

На правах рукописи



Юдина Юлия Владимировна

Особенности микробиоты кишечника у детей с атопическим дерматитом

3.1.21. Педиатрия

3.2.7. Аллергология и иммунология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Корсунский Анатолий Александрович
Продеус Андрей Петрович

Официальные оппоненты:

Зайцева Ольга Витальевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии, заведующая кафедрой

Пампура Александр Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение аллергологии и клинической иммунологии, заведующий отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «20» марта 2023 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Атопический дерматит (АтД) — мультифакторное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения (R. Sender et al, 2016; J. Li et al, 2014; A. Moya et al, 2016).

Распространенность симптомов АтД в различных регионах Российской Федерации составляет от 6,2 до 15,5% (International Study of Asthma and Allergy in Childhood — Международное исследование астмы и аллергии у детей) (P. Ellwood et al, 2005). По данным многочисленных эпидемиологических исследований, установлено, что у 80-95 % больных АтД отмечается нарушение спектра бактерий кишечника, при этом наряду со снижением лактобактерий и бифидобактерий наблюдается избыточный рост грибов рода *Candida*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* (T. Chen et al, 2010; E. Thursby et al, 2017; Г.И.Смирнова и др., 2015; Ю.В.Юдина и др., 2019). Стоит отметить, что эти результаты были получены с помощью бактериологических методов исследования.

Кишечная микробиота оказывает огромное влияние на состояние иммунной системы, а также формирование иммунной толерантности к большому количеству комменсальных бактерий (M. Costalunga, et al, 2014; A. Laigaard, et al, 2020). Установлено, что нарушение состава кишечного микробиоценоза может быть причиной возникновения аллергических заболеваний (бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит) (V. Di Pilato et al, 2016; И.В. Николаева и др., 2018; Ю.В. Юдина и др., 2021). Таким образом, микробиота является одним из ключевых аспектов в модуляции иммунного ответа, с ее помощью можно объяснить факторы, определяющие аллергизацию детей.

В последнее время роль гастроинтестинальной микробиоты и ее связь с атопическим дерматитом приобретает особый научный интерес. Доказано, что видовой состав кишечной микробиоты у детей, страдающих атопическим дерматитом, отличается от состава кишечной микрофлоры у здоровых детей (G. Ianaro, et al, 2015; I.V. Saltykova et al, 2016; О.В.Максимова и др., 2014; Г.И.Смирнова и др., 2015; Ю.В.Юдина и др., 2021).

В иностранной литературе имеется немало данных об изменении спектра микробиоты кишечника у детей с атопическим дерматитом, установленные путем молекулярно - генетических методов исследования (16s секвенирование). Выявлено снижение микробного разнообразия, а также преобладание микроорганизмов *Escherichia/Shigella*, *Veillonella*, *Faecalibacterium*, *Desulfovibrio*, *Paraprevotella*, *Parabacteroides*, *Porphyromonas*, *Rhizobium*, *Enterobacter*, *Proteobacteria* и *Clostridium* у детей с атопическим дерматитом (H. Zheng et al, 2013;

C.C. Chen et al, 2016; H. Zheng, et al, 2016; Wopereis H et al, 2018; P. Dong et al, 2018; Marrs T et al, 2021).

С внедрением молекулярно-генетических методов исследования стало известно, что спектр микроорганизмов кишечной микробиоты значительно шире. Метод 16S-секвенирования позволяет достаточно точно определить таксономическое положение микроорганизма, не требует строгих условий сбора, транспортировки и длительного времени исполнения. В результате имеется возможность подробно изучить спектр микроорганизмов кишечника, а также выявить их связь с развитием различных заболеваний. Стоит отметить, что на территории РФ исследований микробиоты кишечника у детей с АД до настоящего времени не проводилось.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы проявляется большой научный интерес к роли микробиоты кишечника в возникновении атопического дерматита. В зарубежной литературе имеется немало работ, касающихся изучения данной проблемы. В этих научных трудах выявлены различия в таксономическом составе детей с АД и здоровых детей (Dong P, 2018; Björkander S. 2020; C. Hu et al, 2021; Ye S, 2021). Однако некоторые результаты противоречивы (Łoś-Rycharska E, 2021, Yu L, Deng YH, 2021, Shen X., 2019; Fieten K.B., 2018, Savage J.H., 2018). Помимо этого в научной литературе недостаточно данных по оценке спектра микробиоты кишечника в зависимости от клинического течения заболевания и возраста детей (M. Rajilić-Stojanović et al, 2014). Кроме того, только в единичных работах проводился корреляционный анализ отдельных микроорганизмов с клинико – лабораторными данными (Kang MJ, 2021). Стоит отметить, что на территории Российской Федерации исследование микробиоты кишечника детей с атопическим дерматитом 1 года - 5 лет молекулярно-генетическими методами до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования: оценить значение спектра микробиоты кишечника и его различий у детей с атопическим дерматитом в возрастной группе от 1 года до 5 лет включительно в зависимости от клинического течения заболевания, возраста, а так же провести сравнительный анализ микробиоты кишечника детей с атопическим дерматитом и условно - здоровыми детьми методом секвенирования бактериальных генов 16S рРНК.

Задачи исследования:

1. Изучить состав микробиоты кишечника у детей, страдающих атопическим дерматитом при различных клинических формах заболевания, с использованием молекулярно - генетических методов исследования (16s секвенирования).
2. Провести сравнительный анализ микробиоты кишечника детей с атопическим дерматитом в зависимости от возраста.
3. Оценить микробиоту кишечника детей с атопическим дерматитом в сравнении с микробиотой условно - здоровых детей.

4. Сопоставить особенности микробиоты кишечника с результатами клинико - лабораторных данных у детей с атопическим дерматитом.

Научная новизна

Впервые в России определён таксономический состав микробиоты кишечника у детей с атопическим дерматитом возрастной группы 1 года - 5 лет (включительно) методом секвенирования бактериальных генов 16S рРНК. Проведен сравнительный анализ микробиоты кишечника детей с атопическим дерматитом и условно - здоровых детей. Впервые установлены корреляционные связи бактерий кишечной микрофлоры с анамнестическими и клинико - лабораторными данными. Впервые изучены особенности кишечной микробиоты у детей с атопическим дерматитом в зависимости от возраста и клинического течения заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Практическая значимость исследования обоснована широким распространением заболевания, неуклонным ростом, снижением качества жизни, а также низкой диагностической ценностью традиционных методов исследования для характеристики микробиоты кишечника.

Полученные данные о спектре микробных сообществ у детей с атопическим дерматитом, вносят существенный вклад в понимание патогенеза заболевания.

Установленный таксономический состав кишечной микробиоты несомненно окажет помощь врачам первичного звена в назначении пробиотической и диетической терапии пациентам с атопическим дерматитом.

Для практического здравоохранения результаты о спектре микробиоты кишечника могут быть полезны для создания ПЦР диагностики больных атопическим дерматитом.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное, одномоментное, нерандомизированное исследование с формированием двух независимых выборок — детей с АД и условно - здоровых детей. Объектом исследования послужили дети от 1 года до 5 лет включительно с различными клиническими формами и тяжестью атопического дерматита, а также здоровые дети той же возрастной группы. Предметом исследования является спектр микробиоты кишечника.

Всем детям проведена оценка клинического статуса, а также лабораторная диагностика, которая включала в себя: клинический и биохимический анализ крови, определение общего и специфических IgE, общий анализ мочи, клинический анализ кала, бактериологическое исследование кала, исследование кала методом секвенирования бактериальных генов 16s рРНК.

В исследовании использовались методы системного анализа и описательной статистики для основной и контрольной групп пациентов в программе статистического анализа данных Statistica 12.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Микробиота кишечника детей с атопическим дерматитом возрастной группы 1 года - 5 лет, имеет существенные различия в составе в зависимости от клинического течения. Количество бактерий и альфа - разнообразие снижено у детей в стадии обострения заболевания. Кроме того, у детей в стадии обострения и наличием признаков вторичного инфицирования атопического дерматита, выявлено снижение относительного количества бактерий типа *Actinobacteria* за счет класса *Actinobacteria* и вида *Bifidobacterium longum*, типа *Proteobacteria*, отряда *Oscillospirales* и семейства *Oscillospiraceae*, отряда *Lactobacillales*, *Bacteroidales*, семейства *Erysipelatoclostridiaceae*, рода *Roseburia*, *Anaerococcus*, *Eggerthella* в сравнении с детьми в стадии ремиссии заболевания.

2. Таксономический состав бактерий кишечника детей с атопическим дерматитом 1 года - 2 лет и 3 - 5 лет включительно имеет статистически значимые различия. У детей 1 года - 2 лет включительно установлено снижение общего количества бактерий, а также преобладание бактерии вида *Lactococcus lactis*. У детей 3 - 5 лет отмечается преобладание относительного количества бактерий *Gammaproteobacteria* за счет семейства *Enterobacteriaceae*.

3. Микробиота кишечника детей с АД и микробиота условно - здоровых детей, имеет различия на всех таксономических уровнях. В альфа - разнообразии различий не получено. На уровне типа бактерий установлено повышение в метагеноме относительного количества *Proteobacteria* и снижение *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia*. На уровне класса повышение в метагеноме относительного количества *Bacilli* и *Gammaproteobacteria* и снижение *Actinobacteria* и *Bacteroidia*. На уровне отряда бактерий повышение *Oscillospirales* и снижение *Bacteroidales* и *Bifidobacteriales*. На уровне семейства повышение в метагеноме количества бактерий *Enterococcaceae*, *Veillonellaceae*, и снижение *Bifidobacteriaceae*, *Bacteroidaceae*, *Erysipelotrichaceae*. На уровне рода повышение в метагеноме количества *Dialister*, *Eggerthella* и *Enterobacter*, снижение, *Lachnoclostridium*, *Roseburia*, *Prevotella*, *Coprococcus*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*. На уровне вида снижение в метагеноме относительного количества бактерий *Bifidobacterium longum*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides fragilis*.

4. Особенности анамнестических, клинко - лабораторных данных находятся в причинно - следственной связи с качественным и количественным составом микробиоты кишечника детей с атопическим дерматитом в возрасте 1 года -5 лет включительно.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов, полученных в ходе исследования, определяется большим объемом данных клинического и лабораторного исследования, использованием современных

высокотехнологичных методик. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

Материалы диссертации доложены на V Общероссийской конференции <FLORES VITAE. Поликлиническая педиатрия>, 8 - 9 декабря 2020 года; а также на VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» 18 – 20 февраля 2021 года.

Апробация состоялась на межкафедральном заседании кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института здоровья детей имени Н.Ф. Филатова (руководитель – д.м.н., профессор Корсунский А.А.) ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры пропедевтики детских болезней клинического института детского здоровья имени Н.Ф.Филатова (руководитель – д.м.н., профессор Эрдес С.И.) ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 9 от 03 декабря 2021 года).

Личный вклад автора

Автором проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы цели и задачи работы. Осуществлен набор исследуемой группы пациентов, обобщены и проанализированы результаты клинического и лабораторного обследования пациентов. Проведена статистическая обработка полученных результатов исследования, сделаны научные выводы, изложены практические рекомендации

Внедрение результатов диссертационного исследования

Практические рекомендации диссертационной работы внедрены в клиническую практику врачей педиатров, аллергологов - иммунологов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы»; поликлиническое педиатрическое отделение филиала №1 и Консультативно-диагностическую поликлинику Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница №9 имени Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы».

Основные результаты, положения и выводы научной работы внедрены в учебный процесс кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (руководитель – д.м.н., профессор Корсунский А.А.) при изучении дисциплины «Педиатрия», читаемых студентам (аспирантам) по направлению подготовки (специальности) 3.1.21. Педиатрия.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 6 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (из них 5 статей, индексируемых в базе SCOPUS); 1 статья в иных изданиях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует шифру специальностей: 3.1.21. Педиатрия, пунктам: п1 - изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно - психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста; п.2 - совершенствование технологий вскармливания / питания, нутритивной, микронутриентной поддержки (в том числе с учетом микробиома), здоровых, детей с особыми потребностями; п.3 - оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных;

3.2.7. Аллергология и иммунология, а именно: п.5 - изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний и п. 6 - разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста. Работа включает: введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов), заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложения. Список литературы содержит 195 источников (23 отечественных и 172 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 30 таблицами и 26 рисунками, содержит 1 схему.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинических данных больных атопическим дерматитом.

Работа выполнена на кафедре педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый

МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, на базе ГБУЗ ДГКБ № 9 имени Г.Н. Сперанского.

Перед проведением обследования у всех законных представителей пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения пациентов в экспериментальную группу.

- 1) Возраст от 1 года до 5 лет включительно.
- 2) Документально подтверждённый диагноз atopический дерматит.
- 3) Наличие подписанной формы информированного согласия на участие в данном исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- 1) Проводимая антибактериальная / пробиотическая терапия за 3 месяца до исследования.
- 2) Наличие сопутствующего хронического заболевания.

Основную группу составили 60 детей возрастной группы от 1 года до 5 лет включительно, с установленным диагнозом atopический дерматит, из них 40 мальчиков (66%) и 20 девочек (34%), контрольная группа 15 условно - здоровых детей: 10 мальчиков (66%), 5 девочек (34%).

Основная группа и группа контроля были сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$).

Средний возраст пациентов с АтД составил $2,37 \pm 0,19$ года, контрольной группы $3,53 \pm 0,12$ года.

После получения клинических данных, дети были разделены на подгруппы в соответствии с клиническими проявлениями заболевания:

1. N1= 60 человек (I группа) - дети, с установленным диагнозом atopический дерматит:
 - 30 человек (50%) - дети с АтД в стадии обострения (среднетяжелое течение), из них 15 детей (25%) с признаками вторичного инфицирования;
 - 11 человек (19%) - дети с АтД в стадии неполной ремиссии (легкое течение);
 - 19 (31%) детей с АтД в стадии ремиссии.

С целью сравнения результатов планируемого исследования создана контрольная группа условно - здоровых детей в возрасте от 1 года до 5 лет включительно:

2. N2= 15 человек (II группа) – контрольная группа.

Распределение больных с atopическим дерматитом проведено в зависимости от клинического течения заболевания, а также по полу и возрасту, представлены в Таблице 1. Установлено, что осложненное течение atopического дерматита, признаками вторичного инфицирования наблюдается у детей более раннего возраста по сравнению с детьми, находящимися в стадии ремиссии заболевания ($p < 0,05$).

Существенных различий по половому признаку у детей с АтД в зависимости от клинического течения заболевания не обнаружено ($p > 0,05$).

Таблица 1 – Распределение больных АтД по полу и возрасту в зависимости от клинического течения заболевания

Показатель	Неполная ремиссия (n=11)	Обострение, неосложненное течение (n=15)	Обострение, с признаками вторичного инфицирования (n=15)	Ремиссия (n=19)	P
Возраст, Ме [Q1-Q3]	1,11 [1 - 1,95]	2,75 [1,1 - 4,5]	1 [1 - 1,8]	3 [1 - 4]	0,038*
Девочки, абс. (%)	1 (9,09)	5 (33,33)	7 (42,95)	7 (36,84)	0,223
Мальчики, абс. (%)	10 (90,91)	10 (66,67)	8 (47,05)	12 (63,16)	0,223

* $p < 0,05$ инфицирование/ремиссия

Всем детям проведен анализ анамнестических данных, с определением факторов риска развития атопического дерматита (патологическое течение беременности, оперативные роды, искусственное вскармливание, отягощенный семейный анамнез по атопии). В основной группе 46 детей (77%) рождены естественным путем, а 14 детей (23%) путем кесарева сечения. В контрольной группе 12 детей (80%) рождены естественным путем, а 3 ребенка (20%) – путем кесарева сечения.

Проведена оценка отношения шансов развития АтД. Установлено, что шанс развития данного заболевания у детей, рожденных путем кесарева сечения выше в 1,7 раза. Наблюдаемая зависимость является статистически значимой, так как 95% ДИ не включает 1.

Принимая во внимание значимую роль питания в развитии и реализации АтД, оценке характера вскармливания обследованных детей уделена большая роль в данном исследовании. В ходе сбора анамнеза, оказалось, что 28 детей (47%) получали исключительно грудное вскармливание до 6 месячного возраста. 32 пациента (53%) на первом полугодии жизни получали искусственное питание адаптированными молочными смесями, из них 11 детей находились на смешанном вскармливании. До 1 года грудное молоко получали 9 детей (15%) и лишь 2 ребенка получали грудное вскармливание до 1,5 лет.

Адаптированные молочные смеси на основе цельного белка коровьего молока получали 28 детей (47%), 8 пациентов (13%) - смеси на основе частично гидролизованного сывороточного белка. Кроме того, 4 ребенка (7%) получали другие смеси: смеси на основе козьего молока, безлактозные, соевые. Стоит отметить, что только 3 человека (5%) получали смеси на основе высокогидролизованного белка, после установления диагноза АтД.

При оценке отношения шансов развития АтД у детей на искусственном вскармливании, шанс развития заболевания в 2,4 раза выше в сравнении с детьми на грудном вскармливании. Наблюдаемая зависимость является статистически значимой, так как 95% ДИ не включает 1.

Средняя продолжительность грудного вскармливания составила 5 месяцев.

Средний возраст введения прикорма пациентам с АтД составил $5,5 \pm 0,53$ месяцев (88,3% детей прикорм введен в возрасте 4 - 6 месяцев). Чаще всего, в качестве продуктов первого прикорма использовались овощные пюре и каши, затем фрукты, соки. В возрасте 6-8 месяцев вводились мясные пюре, творог, кефиры.

В контрольной группе 9 детей (60%) находились на грудном вскармливании, а 6 детей (40%) получали искусственное питание адаптированными молочными смесями.

Отягощенный аллергологический анамнез отмечался у 21 ребенка с атопическим дерматитом (35%). У 15 детей атопическими заболеваниями страдал один из родителей - 25% (1е родство), у 6 детей (10%) аллергические заболевания имели оба родителя, кроме того у 3х детей (5%) атопией страдали бабушки или дедушки (2е родство). В группе контроля аллергические заболевания имели родители 2х детей (8%).

Оценив отношение шансов развития АтД у детей с отягощенным семейным анамнезом по атопии, выявлено повышение шанса развития заболевания в 3,6 раза. Данная зависимость является статистически значимой, так как 95% ДИ не включает 1.

Средний возраст дебюта АтД у обследованных пациентов составил $6,25 \pm 0,25$ месяцев.

У 8 детей (13%) первые проявления атопии возникли в 2 -3 месяца жизни, у 24 детей (40%) в возрасте 3-6 месяцев, у 25 детей (42%) во втором полугодии жизни и у 3 детей (5%) первые симптомы заболевания появились на 2м году жизни.

В качестве основных объективных показателей тяжести течения АтД использован индекс SCORAD. При этом легкое течение АтД диагностировалось при значении показателя SCORAD до 20 баллов, среднетяжелое течение – при значении 20-40 баллов, тяжелое – при значении более 40 баллов.

Кроме того, использовалась шкала оценки степени тяжести (IGA) на момент проведения исследования. Поражение кожи оценивалось визуально и пальпаторно по 5-бальной шкале от 0 баллов до 4 баллов, где 0 баллов соответствовало чистой коже, а максимальная оценка в 4 балла соответствовала атопическому дерматиту тяжелой степени тяжести.

При оценке степени тяжести АтД у детей преобладало среднетяжелое течение заболевания (30 детей- 50%), индекс SCORAD составил $33,66 \pm 1,2$ балла. У 11 человек (19%) было выявлено легкое течение заболевания, индекс SCORAD составил $10,88 \pm 0,68$ балла, а 19 пациентов (31%) находились в стадии ремиссии, индекс SCORAD составил 0 баллов (Рисунок 1). Пациентов с тяжелым течением атопического дерматита в данном исследовании не наблюдалось.

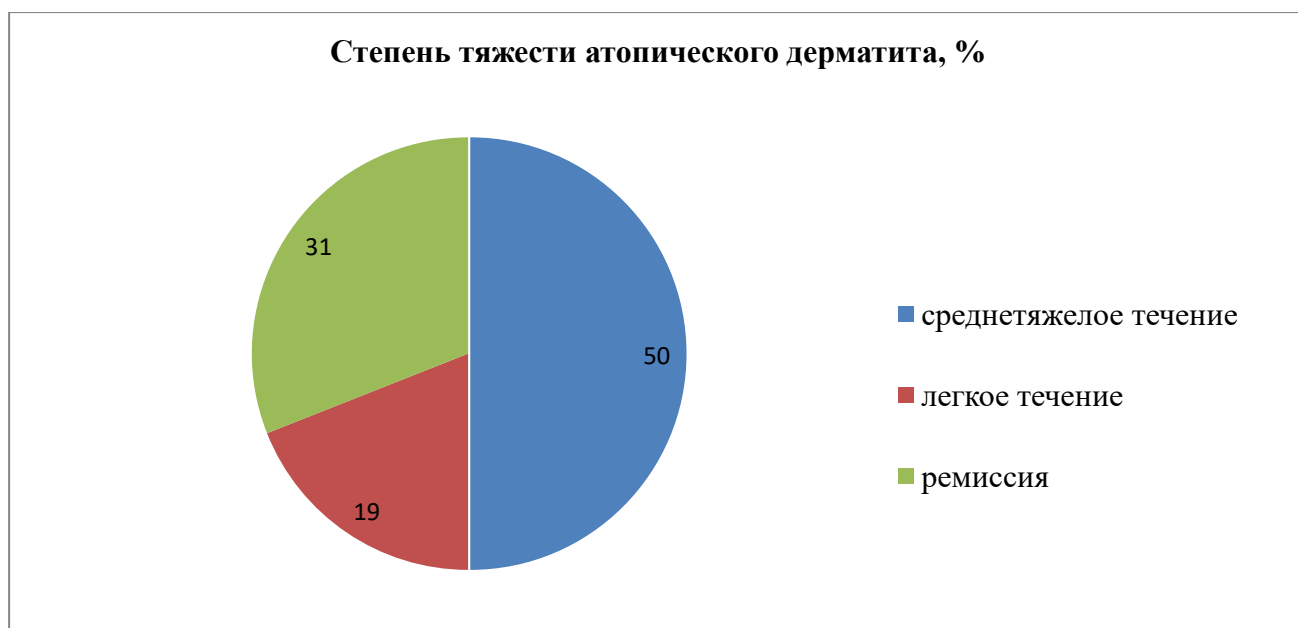


Рисунок 1 – Распределение детей с atopическим дерматитом по степени тяжести заболевания

Среди кожных проявлений АД у обследованных пациентов наиболее часто встречались сухость кожных покровов (в 68% случаев), участки шелушения (в 68% случаев), гиперемии (в 61% случаев), корочки (в 60% случаев), мокнутие (25% случаев), папулы (25% случаев), микровезикулы (25% случаев), эскориации (в 55% случаев), лихенификации (в 21% случаев), кожный зуд (68%). Признаки вторичного инфицирования с наличием пустул, везикул, мокнутия, серозно-кровянисто-гнойных корочек на пораженных участках кожи выявлены у 15 человек (25%).

Заболевание носило рецидивирующее течение у 58 пациентов (96,6%). При этом 33 ребенка (55%) имели не частые обострения (от 1 до 3 рецидивов в год), 25 детей (42%) – имели более 3 обострений в год, у 2х детей (3%) отмечалась длительная ремиссия (более 2х лет).

Всем детям основной группы проведена лабораторная диагностика, которая включала клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, клинический анализ кала, бактериологическое исследование кала, определение эозинофильного катионного белка (ЭКБ), общего и специфических IgE; исследование образцов кала методом 16s секвенирования бактериальных генов.

Детям из группы контроля проведены стандартные лабораторные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи и молекулярно – генетическое исследование: исследование образцов кала методом 16s секвенирования бактериальных генов.

В результате проведенного исследования в общем анализе крови у 15 детей (25%) основной группы выявлено наличие эозинофилии.

Клиническое исследование кала показало наличие слизи у 16 детей (27%) основной группы.

Другие стандартные лабораторные исследования, такие как: биохимический анализ крови с определением аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина общего, глюкозы, общего белка; общий анализ мочи; бактериологическое исследование кала не показали значимых изменений.

Иммунологическое исследование проведено 50 детям основной группы (80%). Повышение уровня общего IgE выше 80 МЕд/мл установлено у 9 человек. Различная степень сенсибилизации к пищевым продуктам выявлена у 47 (94%) обследуемых больных. Стоит отметить, что у большей части детей (88%) выявлена аллергия на белок коровьего молока (БКМ) (Таблица 2).

Таблица 2 – Определение сенсибилизации к различным аллергенам у детей с АтД

№ п/п	Определение специфических IgE, (n=50)	Абсолютное количество пациентов	Относительное количество, %
1.	Молоко коровье	44	88
2.	Козье молоко	28	46
3.	Овес	6	12
4.	Гречневая крупа	3	6
5.	Сыр	29	56
6.	Говядина	15	30
7.	Пшено	8	16
8.	Куриное яйцо	11	22
9.	Кефир	17	34
10.	Свинина	6	12

Определение ЭКБ выполнено 40 детям (66%) с АтД, из них у 17 человек отмечалось повышение данного показателя (более 24 Нг/мл).

Для оценки состояния микробиоты толстой кишки пациентам с атопическим дерматитом проводилось молекулярно - генетическое исследование методом секвенирования бактериальных генов 16S рРНК. Таксономическая классификация выделенных бактерий выполнена с использованием базы данных Национального центра биотехнологической информации США (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi>).

При оценке микробиоты кишечника детей с атопическим дерматитом в зависимости от клинического течения заболевания, установлены статистически значимые различия в количестве бактерий и альфа – разнообразии. У детей в стадии обострения АтД, а также имеющих

осложненное течение заболевания, признаками вторичного инфицирования эти показатели существенно снижены, в сравнении с детьми, находящихся в стадии ремиссии ($p < 0,01$).

Кроме того, у детей с частыми обострениями АтД (более 3 р/г) отмечается значительное снижение альфа - разнообразия в сравнении с детьми, имеющих редкие обострения (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительный анализ альфа – разнообразия у детей с атопическим дерматитом в зависимости от частоты обострения заболевания

Показатель	Обострение АтД 1-3 р/г	Обострение АтД, более 3 р/г	p
альфа-разнообразие, $M \pm SD$ (95% ДИ)	$5,08 \pm 0,95$ (4,13 – 6,03)	$3,67 \pm 1,31$ (2,6 – 4,74)	0,031

При оценке отдельных групп бактерий в зависимости от клинического течения заболевания, отмечается статистически значимое снижение относительного количества бактерий типа *Actinobacteria* у детей с признаками инфицирования АтД в сравнении с детьми в стадии обострения заболевания и неполной ремиссии. Тип *Proteobacteria*, класс *Actinobacteria*, отряд *Oscillospirales*, семейство *Oscillospiraceae*, род *Eggerthella* и вид *Bifidobacterium longum* определяются в наименьшем количестве у детей в стадии обострения заболевания и детей с признаками вторичного инфицирования, в сравнении с детьми в стадии неполной и полной ремиссии. Отряд бактерий *Lactobacillales*, *Bacteroidales* и род *Roseburia* преобладают у детей в стадии ремиссии заболевания в сравнении с детьми в стадии неполной ремиссии, обострения, а также наличием признаков вторичного инфицирования АтД. Относительное количество бактерий семейства *Erysipelatoclostridiaceae* существенно снижено в группе детей с признаками инфицирования и неполной ремиссии, в сравнении с детьми не имеющих клинических проявлений заболевания. Род *Anaerococcus* определяется в наименьшем количестве у детей в стадии обострения АтД и с признаками вторичного инфицирования, в сравнении с детьми в стадии ремиссии заболевания ($p < 0,05$).

Проведя сравнительный анализ микробиоты кишечника детей с атопическим дерматитом в зависимости от возрастного периода, установлено существенное снижение общего количества бактерий у детей 1 года - 2 лет включительно в сравнении с детьми 3 - 5 лет включительно ($p = 0,032$). При оценке альфа - разнообразия у детей данной возрастной группы статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$).

Кроме того, выявлены значимые различия в таксономическом составе микробиоты кишечника детей с атопическим дерматитом возрастной группы от 1 года до 2 лет включительно и от 3 до 5 лет включительно. Данные представлены в Таблице 4. Наиболее значимыми были преобладание класса *Gammaproteobacteria* за счет семейства *Enterobacteriaceae*, относящихся к

типу *Proteobacteria*, у детей от 3 до 5 лет ($p \leq 0,05$). У детей 1-2 лет включительно выявлено преобладание относительного количества вида бактерий *Lactococcus lactis*.

Таблица 4 – Сравнительный анализ таксономического состава микробиоты кишечника детей с АтД в зависимости от возраста

Показатель Me [Q1-Q3], %	Дети от 1 года до 2 лет, (n= 34)	Дети от 3 до 5 лет, (n= 26)	p
Тип Firmicutes, %	54 [27 - 74]	20 [20 - 20]	0,43
Класс Clostridia	39,5 [25,25 - 54,25]	17 [17 - 17]	0,40
Семейство Lachnospiraceae	16,5 [11,5 - 27,75]	12 [12 - 12]	0,21
Род Roseburia	0 [0 - 2,5]	0,5 [0 - 3]	0,98
Род Blautia	7 [3 - 13]	10 [4 - 15]	0,53
Род Dorea	0 [0 - 0,5]	0 [0 - 0,5]	0,50
Отряд Oscillospirales	4,5 [0 - 15,75]	3 [3 - 3]	0,61
Семейство Oscillospiraceae	0 [0 - 0,5]	0,5 [0 - 15,75]	0,20
Семейство Ruminococcaceae	11 [2,25 - 25,25]	1 [1 - 1]	0,52
Род Ruminococcus	0 [0 - 3]	0 [0 - 2]	0,57
Род Faecalibacterium	0 [0 - 5]	0 [0 - 9]	0,92
Класс Bacilli	3,5 [2 - 6,5]	3,5 [2 - 6,5]	0,62
Отряд Erysipelotrichales	1,5 [0 - 2]	2 [2 - 2]	0,70
Семейство Erysipelatoclostridiaceae	1 [0 - 1]	0 [0 - 0]	0,41
Род Erysipelatoclostridium	0 [0 - 0,25]	0 [0 - 0,27]	0,98
Отряд Lactobacillales	0 [0 - 1]	0 [0 - 0,6]	0,42
Род Lactobacillus	0 [0 - 0]	0 [0 - 0,1]	0,07
Вид Streptococcus salivarius	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,21
Вид Lactococcus lactis	0 [0 - 0,15]	0 [0 - 0]	0,03
Семейство Veillonellaceae	0 [0 - 0]	1 [0 - 1]	0,51
Род Veillonella			0,63
Тип Actinobacteriota	6,5 [1,25 - 9,75]	10 [10 - 10]	0,34
Класс Actinobacteria	0 [0 - 5,75]	9 [9 - 9]	0,22
Семейство Bifidobacteriaceae	1,5 [0 - 5,75]	0 [0 - 0]	0,47
Род Bifidobacterium	5,5 [0 - 8,75]	4 [0 - 6]	0,65
Показатель Me [Q1-Q3], %	Дети от 1 года до 2 лет, (n= 34)	Дети от 3 до 5 лет, (n= 26)	p
Вид Bifidobacterium longum	0 [0 - 2]	0,80 [0 - 2]	0,67
Вид Bifidobacterium bifidum	0 [0 - 1]	0 [0 - 1]	0,54
Отряд Coriobacteriales	0 [0 - 1,75]	1 [1 - 1]	0,60
Род Eggerthella	0 [0 - 0,2]	0 [0 - 0,2]	0,52

Продолжение таблицы 4

Тип Proteobacteria	0,1 [0 - 28,5]	0 [0 - 1]	0,47
Класс Gammaproteobacteria	2,5 [0 - 27,75]	65 [60 - 67]	0,04
Семейство Enterobacteriaceae	1 [0 - 45]	65 [60 - 67]	0,05
Род Enterobacter	0 [0 - 19,5]	0 [0 - 4]	0,70
Род Escherichia-Shigella	4,5 [0 - 16,7]	0 [0 - 7]	0,46
Тип Bacteroidia	0	0	0
Класс Bacteroidia	4 [0 - 7,5]	0 [0 - 0]	0,15
Отряд Bacteroidales	2 [0 - 5,75]	1 [1 - 1]	0,23
Род Bacteroides	0,75 [0 - 4,75]	5,5 [0 - 6,25]	0,21

Также был проведен сравнительный анализ микробиоты кишечника детей с атопическим дерматитом и группы условно - здоровых детей, который показал множество различий в таксономическом составе бактерий. В альфа – разнообразии существенных различий не выявлено ($p > 0,05$).

У детей основной группы по сравнению с группой контроля отмечено преобладание в метагеноме бактерий типа Proteobacteria за счет класса Gammaproteobacteria и рода Enterobacter ($p \leq 0,05$). Кроме того, отмечается снижение относительного количества бактерий типа Actinobacteria за счет снижения класса Actinobacteria, отряда, семейства, рода Bifidobacteria и вида Bifidobacterium longum, относящихся к данному типу ($p \leq 0,05$). В данном исследовании установлено также снижение относительного количества бактерий типа Bacteroidetes у детей с атопическим дерматитом, в сравнении с детьми из группы контроля ($p \leq 0,05$). Уменьшение данного типа отмечается за счет класса Bacteroidia, отряда Bacteroidales, семейства Bacteroidaceae, рода Bacteroides, Prevotella и вида Bacteroides fragilis.

Вместе с тем, на уровне типа у детей с АД снижено относительное количество бактерии Verrucomicrobia.

На уровне класса бактерий у детей основной группы в нашем исследовании отмечается достоверное повышение относительного количества бактерий Bacilli, которые принадлежат типу Firmicutes. Данный класс бактерий повышен за счет семейства Enterococcaceae.

При оценке семейства бактерий установлено преобладание относительного количества бактерий Oscillospirales в основной группе ($p < 0,05$).

На уровне семейства в проведенном исследовании установлено повышение относительного количества бактерий Veillonellaceae за счет рода Dialister. Эти бактерии принадлежат типу Firmicutes, классу Negativicutes.

На уровне рода бактерий у детей основной группы в сравнении с детьми из группы контроля отмечается снижение в метагеноме бактерий Lachnoclostridium, Roseburia,

Faecalibacterium (за счет вида *Faecalibacterium prausnitzii*), *Coprococcus*, относящихся к типу Firmicutes, классу Clostridia и снижение рода *Ruminococcus*, класса Erysipelotrichia, того же типа, а также повышение относительного количества бактерий рода *Eggerthella*, относящегося к типу Actinobacteria, классу Coriobacteriia ($p \leq 0,05$).

Нами проведён корреляционный анализ таксономического состава бактерий микробиоты кишечника с анамнезом и клинико - лабораторными данными, который показал множество разнонаправленных корреляционных связей разной силы. Установлено, что дети, рожденные путем кесарева сечения, имеют взаимосвязь с повышением численности бактерий класса Gammaproteobacteria ($r_s = 0,47$) и рода *Enterobacter* ($r_s = 0,28$), а также связь со снижением бактерий вида *Bifidobacterium bifidum* ($r_s = -0,38$).

При оценке таксономического состава бактерий и характера вскармливания установлены статистически значимые разнонаправленные корреляционные связи. Выявлена причинно - следственная связь искусственного вскармливания с повышением бактерий класса Gammaproteobacteria ($r_s = 0,30$) отряда Coriobacteriales ($r_s = 0,32$), отряда Pseudomonadales ($r_s = 0,45$), семейства Erysipelotrichaceae ($r_s = 0,31$), семейства Enterobacteriaceae ($r_s = 0,41$), вида *Bacteroides fragilis* ($r_s = 0,38$) и со снижением бактерий класса Verrucomicrobiae ($r_s = -0,31$) и вида *Bifidobacterium bifidum* ($r_s = -0,30$). Теснота связи между показателями умеренная.

Статистически значимая отрицательная корреляция умеренной силы прослеживается между отягощенным аллергологическим анамнезом и бактериями отряда Lactobacillales ($r_s = -0,32$) и родом *Lachnoclostridium* ($r_s = -0,36$), а также слабая прямая корреляция с родом *Eggerthella* ($r_s = 0,26$) и умеренная с родом *Dialister* ($r_s = 0,36$).

Кроме того, установлена статистически значимая прямая корреляция умеренной силы рода бактерии *Eggerthella* с возрастом появления первых симптомов атопического дерматита ($r_s = 0,39$).

При оценке клинического течения, в частности кожного синдрома, установлено множество достоверных обратных корреляционных связей умеренной силы, наиболее значимыми были обратные корреляции с альфа – разнообразием ($r_s = -0,46$), количеством бактерий ($r_s = -0,63$), бактериями типа Proteobacteria ($r_s = -0,40$), отрядом Lactobacillales ($r_s = -0,43$), родом *Coprococcus* ($r_s = -0,43$) и *Sellimonas* ($r_s = -0,42$), видом *Bifidobacterium longum* ($r_s = -0,46$).

Кроме того, тяжесть атопического дерматита, частота обострений находятся в причинно – следственной связи с изменением численности отдельных бактерий микробиоты кишечника. Эти данные представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Корреляционный анализ таксономического состава микробиоты кишечника с частотой обострения и индексом SCORAD

Показатель	Частота обострений АтД	Индекс SCORAD
альфа-разнообр	-0,45*	-0,54*
Бактерии	-0,51*	-0,72*
Тип Proteobacteria	-0,25*	-0,38*
Класс Actinobacteria	-0,18	-0,38*
Отряд Peptostreptococcales-Tissierellales	-0,41*	-0,36*
Отряд Lactobacillales	-0,34*	-0,41*
Отряд Bacteroidales	-0,32*	-0,38*
Семейство Oscillospiraceae	-0,28*	-0,31*
Род Lachnoclostridium	-0,33*	-0,30*
Род Coprococcus	-0,24	-0,30*
Род Sellimonas	-0,18	-0,32*
Род Butyrivibrio	-0,35*	-0,27*
Род Bacteroides	-0,32*	-0,28*

*Связь показателей статистически значима ($p \leq 0,05$)

Проведя корреляционный анализ лабораторных данных и спектра бактерий микробиоты кишечника, установлено множество статистически значимых причинно – следственных связей.

Корреляционные связи таксономического состава микробиоты кишечника с лабораторными данными (эозинофильный катионовый белок, общий IgE, эозинофилы крови) продемонстрированы в Таблице 6.

Таблица 6 – Корреляционный анализ таксономического состава микробиоты кишечника с лабораторными данными

Показатель	ЭКБ	Общий IgE	Эозинофилы крови
Тип Firmicutes	0,22	0,01	0,31*
Род Lachnoclostridium	0,39*	-0,21	0,26
Род Fusicatenibacter	0,35*	0,25	0,21
Род Anaerococcus	0,35*	-0,25	0,18
Род Veillonella	0,37*	0,12	0,01
Вид Bifidobacterium bifidum	0,11	-0,30*	0,22

*Связь показателей статистически значима ($p \leq 0,05$)

Различная степень сенсibilизации к пищевым продуктам выявлена у 45 детей (94%) из 50 обследуемых. Установлены разнонаправленные корреляционные связи слабой и умеренной силы. Наиболее значимыми были прямая корреляция специфических IgE к коровьему молоку с отрядом Oscillospirales ($r_s = 0,41$), прямая корреляция бактерий класса Clostridia ($r_s = 0,43$) и

семейства Ruminococcaceae ($r_s = 0,45$) со специфическими IgE к кефиру, прямая корреляция бактерий рода *Barnesiella* ($r_s = 0,68$) со специфическими IgE к свинине ($p \leq 0,05$).

Кроме того, определено множество разнонаправленных корреляционных связей разной силы с анамнестическими и клинико-лабораторными данными.

При оценке факторов риска развития атопического дерматита с клинико - анамнестическими данными, установлена причинно - следственная связь сроков появления первых симптомов атопического дерматита с искусственным вскармливанием ($r_s = -0,46$) и оперативными родами ($r_s = -0,36$), а также частотой обострения заболевания ($r_s = -0,37$) и признаками вторичного инфицирования ($r_s = -0,32$). Связь показателей статистически значима ($p \leq 0,05$).

У детей на грудном вскармливании имеется ассоциация к уменьшению признаков вторичного инфицирования ($r_s = -0,32$).

Отягощенный семейный анамнез по атопии показал достоверные обратные корреляционные связи умеренной силы с ЭКБ и общим IgE ($r_s = -0,30$ и $r_s = -0,32$ соответственно, $p \leq 0,05$).

Частота обострения атопического дерматита прямо коррелирует с зудом кожи ($r_s = 0,80$), признаками вторичного инфицирования ($r_s = 0,71$) и показателем SCORAD ($r_s = 0,78$) и обратно коррелирует с лабораторным показателем ЭКБ ($r_s = -0,39$). Связь показателей была статистически значимой ($p \leq 0,05$).

Кроме того, вторичное инфицирование АД, имеет причинно – следственную связь со снижением ЭКБ ($r_s = -0,32$). Связь показателей умеренная, статистически значимая, $p \leq 0,05$.

ЭКБ также имеет статистически значимые прямые корреляции умеренной силы с общим IgE ($r_s = 0,35$), со специфическими IgE к пшенице ($r_s = 0,32$) и слабая обратная корреляционная связь со специфическими IgE к телятине ($r_s = -0,27$) ($p \leq 0,05$). Связи между ЭКБ и эозинофилами крови не обнаружено.

Также установлена значимая отрицательная корреляционная связь эозинофилов крови со специфическими IgE к говядине ($r_s = -0,30$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На территории РФ впервые выполнено исследование микробиоты кишечника детей с атопическим дерматитом возрастной группы 1 года - 5 лет включительно методом секвенирования бактериальных генов 16S рРНК, а также проведен корреляционный анализ микробиоты кишечника с анамнестическими и клинико - лабораторными данными.

Результаты нашего диссертационного исследования в целом соответствуют современным представлениям о роли микробиоты кишечника и будут иметь важное значение в структурировании патогенеза atopического дерматита. Измененный таксономический состав способствует развитию контаминации условно - патогенными и патогенными микроорганизмами, усугубляя тяжесть клинических проявлений и выраженность иммунного ответа, способствуя увеличению частоты обострений и осложнению течения заболевания.

Данная тема актуальна и требует дальнейшего изучения с целью уточнения маркеров atopического дерматита. Это в свою очередь окажет существенную помощь в поиске новых пробиотических штаммов, и тем самым повысит эффективность лечения.

ВЫВОДЫ

1. Установлены различия в таксономическом составе микробиоты кишечника детей с atopическим дерматитом возрастной группы 1 года – 5 лет включительно в зависимости от клинического течения у детей. Количественный состав бактерий и альфа - разнообразие снижено у детей в стадии обострения АД. Дети, находящиеся в стадии обострения АД и имеющие признаки вторичного инфицирования имеют снижение относительного количества типа бактерий Actinobacteria, Proteobacteria, класса Actinobacteria, отряда Oscillospirales, Lactobacillales, Bacteroidales, семейства Oscillospiraceae, Erysipelatoclostridiaceae, рода Roseburia, Anaerococcus, Eggerthella и вида Bifidobacterium longum в сравнении с детьми в стадии ремиссии.
2. Микробиота кишечника детей возрастной группы 1 года - 2 лет и 3 - 5 лет включительно имеет существенные различия в общем количестве бактерий ($p < 0,05$). Кроме того, у детей 3 - 5 лет отмечено преобладание класса Gammaproteobacteria за счет семейства Enterobacteriaceae, а у детей 1 года - 2 лет преобладает вид Lactococcus lactis ($p < 0,05$).
3. Анализ микробиоты кишечника детей с АД и условно-здоровых детей, выполненный методом секвенирования 16S рНК бактериальных генов, позволил установить множество различий на всех таксономических уровнях. В альфа - разнообразии различий у сравниваемых групп не получено. У детей с atopическим дерматитом установлено достоверное повышение относительного количества бактерий типа Proteobacteria, класса Gammaproteobacteria и Bacilli, семейства бактерий Enterococcaceae и Veillonellaceae, рода бактерий Eggerthella, Dialister, Enterobacter. Кроме того, установлено снижение относительного количества бактерий Verrucomicrobia, Bacteroidetes, Actinobacteria и Bifidobacteria, Lachnoclostridium, Roseburia, Prevotella, Coprococcus, Ruminococcus, Faecalibacterium.

4. Увеличение численности бактерии рода *Eggerthella*, *Dialister* и *Enterobacter* в группе детей с АД может быть рассмотрено в качестве биомаркера заболевания, так как способны обладать патогенными свойствами.
5. Установлены причинно - следственные связи анамнестических и клинико - лабораторных данных. Возраст появления первых симптомов атопического дерматита имеет ассоциацию с искусственным вскармливанием ($r_s = -0,46$) и оперативными родами ($r_s = -0,36$), а также частотой обострения заболевания ($r_s = -0,37$) и признаками вторичного инфицирования ($r_s = -0,32$). Кроме того, тяжесть заболевания взаимосвязана с количеством обострений ($r_s = 0,78$). Отягощенный аллергологический анамнез, тяжесть АД ассоциированы со снижением уровня ЭКБ ($r_s = -0,30$ и $r_s = -0,32$). Повышение ЭКБ ассоциировано с повышением общего Ig E в сыворотке крови ($r_s = 0,35$) и специфических IgE к пшенице ($r_s = 0,32$), а также со снижением специфических IgE к телятине ($r_s = -0,27$). Связи между ЭКБ и эозинофилами крови не обнаружено.
6. Выявлено множество достоверных взаимосвязей анамнестических, клинико - лабораторных данных с присутствием отдельных бактерий таксономического состава в микробиоте кишечника, что подтверждает участие микробиоты кишечника в патогенезе атопического дерматита.
7. Принимая во внимание выявленные изменения микробиоты кишечника у детей с атопическим дерматитом, обоснована необходимость создания диагностической модели с применением методов секвенирования нового поколения с целью разработки стратегий контроля развития АД путем диетической или пробиотической коррекции микробного пейзажа кишечника.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Изменение таксономического состава микробиоты кишечника является значимым фактором в развитии и течении атопического дерматита. Пациентам с тяжелым течением данного заболевания может быть рекомендовано применение метода секвенирования бактериальных генов 16S рРНК с диагностической целью, это позволит произвести дифференцированный подход к коррекции микробного пейзажа.
2. Повышение бактерий рода *Eggerthella*, *Dialister* и *Enterobacter* в микробиоте кишечника детей с атопическим дерматитом, могут быть рассмотрены в качестве биомаркера заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Юдина Ю.В.** Современные представления о нарушениях микробиоты кишечника как факторах развития атопического дерматита у детей (обзор) / Юдина Ю.В., Корсунский А.А., Аминова А.И., Еремеева А.В., Колотилина А.И., Абдуллаева Г.Д., Продеус А.П. // **Вопросы практической педиатрии.** 2019; 14(4): 44–50 [Scopus].
2. **Юдина Ю.В.** Особенности микробиоты кишечника у детей в возрасте 1–5 лет с атопическим дерматитом / Юдина Ю.В., Аминова А.И., Продеус А.П., Абдуллаева Г.Д., Авдеенко Н.В., Лазарев В.В., Смирнова Г.И., Корсунский А.А., Осовецкая Ю.Л., Гумбатова З.Ф. // **Вопросы детской диетологии.** 2021; 19(2): 5–13 [Scopus].
3. **Юдина Ю.В.** Микробиота кишечника и «аллергологический портрет» ребенка / Юдина Ю.В., Аминова А.И., Продеус А.П., Абдуллаева Г.Д., Смирнова Г.И., Корсунский А.А., Осовецкая Ю.Л., Гумбатова З.Ф., Иванова Ю.В. // **Вопросы практической педиатрии.** 2021; 16(2):35–43 [Scopus].
4. **Юдина Ю.В.** Изменение композиции кишечной микробиоты у детей с атопическим дерматитом 1–5 лет: одномоментное исследование / Юдина Ю.В., Аминова А.И., Продеус А.П., Корсунский А.А. // **Педиатрическая фармакология.** 2021;18(5):377–384.
5. **Юдина Ю.В.** Эозинофильный катионный белок – спорные вопросы диагностической ценности при аллергических заболеваниях (обзор) / Абдуллаева Г.Д., Аминова А.И., **Юдина Ю.В.**, Продеус А.П., Ерюшова Т.Ю., Гумбатова З.Ф. // **Вопросы практической педиатрии.** 2019;14(5):71–77 [Scopus].
6. **Юдина Ю.В.** О роли микробиоты кишечника в развитии пищевой аллергии с позиций современной интестинальной микробиологии (обзор) / Абдуллаева Г.Д., Аминова А.И., Продеус А.П., Кильдиярова Р.Р., Корсунский А.А., **Юдина Ю.В.**, Гумбатова З.Ф., Ерюшова Т.Ю. // **Вопросы детской диетологии.** 2019; 17(5): 62–69 [Scopus].
7. **Юдина Ю.В.** Микробиота кишечника как отдельная система организма (обзор) / **Юдина Ю.В.**, Корсунский А.А., Аминова А.И., Абдуллаева Г.Д., Продеус А.П. // **Доказательная гастроэнтерология.** 2019;8(4-5):34-41.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

IGA – Investigator Global Assessment (общая оценка тяжести атопического

IgE- иммуноглобулин E

SCORAD - Scoring Atopic Dermatitis (шкала балльной оценки атопического дерматита)

АтД – атопический дерматит.

БКМ - белок коровьего молока

дерматита исследователем)

рРНК - рибосомная рибонуклеиновая кислота

РФ - Российская Федерация

ЭКБ - эозинофильный катионный белок