგენდა მნიშვნელოვან წინ გადადგმულ ნაბიჯს ატოპური დერმატიტის სუბიექტების გარკვეული ხარისხის ერთგვაროვნების უზრუნველსაყოფად, შემდგომ, როგორც ჰოსპიტალური, აგრეთვე სტრუქტურირებული კვლევებისას. თუმცა, როგორც შულც ლარსენმა და სხვებმა გაარკვიეს (Schultz Larsen & Hanifin, 1992; Seymour et al., 1987; Svensson, Edman & Möller, 1985; Visscher, Hanifin & Bowman, 1989; Diepgen 199ta) პოპულაციაზე დაფუძნებულ კვლევებში მოცემული კრიტერიუმები შეუსაბამოა. ბევრი კრიტერიუმი, მაგ. „მარტივი პიტირიაზი“ ზუსტად არ არის განსაზღვრული (Hanifin, 1983), ზოგიერთი (მაგ. კერატოკონუსი) ძალიან იშვიათია (Kennedy, Bourne & Dyer, 1986; Gelmetti, 1992), ზოგი კი, როგორცაა თეთრი დერმოგრაფიზმი - არასპეციფიკურია (Svensson et al., 1985). მონაცემები მიღებულ იქნა ემპირიული გზით კლინიკურ გამოცდილებასთან მიმართებაში, ძირითადად, ეფუძნებოდა AD-ს შემთხვევებს თეთრკანიანთა ჰოსპიტალში, და დაყოფა ძირითად და მცირე კრიტერიუმებად ეყრდნობოდა, აგრეთვე ემპირიულ კვლევას. მნიშვნელოვანია, რომ კრიტერიუმები არ ეწინააღმდეგებოდა ექიმის მიერ დასმულ დიაგნოზს, არ იდგა ტესტირების განმეორების საჭიროება. გარდა ამისა, კრიტერიუმები შეიცავს ინვაზიურ ტესტებს, რომლებიც იშვიათად გამოიყენება რუტინულ კლინიკურ პრაქტიკაში და რომლებიც შეიძლება არ იყოს შესაბამისი ისეთი დიდი კვლევებისთვის, რომელშიც ბავშვებიც მონაწილეობენ (Seymour et al., 1987). მიუხედავად იმისა, რომ ძირითადი კრიტერიუმების სიის დამახსოვრება შესაძლებელია, 30-ზე მეტი მცირე კრიტერიუმისგან შემდგარი სიის სამუშაო პრაქტიკაში ათვისება რთულია. შესაბამისად საჭიროებს დამკვირვებელთა შორის ვარიაციის დიდ პოტენციურ წყაროს. ნაჩვენებია, რომ ადამიანის გონებას ერთდროულად შეუძლია დაახლოებით შვიდი ინფორმაციის დამუშავება (Miller, 1956) და, როდესაც ექიმებს აწვდიან ზედმეტ მონაცემებს, დიაგნოზის

სიზუსტე ჩვეულებრივ მცირდება (de Dombal et al., 1972). გარდა ამისა, კლინიკები იშვიათად აერთიანებენ სტრატეგიებს, როგორიცაა მაგალითად კლინიკურ პრაქტიკაში დიაგნოსტიკის ალგორითმები (Barrows et al., 1982). მიუხედავად იმისა, რომ ჰანიფინისა და რაჯკას კრიტერიუმები გამოყენებულია პოპულაციაზე დაფუძნებულ ზოგიერთ კვლევაში (Neame, Berth-Jones & Graham-Brown, 1993; Bakke, Gulsvik & Eide, 1990), ავტორი ეჭვობს, რომ რაც ხშირად ხდება ასეთ შემთხვევებში, არის ის, რომ ექიმი ჯერ წყვეტს აქვს თუ არა სუბიექტს AD, ეყრდნობა რა ნიმუშის ამოცნობის კრიტერიუმს (Sackett et al., 1991; Neufield et al., 1981), შემდეგ ეძებს დამადასტურებელ მახასიათებლებს კრიტერიუმების ფართო არჩევანიდან, რათა დაასაბუთოს საწყისი კლინიკური წარმოდგენები. მაშინ, როდესაც Hanifin და Rajka -ს სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები შეიძლება ზოგიერთ ჰოსპიტალურ კვლევაში მათი სავარაუდო მაღალი მგრძნობელობის გამო, კვლავ იყოს გამოსადეგი. კრიტერიუმების სირთულე და უცნობი ვალიდობა არასასურველს ხდის მათ გამოყენებას პოპულაციაზე დაფუძნებულ კვლევებში ან პირველადი ჯანდაცვის ექიმებისთვის დიაგნოსტიკური დახმარების სახით.

4.6. ატოპური დერმატიტის კვლევის თანამედროვე ეპოქა.

რამდენიმე ჯგუფმა გამოიკვლია Hanifin და Rajka -ს დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების სარგებლიანობა (Mevorah et al., 1988; Diepgen, Fartasch & Hornstein, 1989; Kang & Tian, 1987; Kanwar, Dhar & Kaur, 1991; Kim, Chung & Park, 1993; Sehgal & Jain, 1993; Rudzki et al., 1994), თუმცა, ნაცვლად გადამწყვეტი საკითხების განხილვისა, როგორიცაა ექიმის დიაგნოზის ვალიდაცია ან გადაწყვეტილების მიღება, თუ რომელი ძირითადი და უმნიშვნელო კრიტერიუმები იქნას გამოყენებული, ეს ჯგუფები მიდრეკილნი არიან, ფოკუსირდნენ Hanifin და Rajka -ს თავდაპირველ აბსტრაქტში მოცემულ 30 უმნიშვნელო კრიტერიუმის მცირე განსხვავებებზე. The Lancet-ის ბოლოდროინდელმა რედაქციამ გააძლიერა AD-ის უმნიშვნელო კრიტერიუმების მიმართ შეშფოთება (Rothe & Grant-Kels, 1996). ეს უმნიშვნელო მახასიათებლები შეიძლება მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდეს მათი განმარტებისა და ინტერპრეტაციის მცირე კორექტირების შემდეგ. ისეთი კლინიკური ნიშნები, როგორიცაა ინფრაორბიტალური ნაკეცები, პერიორბიტალური პიგმენტაცია და ჰიპერწირფივი ხელის გულები, ალბათ დიდად არის დამოკიდებული კვლევაში მონაწილე მოსახლეობის ასაკზე, სქესსა და ეთნიკურ კუთვნილებაზე, რამაც შეიძლება ნათელი

მოჰფინოს შეუსაბამოებს აღნიშნულ კვლევებს შორის (Mevorah et al., 1988; Williams et al., 1996 a). აღნიშნულ კვლევებში გამოყენებული ატოპური დერმატიტის შემთხვევები ყველა ჰოსპიტალური იყო, რამაც შეიძლება ახსნას უცნაური ნიშნების მაღალი სიხშირე, როგორცაა კისრის წინა ნაკეცები, ჰერტოგის ნიშანი, ჰიპერხაზოვანი ხელისგულები და ა.შ. არცერთ კვლევაში დამკვირვებლების მიერ ამ ნიშნების არსებობის ან არარსებობის ჩანაწერი არ იყო დაფიქსირებული. როგორც ჩანს, შეუმჩნეველი იყო ნიშნების განმეორებადობა (დამკვირვებელს შორის და შიგნით). ამ კვლევების მნიშვნელოვანი გამოწვევის არის Diepgen და სხვ. რომლებმაც გამოიყვანეს AD-ის სასარგებლო დიაგნოსტიკური მახასიათებლების ქულების სისტემა, დაფუძნებული γ_2 მნიშვნელობებზე (Diepgen, Fartasch & Hornstein, 1989). მათ, Hanifin და Rajka -ს დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების მიხედვით, ერთმანეთს შეადარეს საავადმყოფოში დადგენილი AD შემთხვევები ($n = 428$), ჩვეულებრივ, საზოგადოებაში, მყოფ მოზარდებს, რომლებსაც არ ჰქონდათ AD ($n = 628$), მათ გამოიყენეს მორეციდივე მოქნილი ქავილის ან ლიქენიფიციურებული დერმატიტის კლინიკური მტკიცებულება, როგორც ოქროს სტანდარტი. ეს გულისხმობდა, რომ შეუძლებელი იყო ისტორიის ან ხილული მოქნილობის ჩართულობის სარგებლობის შეფასება, როგორც AD-ის მახასიათებელი, რადგან, აღნიშნული განსაზღვრებით, ამ კრიტერიუმს ჰქონდა 100% სპეციფიკურობა და 100% მგრძნობელობა. მათი γ_2 შედეგების საფუძველზე, Diepgen et al. აჩვენა, რომ ზოგიერთი მახასიათებელი, როგორცაა ატოპიის პირადი ან ოჯახური ისტორია, რომლებიც განიხილება Hanifin და Rajka-ს თავდაპირველ კრიტერიუმებში „ძირითად“ მახასიათებლებად, არ არის ისეთი სასარგებლო, როგორც ადრე განსაზღვრული „მცირე“ მახასიათებელი -მაგალითად ქსეროზი. მათ ასევე აჩვენეს, რომ ამჟღავნებული შრატის მთლიანი IgE (>150 ერთეული/მლ) და დადებითი რადიოალერგოსორბენტული ტესტი (RAST) ინჰალაციური ალერგენებისთვის არ იყო არც განსაკუთრებით მგრძნობიარე და არც სპეციფიკური AD-სთვის, შესაბამისი γ_2 მნიშვნელობები ნაკლებია ანამნეზური და კლინიკური მახასიათებლების ჭარბ რაოდენობაზე. შეფასების სისტემის გამოყენებით, მათ აჩვენეს მართებული გამიჯვნა შემთხვევებსა და მეთვალყურეობას შორის, თუმცა, მიუხედავად ამისა, ქულათა სისტემის ტესტირება მოხდა იმავე მონაცემთა ერთობლიობაზე დაყრდნობით, საიდანაც იყო მიღებული კრიტერიუმები, განსხვავებით დამოუკიდებელი ნიმუშისგან. ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ მათი შეფასების სისტემა ეხება საავადმყოფოში არსებულ AD შემთხვევებს, განსხვავებით ამბულატორიულისგან. ტესტირება ჩატარდა დაავადების მქონე 329 ზრდასრული ადამიანის კანის ნიმუშზე-

ამბულატორიული პაციენტებში არსებული სპეციფიურობა 97%-დან 84%-ზე დაეცა (Diepgen, Sauerbrei & Fartasch, 1994). რაც მთავარია, ინდივიდუალური მახასიათებლების განმეორებადობა არ არის გათვალისწინებული. მიუხედავად ამისა, მათი კვლევა AD-ის დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების შესახებ დღემდე ყველაზე დიდი და სისტემატურია, კერძოდ, მათი ქულების სისტემა არადაავადებულ პირებში, შესაძლოა სასარგებლო აღმოჩნდეს AD-ის სავარაუდო რისკის შესაფასებლად, როგორც ეს შეიძლება ჩაითვალოს დასაქმებამდე კვლევების შემთხვევაში. ავტორი ეთანხმება მათ დასკვნას, რომ AD-ს დიაგნოსტიკა უნდა ეფუძნებოდეს ტრადიციულ ანამნესტურ და კლინიკურ მახასიათებლებს. გაერთიანებული სამეფოს მიდგომა ატოპური დერმატიტის ჰანიფინისა და რაჯკას დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების გაუმჯობესების მიმართ, მოიცავს ბევრ მახასიათებელს, რომლებსაც სხვა მედიცინის მუშაკები მიიჩნევენ მნიშვნელოვანად AD-ს დიაგნოსტიკისას. ამასთანავე, გამოყენებულია მკაფიო ენა, თუმცა ყველგან არის ნახსენები „ეკზემის“ დიაგნოსტიკური იარლიყი (რომელსაც შესაძლოა ბევრი განმსაზღვრელი ჰქონდეს) ნაცვლად იმისა, რომ გამოყენებინათ დაავადების ბინარული განმარტება (ანუ ატოპური დერმატიტი, დიახ/არა), შუღც ლარსენმა და ჰანიფინმა აირჩიეს კატეგორიები "განსაზღვრული AD", "შესაძლო AD" და "არა AD" ძირითადი შედეგის გასაზომებად. აღნიშნული დაფუძნებულია ქულების სისტემაზე, თუმცა, წარმოშობა გაურკვეველია. ამგვარი მიდგომა AD-ის ალბათობის რიცხვითი შეფასების მიმზიდველი გამარტივებაა, რაც შეიძლება იყოს დაკავშირებული დაავადების უწყვეტობასთან, მაგრამ გაუგებარია, როგორ უნდა გაუმკლავდნენ მკვლევრები, რომლებიც ადარებენ პრევალენტების „შესაძლო AD“, კატეგორიას საზოგადოებრივ გამოკითხვებში აღნიშნული დაავადების შემთხვევების დიდ ნაწილს. AD კონტინუუმის საპირისპირო ბოლოების განსაზღვრა მარტივია, მაგრამ გავრცელების ან ავადობის კვლევების უმეტესობა მოითხოვს ბინარულ განმარტებას, რომელიც გვთავაზობს გონივრულ კომპრომისს დიაგნოზის სპეციფიკასა და ასიმპტომური დაავადების გამორიცხვას შორის. ბუზერმა და სხვ. გამოიკვლიეს კიდევ ერთი კითხვარის ვალიდობა, დაფუძნებული ჰანიფინისა და რაჯკას ანამნეზურ კრიტერიუმებზე, დერმატოლოგთა დიაგნოზის წინააღმდეგ გერმანული სკოლის მოსწავლეების მოდელის საფუძველზე (Buser et al., 1993). მიუხედავად იმისა, რომ კითხვები ჯერ არ არის შემოწმებული დამოუკიდებელ პოპულაციაზე ან განმეორებადობაზე, საიმედო შედეგები იქნა ნაჩვენები სამი ძირითადი და ერთი უმნიშვნელო მახასიათებლის კომბინაციის მიმართ. ავტორებმა

არჩიეს მთავარი ანალიზიდან საექვო დიგანოზით დაავადებული ათი ბავშვის გამორიცხვა, რაც შესაძლოა არღვევდეს დასახული ამოცანის წესს.

ატოპური დერმატიტის განმარტების არარსებობის გამო, რომელიც გამოირჩევა ვალიდობითა და განმეორებადობით, გაერთიანებული სამეფოს სამუშაო ჯგუფმა, 1990 წელს, ჰანიფინისა და რაჯკას კლინიკური მახასიათებლების ნუსხაზე დაყრდნობით, შეიმუშავა AD-სთვის საიმედო დეტექტორული მინიმალური სია.

იმისთვის, რომ ატოპური დერმატიტის შემთხვევა გაერთიანებული სამეფოს სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმებით განისაზღვროს, ბავშვს უნდა ჰქონდეს:

1. კანის ქავილი ბოლო 12 თვის განმავლობაში;

დამატებით სამი, ან მეტი:

2. გამოვლინება 2 წლამდე;
3. ფლექსურული დერმატიტის ისტორია;
4. ზოგადად მშრალი კანის ისტორია;
5. სხვა ატოპური დაავადების ისტორია;
6. ხილული ფლექსურული დერმატიტი ფოტოგრაფიული პროტოკოლის მიხედვით;

გარდა ვალიდობის, განმეორებადობისა და სიმარტივისა, განმარტების შემდგომი მოთხოვნა იყო ის, რომ იგი კარგად უნდა შეესაბამებოდეს დაავადების ჩვენეულ კლინიკურ კონცეფციას, გამოყენებული იყოს სხვადასხვა ასაკისა და ეთნიკური ჯგუფისთვის და მისაღები იყოს შესწავლილი სუბიექტებისთვის. (Williams, 1997b). ამ კრიტერიუმების დეტალური განვითარება მოცემულია ექვს ძირითად ნაშრომში, რომელიც გამოქვეყნებულია *British Journal of Dermatology*-ში (Williams et al., 1994a, 1994b, 1994c, 1995a, 1996b; Popescu et al., 1998). მოკლედ, კვლევა მოიცავდა ეროვნული შემთხვევის საკონტროლო კვლევას, რათა შეესწავლა სპეციფიური სიმპტომებისა და ნიშნების ვალიდობა გამოცდილი ექიმების მიერ AD-ის დიაგნოზთან დაკავშირებით. აღნიშნული ექიმები თანმიმდევრულნი იყვნენ AD-ის დიაგნოსტიკის დროს და სიმპტომების განმეორებადობა გამოკვლეული იყო ცალკე კვლევაში. რეგრესიის ტექნიკა და კლინიკური კონსენსუსი გამოყენებული იქნა სანდო დეტექტორთა მინიმალური სიის გამოსაყვანად, რომელიც შემდგომ შემოწმდა დამოუკიდებელი ვალიდაციის კვლევებში. AD-ის ქრონიკული ბუნების გასაცნობად და AD აქტივობის შესაძლო სეზონური რყევების

შესამცირებლად, რეკომენდებულია დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების გამოყენება, როგორც 12-თვიანი პერიოდის გავრცელების საზომი.

გაერთიანებული სამეფოს კრიტერიუმებმა კარგად იმუშავა დამოუკიდებელ საავადმყოფოსა და საზოგადოების ვალიდაციის კვლევებში (Williams et al., 1994c, 1996b; Popescu et al., 1998). ბავშვების ვალიდაციის კვლევაში, სადაც ჩართული იყვნენ საავადმყოფოს დერმატოლოგიური გაყოფილების ამბულატორიული პაციენტები, აჩვენეს შემდეგი კრიტერიუმები: ჰქონდათ მგრძნობელობა და სპეციფიურობა 85% და 96%-შორის (Williams et al., 1994c). გავრცელების ერთწლიანი პერიოდის საზომად გამოყენებისას, ლონდონში, ბავშვების 3-11 წლის ასაკის შერეული ეთნიკური ჯგუფების გამოკითხვაში, სადაც AD-ის გავრცელება იყო დაახლოებით 10%, მგრძნობელობა და სპეციფიურობა იყო 80% და 97%-ის შესაბამისი (Williams et al., 1996b). დადებითი და უარყოფითი პროგნოზირებადი მნიშვნელობები ამ კვლევაში იყო 80% და 97%, რუმინული სკოლის 1114 მოსწავლე, ჩართული იდენტური საზოგადოების ვალიდაციის კვლევაში (Popescu et al., 1998), კრიტერიუმების მგრძნობელობა და სპეციფიურობა აღმოჩნდა 74% და 99%, შესაბამისად, დერმატოლოგის დიაგნოზის ტესტირების საწინააღმდეგო. მისაღები სიხშირე ნაჩვენებია გაერთიანებული სამეფოს კრიტერიუმებში შემავალი ექვსი მახასიათებლისთვის (Williams et al., 1994b). კრიტერიუმები, როგორც ჩანს, თანაბრად გამოიყენება სხვადასხვა ეთნიკური და სოციალურ-ეკონომიკური ჯგუფის ბავშვებისთვის. აღნიშნული კრიტერიუმები კარგად მუშაობს ერთ წლამდე ასაკის ბავშვებში, მაგრამ საჭიროა შემდგომი შეფასება ჩვილებსა და მოზრდილებში. კრიტერიუმების დადგენა მარტივია (ერთ ადამიანზე ორ წუთზე ნაკლები დროის საჭიროება, მათ შორის ფლექსურული დერმატიტის გამოკვლევისას) და დადასტურდა, რომ კრიტერიუმები სავსებით მისაღებია ბავშვებისთვის და მოზრდილებისთვის მათი შედარებით მარტივი და არაინვაზიური ხასიათის გამო. კრიტერიუმები ზუსტად შეესაბამება ჩვენს კლინიკურ კონცეფციას ატოპური დერმატიტის შესახებ, რადგან ისინი შეიცავს ყველა ძირითად ელემენტს, რასაც წინა მკვლევარები ხაზს უსვამდნენ. ალერგიული დაავადებების შემსწავლელმა რამდენიმე ჯგუფმა, დაბრკოლებების გარეშე, გამოიყენა დიდი ბრიტანეთის კრიტერიუმები. ამ კრიტერიუმების შემდგომი ვალიდაციის კვლევები განვითარებად ქვეყნებში ამჟამადც მიმდინარეობს.

4.7. დაავადების სიმძიმის გამარტივებული შესაფასება ეპიდემიოლოგიური კვლევებისათვის.

ქავილი, პლუს სამი, ან მეტი მახასიათებელი გამოიყენება, როგორც ერთწლიანი პერიოდის გავრცელების საზომი, სეზონური რყევების პოტენციური პრობლემების დასაძლევად. უნდა აღინიშნოს, რომ, ვინაიდან, კანის ქავილი ითვლება ერთადერთ განმსაზღვრელ კრიტერიუმად, მაშინ ის სუბიექტები, რომლებიც ამ კითხვაზე დადებითად პასუხობენ, საჭიროა მათი შემდგომი გამოკვლევა ხილული ფლექსურული დერმატიტის მტკიცებულებისთვის. ასეთმა სტრატეგიამ, შესაძლებელია, დაზოგოს მნიშვნელოვანი ხარჯი და დრო, თუმცა, ზოგიერთ მკვლევარს, ასევე შესაძლოა, სურდეს, მაგალითისთვის, გამოიკვლიოს ის ადამიანები, რომლებსაც არ აქვთ ქავილის, გამონაყარის ისტორია, რათა შეაფასონ ცრუ ნეგატივების პროპორცია. თუ ცალკეული ინდივიდების გამოკვლევა გამორიცხულია, მაშინ უნდა იქნას გამოყენებული მხოლოდ კითხვების შემცველი ვერსია, ან ერთი რთული კითხვა, რომელიც ფართოდ გამოიყენება ბავშვთა ასაკის ასთმისა და ალერგიის საერთაშორისო კვლევებში. (Williams et al., 1999).

4.8. შემთხვევა-კონტროლის კვლევები.

უმეტეს შემთხვევაში, იმის გამო, რომ საკონტროლო კვლევების მხოლოდ მცირე ნაწილია შერჩეული, უფრო სპეციფიკური, ნაკლებად მგრძნობიარე კრიტერიუმების ფორმატები, როგორიცაა ქავილი, ამასთანავე, ოთხი ან მეტი მახასიათებელი, შეიძლება იყოს უფრო შესაფერისი ცრუ დადებითი შემთხვევების ჩართვის მინიმუმამდე შესამცირებლად. ანალოგიურად, AD-ის ძალიან სპეციფიკური განმარტებები უნდა იქნას გამოყენებული AD-ს შემთხვევების ეკონომიკური შეფასებების ჭრილში, რადგან დაუდასტურებელი შემთხვევის შემთხვევაში, ხარჯის გაღება ძალიან დამაბნეველი იქნება.

4.9. კოჰორტული კვლევები.

დაავადების სიხშირის გაზომვა იწვევს სირთულეებს, რადგან AD ჩვეულებრივ ქრონიკული დაავადებაა. დღემდე შემოთავაზებული კრიტერიუმები ეხება გავრცელებულ შემთხვევებს, რადგან წარსული დაავადების ან ქრონიკულობის

ელემენტებს შეიცავს. კოჰორტულ კვლევაში, ყოველწლიური აღირიცხვის შემთხვევაში, როგორც დაავადების სიხშირის საზომი, შესაძლოა, მიზანშეწონილი იყოს ერთწლიანი პერიოდის პრევალენტების გამოყენება. ალტერნატიულად, AD-ს შეიძლება განუვითარდეს, ნებისმიერ ადამიანს, რომელსაც აქვს მკაფიოდ გამოვლენილი კანის ქავილი, რაც თავსებადია AD-თან.

4.10. ჰოსპიტალიზირებული AD სუბიექტების კვლევები.

არ არსებობს მიზეზი, რის გამოც კანის ქავილი, ამასთანავე, სამი ან მეტი მახასიათებლის გამოყენება ჰოსპიტალური შემთხვევების კვლევებში ჩაითვალოს კრიტერიუმად, რაც მიზნად ისახავს AD შემთხვევების წარმომადგენლობით პოპულაციურ კვლევას. აღნიშნული იძლევა შესაძლებლობას, აღირიცხოს ისეთი შემთხვევები, რაც არ არის აუცილებელი იყოს აქტიურ ფაზაში შერჩევის დროს, რამაც შესაძლოა შეამციროს დაავადების აქტივობასთან და სიმძიმესთან დაკავშირებული ეპიფენომენების აღრიცხვის ტენდენცია.

4.11. კლინიკური კვლევები.

კვლევა სავარაუდოდ, მოითხოვს, რომ სუბიექტებს კვლევის დროს, ჰქონდეთ დაავადების აქტიური ფაზა. იმის გამო, რომ საავადმყოფოში აღრიცხული შემთხვევები, როგორც წესი, საკმაოდ მძიმეა, სავარაუდოა, რომ AD-ს ყველა გამოვლენილ შემთხვევას ექნება აქტიური დერმატიტი და შეიძლება გამოყენებულ იქნას ქავილის ნორმალური კრიტერიუმების ფორმატი, სამი ან მეტი მახასიათებელი.

ზოგიერთი ლაბორატორიული კვლევა, ან კლინიკური კვლევა, შესაძლოა, მოითხოვდეს სიტყვის - "ატოპიის" გამოყენების უფრო მკაცრ განმარტებას ატოპური დერმატიტის მქონე სუბიექტების განსაზღვრისას. ასეთ კონტექსტში, ატოპია, განისაზღვრება კანის ჩირქოვანი ტესტის რეაქციით (ან ამადლეული ალერგენის სპეციფიკური IgE) გარემოში გავრცელებულ ერთ ან რამდენიმე ალერგენზე, ამასთანავე, ყველა შემთხვევისთვის, გამოიყენება დამატებითი აუცილებელი კრიტერიუმი.

4.12. დიაგნოსტიკური მხარდაჭერა პირველად ჯანდაცვის გარემოში.

მიუხედავად იმისა, რომ გაერთიანებული სამეფოს მხრიდან, ჰანიფინისა და რაჯკას კრიტერიუმების დახვეწა ძირითადად შექმნილია მოსახლეობის გამოკითხვისთვის, ამასთანავე, შესაძლოა სასარგებლო იყოს ოჯახის პრაქტიკოსი ექიმებისთვისაც, რომლებსაც სურთ, აღწერონ სუბიექტები ჯგუფურ გარემოში. კვლევები, ასევე შეიძლება იყოს გამოსადეგი, როგორც სადიაგნოსტიკო დახმარება საშუალება მათთვის, ვინც ნაკლებად იცნობს AD, თუმცა, სიფრთხილე უნდა იქნას დაცული, რათა არ განიხილებოდეს სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმების შეუსრულებლობა, განსხვავებით სწორი ინტერპრეტაციისგან. ამრიგად, ერთი დაავადებისთვის შეიძლება არსებობდეს განმარტებების სპექტრი ოდნავ განსხვავებული ვალიდობის ინდექსებით, რომელთაგან თითოეული შეიძლება უკეთ შეეფერებოდეს სპეციფიკური კვლევის დიზაინს ან მოთხოვნებს. ყველა მათგანი განსაზღვრავს ერთსა და იმავე დაავადებას, მაგრამ განსხვავებული სიზუსტით და პრაქტიკული ვარგისიანობით სხვადასხვა კვლევის დიზაინსათვის. მკვლევრისთვის მნიშვნელოვანია, შეაფასოს კიდეც ერთი პუნქტი, რომელმაც შეიძლება გავლენა იქონიოს მონაცემების ჩაწერასა და კოდირებაზე. გულუბრყვილო იქნებოდა იმის მოლოდინი, რომ ქავილი და დამატებითი სამი ან მეტი მახასიათებლით ვერ შეიცვლება უკეთესი კრიტერიუმით დაავადების ეტიოლოგიის მომავალი აღმოჩენების ფონზე. როგორიც არ უნდა იყოს დაავადების ახალი დეფინიციები, ცალკეული ელემენტები, რომლებიც ქმნიან გაერთიანებული სამეფოს სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმებს (მაგ. ქავილის შედეგად გამონაყარის ისტორია), მაინც სასარგებლო იქნება AD ფენოტიპის აღსაწერად მომავალ კვლევებში, განსაკუთრებით, სეკულარული ტენდენციების და საერთაშორისო შედარებითი გავრცელების შეფასებების გამოსაკვლევად. ამ მიზეზით, შედგენილი კრიტერიუმების გარდა, როგორიცაა ატოპური დერმატიტი „დიახ/არა“, მკაცრად რეკომენდებულია, რომ ინდივიდუალურ კრიტერიუმებზე სუბიექტების პასუხები, ცალკე იქნას ფაილში შენახული.

როგორც სადიაგნოსტიკო ტესტების უმეტესობის შემთხვევაში ხდება, გარკვეული ხარისხის არასწორი კლასიფიკაცია გარდაუვალია. სხვადასხვა სენსიტიურობითა და სპეციფიკურობით მინიჭებული მოგება და ზარალი დიდად იქნება დამოკიდებული კრიტერიუმების გამოყენებასა და კვლევის ბუნებაზე. მოსალოდნელია, რომ შემოთავაზებული დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების ერთ-ერთი ყველაზე

გავრცელებული ეპიდემიოლოგიური გამოყენება არის პრევალენტობის მაჩვენებლების შედარება ქვეყნებს შორის ან, იმავე პოპულაციაში, დროის სხვადასხვა მომენტში. მცდარი კლასიფიკაციის შეცდომის ეფექტები შედარებითი გავრცელების კვლევებში, შეიძლება შემოწმდეს უშუალოდ პრევალენტობის განსხვავებების შეცდომის გამოთვლით, რაც ამგვარ კვლევებში ხშირად გვხვდება. ავიღოთ, მაგალითად, 1000 კაციანი პოპულაცია ორ სხვადასხვა ქვეყანაში A და B. დავუშვათ, რომ AD-ის პრევალენტობა ერთწლიანი პერიოდის განმავლობაში A ქვეყანაში არის 20% (200/1000) და B ქვეყანაში არის 10% (100/1000). ამრიგად, AD-ის ფარდობითი რისკი ორჯერ მაღალია A ქვეყანაში B ქვეყანასთან შედარებით (95% ნდობის ინტერვალი 1.6-დან 2.5-მდე, χ^2 განსხვავება ორ პროპორციას შორის 38.4, $p < 0.001$). თუ ვივარაუდებთ, რომ AD-სთვის ჩვენი კრიტერიუმების სენსიტიურობა და სპეციფიურობა არის 80% და 97%, შესაბამისად, ამ ქვეყნებში, AD-ის გავრცელება A ქვეყანაში გახდება 18.4% B ქვეყანაში 10.7%. ეს წარმოადგენს ოდნავ დაბალ ფარდობით რისკს 1.72 (95% ნდობის ინტერვალი 1.38-დან 2.15-მდე) AD ქვეყანაში B ქვეყანასთან შედარებით და χ^2 მნიშვნელობის დაცემას 38.4-დან 23.2-მდე (სტატისტიკურად საყურადღებოა). რისკის შეფასების შემცირება ერთიანობის მიმართ მოსალოდნელია ასეთი არადიფერენციალური არასწორი კლასიფიკაციის მიმართ, თუმცა, ეს მაგალითი გვიჩვენებს, რომ ახალი კრიტერიუმები ნაკლებად სავარაუდოა, ფარავდეს ამ ორ პოპულაციაში განსაზღვრული სიდიდის ჭეშმარიტი პრევალენტობის განსხვავებებს. თუ AD-ის ჭეშმარიტი გავრცელება A და B ქვეყნებში არის 10% და 5%, შესაბამისად, ახალი კრიტერიუმებით, სავარაუდო პრევალენტობა იქნება 10.7% და 6.8% A და B ქვეყნებში. აღნიშნული განსხვავება, უკიდურესად მნიშვნელოვანია ($p = 0.003$), თუმცა, χ^2 მნიშვნელობა დაეცა 17.3-დან 9.1-მდე. სირთულეები, სავარაუდოდ, წარმოიქმნება დაავადების ძალიან დაბალი გავრცელების შემთხვევაში. მიუხედავად იმისა, რომ AD-ის დაბალი პრევალენტობა ნაკლებად სავარაუდოა ზომიერ კლიმატში, მოსალოდნელია ალბათობაა ტროპიკულ, განვითარებად ქვეყნებშიც. ამრიგად, ორ ქვეყანაში 5% და 2.5% პრევალენტობის რეალური განსხვავება შეიძლება არ იყოს ცხადი დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების გამოყენებისას. გარდა ამისა, ვინაიდან ამ სცენარებში დადებითი პროგნოზირებადი მნიშვნელობები უფრო მეტად არის დამოკიდებული სპეციფიკურობაზე, ხოლო უფრო სპეციფიკური ალტერნატიული კრიტერიუმების ფორმატები, როგორიცაა ქავილი და დამატებით ოთხი ან მეტი მახასიათებელი, შეიძლება გამოყენებულ იქნას დაავადების დაბალი გავრცელების მქონე პაციენტებში. საპირისპიროდ, თუ მნიშვნელოვანი განსხვავებებია კვლევაში ნაჩვენები, სადაც

გამოყენებულია ახალი კრიტერიუმები, მაშინ არადიფერენცირებული, მცდარი კლასიფიკაცია ნაკლებად სავარაუდოა, იყოს სერიოზული პრობლემა. ამრიგად, ვესტ ლამბეტში 695 სკოლის მოსწავლის სათემო კვლევაში (Williams et al., 1995b), აღმოჩნდა, რომ ატოპური დერმატიტის გავრცელება დერმატოლოგის მიერ გამოკვლევის საფუძველზე, თითქმის ორჯერ მაღალი იყო (16.3%) შავკანიან ბავშვებში, ვიდრე თეთრ კანიან ბავშვები (8.7%, $p = 0.03$). როდესაც გაერთიანებული სამეფოს ატოპური დერმატიტის კრიტერიუმები იქნა გამოყენებული, დაფიქსირდა თითქმის იდენტური დასკვნები, რაც ვარაუდობს, რომ ჩვენი კრიტერიუმებით შემოღებული არადიფერენცირებული მცდარი კლასიფიკაცია არ ფარავდა მნიშვნელოვან ეთნიკური ჯგუფური AD-ს გავრცელების ცვალებადობას, მცირე კვლევაშიც კი. ჭარბი გავრცელების კვლევებისას, რომლებსაც უბრალოდ სურთ, ზუსტად შეაფასონ AD-ით გამოწვეული დაავადების მთლიანი სიმძიმე, შესაძლოა, აუცილებელი გახდეს შემთხვევების სწორი რაოდენობის დადგენა. რამდენად განსხვავდება ჭეშმარიტი შემთხვევების ჯამური რაოდენობა კრიტერიუმებით დადგენილ საერთო რიცხვისგან, შეიძლება გამოიხატოს თანაფარდობით, რომელსაც ეწოდება "სისტემური შეცდომა", რომელიც მიუთითებს გამოკითხვაზე დადებითი შემთხვევების საერთო რაოდენობის თანაფარდობასა და რეფერენს ტესტებზე. 1000 ბავშვის ჰიპოთეტური პრევალენტობის კვლევისას, სადაც, დავუშვათ, 100 ბავშვს (10%) ჰქონდა AD ბოლო ერთი წლის განმავლობაში, ახლად შემოთავაზებული კრიტერიუმების გამოყენებით, AD მქონე 107 ბავშვი იქნება აღწერილი, რაც წარმოადგენს ძალიან მსგავს გავრცელების მაჩვენებელს (10.7%) და, აბსოლუტურ რაოდენობაზე განზოგადებით, ძალიან დაბალ სისტემურ შეცდომას - 1.07. მიუხედავად იმისა, რომ ინდივიდუალურად, გამონაკლისის სახით, ექიმმა შეიძლება პილარის კერატოზით კლასიფიცირებული, ერთი ბავშვი ჩათვალოს როგორც ატოპური დერმატიტით დაავადებულ შემთხვევად, ასეთ კვლევაში, ამგვარი მცდარი კლასიფიკაცია, ეპიდემიოლოგიური თვალსაზრისით, პოპულაციების შედარებისას, ნაკლებად საგულისხმოა. კავშირი სისტემატურ შეცდომას, პროგნოზირებულ მნიშვნელობებსა და ატოპური დერმატიტის გავრცელებას შორის სენსიტიურობის 80% და სპეციფიკურობის 97% არის გათვალისწინებული. ჩანს, რომ სისტემური შეცდომა ყველაზე დაბალია, როდესაც AD-ის პრევალენტობა არის დაახლოებით 10-დან 12%-მდე, რაც, საბედნიეროდ, ასევე ხდება AD გავრცელების თანამედროვე კვლევებშიც. ჭეშმარიტი პრევალენტობა არ არის შეფასებული იმგვარი კრიტერიუმებით, როდესაც ჭეშმარიტი პრევალენტობა 15%-ზე მეტია. სისტემური შეცდომა მიუღებელია, როდესაც AD-ის რეალური გავრცელება

ძალიან დაბალია (<4%). კლინიკურ ვითარებაშიც კი, როდესაც, მაგალითად, სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები გამოიყენება სადიაგნოსტიკო სახელმძღვანელოდ ოჯახის პრაქტიკოსი ექიმების მიერ, შემთხვევების არასწორი კლასიფიკაციის შედეგები არც თუ ისე სერიოზულად გამოიყურება. როგორც ჩვენმა ვალიდაციის კვლევამ აჩვენა (Williams et al., 1996b), თითქმის ყველა ცრუ ნეგატიური შემთხვევა იყო AD-ის არააქტიური ან ასიმპტომური შემთხვევა და საოჯახო პრაქტიკოსი ექიმების შეცდომა, რომლებიც არ მკურნალობდნენ დაავადებულ პაციენტებს დამატენიანებელი საშუალებებით ან მხოლოდ ძალიან მსუბუქი ადგილობრივი კორტიკოსტეროიდებით, რამაც ნაკლებად სავარაუდოა, რაიმე პრობლემები გამოიწვიოს. ცრუ დადებითი შემთხვევების უმეტესობა იყო AD-ის მსუბუქი ფორმა, რომლებიც ვალიდატორის მიერ ჩათვლი იქნა არააქტიურად. AD არა მცდარი დადებითი შემთხვევებიც კი ძირითადად შედგებოდა სხვა მსუბუქი ანთებითი დერმატოზებისგან, როგორიცაა პილარისი კერატოზი, ხახუნის ლიქენოიდური დერმატოზი და მარტივი პიტირიაზი. ყველა მათგანი განიხილება, როგორც AD-ის შესაძლო ვარიანტები და გამოიყენება მსუბუქი AD-ის მკურნალობის მსგავსი თერაპიული საშუალები. ამრიგად, ოპერაციულ დონეზე, კლინიკურ გარემოში არასწორი კლასიფიკაციის კრიტერიუმებით გამოწვეული შედეგები საკმაოდ უმნიშვნელოა.

4.13. ასიმპტომური დაავადება.

არსებულმა კრიტერიუმებმა შესაძლოა ზოგჯერ ვერ აღიქვას არააქტიური AD-ის მსუბუქი შემთხვევები, არ არის საგანგაშო, რადგან მოსახლეობის გამოკითხვებით, უმეტესობა, სუბკლინიკური დაავადებისგან განსხვავებით, დაინტერესებულია კლინიკურად მნიშვნელოვანი განაწილების რაოდენობრივი განსაზღვრით. შემდგომი კვლევები, რომლებიც შეისწავლის კრიტერიუმებით განსაზღვრული შემთხვევების სიმძიმის ზღვარს, როგორიცაა უუნარობის გაზომვა (Finlay & Khan, 1994), შეიძლება ამ მხრივ გამოსადეგი აღმოჩნდეს. საკმაოდ მარტივია „განსაზღვრული AD“-ის განსაზღვრა სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმების ხისტად გაზრდით, მაგრამ ამან შეიძლება გამოიწვიოს მსუბუქი, მაგრამ სიმპტომატური დაავადებების მრავალი შემთხვევა, რაც საკმაოდ ხშირია საზოგადოებაში. შესაბამისად, რეკომენდებულია, რომ მკვლევრებმა დაიცვან ბინარული კატეგორიები, კატეგორიული კლასიფიკაციისგან განსხვავებით, და შეთანხმდნენ, რომ

გამყოფი ხაზი ყოველთვის წარმოადგენს კომპრომისის სხვა დანარჩენი ქავილით გამოწვეული დერმატოზსა და ასიმპტომური შემთხვევების გამორიცხვას შორის.

4.14. ზრდასრულები და ჩვილები.

AD-ს სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმების გარკვეული მოდიფიკაცია, შესაძლოა, გახდეს საჭირო მცირეწლოვანი ბავშვებისთვის (Williams et al., 1994c). ვინაიდან ადრეული და ინჰალაციური ალერგია ნაკლებად სავარაუდოა მცირეწლოვან ბავშვებში, ალერგიის ადრეული სტადია გამოტოვებულია და ოთხ წლამდე ასაკის ბავშვებში, ატოპიური დაავადების პირადი ისტორია ჩანაცვლებულია ატოპიური დაავადების ოჯახური ისტორიით. სქემის შედეგად სენსიტიურობა 85% და სპეციფიკურობა 96% განისაზღვრა, ვალიდაციის კვლევაში მონაწილეობდა პედიატრიული ასაკის 38 ბავშვი, ოთხი წლის ასაკის და ოთხ წელზე ნაკლები ასაკის. (Williams et al., 1994c). მიუხედავად იმისა, რომ ამ ასაკში ბავშვების უმეტესობა სწორად იყო კლასიფიცირებული, რიცხვი მცირე იყო და ექიმის მიერ დასმული დიაგნოზი ექსპერტებს შორის კამათის საფუძველი გახდა, თუ რა წარმოადგენს AD-ს შემთხვევას მოცემულ ასაკში. (Yates, Kerr & MacKie, 1983). სიცოცხლის პირველ წელს AD-ს აღწერის ერთ-ერთი მიდგომა არის უბრალოდ ფოკუსირება ისეთი სიმპტომების გავრცელების აღრიცხვაზე, როგორიცაა ქავილი, გამონაყარი, ან ისეთი ნიშნები, როგორიცაა ფლექსურული დერმატიტი, მსგავსად ასთმის კვლევის კონვენციების ანალოგიისა. შემდგომმა კვლევამ, რომელიც გულისხმობს მოვლენების შესწავლას დროის სხვადასხვა მომენტში, შესაძლოა განსაზღვროს, თუ რომელი მახასიათებლები განასხვავებენ უკეთესად იმ ინდივიდებს, რომლებსაც მოგვიანებით განუვითარდათ ტიპური AD, თუმცა ეს არ გადაჭრის პრობლემას და, იმის თქმა, რომ მათ, ვისაც აულაგდა მწვავე ელემენტები, ჩავთვალოთ, რომ თავდაპირველად არც ჰქონიათ AD. ჩვენს საკუთარ მონაცემებზე და სხვა კვლევებზე დაყრდნობით, ჩვილ ბავშვებში, სადაც გამოყოფილია სეზონური დერმატიტი AD-სგან (Yates et al., 1983), ვვარაუდობთ, რომ ერთ წლამდე ასაკის ბავშვებიც უნდა მიეკუთვნებოდეს AD-ს შემთხვევას, თუ აღენიშნებათ ნაკაწრების ან კანის გაღიზიანების ანამნეზი და კიდევ დამატებით სამი ან მეტი სიმპტომი: კიდურების კანის ზედაპირის დაზიანების ისტორია, პირველი რიგის ნათესავებში ატოპიური დაავადების ოჯახური ისტორია, ლოყებზე კანის ზოგადი სიმშრალე, მკლავების გარე უბნებზე ან ფეხებზე ხილული დერმატიტი აქსილარული

გართულებების გამორიცხვით. ასაკთან დაკავშირებული დამაბნეველი ეფექტი ექვსი დიაგნოსტიკური კრიტერიუმის მართებულობაზე საფუძვლიანად უნდა იქნა შესწავლილი. კერძოდ: (ა) ბავშვებში და მოზრდილებში ცალკეული რეგრესიული ანალიზის ჩატარებით, (ბ) დადგენილ კრიტერიუმებსა და „16 წლამდე ასაკის“ მცდარ მაჩვენებელს შორის ურთიერთქმედების ძიებით, (გ) მოზრდილთა და პედიატრიული მონაცემების ცალკეული ანალიზით ჰოსპიტალური ვალიდაციის კვლევებში, კრიტერიუმების შესრულების შემდგომი ტესტირება მოზარდებში.

4.15. შესაბამისობა სხვა ეთნიკურ ჯგუფებთან.

მიუხედავად იმისა, რომ კლინიკური გამოცდილება ვარაუდობს, რომ შავკანიან ბავშვებში AD შეიძლება ძალიან განსხვავდებოდეს ფოლიკულური ლიქენიფიკაციისგან, მომატებული ექსტენზიით, თუმცა დაგვიანებული ან ატოპიის პირადი ან ოჯახური ისტორიის უფრო დაბალი სიხშირით, გაერთიანებული სამეფოს დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები კარგად მუშაობს აფრო-კარიბის ზღვის ქვეყნებში, საზოგადოების ვალიდაციის კვლევა ლონდონში და კიდევ სხვა დამატებითი კვლევები იამაიკაში. (Williams et al., 1995b; Burrell-Morris et al., 1997). კიდევ ერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ შავკანიან ბავშვებში ატოპიური დერმატიტის ფიზიკური მახასიათებლები ძალიან ჰგავს თეთრკანიანებისას (Macharia, Anabwani & Owili, 1993). მნიშვნელოვანია გვესმოდეს, რომ ზოგიერთ კულტურას შეიძლება არ ჰქონდეს სიტყვა „ქავილის“ პირდაპირი თარგმანი, თუმცა სიტყვა scratching-ის აღიარება უნივერსალურია - აქედან გამომდინარე, სავალდებულოა მისი ჩართვა ძირითადი დიაგნოსტიკური კრიტერიუმის ფორმულირებისას.

4.16. კრიტერიუმების გამოყენება განსხვავებულ თემთა მიმართ.

იმ ქვეყნებში, სადაც არის კანის სხვა დაავადებების მაღალი გავრცელება, რომლებიც შეიძლება იყოს დამაბნეველი და გაიგივებული ატოპიური დერმატიტთან, როგორიცაა სკაბი ან ონქოცერკოზი, გონივრულია განისაზღვროს, რომ დაავადების ამგვარ აფეთქებას არ უნდა მიეცეს დერმატოზის ხასიათი. ატოპიური დერმატიტის კვლევა ისეთ

ადგილებში, სადაც სკაბი ენდემურია, გონივრული იქნებოდა ამ გარემოებებში აუცილებელ მთავარ კრიტერიუმად დაემატოს „ღრმულების ან თითის ქსოვილის დაზიანებების არარსებობა“. ეს გულისხმობს, რომ მათ, ვინც გამოკვლევას ატარებენ, შეუძლიათ ღრმულის ამოცნობა, და თუ დაავადება განსაკუთრებით გავრცელებულია, დიდი ალბათობით, ექთნები და ჯანდაცვის მუშაკებისთვის აღნიშნული ნიშნები კარგად ნაცნობია. მაგალითად, პანამის სანაპიროზე, სკაბების შესწავლისას, ბავშვების დედებმა იმდენად კარგად იცოდნენ ქერცლოვანი სკაბიდან ტკიპების ამოღება, რომ მათ გამოკითხვისას დამხმარეებად იყენებდნენ. (Taplin et al., 1991). ასევე მნიშვნელოვანია, რომ კრიტერიუმები შემოწმდეს ტროპიკულ ქვეყნებშიც, სადაც AD-ის „ტიპური“ შემთხვევის გამოვლინება შეიძლება შეცვალოს გარემო ფაქტორებმა, როგორიცაა ულტრაიისფერი გამოსხივება და ინფექცია. ასევე არ უნდა ვივარაუდოთ, რომ კრიტერიუმებში გამოყენებული ზოგიერთი საკვანძო სიტყვა, სხვა ენებზე თარგმნისას, ინარჩუნებს თავდაპირველ მნიშვნელობას. (Williams, 1999). კითხვები უნდა გადათარგმნოს ადგილობრივი ტერმინების კარგად მცოდნე პირმა, როგორიცაა სკოლის მასწავლებელი, ხოლო ნათარგმი ვერსია უნდა ითარგმნოს ინგლისურად სხვა დამოუკიდებელი პირის მიერ, რათა კითხვების მნიშვნელობა არ შეიცვალოს და სიზუსტე იქნას დაცული. (Asher et al., 1995). გაერთიანებული სამეფოს მიერ ჰანიფინისა და რაჯკას კრიტერიუმების გაუმჯობესების შემდგომი ვალიდაციის კვლევები ამჟამად მიმდინარეობს ჩინეთში, გერმანიასა და ინდოეთში.

4.17 სად არის ატოპური დერმატიტის „სხვა ვარიანტების“ ადგილი?

ხშირად ისმება კითხვა, თუ რა განიხილება ატოპური დერმატიტის შესაძლო ვარიანტებად, რომელი კრიტერიუმები შეესაბამება - როგორიცაა დისჰიდროზული ეგზემა, დისკოიდური ეგზემა ბავშვებში, არასრულწლოვანთა პლანტარული დერმატოზი და ფოლიკულური და პაპულარული ფორმები (Wüthrich, 1991). კრიტერიუმები არ იძლევა მარტივ გზას იმის სათქმელად, არის თუ არა ეს პირობები ნამდვილად ატოპური დერმატიტის ვარიანტები. განხილულ კვლევებში მიღებული კრიტერიუმები შემუშავებული იყო მხოლოდ ტიპური, მსუბუქი და ზომიერი AD-სა და სხვა ანთებითი მდგომარეობების გასამიჯნად, განსხვავებით "ატოპური დერმატიტის" სხვა სავარაუდო ატოპური დერმატიტის ვარიანტების ხარისხის განსაზღვრისას. ამდენად, სრულიად

არასწორი იქნება იმის თქმა, რომ დერმატიტის უჩვეულო შემთხვევის მქონე ინდივიდს "აუცილებელი არაა, ჰქონდეს ატოპური დერმატიტი" მხოლოდ იმიტომ, რომ ის არ აკმაყოფილებს AD-ის გაერთიანებული სამეფოს მიერ დადგენილ კრიტერიუმებს. თუმცა უტყუარი იქნება იმის თქმა, რომ ასეთ ადამიანებს აქვთ 97% ალბათობა იმისა, რომ არ ჰქონდეთ "ტიპური ატოპური დერმატიტი". ავტორი ეთანხმება, რომ ზაფხულის თვეებში თითქმის ყველა ატოპიისადმი მიდრეკილ ადამიანში, დისკოიდური ეგზემა ბავშვებში და გვიან დაწყებული ეგზემატოზური ერითროდერმია მაღალი IgE დონის მქონე მოზრდილებში, ეს ყველაფერი შეიძლება დაკავშირებული იყოს ატოპური დერმატიტთან, მაგრამ მათ ზუსტ კავშირს AD-თან დასჭირდება სპეციალური კვლევა, როგორც კლასტერული ანალიზი ან რიცხვითი ტაქსონომია, სასურველია გენეტიკური მარკერის კვლევებიც.

4.18. შეიცვლება თუ არა კრიტერიუმები რამდენიმე წელიწადში?

გასათვალისწინებელია, რომ, შესაძლოა, ახლად შემოთავაზებულმა კრიტერიუმებმა დიდხანს ვერ გასტანოს (Kendell, 1975). თუ მომდევნო 20 წელიწადში ატოპური დერმატიტის კლასიფიკაციის უფრო რაციონალური საფუძველი იქნება ნაპოვნი, მაშინ კლინიკურ სინდრომზე დაფუძნებულმა ამჟამინდელმა განმარტებამ შესაძლოა დაკარგოს თავისი მნიშვნელობა. როგორც კენდელმა (1975) თქვა, „თანამედროვე სამედიცინო მკვლევარისთვის, თუ არა ყველა პრაქტიკოსი კლინიკისთვის, დაავადებები უფრო მოსახერხებელი სამუშაო კონცეფციაა, რომელიც დაფუძნებულია სხვადასხვა განმსაზღვრელ კრიტერიუმებზე, ანატომიურ, ფიზიოლოგიურ ან ქცევით კრიტერიუმებზე და შეიძლება შეიცვალოს, მიღებული ცოდნის საფუძველზე მათი განმსაზღვრელი მახასიათებლები, ან თუნდაც საერთოდ იმავე დარჩეს. მხოლოდ კლინიკურ მახასიათებლებზე თვითნებურად დაფუძნებული მსგავსი „კონკურენტი“ კრიტერიუმის გაჩენა არ იქნება საკმარისი ან სარწმუნო, გარდა იმ შემთხვევისა, როდესაც დამოუკიდებელი ვალიდაციის კვლევებში ისინი არ გამოირჩევიან ან არ ქმნიან სასურველ სარგებელს გაერთიანებული სამეფოს კრიტერიუმებთან შედარებით. "კონკურენტი" დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების არარსებობის შემთხვევაშიც კი, სავარაუდოა, რომ კრიტერიუმები წარმოშობს უამრავ "დავას". დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების საერთაშორისო შეთანხმების სირთულეები უფრო ხშირად წარმოიქმნება მოსაზღვრის ან

გარე რგოლის განსაზღვრისას, რაც განასხვავებს მდგომარეობას სხვა მომიჯნავე კატეგორიებისაგან, განსხვავებით იმისგან, თუ რა ქმნის ტიპური კლინიკური მახასიათებლების ბირთვს. ამრიგად, ერთმა ჯგუფმა შეიძლება დაჟინებით მოითხოვოს, რომ AD-ით დაავადებული ყველა სუბიექტი ჩაითვალოს ატოპიურად, როგორც ეს განსაზღვრულია დაუყოვნებელი ჰიპერმგრძნობელობის ობიექტური ტესტებით, ან რომ კანის ხილული „ეგზემატოზური“ ცვლილებები უნდა იყოს ხილული ყველა სუბიექტში. თუმცა, აღნიშნული ცვლილებები აშკარაა და თუ დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების ინდივიდუალური ელემენტები ცალ-ცალკე ჩაიწერება, მაშინ ამ „დავების“ უმეტესობა ნაკლებად სავარაუდოა, რომ არ იყოს დამლევადი. მართლაც, მკვლევრებისთვის ხელმისაწვდომი მრავალი ტიპის კვლევის დიზაინის განსხვავებული ბუნება ნიშნავს იმას, რომ კონკრეტული კვლევის მიზნებისთვის კრიტერიუმების გარკვეული მოდიფიკაცია გარდაუვალია. უნდა აღინიშნოს, რომ მაშინაც კი, თუ მომავალში დადგინდება ატოპური დერმატიტის გენეტიკური საფუძველი, ყოველთვის საჭირო გახდება დაავადების ფენოტიპის ადეკვატური აღწერა სწორად განსაზღვრული კლინიკური კრიტერიუმებით. სამომავლო ეპიდემიოლოგიურ კვლევებში გაერთიანებული სამეფოს ატოპური დერმატიტის დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები შეიძლება სასარგებლო იყოს სუბიექტების ერთმანეთთან შესადარებლად.

დასკვნები და რეკომენდაციები

კვლევის ძირითადი დასკვნები

ეკზემის გავრცელება სქესთან არის ასოცირებული: ზოგადად არაინფექციური ატოპური დერმატიტი მნიშვნელოვნად უფრო ხშირად გვხვდება გოგონებში, თუმცა ინფექციით განპირობებული ფორმის შემთხვევაში მნიშვნელოვანი განსხვავება არ ფიქსირდება.

არაინფექციური ატოპური დერმატიტი მნიშვნელოვნად არის განპირობებული ადამიანის გენეტიკური პროფილით. ამაზე მეტყველებს მისი სტატისტიკურად სარწმუნო ასოციაცია ოჯახის წევრებს შორის ალერგიული დაავადებების არსებობასთან. ინფექციური გენეზის ეკზემის შემთხვევაში ოჯახში ალერგიის არსებობას თანაბარი პროცენტული წილი უკავია.

ინფექციური ეკზემის უპირატესი გავრცელება აღინიშნება სოფლის პოპულაციაში, მაშინ როდესაც არაინფექციური ეკზემა მნიშვნელოვნად უფრო მეტად გავრცელებულია ქალაქის პოპულაციაში.

ოჯახის დაბალი ეკონომიკური სტატუსი ასოცირებულია ინფექციური ეკზემის უფრო მაღალ გავრცელებასთან, მაშინ როდესაც, არაინფექციური ატოპური დერმატიტი უფრო ხშირად გვხვდება მაღალი ეკონომიკური სტატუსის ოჯახებში.

ხშირი რესპირაციული ინფექციები პირდაპირპროპორციულ კორელაციაშია ინფექციურ ეკზემის უფრო მაღალ გავრცელებასთან.

ანტიბიოტიკების ხშირი გამოყენებაც ასევე დაკავშირებულია ინფექციური გენეზის ეკზემის განვითარების გაზრდილ რისკთან.

ლაბორატორიულად დადასტურებული ალერგია (სისხლში საერთო IgE მაღალი დონე) ასოცირებულია ორივე - ინფექციური და არაინფექციურ გენეზის ეკზემის არსებობასთან, თუმცა არაინფექციური ვარიანტის შემთხვევაში მომატებული მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო ხშირად გვხვდება.

ალერგენების პროფილების კვლევით ვლინდება, რომ ინფექციური გენეზის ატოპური დერმატიტი უფრო ხშირად ასოცირებულია ინჰალაციური ალერგენების მიმართ ორგანიზმის სენსიბილიზაციასთან, მაშინ როდესაც, არაინფექციური ეკზემა უპირატესად კვებითი ალერგენების მიმართ სენსიბილიზაციასთანაა ასოცირებული.

ატოპური დერმატიტის კვლევების კრიტიკული ანალიზის ძირითადი პუნქტების შეჯამება.

ატოპური დერმატიტი (AD) უნდა განიხილებოდეს როგორც მრავალგანზომილებიანი ფენომენი. AD-ის მონაცემებზე ორიენტირებული პოსტ-ჰოკ ქვეკატეგორიები მხოლოდ იმ შემთხვევაშია გამოსადეგი, თუ გაიზრდება პროგნოზირების შესაძლებლობა ან მკურნალობაზე რეაგირება.

იმის გამო, რომ AD-ის მქონე ბევრ ადამიანს აქვს ნორმალური IgE , სიტყვა "ატოპიას", "ატოპური დერმატიტის" განსაზღვრებისას არ აქვს ზუსტი მნიშვნელობა.

სხვა მექანიზმები, როგორიცაა შეცვლილი არასპეციფიკური რეაქტიულობა ან T-ლიმფოციტების დისფუნქცია, შეიძლება იყოს ისეთივე მნიშვნელოვანი AD-ის პათოგენეზში, როგორც IgE ჰიპერრეაქტიულობა.

სტანდარტიზებული დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები აუცილებელია, რათა მართებული შედარება მოხდეს ადამიანთა ჯგუფებს შორის.

ჰანიფინის, ლობიცის და რაჯკას სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები წარმოადგენდნენ მთავარ დასაყრდენს AD-ის კლინიკური კონცეფციის შეჯამებაში. თუმცა, მათი სირთულის გამო, ეპიდემიოლოგიური კვლევებისთვის არ არის შესაფერისი.

ეპიდემიოლოგიური კვლევებისათვის შესაძლოა გამოყენებული იყოს გამარტივებული კრიტერიუმები, კერძოდ ჩვენს მიერ განხილული გაერთიანებული სამეფოს მკვლევარების მიერ შემოთავაზებული კრიტერიუმები.

დავადების დეფინიცია არის ევოლუციური პროცესი, რომელიც ახალი ცოდნის შეძენის ფონზე იცვლება.

რეკომენდაციები

რისკ-ფაქტორები, რომლებიც ასოცირებულია ინფექციებთან დაკავშირებული ატოპური დერმატიტის განვითარებასთან, მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული ამ დაავადების გავრცელების შემცირებისკენ მიმართული პრევენციული პროგრამების შემუშავების დროს.

ეკზემის მზარდი გავრცელების შეჩერების კუთხით მნიშვნელოვანია მისი ქვესახეობების იდენტიფიცირება და აღნიშნული ქვესახეობების საწინააღმდეგო სპეციფიკური ღონისძიებების შემუშავება.

აუცილებელია საზოგადოებრივი ჯანდაცვის პროგრამების ფარგლებში გათვალისწინებული იყოს იმ ინფექციური პათოგენების იდენტიფიცირების თანამედროვე მეთოდების დანერგვა, რომლებიც განაპირობებენ ეკზემის განვითარებას. ინფექციური აგენტის დრული გამოვლენა ატოპური დერმატიტის პრევენციის, დორული მკურნალობის და გართულებების თავიდან აცილების ეფექტური საშუალებაა.

აუცილებელია, ეკზემის გავრცელების საწინააღმდეგო პროგრამების შემუშავების დროს მულტიდისციპლინარული მიდგომის გათვალისწინება, რაშიც მოიაზრება დაავადების ინფექციური პროფილის გათვალისწინებაც, რაც გააუმჯობესებს ატოპური დერმატიტის, ამ კომპლექსური და საზოგადოებრივი ჯანდაცვისათვის მნიშვნელოვანი პრობლემის გადაჭრის შესაძლებლობებს

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Ahmad- IVEjad P, Mrabet-Dahbi S, Breuen K, et al, The toll-like receptor 2 R753Q Polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. *S Allergy clin Immunol* 2004;113:565-567. (pubmed:15007364). TLR-2-ის (Arg753 cln)
2. AlibRS, Falcouen A, Ikram M, et al Expression of the peptide antibiotics human beta defensin-1 and human beta defensin-2 in normal human skin. *J Invest Dermatol* 2000;117:106-11 (Pumbed:11442756)
3. Agerberth B, Gnunevvalal J, Castanos-Velez E, et al. Antibacterial component in bronchoalveolar lavage fluid from healthy individuals and sarcoidosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:283-290 (pubmed:10390413)
4. ACHS, VORK DH, Josephh J, Major-Eleach I B, Tollefson MM. Comparison of topical active-acid and other topical anti-infective treatments in pediatric atopic dermatitis: a retrospective cohort study on antibiotic exposure. *Pediatr Dermatol* (2019;36(1):115-120)
5. AHMAad-Nejad M-Ds, Breuen K, Klotz M, Wenfel T, Herz U, Heeg K, Neumaier M, Renz H (2004) Oh DY, Schumann RR, Humann L, Neumann K, Wonn M, Heine G (2009) Association of the toll-like receptor 2 A 16934 T promoter polymorphism with severe atopic dermatitis. *Allergy* 64:1608-1615)
6. Alase A, Seltsmann J, Werfel T, Wittmann M (2012) Interleukin-33 modulates the expression of human beta-defensin 2 in human primary keratinocytes and may influence the susceptibility to bacterial super-infection in acute atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 167:1386-1389)
7. Abrams, P. (1994). New words for old: lower urinary tract symptoms for 'prostatism'. *Br Med J*, 308, 929-30.
8. Ackerman, A.B. (1982). A plea to expunge the word 'eczema' from the lexicon of dermatology and dermatopathology. *Am J Dermatopathol*, 4, 315-26.
9. Asher, M.I., Keil, U., Anderson, H.R. et al. (1995). International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Resp J*, 8, 483-91.
10. Bunel-morris and H.C Williams, atopic dermatitis in migrant populations, in atopic dermatitis re epidemiology, causes and prevention of atopic eczema. H.C Williams. ED, PP. 169-182, Cambridge University Press. 2000 C. Flohr, The Annual/Urban

- gradient in the prevalence of eczema”british journal of dermatology,vol162.article 951,2010)
11. B.Alm, N.Aberg, h.Erdes etal, Early introduction of fish decreases the risk of eczema in infants,Archives of Disease in Childhood, vol.94,no.1,pp.11-15,2009.T,Oien, O.Stonno and R.Johnsen, Do early intake of fish and fish oil protect against eczema and doctor-diagnoses asthma at 2year of age? A cohort study, Journal of Epidemiology and Community Health, vol.64,no.2,pp.124-129,2010.)
 12. B.E. Kim and D.Y.Leung, Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis, Allergy, Asthma and Immunology Research, vol.10, no.3, pp. 207-215, 2018)(S.Weidinger, M.Oisullivan, T.illig etal, Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children Ke Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol.121, no. 5,pp. 1203-1209,2008. A.H.Ziyab, W.Karmaus, M.Yousefi etal, Interplay of filaggrin loss-of-function variants, allergic sensitization, and eczema in a longitudinal study covering infancy to 18 years of age, PLoS ONE, vol.7, article e32721, 2012.C.Flohr, D.Pascoe, and H.C Williams, Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis too clean to be true? British journal of dermatology,vol152,no.2,pp.202-216.2005 H.takano and k-I Inoue”Environmental pollution and allergies,”journal of toxicologic pathology,vol.30.no3,pp193-199.2017)
 13. Brsff HM, Di Nardo A, Callo RL. Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in lamellar bodies. J Invest Dermatol 2005;124:394-400. (Pubmed: 15675959)
 14. B.Bjorksten, E.Sepp, K.Jule, T.Voon, and M.Mikelsaar, Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life, Re Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol.108,no.4,pp.516-529,2001. E.A Grice and J.A Hegre, the skin microbiome, Nature Reviews Microbiology, vol.9,no.4,pp.244-253, 2011).
 15. Buetter B. Inferences questions and possibilities in toll-like receptor signaling.Nature 2004;430;257-263.(pubmed:15241424).
 16. Borregard N.cow land JB Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leucocyte.blood 1997;89:3503-3521.(pubmed:9160655)
 17. Braff MH,Hawkins MA,Di Nardo A,etal Structure function relationships among human cathelicidin peptides J immunol 2005;174:4271-4278)pubmed:15778390)

18. Baechle D, Flad T, Cansien A, et al. cathepsin D is present in human eccrine sweat and involved in the post secretory processing of the antimicrobial peptide DCD-1L, *J Biol Chem*. 2006;281:5406-5415 (pubmed:16364654)
19. Brown SJ, McLean WH (2012) One dermankable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol* 132:751-762).
20. Beneusson S, Zimhony O, Dahan D, Solomon M, Roveh D, Schleisner Y, Yinnon AM (2005). Atopic dermatitis-a risk factor for invasive staphylococcus aureus infections: two cases and review. *Am J Med* 118:1048-1051)
21. Breuer K, Wittmann M, Kempe K, Kapp A, Mai U, Dittrich- Breiholz O, Kracht M, Mrabet-dahbi *clin exp allergy* 35:1088-1095
22. Brauweiler AM, Bin L, Kim BE, Oyoshi MK, Geha RS, Goleva E, Leung DY (2013)
23. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin J, Gallo RA, Liew S, Reese J, Zaccaro D, Milgrom H, Barnes KC, Leung DY (2009) *J allergy clin immunol* 124(2):260-269
24. Bin L, Kim BE, Brauwelyn A, Goleva E, Strieb J, Ji Y, Schlievent, PM, Leung DY (2012) Staphylococcus aureus d-doxcin modulation skin host response to viral infection. *J Allergy Clin Immunol* 130:683-691, e2).
25. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, Graham NM, Biebar T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014;371:130 eg. blauvelt A, deBruin Weller M, Gooferham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate to severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (Liberty ad chronos) a 1-year randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet* 2017;389:2287e303)
26. Boguniewicz M, Fomacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR, Atopic dermatitis yardstick practical recommendations for an evolving therapeutic landscape *fun allergy asthma immunol*. (2018;120(1)
27. Bakke, P., Gulsvik, A. & Eide, G.E. (1990). Hay fever, eczema and urticaria in southwest Norway. *Allergy*, 45, 515-22.
28. Barbee, R., Kaltenborn, W., Lebowitz, M. & Burrows, B. (1987). Longitudinal changes in allergen skin test reactivity in a community population sample. *J Allergy Clin Immunol*, 79, 16-24. Barker, D.J.P. & Rose, G. (1979). *Epidemiology in Medical*
29. *Practice*, 2nd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone. Barrows, H.S., Norman, G.R., Neufeld, V.R. & Feightner, J.W.

30. (1982). The clinical reasoning of randomly selected physicians in general medical practice. *Clin Invest Med*, 5, 49–55.
31. Bos, J.D., Wierenga, E.A., Smitt, J.H.S. et al. (1992). Immune dysregulation in atopic eczema. *Arch Dermatol*, 128, 1509–12. Burrell-Morris, C.E., LaGrenade, L., Williams, H.C. & Hay, R.J.
32. (1997). The prevalence of atopic dermatitis in Black Caribbean children in London and Kingston, Jamaica. *Br J Dermatol*, 137 (Suppl. 50), 22.
33. Burton, J.L. (1981). The logic of dermatological diagnosis. *Clin Exp Dermatol*, 6, 1–21.
34. Buser, K., von Bohlen, F., Werner, P. et al. (1993). The prevalence of neurodermatitis among schoolchildren in the Hannover administrative district. *Dtsch Med Wschr*, 118, 1141–5.
35. Champion, R.H. & Parish, W.E. (1986). Atopic dermatitis. In: Rook, A.J., Wilkinson, D.S. & Ebling, F.J.G. (eds.) *Textbook of Dermatology*, 4th edn. Oxford: Blackwell Scientific.
36. C.Flohr and J.Mann, New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis, "Allergy; European journal of allergy and clinical immunology, vol.69, no.1, pp.3-16, 2014)
37. C.FLOHR, C.K WEILAND, g Weinmayr et al. The role of atopic sensitization in flexural eczema: findings from international study of asthma and allergies in childhood phase two, Re journal of allergy and clinical immunology, vol 121, no.1, pp.141-147, 2008)
38. C.FLOHR AND J Mann, new insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis, allergy: european journal of allergy and clinical immunology, vol 69, no 1 pp 3-16, 2014.
39. H Miajlovic P.G Fallon, AD Irvine and T.J faster, Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by staphylococcus aureus, the journal of allergy and clinical immunology, vol 126, no 6 pp 1184-1190, 2010)
40. (C.S Munnay, D. canoy, I Buchan et al, Body mass index in young children and allergic disease gender differences in a longitudinal study, "clinical & experimental allergy, vol 41, no 1, pp. 78-85, 2011. J.I silverberg, N.B Silverberg and M. hee-wong association between atopic dermatitis and obesity in adulthood british journal of dermatology, vol 166, no 3, pp 498-504. 2012 A. j Sybilski, F Racibonski, A hipiecetal, "Obesity-A risk factor asthma, but not for atopic dermatitis, allergic rhinitis and sensitization, public health nutrition, vol 18, no 3, pp. 530-536, 2015. S-B. hone-Rahm, I sundstrom, K. Nordfind, and L.-M. Engstorm, Adult atopic dermatitis patients and physical exercise. A Swedish

questionnaire study,Acta dermatovenereologica,vol94,no.2,pp.185-187,2014 K.K Byberg,G.E.Eide,M.R Forman et al,body mass index and physical activity in early childhood are associated with atopic sensitization,atopic dermatitis and asthma in later childhood,clinical and translational allergy,vol.6,no1,pp.1-9,2016 J.H Lee.K.D han,H.M Jung et al association between obesity,abdominal obesity, and adiposity and the prevalence of atopic dermatitis in young Korean adults: the Korea national health and nutrition examination survey 2008-2010;allergy asthma&immunology research,vol8no2,pp 107-114,2016 M-S him,C.H LEE,S.SIM,S.K.Hong,and H.G choi,”physical activity,sedentary habits,sleep and obesity are associated with asthma,allergic rhinitis, and atopic dermatitis in Korean adolescents,”young medical journal,vol.58,no5 z.Ali,cs unrik,T.Agnerclal, is atopic dermatitis associated with obesity? A systematic review of observational studies,”journal of the European academy of dermatology and venereology,vol32,no8,pp1246-1255,2018. A.paller,J.C Jawonski,E.L Simpson et al “Major comorbidities of atopic dermatitis beyond allergic disorders,American journal of clinical dermatology vol19.no6,pp821-838.2018. E.A Mitchell r beasley,b bjorksten, j cranr,h garcia morcos,and u keil,ISAAC phase three study group the association between BMI, vigorous physical activity and television no4,pp.275-280.2005)

41. C.G BOMEHAG,J Sundell, L.Hagerfed-Engman
42. C.Flohr and L.Yeo,”Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited, “current problems in dermatology,vol41,pp.e-34.2011
43. C.cramer,E.Link,c-p bauer et al,”Association between attendance of day care centres and increased prevalence of eczema in the German birth cohort study LISA plus,Allergy European Journal of allergy and clinical immunology.vol66.no1.pp.68-75.2011
44. Cole AM.Hong T,boo LM et al.Retrocyclin: a primate peptide that protects cells from infection by T-and M-tropic strains of HIV-1.proc Natl acad sci USA 2002;99;1813-1818(pubmed:11854483)
45. buck CB.Day PM,Thompson CD,etal Human alpha-defensins block papillomavirus infection proc natl acad sci USA 2006,103:1516-1521.(pubmed:16432216)
46. Chang TL,Vargas JJn Delportillo A,etal Dual role of alpha-defensin-1 in anti-HIV-1 innate immunity,J clin invest 2005,115:765-773.(Pubmed:15719067)

47. Chaly YV, Paleolog EM, Kolesnikova TS et al. Neutrophil alpha-defensin human neutrophil peptide modulates cytokine production in human monocytes and adhesion molecule expression in endothelial cells. *Eur Cytokine New* 2000;11:257-266 (pubmed:10903805)
48. Ca, SC, Chen H, Koh wp, Common JE, van Bever HP, Mclean WH, Lane EB, Giam yc, Tang MB (2012) Filaggrin mutations are associated with recurrent skin infection in ASingaporean Chinese patients with atopic dermatitis. *Br Dermatol* 166;200-203)
49. conelissen C, Marguardt Y, Czaja k, Frank J, Luschen-Firzlaff j, Luscher B, Baron JM (2012) IL-32 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy clin Immunol* 129:426-433.el-8).
50. Chang YS dermatitis: a 2 way street? *J allergy clin immunol* 2018;142:1033 e40. *J Am acad dermatol* 2017;77;274e279.e3 *am allergy asthma immunol* 2019;122;36e6)
51. Corren J, Wood RA, Patel D, Zhu, J, Yegin A, Dhillon G, et al. Effects of omalizumab on changes in pulmonary function induced by controlled and room challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:398 e405. Meyer W, Narkusa A, Salapatek AM, Hafner D. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of new recombinant hypoallergenic Bet v 1 in an environmental exposure chamber. *Allergy* 2013;68:724e31. Werfel T, Heradizadeh A, Neibuhr M, Kao A, Roesner LM, Karch A, et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:96e103)
52. C. Flohr, G. Nagel, G. Weinmayr, A. Kleiner, D. P. Strachan, and H. C. Williams, Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: Lessons in childhood (ISAAC) phase two, *British Journal of Dermatology*, vol. 165, no. 6, pp 1280-1289. 2011).
53. Coca, A. F. & Cooke, R. A. (1923). On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol*, 8, 163-82.
54. Coombs, R. R. A. & Gell, P. G. H. (1963). The classification of allergic reactions underlying disease. In: Gell, P. G. H. & Coombs,
55. R. R. A. (eds.) *Clinical Aspects of Immunology*. Philadelphia: Davis. David, T. J. (1991). Conventional allergy tests. *Arch Dis Childh*, 66, 281-2. de Dombal, F. T., Horrocks, J. C., Staniland, J. R. & Guillou, P. J. (1972). Pattern recognition: a comparison of the performance of clinicians and non-clinicians – with a note on the performance of a computer-based system. *Methods Inf Med*, 11, 32. Diepgen, T. L. & Fartasch, M. (1991). Stigmata and signs of

- atopic eczema. In: Ring, J. & Pryzbilla, B. (eds.) *New Trends in Allergy*, 3rd edn. pp. 222–9. Berlin: Springer-Verlag.
56. Donynska A, Spiewak R. Epidemiology of skin diseases from the spectrum of dermatitis and eczema. *Malays J Dermatol*. 2012;29:1–11)
57. Dziurski R. Recognition of bacterial peptidoglycan by the innate immune system. *Cell Mol Life sci* 2003; 60:1793–1804 (PubMed:1452–3544)
58. Dorschenen RA, Lopez-Garcia B, Massie J, et al. Innate Immune defense of the nail unit by antimicrobial peptides. *J AM acad Dermatol* 2004;50:343–348. (pubmed:14988673)
59. De y, Chen Q, Schmidt AP, et al. LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPR1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes and T cells. *J. Exp Med* 2000.192:1069–1074 (pubmed:11015447)
60. De koning HD, Kamsteeg M, Rodijk-Olthuis D, van Vlijmen-willems IM, van ERP PE, schalkwijk J, Zeeuwen PL (2011). Epidermal expression of host response genes upon skin barrier disruption in normal skin and uninvolved skin of psoriasis and atopic dermatitis patients. *J invest dermatol* 131:262–266)
61. Da veiga SP. Epidemiology of atopic dermatitis: a review, *Allergy Asthma pro*. 2012;33:227–234)
62. Diepgen, T.L. & Fartasch, M. (1992). Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)*, Suppl. 176, 13–18.
63. Diepgen, T.L., Fartasch, M. & Hornstein, O.P. (1989). Evaluation and relevance of atopic basic and minor features in patients with atopic dermatitis and in the general population. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)*, Suppl. 144, 50–54.
64. Diepgen, T.L., Sauerbrei, W. & Fartasch, M. (1994). Evaluation and validation of diagnostic models of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 102, 619 (abstract).
65. Dotterud, L.K., Kvammen, B., Lund, E. & Falk, E.S. (1995). Prevalence and some clinical aspects of atopic dermatitis in the community of Sør-Varanger. *Acta Derm Venereol (Stockh)*, 75, 50–
66. E.L Simpson, A.D Irvine, L.F Eichenfield et al., “update on epidemiology, diagnosis, and disease course of atopic dermatitis,” seminars in cutaneous Medicine and surgery, vol 35, no. 55. pp. s84–s88, 2016, H. Williams, C. Robertson, A. Stewart et al., “Worldwide

- variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood,” *Rejournal of allergy and clinical immunology*, vol, 103, pp.125-138, 1999 M.I Ashen, S Montedort, B. Bjorksten et al, “Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhino conjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multi-country cross-sectional surveys,” *rejournal*, vol. 368, no. 9537, pp. 733-743, 2006 N.B Silverberg, “A practical overview of pediatric atopic dermatitis,” *Cutis; Cutaneous Medicine for the practitioner*, vol. 97, no. 4, pp. 267-271, 2016. J.A Odhiambo, H.C Williams, T.D. Clayton, C.F Robertson, and M.I Asher. “Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC phase three”, *Rejournal of allergy and clinical immunology*, vol. 124, no. 6, pp. 1251-1258, 2009. J.I)
67. E. Ricksen B, Wu Z, Lu W, et al. Antibacterial activity, and specificity of the six human (alpha)-defensins. *Antimicrobe agents chemotherapy* 2005; 49: 269-275 (pubmed: 15616305)
 68. Elias PM, Wakefield JS (2014) Mechanisms of abnormal lamellar secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 134: 781-791 L)
 69. Echigo, T, Hasegawa M, Shimada Y, Takehara K, Sato S (2004) Expression of fractalkine and its receptor, CX3CR1 in atopic dermatitis: possible contribution to skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 113: 940-948).
 70. Edenharter, G., Bergmann, R.L., Bergmann, K.E. & Wahn, U. (1998). Definition of atopic dermatitis (AD) in infants at 5 years: combining atopic symptoms and signs with atopic biomarkers. *Proceedings of the EDEN Congress*, Bamberg, Germany, May 2-4, 1998
 71. F.XU.SYAN, MWUET.AL, “ambient ozone pollution as a risk factor for skin disorders” *British journal of dermatology*, vol 165, no 1, pp 224-225. 2011)
 72. Fulton C, Andersson GM, Zasloff M, et al Expression of natural peptide antibiotics in human skin. *Lancet* 1997; 350: 1750-1751 (pubmed: 9413472)
 73. Frohm M, Grunne H, Bergman AC, et al Biochemical and antibacterial analysis of human wound and blister fluid J. Bergman AC et al. Biochemical and antibacterial analysis of human wound and blister fluid, *J. Biochem* 1996; 237: 86-92 (pubmed: 8620898)
 74. Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A, Campbell LE, Saunders SP, Margan NE, Callanan JJ, Kawasaki H, Shiohama A, Kubo A, Sundberg JP, Presland RB, Fleckman P, Shimizu N, Kudon J, Irvine AD, Amagi M, McLean WH (2009) A homozygous frame-shift mutation

- in the mouse Flg gene facilitates enhanced precutaneous allergen priming. *Nat Genet* 41:602-608)
75. Fowler JN VG, DAS AF, Lipka Diamond J et al exchange for patients with staphylococcus aureus bloodstream infection and endocarditis. *J clin invest* 2020;130(7):3750e3760)
 76. Fartasch, M. & Diepgen, T.L. (1994). Atopic diathesis and occupational dermatoses. *J Invest Dermatol*, 102, 620.
 77. Finlay, A.Y. & Khan, G.K. (1994). The Dermatology Life Quality Index: a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*, 19, 210–16.
 78. Freiman, J.A., Chalmers, T.C., Smith, H. & Kuebler, R.R. (1978). The importance of beta, the type 2 error and sample size in the design and interpretation of the randomized controlled trial. *N Engl J Med*, 299, 690–4.
 79. G.Byremo, G rpd and K.H Carlsen, "Effect of climatic change in the children with atopic eczema" allergy: european journal of allergy and clinical immunology, vol.61, no12, pp 1403-1410, 2006)
 80. G.Valacchi, V Fortino and V.Bocci, The dual action of ozone on the skin, British dournal of dermayology, vol153, no6, pp1096-1100, 2005
 81. Ganz T, Selsteel ME, Szklanc D, et al, Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. *J clin invest* 1985;76;1427-1435. (PubMed2997278).
 82. Gallo RL, KIM KJ, Bernfield M, et al Identification of CRAMP, a cathrin-related antimicrobial peptide expressed in the embryonic and adult mouse. *J Biol Chem* 1997;272:13088-13093 (pubmed:9148921) Agerberth B, Chero J, Wenn J, et al The human antimicrobial and chemotactic peptides LL-37 and alpha-Defensins are expressed by specific lymphocyte and monocyte populations, *Blood* 2000;96:33086-3093. pubmed:11049988)
 83. Gusstmann T Hagge so, Lannich JW et al interaction of CAP 18-derived peptides with membranes made from endotoxins or phospholipids. 2001;80:2935-2945 (pubmed:11371466)
 84. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, Taylor S, Ogg GS (2011) Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes. *Br J Dermatol* 156:492-498)
 85. Grice EA, Kong HH, Renaud G, Young AC, Comparative sequencing program NISC, Bouffand GG, Blakesley RW, Wolfsberg. genome res 18:1043-1050)

86. Gallo RL, Hooper LV (2012) Epithelial antimicrobial defense of the skin and intestine *Nat rev immunol* 12:503-516)
87. Gano PS, Rafaels NM, Mu D, Hand T, Munnay T, Boguniewicz M, Hata T, Schneider L, Hanifin JM, Gallo RL, Gao L, Beatty TH, Beck LA, Leung DY, Barnes KC (2010) Genetic variants in thymic stromal lymphopoietin are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 125:1403-1407, e
88. Gao PS, Leung DY, Rafaels NM, Boguniewicz M, Hand T, Gao L, Hota TR, Schneider LC, Hanifin JM, Beatty TH, Beck LA, Weinberg A, Barnes J. *Invest Dermatol* 132:650-657)
89. Garnowicki T, Malajian D, Khattni et al. petrolatum: barrier repair and antimicrobial responses underlie this “inert” moisturizer. *J Allergy Clin Immunol* 2016;13(4):1091e1102e7)
90. George SM, Karanovic S, Harrison DA, et al. Interventions to reduce staphylococcus aureus in the management of eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019(10)
91. Gelmetti, C. (1992). Extracutaneous manifestations of atopic dermatitis. *Ped Dermatol*, 9, 380-2
92. H.-Y. Wang, M.M.M. Pizzichini, A.B. Becken et al, “Disparate geographic prevalence of asthma, allergic rhino conjunctivitis and atopic eczema among adolescents in five Canadian cities, *Pediatric Allergy and Immunology*, vol21, no5, pp. 867-877, 2010
C.M. Blattner and J.E. Murase A practice gap in pediatric dermatology. Does breast-feeding prevent the development of infantile atopic dermatitis? *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol, 71 no. 2, pp. 405-406, 2014. C. Little, C. Blattner, and J. Young, Can breast-feedings and maternal diet prevent atopic dermatitis? “*Dermatology Practical and Conceptual*, vol. 7, no. 3, pp. 63-65, 2017, F. Turati, P. Bertuccio, C. Galeone et al, Early weaning is beneficial to prevent atopic dermatitis in early childhood, *Allergy, Asthma and Immunology Research*, vol. 7, pp. 878-888, 2016. J.H. Kim, Role of breast-feeding in the development of the atopic dermatitis in early childhood, *Allergy, Asthma and Immunology Research*, vol. 9, no. 4, pp. 285-287, 2017. J.E. Hee, K.R. Kim, K.S. Rha et al, Prevalence of ocular symptoms in patients with allergic rhinitis: Korean multicenter study, *Re Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol, 27, pp. e 135-e139, 2013. T. Yao, L. OU, K. Yrh et al, Associations of age, gender and BMI with prevalence of allergic diseases in children: patch study” *Journal of Asthma & Allergy Education*, vol 48, no 5, pp 503-510, 2011

93. H.Mpairwe,E.L.Webb,L,Muhangi et al, "Anthelmintic treatment during pregnancy is associated with increases risk of infantile eczema:Randomised-controlled trial results," pediatric allergy and immunology, vol22,no3,pp.305-312,2011
94. Hawlisch H.Kohl J Complement and toll-like receptors.Mol Imuunal2006;43:13-21(pibmed:16019071)
95. Handen J,bartels J,Christophers E,etal,Isolation and characterization of human beta-defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic.J Biol chem. 2001;276:5707-5713.(pubmed:11085990)
96. HARDER j,Bartels J, Christophers E,etal A peptide antibiotic from human skin.Nature 1997;387;861(pubmed9202117)
97. Hoover DM,Wu Z,Tucker K,etal Antimicrobial characterization of human beta-defensins 3 derivatives,antimicrobe agents chemother 2003;47:2804-2809.(pubmed: 12936977)
98. Hrnzlen Wildman KA, Lee DK, ramamoorthy A Mechanism of lipid bilayer disruption by the human antimicrobial peptide LL-372003;42;6545-6558(pibmed:12767238)
99. Hayakawa K,Hirahara K,Fukuda T,Okazaki M, shiohara T(2009).Risk Factors for severe impetiginized atopic dermatitis in japan and assessment of it microbiological features.cliu Exp.Dermatol 34:E 63-e65)
100. Howell MD,Wollenberg A Callo KL Flaig M, J allergy clin immunol 117(4):836-841
101. Hashigauchi K, Tang, H,Fugita T, Tsubaki S, Fujita M, Suematsu K, Tang K, etal Preliminary study or Japanese cedar polleminosi in an artificial expourse chamber (Ohio Chamber) Allergot Int 2007;56:125e30. Hohlefeld JM, Holland-Letz, T, labrin M, lavac-Mokhtari M,Wiegreuga E, Kabpsenberg M, etal Diagnostic value of outcome measures following aallergen expourse in an envinomental challenge chanbern compared with natural conditions. Clin Exp Allergy 2010;40;998e1006. Lueer K, Biller H,Casper A,Winadt H,Muller M,Badorrek P, etal safety efficacy and repeatability of a novel gouse duts mite allergen challenge techings in the Fraunhofer allergen chelenge chamber. Allergy 2016;71:1693e700. Deriler P. LE Gallm, Horak, F. The allergen chaleneges: a valuable toll for optimizins the clinical development of pollen immunotherapy. Allergy 2011;66:613e9).
102. Hanifin, J.M. (1992a). Atopic dermatitis. In: Marks, R. (ed.)
103. Eczema, pp. 77–101. London: Martin Dunitz.

104. Hanifin, J.M. (1992b). Atopic dermatitis. In: Moschella, S.L. & Hundey, H.J. (eds.) *Dermatology*, 3rd edn., pp. 441–64. Philadelphia: Saunders
105. I.A.G Deckers, S Mchean, S. hinssen, M.Mommers, C.P van Schyck, and A.Sheikh, "investigating international time trends in the incidence of atopic eczema 1990–2010: a systematic review of epidemiological studies," *plos ONE* vol.7 article e39803.2012
Y-K Tay, K-H. KONG, h khoo, c-h goh. And y-c clam "the prevalence and descriptive epidemiology of atopic dermatitis in singapore school children," *british journal of dermatology*, vol.146, no.1, pp.101–106, 2002
Y. Belyhun, A Amberbir, G Medhinet al, prevalence and risk factors of wheeze and eczema in 1-year old children: the butajira birth cohort, Ethiopia, *clinical Experimental Allergy*. Vol40, no4, pp.619–626.2010..
H.sugiura, N umemoto, H Deguchi et al, "prevalence of childhood and adolescent atopic dermatitis in a japanese population: comparison with the disease frequency examined 20 years ago," *acta dermato-venereologica*, vol.78, no4, pp.293–294, 1998.
A kanwa and D.De "Epidemiology and clinical features of atopic dermatitis in India," *Indian journal of dermatology* vol56, no5, pp471–475, 29911)
106. Irvine AD, Mclean, WH. Breaking the (un) sound barrier: filagrin is a major gene for atopic dermatitis. *S, Invest dermatol* 2006; 126:1200–1202 (PubMed:16702964)
107. Ieulier F, Lemaitre B. Toll-like receptors-taking on a evolutionary approach. *not rev genet* 2008; 9:165–178 (pibmed:18227810)
108. J.I SILVERBENG AND E.L Simpson, "Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization," *pediatric allergy and immunology*, vol.24, no5, pp476–486.2013.
T.E shaw, G.P Currie, C.W Koudelka and E.L simpson, "Eczema prevalence in the united states: Data from the 2003 national survey of children's health," *Jurnall of investigative Dermatology*, vol.131, no.1, pp.67–73, 2011)
109. J.h silverberg and E.L. simpson, "Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization," *pediatric allergy and immunology*, vol.24, no.5, pp.476–486, 2013,
J.I silverberg, N.K Garg, A.S paller, A.B. Fishbein, and P.C ZEE: "sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health: AUS population-based study," *jurnnal of investigative Dermatology*, vol 135, no.1 pp.56–66, 2015).

110. J.I Silverberg, J Hanifin and E.I Simpson, Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the united states *journal of investigative dermatology*, vol133, no 7 pp 1752-1759, 2013).
111. J.Kim, E-H.Kim, I, Oh. Etal, "Symptoms of atopic dermatitis are influenced by outdoor air pollution, *Re Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol., 132, no.2, pp.495-497, 2013).
112. J.Huss Marp, B.Eberlin-Konis, K.Breuen et al, "Influence of short-term exposure to airborne dust and volatile compounds on skin barrier function and healthy individuals, *Clinical and Experimental Allergy*, vol.36, no.3, pp.338-345, 2006. S.Soung, K.hee, Y-M.hee et al, acute health effects of urban fine and ultrafine particles on children with atopic dermatitis, *environmental research* vol111, no 3 pp 294-399, 2011 W.hui J.cai huang et al, Association of gestational and early life exposures to ambient air pollution with childhood atopic eczema in Shanghai, China, *science of the total environment*, vol572, pp34-42, 2016. Y-M Kim J.kim, K.Jung, S Eo and K.ahn, the effects of particulate matter on atopic dermatitis symptoms are influenced by weather type: application of spatial synoptic classification (SSC) *international journal of hygiene and environmental health* vol221, no5, pp823-829, 2018 J.Lee, D Lamichane M.Lee et al, preventive effect of residential green space on infantile atopic dermatitis associated with prenatal air pollution exposure" *International journal of Environmental research and public health*, vol15, article 102, 2018)
113. J.C Celedon, R.J Wright, A.A Litonjua et al. "Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma in the age of 6 years. *American journal of respiratory and clinical care Medicine* vol167, no9, pp1239-1243. 2003) (M.Wasen K.B Michels, C bieli et al "inverse association of farm milk consumption with asthma and allergy in rural and suburban population across the Europe *clinical & experimental allergy* vol37 no5661-670. 2007 C.Roduit, J Wohlgensinger, R.Frei et al, Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis (*allergy and clinical immunology* vol127, pp179-185. 2011
114. J.DOUWES, N Travien, K.Huang et al, "Lifetime term exposure may strongly reduce the risk of asthma in adults, *allergy European journal of allergy and clinical immunology* vol62, no 10, pp1158-1165. 2007. M.Wasen K.B Michels C bieli et al, "inverse association of

- farm milk consumption with asthma and allergy in rural and suburban population across the Europe, *Clinical & Experimental Allergy*. vol37.no5.pp661-670.2007)
115. J.Douwes, S.Cheng, N.Travien et al, Farm exposure in utero may protect against asthma hay fever and eczema, *European Respiratory Journal* vol32 no3.pp.603-611.2008)
C.Pelucchi, C.Galeone J.F. Bach C.La Vecchia and I.Chatenoud “pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: A meta-analysis of birth cohort studies,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology* vol132.pp616-622.2013)
116. J.D. Bufford, C.L. Reardon, Z. Li et al effects of dog ownership in early childhood on immune development and atopic diseases *Clinical & Experimental Allergy*, vol38 no10 pp1635-1643.2008) M.L.A. Schutteleer, M. Kerkhof, M.F. Jonkman et al, Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma hay fever and interaction with cat exposure” *Allergy European Journal of Allergy and Clinical Immunology* vol64.no12.pp.1758-1765.2009) S.M. Laugan, C. Flohr and H.C. Williams. the role of furry pets in eczema a systematic review *Archives of Dermatology*, vol143.pp.1570-1577.2007)
117. Janeway CA Jr, Medzhitov R, Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002;20:197-216 (PubMed:11861602) Mempel M, Voelcken V, Kollisch G, et al Toll-like receptor expression in human keratinocytes: nuclear factor kappaB controlled gene activation by staphylococcus aureus is toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4 or platelet activating factor receptor dependent, *J Invest Dermatol* 2003;121:1389-1396 (PubMed:14675188 J)
118. Jcroder NW, Moraths, Alexandrc, et al. Lipoteichoic and (LTA) of Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus activates immune cells via Toll-like receptor (TLR)-2 lipopolysaccharide-binding protein (LBP), and CD14, whereas TLR-4 and MD-2 are not involved *J Bio chem*. 2003; 278: 15587-15594. (PubMed:12594207L)
119. Jones CA, Holloway JA, Popplewell EJ, et al/ Reduced soluble CD 14 levels in amniotic fluid and breast milk are associated with the subsequent development of atopy, eczema, or both. *J Allergy Clin Immunology* 2001;109:585-866 (PubMed:11994712).
120. Jagadeesan S, Kurien G, Divakann MV, sadanadan SM, Sobhanakumari K, Sarin A (2014) Methicillin-resistant staphylococcus aureus colonization and disease severity in atopic dermatitis across-sectional study from south India *J Dermatol Venereol Heprol* 80:229-234)

121. J am acad dermatol 2005;52:579 e 82)
122. J Paller AS Maeda-chubachi T, et al. A phase 2 randomized dose finding study of tapinanol (gsk2894512 cream) for the intreatment of atopic dermatitis. J Am acad dermatol 2013;80(1) : 89e98.e3) Smits JPH ederveen THA Rikken G etal Tangeting the cuteaneues microbiota in atopic dermatitis by coal tan via AHR depent induction of antimicrobial peptides. J Invest dermatol 2020;140(2):415e424e10)
123. K.a engebresten j.d johansen s kezic a hinneberg and j.p thyssen the effect of enviromental humidity and temperature on skin barrier function and dermatitis journal of the european academy of dermatology and venereology,vol30,no2,pp,223-249,2016)
124. K.Kim,E-H.Kim I oh et al “Symptoms of atopic dermatitis are influenced by outdoor air pollution”re journal of allergy and clinical Immunology,vol132,no2.pp495-497:2013 J.huss-marp,B Eberiem-Konig,K breuen etal,”Influence of short-term exposure to air borne Der PL and nolatile organic compounds on skin barrier function and dermal blood flow in patients with atpopic excema and hety individuals,”Clinical&Expermental Allergy,vol36,no3,pp338-345,2006 KA.Wood and R.J Youle,The rle of free radicals and p53 in neunou apoptosis in vivo: Re Journal of neu-roscience,vol15,no8,pp 5851-5857.1995 J.Dejmek,Ijolansky,I Benes,J Lenicek and R.j SNAM,”THE impact of polyclic aromatic hydrocanbons and fine particles on pregnancy outcome,”Environmental health perspectives,vol108,no12,pp1159-1164.2000 K.Donaldsou,V.stone,P.J.A Bornm.etal,Oxidative stress and calcium signaling in the adverse effects of environmental particles(P.M19),Free redical biollogy&Medicine,vol34,no11,pp1369-1382.2003. C.lee,H Chuang,C Hong etal,”Lifetime exposure to cigarette smoking and the development of adult-ouset atopic dermatitis,briiitish journal of dermatology,vol164,pp483-489.2011 B.Ebenlein-konig,B prezybilla,P.Kuhnl etal “Influence of airbonne niitrogen dioxide or formalde hyde on parameters of skin function and cellular activation in patients with atopic eczema and conrol subjects,”Re Journal of allergy and clinical Immunology,vol101,no1,pp141-143.1998 K.Kim “inffuences of environmental chemicals outopic dermatitis” toxicological research,vol31,no2,pp89-96.2015
125. Kollisch G,Kalali BN,Voelcken V, etal Various members if the Toll-like receptor family countribute to the innate immune respunce of human epidermal kenetonocytes.Immunology 2005;114:531-541(pubmed:15804290)

126. KUO IH, Carpenter-Mendini A, Yoshida T, Mcgill LY, Ivanov AL, Bannes KC, gallo RL, Barkowski AW, Yamaski K, Leung DY, Georas SN, DE Bendedetto A, Beck LA (2013) implications for atopic dermatitis and skin barrier repair. J Invest Dermatol 133:988-99
127. kim bs, sinacusa MC, Saenz SA, noti M, Mounticelli LA, sonenbeng cf, Hepworth MR, van Voonhees AS, commeau MR, Artis D (2013) TSLP elicits IL-33 independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation. J Invest Dermatol 123:170-176. Spits H, Artis D, Colonna M, Dieffenbach A, Di Santo JP, Eberl G, Koyasu S, Locksley RM, McKenzie AN, Mebius RE, Pownall F, Vivier E (2013) Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. Nat Rev Immunol 13:145-149
128. Kim BE, Bin L, Ye YM, Remamoonthly P, Leung DY (2013) IL-25 enhances HSV-1 replication by inhibiting filaggrin expression and acts synergistically with Th2 cytokines to enhance HSV-1 replication. J Invest Dermatol 133:2678-2685
129. Kim J, Kim BE, Ahn K, Leung DY. Interactions between atopic dermatitis and staphylococcus aureus infection: clinical implications. Allergy asthma immunol Res. 2019;11(5):593-603
130. Kim J, Kim BE, Ahn K, Leung DY. Interactions between atopic dermatitis and staphylococcus aureus infection: clinical implications. Allergy asthma immunol Res. 2019;11(5):593-603
131. Kim J, Kim BE, Ahn K, Leung DY. Interactions between atopic dermatitis and staphylococcus aureus infection: clinical implications. Allergy asthma immunol Res. 2019;11(5):593-603
132. Kaesler S, Volz T, Skabytska Y, Koberle M, Hein U, Chen KM, Guenova E, Wolbing F, Rocken M, Biedermann T (2014) Toll-like receptor 2 ligands promote chronic atopic dermatitis through IL-4 mediated suppression of IL-10. J Allergy Clin Immunol 134:92-99
133. Kong HH, Oh J, Demings C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, Nomicos E, Pollet EC, Komarow HD, Program NSCCS, Murray PR, Turner ML, Segre JA. (2012) Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. Genome Res 22:850-859
134. Kay J, Gawkrödger DJ, Montimen MJ, Janon AG. The prevalence of childhood atopic eczema. J Am Acad Dermatol 1994;30:35-39. 2 წლამდე—21.5% (Illis von Mutius E, LAUS

- NICKED R, GARUBEN C NIGGE MANN B ETAL. J allergy clin immunol 2004;113:925e31)
135. L.Nuland, M.Nermes, E.Isolauri, S.Salminen, W.M. de Vos, and R.Satokan, seventy of atopic disiaes inversely correlates with intestiual microbiota diversity and butyrate-producing. Bacteria,”Allergy vol70,no2.pp241-244.2015 C.H Thomas and P Fernandez-penas,”The microbiome and atopic eczema: More than skeen deep” Austalisian journal of dermatology,vol58,no1.pp18-24.2017 K.B Fieten J.E.E.Totte,E Levin etal.Fecal microbiome and food allergy in pediatric atopic dermatitis.A cross-sectional pilot study international archives of allergy and immunology vol175,o 1-2 pp 77-83.2018 J.E Stalder J.WFluhr T.Foster 14.Glatz and E.PROksch The emerging role of skin microbiome in atopi dermatitis and its clinical implication journal of dermatological treatment,article 1 2018 M.Pascal,M Perez Gondo,T Cahallero etal.Microbiome and allergic diseases, “Frontiers in immunology rol.9,pp1584-1593,2018 E.Pedenzeu,L.S KOV J THYSEN, and p.jensen,”Role of the gut microbiota in atopic dermatitis a systematic review acta dermato-venereologica,2018)
136. LIU pt,Stenger S,LI H,etal Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response.science 2006;311;1770-1773.(pubmed:12594247
137. Lopez-garcia B, LeePH Yamaski K,eal Anti-Fungal activity of cathelicidins and their potential role in candida albicans skin infection.J Invest Dermatol 2005;125:108-115(pubmed:15982310)
138. Lai Yp Peng YF,Zuo y,etal functional and structural characterization of recombinant dermcidin-1L, a human antimicrobial peptide biophys Res Commun 2005;328:243-250 (pubmed,15670776)
139. Lin YT,Wangs CT chiang BL role of bacterial pathogens in atopic dermatitis clin rev allergy immunol 2007;33:167-177(pubmed:18163223)
140. Lowt, wang SR Tseng MH,Huang CF,chen sj CC (2010) comparative molecular analysis of methicillin resistant staphylococcus aureus isolates from children with atopic dermatitis and healthy subjects in Taiwan Br J Dermatol 162:1110-1116).
141. Leung D YM (2005) Supernatogens, steroid insensitivity and innate immunity in atopic eczema.Acta denm Venereol suppl(stockh) 215:11-15
142. Leung DY (2013) why iseczema herpeticum unexpected rare? antiviarial res 98:153-157)

143. Leung DY, Gao ps, Grigoriev DN, Rafaels NM, Streib JE, Howell MD, Tayler PA. J allergy clin immunol 127:965-973.e1-5.
144. LIUC, Bate A, Cosgrove SE, et al. clinical practice guidelines by the infectious disease society of America for the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary. clin infect Dis 2011;52(3):285-292
145. Mallol j, crane j, von mutius E, et al. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) (phase three: a global synthesis. Allergol immunopathol (Madr) 2013;41:73-85
146. M. M. Suarez-vanella, h. Garcia-Mancos alvanes, M. D. Kogantal, climate and prevalence of atopic eczema in 6-to-7 year old school children in Spain. ISAAC phase III, "international journal of biometrology, vol. 52, no. 8, pp. 833-840. 2008
147. M. Vestita, A. Filoni, M. Congedo, C. Foti and D. Bonamonte, "vitamin D and atopic dermatitis in childhood," journal of immunology research, vol. 2015, article ID 257879, 7 pages, 2015
148. M. E. Schram, A. M. Tedja, R. Spijker, J. D. Bos, H. C. Williams and P. I. Spuls. Is there a rural-urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review "British Journal of dermatology, vol. 162, no. 5, pp. 964-973. 2010
149. M. Fotopoulou, M. Iodanidou, E. Vasileiou, G. Trypsianis, A. Chatzimihael, and E. Panas-kakis, A short period of breast-feeding in infancy, excessive house cleaning, absence of older siblings and passive smoking are related to more severe atopic dermatitis in children, European journal of dermatology, vol. 28, no. 1, pp. 56-63. 2018
150. M. I. P. elamen, E. O. Tehno, H. Helinius, et al. "Farm environment in childhood prevents the development of allergies, clinical & experimental allergy, vol. 30, no. 2, pp. 201-208. 2000. M. R. Penkin and D. P. Strachan, which aspects of the farm's lifestyle explain the inverse association with childhood allergy?" re journal of allergy and clinical immunology, vol. 117, no. 6, pp. 1374-1381. 2006. J. Douwes, N. Travier, K. Huang et al., Lifelong farm exposure may strongly reduce the risk of asthma in adults, allergy European journal of allergy and clinical immunology vol. 62, no. 10, pp. 1158-1165. 2007. D. Ferran ediz-Mont I V. wahy uniati, H.-J. Chen, M. Muhyadit, M. Zanaria and D.-D. Ji Hygiene practices are they protective factors for eczema symptoms? immunity inflammation and disease vol. 6, no. 2, pp. 297-306. 2018)

151. M.Wasen K.B Michels,C bieli et.al “inverse association of farm milk consumption with asthma and allergy in rural and suburban population across the Europe clinical&experimental allergy vol37no5661-670.2007 C.Roduit,J Wohlgensinger,R.Frei et al,Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis(allergy and clinical immunology vol127.pp179-185.2011
152. M.L.A. Schuttelaar,M.Kerkhof,M.F Jonkman et al,Filaggrin mutations in the onset of eczema,sensitization asthma hay fever and the interaction with cat exposure,allergy europe journal of allergy and clinical immunology,vol64,no 12 pp 1758-1765.2009. I.Schafer B.Stieger, R.Polzius, and A.Krauspe, Association between cat keeping, allergen exposure, allergic sensitization and atopic diseases, results from the children to hubeck Allergy and Environment study (KLAUS), Pediatric Allergy Immunology, vol. 20, no.4,pp.353-357, 2009. H.Okadu, C.Kuhn, H.Feillet et al, The hygiene hypothesis for autoimmune and Allergic diseasesan update Clinical and Experimental Immunology, vol.160,pp.1-9,2010)
153. Mallow eb,harris A, Salzman N,etal.Human enteric defensins.gene structure and developmental expression.J Biol chem. 1996;261:4038-4045(pubmed:8626737)
154. Mallow EB,Harris A,Salzman N et al.Human enteric defensins.Gene structure and developmental expression.J Biol chem. 1996;271:4038-4045(pubmed:8626737)
155. Munakami M,Lopez-Gancia B, Braff M,et al,Past secretory processing generates multiple cathelicidins for enhanced topical antimicrobial defence.J Immunol2004;172:3079-3077(pubmed:149781127)
156. Mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. FASEB J 2006;20;2068-2080.(pubmed:17012259)
157. Murakami M,Ohtake T Donschenen Ra,etal cathelicidin anti-microbial peptide expression in sweat an innate defense system for the skin.Invest dermatol 2002;119:1090-1095(pubmed:12445197),
158. Murakami M,ohtake T,Donchenen RA,et al,Cathelicidin antimicrobial peptides are expressed in salivary glands and saliva,J dent res 2002;81:845-850(pubmed:12454100)
159. MARCHINI g,LINDOW s Brismar H et al the newborn infant is protected by an innate antimicrobial barriers dermatol2002 147:1127-1134(pubmed:12452861)

160. Miajlovic H, Fallon PG, Invine AD, Foster TJ (2012) Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by staphylococcus aureus. J Allergy Clin Immunol 126;1884-1190)
161. Mathias RA, Chavan S, Iyen K, Rafaels N, Boongula M, Petee J, Hanifin JM, Paller A, and others (2015) Identifying genetic determinants of atopic dermatitis and bacterial colonization using whole genome sequencing. S Allergy Clin Immunol 135(2):AB 391(abstract).
162. Magdalewicz-Tapia J, Martinez Domenech A, Vallenuela Onate C, Ferrer Guillen B, Esteve Martinez A, Zaragoza-Ninet V, Allergic contact dermatitis to chlorhexidine in pediatric patients. Pediatr Dermatol 2019;36(4):540-541
163. Moyev, Cathcart S, Burnkhart CN, Monnell DS. Beetle juice: a guide for the use of cantharidin in the treatment of molluscum contagiosum. Dermatol Ther 2013;26(6):445-451
164. Miller LS, Fowler VG, Shukla SK, Rose WE, Proctor RA. Development of a vaccine against staphylococcus aureus invasive infections: evidence based on human immunity, genetics and bacterial evasion mechanisms. FEMS Microbiol Rev 2020;44(1):123-153
165. Myles IA, Eganland NJ, Anderson ED, et al. Firms in human topical microbiome transplantation with Roseomonas mucosa for atopic dermatitis. JCI Insight 2018;3(9):e120608
166. MT. Brown PA, Baig-Lewis SF, Simpson EL. Effect of a novel formulation of flucanide 0.1% cream on skin barrier function in atopic dermatitis. J Drugs Dermatol 2011;10(2):171-176. Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlow SJ, et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. S Am Acad Dermatol 2016;75(3)
167. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. Ann Nutr Metab. 2015;66:8-16
168. NOMURA T, Sandilands A, Akiyama M, et al. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2007;119:434-440 (PubMed:17291859). Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare

mutatious in ichthyosis vulganis and atopic eczema. Nat genet 2007;39:650-654 (pubMed:17417636)

169. NIZET v, Gallo RL. cathelicidins and innate defense against invasive bacterial infection. J Infect Dis 2003;35:670-676 (pubmed:14620153) Kang SS, Kauls LS, Gaspari AA. Toll-like receptors: applications to dermatologic disease. J Am Acad Dermatol 2006;54:951-983 (pubmed:16713451) quiz 983-6
170. Niebuhr M, Heratizadeh A, Wichmann K, Satzgen I, Wentz T (2011) Intrinsic alterations of pro-inflammatory mediators in unstimulated and TLR-2 stimulated keratinocytes from atopic dermatitis patients. Exp Dermatol 20:468-472
171. Nakajima S, Igyanto BZ, Honda T, Egawa G, Otuska A, Hara-chikuma M, Watanabe N, Ziegler SF, Tomura M, Inaba K, Miyachi Y, Kaplan DH, Kabashima K (2012) Langerhans cells are critical in epicutaneous sensitization with protein antigen via thymic stromal lymphopoietin receptor signaling. J Allergy Clin Immunol 129:1048-1055, e6
172. Nakafuji T, Gello RL. The role of skin microbiome in atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunology, 2019;122(3):263-269
173. Nimura M, Nishikawa T. Treatment of eczema herpeticum with oral acyclovir. Am J Med. 1988;85(2A):49-55.
174. Nakageva S, Hillebrand GG, Neunez G. Rosmarinus officinalis L (Rosemary) extracts containing camosic acid and carnosol are potent quorum sensing inhibitors of staphylococcus aureus virulence. Antibiotics (Basel) 2020;9(4):149
175. Niemeyer van der Kolk T, van der Wall H, Hogendoorn GK et al. Pharmacodynamics effects of topical omiganan in patients with mild to moderate atopic dermatitis in a randomized placebo-controlled phase II trial (e-pub ahead of print) Clin Transl Sci <https://doi.org/10.1111/cts12792>
176. Oherbarth, G. J. Fritz, M. Rehwagen, M. Richter, S. Roder, and U. Schlink, "Association between indoor renovation activities and eczema in early childhood" International Journal of Hygiene and Environmental Health, vol. 209, no. 3, pp. 241-247, 2006
177. Omori-Miyake M, Yamashita M, Tsunemi Y, Kawashima M, Yagi J (2014) In vitro assessment of IL-4-ORIL-13 mediated changes in the structural components of keratinocytes in mice and humans. J Invest Dermatol 134:1342-1350

178. Ongpy, ohtake T, Branadt stricland I, Boguniewicz M. Ganz T gallo rl, Leung Dy (2002). Endogenous antimicrobial peptides and skin infection in atopic dermatitis. N Engl J Med 347:1151-1160
179. Ong PY, Leung DY. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 2016; 51(3):329-337.
180. Orfali RL; Yoshikawa LMDS, et al. Staphylococcal enterotoxins modulate the effector CD4⁺ T cell response by reshaping the gene expression profile in adults with atopic dermatitis. Sci Rep. 2019; 9(1):13082
181. Ong PY, Leung DY. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 2016; 51(3):329-337. Orfali RL, da Silva Oliveira LM, de Lima JF, et al. Staphylococcus aureus enterotoxins modulate IL-22-Secreting cells in adults with atopic dermatitis. Sci Rep. 2018; 8(1):6665
182. Ong PY (2014) Recurrent MRSA infections in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract 2:396-339
183. P. ELLWOOD, M. I ASHER, H. GARCIA-IA-MARCOS ET AL. ISAAC Phase III study group. Do fast foods cause asthma, rhino conjunctivitis and eczema? Global findings from the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase three. Ronax vol 68, no 4, pp 351-360. 2013)
184. P. Ellwood. M. I Ashen, H. Garcia-Marcos et al, ISAAC phase III study group. Do fast foods cause asthma, rhino conjunctivitis and eczema? Global findings from the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase three. Ronax, vol 68, no 4, pp 351-360, 2013. S. Sausenthaler, I. Kompaauer, M. Borte et al, Margarine and butter consumption, eczema and allergic sensitization in children. The HISA birth cohort study. Pediatric Allergy and Immunology, vol 17, no 2, pp 85-93, 2006. Y. Miyake, S. Sasaki, K. Tanaka, S. Ohfuji and Y. Hirota, Maternal fat consumption during pregnancy and risk of wheeze and eczema in Japanese infants aged 16-24 months: The Osaka Maternal and Child Health Study. Ronax, vol 65, no 9, pp 815-821, 2009).
185. P. J. Lanther, Air pollution, in Occupational Health and Safety, International Labour Office (ILO) Geneva, Switzerland, article 64, 1971).
186. P. J. Lanther, Air pollution, "in Occupational Health and Safety, International Labour Office (ILO), Geneva Switzerland, article 64. 1971).

187. P.J.Cooper, M.E.Chino, M.G.Vaca etal, Effect of albendazole treatments on the prevalence of atopy in children livins in commuhities endemic for geohelmiuth parasites: a clusten-randomised trial, ReLanect, vol.367,no.9522,pp. 1598-1603, 2006.)
188. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousequet J, Canonica GW etal Recommendations for the sandartization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitisian EAACI position paper allergy 2014;69;854e67
189. Petersen BW, Damon IK Pertowsky CA Meany-Relam D, Guannizo JT, Beigi RH, Edwans KM, Fisher MC Re(2015) MMWR Recomm Rep 64:1-26)
190. Richard M-A, congibet F Beyfot-barry M.et al. Sex-and-dgeadjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France:results of the <OBJECTIES PEAU>> study.J eun Acad dermatol venereol.2018:2018:32:1967-1971)
191. R.kantor and J.I silverberg, Enviromental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis,Expert review of clinical immunology,vol13,no.1,pp.15-26,20017 K.A.Engebretsen, J.D Johansen,S kezic,A.hinneberg and J.P thyssen,the effect of environmental humidity and temperature on skin barrier function and dermatitis” jounnal of the european academy of dermatology and venerology,vol30,no.2,pp.223-249,2016. J.P thyssen M.J zirwas and p.m elias potential role of reduced enviromental UV exposure as a driver of the current epidemic of atopic dermatitis,:re journal of allergy and elinical immunology,vol.136,no.5,pp 1163-1169,2015. G.H Nguyen,L.K Andersen, and M.D.Davis,”clinical change and atopic dermatitis is there a link?”international journal of dermatology,vol 58,no,3,pp279-282.2019. p.Kathunia and J.I silverberg”Association of pollution and climate with atopic eczema in US children,pediatric allergy and immunology,vol27,no5,pp.478-485,2016)
192. R.M. Stoney,R.K Woods,C.S Hosking,d.j hill,M.J Abramson and F.C THien,”Maternnal breast milk long-chain n-3 fatty acids are associated woth increased risk of atopy in breastfed infants,”clinical Experimental allergy,vol.34,no2 pp.194-200,2004. A.J. Lowe,F.C Thien ,R.M Stoney etal,Assotiations between fatty acids in colostrums and breast milk and risk of allergic disease,”clinical&experimental allergy,vol38,pp.1745-1751,2008)

193. R.Kanton and J.I Silverberg”Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis,”expert Review of clinical Immunology, Vol13,no1,pp,15-26.2017)
194. R.kanton and J.I silverberg,Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis,Expert review of clinical immunology vol13,no1,pp,15-26,2017)
195. Rothen bachen D, Weyermann M,B ecrmann C, etal Breast-feedings, soluble CD14 concentcatcion in breast milk and risk of atopic dermatitts and asthma in early childhood:birth cohoot study. Clin Exp Allergy 2005;35:1014-1021. (Pubmed:16120082)
196. Ritonjia A,Kopitar M,Jeral etal. Primary structure of a new cystene proteinase inhibitor from pig leucocytes. FEBS LETT 1989;255:211-214. (Pubmed:2792375)
197. Roseuberger CM,Gallo RL,Finlat BB. Interply between antibacterial effectors:1 macrophage antimicrobial peptide imains intracellular salmonella replication proc nat acad sci USA 2004:101:2422-2427(pubmed:14983025) J Immunol 2005:174:4901-4907(pubmed:15814717) Hoowell MD Jones JF Kisich KO etal. Selective killing of vaccine virus by LL-37:imlaction for eczema vaccinatum J Immunol 2004:172_1763-1767(pubmed:14734759)
198. Rieg S,Garbe C,Sauer B, etal dermacidin is constitutively produces by eccrine sweat glands and is not induced in epidermal cells under inflammatory skin conditions.Br J Dermatol 2004:151:534-539(pubmed:15377337)
199. Rosner-Friese K, Kuals, Vieths S, Pfaar O Enviromental expourse chambers in allergen Immunotherapy trials: current starts and Clinical validation needs. J Allergy Clin Immunol 2015;135:636e43)
200. Sybliski AJ, Raciborski F hipiec A etal Atopic dermatitis isa serious health problem in poland.Epidemiology studies based on the FCAP study.Postepy dermatoe alergol.2015;32:1-10. Hannop j chinn s.verlato G etal eczema,atopy, and allergen exposure in adults: a population-bases study. Clin exp allergy.2007;37:526-535 Asher Mi, Montefort S bjocrksten B etal. Wordlwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma,allergic rhino conjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multi country cross-sectional survys.hancet.2006:368:733-743)

201. S.K weiland,A husing,d.p strachan,p.rzenak and N pearce,climate and prevalence of symptoms of asthma,allergic rhinitis and atopic eczema in children,'occupational and enviromental medicine,vol 61,no 7,pp.609-615,2004.)
202. S.M.Witters,G Deverux,h.c.A Craig etal, Maternal food nconsumption durgin pregnancy and asthma, respiratory and atopi symptoms in 5-years-old children," Ronax, vol 62, no.9,pp. 773-779.2007. I.Romicu, M.Torrent, R.Garia-Esteban et.al, Mater nal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy, Clinical and experimental Allergy, vol.37, no.4, pp. 518-525,2007)
203. S.Sausenthalen, I.Kompauen, M.Borte etal, Marganine and butten consumption, eczema and allergic sensitization in children. The Hisa birth cohort, Pediatric Allergy and Immunology,vol.17,no2,pp. 85-93, 200
204. S.O. shaheen,R.B NEWson,A.J Henderson,P.M EMMelt A. Sherriff, and M.cooke,"Umbilical cond tracelements and minerafts and risk of early childhood wheezing and eczema"European Respiratory Journal, Vol24,no2,pp,292-297,2004 R.B Newson S.O shaheen,A.J Hendensouetal, Umbilical cors and material blood red cell fatty acids and early childhood wheezing and eczema,"RE Journal of Allergy and Clinical Immunology,vol114,no3,pp,531-537,2004)
205. S.Dann,J.HI.Droste, M.A suriachvili et al,"pre-and post natal exposure to antibiotics and the development of eczema,reccurrent wheezivg and atopic sensirization in children up the age of 4 years,clinical&experimental allergy,vol40,article 1378.2010)
206. S.M Langan, C.Flohr, and H.C Williams the role of furry pets in eczema: a systematic review, archives of dermatology vol143pp.1570-1577.2007
207. S.Stemmlen,and s.Hoffjan,"TRYing to understand the genetic of atopic dermatitis,mole cular and cellular probes vol30,no6,pp.374-385,2016. Y.Liang C.Chang and Q.lu, "The genetics and enigenetics of atopic dermatitis-filaggrin and other polymorphisms,clinical reviews in allergy&immunology,vol5,pp,315-328.2016)
208. Schittek B,Hipfel R,Sauer B,etal.Dermaclidini a novel human antibiotic peptide secreted by seat glands.Not immunol2001;2;1133-1137;pubmed:11694882)
209. Sun h Finnegan CM,kish-catalone T,etal.potential role in mucosal protection J virol 2005,79-14318-14329 (pubmed:16254366

210. Schaubert J, Donchner RA, coda AB, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007;117:803-811 (pubmed:17290304).
211. SCHAUBERT J, DORSCHEN RA, YAMASKI K, et al. Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli. *Immunology* 2006;118:509-519:16895558) Peyssonaux C, Johnson RS, An unexpected role for hypoxic response: oxygenation and inflammation. *Cell Cycle* 2004;3:168-171 (pubmed:14712083)
212. Sasaki T, Shiohama A, Kubo A, Kawasaki H, Ishida-Yamamoto A, Yamada T, Hachiya T, Shimizu A, Okono H, Kudoh J, Magai M (2013) A homozygous loss-of-function mutation in the gene TMEM79, a component for the lamellar body secretory system, predisposes spontaneous eczema in an experimental model of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 132:1111-1120. Saunders SP, Cohn CS, Brown SJ, Palmen CN, Proton GJ, Schneider G, Balmain A, Prescott AR, Weidinger S, Baurecht H, Kabesch M, Gieger C, Lee YA, Tavendale R, Mukhopadhyay S, Tunner SW, Madhok VB, Sullivan FM, Relton C, Burner J, Megitt S, Smith CH, Allen MA, Barker JN, Reynolds NJ, Cordell HJ, Irvine AD, McLean WH, Sandilands A, Fallon PG (2013) TMEM79/Matt is the matted mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 132:1121-1129).
213. Saunders SP, Goh CS, Brown SJ, Palmen CN, Porten RM, Cole C, Campbell LE, Clin skin M, Barton GJ, Schneider G, Balmain A, Prescott AR, Weidinger S, Baurecht H, Kabesch M, Gieger C, Lee YA, Tavendale R, Mukhopadhyay S, Tunner SW, Madhok VB, Sullivan FM, Relton C, Burner J, Megitt S, Smith CH, Allen MA, Barker JN, Reynolds NJ, Cordell HJ, Irvine AD, McLean WH, Sandilands A, Fallon PG (2013) TMEM79/Matt is the matted mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 132:1121-1129.)
214. Soumeils V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Fewand G, Homey B, Clillet M, Hos Antonenko S, Lauerman A, Smith K, Gorman D, Zurawski S, ABRAMS J, Menoun S, RRR, Bazdn F, Kastelin RA, Liu YS (2002). Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 3:673-680)
215. Savinkov, Matikainen S, Jaarilahti-Kere U, Lehto M, Wang G, Lehtimäki S, Karisola P, Reunala T, Wolff H, Lauerman A, Alenius H (2012) IL-33 and ST2 in atopic

- dermatitis:expression profiles and modulation by triggering factors J Invest dermatol 132:1392-1400. Hvid M, Vestergard c,Kemp K,christensen GB,dele uran M(2011) IL-25 in atopic dermatitis a possible linkbetween inflammation and skin barrier dysfunction? J Invest dermatol 131:150-157
216. Staumout-Salle D, Fleyru S,Lazzary A, Molendi-Costeo O, Hornez N, Lavogiez C,Mioonet, C, Kandat A, Wartell J, Fries A,Pennino D Mionet C,Prawitt J,Bouchert E, Delappte E, Glainelenhaus N,Staels B,Julia V,Dombriwicz D(20-14) CX3CL1(fraktalkine) and its receptor CX3CRt regulate atopic dermatitis by controllyns effector T cell retention in inflamed skin.JEXP Med 211:1185-1196
217. Schlievert PM Strandberg KL.Lin YC, Peterson ML, Leung DYM(2010) secreted virulleuce factor comparison between methicillin-resistant and methicillin-sensitiv staphylococcus aureus and its relevance to atopic dermatitis.J Allergy clin iimmunol 125:39-49)
218. SO nkoly E, Muller A, Lauerma AI,Pivarcsi A,soto H Kemeny L,Alienius H Dieu-IVosJean MC,Meller s, RickerJJ Allergy clin Immunol 117:411-417)
219. Stevens DLBisno AL,Chambers HF,etal.practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections.clim infect dis 2014;59(2):e10ee52)
220. Shayegan LH,Richards LE,Monel KD,Levin LE,punched-out erosions with scalloped boarders) J Invest dermatol 2015;135:24e30. Schmitt j,sput p boens M, Thomas K, Chalmers J rockevisch E, at al.Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema neresearch:results at the HOME II meeting.Allergy 2012;67;1111e7)
221. Sutter DE,Milburne E, Chukwuma U,Dzialwy N, Maranich AM Hospenthal DR,changing susceptibility of staphylococcus aureus in a us pediatric population.pediatrics 2016-137(4) e 20153099)
222. Skyabuska Y Wopbing F,Gunter C Koberle M kaesler s,chen km GUENOVA e Demicicoglu D,Kempt S,Chen KM.guenova E,deminicoglu D,rocken M,Gotz F,Biedermann T(2014) cutaneous innate sensing of toll-like receptor 2-6 ligand suppresses T cell Immunity By inducing mye-loid derived suppresson cells.Immunity 41:762-MDSCschilivert PM,standberg KL,Lin YC,Peterson ML, Leung J Allergy clin immunol125:39-49)
223. T. Schafen,U.kramer, D vieluf, D abeck,H Behrendt and j ring.” The excess of atopic eczema in east germany is related to the intrinsic type british journal of

- dermatology, vol.143, no 5, pp.992-998, 2000) T.BNONSNICK, E.C Munzaku and B.K Rao
 “Diet in dermatology: part I, atopic dermatitis, acne and nonmelanoma skin
 cancer,” Journal of the American Academy of dermatology, Vol 71 WO6, PP.1039-EL-
 1039.E2.2014. J.chung S-O Kwon H AHN h.Hwang, s-J.hong and s-y oh, association
 between dietary patterns and atopic dermatitis in relation to GSTMI and GSTTI
 polymorphisms in young children,” Nutrients, vol7, no11, pp9440-9452.2015 C.tait and R.D
 Goldman, Dietary exclusion for childhood atopic dermatitis,” Canadian family
 physician, vol61, no7, pp 609-611, 2015 s.y kim s.sim B.park J.KIM H.G choi and K.N
 dileepan, High-fat and low-carbohydrate diets are associated with allergic rhinitis but not
 asthma or atopic dermatitis in children. PLoS ONE vol.11 article E 0150202, 2016.
 M.Schlichte A Vandersall, and R.katta”Diet and eczema a review of dietary supplements
 for the treatment of atopic dermatitis, Dermatology practical & conceptual, vol6, no3, pp.23-
 29, 2016)
224. T.Tsakok, T.M. McKeever, L.Yeo and C.Flohr, Does early life exposure to
 antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review, British Journal of
 dermatology, vol.159, no.5, pp. 983-991.2013.)
225. T.M. McKeever, S.A.Lewis, C.Mith et al, Early exposure to infections and
 antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with midlands
 general practice research database, The Journal of Allergy and Clinical Immunology,
 vol.109, no.1, pp. 43-50, 2001)
226. T.Bieber, Atopic dermatitis The New England Journal of Medicine, vol.358,
 no.14, pp. 1483-1494, 2008.
227. T.Jabringa GS, Aarbio J, Ninaber DK, et al The antimicrobial peptide LL-37 activates
 innate immunity at the airway epithelial surface by transactivation of the epidermal
 growth factor receptor J Immunol 2003;171:669-6696 (pubmed:14662872)
228. U.kramer s weidinger u darsow m mohrenschfager, j ring and behrendt
 seasonality in symptom severity influenced by temperature on grass pollen: results of
 a panel study in children with eczema Journal of investigative dermatology, vol 124, no 3
 pp 514-523, 2005

229. Van Wetering S, Mannesse-Lazeroms AP, van Sterkenburg MA, et al. Neutrophil defensin stimulate cccells: modulation by dexamethasone. *Inflamm Res* 2002;51:8-15 (Pubmed;118852911)
230. Van Wetering S, Mannesse-Lazeroms AP, van Sterkenburg MA, et al. Effect of defensin on interleukin-8 synthesis in airway epithelial cell. *Am J Physiol* 1997;272:L888-L896 (Pubmed:91776253). Niyonsaba F, Ushio H, Nagaoka I, et al. The human beta-defensins (-1, -2, -3, -4) and cathelicidin LL-37 induce IL-18 secretion through p38 and ERK MAPK activation in primary human keratinocytes. *J Immunol* 2005;175:1776-1784 (Pubmed:16034119)
231. Vu AT, Chen X, Xie Y, Kamijo S, Ushio H, Kawasaki J, Hara M, Ikeda S, Okumura K, Ogawa H, Takai T (2011) Extracellular double-stranded RNA induces TSLP via an endosomal acidification and NF- κ B-dependent pathway in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 131:2205-2212
232. Van Drongelen VH, Haisma EM, Oude-Luitjens JJ, Nibbeling PH, El Ghalbzouri A (2014) reduced filaggrin expression is accompanied by increased staphylococcus aureus. *clin exp allergy* 44:1515-1524
233. Vu AT, Baba T, Chen X, Le Ta Kinoshita H, Xie Y, Takai (2010) staphylococcus aureus membrane and diacylated lipopeptide induce thymic stromal lymphopoietin in keratinocytes through the toll-like receptor 2-toll-like receptor 6 pathway. *J allergy clin immunol* 126:985-993, 993, e1-3
234. Vu AT, Chen X, Xie Y, Kamijo S, Ushio H, Kawasaki J, Hara M, Ikeda S. *J invest dermatol* 131:2205-2212
235. Williams H, Stewart A, von Mutius E, International study of Asthma and Allergies in childhood (ISAAC) phase one and three study groups, et al. Is eczema really on the increase worldwide. *Allergy clin immunol*. 2008;121:947-954, e15)
236. W. Jedrychowski, F. Perera, U. Mauger et al, Effects of prenatal and perinatal exposure to fine air pollutants and maternal fish consumption on the occurrence of infantile eczema, *international Archives of Allergy and immunology*, vol.155, no3, pp.275-281, 2011)
237. Weding S, Klopp N, Rummeler L, et al. Association of NOD1 polymorphisms with atopic eczema and related phenotypes. *J Allergy Clin Immunology* 2005; 116:177-184. (Pubmed:159907921)

238. Wopk K,Mitsui H,Witte K,Gellrich S, Gulati N,Humme D,Witte E, Gonsior, M,Beyer M, Kadin ME, vol HD,Kneuger JG, Stery W ,Sabat R(2014) Deficient cutaneous antibacterial competence in cuatenos T-cell lypnomas:role of The-2 mediated biased The17 function. Clin Cancer Res 20:5507-5516
239. Wanner Ja.Mcgrit LY,beck LA (2009) Biomarkers of th2 polarity are productive of staphylococcal colonization in subjects with atopic dermatitis.Br Jdermatol160:183-185).
240. Wilke GA, Bubeck WJ (2010) Role of a disintegrin and metalloprotease 10 in Staphylococcus aureus alpahemolysin-mediated cellular injury. Proc Nat Acad Sci USA 107:13473-13478).
241. Wags V,Keefer M, Ong PY Antibiotic choice and methicillin resistant staphylococuss aureus rate in children asthma immunol 2019:122(3):314e317
242. Wang V,keeter M, Ong Py Antibiotic choice and methicillin-resistant staphylococcus aureus rate in children hospitalized for atopic dermatitis.AM allergy Asthma immunol 2019:122(3):314e 31
243. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis:pathogenic aspects and clinical management. J Allergy Clin Immunol.2003;112(4):667 e674).
244. Wallenberg A, Watlezs S,Burgodorf WH, Haas J Viral infections in atopic deermatits:paogenic aspects and clinica; management. J Allegry Clin Immunol 2003; ;112(4):667 e674).
245. Williams MR.costa sk,zaramela LS,et al rourum seusing between bacterial species on the skin protects:against epidermal injury in atopic dermatitis. scitransl Med:2019;11(490):eaat 329)
246. W.Jedychowski,F perera,U Maugeri et.al,”Effects of prenatal and perinatal exposure to fine air pollutants and material fish conxumation on the occurrence of intatile eczema,”International archives of allergy and Immunology,vol155,no.3pp275-281.2011
247. Y-L.LEE,H-J.SU,H-M.SHEU,H-S.YU, and Y.L GIO, trafic-related air pollution,climate and prevalence of eczema in Taiwanese school childrenen: journal of investigative dermatology,vol128,no,pp.24412-2420,2008)
248. Y.W.Yars, C.L.Tsai and C.Y.Lu Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood:Asistematicreview and meta and liysis ofprospective cohort, “British Journal of dermatology, vol.156,no.6,pp.1280-1289,2011)

249. Y.Miyake,Y Onya,K.Tanaka et.al, Osaka Material and child health study group,home environment and suspected atopic eczema in japanese infants:the osaka material and child health study,allergy and immunology,vol18,no5.pp425-432.2007)
Yamaski k,SCHAUBEN j, CODA A, et al.Kalliknein
250. Yochida,T Rafaels N, Babineau D, Artis K, Lockhart A, David G,Bogunie wicz M, Ong P, Debenedetto A,Hanifin J, Simpson EL, paller AS,gutman-yassky E,Schneider L,Mathias R,Bannes K,Leung D,Beck LA(2015) Filaggrin mutations do not associate with skin colonization in Europe an American atopic dermatitis subjects.J invest Dermatol 135:S58-S69(abstract)
251. Zdolsek HA, Jenmalm MC, Reduced levels of soluble CD14 in atopic children Clin Exp Allergy 2004; 34:532-539 (Pubmed: 15080804)
252. Zelezetsky I, Pontillo A, Puzzi L, etal.Evolution of the primate cathelicidin. Correlation between structure variations and antimicrobial activity J Biol Chem 2006;281:19861-19871. (Pubmed:16720578l)