

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Мигачева Наталья Бегиевна

**Эволюционные аспекты эпидемиологии, лечения
и профилактики атопического дерматита**

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Жестков А.В.

Самара - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ.

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Эпидемиология и медико-социальная значимость атопического дерматита.....	14
1.2. Механизмы развития атопического дерматита: историческая справка и эволюция понимания (современные представления).....	21
1.3. Роль дисфункции кожного барьера при атопическом дерматите в формировании специфической сенсибилизации и реализации атопического марша.....	37
1.4. Роль базисной терапии в современных подходах к ведению пациентов с атопическим дерматитом.....	42
1.5. Первичная профилактика атопического дерматита: смена парадигмы.....	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ	68
2.1. Дизайн исследования и характеристика обследованных групп.....	68
2.2. Методы исследования	77
2.3. Методы статистической обработки результатов исследования.....	80
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ	86
3.1. Анализ динамики официальных показателей распространенности и заболеваемости атопическим дерматитом в Самарской области.....	86
3.2. Распространенность атопического дерматита у взрослых	91
3.3. Распространенность атопического дерматита у школьников.....	93
3.4. Распространенность атопического дерматита у детей раннего возраста.....	98

3.5. Клинико-эпидемиологическая характеристика атопического дерматита у детей раннего возраста.....	108
3.6. Спектр сенсibilизации у детей раннего возраста с атопическим дерматитом.....	117
ГЛАВА 4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СРЕДСТВ БАЗОВОГО УХОДА ЗА КОЖЕЙ В КАЧЕСТВЕ МОНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.....	129
4.1. Эффективность специальных средств базового ухода за кожей в качестве монотерапии у детей с легким и среднетяжелым течением атопического дерматита.....	129
4.2. Прогнозирование эффективности базового ухода за кожей с применением специальных средств в качестве монотерапии у детей с легким и средне-тяжелым течением атопического дерматита и определение критериев для начала использования топических лекарственных препаратов.....	138
ГЛАВА 5. ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА.....	153
5.1. Эффективность комбинированного подхода к профилактике атопического дерматита у детей раннего возраста из группы риска.....	155
5.2. Особенности микробиоты кожи у детей раннего возраста из группы риска, значение <i>S. aureus</i> в формировании атопического дерматита и роль изучаемого вмешательства в профилактике заболевания.....	171
5.3. Влияние комплексного комбинированного профилактического вмешательства на течение атопического дерматита у детей, реализовавших заболевание.....	180
5.4. Факторы риска атопического дерматита, возможности прогнозирования его развития и тяжести течения заболевания.....	183
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	201

ВЫВОДЫ.....	220
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	223
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ, ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ В ТЕКСТЕ ДИССЕРТАЦИИ	225
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	226
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	267

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность проблемы

Атопический дерматит (АтД) – хроническое воспалительное заболевание кожи с ранним дебютом и рецидивирующим течением – на протяжении многих десятилетий остается одной из важнейших медико-социальных проблем во всем мире [Halbert A.R., 1995; Leung D.Y.M., 2003; Ильина Н.И., 2004; Deckers I.A., 2012; Балаболкин И.И., 2018]. Это связано, в первую очередь, с высокой распространенностью заболевания. Результаты международных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что показатели его распространенности в большинстве стран мира варьируют от 1-12% у взрослых до 10-24% в детской популяции [Mathiesen S.M., Thomsen S.F., 2019].

Дебютируя, как правило, в детском возрасте, АтД является не только самым частым из хронических заболеваний кожи вообще, но и одним из самых ранних проявлений атопии у детей [Platts-Mills T., 2015; Wollenberg A., 2016]. Более того, почти у половины детей с АтД он становится первой ступенью т.н. атопического марша с последующим присоединением клинических проявлений респираторной аллергии [Караулов А.В., 2003; Dharmage S.C., 2014; Somanunt S., 2016].

Характерными особенностями АтД являются хроническое рецидивирующее течение, многообразие и тяжесть клинических проявлений, что создает объективные трудности в своевременной диагностике заболевания и лечении пациентов, а также в достижении стабильного контроля над симптомами болезни [Ревякина В.А., 2008; Феденко Е.С., 2012; Flohr C., 2014; Пампура А.Н.; 2016]. При этом хорошо известно, что АтД оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни пациентов и членов их семей, а также является причиной значительного экономического бремени в большинстве стран мира [Blome C. et al., 2016; Drucker A.M. et al., 2017; Silverberg J.I., 2017].

Более того, одной из тревожных тенденций современной эпидемиологии АтД является повсеместный неуклонный рост его распространенности, особенно характерный для детской популяции, в том числе и в России [Кубанова А.А., 2010; DaVeiga S.P., 2012; Nutten S., 2015]. Так, по данным масштабного международного исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC) средняя распространенность симптомов АтД у детей в возрасте 6–7 лет составила 7,9%, а в возрасте 13–14 лет - 7,3%, с явной тенденцией к ее увеличению как в развитых странах, так и в странах с низким социально-экономическим уровнем [Mallol J. et al., 2013]. Такие показатели значительно превосходят данные официальной статистики, однако оценить реальную распространенность АтД в различных регионах оказывается затруднительным в связи с отсутствием эпидемиологических исследований. Особенно плохо изучена эпидемиология АтД у детей раннего возраста, поскольку данная возрастная группа не выделена в федеральных формах статистической отчетности и не была предусмотрена в масштабных международных эпидемиологических исследованиях (ISAAC). Очевидно, что организация высококачественной помощи пациентам, страдающим АтД, а также эффективная профилактика заболевания невозможны без знания его реальной распространенности и понимания региональных особенностей.

В течение последних десятилетий произошел серьезный пересмотр взглядов на механизмы развития АтД, роль дисфункции эпидермального барьера и кожного микробиома в формировании и поддержании хронического воспалительного процесса в коже [Kubo A., 2012; Sullivan M., 2017; Кулрявцева А.В., 2017]. Это привело к эволюционной трансформации взглядов на лечение и профилактику АтД, которые уже нашли отражение во многих международных и национальных согласительных документах и клинических рекомендациях профессиональных сообществ различных стран мира. Тем не менее, несмотря на значительный прогресс в понимании этиопатогенеза АтД и внедрение современных методов его лечения, остается множество нерешенных вопросов и противоречий, касающихся как внедрения в

клиническую практику персонафицированных подходов к ведению пациентов с АтД, так и разработки новых эффективных методов его профилактики.

Цель работы: на основании клинико-эпидемиологического анализа и оценки результатов лабораторно-инструментальных исследований оптимизировать базисную терапию атопического дерматита, а также разработать эффективный метод профилактики этого заболевания.

Задачи исследования:

1. Проанализировать динамику показателей официальной статистики по распространенности и заболеваемости атопическим дерматитом в Самарской области с 2008 по 2018 год и изучить реальную распространенность заболевания в различных возрастных группах (0-3 года, 7-8 лет, 13-14 лет, 19-60 лет).

2. Изучить особенности течения, структуру атопического дерматита по степени тяжести, а также спектр сенсibilизации у детей раннего возраста с атопическим дерматитом.

3. Разработать и внедрить в клиническую практику компьютерную программу для объективной оценки степени тяжести атопического дерматита, площади поражения кожи, а также динамики течения заболевания.

4. Выявить наиболее значимые тенденции эпидемиологии атопического дерматита у детей раннего возраста в Самарской области на основании собственного клинико-эпидемиологического исследования.

5. Изучить особенности микробиоты кожи у детей из группы риска по развитию аллергических заболеваний, а также взаимосвязь выявления у них *S. aureus* с дисфункцией эпидермального барьера и развитием атопического дерматита. Определить наиболее значимые факторы риска развития атопического дерматита у детей с отягощенным наследственным анамнезом, а также факторы риска тяжелого течения заболевания.

6. Оценить эффективность использования эмоленгов и средств увлажнения кожи, содержащих противовоспалительные компоненты, в качестве

монотерапии у пациентов с легким и среднетяжелым течением атопического дерматита, разработать дифференцированный подход к базисной терапии заболевания.

7. Разработать оригинальный метод профилактики атопического дерматита у детей раннего возраста из группы риска на основе своевременного применения комбинации рационально подобранных синбиотика и эмоленга и оценить его эффективность.

Научная новизна

Впервые в Самарской области изучена истинная распространенность атопического дерматита в различные возрастные периоды, а также особенности течения, структура заболеваемости по степени тяжести и спектр сенсibilизации у детей раннего возраста. Описаны современные клинико-эпидемиологические тенденции течения атопического дерматита.

Впервые изучено состояние кожной микробиоты у детей из группы риска по развитию аллергических заболеваний, и выявлена ассоциация между выявлением на коже *S. aureus* и риском развития атопического дерматита у детей с отягощенной наследственностью по атопии. Разработана математическая модель для прогнозирования риска развития атопического дерматита у детей из группы риска.

Впервые доказана возможность использования специальных средств ухода за кожей, содержащих противовоспалительные компоненты, у детей с легким и среднетяжелым течением атопического дерматита в качестве монотерапии. Разработаны объективные критерии для прогнозирования удовлетворительного результата предложенной стратегии, что может являться одной из составляющих персонафицированного подхода к базисной терапии заболевания.

Впервые научно обоснована новая концепция профилактики атопического дерматита у детей из группы риска по развитию аллергических заболеваний, основанная на сочетании использования факторов, способствующих формированию оральной толерантности и подавляющих

реализацию трансэпидермальной сенсibilизации. На основании разработанной концепции предложен и внедрен способ профилактики атопического дерматита у детей из группы риска, оценена его клиническая эффективность.

В процессе работы над диссертационным исследованием получено 2 патента РФ на изобретение, 2 патента РФ на полезную модель, 1 свидетельство о государственной регистрации компьютерной программы.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В ходе исследования выявлена реальная распространенность атопического дерматита в Самарской области в различных возрастных группах, а также определены современные клинико-эпидемиологические тенденции атопического дерматита у детей раннего возраста, что является необходимым условием для организации высококачественной помощи пациентам, страдающим атопическим дерматитом

Установлено произошедшее в течение 13-летнего периода изменение спектра сенсibilизации у детей раннего возраста с атопическим дерматитом, увеличение частоты реализации у них клинических проявлений атопического марша и более ранний дебют респираторных аллергических заболеваний. Полученные данные являются важным аргументом для привлечения внимания специалистов практического здравоохранения к проблеме аллергии у детей и необходимости широкого внедрения в клиническую практику методов ранней диагностики и эффективной профилактики атопического дерматита и других аллергических заболеваний.

Изучено состояние микробиоты кожи у детей из группы риска по развитию аллергических заболеваний, предложен для использования в рутинной практике простой и удобный способ сбора материала с поверхности кожи для микробиологического исследования у детей первого года жизни и устройство для его осуществления. Изучены наиболее значимые факторы риска развития атопического дерматита и обосновано внедрение в клиническую практику предложенного способа раннего прогнозирования

развития атопического дерматита у детей с наследственной предрасположенностью, основанного на использовании недорогих и неинвазивных методик.

Внедрение в практику работы врачей различных специальностей, работающих с пациентами с атопическим дерматитом (аллергологи-иммунологи, дерматовенерологи и др.), разработанной в ходе исследования компьютерной программы позволит объективизировать оценку степени тяжести атопического дерматита и динамики клинических симптомов, а также повысить эффективность контроля над течением заболевания.

На основе результатов изучения эффективности эмолентов, содержащих противовоспалительные компоненты, в качестве монотерапии у детей с легким и среднетяжелым течением атопического дерматита разработаны принципы оптимизации базисной терапии этого заболевания, позволяющие реализовать дифференцированный подход к ведению пациентов.

Внедрение в реальную клиническую практику предложенного метода профилактики атопического дерматита у детей из группы риска может стать одним из важных направлений в борьбе за снижение в обществе не только распространенности атопического дерматита, но и глобального груза аллергических заболеваний.

Положения, выносимые на защиту

1. Атопический дерматит является часто встречающимся хроническим заболеванием с высокой медицинской и социальной значимостью, показатели распространенности которого в Самарской области варьируют от 1,9% у взрослых до 19,4% у детей раннего возраста, что превышает данные официальной статистики во всех возрастных группах. В структуре заболевания во все возрастные периоды преобладают легкие формы атопического дерматита, что является причиной как гиподиагностики заболевания, так и позднего обращения пациентов за квалифицированной медицинской помощью.

2. Аллергическая сенсibilизация является одним из ведущих этиопатогенетических факторов развития атопического дерматита у детей раннего возраста и выявляется у подавляющего большинства пациентов данной возрастной группы (80%), кроме того, она ассоциирована с более тяжелым течением заболевания. На примере Самарской области показано, что в течение последнего десятилетия произошло изменение клинико-эпидемиологической характеристики группы детей раннего возраста с атопическим дерматитом, так же как и спектра их сенсibilизации, что требует пересмотра подходов к лечению и профилактике заболевания.

3. Наиболее значимыми факторами риска развития атопического дерматита у детей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям являются высокие значения трансэпидермальной потери влаги и выявление в составе кожной микробиоты *S. aureus*. Разработанная математическая модель позволяет на раннем этапе выделить группу детей с высоким риском развития атопического дерматита и его тяжелого течения для проведения профилактических мероприятий.

4. Предложенная стратегия сочетания использования факторов, стимулирующих формирование оральной толерантности (прием синбиотика) и подавляющих трансэпидермальную сенсibilизацию (раннее систематическое использование эмоленга), является эффективным методом профилактики атопического дерматита у детей из группы риска по развитию аллергических заболеваний.

5. Уход за кожей остается важнейшим методом базисной терапии атопического дерматита. Применение специальных эмоленгов с дополнительными противовоспалительными свойствами дает возможность персонафицировать тактику лечения пациентов и может использоваться в качестве монотерапии в случае легкого течения заболевания, а также в виде промежуточного вмешательства до начала применения топических

лекарственных препаратов при начальных симптомах обострения и после его стихания.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов, обоснованность научных выводов и положений подтверждаются большим объемом клинико-лабораторного материала, использованием адекватных поставленным задачам информативных методов исследования, а также применением современных методов статистической обработки анализируемых данных.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на XXII Всемирном аллергологическом Конгрессе (Канкун, 2012), Республиканской научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики и лечения аллергических и иммунопатологических заболеваний у детей» (Казань, 2014), Всероссийских Съездах Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (Москва, 2014, 2018), XVIII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2015), ежегодных Конгрессах Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии (Барселона, 2015; Вена, 2016; Мюнхен, 2018), VI Конгрессе Ассоциации Детских Аллергологов и Иммунологов России (Москва, 2017), 4-й Международной Конференции по питанию и росту (Амстердам, 2017), 20-м Юбилейном Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро 2018» (Санкт-Петербург, 2018), международном семинаре «Аллергические болезни у детей» (Баку, 2019).

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены и используются в практической деятельности консультативной поликлиники педиатрического корпуса ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», дерматологического отделения ГБУЗ «Самарский областной кожно-венерологический диспансер», консультативно-диагностического центра и

гастроэнтерологического отделения ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой», дерматовенерологического отделения клиники кожных и венерических болезней Клиник СамГМУ, педиатрического отделения ГБУЗ «Городская детская клиническая больница № 17» (г. Уфа), а также в учебной работе со студентами, ординаторами и врачами-курсантами кафедр общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, госпитальной педиатрии, педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора осуществлялся на всех этапах работы в форме планирования, постановки задач, анализа отечественной и зарубежной литературы, набора пациентов, участия в осуществлении их клинического, инструментального и лабораторного обследования, а также обобщения и анализа полученных результатов, их обсуждения в научных публикациях и внедрения в практику.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 45 работ, из них 17 – в изданиях, включенных в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 4 – в журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus; получено 4 патента РФ на изобретения и полезные модели и 1 свидетельство о государственной регистрации компьютерной программы. В публикациях содержится полный объем информации по теме диссертации.

Структура и объем работы.

Диссертация изложена на 283 страницах машинописного текста, иллюстрирована 69 таблицами, 51 рисунком и 3 схемами. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы, методы исследования и статистической обработки», 3 глав собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 367 наименований, представленных 35 отечественными и 332 зарубежными источниками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология и медико-социальная значимость атопического дерматита.

Атопический дерматит (АтД) – аллергическое заболевание кожи, возникающее у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью к аллергенам и неспецифическим раздражителям [2] – становится все более серьезной медико-социальной проблемой современной медицины.

Связано это, в первую очередь, со значительным повсеместным изменением образа жизни населения нашей планеты в течение последнего столетия, что, по мнению экспертов ВОЗ, стало причиной неуклонного роста распространенности на Земле хронических неинфекционных заболеваний, среди которых особое место занимают аллергические болезни [271]. Во второй половине XX века произошел настолько бурный подъем распространенности аллергического ринита и бронхиальной астмы, особенно в детской популяции, что в научной литературе сформировались и прочно укоренились термины «эпидемия» и даже «пандемия» аллергии [268]. Начало третьего тысячелетия ознаменовалось новой тенденцией. Сегодня на смену пику подъема респираторной аллергии пришла т.н. вторая волна эпидемии – резкий скачок распространенности пищевой аллергии и АтД [269]. Дебютируя, как правило, в детском возрасте, АтД является не только самым частым из хронических заболеваний кожи вообще [357], но и одним из первых проявлений атопии у детей [4]. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, свидетельствуют о его высокой распространенности в большинстве стран мира, показатели которой варьируют от 1-12% у взрослых до 10-24% в детской популяции [88].

У подавляющего большинства пациентов заболевание имеет легкое (28 - 67% случаев) и среднетяжелое (26 - 42% случаев) течение [14, 79]. Однако, независимо от степени тяжести, его характерной особенностью является хроническое рецидивирующее течение, а также многообразие и тяжесть клинических проявлений, что создает определенные трудности как в своевременной диагностике АтД, так и в ведении пациентов и в достижении контроля над симптомами заболевания [31, 78]. Все больше данных свидетельствуют о том, что АтД оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни пациентов и их семей [3]. Снижение качества жизни связано с наличием выраженных клинических проявлений, изнуряющего кожного зуда и нарушений сна у больных, частым развитием у них психо-эмоциональных нарушений, а также с необходимостью дополнительных затрат времени и финансовых расходов на лечение и уход за пациентами, пропуски работы и занятий в школе [45, 302, 352]. При этом АтД становится причиной значительного экономического бремени не только на семейном, но и на государственном уровне в большинстве стран мира [97, 304]. Так, только в США совокупные ежегодные затраты на пациентов с АтД составляют более 5 миллиардов долларов [191], что заставляет специалистов фокусировать внимание на создании более эффективных и экономически выгодных стратегий лечения и профилактики этого заболевания.

Важным аспектом проблемы АтД является ранний дебют заболевания: у 60% пациентов симптомы болезни развиваются в течение первого года жизни, являясь при этом первой и самой частой манифестацией атопии у детей раннего возраста, и лишь у 10% пациентов болезнь дебютирует в возрасте 5 лет и старше [98]. Более того, АтД часто становится начальным этапом на пути реализации т.н. атопического марша или атопического жизненного цикла, характеризующегося последующим развитием симптомов респираторной аллергии [34]. Термин «аллергический (атопический) марш» подразумевает естественное течение атопического процесса, характеризующееся возрастной последовательностью формирования

аллергической сенсibilизации и трансформации клинических проявлений заболевания, и описывает ассоциацию между атопическим дерматитом, Ig-E-опосредованной пищевой аллергией, бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, реализующуюся в семьях с отягощенным по атопии анамнезом [93].

Несмотря на некоторые противоречия в понимании механизмов этого процесса, современные клинические, генетические и экспериментальные исследования подтверждают факт, что АтД является начальной ступенью реализации атопического марша, приводящим к последующему расширению спектра аллергической сенсibilизации и присоединению других атопических симптомов, в частности, респираторной аллергии [13, 266, 298]. Так, показано, что две трети детей с АтД в течение дошкольного периода реализуют аллергический ринит, а у одной трети развивается бронхиальная астма [201]. При этом ранний дебют кожного синдрома и наличие пищевой аллергии являются факторами риска ранней реализации бронхиальной астмы. В целом, у половины детей с АтД выявляются другие симптомы аллергических заболеваний в течение первого года жизни и практически у 85% - до 5-летнего возраста, несмотря на то, что выраженность кожных проявлений у них может значительно уменьшаться, а в 70% случаев симптомы АтД полностью исчезают к подростковому возрасту [313]. В то же время, пожизненная персистенция кожного синдрома сохраняется у 10-17% подростков и является фактором, негативно влияющим на качество жизни взрослых пациентов [250].

Важно подчеркнуть, что АтД является не только одним из проявлений системного аллергического процесса. Недавние исследования выявили положительную ассоциацию между наличием АтД и множества других патологических состояний, таких как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, неонатальное ожирение, мигрень и другие [233], что требует переосмысления медицинской значимости этого заболевания и подходов к его лечению и профилактике.

Проведенные клинические и эпидемиологические исследования дали возможность достаточно хорошо изучить факторы риска развития АтД. К

наиболее значимым из них в настоящее время относят следующие: генетическую предрасположенность (отягощенный наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям и/или дефект гена филагтрина), избыточная масса тела при рождении, ранний перевод на искусственное вскармливание и отсроченное введение прикорма, проживание в городских условиях, воздействие поллютантов и табачного дыма, наличие пищевой аллергии, ожирение и недостаточная физическая активность, применение антибиотиков в раннем возрасте [5, 88, 114, 247]. Роль многих других факторов продолжает обсуждаться.

Как уже было отмечено, наиболее тревожной тенденцией современной эпидемиологии АтД является повсеместный неуклонный рост его распространенности, особенно характерный для детской популяции [247]. Результаты опубликованного недавно систематического обзора 69 эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что АтД в настоящее время становится широко распространенным феноменом, хотя показатели его распространенности и заболеваемости в разных странах значительно отличаются, что может представлять ценность с точки зрения определения факторов риска развития этого заболевания и разработки методов его профилактики [263].

В соответствии с результатами широкомасштабного международного исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC) средняя распространенность симптомов АтД у детей в возрасте 6–7 лет составляет 7,9%, а в возрасте 13–14 лет - 7,3% со стабильной тенденцией к ее повсеместному увеличению [91]. Третья (последняя) фаза данного исследования показала, что в странах с наиболее высокими показателями распространенности АтД (Великобритания, Новая Зеландия) этот рост, вероятно, достиг своего плато. В то же время, в странах с низким социально-экономическим уровнем (Латинская Америка, Юго-Восточная Азия), особенно в младших возрастных группах, сохраняется неуклонное увеличение распространенности АтД.

Анализ результатов широкомасштабного 20-летнего наблюдения в Израиле, включавшего обследование подростков для допуска их к военной службе, также выявил высокую распространенность АтД в этой группе (0,64% у мальчиков и 0,9% у девочек), неуклонное нарастание этого показателя в период с 1998 по 2013 годы (особенно легких форм заболевания), а также более частое выявление у подростков с АтД других аллергических заболеваний [215].

В Российской Федерации эпидемиологическая ситуация по аллергическим заболеваниям также вызывает тревогу у специалистов: только по данным официальной статистики за период с 1998 по 2003 гг. абсолютное число детей с аллергическими болезнями в возрасте до 15 лет в России увеличилось более чем в 2,8 раза, а подростков (15-17 лет) – в 3,6 раза [19]. Анализ заболеваемости АтД в РФ за период 2005-2009 гг. установил последовательный рост общей заболеваемости среди детей до 14 лет (в 2009 г. изменение показателя составило +9,66%), так же как и выявленный рост числа детей 0-14 лет с впервые установленным диагнозом АтД (динамика интенсивного показателя составила +16,01%) [25]. Согласно данным Федерального статистического наблюдения в 2014 году в Российской Федерации распространенность АтД составила 443,3 случая на 100000 взрослого населения, 1709,7 случаев на 100000 детского населения (в возрастной группе 0-14 лет) и 1148,3 случаев на 100000 подростков (в возрасте 15-17 лет).

По результатам стандартизированного эпидемиологического исследования ISAAC, одним из участников которого являлась Россия, распространенность симптомов АтД у детей составила от 6,2 до 15,5% в различных регионах Российской Федерации и при повторном исследовании через 5 лет наблюдения возросла в 1,9 раза [21]. Кроме того, под эгидой комитета экспертов по астме и аллергии Европейского бюро ВОЗ в двух центрах России (Москва, Томск) недавно было проведено исследование распространенности аллергических заболеваний у подростков в возрасте от 15

до 18 лет. Наличие клинических симптомов АтД было выявлено у 9,9% анкетированных, диагноз верифицирован у 6,9% участников исследования, что значительно превышает данные официальной статистики [25].

Как видим, большинство проводимых исследований сконцентрированы на изучении эпидемиологических показателей АтД у детей старших возрастных групп. В то же время, распространенность АтД у детей раннего возраста – в возрастной группе, характеризующейся пиком его заболеваемости – в настоящее время недостаточно изучена как в России, так и за рубежом, поскольку эта группа не выделена в Федеральных формах статистической отчетности и не была предусмотрена в масштабных международных эпидемиологических исследованиях. Тем не менее, результаты недавно опубликованного сравнительного исследования распространенности АтД у детей в возрасте 1 года в некоторых странах Европы и центральной Америки свидетельствуют о выраженной вариабельности этого показателя: от 10,6% в Испании до 28,2% в Гондурасе [95]. Особый интерес вызывает проведенный в представленном исследовании анализ факторов риска развития заболевания, среди которых лишь отягощенный наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям увеличивал риск развития у младенцев АтД, тогда как пол, размер семьи, грудное вскармливание и социально-экономический статус не оказывали достоверного влияния на заболеваемость АтД. Полученные данные отличаются от результатов большинства исследований, включающих детей старших возрастных групп, что может быть связано с различиями в патофизиологии заболевания и требует проведения дополнительных исследований в данной области, в частности, эпидемиологии АтД у детей раннего возраста.

К тому же, очевидно, что организация высококачественной помощи пациентам, страдающим АтД, и эффективная профилактика заболевания невозможны без знания его истинной распространенности и понимания региональных особенностей.

1.2 Механизмы развития атопического дерматита: историческая справка и эволюция понимания (современные представления).

Высокая распространенность АД в популяции и его серьезная медико-социальная значимость в течение многих десятилетий привлекают внимание ученых к вопросу о патофизиологических механизмах развития заболевания. Тем не менее, несмотря на достижения современной медицины, многие аспекты данной проблемы остаются нерешенными, поэтому рассмотрение патогенеза АД с точки зрения исторической эволюции взглядов предоставляет нам возможность понять истинную природу заболевания и открыть новые перспективы его лечения и профилактики.

Впервые термин «атопический дерматит» был предложен дерматологами F. Wise и M. Sulzberger в 1933 году [181], хотя полученные из исторических рукописей и рисунков свидетельства подтверждают наличие гораздо более ранних описаний клинических симптомов рассматриваемой нозологии, в том числе в трактатах античных врачей-философов Гиппократ и Цельса. Так, одним из первых упоминаний об атопическом синдроме является данное историком Светонием (I век н.э.) описание императора Октавиана Августа, страдавшего от выраженного кожного зуда и сезонных респираторных заболеваний [283].

В средние века, вслед за появлением «Канона врачебной науки» Авиценны, начала формироваться европейская дерматологическая школа, предлагавшая описание и лечение различных кожных заболеваний, включавших и хронические зудящие дерматозы [56]. В начале 1800-х годов английские врачи Willan и Bateman представили новую систему классификации кожных болезней, предложив термин «экзема», который не имел какого-либо отношения к заболеванию, именуемому в настоящее время АД [286]. В 1835 году Raye обратил внимание на хроническое течение заболевания, проявляющееся периодами обострений и ремиссии. И лишь во второй половине 19 столетия Wilson, von Herba и Besnier в деталях описали клинические проявления детской экземы, предположили возможность

сохранения симптомов заболевания в старшем возрасте и заложили основы современной концепции АтД, а Besnier даже выявил связь кожных проявлений с наличием астмы и сенной лихорадки [56].

Начало 20 века ознаменовалось радикальными изменениями номенклатуры и диагностики АтД. В лексиконе ученых появились новые термины – «аллергия» и «атопия», предложенные von Pirquet, Cosa и Cooke [52], соответственно, и означающие необычный тип гиперчувствительности к различным веществам окружающей среды, проявляющийся симптомами астмы и сенной лихорадки. Позднее Cosa добавил к atopическим заболеваниям некоторые виды пищевой и лекарственной непереносимости, а Wise и Sulzberger – ряд дерматозов, получивших название «атопический дерматит» [14]. К этим состояниям были отнесены заболевания, сопровождающиеся диффузным кожным зудом и поражением сгибов конечностей, развивающиеся у лиц с отягощенным семейным анамнезом по atopии. И хотя термин подчеркивал связь между АтД и аллергией, авторами не исключалась возможность развития заболевания у пациентов без манифестации других клинических проявлений atopии [286].

Первые широко распространенные диагностические критерии АтД были разработаны в 1980 году J.M. Hanifin и G. Rajka, которые предложили верифицировать АтД при наличии не менее трех из четырех главных критериев (зуд, типичное расположение, хроническое течение и отягощенный личный/семейный анамнез по atopии) [137]. В 1994 году Williams с соавторами модифицировали их в критерии Британской рабочей группы, сохраняющие свою актуальность до настоящего времени [355].

Учитывая взаимосвязь между АтД и другими atopическими проявлениями, на которую постоянно обращали внимание ученые, очевидно, что большинство исследований патофизиологии АтД изначально были направлены на изучение роли аллергии в его развитии. Так, уже в 1916 году Blackfan, Talbot, а затем Wise и Sulzberger обнаружили, что пациенты с АтД имеют более выраженные реакции гиперчувствительности при проведении

кожного тестирования по сравнению со здоровыми людьми [59, 136]. При этом оказалось, что ограничение употребления в пищу соответствующих продуктов и элиминация причинно-значимых аллергенов улучшают течение заболевания. Последующие эксперименты продолжили изучение взаимосвязи АтД и аллергии, включая множество исследований второй половины 20 века с использованием открытых к тому времени IgE антител [145, 164, 252] и современных исследований [51, 74, 86, 324], большинство из которых доказали высокую частоту сенсибилизации к пищевым и ингаляционным аллергенам у пациентов с АтД.

Таким образом, в течение долгого времени считалась общепринятой точка зрения о том, что причиной развития АтД, особенно в детском возрасте, является пищевая аллергия, обусловленная как IgE, так и не-IgE опосредованными механизмами [142, 245]. Более того, появились подтверждения роли пищевой аллергии и пищевой сенсибилизации при АтД в последующем формировании сенсибилизации к аэроаллергенам и возможном развитии респираторных аллергических заболеваний [53, 131, 241]. Полученные данные послужили одной из предпосылок для возникновения гипотезы «атопического (аллергического) марша», предложенной Мах Kjellman в 80-х годах XX века и поддержанной ведущими учеными начала нового тысячелетия [64, 316, 349]. Предложенный термин подразумевал естественное течение atopического процесса, характеризующееся возрастной последовательностью формирования аллергической сенсибилизации и трансформации клинических проявлений заболевания и описывал ассоциацию между АтД, Ig-E-опосредованной пищевой аллергией, бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, реализующуюся в семьях с отягощенным по atopии анамнезом [298]. Несмотря на некоторые противоречия в понимании механизмов этого процесса, современные клинические, генетические и экспериментальные исследования подтверждают факт, что АтД является начальной ступенью реализации atopического марша, приводящим к последующему расширению спектра аллергической сенсибилизации и

присоединению других atopических симптомов, в частности, респираторной аллергии [93, 298].

В то же время, неуклонный интерес ученых к проблеме аллергической сенсibilизации при АтД дал возможность увидеть и множество противоречий в результатах проведенных исследований [92, 113, 216, 331], что стало основанием для поиска других, не связанных с аллергией, механизмов развития АтД и формирования идеи о гетерогенности клинических форм заболевания [30, 199, 200]. Так, в начале нового тысячелетия Всемирная Аллергологическая организация даже внесла изменения в научную терминологию, предложив разделение АтД на atopический (экзогенный, “extrinsic”), связанный преимущественно с аллергическими механизмами и гиперпродукцией IgE, и неatopический (эндогенный, “intrinsic”), в патогенезе которого преобладают неаллергические механизмы [27, 67]. Тем не менее, несмотря на некоторые различия в иммунопатогенезе и течении заболевания, оба варианта АтД имеют общие типичные клинические проявления, развиваются у лиц с генетической предрасположенностью под воздействием комбинации генетических и средовых факторов, характеризуются рецидивирующим течением и значительно нарушают качество жизни пациентов и членов их семей [9]. Поэтому в настоящее время они рассматриваются как одна нозологическая форма и требуют единых подходов к лечению и профилактике [170].

За долгие годы изучения патофизиологии АтД постепенно накапливались знания о роли в его развитии генетической предрасположенности [80, 166, 293], нарушения иммунной регуляции [169, 198, 224, 225], инфекционных агентов [61, 84, 85], дефекта эпидермального барьера [6, 104, 122, 359], дисфункции дендритных клеток и кератиноцитов [58, 72, 264], психонейроиммунных взаимодействий [26, 140, 260], а также многих других механизмов. Благодаря полученным сведениям в последние годы значительно улучшилось понимание патогенеза формирования АтД, и стало очевидно, что нет единого дефекта, объясняющего все разнообразие

клинических симптомов, ассоциированных с этим заболеванием, а наука нового тысячелетия достигла уровня изучения сложных взаимосвязей между различными клеточными, генетическими, и психонейроиммунными механизмами [31].

Важнейшим достижением последних десятилетий стал пересмотр роли **генетических механизмов в развитии АтД**. Остается очевидным, что он относится к т.н. комплексным генетическим заболеваниям, в основе которых лежит наследственная предрасположенность, а реализация патологического процесса обусловлена ее взаимодействием с рядом дополнительных факторов, в частности, влиянием неблагоприятных условий внешней среды, дисфункцией нервной системы, патологией внутренних органов, обменных, нейрогуморальных и др. нарушений [12, 24]. В течение многих лет остается неоспоримым то, что риск развития АтД у детей выше в семьях с отягощенным аллергологическим анамнезом [12, 294]. При этом, к триггерным факторам реализации заболевания относят воздействие аллергенов (в первую очередь, пищевых), контактных раздражителей, нерациональное вскармливание в младенчестве и питание в старшем возрасте, городская среда и многие другие [7, 27].

В то же время, современные молекулярно-генетические методы, в том числе полногеномные анализы ассоциации и сцепления, позволили выявить гены, ассоциированные с развитием АтД и кодирующие белки, участвующие в его патогенезе. Результаты этих исследований дали основания разделить большинство генов предрасположенности к АтД на 2 группы: гены, кодирующие иммуноопосредованные механизмы развития заболевания, и гены, связанные с нарушением формирования эпидермального барьера [144].

К первой группе относятся гены белков цитокиновой сети (ген тимусного стромального лимфопоэтина, гены ИЛ-25, ИЛ-33, ИЛ-4, ИЛ-10), изменения нуклеотидной последовательности которых приводят к изменениям течения иммунных реакций и формированию предрасположенности к аллергическим заболеваниям, в том числе к АтД [7]. В

сравнительном исследовании различных участков кожи пациентов с АтД острое воспаление сопровождалось выраженной активацией генов, регулирующих функции Th2 (IL4, IL10, IL31, CCL11) и Th22 (IL22, S100A7, S100A8, S100A9, S100A12, IL32), что в последующем усиливалось при формировании хронического воспаления, сопровождаясь повышением активности Th1-связанных генов (IFNG, CXCL9, CXCL 10, CXCL11) [124]. Кроме того, в настоящее время описано большое количество генов образраспознающих рецепторов (толл-подобных рецепторов (TLR) 1, 2, 3, 6, 9, 10), дефект которых влияет на созревание иммунной системы ребенка, способствует формированию у него аллергических заболеваний и повышенной склонности к микробным инфекциям [178, 337].

Ко второй группе относятся гены, кодирующие белки эпидермиса и ответственные за формирование эпидермального барьера. Наиболее хорошо изученным в этом отношении является ген филаггрина (FLG) – главного компонента конечной дифференцировки эпидермиса и формирования рогового слоя кожи. Дефект гена филаггрина, располагающегося внутри комплекса эпидермальной дифференцировки 1q21 хромосомы, сопровождается его отсутствием или недостаточной продукцией и является одним из главных механизмов формирования дисфункции эпидермального барьера и важнейшей патогенетической основой для развития АтД [255]. Так, доказано, что носительство мутации гена филаггрина четко коррелирует с более высокими показателями трансэпидермальной потери влаги (TEWL), а высокий уровень TEWL ассоциирован с высоким риском пищевой сенсibilизации и более тяжелым течением АтД [115, 173]. Более того, пациенты с дефектом гена филаггрина могут иметь повышенный риск аллергической сенсibilизации и развития не только АтД, но и других аллергических заболеваний (астма, аллергический ринит, пищевая аллергия), несмотря на то, что филаггрин не обнаруживается в бронхиальном эпителии [282].

Тем не менее, мутации гена FLG не являются абсолютно необходимым и/или единственным условием для развития АтД, по результатам различных европейских исследований они обнаруживаются у 3 – 55% пациентов. Напротив, выявлены и другие гены-кандидаты, ассоциированные с дефектом эпидермального барьера и развитием АтД: локализованные в области 1q21 гены эпидермального дифференциального комплекса, отвечающие за конечную дифференцировку эпидермиса; ген COL29A1 на хромосоме 3q, кодирующий продукцию эпидермального коллагена; ген ингибитора сериновых протеаз SPINK5, мутации которого приводят к повышению активности протеаз и нарушению формирования рогового слоя, и многие другие [97].

Таким образом, современные молекулярно-генетические исследования значительно расширили наши знания о генетических факторах развития АтД, но при этом дали основания предположить значение в его патогенезе не только отдельных полиморфных локусов генов, но и сложных взаимодействий между ними и факторами окружающей среды. Проводимые в настоящее время исследования ген-генных и ген-средовых взаимодействий, возможно, помогут пересмотреть роль различных факторов риска и их потенциальных взаимодействий в развитии АтД.

В настоящее время не вызывает сомнения, что ведущую роль в формировании кожного воспаления при АтД играет **нарушение иммунорегуляции** с развитием IgE-опосредованной сенсibilизации к различным аллергенам более чем у 80% пациентов [334]. В отличие от эндогенного (неатопического) АтД, экзогенный АтД характеризуется ассоциацией с более тяжелым течением заболевания [67], наличием мутаций гена филаггрина [350] и нарушением функции кожного барьера [167, 232]. Развивающиеся при этом патологические механизмы характеризуются иммунной девиацией с опосредованным Т-клетками двухфазным иммунным ответом [119, 196].

Так, в острую фазу при воздействии на кожу аллергенов происходит активация Th2-лимфоцитов, секретирующих провоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31), необходимые для усиления синтеза IgE, а также миграция в кожу моноцитов и их дифференцировка в воспалительные дендритные эпидермальные клетки, продуцирующие провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α . При хронизации процесса продукция ИЛ-8, ИЛ-12 приводит к переключению иммунного ответа на Th1-профиль с последующим усилением секреции цитокинов ИФН- γ , ИЛ-5, ИЛ-30, ИЛ-31 [11]. Кроме того, значение иммунной девиации в сторону Th2 при АтД подтверждается тем, что тяжесть течения заболевания коррелирует с ИЛ-4/ИЛ-5-связанными молекулами, такими как CCL17, периостин и галектин-9 [171, 237].

Все большее количество современных данных подтверждают критическую роль ИЛ-22-продуцирующих T22-клеток и, в меньшей степени, ИЛ-17-продуцирующих Th17-лимфоцитов в развитии и поддержании АтД [100, 242]. Nogales с соавторами впервые продемонстрировали высокую инфильтрацию воспалительных очагов у пациентов с АтД T22-лимфоцитами, среди которых встречаются как CD4+хелперы (Th22), так и CD8+цитотоксические клетки (Tc22) [243].

Совсем недавно показано, что количество циркулирующих Th2-клеток, позитивных к лимфоцитарному кожному антигену (CLA+; skin homing receptor), значительно увеличено не только у детей с АтД (5-70 месяцев), но и у взрослых (18-74 лет) по сравнению со здоровыми добровольцами, в то время как содержание CLA+ Th22 и CLA+ Tc22 повышено только у взрослых пациентов [83].

Наряду с доказанным значением Th2/T22 клеток, в настоящее время подтверждена роль патологической активации хемокинов и их рецепторов (CCL1, CCL4, CCL13, CCL17, CCL18, CCL 20, CCL22, CCL26, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCR1 и CCR7) с повышенной

экспрессией янус-киназ (JAK) 1 и 3 как интегрального компонента атопического воспаления [105, 322].

Эволюция изучения вопросов иммунной девиации у пациентов с АтД позволила понять роль гиперпродукции IgE не только с точки зрения развития у них специфической сенсибилизации, но и с позиции формирования т.н. **аутореактивности**, привлекающей все большее внимание ученых [290, 328]. Вслед за первыми предположениями, основанными на описании позитивных кожных тестов к антигенам человеческой перхоти и пота [141, 306], появились доказательства наличия у пациентов с АтД различных аутоантигенов, являющихся мишенями для IgE аутоантител: марганцевой супероксиддисмутазы, рибосомального протеина P2, профилина 1, циклофилина В, тиоредоксина, кератина 6А, актина $\alpha 2$ и тубулина $\alpha 1A$, часть из которых гомологичны аллергенам окружающей среды [239]. Недавно продемонстрировано, что периферические мононуклеары больных АтД, взаимодействуя с анти-IgE к транскрипционному коактиватору α -NAC (межклеточному протеину, вовлеченному в сортировку вновь синтезированных полипептидов), продуцируют избыточное количество ИЛ-17, ИЛ-22 и ИФН- γ , что демонстрирует возможность презентации моноцитами α -NAC аутоантител Т-лимфоцитам [154]. Более того, у пациентов с АтД обнаружены α -NAC-специфические аутореактивные CD8+Т лимфоциты, способные к продукции как ИЛ-4, так и ИФН- γ [285]. Все эти данные подтверждают роль аутореактивных IgE и Т-клеточного ответа в развитии и поддержании АтД.

Среди множества обсуждаемых в научной литературе патогенетических факторов АтД одним из наиболее важных в настоящее время представляется **нарушение барьерной функции кожи**. Большинство современных исследований подтверждают, что дисфункция эпидермального барьера на фоне измененного иммунного ответа может играть важнейшую роль в

патофизиологии АтД, а также в последующем формировании эпикутанной сенсбилизации и реализации атопического марша [182].

Роговой слой кожи является главной ареной, на которой разворачиваются события, приводящие к срыву ее барьерной функции, что проявляется в виде увеличения трансэпидермальной потери влаги (TEWL) и снижения способности связывания влаги кожей больного АтД вследствие измененного уровня меж-/внутриклеточных компонентов в роговом слое, что приводит к усилению проницаемости кожного барьера для внешних неблагоприятных агентов (микробных и химических антигенов, токсинов, аллергенов) [341]. При этом в патогенезе АтД задействованы как врожденные (генетические), так и приобретенные дефекты функционирования рогового слоя.

Одним из наиболее хорошо изученных факторов, принимающих участие в этом процессе, является *дефект гена филаггрина (FLG)* – структурного белка кожи, специфически взаимодействующего с промежуточными филаментами (кератинами), и ключевого белка, участвующего в процессе дифференцировки клеток эпидермиса [106]. Он образуется из профилаггрина в зернистом слое эпидермиса и распадается на аминокислоты в верхней части рогового слоя, где продукты его метаболизма участвуют в поддержании оптимального значения рН кожи и обеспечивают необходимую влажность рогового слоя [193]. Таким образом, мутация гена филаггрина, как уже обсуждалось ранее, является важнейшим механизмом формирования дисфункции кожного барьера и одним из возможных патогенетических факторов развития АтД.

Еще одним фактором, необходимым для обеспечения адекватного функционирования кожного барьера, являются *плотные межклеточные контакты*, которые играют основную роль в ограничении и регуляции парацеллюлярной диффузии и миграции клеток воспаления, а также в процессах пролиферации, поляризации и дифференцировки эпителиальных клеток [50]. Все больше доказательств свидетельствуют о том, что плотные

контакты вносят важнейший вклад в формирование эпидермального барьера. Так, нокаутированные мыши, не способные продуцировать клаудин - основной белок плотных контактов, демонстрируют нарушение формирования рогового слоя, значительно повышенный показатель TEWL и погибают вскоре после рождения [321]. В недавних исследованиях выявлен композиционный и функциональный дефект плотных контактов у пациентов с АтД [90]. На основании представленных результатов некоторые авторы полагают, что нарушение состава плотных контактов в очагах поражения кожи при АтД способствует чрескожной пенетрации аллергенов, включая антиген клеща домашней пыли, что повышает вероятность развития системного аллергического процесса и реализации аллергического марша [135].

Важнейшая роль в формировании кожного барьера принадлежит *pH* рогового слоя, который в норме варьирует от 4,5 до 5,5 и влияет на ключевые барьерные функции, включая общий гомеостаз, десквамацию корнеоцитов, инициацию воспаления, процессинг секретируемых липидов и антимикробную защиту [174]. Хорошо известно изменение pH рогового слоя у пациентов с АтД или FLG мутациями в сторону повышения [165], что приводит к деградации липид-процессируемых энзимов, необходимых для образования натурального увлажняющего фактора из молекул филаггрина, и поддерживает рост инфекционных агентов, в частности, *S. aureus* [134].

В последние годы появляется все больше свидетельств того, что многие антигены, в т.ч. клещи домашней пыли, некоторые бактерии и грибы, обладают протеазной активностью. *Протеиназы*, действуя на поверхности клеток, способны генерировать или разрушать многие лиганды (агонисты) рецепторов и изменять активность (активировать или инактивировать) сами рецепторы, что вносит серьезный вклад в передачу сигнала. Некоторые протеиназы (гемокоагулирующего каскада, тучных клеток, нейтрофилов, эпителиальных клеток, а также бактерий и грибов) могут расщеплять *рецепторы, активируемые протеолизом (PAR)* - связанные с G-белком

рецепторы, характеризующиеся уникальным механизмом самостоятельной активации вследствие специфического протеолитического расщепления его внеклеточного домена [194]. В настоящее время в семействе идентифицировано 4 члена: PAR-1, -3 и -4 активируются тромбином и вовлечены в процессы гомеостаза и тромбоза, тогда как PAR-2 активируется трипсино-подобными сериновыми протеазами, а не тромбином. PAR-2 широко представлен в организме млекопитающих и экспрессируется почти всеми типами клеток кожи, особенно кератиноцитами. Было продемонстрировано, что эти рецепторы экспрессируются в супрабазальных эпидермальных слоях, особенно в гранулярном слое, и их экспрессия может зависеть от состояния эпидермальной дифференцировки [133]. Участки кожи, вовлеченные в воспалительный процесс, экспрессируют повышенный уровень PAR-2. Более того, активация этих рецепторов имеет важное значение в развитии кожного зуда при АД [319], что связано с воспалением, обусловленным ваниллоидным рецептором TRPV1 (transient potential vanilloid receptor), и активацией тимического стромального лимфопоэтина (TSLP). Описанный механизм дает серьезное основание рассматривать использование антагонистов PAR-2 в качестве нового потенциального терапевтического подхода в лечении АД [69].

Еще одним механизмом регуляции функций эпидермального барьера, являются *рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPARs)* – активируемые лигандом факторы транскрипции, которые модулируют экспрессию множества различных генов, вовлеченных в регуляцию метаболизма липидов, глюкозы, аминокислот и энергетического гомеостаза, представленные тремя различными изоформами: PPAR- α , PPAR- β/δ , PPAR- γ [226]. Помимо этого, PPARs и родственные лиганды регулируют важные клеточные функции, включая клеточную пролиферацию и дифференцировку, а также воспалительный ответ, что определяет их важнейшую роль в обеспечении проницаемости кожного барьера, подавлении роста кератиноцитов и усилении их терминальной дифференцировки,

регуляции кожного воспаления [274]. Лиганды *PPARs* снижают Т-хелперный ответ за счет ингибирования продукции ИЛ-2 Т-клеточными клонами [296]. Активаторы *PPARs* и печеночных ретиноидных X-рецепторов оказывают мощные и, в основном, положительные эффекты на эпидермальную структуру и функцию в нормальной и патологически измененной коже, включая регуляцию филаггрина, противовоспалительную активность и изменение эпидермальной гиперплазии и дифференцировки. При АтД активируемые пероксисомным пролифератором рецепторы подавляют различные воспалительные медиаторы в коже и регулируют гомеостаз эпидермального барьера путем стимуляции эпидермальной дифференцировки и продукции липидов [138]. В очагах АтД обнаруживается более низкая экспрессия *PPARs*, что дает основания предполагать наличие связи между снижением активности *PPAR-α* и нарушением целостности эпидермального барьера и формированием аллергического воспаления [38].

Обеспечение адекватной защитной функции кожи невозможно без *липидов рогового слоя*, главными из которых являются *церамиды*, *жирные кислоты* и *холестерол*. Большинство их синтезируется в кератиноцитах верхних отделов шиповатого и зернистого слоев [193]. У пациентов с АтД выявляется селективное снижение содержания *церамидов* в коже, в частности *церамида 1*. Показано, что дефицит *церамидов* в эпидермисе приводит к развитию *псориазоподобных бляшек* в модели у мышей, нокаутированных по *серин-палмитоилтрансферазе* [236]. *Нейтральная рН* кожи у больных АтД подавляет активность *энзимов*, обеспечивающих процессинг *липидов*, приводя к *дефекту липидного барьера*. Другим механизмом, участвующим в патогенезе АтД, является *повышенная кислотная церамидазная активность*, способствующая снижению содержания *церамидов* [103]. Более того, *нарушенный метаболизм церамидов* при АтД является причиной снижения уровня *сфингозина*, продуцируемого в *роговом слое*. Поскольку *сфингозин* обладает *высокой антимикробной активностью* в отношении *S. aureus*,

подавление его образования у пациентов с АтД является одной из причин их высокой подверженности колонизации *S. aureus* [364].

Необходимо отметить, что кожа человека относится к органам, колонизированным большим разнообразием микроорганизмов, многие из которых являются не только безвредными, но и необходимыми для жизнедеятельности хозяина. В настоящее время значительно расширились представления о составе и функциях кожной микробиоты, а также о роли некоторых условно-патогенных и патогенных микроорганизмов в развитии дерматологических заболеваний [78]. Колонизация здоровой кожи может быть очень вариабельной и зависит от различных факторов, включающих топографическую локализацию, эндогенные особенности организма хозяина и экзогенные воздействия [128]. Современные исследования микробиома человека в норме и при патологии подчеркивают особое значение популяции стафилококков в поддержании экосистемы кожи и роль *Staphylococcus aureus* в этиологии и патогенезе АтД [29]. Во многих исследованиях показана возможность положительного влияния на микробиоту кожи путем использования различных средств ухода (эмоленгов) как у здоровых людей [295], так и у пациентов с АтД [63, 117].

Кстати, именно инфицирование и колонизация кожи пациентов с АтД *S. aureus*, а также некоторыми другими микробными патогенами, являются одной из важнейших проблем лечения этого заболевания, поскольку стафилококковые суперантигены известны своей способностью индуцировать синтез IgE, а также вызывать и поддерживать воспаление при АтД [240]. При этом описано снижение локальной бактерицидной активности кожи у лиц с АтД и экземой [254]. *Антимикробные пептиды (AMPs)* являются важнейшими молекулами, вовлеченными в процесс реализации врожденной иммунной защиты кожи против бактерий, вирусов, грибов, паразитов и опухолевых клеток. В нормальной коже синтез антимикробных пептидов осуществляется преимущественно кератиноцитами зернистого слоя [39]. В дополнение к своей антимикробной активности *AMPs* в коже обладают

различными функциями, включая модуляцию воспалительного ответа и способность улучшать заживление ран [36, 190]. Более того, в недавних исследованиях на мышинных моделях была показана достоверная ассоциация между активностью *AMPs* и функцией кожной проницаемости [161], а человеческий β -дефензин-2 даже может быть использован в качестве маркера тяжести заболевания и барьерных свойств кожи при АтД [39].

Интересно, что в коже пациентов с АтД продуцируется меньшее количество антимикробных пептидов не только по сравнению со здоровыми людьми, но и по сравнению с пациентами, страдающими псориазом, хотя оба заболевания сопровождаются воспалением и снижением барьерных свойств кожи [254]. Предполагается, что этот дефект при АтД вызывается супрессией *AMPs* и повышенным уровнем Th-2 цитокинов, ИЛ-4 и ИЛ-13, что, в свою очередь, приводит к нарушению антимикробной барьерной функции и повышенной чувствительностью к *S. aureus* и другим микробным суперинфекциям [246].

Одним из важнейших достижений иммунологии последних десятилетий стало обнаружение того, что активация иммунного ответа может происходить при распознавании поврежденных клеток [223]. Обеспечивающие этот процесс специфические молекулярные частицы получили название «алармины» или *DAMPs* (*damage-associated molecular patterns - ассоциированные с повреждением молекулярные частицы*) [361]. Эозинофильный нейротоксин, один из главных белков гранул эозинофилов, может выступать в роли алармина и при активации дендритных клеток, и усилении Th-2 иммунного ответа [360]. ИЛ-33, член семейства ИЛ-1, экспрессируется на поверхности ядер эндотелиальных и эпителиальных клеток и выделяется во внеклеточное пространство только при повреждении клетки, но не в процессе апоптоза [211]. Этот новый цитокин, как показано в исследованиях, активирует различные типы клеток, включая мастоциты, резидуальные тканевые клетки и врожденные лимфоидные клетки 2 типа

(ILC2), вероятно, играя важнейшую роль в развитии аллергического воспаления [235].

Немаловажное значение в поддержании воспалительного процесса в коже при АтД имеет и *механическое повреждение кожного барьера*. Зуд, являясь одной из важнейших проблем взрослых и детей с АтД, часто сопровождается расчесыванием и последующим повреждением кожи, что индуцирует Th2-направленный иммунный ответ в регионарных лимфатических узлах, в частности, за счет индукции экспрессии кожного тимического стромального лимфопоэтина (TSLP) [259]. Именно ему в настоящее время отводится важнейшая роль в формировании аллергической сенсibilизации и реализации аллергического марша [298]. Кроме того, повреждение кожи может вызывать разрушение эпителиальных и эндотелиальных клеток и способствовать выбросу из них аларминов – ассоциированных с повреждением молекулярных частиц, что было описано выше.

Как видим, в течение последнего десятилетия произошел серьезный пересмотр концепции формирования АтД, связанный с переключением фокуса внимания от исключительной роли системных нарушений иммунного ответа (врожденного и адаптивного) к значению локальных иммунных и барьерных дисфункций, обуславливающих развитие того или иного фенотипа заболевания. Описанные при АтД специфические сигнальные пути включают продукцию ИЛ-4 и ИЛ-13, которая поддерживает образование IgE, активацию Th17 и Th22 клеток, а также продукцию (секрецию) цитокинов [323]. В свою очередь, дисфункция кожного барьера, включающая как мутацию гена FLG, так и структурные изменения рогового слоя, приводит к повышению трансэпидермальной потери влаги, что в совокупности с действием триггерных факторов способствует развитию и поддержанию воспалительного процесса в коже при АтД [157]. Таким образом, эволюция понимания АтД как комплексного заболевания, сочетающего в своем патогенезе нарушение регуляции иммунного ответа, дисфункцию кожного барьера, генетические

факторы, внешние триггеры и микробные воздействия [20, 214], является серьезной основой для разработки и внедрения в клиническую практику новых таргетных терапевтических стратегий с более высокой эффективностью и безопасностью.

1.3 Роль дисфункции кожного барьера при atopическом дерматите в формировании специфической сенсибилизации и реализации atopического марша.

Значительный прогресс в изучении патогенеза АтД дал возможность оценить роль нарушения эпидермального барьера не только в развитии и поддержании воспалительного процесса в коже, но и в формировании аллергической сенсибилизации и респираторной аллергии. Среди многочисленных теорий, объясняющих механизм реализации atopического марша, наибольший интерес вызывает идея трансэпидермальной (чрескожной) сенсибилизации, формирующейся у детей с АтД на фоне дисфункции эпидермального барьера.

Кожа представляет собой самый большой орган человеческого тела, главной функцией которого является обеспечение барьера между организмом и внешней средой. Сложная морфологическая, биохимическая и иммунологическая организация этого органа обеспечивает различные виды кожного барьера (физический, биохимический, иммунный), адекватное функционирование которых препятствует излишней потере жидкости (трансэпидермальной потере влаги - TEWL), а также защищает нас от проникновения вредных веществ (микробных агентов, токсинов, химических антигенов, аллергенов) из внешней среды в организм [65]. Наследственные и приобретенные изменения структурных белков и липидов рогового слоя, выявляемые при различных хронических заболеваниях кожи, могут приводить к значительному нарушению барьерной функции кожи, в результате чего страдает защита всего организма от различных неблагоприятных внешних воздействий. Однако у детей с АтД изменение проницаемости кожного барьера может приводить к поистине драматическим последствиям и являться

не только причиной поддержания местного воспалительного процесса и резистентности к проводимой терапии, но и одним из основных механизмов формирования чрескожной сенсibilизации ребенка с последующей реализацией у него аллергического марша [174].

В течение длительного времени не вызвала сомнений идея о том, что кожа является эффективным барьером на пути проникновения извне различных антигенов и препятствует развитию патологического иммунного ответа, в том числе, сенсibilизации к поверхностно воздействующим аллергенам [193]. Предполагалось, что белки с высоким молекулярным весом не абсорбируются через кожу. Однако в последующем выяснилось, что такие высокомолекулярные протеины могут захватываться дендритными клетками, что приводит к реализации иммунного ответа, в том числе патологического [94]. Так, анализ результатов проспективного когортного исследования почти полутора тысяч дошкольников в Великобритании в 2003 году обнаружил ассоциацию между наличием у детей аллергии на арахис и использованием в раннем возрасте средств ухода за кожей, содержащих арахисовое масло [180]. Недавно в Японии у почти 2000 взрослых с впервые выявленной аллергией на пшеницу было установлено, что они сенсibilизировались путем использования мыла для лица, содержащего гидролизованный пшеничный протеин [162], что подтверждает роль чрескожной экспозиции в развитии пищевой аллергии.

В то же время, было доказано, что кожа может являться толерогенным органом. Так, в мышинных моделях показано, что большинство Т-лимфоцитов, мигрирующих из кожи в процессе иммунного ответа, активируют регуляторные Т-клетки с высокой экспрессией Foxp3, важнейшего Т-клеточного гена, обладающего регуляторными способностями [335]. Возможность формирования толерантности в ответ на чрескожное введение аллергена продемонстрирована и в нескольких исследованиях, применявших методы эпикутанного введения антигена как у пациентов с пыльцевой и пищевой аллергией, так и на моделях животных [202, 229].

Таким образом, к настоящему моменту представлено большое количество свидетельств участия кожи в развитии иммунных реакций на воздействующие на нее антигены, и в течение долгого времени оставалось неясным, в каких случаях формируется толерантность, а в каких – сенсibilизация. Недавние тщательно проведенные исследования на животных доказали, что решающим фактором для безопасности и эффективности эпикутанной иммунотерапии является интактная (неповрежденная) кожа [231]. Проспективные когортные исследования подтвердили, что экзема является достоверным фактором риска для сенсibilизации к куриному яйцу [354] и арахису [178]. Сенсibilизация к латексу также четко ассоциирована с наличием экземы рук [189]. Эти клинические и экспериментальные наблюдения доказывают, что контакт антигена с экзематозной кожей является реальным фактором риска для развития сенсibilизации к нему.

К настоящему времени накопилось достаточное количество данных, объясняющих механизмы формирования сенсibilизации и обратного явления - оральной толерантности, а также необходимые для их формирования факторы и условия [54, 244]. В 2008 году группа Du Toit продемонстрировала, что еврейские дети в Великобритании имели почти в 10 раз более высокую распространенность аллергии на арахис по сравнению с еврейскими детьми в Израиле, которые, в отличие от британских, уже на первом году жизни получают в пищу арахис в большом количестве [99]. Эти наблюдения ясно продемонстрировали, что индукция оральной толерантности при раннем контакте с антигеном через пищеварительный тракт может предотвращать последующее развитие пищевой аллергии. Напротив, исключение высокоаллергенных продуктов из материнского рациона во время беременности и лактации не приводит к снижению риска развития у детей аллергических заболеваний [126, 180].

Накопившиеся данные послужили основанием для появления и широкого распространения в научной среде гипотезы «двойной аллергенной

экспозиции», предположившей, что энтеральное поступление пищевых антигенов в организм приводит к формированию пищевой толерантности, а их накожная экспозиция при АтД – к пищевой сенсibilизации [188]. В настоящее время имеется достаточное количество подтверждений данной гипотезы, в том числе и доказанная ассоциация дефекта гена филагтрина с аллергиями на арахис и развитием респираторных аллергических заболеваний, несмотря на отсутствие экспрессии филагтрина в кишечной стенке и бронхиальном эпителии [70]. Поскольку филаггтрин экспрессируется только в коже, но не в кишечной стенке или бронхах, именно нарушение барьерной функции кожи приводит к усилению чрескожного проникновения антигена и формированию аллергической сенсibilизации.

Многочисленные проспективные когортные исследования выявляют четкую ассоциацию между наличием АтД в раннем детстве и развитием симптомов респираторной аллергии в старшем возрасте [132, 150], что и послужило одним из оснований для возникновения концепции аллергического марша. При этом в проспективном анализе детей с различными типами дерматозов на первом месяце жизни (экзема, себорейный дерматит, интертриго и пеленочный дерматит) было показано, что дети с младенческой экземой достоверно раньше реализовали АтД и имели более высокую частоту развития состояний, сопровождающихся свистящим дыханием, по сравнению с другими группами [222]. Следовательно, формирование аллергической сенсibilизации при АтД связано не только с простой барьерной дисфункцией, которая наблюдается при многих других дерматозах, но и с вовлечением в процесс активации Th-2 иммунного ответа комплекса описанных ранее факторов: повреждение кожного барьера (расчесы, протеазные антигены, увеличение рН кожи), выброс аларминов – молекулярных частиц, ассоциированных с повреждением (гистамин, ИЛ-33, эозинофильный нейротоксин), наличие микробно-ассоциированных адьювантов (стафилококковый суперантиген), фенотип антиген-презентирующей клетки и др. Многие исследователи предполагают, что

именно такая «экзематозная» сенсibilизация и приводит к развитию аллергического марша [221].

Роль выраженности кожного аллергического воспаления при АтД в формировании сенсibilизации подтверждают многочисленные исследования, выявившие достоверную взаимосвязь между наличием АтД и его тяжестью с пищевой сенсibilизацией, в частности, с сенсibilизацией к яйцу, коровьему молоку и арахису [115], а также с сенсibilизацией к различным ингаляционным аллергенам в младенчестве и старшем возрасте [22, 62]. Кроме того, показано, что ранний дебют АтД, так же как и нарушение проницаемости кожного барьера (повышение TEWL) четко ассоциировано с риском пищевой сенсibilизации в возрасте 3 месяцев, в то время как носительство мутации гена филаггрина (FLG) не было независимым фактором риска [62, 115].

Результаты большого европейского проспективного когортного исследования (MACS - Melbourne Atopy Cohort Study) показали, что часть младенцев первого года жизни может иметь бессимптомную сенсibilизацию, более того, положительные прик-тесты на пищевые аллергены ассоциированы с последующим развитием АтД. Напротив, у части детей с клиническими проявлениями АтД сенсibilизация на первом году жизни не выявляется. Тем не менее, исследователи подтвердили, что наличие экземы в раннем возрасте достоверно увеличивает риск последующей сенсibilизации [210].

Таким образом, несмотря на то, что экзема и АтД часто ассоциируются с аллергической сенсibilизацией, до сих пор остается неясным, является ли сенсibilизация причиной АтД или ее следствием, поскольку имеются свидетельства двух противоположных путей их взаимосвязи.

Тем не менее, последние исследования предоставляют нам все больше доказательств того, что формирующийся при АтД дефект эпидермального барьера может индуцировать последующую сенсibilизацию и реализацию респираторной аллергии. Полученные знания поднимают вопрос о возможных интервенциях с целью предотвращения прогрессирования процесса от АтД к

последующей сенсibilизации и разработке новых эффективных стратегий профилактики атопического марша.

1.4 Роль базисной терапии в современных подходах к ведению пациентов с атопическим дерматитом.

Произошедший в течение последних десятилетий значительный прогресс в понимании патофизиологии АтД обусловил серьезный пересмотр взглядов на ведение пациентов, связанный с пониманием роли дисфункции кожного барьера в формировании и поддержании хронического воспалительного процесса в коже [20, 174], а также поиск новых терапевтических стратегий и доказательств их эффективности [303].

Современные подходы к лечению АтД закреплены в большинстве национальных и международных согласительных документов и клинических рекомендаций [2, 34, 357] и основаны на тщательном анализе многолетней практики ведения таких пациентов врачами различных специальностей (дерматологов, аллергологов-иммунологов, педиатров), а также результатов клинических исследований, дающих возможность оценить эффективность и целесообразность различных терапевтических вмешательств с позиций доказательной медицины. Учитывая сложный патогенез заболевания, лечение пациентов всегда является комплексным и включает в себя как элиминационные мероприятия (диетотерапию и исключение воздействия различных триггерных факторов), так и использование медикаментозных средств (топических и системных) и систематический уход за кожей [71, 102].

Несмотря на то, что бытовавшие в течение многих лет в практике лечения АтД жесткие элиминационные диеты и ограничительные мероприятия в последние годы подверглись серьезному пересмотру [203], **исключение воздействия физических и психологических триггеров** и советы по коррекции образа жизни остаются основой ведения пациентов [72, 120, 318]. Важно отметить, что на смену общим неспецифическим «гипоаллергенным» диетам в современную практику пришло лечебное

питание, построенное по индивидуальному плану в зависимости от возраста пациента, конкретных клинических проявлений заболевания, спектра причинно-значимых аллергенов и функционального состояния пищеварительного тракта. Обязательным условием элиминации является адекватная замена исключаемых продуктов для обеспечения физиологических потребностей пациента в энергии, а также макро- и микронутриентах [16, 24, 101].

Главным направлением лечебных мероприятий при АтД во все возрастные периоды является **наружная терапия**, основу которой составляют топические противовоспалительные препараты, содержащие глюкокортикостероиды или ингибиторы кальциневрина [87, 261, 340]. Местное лечение проводят поэтапно, по принципу «ступенчатой терапии», начиная с препаратов с более высокой биологической активностью в период обострения с последующим переходом на препараты с более низкой активностью при стихании воспалительного процесса. При этом выбор конкретных средств осуществляется дифференцированно, с учетом возраста пациента, распространенности и локализации кожного процесса, периода и степени тяжести заболевания [28, 33, 196]. Кроме того, в комплекс наружных средств, используемых в лечении АтД, особенно в период обострения заболевания, в подавляющем большинстве случаев включаются препараты с противомикробной (чаще всего, антибактериальной и противогрибковой) активностью, что связано с необходимостью подавления колонизации пораженной кожи *S. aureus* и другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [292, 317].

В случаях тяжелого течения АтД, а также при недостаточной эффективности наружной терапии пациентам показано **проведение системного лечения**, план которого строится индивидуально и может включать применение энтеросорбентов, антигистаминных препаратов, анксиолитиков, системных антибиотиков, глюкокортикостероидов и иммуносупрессантов [277, 310]. При этом современная позиция специалистов

в данной области знаний заключается в тщательном анализе каждой конкретной ситуации в случае принятия решения о необходимости назначения системной терапии пациенту с АтД. Пошаговый алгоритм действий в этом случае включает обсуждение альтернативного или сопутствующего диагноза, исключение тиггерных факторов, оптимизацию наружной терапии и базового ухода за кожей, обучение пациента (родителей), лечение сопутствующей инфекции, изучение влияния заболевания на качество жизни, обсуждение возможности назначения системных иммуносупрессоров или проведения фототерапии [309].

Углубление знаний о механизмах патофизиологии АтД привело к появлению новых концепций его лечения и созданию ряда **новых лекарственных препаратов**, эффективность которых в настоящее время активно изучается в ходе множества клинических исследований. Так, подтверждение ключевой роли провоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-13), фосфодиэстеразы, активируемых пероксисомными пролифераторами рецепторов (PPAR) в патогенезе АтД стало отправной точкой для изучения возможности использования некоторых биологических агентов (Dupilumab) [107, 300, 305], ингибитора фосфодиэстеразы [265], антагонистов PPAR- γ [131] в лечении среднетяжелых и тяжелых форм АтД. Кроме того, в очагах поражения при АтД было продемонстрировано снижение активации Toll-подобных рецепторов (TLR-2), необходимой для усиления функции плотных контактов в кератиноцитах [184], что дает основания обсуждать возможность использования активаторов TLR-2 в качестве потенциальной терапевтической стратегии у таких пациентов. В качестве перспективных направлений в лечении АтД рассматриваются также методы, направленные на восстановление нормальной микробиоты кожи у пациентов с АтД и коррекцию их кишечной микрофлоры [155, 156, 358].

Еще одним методом лечения аллергических заболеваний, в том числе АтД, активно изучаемым в настоящее время, является **аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ)**. И хотя наиболее эффективным этот

метод считается при наличии клинических проявлений респираторной аллергии, накоплено достаточное количество доказательств эффективности АСИТ экстрактами аэроаллергенов (в частности, *D. pteronissinus*) как у пациентов с сочетанными проявлениями АтД и бронхиальной астмы, так и у части больных с изолированным АтД и доказанной аэросенсибилизацией [81, 279, 363].

Поскольку дисфункция кожного барьера в настоящее время рассматривается в качестве ключевого механизма патогенеза этого хронического заболевания, одним из важнейших направлений его лечения стало обязательное **использование пациентами специальных средств ухода за кожей**, что определяется всеми современными международными и отечественными согласительными документами как *базисная терапия АтД* [2, 25, 98]. Главной целью такого базового ухода является увлажнение кожи и восстановление основных функций эпидермального барьера, в том числе снижение трансэпидермальной потери влаги, а также чрескожной пенетрации аллергенов и инфекционных агентов [174], что достигается путем использования топических смягчающих и увлажняющих средств.

Интересно, что в настоящее время не существует официального консенсуса в отношении определения увлажняющих и смягчающих средств ухода за кожей [123], так же как нет доказательств преимуществ использования конкретных их классов при определенных фенотипах АтД [204]. Термин «увлажнители» (“moisturizers”) впервые был предложен в конце прошлого века американскими маркетологами, хотя желание нанести на сухую кожу смягчающие маслянистые вещества можно считать столь же старым, как само человечество [208]. В зависимости от механизма действия все увлажняющие и смягчающие косметические средства можно разделить на 4 основных класса: эмоленты, хумектанты, окклюзивные вещества и восстановители белка [297].

Тем не менее, при обсуждении вопросов, связанных с базисной терапией АтД, все средства ухода за кожей часто объединяют термином «**эмоленты**».

Это, действительно, один из самых необходимых для пациентов с АтД классов косметических средств, включающий компоненты (чаще всего, липиды и масла), подобные натуральным липидам рогового слоя и себума, способные придавать коже мягкость и эластичность [275]. Холестерин, церамиды или псевдоцерамиды, длинноцепочечные насыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая, олеиновая и др.) восстанавливают эпидермальный барьер, встраиваясь в естественную архитектуру липидного матрикса кожи [206]. Так, было показано, что использование крема на основе псевдоцерамидов у пациентов с АтД, хотя и не влияло на тяжесть течения заболевания, однако значительно улучшало влажность кожи, а также снижало потребность пациентов в применении топических кортикостероидов [149]. Сквален, являясь одним из важных липидов, продуцируемых клетками кожи человека, и компонентом кожного сала, также широко используется в составе эмоленгов, обладая дополнительной способностью защищать поверхность кожи от перекисного окисления липидов в результате воздействия ультрафиолетового и других источников ионизирующего излучения [297].

Хумектанты (собственно увлажняющие средства) – гигроскопические соединения, способные привлекать молекулы воды в эпидермис как из дермы, так и из окружающей среды при соответствующих условиях. Многие хумектанты обладают одновременно и качествами эмоленгов [206]. Так, натуральный увлажняющий фактор, состоящий из смеси низкомолекулярных гигроскопических соединений (молочная кислота, пирролидон карбоновой кислоты, аминокислоты) является важнейшим игроком на арене поддержания высокой влажности кожи [208]. Наиболее часто используемыми ингредиентами из этой группы являются глицерин, мочевины, пропиленгликоль. Однако, в связи с возможностью раздражающего действия средства, содержащие мочевины и пропиленгликоль, не рекомендуются для применения у детей раннего возраста [281]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании был показан положительный эффект увлажняющего средства на основе глицерина на состояние кожи у пациентов с

АтД, сопровождавшийся значительным повышением влажности рогового слоя [68].

Окклюзивные компоненты, среди которых наиболее часто используются вазелин, ланолин, минеральное масло и силиконы, представляют собой вещества, физически блокирующие трансэпидермальную потерю влаги за счет создания на поверхности кожи гидрофобного барьера. Показано, что вазелин обладает наиболее мощным влагосберегающим эффектом, в минимальной концентрации 5% снижая показатель TEWL более чем на 98% [212]. Тем не менее, применение средств этой группы может быть несколько ограничено в связи с наличием запаха, ощущения жирности кожи после их использования и потенциальной аллергенности.

Современные средства ухода за кожей пациентов с АтД содержат, как правило, комплекс ингредиентов, обладающих различными механизмами действия, что значительно повышает их эффективность. Кроме того, в последние годы появляется все больше продуктов ухода, содержащих в своем составе **дополнительные компоненты**. К ним относятся различные растительные субстанции (алоэ, аллантоин, бисаболол, экстракт овса, ячменя, масло Ши и др.), витамины (Д-пантенол, ниацинамид, альфа-токоферол и пр.), соли магния и цинка, биологически активные липиды, факторы роста, антиоксиданты, а также лизаты бактерий и пребиотики [297, 344]. Помимо дополнительного смягчающего, увлажняющего и антиоксидантного действия, такие биологически активные ингредиенты способны оказывать **противовоспалительный, противозудный и антимикробный эффект** [362]. Так, в клинических исследованиях подтверждена более высокая эффективность у пациентов с АтД средств ухода за кожей, содержащих масло Ши, по сравнению с обычным эмоментом на основе церамидов [148], а также значительное улучшение кожной гидратации у пациентов при использовании увлажняющих средств с аргановым маслом [333].

Результаты других исследований продемонстрировали, что включение пре- и пробиотиков в состав эмоментов может приводить к повышению

влажности кожи, увеличению продукции кожного сала и снижению TEWL [238], а также оказывать положительное действие на состав кожной микрофлоры [217, 295]. Наконец, доказано, что некоторые дополнительные компоненты средств ухода (флавоноиды, агонисты PPARs, биоактивная субстанция I-modulia, вырабатываемых микроорганизмами *Aquafilius dolomiae*) способны подавлять продукцию провоспалительных цитокинов и оказывать значительный клинический эффект в отношении не только признаков воспаления и сухости кожи, но и интенсивности зуда [205, 227, 278].

Подводя итог оценке роли современных средств ухода за кожей в программах лечения пациентов с АтД, можно выделить их **основные эффекты**, к которым относятся следующие:

- Увлажняющее и смягчающее действие – гидратация, обеспечивающая повышение содержания влаги в роговом слое, и восстановление липидного матрикса кожи [208, 344].
- Противовоспалительное действие: некоторые ингредиенты современных увлажняющих средств подавляют выработку провоспалительных цитокинов путем блокирования активности циклооксигеназы, оказывая таким образом успокаивающее действие на воспаленную кожу [96, 278].
- Противозудное действие: многие из эмоленов способны подавлять зуд за счет торможения продукции цитокинов. Кроме того, использование увлажняющих средств на водной основе сопровождается испарением воды с поверхности кожи, что приводит к развитию охлаждающего эффекта [89, 278].
- Антимикробное действие: подавляют активность микроорганизмов на поверхности кожи, что имеет большое значение в поддержании контроля за бактериальной и грибковой контаминацией у пациентов с АтД [57, 138, 217].
- Репаративное действие: гиалуроновая кислота и некоторые другие компоненты могут оказывать положительный эффект на процесс заживления ран, расчесов и трещин кожи [227, 275].

В совокупности, все перечисленные эффекты приводят к улучшению клинического течения АтД - уменьшению частоты обострений и их выраженности [43, 204, 219], снижению потребности в ТКС [129, 149, 326], положительно влияют на микробиоту кожи больных, что способствует снижению риска вторичного инфицирования [57, 147, 213], а также улучшают качество жизни пациентов и их семей [204, 230].

Как видим, необходимость использования средств ухода за кожей у взрослых и детей с АтД не вызывает сомнений, однако пациентам зачастую непросто сделать конкретный выбор. В первую очередь, это связано с тем, что до настоящего времени масштабные сравнительные исследования эффективности различных классов и типов топических увлажняющих и смягчающих средств в мире не проводились [123, 147]. Поэтому существующие согласительные документы и клинические рекомендации по лечению АтД предлагают осуществлять такой выбор пациенту совместно с лечащим врачом индивидуально, в зависимости от формы и тяжести заболевания, его стадии (обострение или ремиссия), сезонных и климатических условий, специфического статуса больного и даже его финансовых возможностей [25, 127, 357]. Немаловажную роль в этом выборе играют форма выпуска средства ухода за кожей, а также соблюдение определенных правил использования, что обеспечивает оптимальную клиническую эффективность применяемого продукта [77, 159, 212, 288].

Кроме того, продемонстрировано значительное улучшение течения АтД и удовлетворенности пациентов результатами его лечения после проведения образовательных мероприятий, организованных с участием специально подготовленного персонала [82, 291]. Наконец, в некоторых исследованиях была подтверждена и экономическая эффективность рационального ухода за кожей [219, 248]. Следовательно, обучение больных и поддержание хорошего комплайенса с пациентом (или родителями больного ребенка) являются основой достижения контроля над таким распространенным хроническим

заболеванием кожи, как АтД, и должны стать приоритетным направлением в программах его лечения.

Несмотря на то, что клиническая эффективность эмолентов подтверждена многочисленными клиническими исследованиями, в том числе с позиций доказательной медицины, в опубликованном совсем недавно Кохрейновском систематическом обзоре, включившем результаты более 70 исследований [343], остается еще множество нерешенных вопросов по поводу ведения пациентов с АтД [197]. В их число входит и возможность использования средств ухода за кожей в качестве монотерапии у пациентов с этим хроническим заболеванием, длительность их применения, а также критерии для начала и/или прекращения лечения топическими лекарственными препаратами.

1.5 Первичная профилактика атопического дерматита: смена парадигмы.

В свете современных тенденций эпидемиологии аллергических заболеваний (высокая распространенность и ее неуклонный рост, ранний дебют, тяжесть клинических проявлений, негативное влияние на качество жизни пациентов и их семей, серьезное экономическое бремя), а также отсутствия методов их радикального лечения наиболее рациональным ключом к решению проблемы становится поиск эффективной стратегии профилактики аллергии, в частности, АтД.

В течение долгого времени наиболее логичной тактикой для предотвращения развития аллергических заболеваний казалась попытка устранить контакт с возможными аллергенами. Однако, несмотря на десятилетия наблюдений, сопровождавшихся рекомендациями по ограничению введения высокоаллергенных продуктов в рацион беременных и кормящих матерей, грудных детей из групп высокого риска по развитию аллергических заболеваний, их распространенность не только не снижается, но продолжает неуклонно нарастать. Анализ результатов нескольких

масштабных когортных исследований, проведенных в Европе в течение последних 15 лет (GINI – the German Infant Nutritional Intervention study, LISA - Influences of Lifestyle related Factors on the Immune System and the Development of Allergies in Childhood, KOALA - KOALA Birth Cohort Study in the Netherlands), подтвердил отсутствие каких-либо убедительных доказательств эффективности отсроченного введения высокоаллергенных продуктов в рацион детей раннего возраста и уменьшения контакта с бытовыми и эпидермальными аллергенами для профилактики как пищевой сенсibilизации и АТД, так и респираторной аллергии [76, 108, 312, 367]. Более того, накапливаются свидетельства того, что такие элиминационные подходы могут ненароком вносить вклад в увеличение распространенности аллергических заболеваний в популяции [46, 329]. Отсутствие однозначных результатов когортных исследований и многочисленных интервенций привело к серьезным сомнениям в реальной возможности первичной профилактики аллергии как у детей с генетической предрасположенностью, так и в целом в популяции [49, 66, 270]. При этом существующие официальные рекомендации по профилактике аллергии до сих пор остаются лишь на позициях исключения воздействия триггеров, активного и пассивного курения, поддержки грудного вскармливания и использования гидролизovaných смесей при невозможности продолжения грудного вскармливания [234]. Тем не менее, в последнее время накапливается все больше сведений, которые дают серьезные основания для пересмотра данной точки зрения. Связаны они не только с переоценкой возможностей диетических вмешательств, но и с определением ведущей роли дефекта эпидермального барьера в формировании чрескожной сенсibilизации и в развитии хронического аллергического воспаления в коже.

В целом, все направления профилактических вмешательств, имеющие сегодня серьезные доказательства своей эффективности, можно разделить на 3 большие группы:

- Диетические вмешательства.

- Использование бактериальных продуктов (восстановление микробного баланса).
- Использование специальных средств ухода за кожей.

Кроме того, особый интерес представляют исследования возможности современной иммунотерапии (специфической с использованием аллергенов или неспецифической с использованием стимуляторов Th1 или Treg лимфоцитов) для первичной профилактики аллергических заболеваний [342]. Однако к настоящему времени не было опубликовано результатов таких исследований, проведенных в человеческой популяции.

Диетические вмешательства

Несмотря на многочисленные научные дискуссии о сложных взаимосвязях между АтД, пищевой сенсibilизацией и пищевой аллергией, один из последних систематических обзоров подтвердил наличие очевидных доказательств серьезной связи между этими состояниями [339]. Хроническое течение и тяжелые формы АтД связаны, прежде всего, с пищевой аллергией, в то же время АтД может предшествовать развитию пищевой сенсibilизации и пищевой аллергии в силу причинно-следственной связи. Именно поэтому питание ребенка, особенно вскармливание в раннем возрасте, является важнейшим фактором, влияющим на риск реализации у него пищевой аллергии и АтД [55].

Грудное молоко, безусловно, является оптимальным продуктом питания для новорожденного и ребенка раннего возраста. С точки зрения профилактики аллергии грудное вскармливание снижает антигенную нагрузку на организм ребенка, но при этом обеспечивает контакт со следовыми количествами пищевых аллергенов, обеспечивающий возможность формирования пищевой толерантности. Этому способствуют и доказанные в экспериментах на животных толерогенные свойства грудного молока [346], опосредованные содержанием в нем факторов роста (TGF- β) и компонентов с иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами

(иммуноглобулины, лактоферрин, лизоцим, цитокины, пролактин, нуклеотиды, олигосахариды, гормоны, антиоксиданты и материнские иммунокомпетентные клетки). Кроме того, грудное вскармливание способствует улучшению созревания слизистой оболочки кишечника новорожденного и нормализации кишечной микрофлоры, что также имеет значение для адекватного формирования иммунного ответа и снижения риска развития иммунопатологических реакций [158]. В то же время, результаты множества исследований, проводимых с целью выявления взаимосвязи продолжительности грудного вскармливания и риском развития аллергических заболеваний, остаются противоречивыми, что связано как с трудностями организации рандомизированных контролируемых исследований по грудному вскармливанию, так и с проблемами интерпретации конечных результатов. Тем не менее, по мнению большинства экспертов в области детского питания, гастроэнтерологии и аллергологии, сохранение грудного вскармливания до 6-месячного возраста является желательным с точки зрения его положительного влияния как на здоровье матери, так и на здоровье малыша [40].

Несмотря на преимущества грудного вскармливания, сохранение его не всегда возможно, поэтому исследования развития аллергических заболеваний у детей, вскармливаемых различными формулами, имеют важнейшее значение для разработки практических рекомендаций. После того, как появились убедительные данные о том, что смеси на основе интактного белка коровьего молока практически удваивают относительный риск развития АтД у детей с семейной предрасположенностью к атопии по сравнению с грудным вскармливанием [121], встал вопрос о возможности использования для первичной профилактики аллергии гидролизованных формул. Многие исследования, действительно, показали, что гидролизаты могут снижать риск развития АтД и респираторной аллергии у детей из группы риска [256, 347]. Однако, оказалось, что профилактический эффект различных гидролизованных смесей может отличаться в зависимости от источника белка

(сывороточные или казеиновые формулы), а также от технологии и степени гидролиза. Следовательно, клиническая эффективность и безопасность каждой гидролизованной формулы должна быть установлена в отдельном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) [126]. В частности, мета-анализ РКИ возможности использования смеси на основе частичного сывороточного гидролизата для профилактики аллергии подтвердил, что данный продукт по сравнению со стандартной формулой достоверно снижает риск АтД у детей из группы риска [325]. Результаты недавно опубликованного 15-летнего наблюдения за детьми, получавшими различные варианты вскармливания на первом году жизни (исследование GINI), показали, что у детей, вскармливаемых детскими формулами на основе частично гидролизованного сывороточного белка и высокогидролизованного казеинового белка, достоверно снижена частота развития не только АтД, но и респираторной аллергии по сравнению с детьми, вскармливаемыми стандартной формулой [348]. При этом детская смесь на основе высокогидролизованного сывороточного белка не подтвердила своей профилактической эффективности.

Метаанализ результатов, проведенных к настоящему моменту исследований, показывает также отсутствие убедительных доказательств возможности использования для профилактики пищевой аллергии и АтД аминокислотных, соевых формул, а также детских смесей на основе молока других млекопитающих [139].

Все больший интерес с точки зрения профилактики пищевой аллергии и АтД вызывает вопрос о сроках введения прикормов, особенно т.н. высокоаллергенных продуктов, в рацион ребенка раннего возраста. Поскольку в крупных когортных исследованиях были представлены некоторые доказательства того, что раннее начало введения прикормов (до 3 – 4 месяцев жизни) может повышать риск развития аллергических заболеваний [366], в большинстве международных и национальных рекомендаций по вскармливанию детей первого года жизни рекомендовалось отсроченное

введение прикормов вообще, особенно молочных продуктов, злаков, яиц, рыбы. Однако, в настоящее время большинство экспертов рекомендуют вводить твердую пищу детям в возрасте 4 – 6 месяцев без каких-либо особенных отсрочек для высокоаллергенных продуктов [41]. Снятие этих ограничений связано с нарастающим количеством данных, свидетельствующих как об отсутствии профилактического эффекта отсроченного введения прикормов [276], так и о более высоком риске развития АтД и пищевой аллергии при позднем введении в рацион ребенка молока, яиц, злаков, арахиса [99, 172].

Более того, результаты одного из самых масштабных РКИ, изучавших возможности формирования пищевой толерантности у детей из группы высокого риска (исследование LEAP - The Learning Early About Peanut Allergy), показали, что раннее введение в рацион детей с АтД и/или сенсibilизацией к яичному белку арахиса значительно снижает риск развития у них аллергии на арахис [100]. Так, к 5-летнему возрасту аллергия на арахис была подтверждена лишь у 3,2% детей из основной группы (получавших содержащие арахис продукты с 4 до 11 месяцев) по сравнению с 17,2% детей из группы контроля (избегавших употребления содержащих арахис продуктов до 12 месяцев). Выводы, полученные в результате проведенного исследования, уже легли в основу новых рекомендаций Американской Академии Аллергии, Астмы и Иммунологии (AAAAI) по профилактике аллергических заболеваний у детей из группы высокого риска [111], хотя дизайн исследования не позволяет экстраполировать его результаты на общую популяцию. В этой связи еще более насущной является потребность в проведении дополнительных хорошо спланированных исследований раннего введения в рацион здоровых детей высокоаллергенных пищевых продуктов для разработки более четких и ясных клинических рекомендаций по профилактике аллергических заболеваний, в частности АтД.

Рацион современного человека претерпел значительные изменения в течение последних десятилетий, и многие из изменений в содержании

специфических диетических компонентов, таких как ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, фолаты, антиоксиданты, растворимые пищевые волокна, витамин Д, связывают с глобальным ростом аллергических заболеваний в обществе [353]. Имеются свидетельства того, что соблюдение беременной определенных традиционных диет (например, характерных для средиземноморских стран) защищает потомство от развития аллергии и может иметь значение для профилактики сенсibilизации и астмы [249]. Становится понятным, что диетические изменения являются важнейшим механизмом, вовлеченным в процесс эпигенетической модификации, поддерживающим рост числа многих современных заболеваний, включая алергопатологию. Экспериментальные модели демонстрируют, что материнская диета оказывает эпигенетический эффект на развитие иммунных функций ребенка, способных определять аллергический фенотип [146]. Таким образом, диетические вмешательства являются одним из наиболее перспективных направлений для разрабатываемых профилактических стратегий.

Значительное количество пищевых нутриентов уже имеют доказанные эффекты на иммунные функции [353]. Наиболее хорошо изучены в этом контексте полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Низкое содержание n-3 ПНЖК – ключевая характеристика современных «западных» диет, более богатых обладающими провоспалительными свойствами n-6 ПНЖК. После появления первых данных о более частом развитии случаев свистящего дыхания и астмы у детей с низким содержанием в диете рыбьего жира [143] возник интерес к возможности его использования в качестве превентивной стратегии для восстановления баланса n-3/n-6 ПНЖК. Однако постнатальные интервенционные исследования по применению рыбьего жира для снижения риска аллергических заболеваний вскоре потерпели неудачу [44]. Несмотря на это, сохраняется огромный интерес к защитной роли n-3 ПНЖК у беременных с точки зрения последующего развития аллергических заболеваний у потомства, поскольку результаты множества проведенных исследований являются неоднозначными [218, 253].

Все большее внимание специалистов привлекает роль витамина Д для возможной профилактики аллергии в связи с недавними исследованиями в Австралии и США, выявившими ассоциацию между снижением солнечной экспозиции в северных областях и частотой анафилаксии у детей [299]. Одним из возможных механизмов такой взаимосвязи считают повышение восприимчивости ребенка на фоне недостатка витамина Д в критические периоды развития к колонизации неблагоприятной кишечной микрофлорой и гастроинтестинальным инфекциям, приводящим к нарушению проницаемости кишечного барьера и излишней экспозиции иммунной системы к пищевым антигенам [345].

Интерес к диетическим вмешательствам поддерживается доказательствами, полученными в экспериментах на животных и *in vitro* моделях, демонстрирующих иммунные эффекты, которые могут поддерживать аллергический фенотип (например, фолаты) [146] или, напротив, оказывать защитный эффект (как антиоксиданты или витамин Д) [307, 327]. Безусловно, все эти обнадеживающие результаты требуют дальнейших уточнений и подтверждений в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях, поскольку уже сейчас понятно, что эффект даже от одинаковых профилактических вмешательств может различаться между индивидуумами и популяциями в зависимости от фенотипических, генотипических и средовых различий [4].

Использование бактериальных продуктов (восстановление микробного баланса)

Одним из ведущих направлений в поисках эффективного способа первичной профилактики аллергии вообще и АтД в частности является определение роли кишечной микрофлоры как важнейшего стимула для нормального развития иммунной системы в раннем возрасте и одного из необходимых факторов для формирования пищевой толерантности. В многочисленных исследованиях продемонстрирован огромный вклад

кишечной микробиоты в раннее развитие системного и локального иммунного ответа и его программирование [314].

Механизмы влияния пробиотиков на иммунную систему к настоящему времени достаточно хорошо изучены: они способны оказывать влияние на врожденный и адаптивный иммунитет на уровне эпителия, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток. Микробы пробиотических штаммов, с одной стороны, распознаются дендритными клетками, регулирующими адаптивный иммунный ответ [258], с другой стороны, вызывают активацию поверхностных эпителиальных Toll-like рецепторов (TLR), запускающих каскад врожденного иммунитета [273]. Потенциальные эффекты пробиотической иммуномодуляции связывают преимущественно с усилением продукции IgA и ИЛ-10, подавлением образования фактора некроза опухоли (TNF)- α , активации и циркуляции растворимых CD4, а также с активацией TLR4 [272].

С точки зрения формирования аллергической сенсибилизации и развития аллергических заболеваний широко обсуждается роль различных пробиотических штаммов в подавлении Th-2 пути дифференцировки Т-лимфоцитов. Так, в моделях на животных и некоторых клинических исследованиях показана возможность супрессивного действия пробиотиков на продукцию ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [161], а также усиление продукции ИЛ-10 и фактора роста опухоли (TGF)- β за счет активации регуляторных клеток (Tregs) [106]. Открытие новых парадигм в развитии аллергических заболеваний дало возможность внести коррективы и в точку зрения на механизм действия пробиотиков: доказана их способность подавлять аллергическое воспаление, индуцированное Th-17 лимфоцитами [160]. Пробиотики подавляют продукцию интерферона гамма, ИЛ-4 и активность Th-17 в популяции CD4(+) Т-клеток селезенки, а также усиливают экспрессию ИЛ-10 и TGF- β в мезентериальных лимфатических узлах [186]. Более того, исследования на модели АтД у мышей продемонстрировали подавление Th-17 ответа на фоне использования пробиотиков [175].

Результаты многих исследований показывают, что важнейшую роль в механизме воздействия пробиотиков на Т-клеточную дифференцировку при аллергических заболеваниях играют дендритные клетки. Предполагается, что пробиотики не только способны ингибировать дифференцировку наивных Т-клеток в Th-2 лимфоциты, но и подавлять дифференцировку зрелых ДК *in vitro* [351]. Именно со способностью усиливать дифференцировку Т-лимфоцитов в сторону регуляторных клеток (Т-reg) и выработку ими ИЛ-10 и TGF β связывают толерогенную активность некоторых пробиотических штаммов в отношении как пищевых антигенов, так и собственной кишечной микробиоты [280].

Поскольку различные пробиотические штаммы по-разному воспринимаются иммунной системой, каскад ответных иммунологических реакций, а, следовательно, и их клиническая эффективность могут отличаться в значительной степени. Так, в большинстве проведенных к настоящему времени исследований способность оказывать стимулирующее влияние на дендритные клетки и формирование оральной толерантности доказана лишь в отношении некоторых штаммов лактобактерий (*L. rhamnosus GG*, *L. reuteri*, *L. casei*) и бифидобактерий (*B. lactis BB12*, *B. longum*) [153, 311].

Кажется очевидным, что связанное с дисбалансом кишечной микробиоты нарушение иммунной регуляции и усиление проницаемости кишечной стенки должно приводить, в первую очередь, к срыву оральной толерантности и формированию пищевой аллергии. Действительно, имеются экспериментальные доказательства специфической связи бактерий-комменсалов с развитием пищевой аллергии [48, 284]. Однако в исследованиях в человеческой популяции прямых доказательств взаимосвязи между пищевой аллергией и кишечной микрофлорой пока недостаточно. В то же время, накоплено большое количество доказательств взаимосвязи кишечного микробиоценоза с другими atopическими заболеваниями. Так, совсем недавно выявлены не только изменения состава гастроинтестинальной микробиоты у пациентов с АтД (в частности, увеличение количества

Faecalibacterium prausnitzii), но и снижение у них фекального содержания противовоспалительных бактериальных метаболитов – бутирата и пропионата [315]. Более того, тяжесть течения АтД обратно коррелирует с микробным разнообразием в кишечнике и количеством бутират-продуцирующих бактерий *Coprococcus aetactus* (включая некоторые виды *Clostridia*) [251].

В связи с наличием большого количества серьезных научных предпосылок возможность практического использования пробиотиков у беременных, кормящих матерей и/или младенцев для профилактики аллергических заболеваний у детей интенсивно исследовалась в течение последних двух деkad в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях. Самое большое количество работ в этой области посвящено изучению эффективности использования пробиотиков для профилактики АтД. Несмотря на большое количество обнадеживающих результатов, полученных в первой декаде XXI века [37, 168, 192], опубликованный в 2007 году Кохрейновский обзор не считал убедительными представленные многочисленными авторами доказательства эффективности включения пробиотиков в рацион младенцев для профилактики АтД [257]. Однако результаты последующих работ оказались более убедительными. Так, в масштабном Корейском популяционном исследовании было доказано, что пренатальное и постнатальное использование пробиотической смеси оказалось эффективным для предотвращения экземы у детей первого года жизни из группы риска по развитию аллергии [176]. Многие другие исследования также подтвердили эффективность пробиотиков для профилактики АтД, преимущественно в тех случаях, когда исследуемый продукт начинали давать матерям во время беременности и продолжали вводить младенцам после рождения [109, 163]. При этом превентивный эффект пробиотиков оказался значительно выше у детей с отягощенным аллергологическим семейным анамнезом и детей, родившихся путем кесарева сечения [177, 183].

Тем не менее, отсутствие однозначных результатов многочисленных исследований вызывает настороженность со стороны научного сообщества. Позиция Американской Академии Педиатрии относительно возможной роли пробиотиков в профилактике аллергических болезней осторожна и призывает к сбору дополнительных доказательств прежде, чем давать строгие рекомендации к их рутинному использованию [332]. Специально созданная в 2014 году рабочая группа ЕААСI заявила, что до сих пор нет убедительных доказательств для поддержки идеи использования пробиотиков с целью профилактики пищевой аллергии и анафилаксии [234].

В настоящее время стало очевидным, что противоречия в получаемых результатах могут быть связаны с методологическими различиями в отношении дизайна проводимых исследований, выбора пробиотических штаммов, дозы, времени и продолжительности их использования, а также оценки клинических исходов [73]. Очевидно, разобраться в этих противоречиях может помочь лишь применение современных методов доказательной медицины – проведение систематического анализа результатов множества разрозненных клинических исследований. Один из наиболее серьезных систематических обзоров в рассматриваемой области, включивший данные исследований с участием более 5000 детей, был опубликован в конце 2015 года [365]. Его основной целью было выяснение эффекта применения пробиотиков на первом году жизни для профилактики аллергии, с особым фокусом на специфических штаммах и микробиологическом качестве доступных исследований. Протокол анализа был разработан совместно с рабочей группой по пробиотикам Итальянского общества неонатологов, в соответствии общепринятыми международными рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и мета-анализов) [228]. Были проанализированы детали всех рандомизированных контролируемых исследований, проведенных до 2014 года, включающие популяцию, характеристику вмешательства, штаммовый состав пробиотика,

использование плацебо и клинические исходы. Качество исследований было оценено независимо с использованием специальных методов поиска риска ошибок, рекомендованных Cochrane collaboration. Ассоциация между пробиотиками и аллергическими заболеваниями выявлялась с помощью мета-анализа, проведенного специалистами рабочей группы с использованием методов, также рекомендованных Cochrane collaboration (<http://tech.cochrane.org/revman/download>). Для каждого исхода (экзема/атопический дерматит, астма/свистящие хрипы, риноконъюнктивит) проводился отдельный мета-анализ. В результате оказалось, что дети, получавшие пробиотики перинатально, достоверно реже реализовали экзему/АтД по сравнению с контрольной группой (28.22% по сравнению с 35.67%, соответственно). Относительный риск был значительно ниже у детей, получавших пробиотики (ОР 0.78 [95% ДИ 0.69–0.89], $p = 0.0003$). Число ЧБНЛ (количество детей, нуждавшихся в лечении пробиотиками для предотвращения 1 случая экземы) оказалось равным 13. Субметаанализ подтвердил достоверный эффект смесей пробиотических культур в профилактике экземы (ОР 0.54 [95% ДИ 0.43–0.68], $p < 0.00001$), при этом не было выявлено достоверной разницы в исследованиях, использовавших только *Lactobacilli* (ОР 0.90 [95% ДИ 0.77–1.05], $p = 0.18$), или только *Bifidobacteria* (ОР 0.89 [95% ДИ 0.73–1.08], $p = 0.23$).

Еще одним перспективным направлением в этой области является использование пребиотиков (неперевариваемые олигосахариды) для стимуляции селективного роста и активации благоприятной кишечной микрофлоры. Некоторые исследования у детей из группы риска показали снижение общей частоты аллергических исходов, таких как АтД, бронхообструктивный синдром («свистящее дыхание») и аллергическая крапивница, при применении олигосахаридов в сравнении с плацебо [47]. Результаты других исследований демонстрируют профилактический эффект олигосахаридов в отношении АтД и у детей из группы низкого риска по атопии [130], что придает еще большую привлекательность идее

использования пребиотиков в качестве дополнительного компонента детских смесей, применяемых с целью профилактики аллергии. Наконец, появилось значительное количество исследований возможности совместного использования про- и пребиотиков для профилактики АтД, однако результаты мета-анализа профилактической эффективности таких синбиотических комплексов на данный момент остаются противоречивыми [75].

Тем не менее, в 2015 году Всемирная Аллергологическая Организация опубликовала позиционный документ, подтверждающий положительный эффект от применения пробиотиков, преимущественно для профилактики АтД, а также предложила рекомендации по профилактическому назначению пробиотиков беременным женщинам с высоким риском рождения ребенка с аллергией; женщинам, вскармливающим грудью ребенка из группы риска; новорожденным из группы риска по развитию аллергии [110].

Таким образом, накопленные к настоящему времени обширные данные о взаимосвязи кишечной микробиоты и аллергии являются серьезным основанием предполагать, что модификация микрофлоры кишечника с использованием про- и/или пребиотиков может стать одним из наиболее перспективных направлений первичной профилактики аллергических заболеваний, в первую очередь, АтД. Однако требуется проведение новых экспериментальных и клинических исследований в этой области с целью разработки наиболее эффективных методик и технологий.

Использование специальных средств ухода за кожей

В связи с углублением знаний о роли нарушения защитных функций кожи в патогенезе АтД и последующем развитии атопического марша место средств ухода за кожей, способных восстанавливать эпидермальный барьер, в стратегиях ведения пациентов с АтД было серьезно пересмотрено [207]. На фоне подтверждения феномена формирования чрескожной сенсibilизации стало очевидным, что длительное регулярное применение эмоленов больными в качестве базового ухода фактически является основной мерой вторичной профилактики заболевания, способствующей снижению частоты и

тяжести обострений, риску развития инфекционных осложнений и, вероятно, возможности формирования аллергической сенсibilизации и реализации симптомов респираторной аллергии [118]. Более того, результаты недавних исследований создали серьезные предпосылки для появления новой концепции первичной профилактики АтД и пищевой аллергии, что еще до недавнего времени не представлялось реальным [281].

Идея предлагаемой стратегии заключается в использовании специальных средств ухода за кожей младенцев с самого раннего возраста, до появления симптомов АтД, с целью повышения функциональных свойств эпидермального барьера [188]. При этом, если в необходимости использования эмоленгов в качестве базового ухода за кожей пациентов с АтД сегодня никто не сомневается, то их профилактическая эффективность пока только начала изучаться. Так, с 2010 года было проведено несколько пилотных исследований, продемонстрировавших, что раннее начало применения эмоленгов в виде кремов или масляных ванн у здоровых малышей приводит к значительному улучшению состояния их кожи, повышению ее увлажненности и с большой долей вероятности уменьшает частоту развития у них АтД [185, 276, 308]. Причем подобный исход был отмечен у детей как из группы риска по развитию аллергических заболеваний, так и безотягощенного семейного анамнеза. Такие обнадеживающие результаты, безусловно, послужили основанием для организации более серьезных проектов в данной области, и к настоящему времени уже опубликованы первые итоги двух подобных исследований.

В частности, в мультицентровом международном рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в США и Великобритании, изучалась эффективность эмоленгов, применяемых с первых месяцев жизни, для профилактики развития АтД у 124 новорожденных из группы риска [307]. Родители малышей основной группы были тщательно проинструктированы по использованию специальных увлажняющих средств (ежедневно, на всю поверхность тела), которое начиналось в течение первых 3 недель жизни

ребенка и продолжалось до 6 месяцев. В группе контроля средства ухода за кожей не использовались. В качестве исхода определялась совокупная частота развития АТД в 6 месяцев. Нужно отметить, что лишь 42% подходящих семей согласились на рандомизацию в исследование. При ежедневном использовании эмоленга был выявлен статистически значимый протективный эффект: частота развития АД снижалась на 50% (ОР 0.50; 95% ДИ 0.28-0.9; $p = 0,017$), при этом не было выявлено разницы между группами в частоте развития негативных явлений, связанных с использованием эмоленгов. К сожалению, поскольку исследование являлось пилотным в данной области, его дизайн не предполагал более продолжительного наблюдения за пациентами, а также изучения у них частоты формирования сенсibilизации.

В аналогичном исследовании в Японии изучали эффективность ежедневного использования специальных средств ухода за кожей в виде эмульсии у детей из группы высокого риска по развитию АТД [152]. 116 новорожденных с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом наблюдались до 32 недель. Помимо общего клинического обследования, им проводилось изучение состояния эпидермального барьера (TEWL, влажность рогового слоя и pH кожи), а также исследование аллергической сенсibilизации. Дебют АТД (экзематозные проявления, сохраняющиеся более 4 недель) или экземы (продолжительностью более 2 недель) подтверждался дерматологом, первичным исходом считали совокупную частоту АТД и экземы в 32 недели жизни. В качестве вторичных исходов рассматривали аллергическую сенсibilизацию, определяемую на основе сывороточного уровня специфических IgE к белку куриного яйца. В результате наблюдения оказалось, что у детей, получавших эмоленты, риск развития АТД снижался на 32% по сравнению с контрольной группой ($p = 0,012$). Кроме того, была показана более высокая частота реализации АТД и сенсibilизации к овомукоиду у детей с исходно повышенными показателями TEWL ($p < 0.05$). Интересно, что достоверное снижение частоты развития АТД на фоне использования эмоленгов подтвердилось только у детей с исходно высокой

трансэпидермальной потерей влаги [151], что дает возможность рассматривать этот показатель в качестве не только предиктора реализации АтД, но и возможного предиктора эффективности профилактического применения увлажняющих средств. В то же время, не было выявлено статистически значимой разницы в формировании пищевой сенсibilизации у детей разных групп, хотя частота сенсibilизации у детей, реализовавших АД/экзему, была достоверно выше.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные дают серьезные основания полагать, что регулярное использование специальных средств ухода за кожей здоровых малышей с самого раннего возраста представляет собой эффективное и безопасное направление на пути решения проблемы первичной профилактики АтД, что уже находит свое отражение и в рекомендациях профессиональных сообществ [60]. Тем не менее, первые обнадеживающие результаты изучения эффективности применения эмоленов с целью первичной профилактики АтД, безусловно, требуют организации и проведения более масштабных исследований для подтверждения данной теории и внедрения более конкретных практических рекомендаций в нашу реальную клиническую практику. В случае подтверждения новой концепции более масштабными исследованиями использование эмоленов могло бы стать простым и недорогим методом профилактики АтД и снизить не только распространенность этого хронического заболевания, но и глобальный груз аллергии в мире.

Учитывая неоднозначность современных официальных рекомендаций по профилактике АтД, хочется надеяться, что большое количество проводимых в настоящее время хорошо спланированных контролируемых исследований даст возможность в ближайшее время предоставить более четкие и понятные рекомендации по применению про- и пребиотиков, специфических пищевых нутриентов, возможно, более раннему включению продуктов из группы высокоаллергенных в рацион ребенка для индукции пищевой толерантности, а также использованию специальных средств ухода

за кожей у младенцев. Перспективным является также возможное использование комбинированного подхода к таким вмешательствам [281]. Несмотря на сохраняющиеся неопределенности, профилактика остается наилучшей долговременной стратегией для снижения растущего бремени аллергических заболеваний вообще и АтД в частности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ

2.1. Дизайн исследования и характеристика обследованных групп

Работа проводилась в Самарском государственном медицинском университете с 2013 по 2019 годы на базе Клиник СамГМУ (главный врач – профессор А.Г. Сонис), и медицинских организаций Самарской области: ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» (главный врач – д.м.н. А.С. Бенян), ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница № 1 им. Н.Н. Ивановой (главный врач – к.м.н. О.О. Галахова), ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 3 (главный врач – А.Б. Максимов), а также других городских поликлиник г. Самары. Часть исследования проведена на базе кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Общий дизайн исследования был разработан в соответствии со сформулированной целью и состоял из 3 этапов (рис. 2.1).

После изучения и анализа современных литературных источников на I этапе работы была изучена эпидемиология АтД в г. Самаре (n=7193), на II этапе – оценена возможность использования средств базового ухода за кожей в качестве монотерапии у детей с легким и среднетяжелым течением АтД (n=74). Наконец, III этап исследования был посвящен изучению вопросов профилактики АтД (n=80).



Рисунок 2.1. Схема общего дизайна исследования.

I этап работы представлял собой сложное клинико-эпидемиологическое исследование, включавшее несколько составляющих:

А - анализ динамики официальной статистики по распространенности и заболеваемости АтД в г. Самаре и Самарской области с 2008 по 2018 гг. на основании данных годовой отчетной формы 12 федерального статистического наблюдения и данных форм статистической отчетности, предоставленных ГБУЗ «Самарский областной медицинский информационно-аналитический центр», осуществляющим контроль за медицинской отчетностью в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Самарской области № 1260 от 29.06.2009 г. «О порядке представления сведений для формирования Единого областного банка данных оказанных медицинских услуг населению Самарской области».

В - изучение истинной распространенности АтД у жителей г. Самары и его клинико-эпидемиологической характеристики проведено одномоментное обсервационное эпидемиологическое исследование, в которое были включены 7500 респондентов различных возрастных групп (1-3 года, 7-8 лет, 13-14 лет, 18 – 65 лет). Расчет необходимого объема выборки выполнялся в прикладном пакете программ «EpiInfo™» в соответствии с общепринятыми методиками медицинской статистики [35].

С учетом средней численности населения г. Самары в 2014 – 2017 гг. 1 170 000 человек и численностью детского населения 200 000 человек (по официальным данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Самарской области), при ожидаемой частоте встречаемости признака (наличие АтД) у взрослых 1-3%, у детей – 5 – 30%, минимальный объем выборки планируемого исследования составил 663 человека во взрослой популяции и 661 человек в детской для достижения достоверности 99%. Тем не менее, для исключения дополнительных погрешностей при сборе и анализе первичного материала, а также для более подробного изучения эпидемиологии АтД среди различных возрастных групп предполагаемый минимальный объем выборки был увеличен нами до 2500

человек взрослого населения, 1000 детей в возрасте 13-14 лет, 1000 детей в возрасте 7-8 лет и 3000 детей раннего возраста (1–3 года).

Распространенность АТД у **взрослых** изучалась в ходе проведения профилактических медицинских осмотров людей в возрасте от 18 до 65 лет в г. Самаре в период с апреля 2017 г. по февраль 2018 г. в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 302н от 12.04.2011 г. В ходе осмотров выявлялись клинические признаки АТД и осуществлялась верификация диагноза (на основании федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению АТД, подготовленным совместно Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов и Российским обществом дерматовенерологов и косметологов, 2016 г.), определялась степень тяжести АТД, собиралась информация о длительности заболевания, сведения о проводимой терапии и диспансерном учете, наследственном анамнезе и наличии сопутствующих аллергических заболеваний.

Для объективизации оценки пациентов с выявленным АТД использовалась авторская программа для ЭВМ «Компьютерная программа для оценки степени тяжести и динамики течения атопического дерматита и хронического актинического дерматита» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2017618753 от 08.08.2017).

Изучение распространенности АТД у детей **в возрастных группах 7-8** (n=1097) и **13-14 лет** (n=1061) проводилось в виде анкетирования школьников (или их родителей в младшей возрастной группе) в соответствии с протоколами международной программы ISAAC [32] с последующим их анализом. Анкетирование осуществлялось в различных районах г. Самары в школах, выбранных по программе случайных чисел. Все дети, в анкетах которых имелись указания на наличие хронического кожного заболевания, были осмотрены квалифицированными специалистами, верифицировавшими диагноз и определявшими степень тяжести заболевания.

Изучение эпидемиологии АтД у детей раннего возраста осуществлялось в период с марта 2014 по ноябрь 2016 г.г. на основании скринингового анкетирования родителей 2812 детей в возрасте от 1 до 4 лет, проживающих в различных районах г. Самары. Анкетирование проводилось в детских поликлиниках во время плановых визитов к педиатру с использованием стандартизированных опросников ISAAC [355], дополненных и модифицированных с учетом особенностей клинической картины АтД у детей раннего возраста. Кроме того, опросники включали вопросы, касающиеся наследственного анамнеза, особенностей клинической картины и течения АтД у детей раннего возраста, характера их вскармливания, а также наличия других аллергических заболеваний. Все дети, в анкетах которых имелись указания на наличие характерных для АтД клинических проявлений, были обследованы аллергологом-иммунологом и дерматологом для верификации диагноза, определения степени тяжести заболевания и выявления клинических симптомов пищевой и респираторной аллергии.

Верификация диагноза осуществлялась на основании федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению АтД (Союз педиатров России, 2013 г.). Обследование пациентов включало как общеклинические методы (сбор анамнеза, осмотр, выявление клинических симптомов пищевой и респираторной аллергии), так и определение степени тяжести заболевания с использованием индекса SCORAD, разработанного Европейской рабочей группой и рекомендованного для использования Российской Ассоциацией Аллергологов и Клинических Иммунологов, Союзом Педиатров России и Ассоциацией Детских Аллергологов и Иммунологов России.

С - клинико-эпидемиологическая характеристика АтД у детей раннего возраста. Для изучения клинико-эпидемиологических особенностей течения АтД, спектра причинно-значимых аллергенов у детей раннего возраста и роли аллергической сенсibilизации в развитии заболевания 116 детям в возрасте от 14 до 47 месяцев с различной степенью тяжести АтД было проведено лабораторное аллергологическое обследование (определение общего и

специфических IgE в сыворотке крови с наиболее распространенными пищевыми и аэроаллергенами).

На II этапе исследования для определения роли средств ухода за кожей в лечении пациентов с АтД и оценки эффективности их использования в качестве монотерапии у пациентов с легким и среднетяжелым течением АтД на базе кафедры педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России в период с декабря 2015 г. по ноябрь 2016 г. было проведено открытое проспективное несравнительное исследование. В наблюдение были включены 74 ребенка с диагнозом АтД легкой и средней степени тяжести в период затихающего обострения (после окончания курса лечения в Самарском городском центре аллергодерматозов на базе ГБУЗ СО ДГКБ №1 им. Н.Н. Ивановой). Критериями включения в исследование являлись:

- возраст детей от 1 до 12 лет;
- анамнез заболевания не менее 3 месяцев от начала наблюдения;
- легкое и среднетяжелое течение заболевания, подтвержденное объективными критериями (индекс EASI от 2 до 21);
- распространенность кожного поражения не менее 5% площади тела;
- подписание родителями информированного согласия родителей на обработку, хранение и анализ данных, полученных в ходе наблюдения.

К критериям исключения из исследования относились следующие:

- наличие любых других кожных заболеваний, в том числе инфекционных, или клинических состояний, способных влиять на течение АтД;
- необходимость проведения системной терапии и/или лечения топическими кортикостероидами и ингибиторами кальциневрина;
- наличие подтвержденной ВИЧ-инфекции, тревожных и депрессивных состояний, хронических заболеваний вне периода их ремиссии;
- невозможность соблюдения комплаенса и требований протокола наблюдения.

Помимо общеклинического обследования (осмотр, определение роста, веса, температуры и артериального давления), сбора анамнеза, заполнения информационной карты и подписания информированного согласия, на скрининговом визите (Dскр) всем участникам проводилась комплексная оценка объективных и субъективных критериев течения АтД (индексы IGA, EASI и VAS), а также состояния кожного покрова наблюдаемых (определение влажности рогового слоя и ТЭПВ). После проведенного первичного обследования в ходе скринингового визита со всеми участниками была проведена беседа по питанию, соблюдению комплайенса и даны рекомендации по уходу за кожей – использование эмоленга 2 раза в день (крем для ежедневного ухода), который был выдан в необходимом количестве. Кроме того, протокол наблюдения исключал возможность использования участниками топических кортикостероидов, топических ингибиторов кальциневрина, а также системных кортикостероидов, иммуносупрессантов и антибиотиков.

Собственно исследование началось с базового визита (D0), на который пациенты были приглашены через 2 недели после скрининга и во время которого осуществлялся дополнительный анализ критериев включения/исключения из исследования, что дало возможность обеспечить относительно равный исходный уровень участников с точки зрения состояния кожи и получаемой ими терапии. С этого момента всем пациентам дополнительно рекомендовался крем для ухода за кожей, обладающий дополнительным противовоспалительным и противозудным действием (специальный крем), дважды в день на вовлеченные в патологический процесс участки кожи через 30 минут после крема для ежедневного ухода. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 1 месяца после начала использования специального крема с визитами через 7 (D7), 14 (D14) и 28 дней (D28 – заключительный визит). В ходе каждого визита, помимо общеклинического обследования, мы оценивали соблюдение участниками условий протокола проводимого исследования, количество использованных

продуктов ухода за кожей, а также индексы IGA, EASI, VAS, показатели ТЭПВ и влажности рогового слоя. Общая схема наблюдения пациентов в ходе исследования представлена на рис. 2.2.

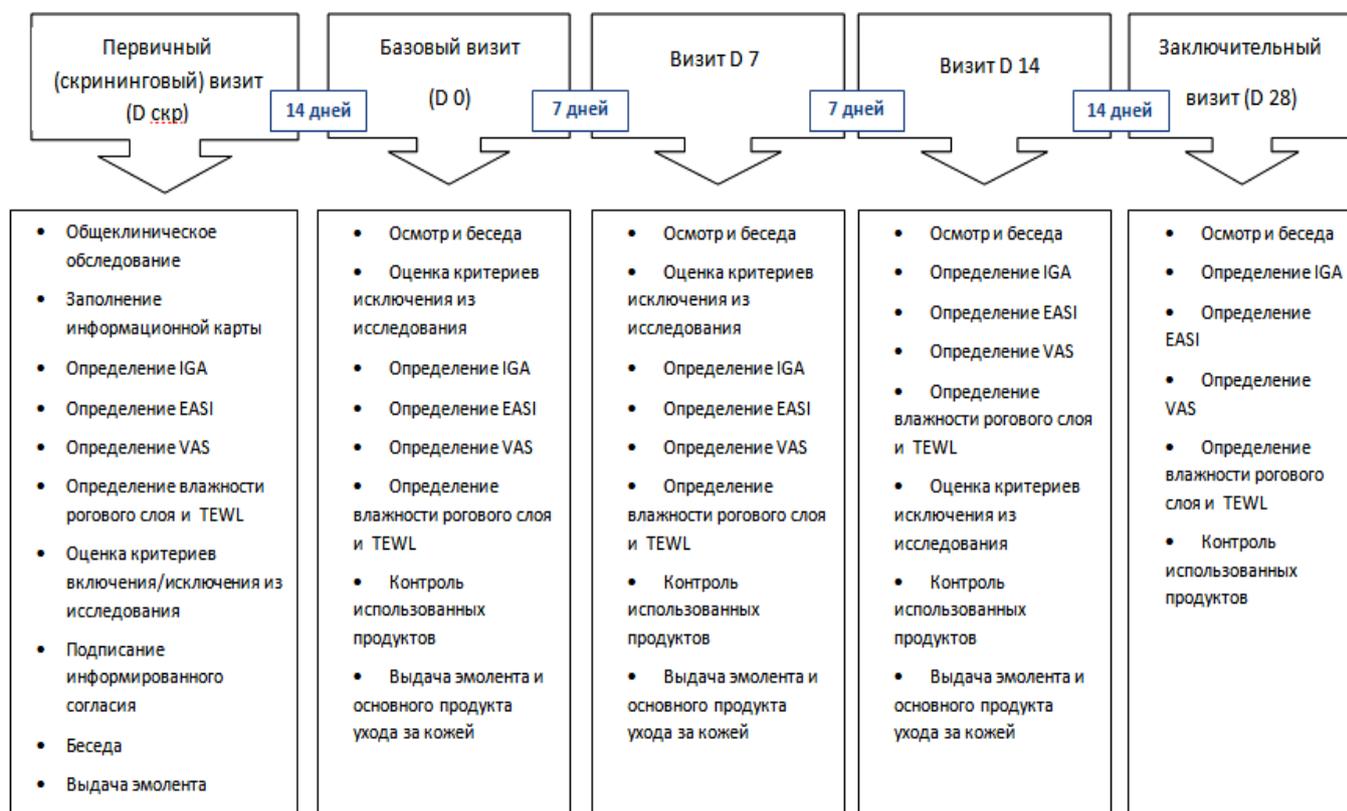


Рисунок 2.2. Схема изучения роли средств ухода за кожей.

В ходе **III этапа исследования** для изучения эффективности комбинированного подхода к первичной профилактике АД у детей раннего возраста из группы риска было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование, в которое в период с декабря 2015 года по июнь 2016 года были включены 80 здоровых новорожденных (41 девочка и 39 мальчиков) с отягощенным семейным анамнезом по наличию аллергических заболеваний.

Критерии включения в исследование:

- наличие аллергических заболеваний у родителей и/или сибсов ребенка;
- возраст от 2 до 4 недель;
- исключительно грудное вскармливание на момент включения;

- отсутствие симптомов АтД и/или пищевой аллергии;
- отсутствие клинических и лабораторных проявлений какой-либо другой патологии.

Дети не включались в исследование при наличии следующих критериев:

- недоношенность;
- докорм (в том числе, кратковременное использование детских молочных смесей в родильном доме);
- назначение пробиотиков;
- применение лекарственных препаратов у ребенка или кормящей матери;
- применение специальных средств ухода за кожей младенцев (эмоленгов).

После рандомизации, проведенной методом конвертов, дети были распределены на основную ($n = 38$) и контрольную ($n = 42$) группы. Дети контрольной группы получили общепринятые рекомендации по профилактике АтД в соответствии с международными и Российскими согласительными документами, включающие советы по режиму, питанию и уходу за кожей. Дети же основной группы, помимо общепринятых рекомендаций, получали в качестве ухода за кожей эмомент 2 раза в день в течение 6 месяцев жизни, а также синбиотический комплекс, включавший лиофилизированные молочнокислые бактерии *Lactobacillus rhamnosus* GG и фруктоолигосахариды, в период с 3 до 6 месяцев ежедневно. От родителей всех детей получено информированное согласие на участие в исследовании. Наблюдение за детьми продолжалось до 12 месяцев и включало клиническое обследование малышей в 1, 3, 6 и 12 месяцев (оценка общего состояния, заполнение информационных таблиц, определение показателя ТЭПВ, выявление клинических симптомов АтД и других аллергических заболеваний, а также контроль соблюдения режима соответствия правилам исследования). Кроме того, в возрасте 1 и 6 месяцев было проведено микробиологическое исследование кожи наблюдаемых детей. В качестве показателя, отражающего выраженность мукозального воспаления в кишечнике [330], в 3 и 6 месяцев проводилось

исследование уровня фекального кальпротектина. В конце наблюдения (в возрасте 12 месяцев) проводилось заключительное клиническое обследование наблюдаемых пациентов с уточнением исхода – формирования АтД и/или другого аллергического заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия) с привлечением, при необходимости, специалистов другого профиля (пульмонолога, оториноларинголога), определением степени тяжести АтД (индекс SCORAD) и проведением аллергологического обследования в виде кожного тестирования.

2.2. Методы исследования

Для решения поставленных задач, помимо эпидемиологического подхода, в нашей работе использовались следующие методы исследования:

А. Общеклинический.

1. Сбор анамнеза.
2. Объективное обследование больных (оценка физического развития, общего состояния, измерение роста и веса, температуры тела, выявление клинических проявлений каких-либо патологических состояний и заболеваний кожи, респираторного тракта и других органов, и систем).
3. Определение тяжести течения АтД, в том числе с использованием объективных цифровых шкал SCORAD, EASI и IGA, а также субъективной оценки интенсивности кожного зуда на основании шкалы VAS.

В качестве основных объективных показателей тяжести течения АтД мы использовали индекс SCORAD, разработанный Европейской рабочей группой и рекомендованный Российской Ассоциацией Аллергологов и Клинических Иммунологов, Союзом Педиатров России и Ассоциацией Детских Аллергологов и Иммунологов России. При этом легкое течение АтД диагностировалось при значении показателя SCORAD до 20, среднетяжелое течение – при значении 20-40, тяжелое – при значении более 40.

Кроме того, мы применяли наиболее часто используемые в клинических исследованиях международные шкалы – IGA (Investigators Global Assessment) и EASI (Eczema Area Severity Index) [42, 195]. IGA представляет собой глобальную оценку исследователя в конкретный момент времени в виде 6-балльной шкалы от 0 («Абсолютно чисто») до 5 («Очень тяжелый АтД») и дает возможность быстро оценить тяжесть заболевания. Индекс EASI является комплексным показателем распространенности и тяжести течения АтД, включающим оценку различных клинических симптомов (эритема, папулы/отек, экскориации и лихенификация) на различных участках тела, рассчитываемый по специальной формуле со значением от 0 до 72.

Для достижения согласованности в оценке степени тяжести АтД у обследованных пациентов нами использовалась авторская программа для ЭВМ «Компьютерная программа для оценки степени тяжести и динамики течения атопического дерматита и хронического актинического дерматита» [359], предназначенная для объективной оценки распространенности и тяжести АтД в виде расчета стандартизованных показателей (индексы SCORAD и EASI).

В качестве субъективного критерия течения АтД мы оценивали выраженность зуда – одного из важнейших и наиболее тяжело переносимых пациентами симптомов заболевания [267]. Для этого нами использовалась визуальная аналоговая шкала VAS, значения которой могут варьировать от 0 («Нет зуда») до 10 («Самый сильный зуд»), заполняемая ребенком (старше 7 лет) или его родителями (для детей 7 лет и младше).

4. Консультации специалистов – по показаниям (пульмонолог, дерматолог, оториноларинголог).

Б. Аллергологический.

1. Сбор аллергологического анамнеза.
2. Проведение кожного аллергологического тестирования – прик-тестов с использованием стандартных отечественных наборов бытовых,

эпидермальных, пыльцевых и пищевых аллергенов производства объединения «Биомед» им. И.И. Мечникова. Прик-тесты проводили и оценивали согласно инструкциям по диагностическому использованию небактериальных аллергенов по общепринятой методике.

3. Определение аллерген-специфических IgE в сыворотке крови: хемиллюминесцентный метод (MAST CLA аллергенспецифическое исследование) с использованием реагентов и оборудования (CLA-1 люминометр) фирмы MEDLAND SYSTEMS (Нидерланды), а также метод твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов TOP-скрин и IMMUNODOT («CMG Laboratories», Швейцария) и ImmunoCAP («Pharmacia Diagnostics AB», Швеция).

В. Иммунологический.

1. Определение общего IgE методом иммуноферментного анализа: Определение уровня общего IgE проводилось иммуноферментным методом (набор реагентов фирмы «ДИАплюс», Россия) и выражались в МЕд/мл.
2. Иммуноферментный анализ для определения уровня фекального кальпротектина с использованием коммерческих тест-систем.

Г. Микробиологический.

1. Микробиологическое исследование кожи детей:

Сбор материала осуществляли с кожи передней поверхности правого предплечья и кожи правой щеки стерильным ватным одноразовым тампоном с деревянной основой. Непосредственно перед сбором тампон смачивали в стерильном физиологическом растворе. Ограничение зоны сбора материала осуществляли с использованием одноразовых трафаретов на липкой основе с рабочей площадью для сбора материала 5 см². В ходе исследования нами разработан новый способ сбора материала с поверхности кожи для микробиологического исследования у детей первого

года жизни и устройство для его осуществления (Патент на изобретение № 2638970 от 27.09.2016 г.).

Материал доставлялся для исследования в течение 2 часов после сбора в изотермических условиях, не допуская охлаждения и нагрева. В лаборатории осуществляли посев материала на плотные питательные среды: кровяной агар, универсальные хромогенные среды, агар Сабуро. Посевы осуществляли плотным «газоном» для последующего подсчета выросших колоний. Посевы на кровяном и хромогенном агаре культивировали в термостате при температуре 37°C в течение 48 часов. Посевы для выделения грибов культивировали при температуре 28°C в течение 7 суток. После культивирования проводили подсчет выросших колоний на каждой среде и рассчитывали среднее значение. Все выделенные культуры идентифицировались с использованием коммерческих тест-систем, а также с использованием метода MALDI-TOF спектрометрии.

Д. Инструментальный.

1. Определение трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ) проводилось методом теваметрии по давлению водяного пара над поверхностью кожи, влажности рогового слоя – методом корнеометрии с помощью прибора DermaLabCombo (CORTEX, Дания).

2.3. Методы статистической обработки результатов исследования

Сбор и хранение данных осуществляли в пакете Microsoft Excel. Полученный цифровой материал приведен в соответствие с международной системой единиц. При представлении результатов оценки вмешательств рассчитывали показатели, рекомендованные редакторами журналов Evidence-Based Medicine, ACP Journal Club, принятые в доказательной медицине [18].

Результаты исследования анализировались с применением современных методов параметрической и непараметрической статистики. Проверялись

гипотезы о подчинении выборки нормальному закону распределения. Проверку закона распределения выполняли с помощью критериев нормальности Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса, а также критерия Шапиро-Уилка. Переменные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, анализировались с использованием современных методов дескриптивного, корреляционного, регрессионного, дисперсионного, факторного, кластерного и дискриминантного анализов, рекомендуемых для медико-биологических исследований [8]. Поскольку для отдельных признаков были выявлены отклонения от нормальности, в работе также использовались ранговые, или непараметрические, статистические методы.

Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$); признаки, отличающиеся от нормального распределения – в виде медианы, 25%-го и 75%-го квартилей. Качественные признаки представлены в виде долей (%), абсолютного числа. При использовании коэффициента корреляции применялись следующие критерии: $|r| \leq 0,20$ — очень слабая корреляция; $0,2 < |r| < 0,5$ слабая корреляция; $0,5 < |r| < 0,7$ средняя (умеренная) корреляция; $0,7 < |r| < 0,9$ — сильная корреляция; $0,9 < |r| \leq 1,0$ — очень сильная корреляция. Для сравнения количественных признаков использовали критерии Манна-Уитни и Вилкоксона (две независимых группы), однофакторный дисперсионный анализ с межгрупповыми сравнениями по критерию Тьюки (три и более независимых групп) или его непараметрического аналог — анализ Краскела-Уоллиса, а также дисперсионный анализ повторных измерений и ранговый дисперсионный анализ повторных измерений Фридмана для связанных выборок (наблюдение в динамике лечения).

Статистические гипотезы проверялись при помощи дисперсионного анализа, t-теста, F-критерия. Применялась общепринятая терминология, которая относится к доверительным интервалам вероятности: вероятность ошибки $p \leq 0,05$ — значимая, $p \leq 0,01$ — очень значимая, $p \leq 0,001$ —

максимально значимая. При этом учитывалась проблема множественных сравнений (364). В случае многомерных сравнений применялся критерий Шеффе.

Переменные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, или закон распределения, которых не определялся, анализировались при помощи непараметрических методов статистики. Исследование взаимосвязей между количественными признаками в этом случае выполняли с помощью корреляционного анализа Пирсона или Спирмена, а также с помощью множественной линейной или нелинейной регрессии. По результатам построения регрессионных моделей приведены размерные и стандартизованные коэффициенты регрессии, их статистическая значимость, коэффициенты детерминации моделей и стандартные ошибки регрессии. Для оценки адекватности и устойчивости построенных моделей анализировали регрессионные остатки и исследовали тесноту взаимосвязей объясняющих признаков друг с другом.

При оценке эффекта вмешательств использовали статистические программы Review Manager, а в них – четырехпольные таблицы, которые позволяли вычислять взвешенные (относительно размера включенного в анализ исследования) величины относительных показателей и их доверительные интервалы.

Статистическая значимость различий для проверки гипотезы о связи двух качественных признаков в группах обследуемых рассчитывалась непараметрическими методами критерия χ^2 -квадрата с поправкой Йетса или точного критерия Фишера (если в клетках таблицы сопряженности 2x2 числа меньше 5). Составляли таблицу сопряженности, в которой приводили возможные неблагоприятные исходы, свидетельствующие о недостаточной эффективности фармакотерапии (табл. 2.1).

Таблица сопряженности исходов заболевания

Группы	Изучаемый эффект (исход), случаи недостаточной эффективности		
	Есть	Нет	Всего
Изучаемая (I)	A	B	A + B
Контрольная (II)	C	D	C + D

Затем рассчитывали рекомендованные ключевые показатели.

ЧИЛ – частота исходов в группе лечения $A / (A + B)$.

ЧИК – частота исходов в контрольной группе $C / (C + D)$.

СОР (снижение относительного риска) – относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в изучаемой группе по сравнению с контрольной группой, рассчитываемое как $(ЧИЛ-ЧИК) / ЧИК$. Значения более 50% всегда соответствуют клинически значимому эффекту, от 25 до 50% - очень часто соответствуют клинически значимому эффекту, приводится вместе с 95 % ДИ.

ДИ – диапазон колебаний истинных значений в популяции. ДИ означает, что истинное значение величины с вероятностью в 95% лежит в пределах рассчитанного интервала.

САР (снижение абсолютного риска) – абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов между группами лечения и контроля. Рассчитывалось как ЧИЛ-ЧИК.

ЧБНЛ – число больных необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного. Рассчитывали как $1 / САР$.

ОШ – отношение шансов показывает, во сколько раз вероятность неблагоприятного исхода в основной группе выше (или ниже), чем в контрольной $(A/B)/(C/D)$. Значения ОШ от 0 до 1 соответствовало снижению риска, более 1 – его увеличению. ОШ равное 1, означает отсутствие эффекта.

Для статистического анализа использовали специализированное программное обеспечение: SPSS 21 (лицензия № 20130626-3). Анализ групп пациентов в динамике лечения выполняли с помощью парного критерия *t* Стьюдента и парного критерия Вилкоксона. Для сравнения нескольких групп применяли однофакторный дисперсионный анализ. Исследование взаимосвязей производили посредством расчёта коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имели следующие обозначения: **M** - среднее, **m** - ошибка среднего, **n** - объем анализируемой подгруппы, **p** - достигнутый уровень значимости. Во всех случаях критическое значение уровня значимости (*p*) принимали равным 0,05.

Для прогнозирования развития АтД использовали одномерную и многомерную логистическую регрессию с пошаговым включением предикторов — факторов риска — по алгоритму Вальда. Оценку качества прогнозирования проводили по статистической значимости предикторов, вошедших в модель, по показателям чувствительности и специфичности, а также с помощью анализа ROC-кривых.

Как известно, ROC-кривая (англ. *receiver operating characteristic*,) — это график, оценивающий качество бинарной классификации. ROC-кривая показывает соотношение между долей истинно положительных классификаций и долей ложно положительных при варьировании точки разделения (*cut off*). Доли истинно положительных и ложно положительных классификаций среди всех пациентов, получивших в результате неудовлетворительный или удовлетворительный эффект соответственно можно иначе назвать как чувствительность и специфичность.

Для идеального классификатора ROC-кривая проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 100% или 1.0 (идеальная чувствительность), а доля ложно положительных равна нулю. Поэтому, чем ближе ROC-кривая к левому верхнему углу, тем выше предсказательная способность изучаемого классификатора (отдельного признака, или набора признаков, или модели). Наоборот, чем ближе проходит

ROC-кривая к диагонали, тем хуже классификатор. Диагональная линия соответствует "бесполезному" классификатору, т.е. полной неразличимости двух состояний. Соответственно, удобной мерой качества классификации может быть площадь под графиком, или AUC — *Area under curve*. Значение AUC при правильно построенной кривой варьирует от 0,5 при случайном угадывании до 1 при идеальной классификации.

Для оценки времени до наступления АтД в условиях отдельных факторов, влияющих на его возникновение, строили кривые Каплана-Мейера. Сравнение факторов друг с другом осуществляли с помощью лог-рангового теста.

Применённый в работе комплексный методологический подход позволил с новых позиций изучить региональные особенности эпидемиологии АтД в Самарской области, а также объективно оценить целесообразность и эффективность дифференцированных подходов к базисной терапии пациентов с АтД и предложенного способа его профилактики.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Эпидемиология атопического дерматита (АтД) в течение многих лет остается вопросом пристального изучения в связи с высокой распространенностью заболевания в популяции и его высокой медико-социальной значимостью. Тем не менее, показатели распространенности и заболеваемости АтД в г. Самаре и Самарской области в течение многих лет представлены лишь данными официальной статистики, поскольку эпидемиологических исследований в данном направлении до настоящего времени не проводилось. В связи с этим, одной из важнейших задач нашего исследования стал анализ динамики официальных показателей распространенности и заболеваемости АтД в различных возрастных группах в течение последних 10 лет (на основании изучения и анализа Федеральных форм статистической отчетности), а также проведение эпидемиологического исследования на территории Самарской области по изучению истинной распространенности АтД в различных возрастных группах в настоящее время.

3.1. Анализ динамики официальных показателей распространенности и заболеваемости атопическим дерматитом в Самарской области.

В соответствии с официальными сведениями о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих на территории Самарской области (на основании данных годовой отчетной формы 12 федерального статистического наблюдения), ежегодно на территории Самарской области впервые устанавливается от 6000 до 7000 диагнозов «Атопический дерматит» у детей от 0 до 14 лет, при этом распространенность и заболеваемость атопическим дерматитом у детей в возрасте до 14 лет в Самарской области в течение последних 5 лет остается стабильной (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1

Сведения о числе заболеваний с диагнозом «Атопический дерматит», зарегистрированных у пациентов, проживающих на территории Самарской области за период 2014 – 2018 гг.

Год	Зарегистрировано пациентов с АтД				Число детей 0-14 лет	Распространенность на 100000	Первичная заболеваемость на 100000
	Всего	Из них в возрасте 0 – 4 года	Из них в возрасте 5 – 9 лет	С впервые установленным диагнозом			
2014	7036	Нет данных	Нет данных	3974	475129	1480,9	836,4
2015	6208	Нет данных	Нет данных	3861	490198	1266,4	787,6
2016	6406	3501	1628	4196	504675	1269,3	831,4
2017	6078	3013	1740	3326	518882	1171,4	641,0
2018	6331	3146	1743	3416	523802	1208,6	652,15

В то же время, нам удалось проанализировать данные форм статистической отчетности, предоставленных ГБУЗ «Самарский областной медицинский информационно-аналитический центр», осуществляющим контроль за медицинской отчетностью в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Самарской области № 1260 от 29.06.2009 г. «О порядке представления сведений для формирования Единого областного банка данных оказанных медицинских услуг населению Самарской области».

В соответствии с нашим запросом из базы данных «Случаи оказания амбулаторно-поликлинических услуг» Единой областной базы данных услуг, оказанных населению Самарской области в период с 2008 по 2018 гг., были выбраны сведения о случаях обращений пациентов с основным заболеванием и осложнениями основного заболевания «Атопический дерматит» (коды МКБ L20.0, L20.8, L20.9). Для исполнения требований запроса был сформирован список больных АтД, в который один раз включались сведения о пациентах при выявлении случая обращения в медицинские организации Самарской области с искомым диагнозом. Общее количество пациентов и число случаев обращений в медицинские организации Самарской области за период с 2008

по 2018 гг. представлен на рисунке 3.1.1. При анализе статистических данных при относительно стабильном количестве пациентов с АтД обращает на себя внимание стойкое увеличение общего числа случаев их обращений за медицинской помощью в течение изучаемого периода.

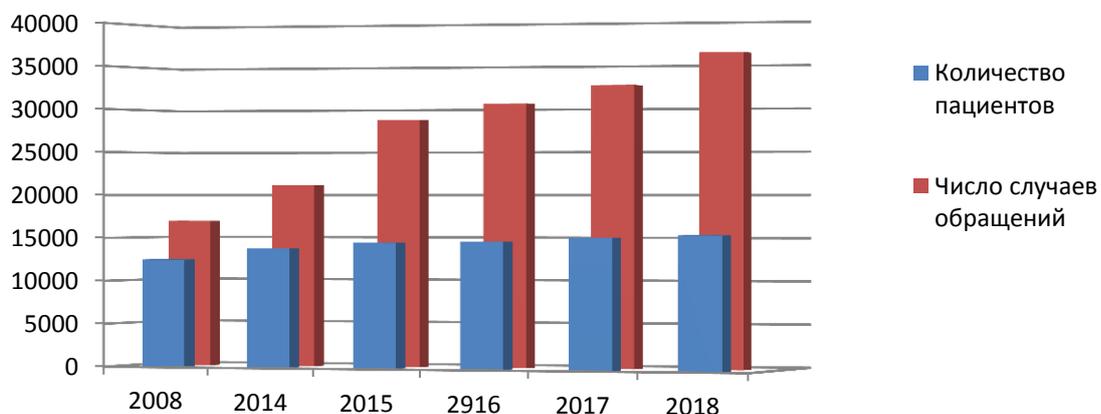


Рис. 3.1.1. Общее число пациентов с атопическим дерматитом и случаев обращений в медицинские организации Самарской области за период с 2008 г. по 2018 г.

При изучении возрастного распределения наибольшее количество пациентов во все годы изучаемого периода регистрируется у детей раннего возраста с тенденцией к нарастанию количества пациентов с АтД в младшей возрастной группе (рисунок 3.1.2).

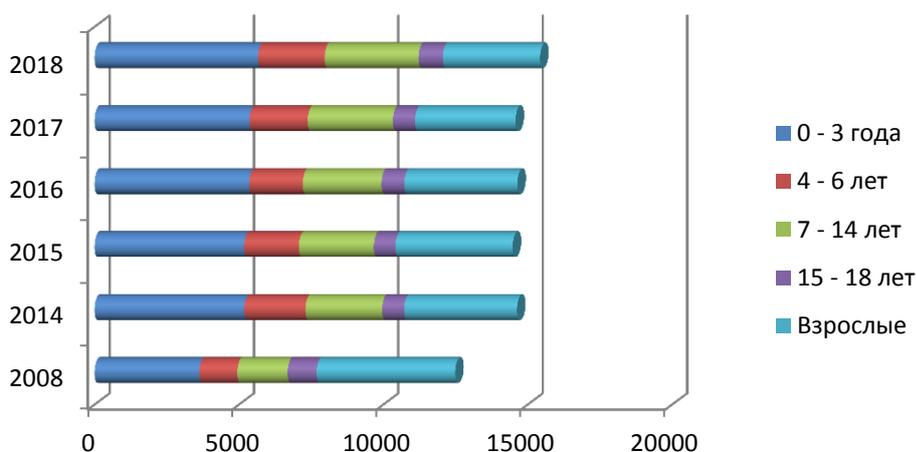


Рис. 3.1.2. Динамика общего числа пациентов с АтД за период с 2008 г. по 2018 г. в зависимости от возраста.

Что касается распределения по полу, то в общей группе пациентов с АД отмечается практически равное количество мужчин и женщин с незначительным превалированием мальчиков в детстве и, напротив, женщин во взрослом возрасте (рисунок 3.1.3).

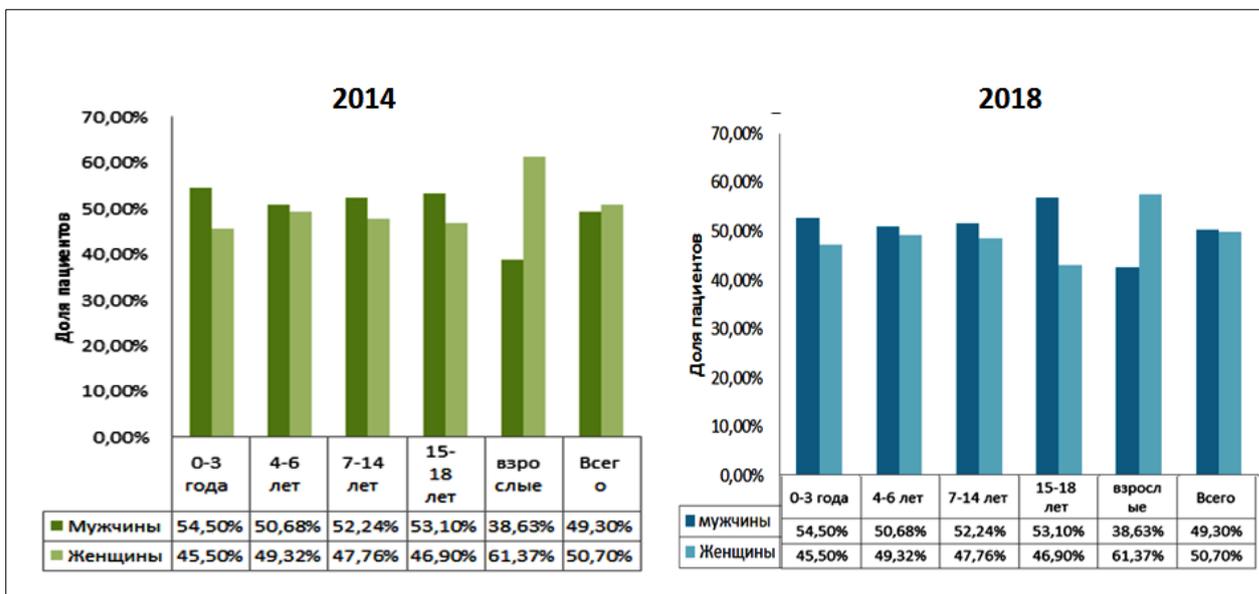


Рис. 3.1.3. Половозрастная структура атопического дерматита в Самарской области.

Общее количество обращений в медицинские организации г. Самары с диагнозом «Атопический дерматит» представлено в таблице 3.1.2. Анализ динамики данных официальной статистики отражает стабильное увеличение как общего количества обращений по всем возрастным группам (кроме взрослых), так и количества обращений на 1000 населения (рисунок 3.1.4).

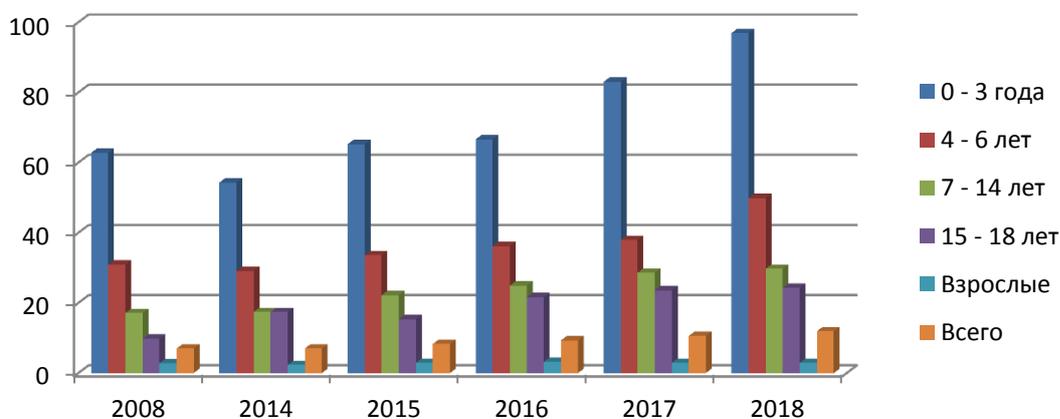


Рис. 3.1.4. Количество обращений за медицинской помощью на 1000 населения на территории г. Самаре с диагнозом «Атопический дерматит» за период с 2008 по 2018 гг.

Таблица 3.1.2.

**Количество обращений в медицинские организации г. Самары с диагнозом «Атопический дерматит»
в период с 2008 по 2018 год**

Год		Население	Абс. число случаев обращения	Число обращений на 1000 жителей	Возрастные группы					Всего случаев обращений
					0-3 года	4-6 лет	7-14 лет	15-18 лет	Взросл.	
2008	Самара	1135468	7950	7,00	2737	887	1196	535	2595	7950
	Население				43554	28728	67687	54863	940636	1135468
	На 1000 населения				62,84	30,88	17,67	9,75	2,76	7,00
2014	Самара	1172426	7552	6,44	2776	929	1298	459	2090	7552
	Население				51128	31943	74546	26404	902165	1086186
	На 1000 населения				54,30	29,08	17,41	17,38	2,32	6,95
2015	Самара	1171890	9703	8,28	3507	1120	1706	553	2817	9703
	Население				53830	33306	76721	36113	971920	1171890
	На 1000 населения				65,15	33,63	22,24	15,31	2,90	8,28
2016	Самара	1170978	10852	9,27	3811	1271	1965	760	3045	10852
	Население				57203	35120	79074	35159	964422	1170978
	На 1000 населения				66,62	36,19	24,85	21,62	3,16	9,27
2017	Самара	1169771	12343	10,55	4939	1419	2343	838	2804	12343
	Население				59500	37419	81798	35467	955587	1169771
	На 1000 населения				83,01	37,92	28,64	23,63	2,93	10,55
2018	Самара	1163440	13804	11,86	5698	1973	2475	874	2784	13804
	Население				58832	39472	83364	35941	945831	1163440
	На 1000 населения				96,85	49,98	29,69	24,32	2,94	11,86

Таким образом, в соответствии с данными официальной статистики наиболее высокая распространенность АтД в г. Самаре регистрируется у детей раннего возраста (9,7% в 2018 г.), при этом отмечается стойкая тенденция к ее увеличению в течение последних 10 лет в общей популяции, в основном, за счет значительного прироста количества пациентов в детском возрасте.

Для изучения эпидемиологии АтД в г. Самаре было проведено одномоментное обсервационное эпидемиологическое исследование, в которое были включены более 7000 участников различных возрастных групп (расчет необходимого объема выборки выполнялся в прикладном пакете программ «EpiInfo™»): 3000 детей раннего возраста, по 1000 детей в возрасте 7-8 и 13-14 лет и 2500 взрослых.

3.2. Распространенность атопического дерматита у взрослых.

Распространенность АтД у взрослых изучалась в ходе проведения профилактических медицинских осмотров населения в г. Самаре в возрасте от 18 до 65 лет в период с апреля 2017 г. по февраль 2018 г. в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 302н от 12.04.2011 г. При использовании прикладного пакета программ, с учетом численности населения г. Самары 1 170 000 человек размер необходимой выборки составил 2300 при 95% ДИ.

В ходе исследования было осмотрено 2500 человек, корректно заполненными оказались информационные карты 2396 взрослых (средний возраст составил $37,6 \pm 12,4$ лет). Количество мужчин в изучаемой группе составило 1150 человек, количество женщин – 1246 (распределение группы по полу представлено на рисунке 3.2.1).

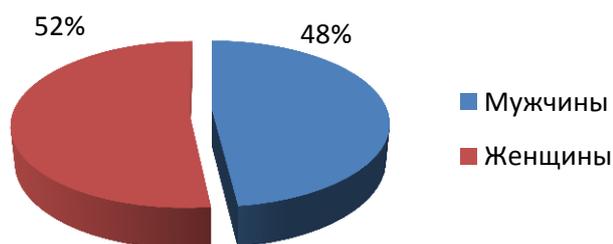


Рис. 3.2.1. Распределение изучаемой группы (взрослые) по полу.

Среди всех обследованных было выявлено 45 человек с клиническими проявлениями АтД, что составило 1,9%. Общая характеристика пациентов с АтД представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Общая характеристика группы взрослых пациентов с атопическим дерматитом (n=45)

Изучаемый признак	Значения	
	Абсолютное значение, n	Относительное значение, %
Средний возраст, лет	34,6±9,8	
Распределение по полу:		
Мужчины	36	80
Женщины	9	20
Распределение по степени тяжести АтД:		
Легкое течение	41	91,1
Среднетяжелое	3	6,6
Тяжелое течение	1	1,2
Сопутствующие аллергические заболевания:	19	41
Аллергический ринит	15	33,3
Бронхиальная астма	4	8,8

Средний возраст пациентов с АтД составил 34,6±9,8 лет (возрастное распределение представлено на рисунке 3.2.2). В структуре больных преобладали женщины (80%), а также пациенты с легкими формами заболевания (91,1%).

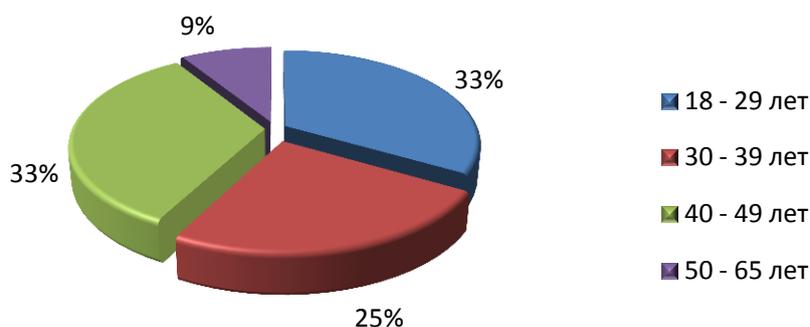


Рис. 3.2.2. Возрастное распределение взрослых пациентов с АтД.

Почти у половины взрослых пациентов с АтД (41%) наблюдались сопутствующие аллергические заболевания, такие как аллергический ринит и бронхиальная астма. Интересно, что 26 больных (58,3%) не используют средств ухода за кожей и не получают какой-либо базисной терапии, а подавляющее большинство выявленных пациентов с АтД (75%) вообще не наблюдаются врачами-специалистами (дерматологом, аллергологом-иммунологом), что, вероятно, связано с легким течением у них кожного процесса и других проявлений аллергии. Тем не менее, отсутствие наблюдения у специалистов, адекватного базового ухода за кожей и рациональной своевременной противовоспалительной терапии может неблагоприятно сказываться на течении заболевания, продолжительности ремиссии и качестве жизни пациентов.

3.3. Распространенность атопического дерматита у школьников.

Изучение распространенности АтД у детей в возрастных группах 7-8 и 13-14 лет проводилось в виде анкетирования 2000 школьников в соответствии с протоколами программы ISAAC [355] с последующим их анализом. Анкетирование осуществлялось в различных районах г. Самары в 12 школах, выбранных по программе случайных чисел. Исследование включало скрининговый и клинический этапы.

Скрининговый этап выполнен в дизайне одномоментного эпидемиологического исследования с использованием опросника, содержащего вопросы русифицированной версии опросника ISAAC (приложение 1). Вопросники для 7-8 летних детей заполняли их родители, подростки 13-14 лет отвечали на вопросы анкеты самостоятельно. Пациентом, не имеющим симптомы АтД, считался респондент, ответивший «Нет» на первые 2 вопроса опросника. Все остальные дети, в анкетах которых имелись указания на наличие хронического кожного заболевания в анамнезе или в последние 12 месяцев, были отнесены в группу детей с симптомами АтД. Они были

осмотрены специалистами, верифицировавшими диагноз и определявшими степень тяжести заболевания.

В общей сложности было проведено сплошное анкетирование 2158 школьников (1097 детей в возрасте 7-8 лет и 1061 детей в возрасте 13-14 лет), при этом 173 опросника (8%) оказались заполненными некорректно. Таким образом, в окончательный анализ вошли 1985 анкет, соответствующих всем требованиям протокола. Основную часть обследованных школьников составили дети русской национальности (77%). Все проанкетированные были разделены на 2 возрастные группы: 1 группу составили 997 школьников 7-8 лет (1 класс), 2 группу – 988 школьников 13-14 лет (8 класс). Распределение их по полу оказалось примерно одинаковым (табл. 3.3.1).

Таблица 3.3.1

Распределение обследованных школьников по полу и возрасту

	7-8 лет		13-14 лет		Всего	
	Абс.	Отн. (%)	Абс.	Отн. (%)	Абс.	Отн. (%)
Мальчики	561	56,3	468	47,4	1029	51,8
Девочки	436	43,7	520	52,6	956	48,2
Всего	997	100,0	988	100,0	1985	100,0

Результаты скринингового этапа исследования эпидемиологии АтД у школьников приведены в таблице 3.3.2.

Как видим, у 6,8% школьников в течение жизни выявлялись клинические симптомы АтД. У подавляющего большинства (111 детей из 135) они сохранялись в течение последних 12 месяцев, при этом в 1,6 раза чаще у детей 7-8 лет, чем у подростков 13-14 лет. Интересно, что в младшей возрастной группе половых различий в частоте выявления симптомов АтД обнаружено не было, тогда как у подростков клинические проявления АтД несколько чаще выявлялись у девочек, чем у мальчиков (4,7% и 3,7%, соответственно, $p > 0,05$), хотя разница и не оказалась статистически значимой.

Частота клинических проявлений АтД у школьников исследуемых групп в соответствии с опросником ISAAC

Изучаемые признаки	7-8 лет (n=997)		13-14 лет (n=988)		Всего (n=1985)	
	Абс.	Отн. (%)	Абс.	Отн. (%)	Абс.	Отн. (%)
Наличие симптомов АтД в течение жизни (когда-либо)	84	8,4	51	5,2	135	6,8
Наличие симптомов АтД в течение 12 мес	69	6,9	42	4,2	111	5,6
Поражение типичных для АтД участков	54	5,4	27	2,7	81	4,1
Дебют АтД до 2 лет	62	6,2	-	-	-	-
Дебют АтД в возрасте 2-4 года	13	1,3	-	-	-	-
Дебют АтД в возрасте старше 5 лет	9	0,9	-	-	-	-
Отсутствие симптомов в течение последних 12 мес	36	3,6	29	2,9	65	3,3
Отсутствие ночных пробуждений из-за зуда в течение 12 мес	54	5,4	41	4,1	95	4,8
Ночные пробуждения из-за зуда в течение последних 12 мес реже, чем 1 ночь в неделю	19	1,9	7	0,7	26	1,3
Ночные пробуждения из-за зуда в течение последних 12 мес 1 ночь в неделю и чаще	11	1,1	3	0,3	14	0,7
Установленный диагноз АтД	67	6,7	32	3,2	99	4,9

Типичная локализация кожного процесса с поражением кожи локтевых и коленных сгибов, шеи, лица, ягодиц отмечалась у 81 ребенка из 1985 опрошенных (60% всех детей, имевших проявления АтД), причем у младших

школьников такие типичные симптомы выявлялись вдвое чаще, чем у подростков (5,4% и 2,7%, соответственно, $p < 0,05$).

При анализе возраста дебюта АтД было выявлено, что у большинства пациентов (6,2%) первые симптомы заболевания появились в младенчестве (до 2 лет), у 1,3% пациентов – в возрасте от 2 до 4 лет, у 0,9% пациентов - в возрасте 5 лет и старше, без статистически значимых различий по полу (рис. 3.3.1).

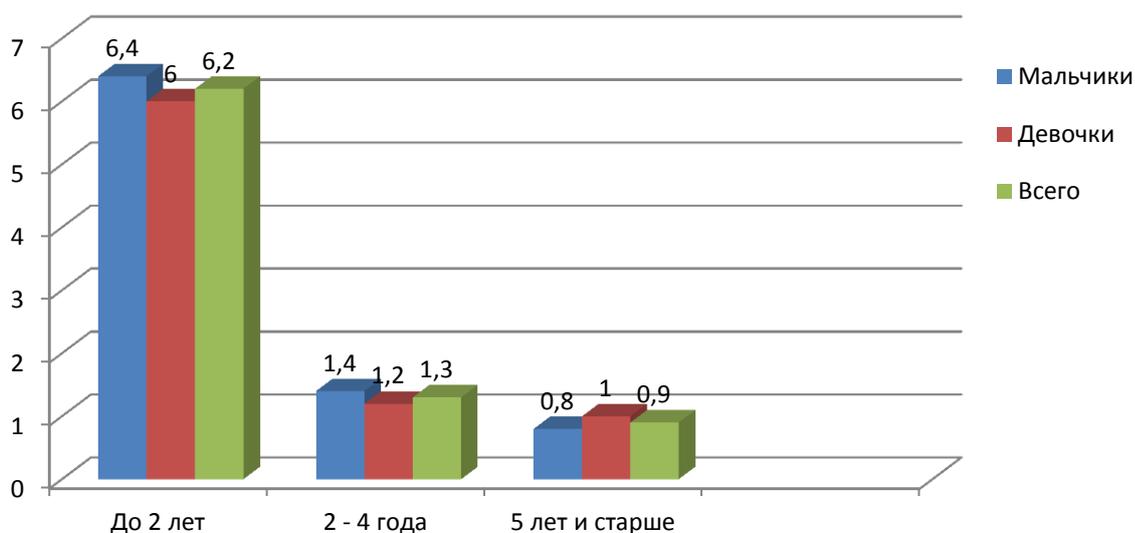


Рисунок 3.3.1. Распределение школьников по возрасту дебюта АтД.

Периоды полного отсутствия кожных высыпаний в течение последних 12 месяцев наблюдались у 3,3% опрошенных школьников, без статистически значимых различий в зависимости от возраста и пола, при этом полное отсутствие ночных пробуждений, связанных с кожным зудом, отмечалось у 5,4% младших школьников и у 4,1% подростков. На редкие ночные пробуждения пожаловались 1,9% детей в возрасте 7-8 лет и 0,7% школьников в возрасте 13-14 лет. Частые ночные пробуждения из-за зуда в младшей возрастной группе встречались в 4 раза чаще, чем в старшей (1,1% и 0,3%, соответственно, $p < 0,05$).

У 99 школьников из 1985 (4,9%) в течение жизни был установлен диагноз АтД, чаще у детей младшего возраста по сравнению с подростками (6,7% и 3,2%, соответственно, $p < 0,05$).

Как видим, почти у $\frac{3}{4}$ детей АтД начинается в раннем возрасте, распространенность его снижается с возрастом и у подростков встречается в 1,6 раза реже, чем у детей младшего школьного возраста. В 60% случаев АтД протекает с типичной локализацией кожных высыпаний, в 30% случаев – с ночными пробуждениями из-за кожного зуда (чаще в младшей возрастной группе). Почти у половины детей с АтД заболевание протекает с периодами полной ремиссии (исчезновение клинических симптомов в течение последних 12 месяцев).

Итоговый анализ результатов анкетирования позволил выявить 139 школьников с клиническими проявлениями АтД (87 в возрастной группе 7-8 лет и 52 - в группе 13-14 лет), которые были осмотрены специалистами. В итоге, диагноз АтД был верифицирован у 115 детей (5,8%), в том числе у 72 детей (7,2%) в возрасте 7-8 лет и у 43 детей (4,4%) в возрасте 13-14 лет. В подавляющем большинстве случаев (69,6%) заболевание у них протекало в легкой форме вне зависимости от возрастной группы и пола (рис. 3.3.2).



Рисунок 3.3.2. Частота различных форм АтД у школьников (по степени тяжести заболевания).

Таким образом, проведенное исследование показало, что АтД у школьников г. Самары является распространенным хроническим заболеванием, частота которого колеблется между 7,2% в младшей возрастной группе и 4,4% у подростков, что сопоставимо с результатами исследований, проведенных по программе ISAAC в различных странах мира и регионах России. При этом обращает на себя внимание гиподиагностика заболевания:

диагноз АТД не был установлен почти у 15% детей (у 6,9% школьников в возрасте 7-8 лет и у 25,6% - в возрасте 13-14 лет). Очевидно, более благополучная ситуация с выявлением АТД в младшей возрастной группе связана с проводимым перед поступлением в 1 класс обязательным углубленным диспансерным осмотром. Кроме того, имеет значение и более выраженная клиническая картина АТД у детей младшей возрастной группы (более высокая частота поражения типичных мест, а также чаще выявляемые ночные пробуждения, связанные с кожным зудом).

3.4. Распространенность атопического дерматита у детей раннего возраста.

Для изучения распространенности АТД у детей раннего возраста в г. Самаре был применен клинико-эпидемиологический подход с проведением перекрестного исследования, включавшего 3 последовательных этапа. На первом этапе в период с апреля 2014 по ноябрь 2015 года было проведено скрининговое анкетирование родителей 3000 детей раннего возраста (от 6 до 47 месяцев), проживающих в различных районах г. Самары (рис. 3.4.1).

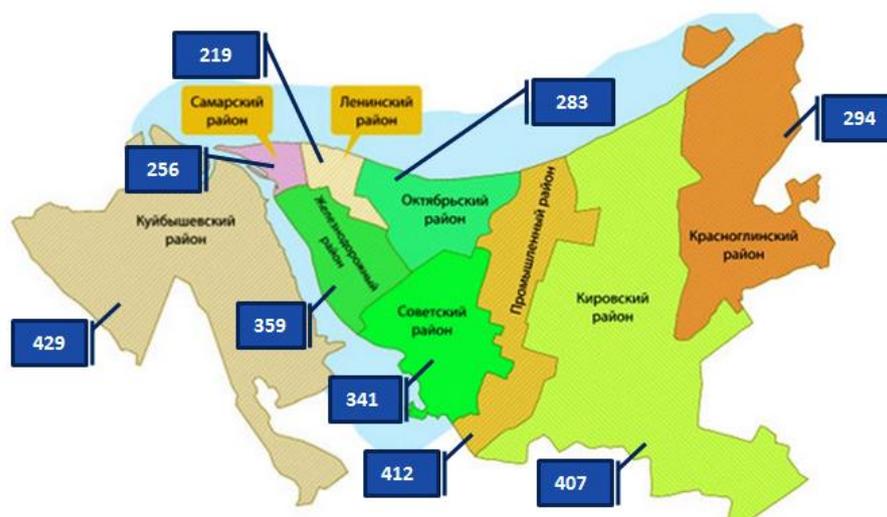


Рисунок 3.4.1. Распределение общего количества опрошенных лиц по внутригородским муниципальным образованиям (административным районам) г.о. Самара.

Анкеты были разработаны на основе стандартизированных опросников ISAAC и модифицированы с учетом особенностей клинической картины АД у детей раннего возраста. Для выяснения наследственного анамнеза, характера вскармливания детей на первом году жизни, а также некоторых особенностей их образа жизни и инфекционной заболеваемости в анкету были внесены дополнительные вопросы (приложение 2). Анкетирование проводилось в детских поликлиниках г. Самары во время плановых визитов к педиатру. Поскольку выборка для проведения анкетирования была случайной, результаты исследования можно считать популяционными.

Из 3000 собранных анкет корректно заполненными оказались 2812, полученные из них данные и были проанализированы. Распределение детей по полу оказалось практически одинаковым (53,5% - мальчики и 46,5% – девочки), средний возраст составил $27 \pm 7,0$ месяцев. Подавляющее большинство детей (почти 90%) оказались доношенными и имели достаточный вес при рождении. Почти половина проанкетированных (48,5%) оказались единственными детьми в семье. Общая характеристика детей представленной группы, включающая характер их вскармливания на первом году жизни и некоторые особенности образа жизни и инфекционной заболеваемости, представлена в таблице 3.4.1.

Отягощенный наследственный анамнез (наличие аллергических заболеваний у ближайших родственников – родителей и/или сибсов) выявлялся у 828 детей (29,4%). В соответствии с результатами анкетирования, 41,6% детей на первом году жизни получали исключительно грудное вскармливание, в то время как 7,2% респондентов с рождения находились на искусственном вскармливании. Чуть менее половины детей изучаемой группы (44,1%) начали посещение детского коллектива в раннем возрасте (в среднем, в 25,3 мес). Что касается инфекционной заболеваемости, то более 75% детей в группе опрошенных переносили от 0 до 5 эпизодов ОРВИ в год, 9,2% имели в анамнезе перенесенные тяжелые инфекционные заболевания, наибольшее

количество детей (44,9%) получили от 1 до 3 курсов антибактериальной терапии.

Таблица 3.4.1

Общая характеристика детей, включенных в скрининговое анкетирование (n = 2812)

Исследуемый признак	Значение
Средний возраст, мес	27±7
Пол: мальчики, абс (%)	1505 (53,5%)
девочки, абс (%)	1307 (46,5%)
Средний вес при рождении, г	3353±294
Срок гестации: до 32 недель, абс (%)	31 (1,1%)
33 – 37 недель, абс (%)	273(9,7%)
38 и более недель, абс (%)	2508 (89,2%)
Наличие сибсов: нет, абс (%)	1364 (48,5%)
1 брат или сестра, абс (%)	1161 (41,3%)
2 брата или сестры, абс (%)	238 (8,5%)
3 и более, абс (%)	49 (1,7%)
Наличие отягощенного семейного анамнеза по аллергическим заболеваниям, абс (%)	828 (29,4%)
Грудное вскармливание: не получали, абс (%)	202 (7,2%)
до 1 мес, абс (%)	357 (12,7%)
до 4 мес, абс (%)	539 (19,2%)
до 6 мес, абс (%)	308 (10,9%)
до 9 мес, абс (%)	278 (9,9%)
до 12 мес и более, абс (%)	1128 (40,1%)
Смешанное вскармливание, абс (%)	1374 (48,8%)
Питание детской смесью: не получали, абс (%)	1172 (41,6%)
с рождения, абс (%)	275 (9,7%)
с 1-2 мес, абс (%)	411 (14,6%)
с 3-5 мес, абс (%)	496 (17,6%)
с 6-8 мес, абс (%)	279 (9,9%)
с 9 мес и старше, абс (%)	179 (6,4%)
Введение прикормов: до 1 мес, абс (%)	18 (0,6%)
в 2 – 3 мес, абс (%)	184 (6,5%)

в 4-6 мес, абс (%)	1931 (68,7%)
в 7 – 9 мес, абс (%)	597 (21,2%)
старше 9 мес, абс (%)	82 (2,9%)
Посещение детского коллектива: да, абс (%)	1240 (44,1%)
нет, абс (%)	1572 (55,9%)
Средний возраст начала посещения детского коллектива, мес	25,3±7
Среднегодовое количество эпизодов ОРИ: 0 - 1, абс (%)	413 (14,7%)
2 - 3, абс (%)	988 (35,1%)
4 - 5, абс (%)	724 (25,7%)
6 и более, абс (%)	687 (24,4%)
Наличие в анамнезе перенесенных тяжелых инфекционных заболеваний: да, абс (%)	259 (9,2%)
нет, абс (%)	
Количество курсов антибактериальной терапии в анамнезе: не получали, абс (%)	927 (32,9%)
1 - 3, абс (%)	1264 (44,9%)
4 - 5, абс (%)	283 (10,1%)
6 и более, абс (%)	338 (12,0%)

Диагноз аллергического заболевания (любого) на момент проведения опроса был выставлен в общей сложности у 452 детей (16%). При этом 411 опрошенных (14,6%) имели диагностированный АтД, 41 ребенок (1,5%) – аллергический ринит, 11 детей (0,4%) – бронхиальную астму. Важно отметить, что частота постановки диагноза АтД в группе детей с отягощенным наследственным анамнезом по аллергическим заболеваниям оказалась достоверно выше, чем в группе детей без отягощенной наследственности (24,6% и 10,5%, соответственно, $p \leq 0,5$), что подтверждает важную роль отягощенного наследственного анамнеза в качестве значимого фактора риска развития АтД. При этом наличие характерных клинических признаков АтД (рецидивирующие высыпания, сухость кожи, кожный зуд) по результатам анкетирования выявлялось у 709 респондентов (25,2%), аллергического ринита (не связанные с респираторными инфекциями насморк и чихание) – у

402 опрошенных (14,3%), бронхиальной астмы (обструктивные бронхиты, не связанный с респираторными инфекциями кашель) – у 208 детей (7,4%).

Кроме того, различные симптомы непереносимости пищевых продуктов (кожные высыпания, чихание, кашель, глазные симптомы или желудочно-кишечные расстройства) встречались более чем у трети опрошенных – 1002 ребенка (35,6%), хотя данных о частоте подтвержденной пищевой аллергии у опрошенных нам получить не удалось. Сводные данные об аллергической заболеваемости и непереносимости пищевых продуктов у детей изучаемой группы представлены в таблице 3.4.2.

В течение последних десятилетий значительно изменились подходы к диетопрофилактике аллергических заболеваний, в частности, атопического дерматита у детей из группы риска. В связи с этим, одним из рассматриваемых нами вопросов стало изучение особенностей характера вскармливания детей первого года жизни в зависимости от наличия отягощенного наследственного анамнеза по аллергическим заболеваниям в существующей клинической практике. Для этого мы разделили всех проанкетированных детей на 2 группы: 1 – дети, имеющие страдающих аллергическими заболеваниями ближайших родственников (n=828), 2 – дети, не имеющие отягощенного по аллергическим заболеваниям наследственного анамнеза (n=1984); и провели анализ изучаемых признаков (таблица 3.4.3). Обе группы достоверно не отличались ни по среднему возрасту (26,4 мес), ни по распределению по полу (практически поровну).

Оценивая показатели грудного вскармливания, мы обратили внимание на то, что в 1 группе исключительно грудное вскармливание имело место несколько реже, чем во 2 группе (36,7% и 44,4% соответственно), при этом количество детей, получающих грудное вскармливание до 3, 6 и 9 мес в обеих группах достоверно не отличалось (20,1% и 19,4%; 12,6% и 10,7%; 10,2% и 9,2%, соответственно).

Аллергологическая заболеваемость детей изучаемой группы (n = 2812)

Изучаемый признак	Значение
Диагноз аллергического заболевания (любого), абс (%)	452 (16%)
Диагноз атопического дерматита, абс (%)	411 (14,6%)
Наличие признаков атопического дерматита, абс (%)	709 (25,2%)
Диагноз аллергического ринита, абс (%)	41 (1,5%)
Наличие признаков аллергического ринита, абс (%)	402 (14,3%)
Диагноз бронхиальной астмы, абс (%)	11 (0,4%)
Наличие признаков бронхиальной астмы, абс (%)	208 (7,4%)
Наличие признаков пищевой непереносимости, абс (%)	1002 (35,6%)
Реакции непереносимости молочных продуктов в анамнезе, абс (%)	267 (9,5%)
Реакции непереносимости детской молочной смеси в анамнезе, абс (%)	124 (4,4%)
Реакции непереносимости продуктов, содержащих яйцо в анамнезе, абс (%)	149 (5,3%)
Реакции непереносимости рыбы в анамнезе, абс (%)	106 (3,8%)
Реакции непереносимости мяса/птицы в анамнезе, абс (%)	63 (2,2%)
Реакции непереносимости злаков в анамнезе, абс (%)	62 (2,2%)
Реакции непереносимости орехов в анамнезе, абс (%)	79 (2,8%)
Реакции непереносимости других продуктов в анамнезе, абс (%)	594 (21,1%)

Таблица 3.4.3

Достоверность различий характера вскармливания детей
на первом году жизни в зависимости от наличия отягощенного по аллергии
наследственного анамнеза

Сравниваемый признак	Группа 1 (n=828)				Группа 2 (n=1984)				Достоверность отличий		
	Частота, %	m 1, ошибка доли	ДИ, верхняя граница	ДИ, нижняя граница	Частота, %	m 2, ошибка доли	ДИ, верхняя граница	ДИ, нижняя граница	sig (по Орлову)	sig (с угловым преобразованием Фишера)	χ^2
Исключительно грудное вскармливание	36,7	0,028	31,5%	42,5%	44,4	0,018	40,4%	47,6%	0,037	0,039	0,040
Грудное вскармливание до 3 мес	20,1	0,023	15,5%	24,7%	19,4	0,014	16,5%	22,3%	0,799	0,799	0,798
Грудное вскармливание до 6 мес	12,6	0,019	8,8%	16,4%	10,7	0,011	8,5%	12,9%	0,398	0,390	0,383
Грудное вскармливание до 9 мес	10,2	0,017	6,7%	13,7%	9,2	0,010	7,1%	11,3%	0,928	0,624	0,621
Грудное вскармливание до 12 мес и более	35,4	0,027	29,9%	40,9%	39,7	0,018	36,2%	43,2%	0,195	0,198	0,200
Искусственное вскармливание	6,9	0,014	4,0%	9,8%	6,8	0,009	5,0%	8,6%	0,954	0,954	0,954
Смешанное вскармливание	63,3	0,028	57,8%	68,8%	55,6	0,018	52,0%	59,2%	0,022	0,023	0,024
Использование в качестве докорма стандартной молочной смеси	57,8	0,028	52,2%	63,4%	55,4	0,018	51,8%	59,0%	0,482	0,483	0,483

В то же время, число детей на грудном вскармливании до 1 года и дольше в первой группе оказалось меньше (35,4%), чем во второй (39,7%). Таким образом, в исследованной когорте дети с наследственной

предрасположенностью к аллергическим заболеваниям несколько реже получали исключительно грудное вскармливание и продолжали его до 12 месяцев по сравнению с детьми без отягощенного семейного аллергологического анамнеза, что противоречит современным рекомендациям по первичной профилактике атопии.

Исключительно искусственное вскармливание имело место у 6,9% детей первого года жизни, и частота его существенно не различалась в исследуемых группах. В то же время, частота смешанного вскармливания оказалась достоверно выше в 1-й группе по сравнению со 2-ой (63,3% и 55,6% соответственно, $p < 0,05$), хотя средний возраст введения докорма в группах оказался одинаковым (3,4 мес). При этом, несмотря на то, что в 1-й группе в качестве заменителей грудного молока несколько чаще применялись частично гидролизованные смеси, частота использования стандартной адаптированной молочной формулы (смеси на основе цельного белка коровьего или козьего молока) оказалась практически одинаковой в обеих группах (57,8% и 55,4%, соответственно, $p=0,48$). Таким образом, дети из семей с отягощенным наследственным анамнезом получают докорм на основе стандартных молочных формул более чем в половине случаев, что является одним из важнейших факторов риска формирования сенсibilизации к белку коровьего молока и развития АТД.

Что касается практики введения прикормов, то общие тенденции в исследуемых группах не имели значительной разницы и соответствовали современным рекомендациям: подавляющее большинство детей (67,9%) получали первый прикорм в возрасте 4-6 мес в виде овощного (64,7%) или фруктового (33,6%) пюре, каши (25,4%). Тем не менее, 7,6% детей обеих групп получили первый прикорм слишком рано (до 3 мес), а 24,5% детей – напротив, слишком поздно (после 6 мес). Кроме того, 102 ребенка (более 3,5%) в качестве первого прикорма получили мясо, яйца или молочные продукты, причем в группе детей с отягощенным по аллергии анамнезом их количество даже оказалось несколько больше. В то же время, при оценке

среднего возраста введения в рацион детей первого года жизни высокоаллергенных продуктов (молочные продукты, яйцо, рыба) выявилась тенденция к более позднему их введению в рацион детей 1-й группы по сравнению со 2-й (9,4 мес и 7,2 мес, соответственно).

Подводя итоги проведенного на первом этапе нашего исследования анализа, необходимо отметить, что дети с отягощенным семейным анамнезом по аллергическим заболеваниям составляют большую долю детской популяции (почти 30%). Интересно, что результаты проведенного анкетирования выявили множество тенденций в питании этих детей, не соответствующих современным рекомендациям по первичной профилактике аллергических заболеваний. Это проявляется и в меньшей частоте исключительно грудного вскармливания, и в меньшем количестве детей, продолжающих грудное вскармливание до 1 года, и в большей частоте смешанного вскармливания. Вызывает тревогу и факт высокой частоты использования смесей на основе цельного молочного белка у этих детей в случае необходимости введения докорма – более 50 %, что может являться одним из важнейших факторов риска развития у них атопического дерматита.

Кроме того, выявленные в процессе проведенного нами анкетирования дефекты введения прикорма в группе детей с отягощенным семейным анамнезом по аллергии (слишком раннее или слишком позднее введение прикорма, отсрочка введения т.н. высокоаллергенных продуктов, недооценка роли яйца как возможного причинного фактора в развитии тяжелых аллергических реакций) свидетельствуют о недостаточном уровне знаний родителей и, возможно, врачей первичного звена в вопросах современных диетических рекомендаций по профилактике аллергии у детей из группы риска.

Таким образом, проанализировав 2812 анкет скринингового этапа исследования, мы отобрали 709 респондентов, имевших те или иные клинические проявления, подозрительные в отношении АтД. На втором этапе после проведенных подготовленными специалистами телефонных

консультаций (удалось осуществить 697 телефонных звонков) признаки, характерные для АТД (хронического кожного заболевания, сопровождающегося зудом), были выявлены у 641 ребенка. Все эти пациенты были приглашены на заключительный этап исследования. Дизайн данной части исследования представлен на рисунке 3.4.2.

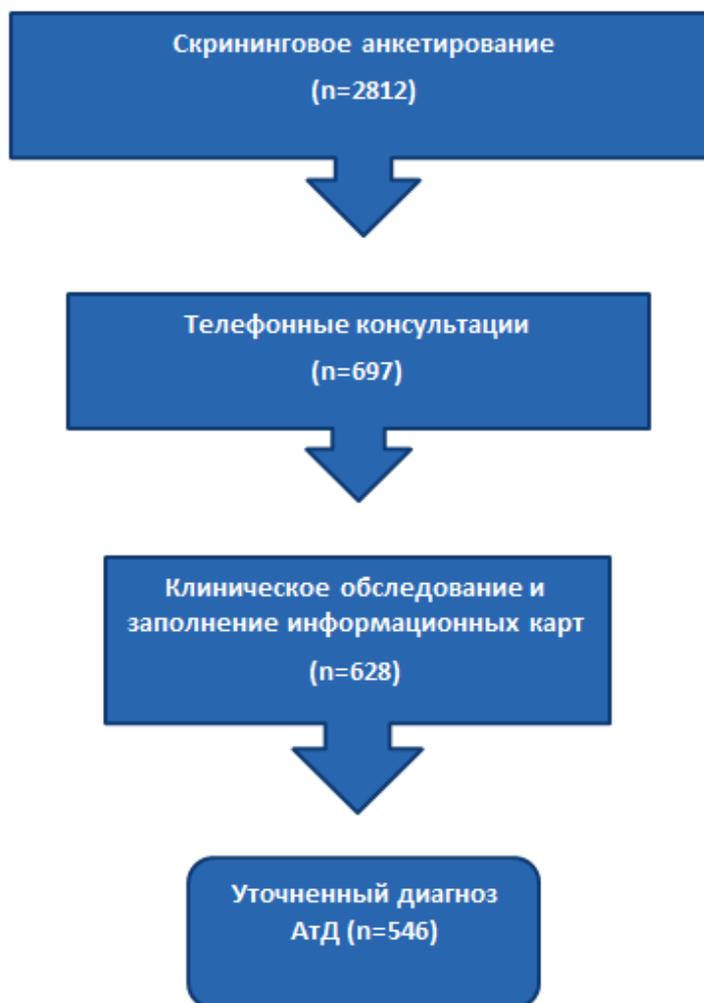


Рисунок 3.4.2. Дизайн исследования эпидемиологии атопического дерматита у детей раннего возраста.

На третьем (заключительном) этапе наблюдения было проведено клиническое обследование 628 детей, что составило 88,5% от исходно отобранных претендентов после скринингового анкетирования. Именно этим детям было проведено комплексное клиническое обследование, заключающееся в осмотре аллергологом-иммунологом и дерматологом с верификацией диагноза АТД, в ходе которого АТД был подтвержден у 546

обследованных. Таким образом, с учетом общей численности детей, включенных в скрининговое анкетирование, распространенность АтД у детей раннего возраста в г. Самаре оказалась равной 19,4%, что значительно превышает данные официальной статистики (9,7%).

3.5. Клинико-эпидемиологическая характеристика атопического дерматита у детей раннего возраста.

Учитывая наибольшую распространенность и высокую медико-социальную значимость АтД у детей младшей возрастной группы, важной задачей проводимого исследования стало изучение структуры заболевания, клинико-эпидемиологических особенностей его течения и спектра причинно-значимых аллергенов у детей раннего возраста с АтД. Для этого в ходе заключительного этапа проведенного исследования все дети с подозрением на наличие у них АтД были осмотрены врачами-специалистами (аллергологом-иммунологом и дерматологом) с верификацией диагноза и определением степени тяжести заболевания. Родители всех участников исследования заполняли углубленные опросники с уточнением анамнеза жизни и заболевания пациентов, выявления у них симптомов пищевой и респираторной аллергии. Кроме того, части пациентов было проведено лабораторное аллергологическое обследование (определение общего и специфических IgE в сыворотке крови с наиболее распространенными пищевыми и аэроаллергенами) для уточнения спектра сенсibilизации. Последующий анализ информационных карт пациентов с верифицированным диагнозом позволил составить клинико-эпидемиологическую характеристику детей раннего возраста с АтД нашего региона (таблица 3.5.1).

Общая характеристика детей раннего возраста с атопическим дерматитом (n=546)

Изучаемый признак	Значения	
	Абсолютное значение, n	Относительное значение, %
Средний возраст, мес	27,7±9,4	
Средний срок гестации, нед	39,2±4,7	
Средний вес при рождении, г	3289±304	
Распределение по полу:		
Мальчики	323	59,2
Девочки	223	40,8
Отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям:		
Да	337	61,7
Нет	209	38,3
Метод родоразрешения:		
Естественным путем	384	70,3
Экстренное кесарево сечение	73	13,4
Плановое кесарево сечение	76	13,9
Наличие сибсов:		
Нет	236	43,2
1	296	54,2
2	14	2,6
Сопутствующие заболевания		
Нет	436	79,8
Патология ЖКТ	60	10,9
Патология ЦНС	20	3,7
Респираторная патология	27	4,9
Частота курения в семье	271	49,6
Частота присутствия в доме домашних животных	380	69,6

Возраст детей с подтвержденным АтД колебался от 14 до 47 месяцев (средний возраст 27,7 мес). Подавляющее большинство детей с АтД оказались доношенными, рожденными естественным путем и имели достаточный вес при рождении, так же как и дети общей изучаемой группы. В то же время, распределение по полу у детей с АтД значительно отличалось от общей группы: мальчиков среди них оказалось достоверно больше, чем девочек (59,2% и 40,8%, соответственно, $p \leq 0,5$), что соответствует известным эпидемиологическим тенденциям АтД. Кроме того, среди пациентов с АтД доля детей с отягощенным наследственным анамнезом по аллергическим заболеваниям статистически значимо выше, чем доля детей без отягощенной наследственности (61,7% и 38,3%, соответственно, $p \leq 0,5$).

При оценке степени тяжести заболевания в структуре АтД у детей раннего возраста преобладали легкие формы (289 детей), у трети пациентов было выявлено среднетяжелое течение заболевания (180 детей), у 77 пациентов – тяжелое течение (рисунок 3.5.1). Среднее значение SCORAD у обследованных пациентов составило $16,1 \pm 7,4$.

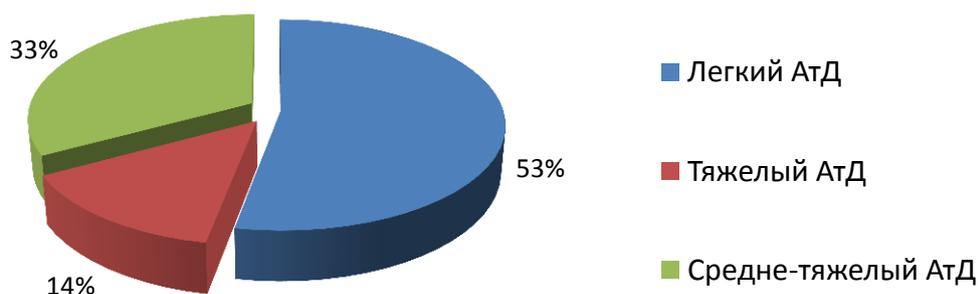


Рис. 3.5.1. Распределение детей раннего возраста с атопическим дерматитом по степени тяжести заболевания.

Среди клинических проявлений АтД наиболее частыми симптомами у обследованных пациентов являлись сухость кожных покровов (в 83,5% случаев) и выраженный кожный зуд (69,9%). В 31,9% случаев заболевание

носило персистирующий характер (174 пациента), в 68,1% (372 ребенка) - рецидивирующий. При этом в последней группе подавляющее большинство детей (230 пациентов – 61,8%) имели от 3 до 6 рецидивов АтД в год, 93 ребенка (25,0%) – не более 2 обострений в год, 49 детей (13,2%) – от 7 и более обострений заболевания в год. Признаки вторичного инфицирования выявлялись у 4,9% пациентов.

Средний возраст дебюта АтД у обследованных пациентов составил $6,5 \pm 3,9$ месяцев. У подавляющего большинства детей с АтД первые симптомы заболевания появляются очень рано: у 9% младенцев – с рождения, у 38% - в 1-3 мес., у 18% - в 4-6 мес., у 22% - на втором полугодии жизни, у 10% - на втором году жизни, и у 3% - старше 2 лет (рисунок 3.5.2).

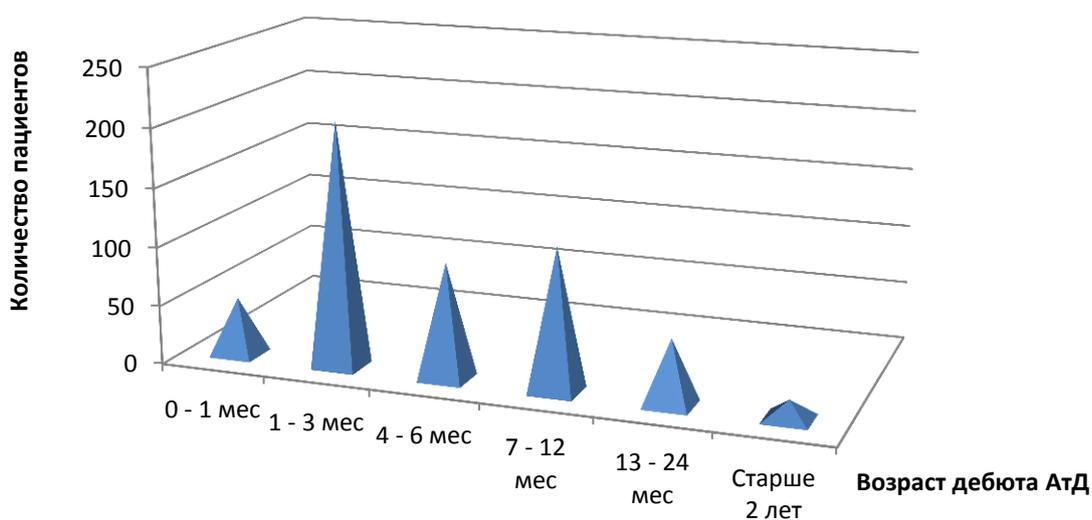


Рис. 3.5.2. Распределение детей с АтД по возрасту дебюта заболевания.

В то же время, наиболее тяжелое течение АтД отмечалось в более поздние сроки. Так, лишь 7% родителей отметили, что самое плохое состояние кожи у их детей наблюдалось в возрасте до 3 мес., 17% - в 4-6 мес., 27% - на втором полугодии жизни, 23% - на втором году жизни, 26% - старше 2 лет. Следовательно, раннее выявление первых клинических симптомов АтД, верификация диагноза и рациональная тактика ведения пациентов, включающая информационную работу с родителями, могут стабилизировать

течение заболевания, предотвратить дальнейшее развитие кожного процесса и, возможно, реализацию атопического марша.

Учитывая значимую роль питания в развитии и реализации АтД, оценка характера вскармливания обследованных детей в раннем возрасте являлась одной из важных задач нашего исследования. При анализе результатов опроса родителей детей раннего возраста с АтД оказалось, что лишь половина обследованных (53,1%) получала грудное вскармливание более 6 месяцев, более 60% детей с раннего возраста находились на смешанном вскармливании, а 14 детей (2,6%) с рождения не получали грудного молока (таблица 3.5.2).

Средняя продолжительность грудного вскармливания у детей, получавших его до 12 месяцев, составила 5,5 месяцев. 353 ребенка (почти 65%) в течение первого года жизни получали в качестве докорма заменители грудного молока – детские смеси. Ведущее место среди них занимают обычные адаптированные молочные смеси на основе цельного белка коровьего молока (31,3%), а также смеси на основе частичного гидролизата сывороточного белка (28,4%). Кроме того, 8,6% детей получали смеси на основе козьего молока, 2,9% - безлактозные формулы, 2,9% - соевые смеси. Только 31 ребенку (5,7%) после установления диагноза АтД были назначены детские формулы на основе высокогидролизованного белка, что является необходимым условием терапии заболевания у детей, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании.

Средний возраст введения прикормов пациентам с АтД составил 5,5 месяцев (63,7% детей получили свой первый прикорм в возрасте с 4 до 6 месяцев). Чаще всего, в качестве продуктов первого прикорма выступали овощи (средний возраст введения 5,5 мес) и каши (6,4 мес), фрукты (6,6 мес), несколько позже родители вводят в рацион мясо и молочные продукты (8,3 мес и 8,7 мес, соответственно), яйца (9,5 мес), после года – рыбу и морепродукты.

Характер вскармливания детей раннего возраста с атопическим дерматитом на первом году жизни (n=546)

Исследуемый признак	Значение, абс (%)
Грудное вскармливание:	
не получали	14 (2,6%)
от 1 до 3 мес	141 (25,8%)
от 4 до 6 мес	101 (18,5%)
от 7 до 9 мес	39 (7,1%)
от 10 до 12 мес	76 (13,9%)
13 мес и более	175 (32,1%)
Смешанное вскармливание	339 (62,1%)
Питание детской смесью:	
не получали	193 (35,3%)
с рождения	48 (8,8%)
с 1-2 мес	126 (23,1%)
с 3-5 мес	81 (14,8%)
с 6-8 мес	89 (16,3%)
с 9 мес и старше	9 (1,7%)
Продукты докорма:	
смеси на основе цельного белка	171 (31,3%)
смеси на основе козьего молока	47 (8,6%)
частичные гидролизаты	155 (28,4%)
высокогидролизованные смеси	31 (5,7%)
безлактозные формулы	16 (2,9%)
соевые смеси	16 (2,9%)
затруднились ответить	110 (20,1)
Введение прикормов:	
до 1 мес	0
с 1 до 3 мес	19 (3,5%)
с 4 до 6 мес	348 (63,7%)
с 6 до 9 мес	179 (32,8%)

Обращает на себя внимание тенденция к более позднему введению продуктов прикорма детям с АД по сравнению с общей группой скрининга и с современными рекомендациями. Очевидно, это связано с опасениями

родителей в отношении нежелательных реакций на введение в рацион т.н. «высокоаллергенных продуктов». Действительно, более 90% пациентов отмечали обострения АД при употреблении в пищу некоторых пищевых продуктов. Наиболее часто такие реакции возникали на введение в рацион молочных продуктов (34,6%), яйца (15,2%), рыбы (15,2%), злаков (6,9%), мяса (5,5%). Однако чаще всего ухудшение кожного процесса возникало на фоне употребления детьми в пищу различных продуктов – гистаминолибераторов (цитрусовые, шоколад, консервы, пищевые добавки и др.) – в 80,1% случаев.

Кроме того, почти у половины обследованных (48,4%) отмечались нежелательные реакции на различные лекарственные препараты, причем чаще всего такие реакции отмечались на сиропные формы (18,5%), антибиотики (15,6%), растительные (7,1%) и жаропонижающие препараты (5,7%). Частота возникновения нежелательных реакций у детей обследованной группы на различные пищевые продукты и лекарственные препараты представлена на рисунке 3.5.3.

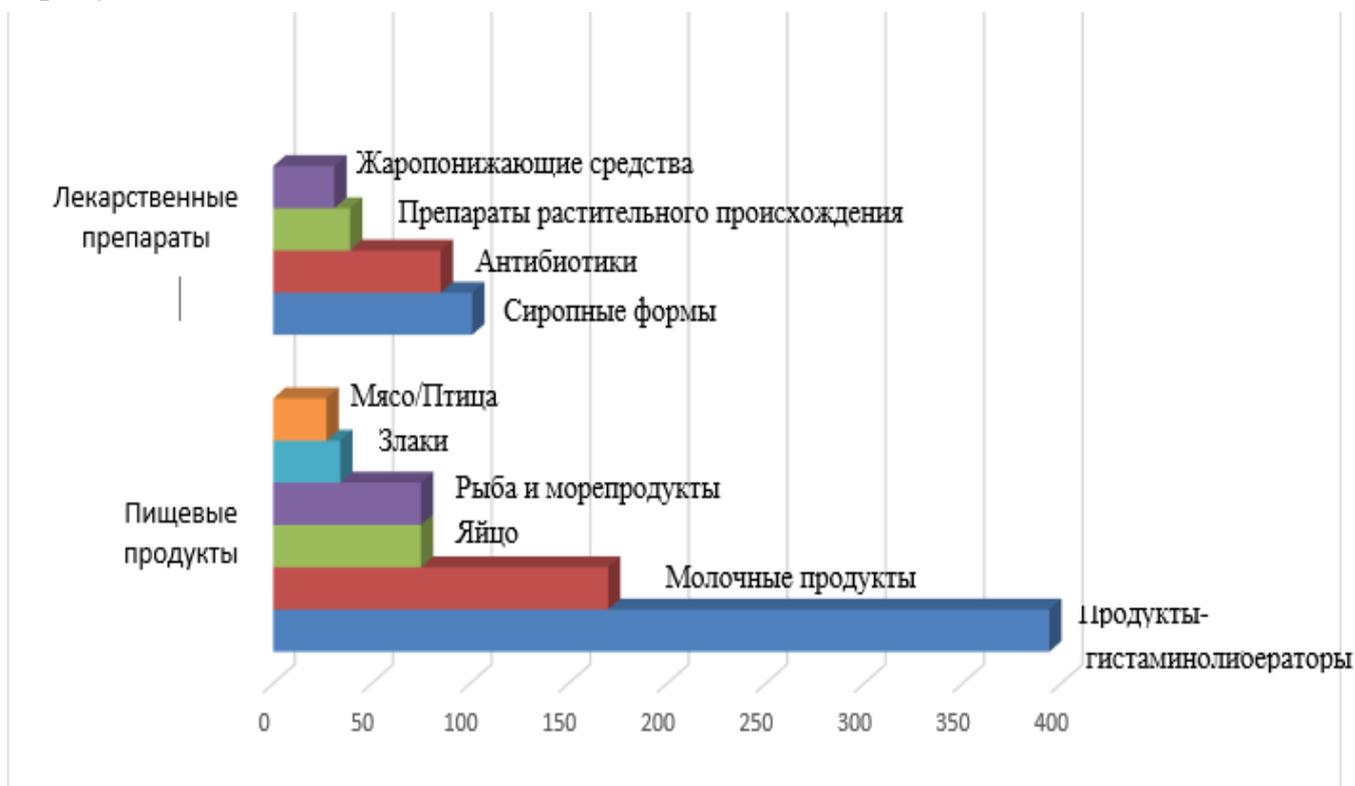


Рис. 3.5.3. Частота возникновения нежелательных реакций на пищевые продукты и лекарственные препараты у детей раннего возраста с атопическим дерматитом.

Помимо реакций на пищевые продукты и лекарственные препараты, в ходе обследования у 78 детей изучаемой группы (14,3%) были выявлены клинические симптомы респираторной аллергии. Дополнительное клинко-инструментальное обследование с участием врачей-специалистов (пульмонолога, оториноларинголога) позволило верифицировать диагноз аллергического ринита у 68 пациентов (12,5%) и бронхиальной астмы у 23 детей (4,2%). 13 детей (2,4%) имели сочетание астмы и аллергического ринита. При этом средний возраст дебюта аллергического ринита у детей с АтД составил $23,4 \pm 4,6$ месяца, а дебюта бронхиальной астмы – $34,9 \pm 5,3$ месяцев, что свидетельствует о высокой вероятности ранней реализации атопического марша у детей с АтД (рисунок 3.5.4).

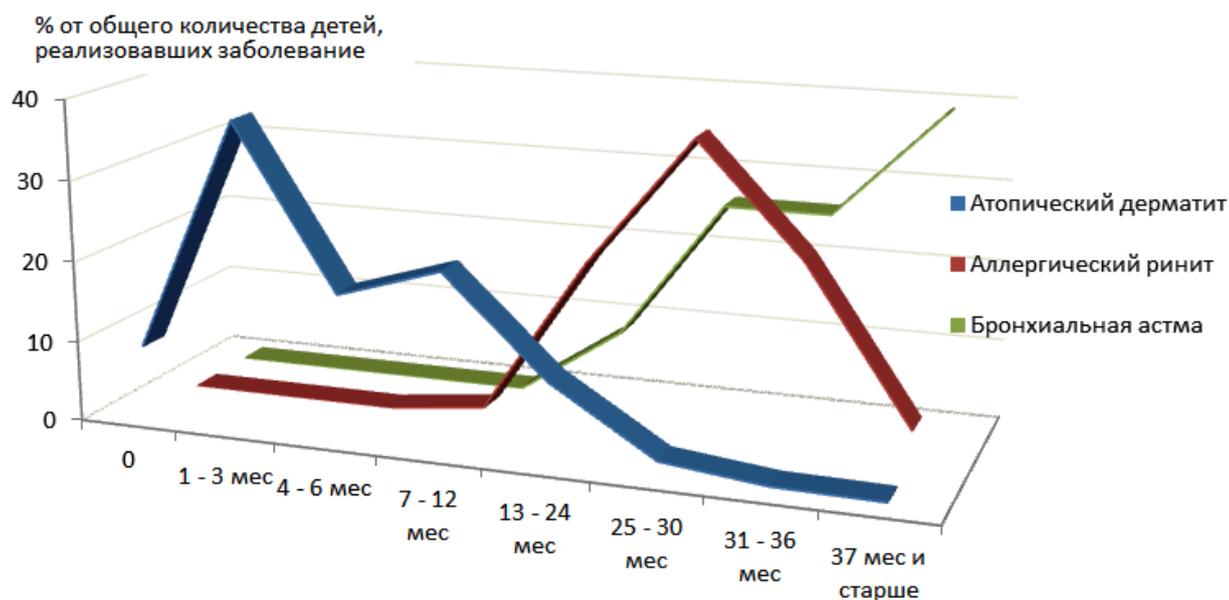


Рис. 3.5.4. Доля детей с дебютом атопического дерматита, аллергического ринита и бронхиальной астмы в различные возрастные периоды (от рождения до 4 лет).

В ходе опроса участников исследования мы выясняли информацию о том, какой специалист выставил диагноз АтД и осуществлял ведение наших пациентов. Оказалось, что более чем в половине случаев (283 пациента – 51,8%) диагностика и лечение детей с АтД проводились врачами первичного звена (педиатром). С участием врача-дерматолога наблюдались 79 (14,5%) пациентов, аллерголога-иммунолога – 57 (10,4%), детского гастроэнтеролога –

46 (8,4%), неонатолога – 3 ребенка (0,6%). Коллегиально (с участием нескольких специалистов) велось наблюдение 78 детей (14,3%), преимущественно с тяжелым течением заболевания.

При анализе лекарственных препаратов, которые назначались детям раннего возраста с АтД выяснилось, что чаще всего наши пациенты в соответствии с рекомендациями наблюдающего ребенка врача получали антигистаминные препараты, средства ухода за кожей, топические кортикостероиды, лечение сопутствующей патологии ЖКТ, топические ингибиторы кальциневрина. В то же время, наиболее эффективными в отношении подавления симптомов АтД у наших пациентов большинство родителей признали топические кортикостероиды и антигистаминные препараты, а также систематическое использование средств ухода за кожей (рисунок 3.5.5). При этом лишь у 27 детей (4,9%) отмечался хороший эффект только от соблюдения рациональной диеты, а родители 13 пациентов (2,4%) пожаловались на отсутствие удовлетворительного эффекта от любой проводимой терапии.

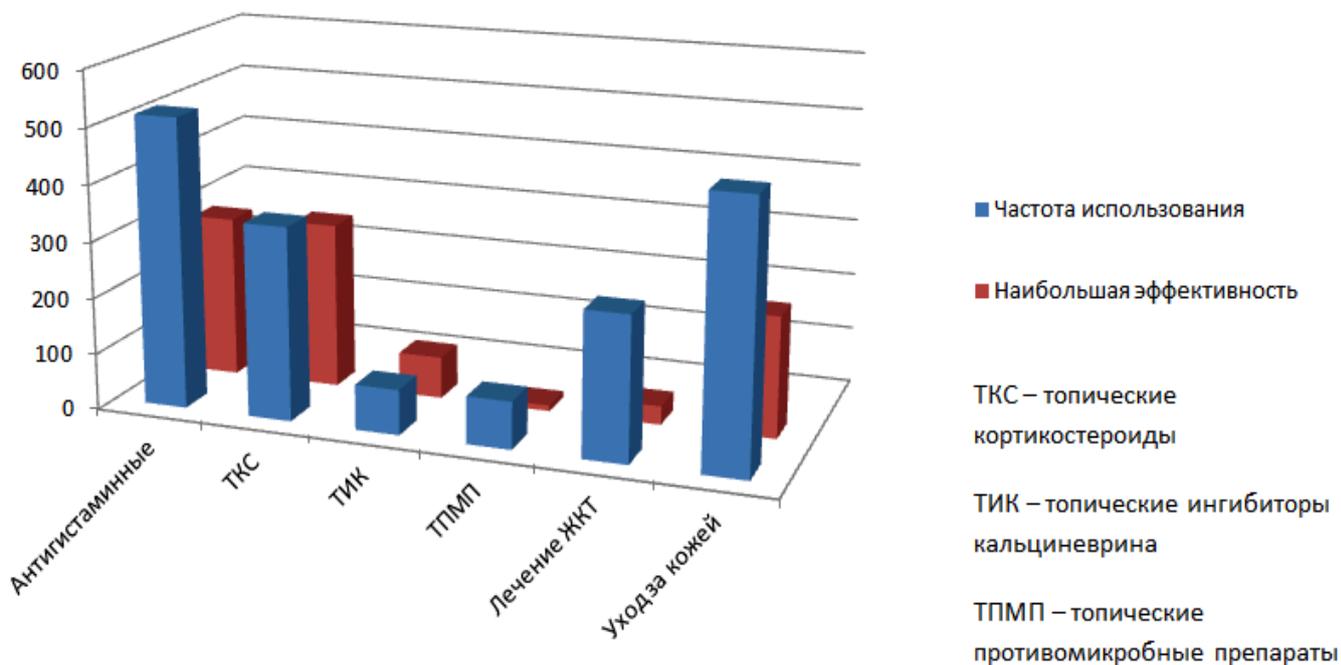


Рис. 3.5.5. Частота использования различных групп лекарственных препаратов у детей раннего возраста с АтД и их эффективность (по оценке родителей).

Таким образом, итоговый анализ распространенности АтД у детей раннего возраста в г. Самаре подтвердил его высокую эпидемиологическую значимость в изучаемой возрастной группе (19,4%). При этом заболевание выявляется в 1,45 раз чаще у мальчиков, чем у девочек (59,2% и 40,8%, соответственно) и в 1,6 раз чаще у детей с отягощенным по аллергии наследственным анамнезом (61,7% и 38,3%, соответственно). Полученные данные подтверждают роль генетических факторов (в том числе, отягощенного семейного анамнеза) в качестве важнейших факторов риска в развитии АтД.

3.6. Спектр сенсibilизации у детей раннего возраста с атопическим дерматитом.

Учитывая наиболее высокую распространенность АтД в группе детей раннего возраста, а также важную роль аллергической сенсibilизации не только в развитии клинических проявлений АтД, но и в последующей реализации атопического марша, одной из задач проведенного исследования стало изучение спектра причинно-значимых аллергенов у детей. Для этого 116 детям в возрасте от 14 до 47 месяцев с различной степенью тяжести АтД было проведено лабораторное аллергологическое обследование (определение общего и специфических IgE в сыворотке крови с наиболее распространенными пищевыми и аэроаллергенами) для уточнения спектра сенсibilизации. Характеристика пациентов изучаемой группы представлена в таблице 3.6.1.

Как видим, по основным изучаемым признакам (средний возраст, срок гестации и вес при рождении, отягощенный наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям, распределение по полу и степеням тяжести заболевания) дети изучаемой группы не отличались от общей группы детей раннего возраста с АтД. Среднее значение SCORAD у них составило $19,9 \pm 13,2$, частота выявления клинических проявлений пищевой аллергии – 36,2%, при этом наиболее часто у обследованных пациентов отмечались

реакции на продукты, содержащие молоко (27,6%), яйцо (20,7%), рыбу (6%), пищевые злаки (6%). Клинические симптомы респираторной аллергии были выявлены у 39,6% обследованных, средний возраст ее дебюта составил $27,1 \pm 6,8$ мес.

Таблица 3.6.1.

Общая характеристика детей изучаемой группы (n=116)

Изучаемый признак	Значения	
	Абсолютное значение, n	Относительное значение, %
Средний возраст, мес	28,1±9,4	
Средний срок гестации, нед	38,6±4,8	
Средний вес при рождении, г	3321±405	
Средний возраст дебюта респираторной аллергии, мес.	27,1±6,8	
SCORAD	19,9±13,2	
Распределение по полу:		
Мальчики	65	59,2
Девочки	51	40,8
Отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям:		
Да	71	61,3
Нет	45	38,7
Распределение по степеням тяжести АтД		
Легкое	62	53,4
Среднетяжелое	35	30,2
Тяжелое	19	16,4
Частота других аллергических заболеваний		
Респираторная аллергия	46	39,6
Аллергический ринит	43	37,1
Бронхиальная астма	11	9,5
Пищевая аллергия	42	36,2

При оценке степени тяжести заболевания в структуре АтД у обследованных детей, так же как и в общей группе детей раннего возраста с АтД, преобладали легкие формы (62 ребенка), у трети пациентов было выявлено среднетяжелое течение заболевания (35 детей), у 19 пациентов – тяжелое течение (рисунок 3.6.1).

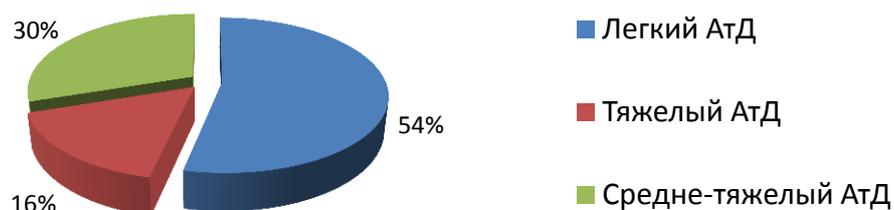


Рис. 3.6.1. Распределение обследованных детей по степени тяжести заболевания.

При этом статистически значимых различий в распределении степени тяжести АтД по полу обнаружено не было ($r=-0,044$, при $p>0,05$).

Важно отметить, что у пациентов с более тяжелым течением АтД статистически значимо чаще выявлялись клинические проявления пищевой аллергии ($r=0,66$, при $p < 0,01$), тогда как достоверных различий по частоте реализации респираторных аллергических заболеваний между детьми с различной степенью тяжести АтД выявлено не было (таблица 3.6.2).

Таблица 3.6.2.

Частота выявления клинических проявлений пищевой и респираторной аллергии у детей раннего возраста с АтД (n=116)

	Легкий АтД (n=62)		Среднетяжелый АтД (n=35)		Тяжелый АтД (n=19)		Коэффициент корреляции Пирсона (r)
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Респираторная аллергия	23	37,1%	16	45,7%	6	31,6%	0,001, $p>0,05$
Бронхиальная астма	3	4,8%	7	20%	1	5,3%	0,082, $p>0,05$
Аллергический ринит	22	35,5%	15	42,9%	6	31,6	-0,001, $p>0,05$
Пищевая аллергия	6	9,6%	18	51,4%	18	94,7%	0,660, $p<0,05^*$

* $p<0,05$ – статистически значимая взаимосвязь

При проведении лабораторного аллергологического исследования у большинства пациентов (62,1%) обнаружен повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови, среднее значение которого составило $142,89 \pm 206,27$ МЕ/мл. Сенсibilизация выявлена у 93 детей (80,2%), спектр сенсibilизации обследованных пациентов представлен в таблице 3.6.3. Полученные результаты подтверждают данные о преобладании в структуре причинно-значимых аллергенов у детей раннего возраста с АтД пищевых продуктов. Так, пищевая сенсibilизация выявлялась у 78 детей (67,2%), наиболее часто – к белкам коровьего молока, куриного яйца, пшеницы и других пищевых злаков, арахиса, рыбы, что соответствует полученным в процессе исследования данным о частоте клинических реакций на различные пищевые продукты.

В то же время, оказалось, что более половины детей раннего возраста с АтД (58,6%) имеют сенсibilизацию к аэроаллергенам, а 44,8% детей – сочетанную сенсibilизацию к пищевым и аэроаллергенам, что может оказывать влияние как на течение кожного процесса, так и на возможную реализацию последующей респираторной аллергии. Среди ингаляционных аллергенов в структуре сенсibilизации обследованных пациентов преобладали эпидермальные, грибковые и пылевые аллергены (38,8%, 23,3% и 22,4%, соответственно), сенсibilизация к аллергенам домашней пыли выявлялась несколько реже – у 16,4% пациентов.

Для уточнения характера взаимосвязи между сенсibilизацией и тяжестью течения АтД мы проанализировали уровень общего IgE в сыворотке крови и частоту формирования сенсibilизации к различным экзоаллергенам у пациентов с различной степенью тяжести заболевания. Оказалось, что пациенты с более тяжелым течением АтД имели статистически значимо более высокий уровень общего IgE в сыворотке крови ($r=0,385$, при $p=0,01$).

Частота выявления сенсibilизации к различным аллергенам у детей раннего возраста с АтД (n=116)

№ п/п	Аллерген	Абс. количество пациентов	Относительное количество
1.	Молоко	67	57,8%
2.	Яйцо	39	33,6%
3.	Рыба	11	9,5%
4.	Соя	6	5,2%
5.	Пшеница	24	20,7%
6.	Другие злаки	7	6%
7.	Картофель	5	4,3%
8.	Арахис	12	10,3%
9.	Фундук	7	6%
10.	Мясо	6	5,2%
11.	Другие пищевые продукты	6	5,2%
12.	Домашняя пыль	19	16,4%
13.	Кошка	33	28,4%
14.	Собака	26	22,4%
15.	Пыльца деревьев	21	18,1%
16.	Пыльца трав	6	5,2%
17.	Пыльца сорняков	5	4,3%
18.	Споры плесневых грибов	27	23,3%

Проведение корреляционного анализа позволило выявить выраженную взаимосвязь между тяжестью течения АтД с наличием сенсibilизации вообще, а также с сенсibilизацией к пищевым (белок коровьего молока, куриного яйца, арахис, пищевые злаки), ингаляционным (эпидермальные, пыльцевые) аллергенам, с комбинированной сенсibilизацией (таблица 3.6.4). В то же время, не выявлено корреляции между тяжестью течения АтД и сенсibilизацией к рыбе, аллергенам домашней пыли и плесневым грибам.

Таблица 3.6.4.

Уровень общего IgE в сыворотке крови и частота сенсibilизации к различным экзоаллергенам у детей раннего возраста с различной степенью тяжести АтД (n=116)

	Легкий АтД (n=62)		Среднетяжелый АтД (n=35)		Тяжелый АтД (n=19)		Коэффициент корреляции Пирсона (r)
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Общий IgE, МЕ/мл	90,3		132,9		332,8		0,385, при p<0,01*
Наличие сенсibilизации	43	69,4%	32	91,4%	19	100%	0,318, при p<0,01*
Пищевая сенсibilизация	33	53,2%	27	77,1%	18	94,7%	0,341, при p<0,01*
Сенсibilизация к молоку	27	43,5%	25	71,4%	15	78,9%	0,299, при p<0,01*
Сенсibilизация к яйцу	11	17,7%	16	45,7%	12	63,2%	0,377, при p<0,01*
Сенсibilизация к пищевым злакам	7	11,3%	10	28,6%	7	36,8%	0,253, при p<0,01*
Сенсibilизация к рыбе	3	4,8%	5	14,3%	3	15,8%	0,160, p>0,05
Сенсibilизация к арахису	1	1,6%	5	14,3%	6	31,6%	0,357, при p<0,01*
Аэросенсibilизация	29	46,8%	25	71,4%	14	73,7%	0,239, при p<0,01*
Сенсibilизация к аллергенам домашней пыли	7	11,3%	8	22,9%	4	21,1%	0,126, p>0,05
Эпидермальная сенсibilизация	17	27,4%	16	45,7%	12	63,2%	0,276, при p<0,01*
Пыльцевая сенсibilизация	10	16,1%	9	25,7%	7	36,8%	0,183, при p<0,05*
Грибковая сенсibilизация	12	19,4%	9	25,7%	6	31,6%	0,109, p>0,05
Комбинированная сенсibilизация	19	30,6%	20	57,1%	13	68,4%	0,307, при p<0,01*

* p<0,01(0,05) – статистически значимая взаимосвязь

Современные тенденции эпидемиологии АтД, помимо неуклонного увеличения его распространенности, раннего дебюта и изменения характера клинических проявлений, характеризуются также изменением спектра причинно-значимых аллергенов, в частности, возрастающей ролью сенсibilизации к белку куриного яйца и арахиса в развитии проявлений пищевой аллергии и АтД у детей.

Мы проанализировали, как изменился характер сенсibilизации детей раннего возраста с АтД в г. Самаре в течение последнего десятилетия. В качестве группы сравнения мы воспользовались результатами аллергологического исследования 48 детей раннего возраста с АтД, полученными в г. Самаре в 2003 - 2004 году [23]. По таким признакам как средний возраст, распределение по полу и степеням тяжести АтД, индекс SCORAD пациенты данной группы не отличались от детей, включенных в настоящее исследование (основная группа). При этом для математического анализа был использован t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок либо коэффициента углового преобразования Фишера ϕ^* (таблица 3.6.5).

При анализе частоты клинических проявлений пищевой и респираторной аллергии у детей сравниваемых групп обращает на себя внимание уменьшение в течение изучаемого периода относительного количества клинических проявлений пищевой аллергии у детей раннего возраста с АтД (36,2% по сравнению с 62,5%, $p < 0,01$) и, напротив, увеличение частоты симптомов респираторной аллергии (39,6% по сравнению с 22,9%, $p < 0,01$). Особенно значимым оказался рост доли детей с аллергическим ринитом – в 2,5 раза (с 14,5% до 37,1%, $p < 0,01$). Важно отметить, что средний возраст дебюта респираторной аллергии в основной группе также оказался статистически значимо ниже, чем в группе сравнения (в сравниваемых группах не имеет статистически значимых различий ($p < 0,05$), что свидетельствует о тенденции к более ранней реализации аллергического марша у детей с АтД.

Выявление содержания аллерген-специфических IgE в сыворотке крови в группе сравнения проводилось хемилюминесцентным методом (MAST CLA аллергенспецифическое исследование) с использованием реагентов и оборудования (CLA-1 люминометр) фирмы MEDLAND SYSTEMS (Нидерланды). Необходимо отметить, что в проведенных ранее исследованиях было доказано соответствие высокой степени между результатами хемилюминесцентных и иммунофлюоресцентных методов аллергологической

диагностики [179], что дало нам возможность сравнить результаты проведенного аллергологического исследования в обеих группах.

Таблица 3.6.5.

Клиническая характеристика детей изучаемых групп

Показатель	Основная группа (n=116)	Группа сравнения (n=48)	t / φ^*
Средний возраст, мес	28,1±9,4	27,6±6,8	t=1,982, при p>0,05
Мальчики	65 (59,2%)	27 (56,3%)	$\varphi^*=0,035$, p>0,05
Девочки	51 (40,8%)	21 (43,7%)	$\varphi^*=0,029$, p>0,05
Индекс SCORAD		22,4±6,7	t=1,6, при p>0,05
Распределение по степени тяжести АД:			
- легкая	51 (54,7%)	27 (56,3%)	$\varphi^*=1,433$, p>0,05
- средней степени	28 (29,5%)	14 (29,2%)	$\varphi^*=0,676$, p>0,05
- тяжелая	14 (15,8%)	7 (14,5%)	$\varphi^*=0,425$, p>0,05
Наличие клинических проявлений пищевой аллергии	42 (36,2%)	30 (62,5%)	$\varphi^*=3,1$, при p<0,01*
Наличие клинических проявлений респираторной аллергии, в т.ч.:	46 (39,6%)	11 (22,9%)	$\varphi^*=2,13$, при p<0,05*
- аллергический ринит	43 (37,1%)	7 (14,5%)	$\varphi^*=3,07$, при p<0,01*
- бронхиальная астма	11 (9,5%)	6 (12,5%)	$\varphi^*=0,56$, p>0,05
Средний возраст дебюта респираторной аллергии, мес	27,1±6,8	29,8±3,9	t=3,192, при p<0,05*

При проведении аллергологического обследования как в основной, так и в группе сравнения более чем у половины детей определялся повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови, при этом среднее его значение в группах не имело достоверных различий (142,9±206,3 МЕ/мл и 157,4±198,7

МЕ/мл, соответственно, $p > 0,05$). Сравнительный анализ спектра причинно-значимых аллергенов у детей раннего возраста с АтД в основной группе (исследование 2014 – 2015 гг.) и группе сравнения (исследование 2003 – 2004 гг.) представлен в таблице 3.6.6.

Специфическая сенсibilизация выявлялась у 80,2% детей основной группы и у 81,3% детей группы сравнения. Интересно, что в обеих группах частота выявления сенсibilизации к общей группе пищевых аллергенов, в том числе к белку коровьего молока, пшенице и другим злакам, достоверно не отличалась, хотя сенсibilизация к куриному яйцу, рыбе, мясу у детей основной группы встречалась достоверно реже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). В то же время, в основной группе по сравнению с группой сравнения возросла частота выявления сенсibilизации к арахису – в 2,5 раза (10,3% и 4,2%, соответственно, $p < 0,05$) и грибковым аллергенам (23,3% и 12,5%, соответственно, $p < 0,05$).

Результаты проведенного сравнительного анализа показывают, что в период с 2004 по 2017 годы в г. Самаре произошли некоторые изменения как течения АтД у детей раннего возраста (уменьшение частоты клинических проявлений пищевой аллергии, увеличение частоты реализации аллергических заболеваний дыхательных путей, более ранний дебют респираторной аллергии), так и характера их сенсibilизации.

Показано, что наиболее значимыми тенденциями прошедшего 13-летнего периода с точки зрения спектра причинно-значимых аллергенов у детей раннего возраста с АтД являются:

- сохранение высокой частоты сенсibilизации к пищевым аллергенам вообще, к белку коровьего молока в частности;
- снижение частоты выявления сенсibilизации к куриному яйцу, мясу, рыбе;
- увеличение частоты выявления сенсibilизации к арахису, а также некоторым ингаляционным аллергенам, в частности, к плесневым грибам.

Частота сенсibilизации к различным группам экзоаллергенов
в основной группе и в группе сравнения

Аллергены	Наличие сенсibilизации		φ*
	Основная группа (n=116) Абс (%)	Группа сравнения (n=48) Абс (%)	
Наличие сенсibilизации	93 (80,2%)	39 (81,3%)	0,163, при p>0,05
Пищевая сенсibilизация	78 (67,2%)	34 (70,8%)	0,454, при p>0,05
- коровье молоко	67 (57,8%)	25 (52,1%)	0,664, при p>0,05
- куриное яйцо	39 (33,6%)	23 (47,9%)	1,7, при p<0,05*
- пшеница	24 (20,7%)	9 (18,75%)	0,28, при p>0,05
- другие злаки	7 (6,0%)	6 (12,5%)	1,33, при p>0,05
- рыба	11 (9,5%)	10 (20,8%)	1,87, p<0,05*
- мясо	6 (5,2%)	7 (14,5%)	1,89, p<0,05*
- арахис	12 (10,3%)	2 (4,2%)	1,57, при p<0,05*
- другие пищ. продукты	24 (20,7%)	11 (22,9%)	0,31, при p>0,05
Аэросенсibilизация	68 (58,6%)	22 (45,8%)	1,497, при p>0,05
- домашняя пыль	19 (16,4%)	9 (18,75%)	0,367, при p>0,05
- эпидермальные	45 (38,8%)	14 (29,1%)	1,18, при p>0,05
- пыльцевые	26 (22,4%)	8 (16,7%)	0,84, при p>0,05
- грибковые	27 (23,3%)	6 (12,5%)	1,66, p<0,05*

* p<0,05 – статистически значимые различия

Важно отметить, что сенсibilизация к арахису в проведенном нами корреляционном анализе была ассоциирована с более тяжелым течением АД у детей раннего возраста. Возможно, изменение спектра пищевой сенсibilизации у наших детей связано с изменениями характера питания современного общества в России (более широкое использование арахиса), а также происходивших в течение последних 15 лет изменений в рекомендациях по вскармливанию детей раннего возраста (отсроченное введение яйца, рыбы и других т.н. высокоаллергенных продуктов).

В то же время, остается открытым вопрос о том, что же является первичным – изменение спектра сенсibilизации (в частности, увеличение частоты сенсibilизации к арахису и грибковым алларгенам), приводящее к более тяжелому течению АтД и более ранней реализации респираторной аллергии, или изменение течения АтД с последующим усилением дефекта эпидермального барьера и формированием сенсibilизации к широкому спектру новых, в том числе, пищевых алларгенов. Решение этого вопроса может открыть новые возможности не только для лечения АтД, но и для профилактики реализации атопического марша и формирования алларгических заболеваний дыхательных путей.

Тем не менее, результаты проведенного исследования дают основания для обязательного своевременного проведения детям раннего возраста с тяжелым течением АтД алларгологического обследования с определением спектра сенсibilизации, включающего не только пищевые, но и ингаляционные алларгены. Результаты такого обследования дают возможность не только исключить из рациона ребенка продукты, являющиеся для него причинно-значимыми алларгенами, но и оценить риск развития респираторной аллергии, а также разработать программу индивидуальных элиминационных мероприятий для профилактики атопического марша.

Кроме того, полученные данные подтверждают важную роль нарушения эпидермального барьера при тяжелом течении АД в формировании последующей сенсibilизации детей к ингаляционным алларгенам. Следовательно, результаты проведенного исследования позволяют рассматривать адекватную местную терапию АД (рациональное использование топических противовоспалительных препаратов и уход за кожей) в качестве одной из важнейших мер профилактики респираторной аллергии у детей раннего возраста с АД.

Подводя итоги проведенного клинико-эпидемиологического анализа, необходимо отметить, что в соответствии с официальными сведениями о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов Самарской области, распространенность АтД у детей в возрасте от 0 до 14 лет не превышает 1,2 – 1,4 %, что значительно ниже показателей распространенности АтД у детей, выявленных нами в ходе проведенного эпидемиологического исследования. Так, в группе детей раннего возраста (от 0 до 4 лет) этот показатель составляет 19,4%, у школьников в возрасте 7-8 лет – 7,2%, у подростков в возрасте 13-14 лет – 4,4%.

В структуре заболевания во всех возрастных группах преобладают легкие формы (более 50%), что может служить одной из причин гиподиагностики заболевания и позднего обращения пациентов за квалифицированной помощью. Кроме того, гиподиагностика АтД, вероятно, обусловлена и недостаточным уровнем специальных знаний у врачей первичного звена, что диктует необходимость более широкого рассмотрения вопросов аллергологии и иммунологии, дерматологии в образовательных программах врачей-педиатров и врачей общей практики, а также более тесного взаимодействия между специалистами и врачами первичного звена. Следовательно, реализация мероприятий, направленных на раннее выявление заболевания, его рациональное лечение и вторичную профилактику, позволит уменьшить выраженность клинических проявлений у каждого конкретного ребенка и снизить бремя АтД в целом.

ГЛАВА 4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СРЕДСТВ БАЗОВОГО УХОДА ЗА КОЖЕЙ В КАЧЕСТВЕ МОНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Одной из важных задач, поставленных нами в ходе проводимого исследования, стало определение эффективности применения средств базового ухода за кожей в качестве монотерапии у детей с легким и среднетяжелым течением АтД, а также прогнозирование исходов такого подхода и объективизация критериев для начала использования топических лекарственных средств.

4.1. Эффективность специальных средств базового ухода за кожей в качестве монотерапии у детей с легким и среднетяжелым течением АтД.

В открытое проспективное несравнительное исследование были включены 74 ребенка в возрасте от 1 до 12 лет с диагнозом АтД легкой и средней степени тяжести (индекс EASI от 2 до 21) в период затихающего обострения (после окончания курса лечения в Самарском городском центре аллергодерматозов на базе ГБУЗ СДОКБ №1 им. Н.Н. Ивановой). Помимо общеклинического обследования (осмотр, определение роста, веса, температуры и артериального давления), сбора анамнеза, заполнения информационной карты и подписания информированного согласия, на скрининговом визите (Дскр) всем участникам проводилась комплексная оценка объективных и субъективных критериев течения АтД (индексы IGA, EASI и VAS), а также состояния кожного покрова наблюдаемых (определение влажности рогового слоя и ТЭПВ).

После проведенного первичного обследования в ходе скринингового визита со всеми участниками была проведена беседа по питанию, соблюдению комплайенса и даны рекомендации по уходу за кожей – использование 2 раза в день эмолента (крем для ежедневного ухода), который был выдан в необходимом количестве. Данный крем представлял собой эмульсию прямого типа с 20% гипоаллергенных эмолентов (гептил ундециленат, изостеарил

изостеарат, триглицериды кокосового масла) во внутренней фазе для обеспечения быстрого восстановления липидного матрикса рогового слоя без ощущения липкости. Важно отметить, что протокол наблюдения исключал возможность использования участниками топических кортикостероидов, топических ингибиторов кальциневрина, а также системных кортикостероидов, иммуносупрессантов и антибиотиков.

Собственно исследование началось с базового визита (D0), на который пациенты были приглашены через 2 недели после скрининга и во время которого осуществлялся дополнительный анализ критериев включения/исключения из исследования, что дало возможность обеспечить относительно равный исходный уровень участников с точки зрения состояния кожи и получаемой ими терапии. Общая характеристика пациентов до начала исследования представлена в Таблице 4.1.1.

С этого момента всем пациентам дополнительно назначался продукт ухода за кожей с противовоспалительным эффектом (специальный крем) дважды в день на вовлеченные в патологический процесс участки кожи через 30 минут после крема для ежедневного ухода. Для создания условий быстрого противовоспалительного действия этого продукта была разработана специальная формула с 25% гипоаллергенных эмолентов (изопропил пальмитат, гептил ундецилент, триглицериды кокосового масла) во внешней фазе в сочетании с комплексом непроникающих в кожу эмолентов (минеральное масло, ланолин гипоаллергенный, синтетический аналог пчелиного воска), обеспечивающих окклюзивное действие.

Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 1 месяца после начала использования специального крема с визитами через 7 (D7), 14 (D14) и 28 дней (D28 – заключительный визит). В ходе каждого визита, помимо общеклинического обследования, мы оценивали соблюдение участниками условий протокола проводимого исследования, количество использованных продуктов ухода за кожей, а также индексы IGA, EASI, VAS, показатели ТЭПВ и влажности рогового слоя.

Общая характеристика пациентов (n = 74) до начала исследования

	Скрининговый визит (Dскр)	Базовый визит (D0)	Достоверность различий
Средний возраст, лет	3,6 ± 2,2		–
Мальчики, n (%)	38 (51,4%)		–
Девочки, n (%)	36 (48,6%)		–
Сопутствующая патология ЖКТ, n (%)	14 (18,9%)		–
Сопутствующая респираторная аллергия, n (%)	2 (2,7%)		–
IGA	2,2 ± 0,4	2,2 ± 0,5	p = 0,443
EASI	4,66 ± 2,35	4,67 ± 2,6	p = 0,518
VAS	4,74 ± 1,93	4,29 ± 2,3	p = 0,073
ТЭПВ, г/м ² ·час	39,19 ± 19,46	37,56 ± 20,53	p = 0,463
Влажность рогового слоя (SCH), у.е.	168 ± 102	232 ± 147	p = 0,0006

Из 168 осмотренных пациентов 74 соответствовали необходимым критериям и были включены в исследование. К моменту начала наблюдения (скрининговый визит) все они имели клинические признаки подострого течения АД в виде выраженной сухости кожи, покраснения, отека, экскориаций, в некоторых случаях – лихенификации. Индекс EASI варьировал от 2 до 16,9, что соответствовало критериям легкого и среднетяжелого течения заболевания. Большинство родителей отмечали наличие у детей выраженного кожного зуда, сохраняющегося даже в период затихания внешних проявлений заболевания, что отражалось достаточно высоким средним значением показателя VAS в наблюдаемой группе до начала исследования ($4,7 \pm 1,93$).

Интересно отметить, что при заполнении информационных карт родители практически всех пациентов (98%) положительно ответили на

вопрос, знают ли они о необходимости постоянного использования средств ухода за кожей при АтД. Тем не менее, систематически применяли эмоленты до начала наблюдения и следовали всем правилам их нанесения лишь 24% участников, что, возможно, являлось одной из причин нестабильного течения заболевания.

В ходе скринингового визита всем наблюдаемым была предоставлена не только информация о принципах базового ухода за кожей, но и достаточное количество крема для ежедневного применения. Обязательный учет количества использованного в ходе участия в исследовании продукта обеспечил возможность повысить показатель соблюдения требуемых правил ухода за кожей нашими участниками до 97,3%, что, вероятно, стало причиной улучшения большинства изучаемых показателей (VAS, ТЭПВ, влажность рогового слоя) в наблюдаемой группе к моменту базового визита. Однако статистически значимым среди них оказалось лишь среднее увеличение показателя влажности рогового слоя, который за 2 недели систематического использования крема для ежедневного ухода вырос с 168 ± 102 до 232 ± 147 у.е. ($p = 0,0006$) и затем практически не менялся в течение всего последующего наблюдения. В связи с этим, окончательный анализ эффективности проводимого лечения мы осуществляли в сравнении с результатами, полученными в ходе базового визита (D0). Общая характеристика наблюдаемых пациентов до начала исследования представлена в таблице 4.1.1.

Участие в исследовании благополучно завершили 68 пациентов, результаты наблюдения за которыми и были включены в окончательный анализ. 2 ребенка выбыли из-за несоблюдения протокола наблюдения, еще 4 – в связи с нежелательными явлениями, не связанными с использованием тестируемых продуктов (перенесенные острые респираторные инфекции, потребовавшие применения системных лекарственных препаратов, у 1 ребенка – острая аллергическая реакция на йогурт).

При анализе результатов применения базового ухода за кожей с использованием специального крема с противовоспалительным эффектом у наблюдаемых нами пациентов была выявлена значительная положительная динамика основных клинических симптомов заболевания. Помимо уменьшения распространенности кожного процесса и выраженности гиперемии, отека, эксфолиаций и лихенификации, родители отмечали улучшение и субъективных проявлений АД – облегчение кожного зуда, уменьшение симптомов тревожности, беспокойства, улучшение ночного сна. В целом, увеличение доли детей, положительно отреагировавших на использование крема с противовоспалительным действием в качестве монотерапии в ходе нашего наблюдения, отражено на рисунке 4.1.1.

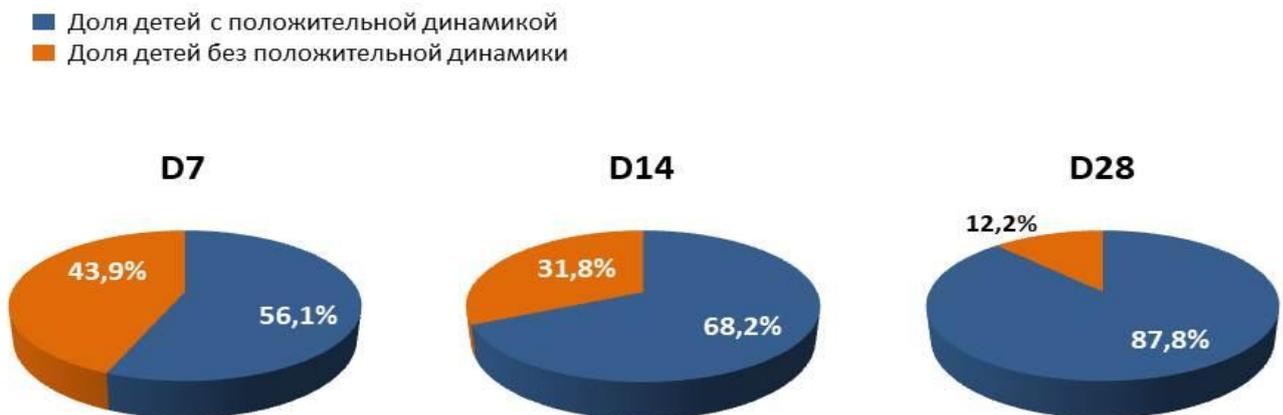


Рис. 4.1.1. Динамика доли детей с положительным результатом лечения в ходе исследования (7, 14, 28-й дни наблюдения), %.

Клиническая эффективность базового ухода за кожей подтверждалась и положительной динамикой всех исследуемых показателей. В таблице 4.1.2 представлена описательная статистика изучаемых в ходе наблюдения параметров в виде медианы и квартилей, а также сравнение достигнутых результатов на каждом этапе исследования (D0, D7, D14, D28) с исходными значениями (Dскр и D0) с проведением рангового дисперсионного анализа повторных измерений Фридмана.

Описательная статистика динамики изучаемых показателей
в процессе наблюдения

	Медиана и квартили	р анализ Фридман а	р Дскрин	р D0
VAS-скрининг	5,00 (4,00–6,00)	<0,001		
VAS-D0	4,50 (3,00–6,00)		0,070	
VAS-D7	4,00 (2,00–5,00)		0,001	0,004
VAS-D14	3,00 (2,00–5,00)		<0,001	<0,001
VAS- D28 HN	1,50 (0,50–3,00)		<0,001	<0,001
IGA-скрининг	2,00 (2,00–2,00)	<0,001		
IGA-D0	2,00 (2,00–2,00)		0,439	
IGA-D7	2,00 (2,00–2,00)		0,003	<0,001
IGA-D14	2,00 (2,00–2,00)		0,001	<0,001
IGA-D28	1,50 (1,00–2,00)		<0,001	<0,001
EASI-скрининг	3,43 (2,40–5,54)	<0,001		
EASI-D0	3,40 (2,10–5,86)		0,480	
EASI-D7	3,05 (1,50–5,03)		0,028	0,001
EASI-D14	2,03 (1,13–4,30)		0,002	<0,001
EASI-D28	1,25 (0,55–3,31)		<0,001	<0,001
TEWL-скрининг на непораженных участках	15,40 (11,57–20,49)	0,613		
TEWL-D0 на непораженных участках	13,75 (11,70–18,10)		0,674	
TEWL-D7 на непораженных участках	13,80 (11,34–19,27)		0,371	0,736
TEWL-D14 на непораженных участках	13,72 (11,73–19,83)		0,588	0,612
TEWL-D28 на непораженных участках	14,41 (11,45–16,85)		0,281	0,273
TEWL-скрининг на пораженных участках	35,30 (25,39–49,11)	0,001		
TEWL-D0 на пораженных участках	34,80 (20,54–51,42)		0,755	
TEWL-D7 на пораженных участках	34,05 (23,00–47,60)		0,642	0,908
TEWL-D14 на пораженных участках	31,82 (18,12–39,77)		0,012	0,016
TEWL-D28 на пораженных участках	26,72 (18,36–36,51)		0,001	0,003
SCH-скрининг на непораженных участках	213,00 (174,00–280,75)	0,049		
SCH-D0 на непораженных участках	255,00 (187,50–327,25)		0,133	
SCH- D7 на непораженных участках	259,00 (197,00–325,00)		0,045	0,920
SCH- D14 на непораженных участках	255,50 (193,75–335,00)		0,016	0,651
SCH- D28 на непораженных участках	259,50 (220,25–324,25)		0,005	0,840

SCH- скрининг на пораженных участках	144,00 (101,00–204,75)	<0,001		
SCH- D0 на пораженных участках	204,50 (115,50–297,50)		0,001	
SCH- D7 на пораженных участках	201,50 (139,75–294,50)		<0,001	0,281
SCH- D14 на пораженных участках	191,00 (123,00–310,50)		<0,001	0,819
SCH- D28 на пораженных участках	204,50 (161,50–298,00)		<0,001	0,163

Так, значения индексов IGA, EASI и VAS статистически значимо снижались при каждом визите (D7, D14, D28) с достоверностью $p < 0,005$ (рис. 4.1.2, 4.1.3), при этом в 64% случаев положительная динамика EASI к концу периода наблюдения оказалась значительной и составила более 50%.

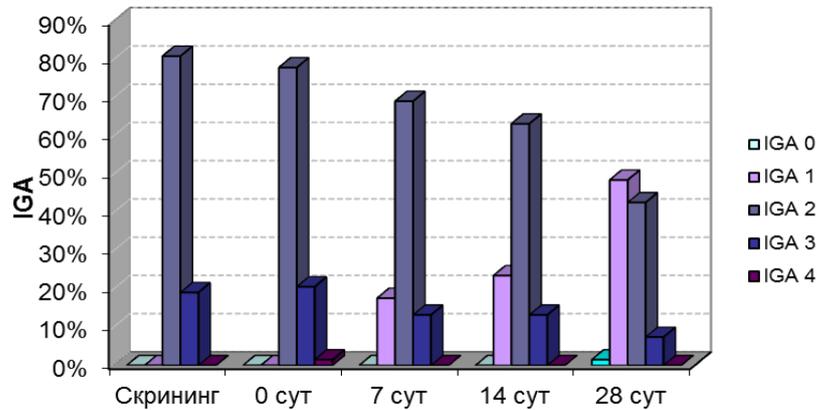


Рис. 4.1.2. Распределение значений индекса IGA в течение периода наблюдения (от скрининга Dскр до заключительного визита D28).

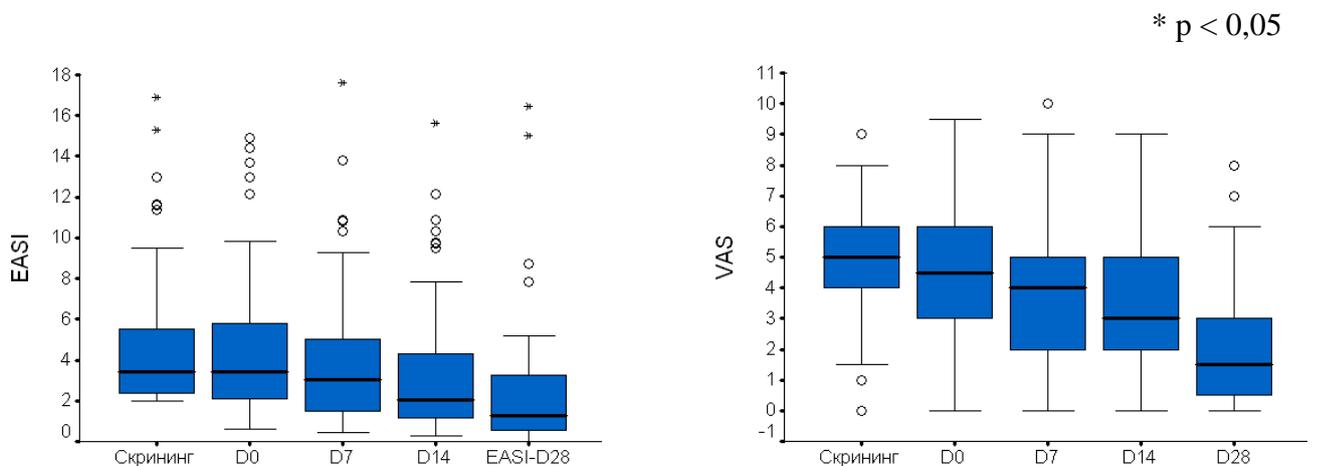


Рис. 4.1.3. Динамика индексов EASI и VAS (средние значения) у участников исследования в течение периода наблюдения (от скрининга Dскр до заключительного визита D28).

Аналогичным образом снижались в процессе исследования у наших пациентов и показатели трансэпидермальной потери влаги на пораженных участках кожи: на заключительном визите значения ТЭПВ у них отличались с достоверностью $p=0,002$. Интересно, что изменения ТЭПВ на непораженных участках, на которые не наносился крем с противовоспалительным действием, оказались статистически недостоверными ($p = 0,273$), несмотря на систематическое использование участниками исследования крема для ежедневного ухода (рис. 4.1.4).

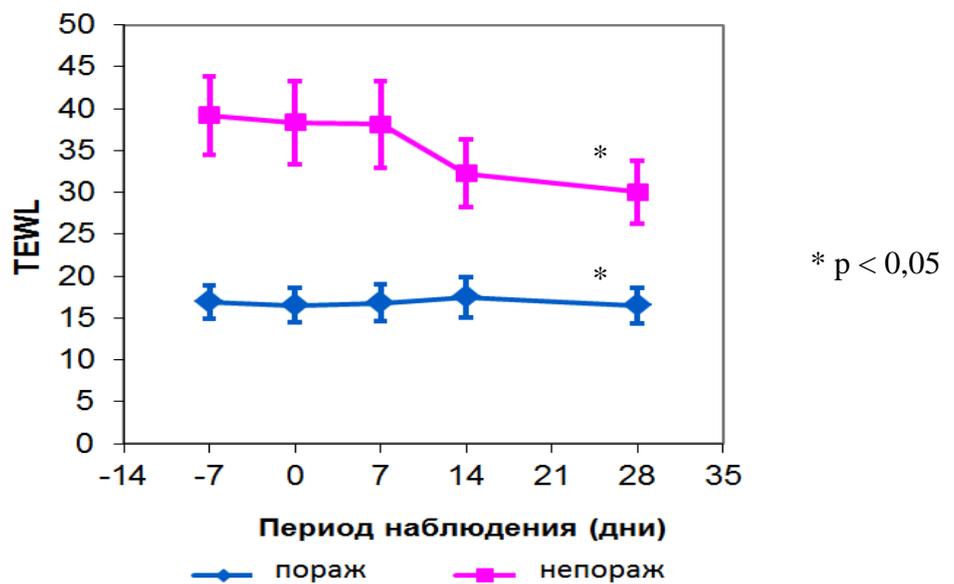


Рис. 4.1.4. Динамика показателя ТЭПВ (средние и 95% ДИ) на пораженных и непораженных участках кожи у участников исследования в течение периода наблюдения (от скринингового визита Dскр до заключительного визита D28).

С другой стороны, изменения влажности рогового слоя SCH у участников исследования достоверно не изменялись с момента начала использования изучаемого продукта как на пораженных, так и на непораженных участках кожи (рис.4.1.5). Однако выше уже отмечалось, что в течение 2 недель с момента скрининга и до начала исследования интенсивное и систематическое использование пациентами крема для ежедневного ухода привело к значительному улучшению у них данного показателя, который оставался далее практически неизменным до конца наблюдения.

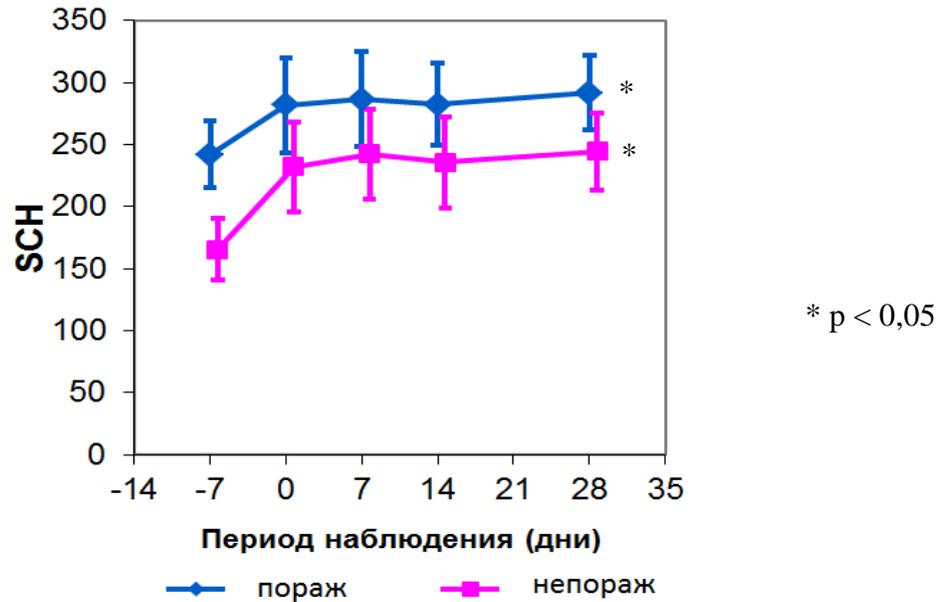


Рис. 4.1.5. Динамика показателя влажности рогового слоя SCH (средние и 95% ДИ) на пораженных и непораженных участках кожи у участников исследования в течение периода наблюдения (от скринингового визита Dscr до заключительного визита D28).

В процессе статистической обработки результатов исследования мы проанализировали возможную связь изучаемых показателей на всех этапах наблюдения с выявляемыми у наших пациентов сопутствующими заболеваниями, а также с вариантами предшествующего включению в исследование лечения (использование системных антигистаминных препаратов, топических глюкокортикостероидов (ГКС), а также топических ингибиторов кальциневрина (ТИКН)). Результаты проведенного корреляционного анализа не выявили статистически значимой взаимосвязи между изучаемыми явлениями (Таблицы 1-3 в приложении 3), что дает основания предполагать отсутствие влияния на результаты проводимого исследования со стороны как сопутствующих заболеваний, так и предшествующей началу исследования терапии.

В процессе проведения исследования пациенты отмечали хорошую переносимость всех используемых средств ухода за кожей; каких-либо нежелательных явлений, связанных с их применением, нами выявлено не было.

Таким образом, в ходе проведенного исследования была подтверждена клиническая эффективность и безопасность базового ухода за кожей с использованием специальных средств, обладающих дополнительным противовоспалительным действием, в качестве монотерапии у детей с легким и среднетяжелым течением АТД.

4.2. Прогнозирование эффективности базового ухода за кожей с применением специальных средств в качестве монотерапии у детей с легким и среднетяжелым течением АТД и определение критериев для начала использования топических лекарственных препаратов.

Для оценки прогноза результатов использования специальных средств ухода за кожей в качестве монотерапии у пациентов с легким и среднетяжелым течением АТД мы применили корреляционный и регрессионный анализ полученных в ходе наблюдения данных.

При оценке корреляций различных изучаемых показателей друг с другом на всех этапах исследования были выявлены статистически значимые взаимосвязи между значениями EASI и IGA, а также показателями ТЭПВ и влажности рогового слоя SCH как на пораженных, так и на непораженных областях (Таблицы 4-8 в приложении 3). Интересно, что на этапе скрининга значение VAS не имеет значимой корреляции ни с одним из изучаемых показателей, в том числе с показателем EASI ($r=-0,002$), однако после начала активного ухода за кожей (к визиту D0) выявляется его взаимосвязь с показателями ТЭПВ и влажности рогового слоя SCH на пораженных областях, которая становится более значимой к D7 и сохраняется до конца периода наблюдения.

Кроме того, с 7-го дня использования специального крема появляется статистически значимая корреляция VAS со значениями EASI, IGA и показателями ТЭПВ на пораженных областях. На фоне последовательного снижения значений VAS в течение всего периода исследования это означает, что зуд как один из наиболее изнуряющих проявлений АТД при активном

использовании эмоленгов не только значительно облегчается, но и становится более зависимым от выраженности объективных симптомов заболевания, отражаемых значениями EASI и IGA.

Для прогнозирования конечного результата изучаемого подхода, определяемого, в первую очередь, количественным значением показателей EASI на 28-е сутки наблюдения, были построены несколько моделей множественной линейной регрессии в зависимости от исходного состояния кожи пациента (Dскр и D0). В качестве независимых объясняющих переменных (предикторов) выступали те или иные комбинации показателей состояния кожи:

- на этапе скрининга, в начале наблюдения (D0) и на 7 сутки (D7);
- на этапе скрининга и в начале наблюдения (D0);
- на этапе скрининга и их динамика к началу наблюдения (D0).

Были использованы различные методы построения моделей: пошаговый с включением, пошаговый с исключением, пошаговый ступенчатый. В результате работы пошаговых алгоритмов в модель отбирались наиболее существенные признаки. Следует отметить, что математический аппарат линейной регрессии предполагает независимость предикторов друг от друга, что в данном случае не всегда могло соблюдаться. Действительно, все используемые шкалы в той или иной степени взаимосвязаны, поскольку являются различными показателями одного признака – состояния кожи. В таблицах корреляций 4.2.1 и 4.2.2 представлены наиболее тесно связанные друг с другом показатели (** - $p < 0,01$).

Таблица 4.2.1

Корреляции изучаемых показателей на этапе скрининга (Дскр)

		VAS- скрининг	IGA- скрининг	EASI- скрининг	TEWL неовл- скрининг	TEWL вовл- скри- нинг	SCH- неовл- скри- нинг	SCH- вовл- скрининг
VAS- скрининг	r	1	0,231	0,028	-0,097	0,014	-0,017	-0,115
	p	.	0,058	0,821	0,432	0,909	0,893	0,352
IGA-скрининг	r	0,231	1	0,783**	-0,119	0,090	-0,076	-0,151
	p	0,058	.	<0,001	0,335	0,467	0,536	0,218
EASI скрининг	r	0,028	0,783**	1	-0,142	0,234	-0,151	-0,214
	p	0,821	<0,001	.	0,248	0,054	0,219	0,080
TEWLнеовл- скрининг	r	-0,097	-0,119	-0,142	1	0,237	0,453**	0,368**
	p	0,432	0,335	0,248	.	0,052	<0,001	0,002
TEWL_вовл- скрининг	r	0,014	0,090	0,234	0,237	1	-0,063	0,268*
	p	0,909	0,467	0,054	0,052	.	0,608	0,027
SCH-неовл- скрининг	r	-0,017	-0,076	-0,151	0,453**	-0,063	1	0,325**
	p	0,893	0,536	0,219	<0,001	0,608	.	0,007
SCH-вовл- скрининг	r	-0,115	-0,151	-0,214	0,368**	0,268*	0,325**	1
	p	0,352	0,218	0,080	0,002	0,027	0,007	.

Таблица 4.2.2

Корреляции изучаемых показателей в начале наблюдения (D0)

		VAS- D0	IGA- D0	EASI- D0	TEWL неовл-D0	TEWL вовл-D0	SCH- неовл-D0	SCH- вовл-D0
VAS-D0	r	1	0,221	0,440**	0,007	0,391**	-0,289*	-0,161
	p	.	0,095	0,001	0,961	0,002	0,028	0,227
IGA-D0	r	0,221	1	0,565**	0,009	-0,068	-0,097	-0,184
	p	0,095	.	<0,001	0,946	0,610	0,468	0,166
EASI-D0	r	0,440 **	0,565**	1	0,111	0,298*	-0,257	-0,259*
	p	0,001	<0,001	.	0,405	0,023	0,052	0,050
TEWL неовл-D0	r	0,007	0,009	0,111	1	0,290*	0,458**	0,321*
	p	0,961	0,946	0,405	.	0,027	<0,001	0,014
TEWL вовл- D0	r	0,391 **	-0,068	0,298*	0,290*	1	-0,068	0,172
	p	0,002	0,610	0,023	0,027	.	0,610	0,197
SCH-неовл- D0	r	- 0,289 *	-0,097	-0,257	0,458**	-0,068	1	0,704**
	p	0,028	0,468	0,052	<0,001	0,610	.	<0,001
SCH-вовл-D0	r	-0,161	-0,184	-0,259*	0,321*	0,172	0,704**	1
	p	0,227	0,166	0,050	0,014	0,197	<0,001	.

При использовании в качестве потенциальных предикторов данных на этапе скрининга и в начале исследования (D0), или на этапе скрининга и на 7 сутки (D7) получились пары тесно связанных друг с другом признаков (табл. 4.2.3).

Таблица 4.2.3

Признаки, тесно связанные друг с другом на этапе скрининга и на ранних этапах исследования (D0 и D7)

	Скрининг и день 0		Скрининг и день 7	
	r	p	r	p
VAS	0,561	<0,001	0,333	0,005
IGA	0,404	0,001	0,241	0,047
EASI	0,634	<0,001	0,569	<0,001
TEWL_неовл	0,117	0,380	0,138	0,288
TEWL_вовл	0,301	0,013	0,349	0,004
SCH-неовл	0,341	0,009	0,173	0,183
SCH-вовл	0,322	0,007	0,464	<0,001

Именно из-за этих взаимосвязей были рассмотрены различные варианты регрессионных моделей, и затем была дана их содержательная интерпретация.

Диагностика регрессии. Первой проблемой, требующей диагностики, была мультиколлинеарность — вышеописанная тесная связь предикторов друг с другом. Оценки параметров регрессии в такой ситуации могут быть неустойчивыми по отношению к небольшим изменениям исходных данных, а также коэффициенты регрессии могут иметь знак, отличный от знака коэффициента корреляции данного предиктора с зависимой переменной. Для диагностики мультиколлинеарности рассчитывали показатель VIF (variance inflation factor) и считали его приемлемым, если он был меньше 2.

При построении линейных моделей проводили анализ регрессионных остатков (разностей между оцененными и наблюдаемыми значениями) для выявления существенно влияющих на коэффициенты выбросов. В хорошей модели остатки должны быть примерно одинаковыми на всём диапазоне предсказываемых значений и иметь близкую к нормальной форму распределения.

Представление результатов моделирования. В таблицы сведены размерные и стандартизованные коэффициенты регрессии (b и beta) и их статистическая значимость, а также коэффициенты корреляции между переменной отклика и переменными в модели. В таблицах также приведены коэффициенты корреляции — первый обычный парный, и второй — частный, т.е. с учетом влияния других переменных, вошедших в модель. Приведены коэффициенты детерминации R^2 , отражающие долю объяснённой моделью дисперсии переменной отклика, статистическая значимость для модели в целом по F критерию и стандартная ошибка регрессии.

Модель 1.

Потенциальные предикторы — все изучаемые показатели в период от скрининга (Dскр) до 14 сут (D14). В таблице 4.2.4 представлены статистически значимые предикторы и их переменные для модели 1.

Таблица 4.2.4

Основные характеристики модели 1 множественной линейной регрессии для прогнозирования исхода (значения EASI к окончанию наблюдения - D28)

Предикторы в модели	b	beta	p	r парный	r частный	VIF
(Constant)	-1,00		0,054			
EASI-D7	0,66	0,76	<0,001	0,72	0,72	1,77
VAS-D7	-0,53	-0,48	<0,001	0,18	-0,54	1,78
TEWL_пораж-D0	0,04	0,26	0,008	0,37	0,35	1,56
TEWL_пораж-D7	0,03	0,22	0,033	0,57	0,29	1,74

Статистическая значимость для модели в целом: $F=29,3$, $p<0,001$; стандартная ошибка регрессии $SE=1,49$; коэффициент детерминации $R^2=69\%$.

Таким образом, для прогнозирования состояния кожи пациента на 28-й день лечения мы можем использовать следующее уравнение для расчетов:

$$EASI-D28 = -1 + 0,66 * EASI-D7 - 0,53 * VAS-D7 + 0,04 * TEWL_пораж-D0 + 0,03 * TEWL_пораж-D7.$$

Несмотря на приемлемое качество модели (R^2 почти 70%), она включает в себя лишние связанные друг с другом признаки. Кроме того, у одного из признаков (VAS-D7) знак коэффициентов регрессии и корреляции не совпал, и именно этот признак имеет в данной модели самый большой VIF, что делает содержательную интерпретацию такой модели затруднительной. Поэтому мы перестроили её, принудительно убрав из числа возможных предикторов VAS-D7 (модель 2).

Модель 2.

Потенциальные предикторы — все изучаемые показатели в период от скрининга (Dскр) до 14 сут (D14), но без VAS-D7; статистически значимые предикторы представлены в таблице 4.2.5.

Таблица 4.2.5

Основные характеристики модели 2 множественной линейной регрессии для прогнозирования исхода (значения EASI к окончанию наблюдения - D28)

Предикторы в модели	b	beta	p	r парный	r частный	VIF
(Constant)	-1,87		0,002			
EASI-D7	0,40	0,46	<0,001	0,72	0,48	1,83
EASI-скрининг	0,26	0,25	0,011	0,52	0,34	1,27
TEWL_пораж-D7	0,03	0,24	0,024	0,57	0,30	1,52

Статистическая значимость для модели в целом: $F=27,6$, $p<0,001$; стандартная ошибка регрессии $SE=1,66$; коэффициент детерминации $R^2=61\%$.

Модель 3.

Предикторы: все изучаемые показатели в период от скрининга (Dскр) до начала исследования (D0). Статистически значимым в данной модели оказался только сам EASI на этапе скрининга и в начале исследования (D0) при построении модели с пошаговым включением, либо дополнительно показатель ТЭПВ на пораженных участках в начале исследования (TEWL_пораж-D0) при пошаговом исключении (табл. 4.2.6.).

Таблица 4.2.6

Основные характеристики модели 3 множественной линейной регрессии для прогнозирования исхода (значения EASI к окончанию наблюдения - D28)

Предикторы в модели	b	beta	p	r парный	r частный	VIF
(Constant)	-1,94		0,004			
EASI-скрининг	0,27	0,29	0,013	0,61	0,33	1,77
EASI-D0	0,43	0,49	<0,001	0,73	0,48	1,96
TEWL_пораж-D0	0,03	0,18	0,064	0,33	0,25	1,17

Статистическая значимость для модели в целом: $F=26,7$, $p<0,001$, стандартная ошибка регрессии $SE=1,94$, коэффициент детерминации $R^2=60\%$.

Модель 4.

Предикторы: все изучаемые показатели на момент скрининга (Dскр) и их разность со скринингом в начале исследования (D0); статистически значимые предикторы представлены в таблице 4.2.7.

Таблица 4.2.7

Основные характеристики модели 4 множественной линейной регрессии для прогнозирования исхода (значения EASI к окончанию наблюдения - D28)

Предикторы в модели	b	beta	p	r парный	r частный	VIF
(Constant)	-0,99		0,266			
VAS-скрининг	-0,22	-0,16	0,098	-0,10	-0,23	1,05
EASI-скрининг	0,59	0,58	<0,001	0,52	0,63	1,11
TEWL_пораж-скрининг	0,04	0,27	0,035	0,26	0,29	1,79
EASI (разность: 0 день - скрин)	0,43	0,39	<0,001	0,35	0,46	1,18
TEWL (разность: 0 день - скрин)	0,03	0,23	0,064	0,08	0,25	1,71

Статистическая значимость для модели в целом: $F=12,0$, $p<0,001$; стандартная ошибка регрессии $SE=1,82$; коэффициент детерминации $R^2=54\%$.

Уравнение для расчетов:

$$EASI-28 = -0,99 - 0,22*VAS-скр + 0,59*EASI-скр + 0,04*TEWL_пораж-скр + 0,43* EASI-разность + 0,03* TEWL-разность.$$

При этом при положительном течении кожного процесса EASI снижается, и разности получаются отрицательными, соответственно в уравнение значение вставляется со знаком минус. Тем не менее, в данной

модели два показателя оказались статистически незначимыми (VAS-скрининг и TEWL-разность). С одной стороны, это допустимая ситуация при построении моделей, с другой стороны, вклад данных признаков наименьший.

Вклад признаков оценивался как по уровням значимости, так и по безразмерным коэффициентам (beta). Наибольшие beta-коэффициенты у самого EASI и его прироста (разницы между скринингом и D0), наименьший - у показателя VAS-скрининг.

Полученное уравнение множественной линейной регрессии, на наш взгляд, представляется весьма интересным в теоретическом плане и практически полезным, поскольку оно включает различные шкалы тяжести АД и учитывает только самые ранние сроки наблюдения за ходом вмешательства. Поэтому, чтобы быть уверенным в приемлемом качестве модели для применения её в практических расчетах, было проведено дополнительное исследование качества моделирования с помощью анализа регрессионных остатков.

На рисунке 4.2.1 представлено симметричное (равномерное) распределение регрессионных остатков для построенной модели.

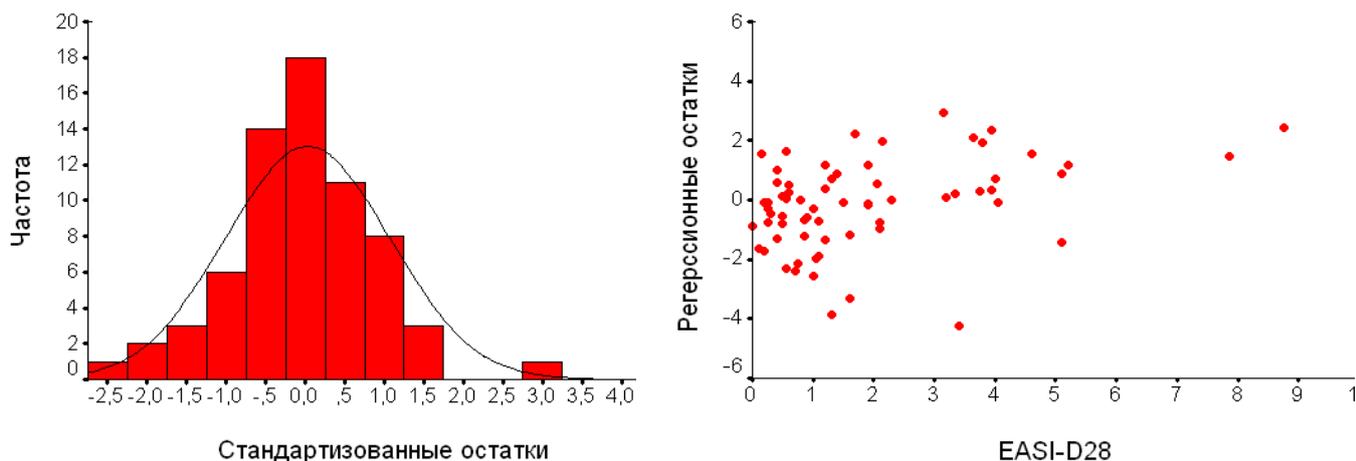


Рис. 4.2.1. Гистограмма распределения регрессионных остатков и график их разброса в зависимости от значений переменной отклика - EASI-D28.

Анализ регрессионных остатков подтвердил, что уравнение было верно специфицировано, что связи между предсказывающими признаками и переменной отклика - баллами по шкале EASI – действительно, носили линейный характер. Об этом свидетельствуют близкое к линейному распределение регрессионных остатков, их равномерность на всем диапазоне значений зависимой переменной и близкое к линейному соотношение наблюдаемых и предсказанных значений.

Направлениями дальнейшего поиска математической модели для расчета EASI на начальных этапах наблюдения пациентов и проведения изучаемого вмешательства стало упрощение модели и сокращение числа параметров в ней. Для этого были рассмотрены варианты 5 и 6, в которых в качестве независимых предикторов были выбраны оценки либо на этапе скрининга (Dскр), либо на этапе начала исследования (D0).

Модель 5.

Потенциальные предикторы — значения всех изучаемых признаков только на этапе скрининга. Из всех возможных показателей состояния кожных покровов пошаговым отбором в модель вошел только сам EASI на первом визите пациента (Dскр). Поскольку регрессия стала парной, а не множественной, из таблицы с результатами были исключены излишние характеристики модели — парные и частные корреляции (они равны друг другу и равны корню из коэффициента детерминации, $r=0,61$), а также оценки мультиколлинеарности, которой не может быть в данном случае (табл. 4.2.8).

Таблица 4.2.8

Основные характеристики модели 5 множественной линейной регрессии для прогнозирования исхода (значения EASI к окончанию наблюдения - D28)

Переменные в модели	b	p
Константа	-0,27	0,598
EASI-скрининг	0,55	<0,001

Статистическая значимость для модели в целом: $F=38,8$, $p<0,001$; стандартная ошибка регрессии $SE=2,37$; коэффициент детерминации $R^2= 37\%$.

Уравнение зависимости выглядит следующим образом:

$$EASI-28 = -0,27 + 0,55 * EASI\text{-скрининг}$$

Хотя модель получилась и высокозначимой, коэффициент детерминации довольно низкий, а ошибка регрессии, напротив, высока. На диагностических графиках регрессионных остатков присутствует их неравномерное расположение. Поскольку зависимость оказалась парной, более наглядно это можно увидеть по парному графику (скаттерограмме) независимого предиктора и результирующего признаков (рис. 4.2.2). Из этого графика следует, что несколько наблюдений с исходными значениями EASI свыше 10 резко ухудшают качество математической модели из-за непредсказуемого исхода: возможен как хороший, так и плохой результат лечения.

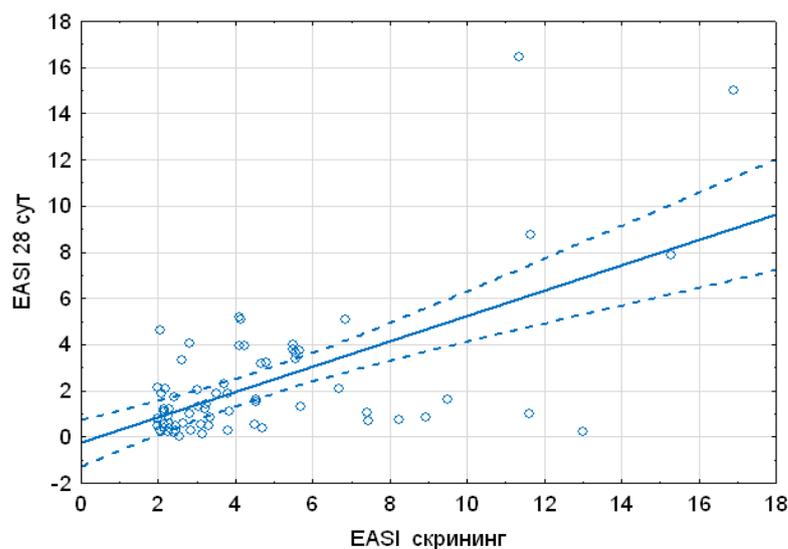


Рис. 4.2.2. График зависимости конечного показателя EASI (D28) от его исходного значения (Dскр) для модели 5 – приведены линия регрессии и ее доверительный интервал.

Модель 6.

Потенциальные предикторы — значения всех изучаемых признаков на этапе начала исследования (D0). Как и в предыдущей модели, в этом случае единственной переменной также оказалась шкала EASI (табл. 4.2.9).

Основные характеристики модели 6 множественной линейной регрессии для прогнозирования исхода (значения EASI к окончанию наблюдения - D28)

Переменные в модели	b	p
Константа	-0,70	0,134
EASI-0 сут	0,65	<0,001

Статистическая значимость для модели в целом: $F=64,6$, $p<0,001$; стандартная ошибка регрессии $SE=2,04$; коэффициент детерминации $R^2= 54\%$.

Уравнение зависимости выглядит следующим образом:

$$EASI-28 = -0,70 + 0,65 * EASI-0$$

Видно, что для прогнозирования результата лечения с использованием данных на нулевом дне лечения, а не на скрининговом визите, качество модели стало существенно выше: коэффициент детерминации 54% вместо 37% в предыдущем варианте моделирования. Анализ качества построенной модели по скаттерограмме (рис. 4.2.3) выявил более тесное расположение точек на парном графике вокруг линии регрессии.

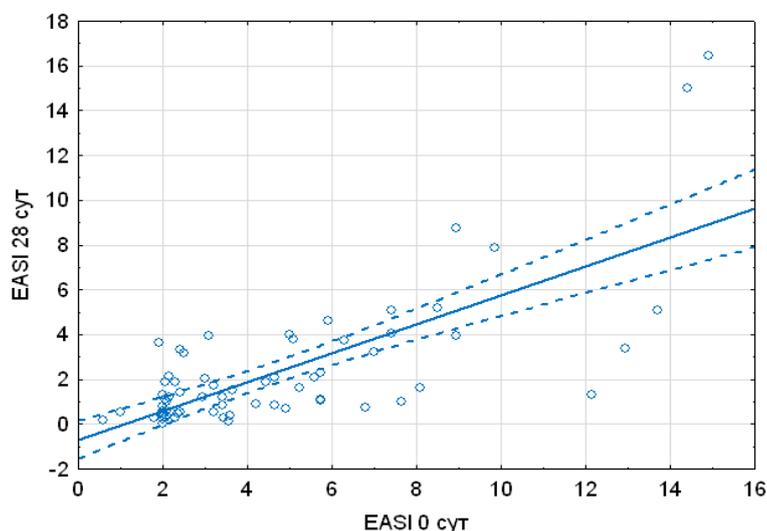


Рис. 4.2.3. График зависимости конечного показателя EASI (D28) от его исходного значения (Dскр) для модели 6 – приведены линия регрессии и ее доверительный интервал.

Таким образом, наиболее эффективной моделью для прогнозирования результата изучаемого воздействия (специального ухода за кожей) в

проведенном нами исследовании оказалась модель 6, то есть использование в качестве предиктора объективного показателя состояния кожи пациента с АтД (EASI) в начале исследования – на этапе D0.

Поскольку с клинической точки зрения особый интерес представляет возможность раннего прогнозирования исхода проводимого воздействия, было важным выявить, какие именно значения показателя EASI на этапе скрининга или на старте лечения (D0) можно считать пороговыми. Для этого мы воспользовались ROC анализом.

Были построены и проанализированы две ROC-кривые. В обоих случаях предсказываемым признаком было конечное значение показателя EASI к концу периода наблюдения (на 28-е сутки). Для проведения ROC анализа был произведен переход от количественных значений EASI к двум исходам: хорошо/плохо, при этом предсказываемым признаком «плохо» было значение баллов по шкале EASI от 3 и более. В первом случае тестировали предсказательную способность EASI на этапе скрининга (рис. 4.2.4). Площадь под графиком составила 0,76 ($p=0,001$).

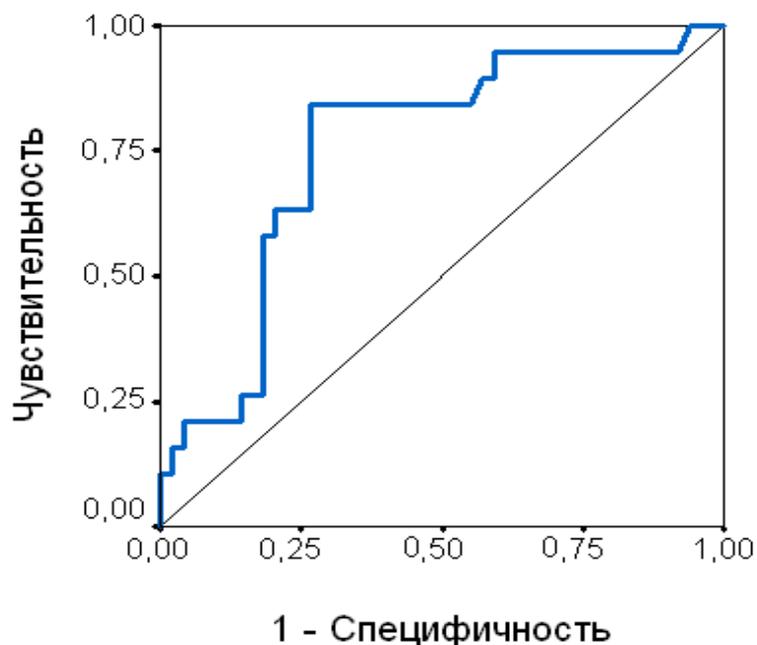


Рис. 4.2.4. ROC-кривая для прогнозирования неудовлетворительного результата наблюдения (повышенного значения показателя EASI на 28 сут) в зависимости от его значения на этапе скрининга.

Из анализа ROC-кривой следует, что есть какое-то значение тестируемого признака, при котором будут получены приемлемые с клинической точки зрения значения чувствительности и специфичности. Для выбора этого значения были проанализированы координаты ROC-кривой (рис. 4.2.5). Наиболее приемлемой точкой разделения, на наш взгляд, является значение 4,0. Чувствительность при этом составляет 84% и специфичность 73%, т.е. оба показателя теста достаточно близки друг к другу и дают максимальную сумму.

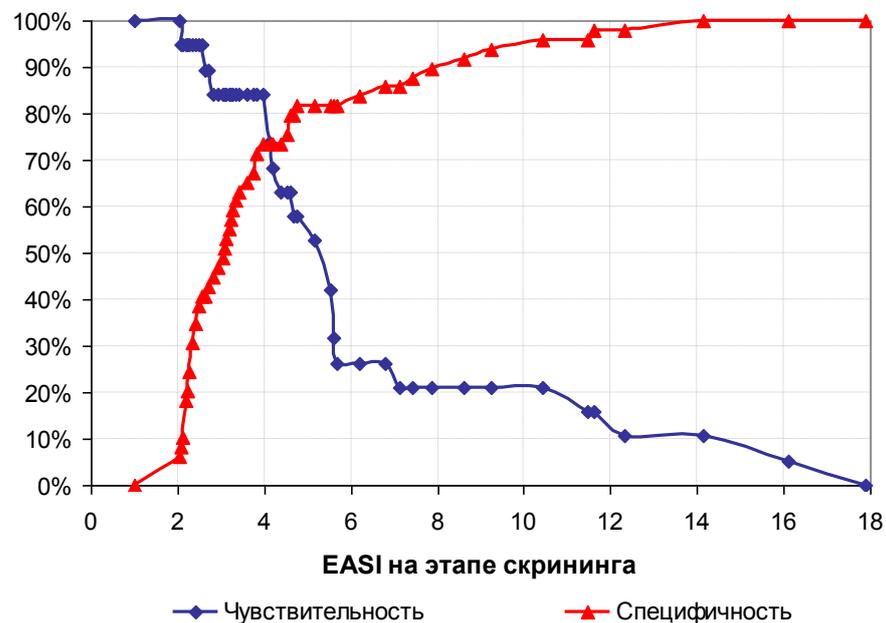


Рис. 4.2.5. Координаты ROC-кривой для прогнозирования неудовлетворительного результата наблюдения (повышенного значения показателя EASI на 28 сут) в зависимости от его значения на этапе скрининга.

При использовании общепринятых в настоящее время градаций данной шкалы попадание в диапазон 3-5,9 баллов (легкая степень тяжести) на этапе скрининга статистически значимо увеличивает риск неуспешного лечения: ОШ=4,68 (95% ДИ: 1,14–19,34), $p=0,033$, а попадание в следующий диапазон 6–22,9 баллов (средняя степень тяжести) имеет слишком широкий доверительный интервал и оказывается незначимым: ОШ=4,79 (95% ДИ: 0,93–24,75), $p=0,061$. Это соответствует полученным нами ранее результатам в

парной линейной зависимости, когда наибольшие отклонения от линии регрессии выявлены как раз в области высоких значений по шкале EASI.

Следующим шагом мы протестировали предсказательную способность значения EASI в начале исследования – на этапе D0. В этом случае качество прогнозирования оказалось выше: площадь под графиком составила 0,83 ($p < 0,001$). Чувствительность при пороговой точке 5 баллов по шкале EASI в начале наблюдения (D0) составляет 79% и специфичность 82% (рис. 4.2.6).

При этом попадание в диапазон 3-5,9 баллов статистически незначимо изменяет риск неуспешного лечения: ОШ=1,85 (95% ДИ: 0,37–9,12), а попадание в диапазон 6-22,9 баллов резко увеличивает этот риск: ОШ=26,00(95% ДИ:5,01–134,82), $p < 0,001$.

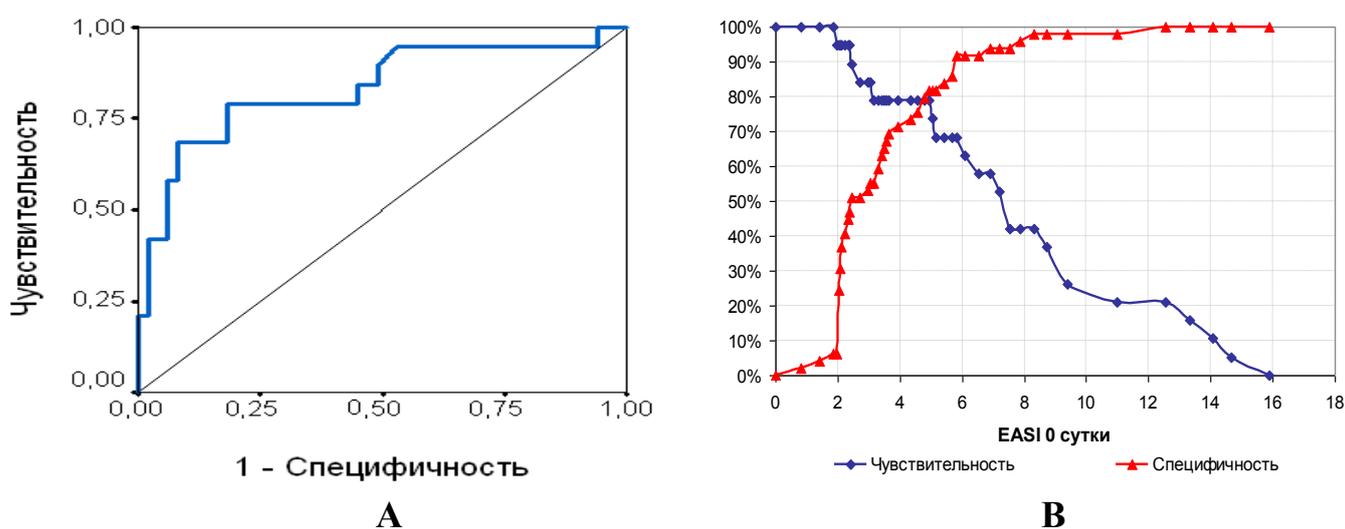


Рис. 4.2.6. ROC-кривая (А) и ее координаты (В) для прогнозирования неудовлетворительного результата наблюдения (повышенного значения показателя EASI на 28 сут) в зависимости от его значения в начале исследования (D0).

Полученные нами результаты и их математический анализ дают основания рассматривать перспективу использования специальных средств ухода, содержащих в своем составе противовоспалительные компоненты, в качестве промежуточного этапа, который может проводиться при появлении у пациента первых признаков ухудшения состояния кожных покровов.

При этом объективным критерием для прогнозирования

удовлетворительного результата такого вмешательства у пациентов, систематически использующих эмоленты, является значение 5 баллов по шкале EASI. Критическим значением EASI у пациентов, не использующих систематически средства ежедневного ухода за кожей, является показатель 4 балла. Кроме того, на наш взгляд, использование средств специального ухода за кожей является шагом, который пациенты могут предпринять самостоятельно до назначения врачом топической лекарственной терапии при возникновении первых признаков обострения либо для последующей терапии после его купирования.

ГЛАВА 5. ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Одной из наиболее важных задач нашего исследования являлось изучение эффективности комбинированного подхода к первичной профилактике АТД у детей раннего возраста из группы риска по развитию аллергических заболеваний. Положительные результаты исследований по применению различных микробных препаратов (про- и пребиотиков, синбиотиков), а также раннему использованию средств ухода за кожей для профилактики АТД у новорожденных из группы риска послужили предпосылкой для разработки дизайна комбинированного вмешательства, основанного на использовании сочетания факторов, влияющих на формирование оральной толерантности и реализацию трансэпидермальной сенсibilизации. С этой целью было проведено открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование, в которое в период с декабря 2015 года по ноябрь 2016 года были включены 80 здоровых новорожденных (41 девочка и 39 мальчиков) с отягощенным семейным анамнезом по наличию аллергических заболеваний, распределенных после рандомизации на основную ($n = 38$) и контрольную ($n = 42$) группы. Дети контрольной группы получили общепринятые рекомендации по профилактике АТД в соответствии с международными и Российскими согласительными документами, включающие советы по режиму, питанию и уходу за кожей. Дети же основной группы, помимо общепринятых рекомендаций, получали в качестве ухода за кожей эмомент 2 раза в день с момента включения в исследование и до 6 месяцев жизни, а также синбиотический комплекс, содержащий лиофилизированные молочнокислые бактерии *Lactobacillus rhamnosus* GG и фруктоолигосахариды, в период с 3 до 6 месяцев ежедневно. Наблюдение за детьми продолжалось до 12 месяцев и включало комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование малышей в 1, 3, 6 и 12 месяцев (Рис. 5.1.1.). Динамическое состояние эпидермального барьера у наблюдаемых пациентов оценивалось путем исследования показателя ТЭПВ с

использованием прибора DermaLabCombo (CORTEX). Кроме того, в возрасте 1 и 6 месяцев было проведено микробиологическое исследование кожи наблюдаемых детей (выделенные культуры идентифицировались с использованием коммерческих тест систем, а также с использованием метода MALDI-TOF спектрометрии). В качестве показателя, отражающего мукозальное воспаление в кишечнике, протоколом исследования было предусмотрено динамическое исследование уровня фекального кальпротектина иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем.

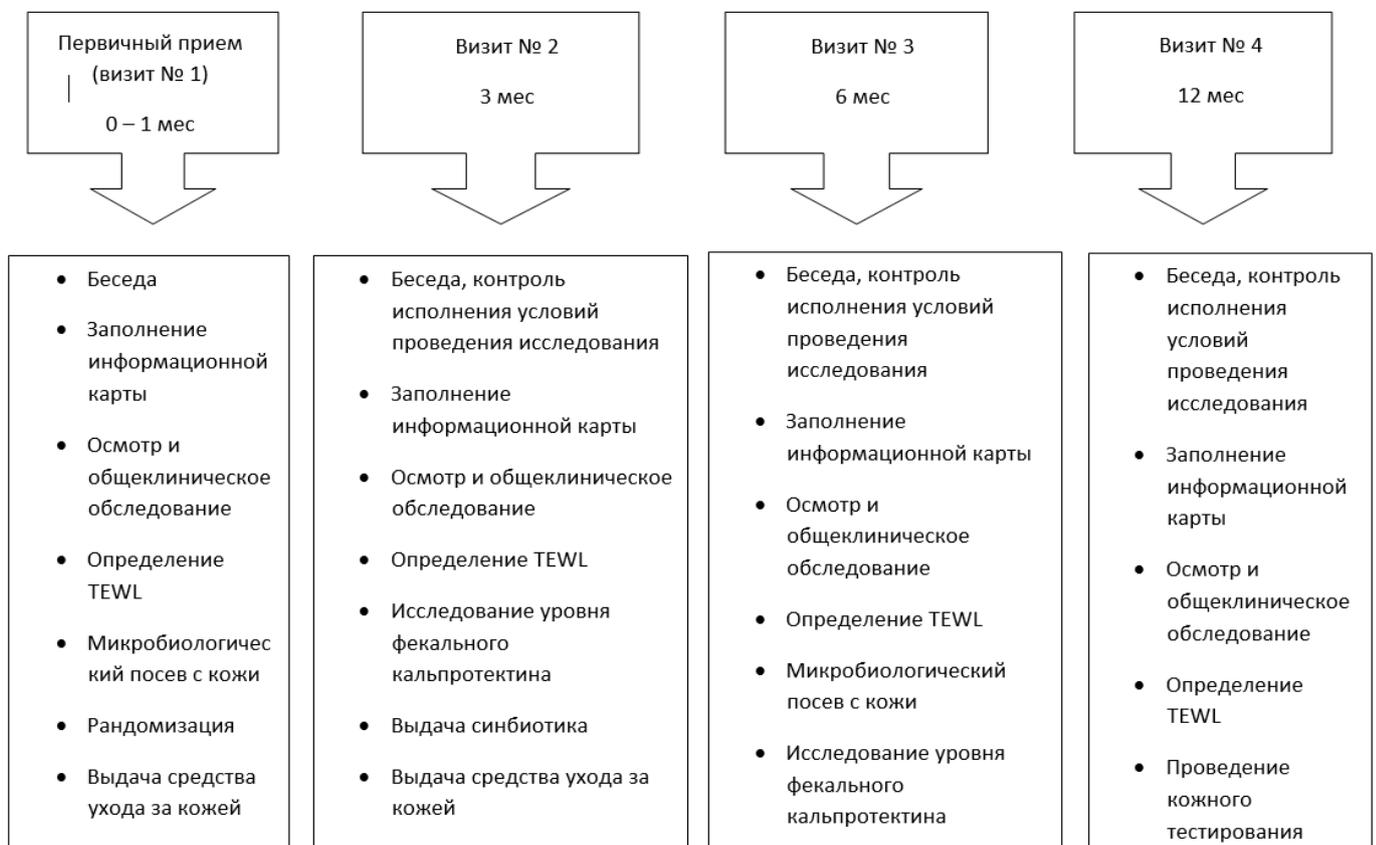


Рис. 5.1.1. Схема наблюдения и обследования пациентов в ходе исследования.

В конце наблюдения (в возрасте 12 месяцев) проводилось заключительное клиническое обследование наблюдаемых пациентов с уточнением исхода – формирования АтД и/или другого аллергического заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия) с привлечением, при необходимости, специалистов другого профиля

(пульмонолога, оториноларинголога), определением степени тяжести АтД (подсчет индекса SCORAD) и проведением аллергологического обследования в виде кожного тестирования.

5.1. Эффективность комбинированного подхода к профилактике АтД у детей раннего возраста из группы риска.

Комплексный анализ результатов клинического обследования и информационных карт включенных в исследование пациентов показал, что к началу наблюдения все новорожденные основной и контрольной групп соответствовали критериям включения. Однако в течение всего описываемого периода 8 детей выбыли из исследования из-за нарушения условий участия (протокола), в связи с чем в окончательный анализ были включены результаты наблюдения за 72 пациентами, благополучно завершившими участие в проводимом нами исследовании. Таким образом, 35 детей составили основную группу и 37 – контрольную, при этом по основным признакам и изучаемым характеристикам группы не имели значимых различий (табл. 5.1.1).

Таблица 5.1.1

Сравнительная характеристика пациентов основной и
контрольной групп в начале исследования

Признак	Основная группа (n = 35)		Контрольная группа (n = 37)		Достоверность отличий p
	Абсолютное значение	Частота, %	Абсолютное значение	Частота, %	
Мальчики	16 чел	45,7	20 чел	54,1	0,637
Девочки	19 чел	54,3	17 чел	45,9	
Исключительно грудное вскармливание	35 чел	100	37 чел	100	-
Наличие симптомов АД	0	-	0	-	-
Наличие симптомов ПА	0	-	0	-	-
Получали пробиотики	0	-	0	-	-
Получали специальный уход за кожей	0	-	0	-	-
Изучаемая характеристика	M±SD		M±SD		p
Возраст, дни	22,7±3,6		22,2±3,5		0,552
Вес при рождении, г	3204,80±124,34		3226,46±96,84		0,324
Показатель ТЭПВ, г/м ² /ч	25,17±3,52		25,96±4,46		0,652

Все изучаемые исходы (развитие атопического дерматита, аллергического ринита, пищевой аллергии) у детей контрольной и основной групп представлены в таблице 5.1.2.

Частота развития аллергических заболеваний у наблюдаемых детей
в течение периода наблюдения

Название заболевания	Наличие	Контрольная группа		Основная группа		хи ²	р
		Абс.	%	Абс.	%		
Атопический дерматит в 3 мес	Нет	33	89,2%	33	94,3%	0,1	0,722
	Да	4	10,8%	2	5,7%		
Атопический дерматит в 6 мес	Нет	28	75,7%	31	88,6%	1,2	0,265
	Да	9	24,3%	4	11,4%		
Атопический дерматит в 12 мес	Нет	23	62,2%	30	85,7%	4,0	0,046
	Да	14	37,8%	5	14,3%		
Пищевая аллергия в 12 мес	Нет	32	86,5%	34	97,1%	1,5	0,227
	Да	5	13,5%	1	2,9%		
Аллергический ринит в 12 мес	Нет	35	94,6%	35	100,0%	0,5	0,498
	Да	2	5,4%	0	0		
Любое аллергическое заболевание в 12 мес	Нет	23	62,2%	29	82,9%	2,9	0,090
	Да	14	37,8%	6	17,1%		

Как видим, к концу периода наблюдения у 20 детей (27,8%) были выявлены те или иные аллергические заболевания: 19 детям (26,4%) был выставлен диагноз АтД, у 6 пациентов (8,3%) отмечались клинические проявления пищевой аллергии, у 2 (2,8%) - аллергического ринита. При этом частота развития аллергических заболеваний в целом, а также клинических проявлений пищевой аллергии и аллергического ринита у наблюдаемых детей к концу периода наблюдения не имели статистически значимых отличий. В то же время, обращает на себя внимание разница в частоте формирования АтД в контрольной и основной группах в течение всего периода наблюдения (в 3, 6 месяцев), которая к 12 месяцам становится статистически значимой: 14 случаев в контрольной группе (37,8%) и 5 случаев в основной группе (14,3%), при $p < 0,05$ (рис. 5.1.2). Важно отметить, что в группе детей, реализовавших АтД, дебют заболевания в первые месяцы жизни отмечался в 32% случаев (6 пациентов), в возрасте с 3 до 6 месяцев – еще в 37% случаев (7 пациентов), во

втором полугодии жизни – у оставшихся 32% (6 пациентов), что соответствует результатам проведенного нами ранее эпидемиологического исследования.

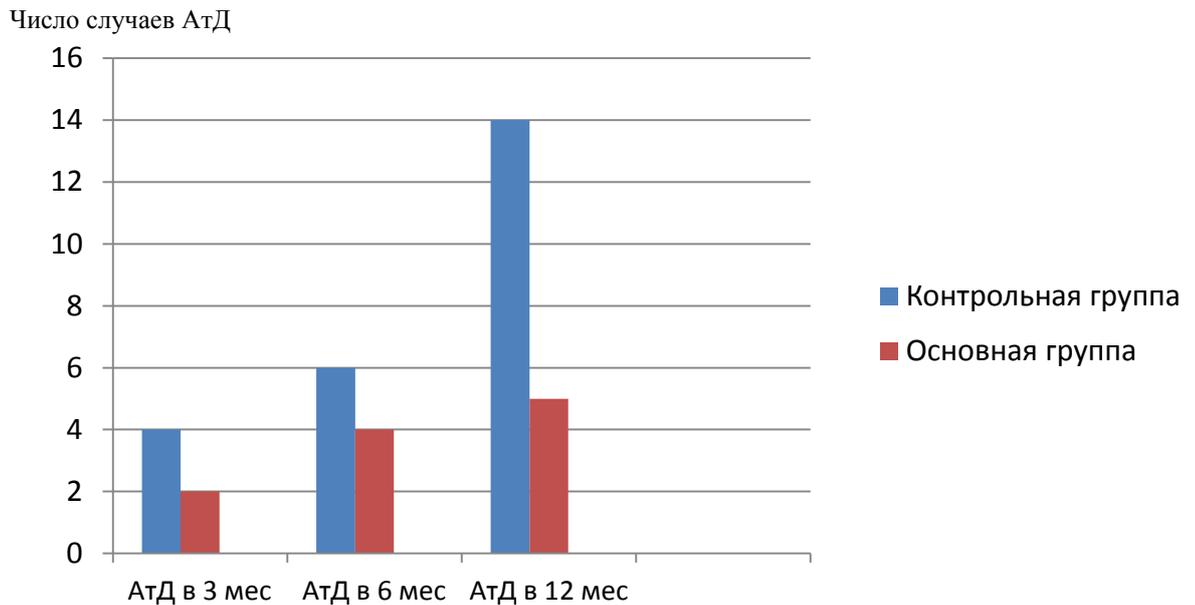


Рис. 5.1.2. Динамика частоты формирования атопического дерматита у детей контрольной и основной групп в течение 12 месяцев наблюдения.

Количественные результаты проведенных в ходе наблюдения клинических, лабораторных, инструментальных исследований, а также частоты выявления изучаемых признаков представлены в таблице 5.1.3.

Как видим, по большинству изучаемых признаков, как исходных (вес при рождении, показатели ТЭПВ в 1 месяц и уровня фекального кальпротектина в 3 месяца), так и контролируемых в течение всего периода наблюдения (вес в возрасте 12 месяцев, общая продолжительность грудного вскармливания, количество перенесенных эпизодов ОРИ на первом году жизни, показатель SCORAD у детей, реализовавших АтД, и возраст максимальных клинических проявлений у них) пациенты основной и контрольной групп не имели статистически значимых различий. В то же время, у них была выявлена достоверная разница в показателях ТЭПВ в 3, 6, 12 месяцев и уровня фекального кальпротектина в 6 месяцев, а также частоте сохранения симптомов функциональной диспепсии в возрасте 6 месяцев, что, очевидно, являлось следствием проводимого нами вмешательства.

Описательная статистика изучаемых признаков

Изучаемые признаки	Контрольная группа n=37	Основная группа n=35	p
Вес при рождении, г	3 226,46±96,84	3 204,80±124,34	0,324
ТЭПВ в 1 мес, г/м ² /ч	25,96±4,46	25,17±3,52	0,652
ТЭПВ в 3 мес, г/м ² /ч	26,52±5,01	22,56±3,95	0,001
Кальпротектин в 3 мес*, мкг/г	245,00 (207,55– 402,90)	218,70 (173,20– 384,75)	0,592
Функциональная диспепсия в 3 мес	15 (40,5%)	13 (37,1%)	0,957
ТЭПВ в 6 мес, г/м ² /ч	26,19±6,24	20,52±4,10	<0,001
Кальпротектин в 6 мес*, мкг/г	83,20 (61,20–124,25)	46,20 (23,35–68,85)	0,001
Функциональная диспепсия в 6 мес	16 (43,2%)	5 (14,3%)	0,015
ТЭПВ в 12 мес, г/м ² /ч	25,02±7,86	17,80±5,36	<0,001
Вес в 12 мес, г	10524,86±464,35	10509,86±281,16	0,897
Продолжительность грудного вскармливания, мес	9,05±2,15	9,11±2,23	0,873
Количество ОРИ на первом году жизни	1,97±0,90	1,80±0,90	0,270
Возраст максимальных проявлений, мес	5,86±2,11	5,60±2,30	0,705
SCORAD*, ед	20,00 (13,50–27,25)	17,00 (12,50–23,00)	0,487

Примечание: M±SD либо * Медиана (квартили)

Одной из наиболее важных характеристик, отражающих изменение состояния эпидермального барьера у наблюдаемых нами пациентов на фоне применения эмоленга, является показатель ТЭПВ. На рисунке 5.1.3 представлена его динамика у детей основной и контрольной групп в течение периода наблюдения (планка погрешностей – 95% ДИ среднего, звездочками помечены статистически значимые отличия ($p < 0,001$) как с исходным уровнем ТЭПВ, так и с контрольной группой).

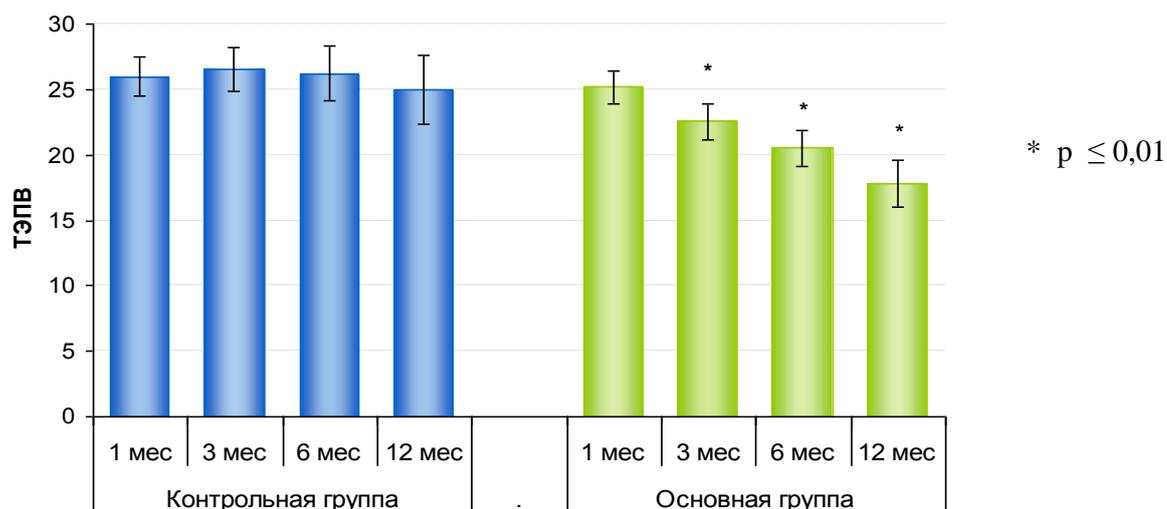


Рис. 5.1.3. Динамика показателей ТЭПВ у детей основной и контрольной групп в процессе наблюдения.

Как видим, в контрольной группе трансэпидермальная потеря влаги практически не меняется в течение всего периода наблюдения, оставаясь на уровне 25-26 г/м²/ч, тогда как в основной группе этот показатель планомерно снижается при каждом визите на 10%, 18%, 29% (в 3, 6, 12 месяцев соответственно) и достигает 17,80±5,36 г/м²/ч при $p < 0,001$ на всех сроках наблюдения (Табл. 5.1.4). Таким образом, достоверное снижение показателя ТЭПВ у детей основной группы по сравнению с контролем на всех этапах проведения исследования подтверждает эффективность использования эмоленга в качестве фактора, улучшающего защитные свойства эпидермального барьера и снижающего риск развития АтД.

Очевидно, что у пациентов с АтД значения ТЭПВ являются более высокими, чем у здоровых детей. В связи с этим мы проанализировали динамику этого показателя у детей контрольной и основной групп в зависимости от наличия и отсутствия АтД (рис. 5.1.4).

Таблица 5.1.4

Показатели ТЭПВ у пациентов контрольной и основной групп в различные периоды наблюдения и сравнение их динамики

	Контрольная группа n=37	Основная группа n=35	p
	M±SD	M±SD	
ТЭПВ в 1 мес, г/м ² /ч	25,96±4,46	25,17±3,52	0,652
ТЭПВ в 3 мес, г/м ² /ч	26,52±5,01	22,56±3,95	0,001
ТЭПВ в 6 мес, г/м ² /ч	26,19±6,24	20,52±4,10	<0,001
ТЭПВ в 12 мес, г/м ² /ч	25,02±7,86	17,80±5,36	<0,001
Уровень значимости отличий в 1 и 3 мес	0,451	<0,001	
Уровень значимости отличий в 1 и 6 мес	0,373	<0,001	
Уровень значимости отличий в 1 и 12 мес	0,131	<0,001	

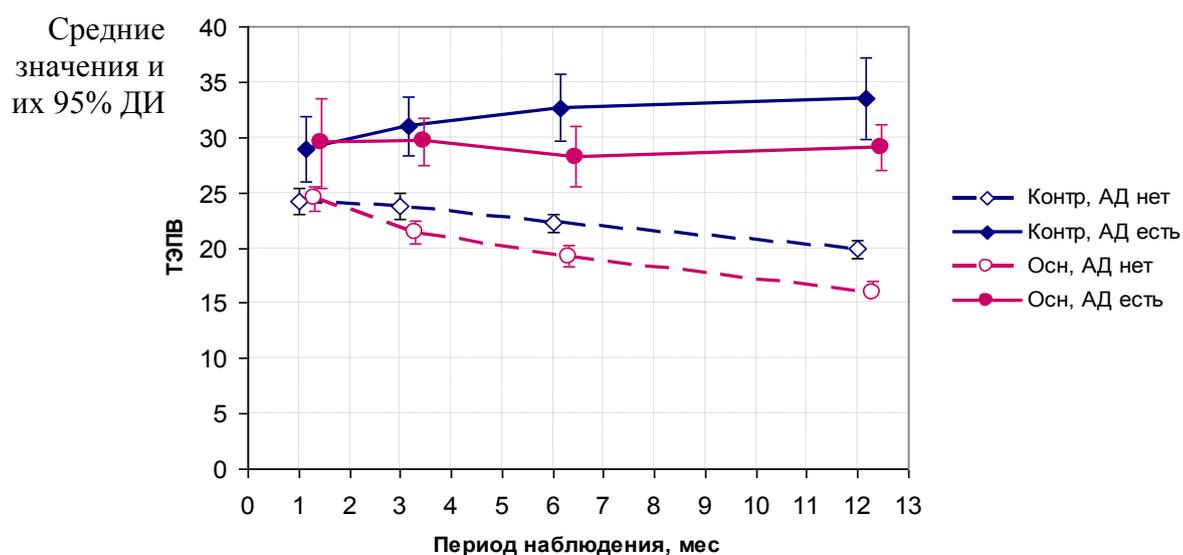


Рис. 5.1.4. Динамика показателей ТЭПВ у пациентов контрольной и основной групп в зависимости от наличия или отсутствия АД.

Представленные результаты наглядно демонстрируют, что у пациентов обеих групп, не реализовавших АД, значения ТЭПВ планомерно снижаются в процессе наблюдения ($p < 0,001$), что может быть связано с физиологическим созреванием защитной функции эпидермального барьера у детей первого года жизни. Однако статистическая значимость отличий показателя ТЭПВ между пациентами контрольной и основной групп появляется уже на 3 месяце

наблюдения и сохраняется до конца исследования (табл. 5.1.5).

Таблица 5.1.5

Статистическая значимость изменений показателя ТЭПВ у наблюдаемых детей в зависимости от наличия или отсутствия АтД

Группа-Исход	ТЭПВ в 1 мес, г/м ² /ч	ТЭПВ в 3 мес, г/м ² /ч	ТЭПВ в 6 мес, г/м ² /ч	ТЭПВ в 12 мес, г/м ² /ч
Контр, АтД нет (1) n=23	24,18±2,83	23,80±2,80	22,24±1,95	19,87±1,97
Контр, АтД есть (2) n=14	28,89±5,15	31,00±4,63	32,68±5,34	33,46±6,39
Осн, АтД нет (3) n=30	24,45±3,06	21,39±2,80	19,24±2,68	15,92±2,76
Осн, АтД есть (4) n=5	29,46±3,25	29,62±1,70	28,20±2,20	29,08±1,71
p1-2	0,005	<0,001	<0,001	<0,001
p1-3	0,634	0,011	<0,001	<0,001
p1-4	0,005	0,001	0,001	0,001
p2-3	0,005	<0,001	<0,001	<0,001
p2-4	0,963	0,355	0,087	0,086
p3-4	0,010	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: в таблице представлены средние значения показателя ТЭПВ и их среднеквадратичные отклонения, а также статистическая значимость всех возможных попарных сочетаний групп.

В то же время, ТЭПВ у детей обеих групп, реализовавших АтД, в течение всего периода наблюдения сохраняется на высоких значениях. Обращает на себя внимание то, что в основной группе этот показатель практически не изменяется в ходе наблюдения, а в контрольной группе отмечается тенденция к его повышению, которая становится статистически значимой в 6 месяцев ($p=0,022$). Тем не менее, к концу периода наблюдения показатели ТЭПВ у детей контрольной и основной групп, реализовавших АтД, статистически не отличаются, что, вероятно, связано с обязательным включением в программу лечения АтД у всех этих пациентов систематического использования эмоленгов.

Важно отметить, что анализ динамики ТЭПВ у детей наблюдаемых групп в зависимости от того, сформируется ли у них к концу периода наблюдения АтД, стал основой для разработки нами многомерной прогностической модели формирования АтД (см. далее).

Еще одним объективным показателем, косвенно отражающим эффективность изучаемого нами комбинированного вмешательства, являлся

уровень фекального кальпротектина, определяемый в 3 и 6 месяцев, т.е. до начала приема детьми основной группы синбиотического продукта и после его окончания (Рис. 5.1.5).

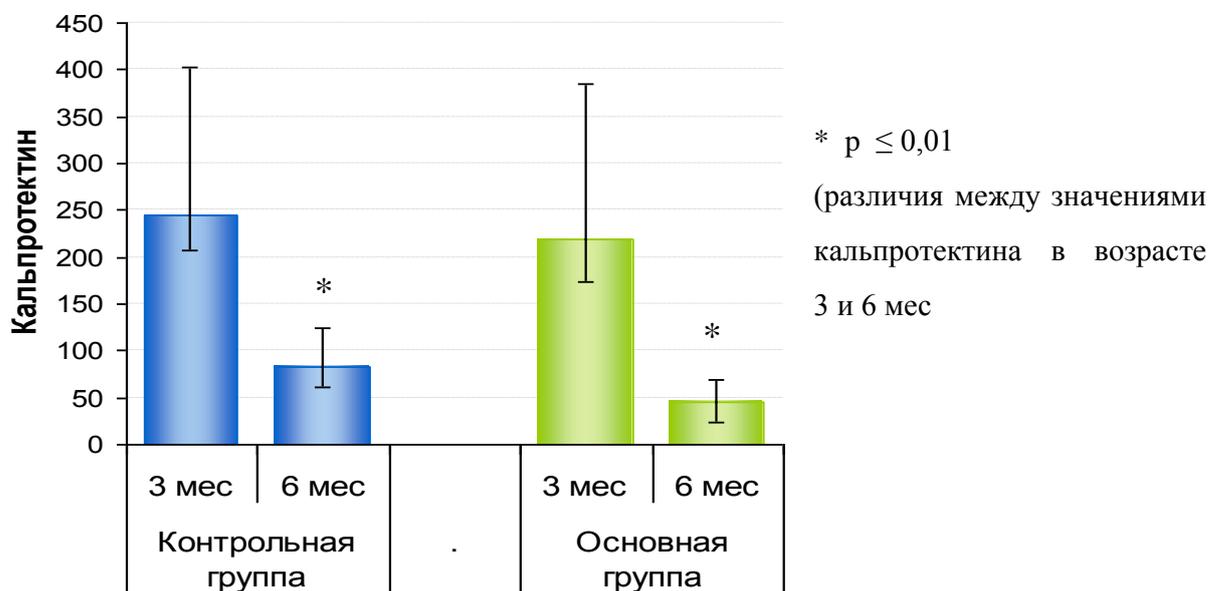


Рис. 5.1.5. Показатели уровня фекального кальпротектина у детей контрольной и основной групп в 3 и 6 месяцев (медианы с кватрилями).

Как видим, первичное исследование показателя кальпротектина в кале у наблюдаемых пациентов выявило значительное его повышение по сравнению с нормативными значениями в обеих группах, что соответствует современным знаниям об особенностях становления кишечной микробиоты у детей первых месяцев жизни, сопровождающегося процессами воспаления, в том числе в виде клинических проявлений функциональной диспепсии. Так, среднее значение концентрации фекального кальпротектина у детей 3 месяцев в нашем исследовании составило 282 ± 129 мкг/г при норме менее 50 мкг/г и статистически значимо не отличалось у детей контрольной и основной групп. При этом у 28 детей (38,8%) имелись клинические признаки функциональных нарушений органов пищеварения (младенческие кишечные колики, младенческие срыгивания, младенческая дисхезия), частота выявления которых также не отличалась в наблюдаемых группах (Табл. 5.1.3).

При проведении в 6 месяцев повторного исследования фекального

кальпротектина оказалось, что его уровень статистически значительно снизился в обеих группах (Рис. 5.1.6), что отражает естественное уменьшение выраженности кишечного воспаления на фоне физиологического созревания желудочно-кишечного тракта грудного ребенка.

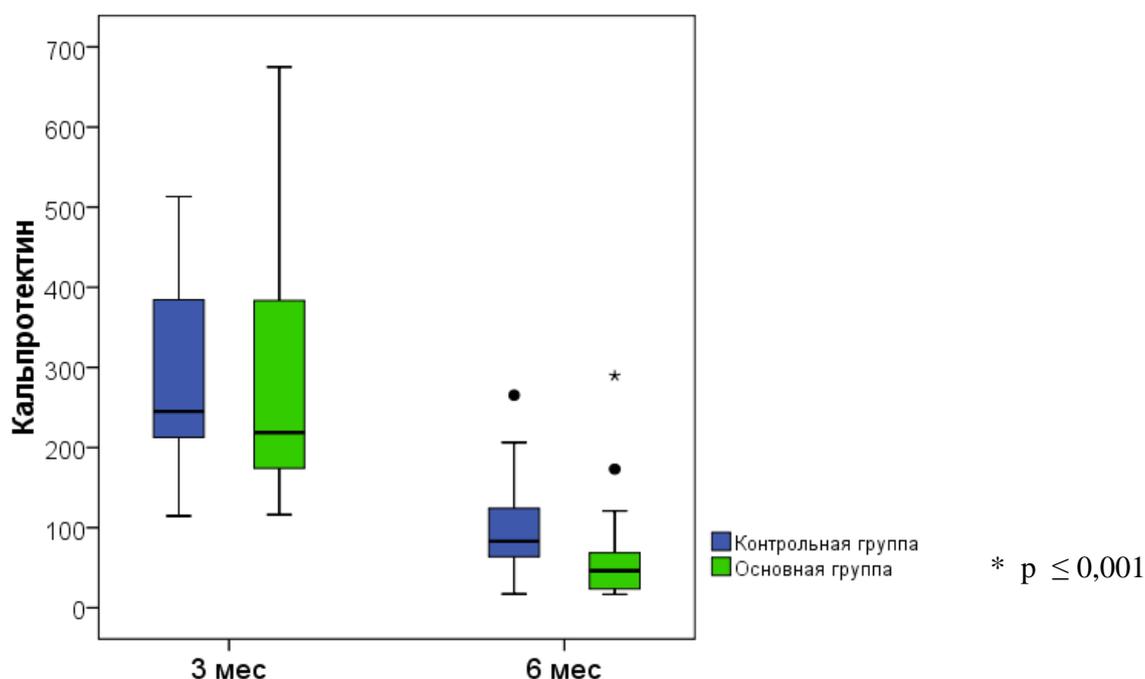


Рис. 5.1.6. Динамика показателей фекального кальпротектина у детей контрольной и основной групп в процессе наблюдения (медианы с квантилями).

Интересно, что динамика изменений уровня кальпротектина в кале детей разных групп оказалась различной: в контрольной группе отмечалось его снижение на 66%, в основной – на 78,9%. В результате, это привело к достижению статистически значимых различий этого показателя у детей наблюдаемых групп в возрасте 6 месяцев (табл. 5.1.6).

Таблица 5.1.6

Статистическая значимость изменений уровня фекального кальпротектина у детей контрольной и основной групп в процессе наблюдения

	Контрольная группа	Основная группа	p
Кальпротектин в 3 мес, мкг/г	245,00 (207,55–402,90)	218,70 (173,20–384,75)	0,508
Кальпротектин в 6 мес, мкг/г	83,20 (61,20–124,25)	46,20 (23,35–68,85)	0,001
p3-6	<0,001	<0,001	

При анализе уровня фекального кальпротектина у пациентов контрольной и основной групп в зависимости от исходов (наличие или отсутствие АтД) оказалось, его концентрации имеют близкие значения у всех детей в возрасте 3 месяцев, независимо от последующих исходов, что не дает возможности использовать этот показатель в качестве предиктивного (рис. 5.1.7).

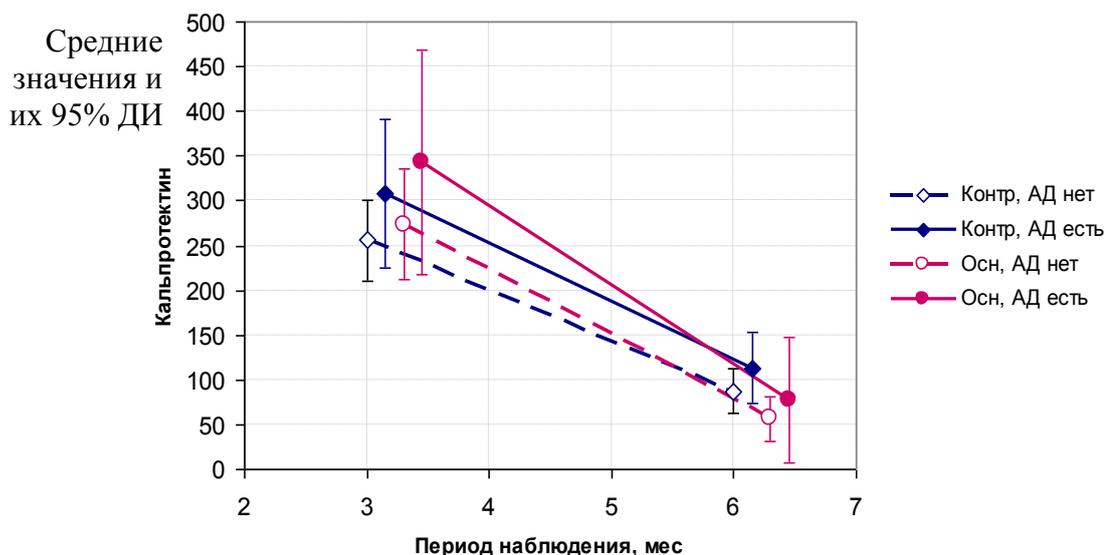


Рис. 5.7. Динамика показателей фекального кальпротектина у пациентов контрольной и основной групп в зависимости от наличия или отсутствия АтД.

Тем не менее, в 6 месяцев разница между значениями кальпротектина в кале детей контрольной и основной групп становится очевидной (рис. 5.1.8).

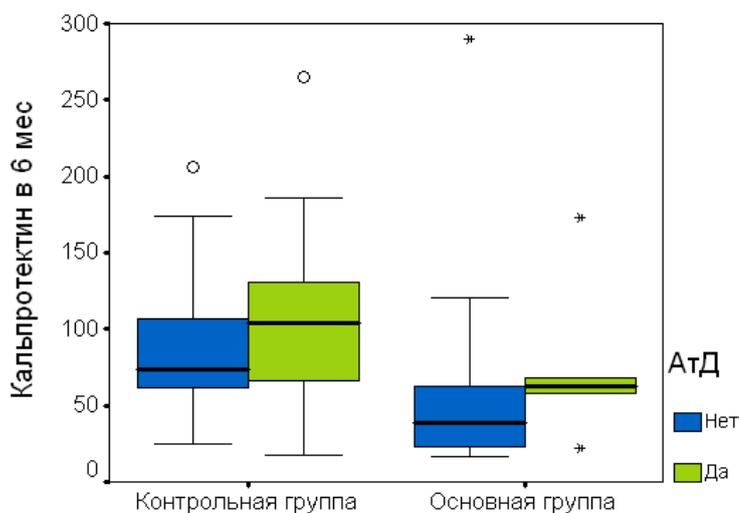


Рис. 5.1.8. Показатели фекального кальпротектина у пациентов контрольной и основной групп в возрасте 6 месяцев в зависимости от наличия или отсутствия АтД.

При этом различия между его значениями у детей с АтД и без него статистически незначимы как в контрольной группе, так и в основной, так же, как и различия показателей у детей, реализовавших АтД, в обеих группах (табл. 5.1.7).

Таблица 5.1.7.

Статистическая значимость изменений показателя фекального кальпротектина у наблюдаемых детей в зависимости от наличия или отсутствия АтД (медианы с квантилями)

Группа-Исход	Кальпротектин в 3 мес	Кальпротектин в 6 мес	p 3мес-6мес
Контр, АД нет (1) n=23	226,55 (205,43–307,80)	73,30 (59,95–110,43)	<0,001
Контр, АД есть (2) n=14	274,60 (189,20–434,30)	104,10 (57,85–147,60)	0,001
Осн, АД нет (3) n=30	200,20 (169,28–378,15)	38,45 (23,23–65,98)	<0,001
Осн, АД есть (4) n=5	386,00 (250,00–414,60)	62,70 (40,25–120,80)	0,043
p1-2	0,357	0,254	
p1-3	0,508	0,003	
p1-4	0,160	0,283	
p2-3	0,340	0,004	
p2-4	0,805	0,301	
p3-4	0,149	0,204	

Пояснение: в самом правом столбце сравнения в динамике наблюдения по каждой из четырех подгрупп по отдельности.

Кроме того, обращает на себя внимание и динамика клинических проявлений функциональных расстройств пищеварения у наблюдаемых нами пациентов: в контрольной группе в возрасте 6 месяцев симптомы функциональной диспепсии отмечались у 16 детей (43,2%), а в основной группе – лишь у 5 (14,3%), что представлено на рисунке 5.1.9.

Таким образом, выявленная нами в 6 месяцев положительная динамика концентрации фекального кальпротектина и частоты развития клинических симптомов функциональной диспепсии у детей основной группы, статистически значимая по сравнению с контролем, может свидетельствовать о более выраженном снижении активности кишечного воспаления у детей в группе проводимого вмешательства и, следовательно, о его эффективности.

Частота выявления симптомов функциональной диспепсии, абс

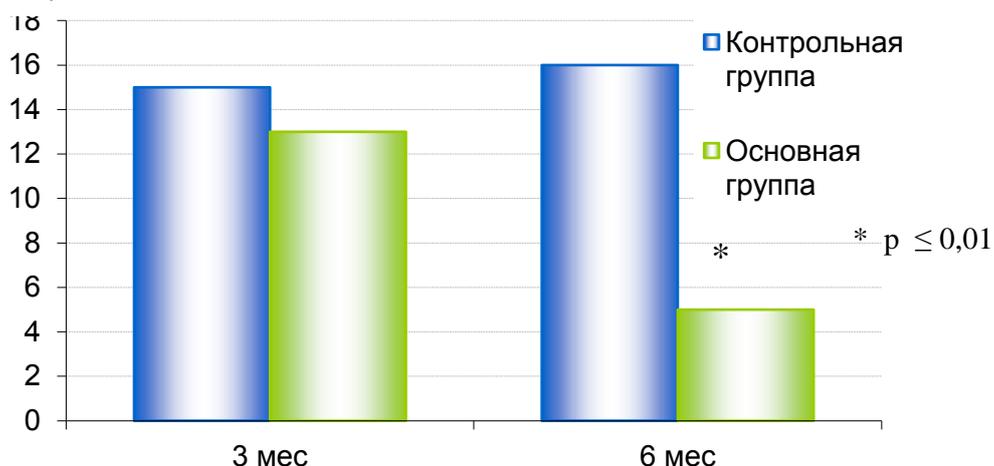


Рис. 5.1.9. Динамика частоты выявления клинических признаков функциональных нарушений пищеварения у наблюдаемых детей.

Помимо изучения влияния предложенного нами комбинированного профилактического вмешательства на частоту развития АтД и других аллергических заболеваний у детей первого года жизни, мы оценивали риск формирования у наблюдаемых пациентов сенсibilизации к наиболее часто встречающимся пищевым и аэроаллергенам в возрасте 12 месяцев путем проведения прик-тестов с набором коммерческих аллергенов (приложение 5). В соответствии с принятыми международными стандартами оценки прик-тестов мы оценивали наличие положительного результата с диаметром кольца 3 и более мм как «Значимая сенсibilизация». В то же время, учитывая научный характер проводимого исследования, мы фиксировали в картах наблюдения и наличие уртикарного элемента размером менее 3 мм с использованием обозначения «Сенсibilизация». Результаты проведенного аллергологического обследования представлены в таблице 5.1.8.

Как видим, из 67 детей, родители которых дали согласие на проведение кожного тестирования, более половины (55,2%) положительно отреагировали на постановку прик-тестов. Наиболее часто выявляемыми аллергенами при этом были пыльцевые (19,4%), молоко (17,9%), пшеница и другие пищевые злаки (16,4%), яйцо (13,4%), эпидермальные (10,4%) и другие аллергены.

Таблица 5.1.8

Частота выявления положительных прик-тестов и спектр потенциальных аллергенов у детей контрольной и основной групп в возрасте 12 месяцев

		Контрольная группа		Основная группа		хи ²	р
		Абс.	%	Абс.	%		
Сенсибилизация	Нет	15	40,5%	15	42,9%	0,4	0,824
	Да	20	54,1%	17	48,6%		
	Отказ	2	5,4%	3	8,6%		
Молоко	Нет	26	74,3%	27	84,4%	0,5	0,475
	Да	9	25,7%	5	15,6%		
Яйцо	Нет	27	77,1%	31	96,9%	4,0	0,045
	Да	8	22,9%	1	3,1%		
Пшеница	Нет	33	94,3%	29	90,6%	0,0	0,917
	Да	2	5,7%	3	9,4%		
Соя	Нет	34	97,1%	28	87,5%	1,1	0,301
	Да	1	2,9%	4	12,5%		
Злаки пищевые	Нет	32	91,4%	29	90,6%	0,0	1,000
	Да	3	8,6%	3	9,4%		
Рыба	Нет	31	88,6%	30	93,8%	0,1	0,754
	Да	4	11,4%	2	6,3%		
Мясо	Нет	33	94,3%	29	90,6%	0,0	0,917
	Да	2	5,7%	3	9,4%		
Бытовые клещи	Нет	34	97,1%	28	87,5%	1,1	0,301
	Да	1	2,9%	4	12,5%		
Плесневые грибы	Нет	33	94,3%	29	90,6%	0,0	0,917
	Да	2	5,7%	3	9,4%		
Эпидермальные аллергены	Нет	32	91,4%	28	87,5%	0,0	0,900
	Да	3	8,6%	4	12,5%		
Пыльца деревьев	Нет	31	88,6%	31	96,9%	0,7	0,408
	Да	4	11,4%	1	3,1%		
Пыльца трав	Нет	34	97,1%	31	96,9%	0,0	1,000
	Да	1	2,9%	1	3,1%		
Пыльца сорных трав	Нет	31	88,6%	30	93,8%	0,1	0,754
	Да	4	11,4%	2	6,3%		
Арахис	Нет	34	97,1%	32	100,0%	0,0	1,000
	Да	1	2,9%				
Значимая сенсибилизация	Нет	26	70,3%	25	71,4%	0,4	0,813
	Да	9	24,3%	7	20,0%		
	Отказ	2	5,4%	3	8,6%		

При этом статистически значимых различий между детьми наблюдаемых групп в частоте выявления положительных прик-тестов к большинству изучаемых аллергенов, кроме куриного яйца ($p < 0,05$), не

отмечено. Также, не выявлено ассоциации между выявляемой сенсibilизацией и наличием какого-либо аллергического заболевания у наблюдаемых детей, и его клиническими проявлениями (из 37 сенсibilизированных 16 пациентов имели симптомы АтД, 2 – аллергического ринита, 5 – пищевой аллергии).

В то же время, среди детей с положительными прик-тестами значимая сенсibilизация была выявлена лишь у 16 детей (23,8% от всех протестированных), у 11 из которых отмечались клинические проявления аллергических заболеваний (у 8 детей в контрольной группе и у 3 детей – в основной). Достоверной разницы в частоте выявления значимой сенсibilизации вообще и к отдельным аллергенам между детьми контрольной и основной групп также не выявлено, за исключением сенсibilизации к белку куриного яйца (табл. 5.1.9), которая не была выявлена ни у одного ребенка основной группы ($p=0,034$).

Таблица 5.1.9

Спектр значимой сенсibilизации у наблюдаемых детей
в возрасте 12 месяцев

Аллергены	Общая группа (n=16)		Контрольная группа (n=9)		Основная группа (n=7)	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
Молоко	7	43,8%	4	44,4%	3	42,9%
Яйцо	5	31,3%	5	55,6%	0	0
Пшеница и др. злаки	3	18,8%	1	11,1%	2	28,6%
Рыба	1	6,3%	1	11,1%	0	0
Мясо	1	6,3%	0	0	1	14,3%
Арахис	1	6,3%	1	11,1%	0	0
Пыльца деревьев	1	6,3%	1	11,1%	0	0
Пыльца сорн. трав	1	6,3%	1	11,1%	0	0
Эпидермальные	1	6,3%	0	0	1	14,3%
Плесневые грибы	1	6,3%	0	0	1	14,3%

Принимая во внимание имеющиеся в литературе данные о патогенетическом значении сенсibilизации к яйцу у пациентов с АтД, можно предположить положительное влияние проводимого нами вмешательства не только на частоту развития АтД у наблюдаемых детей, но и на формирование у них сенсibilизации к белку куриного яйца.

Конечной оценкой эффективности изучаемого нами вмешательства стала частота развития АтД в возрасте 12 месяцев. В таблице 5.1.10 отражена в абсолютных цифрах частота формирования АтД в течение 12 месяцев наблюдения при проведении изучаемого профилактического вмешательства по сравнению с общепринятыми рекомендациями по ведению детей из группы риска.

Таблица 5.1.10

Количество детей с АтД в группе профилактического вмешательства (группа II) по сравнению с контрольной группой (группа I) в возрасте 12 месяцев

Пациенты изучаемых групп	Изучаемый исход - АтД		
	есть	нет	всего
Группа II, основная	5 (A)	30 (B)	35 (A+B)
Группа I, контрольная	14 (C)	23 (D)	37 (C+D)

Согласно этим данным, рассчитаны ключевые показатели эффективности вмешательства, которые представлены в таблице 5.1.11.

Таблица 5.1.11

Ключевые показатели эффектов изучаемого вмешательства

Группы сравнения	Показатели							
	ЧИЛ %	ЧИК %	СОР% 95% ДИ	САР % 95% ДИ	ЧБНЛ 95% ДИ	ОШ 95% ДИ	χ^2	P
Все исходы								
I и II группы	14	38	62 0,08-0,99	24 0,03-0,42	4 0,02-0,32	0,27 0,08-0,87	4,00	p = 0,046

Как видно из приведенных в таблице 5.1.11 результатов исследования у детей, которым проводилась профилактика АтД с использованием предлагаемого вмешательства (группа II), по сравнению с контролем (группа I) неблагоприятный исход (АтД) наблюдался реже: 14% и 38%, соответственно. Снижение абсолютного риска равно 24% при 95% доверительном интервале 0,03-0,42%. Это означает, что число детей, которым необходимо проводить предлагаемое нами вмешательство (ЧБНЛ) для профилактики АтД у одного ребенка равно 4 (95% ДИ 0,02-0,32). Снижение относительного риска - 62% (ОР 0,38 [95% ДИ 0,08-0,99%], $p < 0,05$). Значения более 50% характеризует клинически значимый эффект. Отношение шансов - 0,27 при 95% ДИ 0,08-0,87, то есть риск возникновения неблагоприятных исходов значительно ниже (практически в 4 раза).

Таким образом, ключевые показатели оценки эффективности вмешательств у детей, которым проводилась профилактика АтД с использованием предлагаемого вмешательства (группа II), по сравнению с детьми, следовавшими общепринятым рекомендациям (группа I) свидетельствуют о клинической значимости полученных результатов и целесообразности применения предлагаемого способа профилактики в практическом здравоохранении.

5.2. Особенности микробиоты кожи у детей раннего возраста из группы риска, значение в формировании АтД и роль изучаемого вмешательства в профилактике заболевания.

Учитывая накопленные к настоящему времени сведения о значении кожного микробиоценоза, особенно, роли *Staphylococcus aureus* в этиологии и патогенезе АтД, а также о возможности положительного влияния на микробиоту кожи путем использования эмоленгов, важной частью нашего исследования стало проведение микробиологического исследования кожи у детей наблюдаемых групп.

Анализ проведенного микробиологического исследования (сбор материала осуществлялся с передней поверхности правого предплечья и правой щеки в возрасте 1 и 6 месяцев – до начала и после окончания использования эмоленга) показал, что количественная характеристика кожного микробиоценоза была в целом сопоставима у детей обеих групп как в начале наблюдения, так и после окончания вмешательства (Табл. 5.2.1).

Таблица 5.2.1

Характеристика кожного микробиома у детей контрольной и основной групп в возрасте 1 и 6 месяцев

Название микроорганизма	Количество детей, у которых был выделен микроорганизм, %			
	Контрольная группа (n = 37)		Основная группа (n = 35)	
	1 мес	6 мес	1 мес	6 мес
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	54,0	62,2	42,9	77,1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	35,1	56,8	31,4	60,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	45,9	29,7	37,1	42,9
<i>Streptococcus spp.</i>	91,9	72,9	82,9	25,7
<i>Lactobacillus spp.</i>	56,8	0	57,1	8,6
<i>Enterobacteriaceae</i>	16,2	0	11,4	0
<i>Acinetobacter spp.</i>	37,8	37,8	22,9	37,1
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	10,8	0	0
<i>Micrococcus spp.</i>	0	18,9	14,3	20,0
<i>Bacillus spp.</i>	0	10,8	2,9	2,9

В результате первого обследования (в 1 месяц) у детей контрольной группы было выделено и идентифицировано 88 штаммов микроорганизмов с первой точки и 71 штамм – со второй точки. У детей основной группы было выделено и идентифицировано с первой точки 77 штаммов, со второй точки – 69 штаммов. Микробиоценоз кожи был представлен сообществами, состоящими от 1 до 5 различных видов микроорганизмов. В контрольной группе 1 микроорганизм был выделен у 6 детей (16,2%), 2 микроорганизма – у

11 детей (29,7%), 3 микроорганизма – у 7 детей (18,9%), 4 микроорганизма – у 13 детей (35,1%).

В основной группе количественная характеристика микробиоценоза кожи была сопоставима с контрольной группой. Микробиота, представленная 1 видом, была выявлена у 4 детей (11,4%), 2 микроорганизма было выделено у 14 детей (40,0%), 3 микроорганизма – у 5 детей (14,2%), 4 микроорганизма – у 11 детей (31,4%), у 1 ребенка был выявлен микробиоценоз, представленный 5 видами микроорганизмов (2,9%).

Видовой состав микроорганизмов, выделенных с первой и второй точек, был однороден. В контрольной группе преобладали различные виды стафилококков: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus* были выделены у 20 детей (54,0%), 13 детей (35,1%) и у 17 (45,9%) детей, соответственно. Также были выделены условно патогенные стрептококки (*Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus spp.*) у 34 детей (91,9%) и лактобактерии (*Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus ultunensis*, *Lactobacillus spp.*) – у 21 детей (56,8%). Энтеробактерии были представлены *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, которые были выделены у 6 детей (16,2%). Среди неферментирующих грамотрицательных бактерий были выделены представители рода *Acinetobacter*: у 9 детей (24,3%) – *A. pittii*, у 5 (13,5%) детей – *A. ursungii*.

В основной группе также преобладали различные виды стафилококков: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus* были выделены у 15 детей (42,9%), 11 детей (31,4%) и у 13 (37,1%) детей, соответственно. Условно патогенные стрептококки были выделены (*Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus spp.*) у 29 детей (82,9%), лактобактерии (*Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus ultunensis*, *Lactobacillus spp.*) – у 20 детей (57,1%). Энтеробактерии были представлены только *Escherichia coli*, которые были выделены у 4 детей (11,4%). Среди неферментирующих грамотрицательных бактерий были выделены представители рода *Acinetobacter*: у 3 детей (8,6%) – *A. pittii*, у 4

(11,4%) детей – *A. ursungii*, у 1 ребенка был выделен *A. johnsonii* (2,9%). Дополнительно были выделены микрококки (*Micrococcus luteus*) - у 5 детей (14,3%), бациллы (*Bacillus subtilis*) – у 1 ребенка (2,9%).

При проведении повторного микробиологического обследования (в 6 месяцев) у детей контрольной группы было выделено и идентифицировано 79 штаммов микроорганизмов с первой точки и 61 штамм – со второй точки. У детей основной группы было выделено и идентифицировано с первой точки 73 штамма, со второй точки – 60 штаммов.

Анализ видового состава микрофлоры показал, что у детей, использовавших эмомент, микробиоценоз кожи значительно изменился по количественному составу видов. Произошло увеличение микробиоценозов, состоящих из 2 и 3 видов, при этом не было выявлено детей, на коже которых обнаруживались микробные сообщества, состоящие из 1, 4 и 5 видов микроорганизмов. В контрольной группе микробиоценоз, состоящий из 2 микроорганизмов был выявлен у 24 детей (64,9%), 3 микроорганизмов – у 13 детей (35,1%). В основной группе количественная характеристика микробиоценоза кожи была сопоставима с контрольной группой так же, как и до исследования. Микробиота, представленная 2 микроорганизмами была выделена у 21 ребенка (60,0%), 3 микроорганизма было выделено у 14 детей (40,0%). Видовой состав микроорганизмов, выделенных с первой и второй точек, был однороден. Отличия заключались в количествах колониобразующих единиц на единицу площади – со второй точки количество выделенных колоний было меньше в среднем в 2 раза у детей как основной, так и контрольной групп. Произошли изменения в видовом составе выделенных микроорганизмов. Видовое разнообразие уменьшилось, представители транзиторной микрофлоры стали встречаться значительно реже.

В контрольной группе преобладающими остались различные виды стафилококков: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemoliticus*, *Staphylococcus aureus* были выделены у 23 детей (62,2%), 21 детей (56,8%) и у

11 (29,7%) детей, соответственно. Условно патогенные стрептококки сохранили широкое распространение и были представлены практически теми же видами (*Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus spp.*) у 27 детей (72,9%). Среди неферментирующих грамотрицательных бактерий рода *Acinetobacter* остались преобладающими и были выделены у 14 детей (37,8%). Представителей лактобактерий и энтеробактерий у детей контрольной группы выделено не было. Однако у 4 (10,8%) детей были выделены представители рода *Enterococcus* (*E. faecalis*), у 7 (18,9%) детей - микрококки, у 4 (10,8%) детей - бациллы.

У детей основной группы при повторном микробиологическом исследовании также преобладали различные виды стафилококков: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus* были выделены у 27 детей (77,1%), 7 детей (20,0%), 21 детей (60,0%) и у 15 (42,9%) детей, соответственно. Условно патогенные стрептококки (*Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus spp.*) были выделены у 9 детей (25,7%), лактобактерии (*Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus ultunensis*, *Lactobacillus spp.*) – у 3 детей (8,6%), представители рода *Acinetobacter* - у 13 детей (37,1%). Дополнительно были выделены микрококки - у 7 детей (20,0%), и бациллы – у 1 ребенка (2,9%). Энтеробактерии не были выделены ни у одного участника исследования в основной группе.

Несмотря на сопоставимые данные по качественному и количественному составу микробиоценоза кожи у детей обеих групп была выявлена особенность по распространенности стафилококков различных видов. Так, у детей контрольной группы микробиота кожи состояла из двух видов стафилококков в 48,6% случаев (у 18 детей), тогда как у 6 детей (16,2%) *S. aureus* был выделен как единственный представитель стафилококков в микробиоценозе кожи. Вместе с ним были выделены различные виды стрептококков и энтерококки. Интересно, что у всех этих детей в течение периода наблюдения появились клинические проявления АтД. В основной же

группе *S. aureus* не был выделен в монокультуре ни у одного ребенка. При этом два вида различных стафилококков были выявлены в 100% случаев, что, возможно, обеспечивает более стабильный биоценоз, а как следствие и более благоприятные условия для предотвращения колонизации кожи транзиторной микрофлорой.

Учитывая выявленные особенности распределения различных стафилококков у детей контрольной и основной групп, мы проанализировали взаимосвязь присутствия *S. aureus* в кожном микробиоценозе наблюдаемых пациентов (в монокультуре и в ассоциации) с развитием у них АтД и с проводимым вмешательством.

Частота выявления *S. aureus* на коже детей наблюдаемых групп в возрасте 1 и 6 месяцев представлена в таблице 5.2.2. Как видим, в возрасте 1 месяца между группами статистически значимые различия отсутствуют, что свидетельствует об однородности выборки. Статистически значимых изменений в процессе наблюдения внутри каждой группы (и в общей группе) также выявлено не было.

Таблица 5.2.2

Выявление *S. aureus* на коже детей контрольной и основной групп
в возрасте 1 и 6 месяцев

		Контрольная группа		Основная группа		хи ²	р	р попарно
		Абс.	%	Абс.	%			
S.aureus на коже в 1 мес	Нет	20	54,1%	23	65,7%	1,0	0,600	
	В ассоциации	14	37,8%	10	28,6%			
	Монокультура	3	8,1%	2	5,7%			
S.aureus на коже в 6 мес	Нет	25	67,6%	20	57,1%	12,8	0,002	0,503
	В ассоциации	6	16,2%	15	42,9%			0,026
	Монокультура	6	16,2%					0,039

В то же время обращает на себя внимание увеличение к концу наблюдения в группе контроля частоты выявления *S. aureus* в монокультуре, а в основной группе, напротив, доли относительно благоприятных стафилококков в ассоциации (рис.5.2.1). Как видим, в возрасте 6 месяцев

отсутствие *S. aureus* на коже детей так же статистически не значимо (67,6% и 57,1% при $p=0,503$), тогда как присутствие его в ассоциации достоверно чаще выявлялось в основной группе ($p=0,026$), а в монокультуре – в контроле ($p=0,039$).

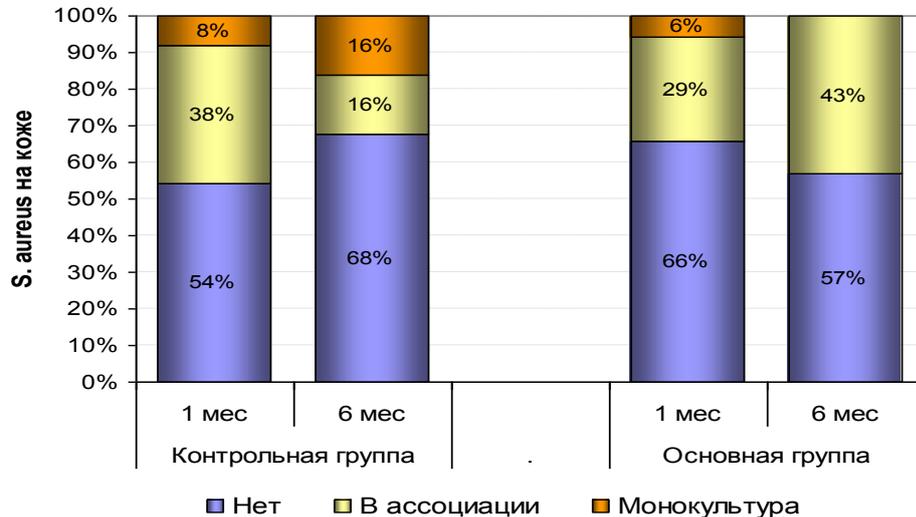


Рис. 5.2.1. Динамика частоты выявления *S. aureus* у детей контрольной и основной групп в процессе наблюдения.

Выявленные различия могут являться следствием проводимого профилактического вмешательства, частью которого являлось использование эмоленга, способного оказывать благоприятное влияние на кожный микробиоценоз и усиливать барьерные свойства кожи. Одним из объективных критериев оценки эффективности эпидермального барьера является измерение ТЭПВ, поэтому нам показалось интересным изучить взаимосвязь этого показателя с выявлением на коже наблюдаемых детей *S. aureus*. Проведенный корреляционный анализ Спирмена подтвердил наличие ассоциации между этими признаками (табл. 5.2.3), хотя причинно-следственная связь в данном случае неоднозначна, поскольку как первичное снижение защитных свойств кожи, сопровождаемое высокими показателями ТЭПВ, может способствовать контаминации кожи *S. aureus*, так и, напротив, присутствие стафилококков может приводить ко вторичному дефекту эпидермального барьера.

Таблица 5.2.3

Взаимосвязь *S. aureus* на коже наблюдаемых детей со значениями ТЭПВ в возрасте 1 и 6 месяцев

		S. aureus на коже в 1 мес		S. aureus на коже в 6 мес	
ТЭПВ в 1 мес	г	0,239*	ТЭПВ в 6 мес	г	0,334**
	р	0,043		р	0,004
	N	72		N	72

При оценке значений ТЭПВ в зависимости от наличия или отсутствия в кожном микробиоценозе *S. aureus* значимых различий между показателями ТЭПВ у детей, на коже которых стафилококк присутствовал в ассоциации или в монокультуре, выявлено не было, что позволило нам объединить их в общую группу (табл. 5.2.4). Очевидно, что дети, не имевшие *S. aureus* на коже в возрасте 1 месяца, на 15,6% снизили чрескожную потерю влаги к 6 месяцам, чего не произошло у детей, имевших стафилококк на коже в начале наблюдения, что и определило высокую статистическую значимость различий между группами ($p < 0,001$).

Таблица 5.2.4

Значения трансэпидермальной потери влаги у наблюдаемых детей в возрасте 1 мес и 6 мес в зависимости от присутствия на коже *S. aureus*

	S. aureus на коже в 1 мес		р	S. aureus на коже в 6 мес		р
	Нет (n=43)	Есть (n=29)		Нет (n=45)	Есть (n=27)	
ТЭПВ в 1 мес, г/м ² /ч	24,53±2,93	27,13±4,89	0,025			
ТЭПВ в 6 мес, г/м ² /ч	20,69±2,88	27,50±7,08	<0,001	21,62±3,55	26,45±7,86	0,026
р парн	<0,001	0,871				

При рассмотрении группирующего фактора (наличие стафилококка на коже) в возрасте 6 месяцев различия между группами сохраняются, хотя менее выраженные ($p = 0,026$), что может быть связано с использованием частью детей (основная группа) эмоленга. Чтобы исключить влияние профилактических вмешательств, мы сравнили взаимосвязь между значениями ТЭПВ и наличием на коже детей *S. aureus* только в группе контроля (табл. 5.2.5).

Таблица 5.2.5

Значения трансэпидермальной потери влаги у детей контрольной группы в зависимости от присутствия на коже *S. aureus*

	<i>S. aureus</i> на коже в 1 мес		p	<i>S. aureus</i> на коже в 6 мес		p
	Нет (n=20)	Есть (n=17)		Нет (n=25)	Есть (n=12)	
ТЭПВ в 1 мес, г/м ² /ч	24,13±2,96	28,12±5,02	0,010			
ТЭПВ в 6 мес, г/м ² /ч	22,15±2,31	30,95±6,06	<0,001	22,96±3,13	32,93±5,73	<0,001
p парн	<0,001	0,065				

Как видим, в отсутствии профилактического вмешательства изучаемые различия становятся еще более значимыми, как в возрасте 1 месяца, так и в возрасте 6 месяцев (p <0,001).

Именно в контрольной группе, дети которой не получали никаких специальных профилактических вмешательств, была проведена оценка влияния *S. aureus* на частоту развития АДД и его течение (табл.5.2.6). Выявление такой тесной взаимосвязи подтверждает, что обнаружение на коже стафилококков, как в монокультуре, так и в ассоциации, уже в раннем возрасте является фактором риска развития АДД у детей из группы риска.

Таблица 5.2.6

Частота развития атопического дерматита у детей контрольной группы в зависимости от наличия или отсутствия на коже *S. aureus*

		Атопический дерматит в 12 мес				хи ²	p	p попарно
		Нет		Да				
		Абс.	%	Абс.	%			
<i>S. aureus</i> на коже в 1 мес	Нет	19	82,6%	1	7,1%	20,8	<0,001	<0,001
	В ассоциации	4	17,4%	10	71,4%			0,003
	Монокультура			3	21,4%			0,090
<i>S. aureus</i> на коже в 6 мес	Нет	22	95,7%	3	21,4%	22,2	<0,001	<0,001
	В ассоциации	1	4,4%	5	35,7%			0,012
	Монокультура			6	42,9%			0,001

Кроме того, изучение ассоциации между присутствием *S. aureus* в кожном микробиоценозе детей, реализовавших АДД, и степенью тяжести

заболевания подтвердило более высокую частоту среднетяжелого и тяжелого течения АтД у детей с наличием стафилококка (табл.5.2.7).

Таблица 5.2.7

Тяжесть течения атопического дерматита у детей контрольной группы в зависимости от наличия или отсутствия на коже *S. aureus*

		Атопический дерматит в 12 мес, степени тяжести				хи ²	р
		Легкая степень		Среднетяжелая - тяжелая			
		Абс.	%	Абс.	%		
S.aureus на коже в 1 мес	Нет	1	14%	-	-	4,4	0,111
	В ассоциации	6	86%	4	57%		
	Монокультура	-	-	3	43%		
S.aureus на коже в 6 мес	Нет	3	43%	-	-	10,8	0,005
	В ассоциации	4	57%	1	14%		
	Монокультура	-	-	6	86%		

Анализируя результаты проведенного микробиологического исследования, можно сделать вывод о том, что присутствие *S. aureus* в кожном микробиоценозе является, с одной стороны, фактором риска развития АтД у детей раннего возраста из группы риска и, с другой стороны, фактором его более тяжелого течения у детей, реализовавших заболевание. В то же время, использование специальных средств ухода за кожей (эмолентов) дает возможность не только улучшать ее физико-химические характеристики (влажность рогового слоя, pH, ТЭПВ), но и положительно влиять на состав кожного микробиоценоза, создавая препятствия для колонизации кожи *S. aureus*. Именно это, вероятно, является одним из механизмов положительного эффекта предлагаемого нами комбинированного вмешательства для профилактики развития АтД у детей раннего возраста из группы риска.

5.3. Влияние комплексного комбинированного профилактического вмешательства на течение АтД у детей, реализовавших заболевание.

В ходе проведения исследования мы попытались оценить, как влияет изучаемое вмешательство на течение АтД у тех детей, у которых не удалось его предотвратить. С этой целью мы провели сравнительный анализ

качественных и количественных характеристик у детей, реализовавших заболевание в процессе наблюдения, в зависимости от группы (контрольная и основная). Вопреки нашим ожиданиям, по большинству изучаемых признаков (вес при рождении, продолжительность грудного вскармливания, количество ОРВИ на первом году жизни, возраст максимальных проявлений АтД, уровень фекального кальпротектина и показатели ТЭПВ на всех этапах проведенного исследования) группы оказались однородными. В то же время, клинически АтД у детей основной группы протекал несколько легче, чем в контроле (рис. 5.3.1).

Как видим, у детей, получавших профилактическое вмешательство, легкие формы АтД развивались в 60% случаев, а тяжелое течение заболевания не было выявлено ни у одного ребенка, тогда как в контрольной группе половина детей реализовали среднетяжелое и тяжелое течение АтД.

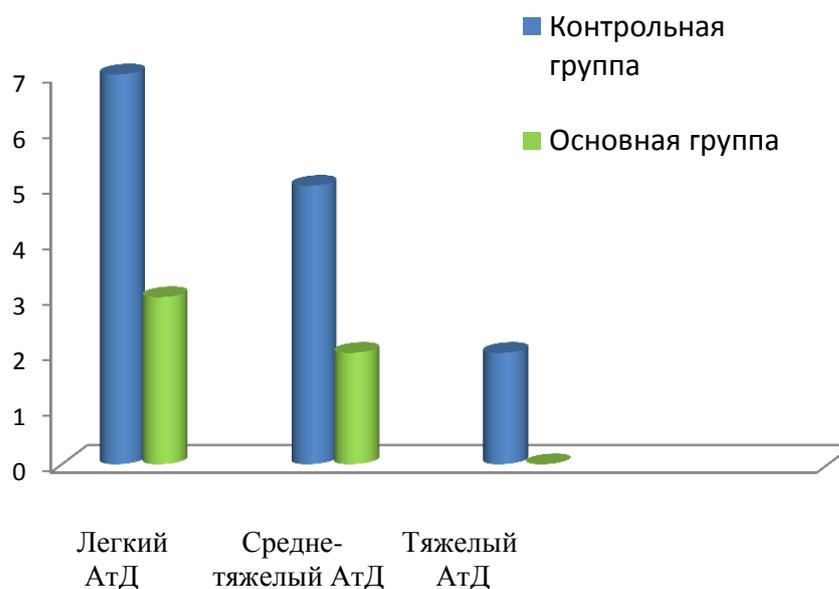


Рис. 5.3.1. Частота формирования АтД различной степени тяжести у детей контрольной и основной групп в процессе наблюдения.

Тем не менее, при сравнении количественной характеристики тяжести течения АтД (индекса SCORAD) не было выявлено достоверных различий между изучаемыми группами (табл. 5.3.1), что, вероятно, связано с недостаточной статистической мощностью при небольшом количестве детей с реализованным АтД, особенно в основной группе.

Таблица 5.3.1

Значения индекса SCORAD у детей контрольной и основной групп, реализовавших атопический дерматит

	Контрольная группа n=14	Основная группа n=5	p
	M±SD		
SCORAD (M±SD), ед	22,36±11,97	17,60±5,37	0,487
SCORAD (Медиана с квантилями), ед	20,00 (13,50–27,25)	17,00 (12,50–23,00)	0,487

Помимо изучения тяжести течения АД, мы проанализировали и возраст дебюта заболевания у наблюдаемых детей. Для этого была использована множительная оценка Каплана-Мейера, применяемая для оценки вероятности наступления события и учитывающая время и скорость его наступления. Кривые наступления события (формирования АД) сравнивали с помощью лог-рангового теста (рис. 5.3.2), подтвердившего значимость различий – более раннее развитие заболевания у детей в группе контроля по сравнению с основной группой.

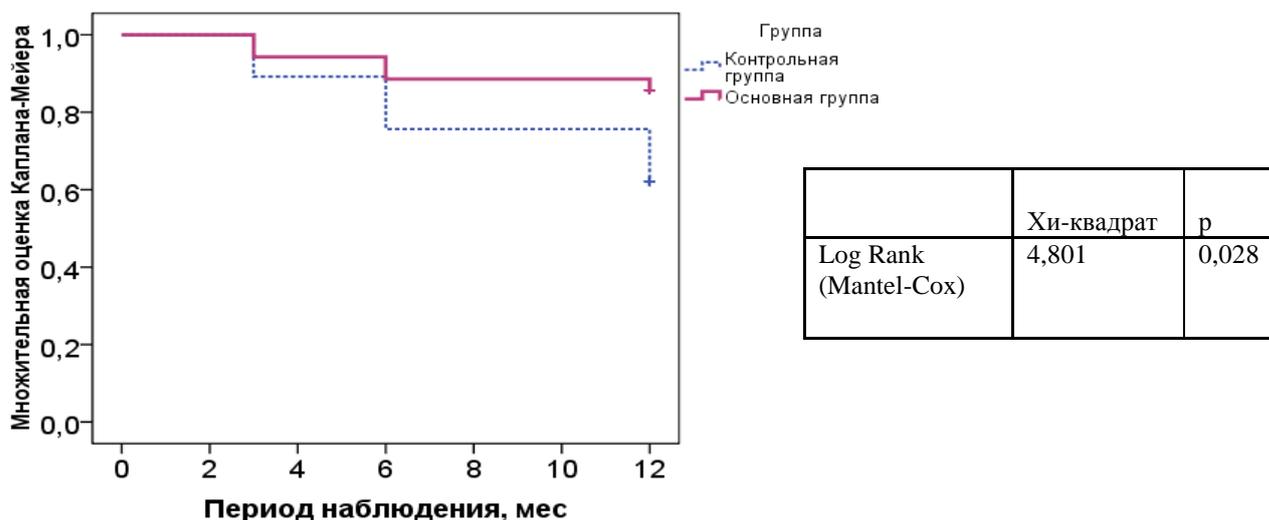


Рис. 5.3.2. Время формирования АД у детей контрольной и основной групп в процессе наблюдения.

Таким образом, проведенный анализ подтверждает, что изучаемые профилактические вмешательства дают возможность не только снижать риск

развития АтД у детей раннего возраста из группы риска, но и способствуют более поздней его реализации, хотя значимо не влияют на тяжесть течения АтД у тех детей, у которых не удалось его предотвратить.

5.4. Факторы риска АтД, возможности прогнозирования его развития и тяжести течения заболевания.

В процессе анализа результатов проведенного исследования нам удалось не только изучить эффективность изучаемого профилактического вмешательства, но и оценить значение отдельных факторов риска в реализации АтД у детей раннего возраста с наследственной предрасположенностью к развитию аллергических заболеваний, а также разработать математические модели прогнозирования его развития и тяжести течения заболевания.

Для оценки роли отдельных факторов риска в развитии АтД мы провели анализ результатов наблюдения за пациентами контрольной группы, не получавших каких-либо специальных профилактических вмешательств (таблицы 5.4.1, 5.4.2).

Таблица 5.4.1

Количественные характеристики изучаемых показателей у детей контрольной группы в зависимости от исхода (реализация АтД в 12 месяцев)

	Атопический дерматит в 12 мес		p
	Нет (n=23)	Да (n=14)	
	M±SD	M±SD	
Вес при рождении, г	3220,87±104,31	3235,64±86,09	0,839
ТЭПВ в 1 мес, г/м ² /ч	24,18±2,83	28,89±5,15	0,005
ТЭПВ в 3 мес, г/м ² /ч	23,80±2,80	31,00±4,63	<0,001
Кальпротектин в 3 мес, мкг/г	255,61±84,07	308,73±137,70	0,357
ТЭПВ в 6 мес, г/м ² /ч	22,24±1,95	32,68±5,34	<0,001
Кальпротектин в 6 мес, мкг/г	87,48±46,70	113,22±65,99	0,254
ТЭПВ в 12 мес, г/м ² /ч	19,87±1,97	33,46±6,39	<0,001
Вес в 12 мес, г	10646,09±409,97	10325,71±493,93	0,062
Продолжительность грудного вскармливания, мес	9,30±2,32	8,64±1,82	0,248
Количество ОРИ на 1-м году	1,78±0,80	2,29±0,99	0,124

Таблица 5.4.2

Качественные признаки у детей контрольной группы в зависимости от исхода
(реализация АтД в 12 месяцев)

		Атопический дерматит в 12 мес				хи ²	p
		Нет		Да			
		Абс.	%	Абс.	%		
Пол	Д	11	47,8%	6	42,9%	0,0	1,000
	М	12	52,2%	8	57,1%		
S. aureus на коже в 1 мес	Нет	19	82,6%	1	7,1%	20,8	<0,001
	В ассоциации	4	17,4%	10	71,4%		
	Монокультура			3	21,4%		
Функциональная диспепсия в 3 мес	Нет	15	65,2%	7	50,0%	0,3	0,569
	Да	8	34,8%	7	50,0%		
Атопический дерматит в 3 мес	Нет	23	100,0%	10	71,4%	4,7	0,030
	Да			4	28,6%		
Функциональная диспепсия в 6 мес	Нет	15	65,2%	6	42,9%	1,0	0,322
	Да	8	34,8%	8	57,1%		
S. aureus на коже в 6 мес	Нет	22	95,7%	3	21,4%	22,2	<0,001
	В ассоциации	1	4,4%	5	35,7%		
	Монокультура			6	42,9%		
Атопический дерматит в 6 мес	Нет	23	100,0%	5	35,7%	16,2	<0,001
	Да			9	64,3%		
Пищевая аллергия	Нет	23	100,0%	9	64,3%	6,7	0,010
	Да			5	35,7%		
Аллергический ринит	Нет	23	100,0%	12	85,7%	1,2	0,265
	Да			2	14,3%		
Любое аллергическое заболевание	Нет	23	100,0%			32,9	<0,001
	Да			14	100,0%		
Сенсибилизация	Нет	13	56,5%	2	14,3%	9,2	0,010
	Да	8	34,8%	12	85,7%		
	Отказ	2	8,7%				
Молоко	Нет	17	81,0%	9	64,3%	0,5	0,477
	Да	4	19,1%	5	35,7%		
Яйцо	Нет	20	95,2%	7	50,0%	7,4	0,007
	Да	1	4,8%	7	50,0%		
Пшеница	Нет	20	95,2%	13	92,9%	0,0	1,000
	Да	1	4,8%	1	7,1%		
Соя	Нет	20	95,2%	14	100,0%	0,0	1,000
	Да	1	4,8%				
Злаки пищевые	Нет	20	95,2%	12	85,7%	0,1	0,712
	Да	1	4,8%	2	14,3%		
Рыба	Нет	20	95,2%	11	78,6%	1,0	0,329
	Да	1	4,8%	3	21,4%		
Мясо	Нет	20	95,2%	13	92,9%	0,0	1,000
	Да	1	4,8%	1	7,1%		
Бытовые клещи	Нет	21	100,0%	13	92,9%	0,0	0,836

	Да			1	7,1%		
Плесневые грибы	Нет	20	95,2%	13	92,9%	0,0	1,000
	Да	1	4,8%	1	7,1%		
Эпидермальные аллергены	Нет	20	95,2%	12	85,7%	0,1	0,712
	Да	1	4,8%	2	14,3%		
Пыльца деревьев	Нет	20	95,2%	11	78,6%	1,0	0,329
	Да	1	4,8%	3	21,4%		
Пыльца трав	Нет	21	100,0%	13	92,9%	0,0	0,836
	Да			1	7,1%		
Пыльца сорных трав	Нет	20	95,2%	11	78,6%	1,0	0,329
	Да	1	4,8%	3	21,4%		
Арахис	Нет	21	100,0%	13	92,9%	0,0	0,836
	Да			1	7,1%		
Значимая сенсibilизация	Нет	20	87,0%	6	42,9%	13,6	0,001
	Да	1	4,4%	8	57,1%		
	Отказ	2	8,7%				

Наиболее значимая ассоциация основного неблагоприятного исхода - реализации АтД к концу первого года жизни у наблюдаемых пациентов - была выявлена с такими изучаемыми признаками, как показатель ТЭПВ на всех этапах наблюдения, выявление *S. aureus* на коже детей в возрасте 1 и 6 месяцев, наличие клинических проявлений пищевой аллергии, выявление сенсibilизации, в частности, к белку куриного яйца, выявление значимой сенсibilизации. Приведенные ранее результаты детального изучения роли стафилококка в реализации АтД показали, что выявление его как в монокультуре, так и в ассоциации на коже наблюдаемых детей является фактором риска развития заболевания (таблица 5.2.6).

Для оценки влияния отдельных факторов на течение АтД мы проанализировали взаимосвязь между количественными характеристиками изучаемых в процессе наблюдения показателей у детей контрольной группы (не получавших специальных вмешательств), реализовавших АтД, в зависимости от степени тяжести заболевания (таблица 5.4.3). Учитывая небольшое количество пациентов с АтД, мы разделили их на детей с легким течением заболевания и на детей со среднетяжелым - тяжелым течением.

Таблица 5.4.3

Количественные характеристики изучаемых показателей у детей контрольной группы с АтД в зависимости от степени тяжести заболевания

	Атопический дерматит в 12 мес, степени		p
	Легкая (n=7)	Среднетяжелая - тяжелая (n=7)	
Вес при рождении, г	3 213,43±111,12	3 257,86±50,59	0,565
ТЭПВ в 1 мес, г/м ² /ч	28,76±4,72	29,03±5,94	0,798
ТЭПВ в 3 мес, г/м ² /ч	29,71±3,30	32,29±5,63	0,225
Кальпротектин в 3 мес, мкг/г	226,48±114,92	379,23±119,80	0,063
Кальпротектин в 3 мес*, мкг/г	214,60 (127,78–294,25)	421,50 (274,60–462,70)	0,063
ТЭПВ в 6 мес, г/м ² /ч	30,44±3,03	34,91±6,40	0,142
Кальпротектин в 6 мес, мкг/г	82,62±41,38	139,46±74,45	0,153
Кальпротектин в 6 мес*, мкг/г	97,30 (41,35–110,68)	124,30 (66,30–185,60)	0,153
ТЭПВ в 12 мес, г/м ² /ч	30,43±4,90	36,50±6,55	0,073
Вес в 12 мес, г	10 164,29±593,85	10 487,14±339,31	0,142
Продолжительность грудного вскармливания, мес	9,14±1,95	8,14±1,68	0,327
Количество ОРИ на первом году	2,14±0,90	2,43±1,13	0,588
Возраст максимальных проявлений, мес	6,43±1,90	5,29±2,29	0,435
SCORAD, ед	13,29±3,77	31,43±10,20	0,002
SCORAD*, ед	14,00 (9,00–16,00)	26,00 (24,00–42,00)	0,002

Примечание: M±SD либо * Медиана (квартили)

По большинству признаков (кроме значений SCORAD, которые сами являются показателями степени тяжести заболевания) статистически значимых различий между пациентами с легким и среднетяжелым – тяжелым течением АтД не было выявлено. Тем не менее, отмечена тенденция к повышению уровня фекального кальпротектина у детей с более тяжелыми формами АтД, представленная на рисунке 5.4.1.

Интересно, что такая тенденция прослеживается у всех детей, реализовавших АтД, как в контрольной, так и в основной группе (рис. 5.4.2). Возможно, при большем количестве пациентов именно этот показатель мог стать статистически значимым.

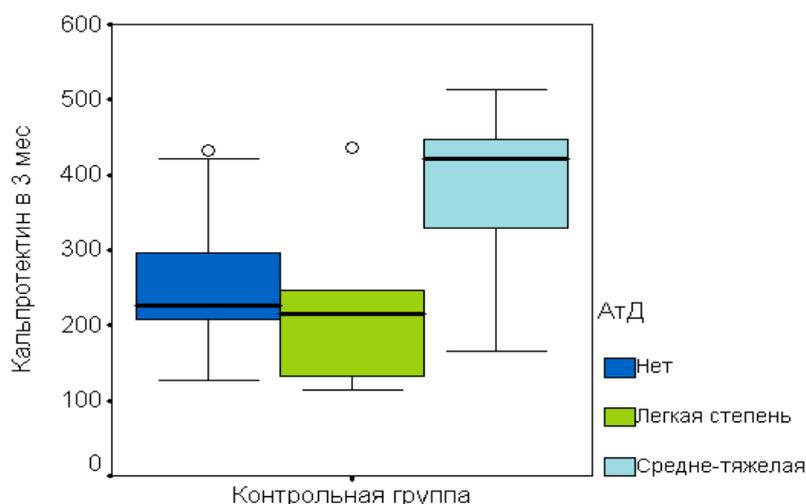


Рис. 5.4.1. Уровень фекального кальпротектина в возрасте 3 месяцев у детей контрольной группы, реализовавших АтД, в зависимости от степени тяжести заболевания.

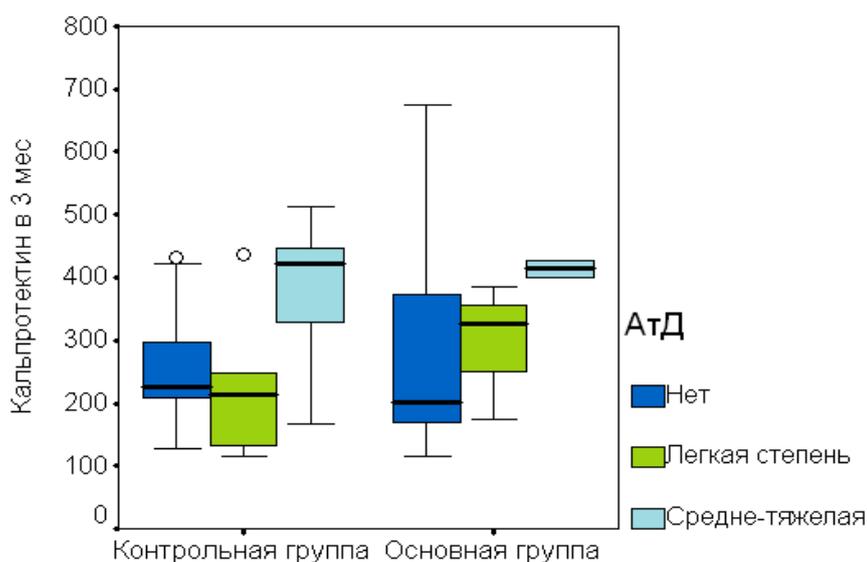


Рис. 5.4.2. Уровень фекального кальпротектина в возрасте 3 месяцев у всех детей, реализовавших АтД, в зависимости от степени тяжести заболевания.

При сравнении качественных признаков у пациентов с АтД в контрольной группе оказалось, что факторами, статистически значимо ассоциированными с более тяжелым течением заболевания, являются наличие функциональной диспепсии у детей в возрасте 3 месяцев, обнаружение S.

Aureus на коже в возрасте 6 месяцев, а также выявление сенсibilизации к яйцу в возрасте 12 месяцев (таблица 5.4.4).

Таблица 5.4.4

Качественные признаки у детей контрольной группы с АД
в зависимости от степени тяжести заболевания

		Атопический дерматит в 12 мес, степени				хи ²	р
		Легкая степень		Среднетяжелая			
		Абс.	%	Абс.	%		
Пол	Д	5	71%	1	14%	2,6	0,105
	М	2	29%	6	86%		
S. aureus на коже в 1 мес	Нет	1	14%			4,4	0,111
	В ассоциации	6	86%	4	57%		
	Монокультура			3	43%		
Функциональная диспепсия в 3 мес	Нет	6	86%	1	14%	4,6	0,033
	Да	1	14%	6	86%		
Атопический дерматит в 3 мес	Нет	6	86%	4	57%	0,4	0,554
	Да	1	14%	3	43%		
Функциональная диспепсия в 6 мес	Нет	5	71%	1	14%	2,6	0,105
	Да	2	29%	6	86%		
S. aureus на коже в 6 мес	Нет	3	43%			10,8	0,005
	В ассоциации	4	57%	1	14%		
	Монокультура			6	86%		
Атопический дерматит в 6 мес	Нет	2	29%	3	43%	0,0	1,000
	Да	5	71%	4	57%		
Пищевая аллергия	Нет	7	100%	2	29%	5,0	0,026
	Да			5	71%		
Аллергический ринит	Нет	5	71%	7	100%	0,6	0,445
	Да	2	29%				
Сенсibilизация	Нет	2	29%			0,6	0,445
	Да	5	71%	7	100%		
Молоко	Нет	6	86%	3	43%	1,2	0,265
	Да	1	14%	4	57%		
Яйцо	Нет	7	100%			10,3	0,001
	Да			7	100%		
Пшеница	Нет	7	100%	6	86%	0,0	1,000
	Да			1	14%		
Соя	Нет	7	100%	7	100%		
Злаки пищевые	Нет	6	86%	6	86%	0,0	1,000
	Да	1	14%	1	14%		
Рыба	Нет	6	86%	5	71%	0,0	1,000
	Да	1	14%	2	29%		
Мясо	Нет	6	86%	7	100%	0,0	1,000
	Да	1	14%				

Бытовые клещи	Нет	7	100%	6	86%	0,0	1,000
	Да			1	14%		
Плесневые грибы	Нет	7	100%	6	86%	0,0	1,000
	Да			1	14%		
Эпидермальные аллергены	Нет	7	100%	5	71%	0,6	0,445
	Да			2	29%		
Пыльца деревьев	Нет	5	71%	6	86%	0,0	1,000
	Да	2	29%	1	14%		
Пыльца трав	Нет	6	86%	7	100%	0,0	1,000
	Да	1	14%				
Пыльца сорных трав	Нет	4	57%	7	100%	1,7	0,193
	Да	3	43%				
Арахис	Нет	7	100%	6	86%	0,0	1,000
	Да			1	14%		
Значимая сенсibilизация	Нет	5	71%	1	14%	2,6	0,105
	Да	2	29%	6	86%		

Ранее уже было описано значение выявления стафилококка на коже наблюдаемых пациентов на риск развития АД у наблюдаемых пациентов и степень тяжести заболевания, на рисунке 5.4.3 эта взаимосвязь представлена графически.

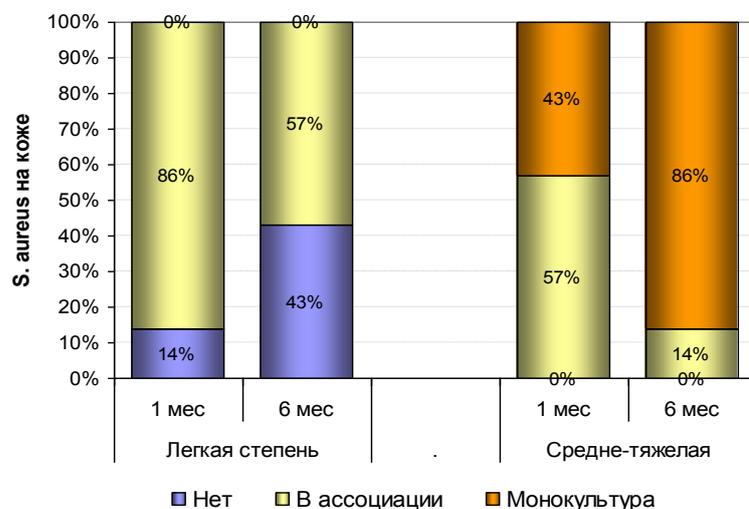


Рис. 5.4.3. Частота обнаружения *S. Aureus* на коже детей контрольной группы, реализовавших АД, в зависимости от степени тяжести заболевания.

В ходе проведенного исследования выявлена взаимосвязь между тяжестью течения заболевания у детей, реализовавших в последующем АД, с наличием у детей в возрасте 3 месяцев клинических симптомов функциональной диспепсии (рисунок 5.4.4), что дало нам возможность

включить этот признак в прогностическую модель в качестве предиктора среднетяжелого – тяжелого течения АтД.

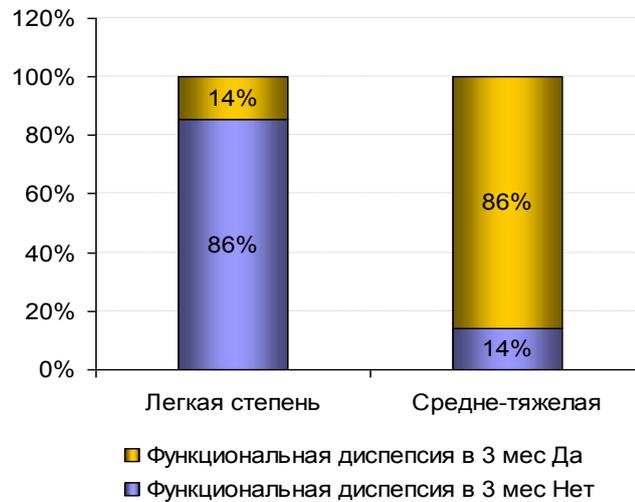


Рис. 5.4.4. Частота выявления симптомов функциональной диспепсии в возрасте 3 месяцев у детей контрольной группы, реализовавших АтД, в зависимости от степени тяжести заболевания (%).

Для разработки прогностической модели было проведено сравнение у детей с наличием и отсутствием АтД из обеих групп изучаемых количественных (таблица 5.4.5) и качественных (таблица 5.4.6) признаков, которые оценивались до начала профилактических вмешательств. Как видим, исходные значения ТЭПВ, так же как выявление на коже детей *S. aureus* на первом месяце жизни ребенка являются высокозначимыми факторами, определяющими неблагоприятный исход наблюдения – развитие АтД.

Таблица 5.4.5

Количественные характеристики изучаемых показателей у детей контрольной и основной групп в зависимости от исхода (реализация АтД)

	Атопический дерматит в 12 мес		p
	Нет (n=53)	Да (n=19)	
ТЭПВ в 1 мес, г/м ² /ч	24,33±2,94	29,04±4,65	<0,001
ТЭПВ в 3 мес, г/м ² /ч	22,43±3,02	30,64±4,06	<0,001
Кальпротектин в 3 мес, мкг/г	266,54±124,34	318,26±126,73	0,118
Кальпротектин в 3 мес (медианы и квантили), мкг/г	218,25 (186,15–330,68)	355,05 (203,08–429,30)	

Таблица 5.4.6

Качественные признаки у детей контрольной и основной групп в зависимости от исхода (реализация АтД)

		Атопический дерматит в 12 мес				хи2	р	р попарно
		Нет		Да				
		Абс.	%	Абс.	%			
S. aureus на коже в 1 мес	Нет	42	79,3%	1	5,3%	31,8	<0,001	<0,001
	В ассоциации	9	17,0%	15	79,0%			<0,001
	Монокультура	2	3,8%	3	15,8%			0,214
Функциональная диспепсия в 3 мес	Нет	36	67,9%	8	42,1%	2,9	0,088	0,088
	Да	17	32,1%	11	57,9%			

Для оценки вклада каждого из изучаемых потенциальных факторов без учета и с учетом проведенных профилактических мероприятий было применено моделирование логистической регрессией. В таблице 5.4.7 приведены отношения шансов по каждому из признаков.

Таблица 5.4.7

Отношения шансов по каждому из признаков, оцениваемых в начале наблюдения

	Одномерные модели без учета профилактических мероприятий		Одномерные модели, скорректированные на профилактические мероприятия	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
ТЭПВ в 1 мес	1,45 (1,19–1,77)	<0,001	1,46 (1,19–1,81)	<0,001
ТЭПВ в 3 мес	2,14 (1,43–3,20)	<0,001	2,14 (1,43–3,20)	<0,001
Кальпротектин в 3 мес	1,00 (1,00–1,01)	0,154	1,00 (1,00–1,01)	0,111
S. aureus на коже в 1 мес -- нет	–	<0,001	–	<0,001
S. aureus на коже в 1 мес -- в ассоциации	70,00 (8,17–600,01)	<0,001	83,92 (8,96–786,39)	<0,001
S. aureus на коже в 1 мес -- монокультура	63,00 (4,36–910,61)	0,002	71,91 (4,33–1194,16)	0,003
Функциональная диспепсия в 3 мес	2,91 (0,99–8,56)	0,052	3,03 (0,98–9,35)	0,054
Группа (контрольная или основная)	0,27 (0,09–0,87)	0,028		

При этом в правой части таблицы модели строились поочередно (как и в левой), но влияние каждого фактора рассматривается вместе с принадлежностью к группе, т.е. с учетом проводимых профилактических мероприятий. Сам фактор принадлежности к контрольной или основной группе во всех моделях оказался статистически значимым, что подтверждает эффективность предлагаемой профилактической стратегии. В то же время, представленные в правой части таблицы отношения шансов доказывают наличие самостоятельного вклада в развитие АтД (независимо от проводимого вмешательства) таких факторов, как высокие значения ТЭПВ и наличия на коже *S. aureus* как в монокультуре, так и в ассоциации. Отношение шансов меньше единицы для проводимого лечения (признак «группа», ОШ=0,27, 95% ДИ: 0,09–0,87) отражает его протективный эффект.

При построении многомерных моделей, где все предикторы рассматриваются вместе и сводятся в одно уравнение, были получены несколько близких вариантов.

Модель 1.

Использовано построение пошаговым отбором с включением предикторов (таблица 5.4.8).

Качество прогнозирования при пороговой вероятности 0,5, чувствительность — 79%, специфичность — 93%.

Таблица 5.4.8

Основные характеристики модели 1 множественной линейной регрессии для прогнозирования исхода (реализация АтД)

	b	ОШ (95% ДИ)	p
ТЭПВ в 1 мес	0,34	1,41 (1,09–1,83)	0,010
<i>S. aureus</i> на коже в 1 мес -- нет	0	1	–
<i>S. aureus</i> на коже в 1 мес -- в ассоциации	3,97	52,80 (5,59–498,47)	0,001
<i>S. aureus</i> на коже в 1 мес -- монокультура	4,59	98,82 (4,27–2289,01)	0,004
Константа	-12,62	0,00	0,001

Примечания: b — регрессионные коэффициенты, ОШ — отношения шансов, численно равные e^b

ROC- кривая к модели 1 представлена на рисунке 5.4.5, площадь под графиком составила 0,95 ($p=0,001$), что соответствует высокой прогностической ценности модели.

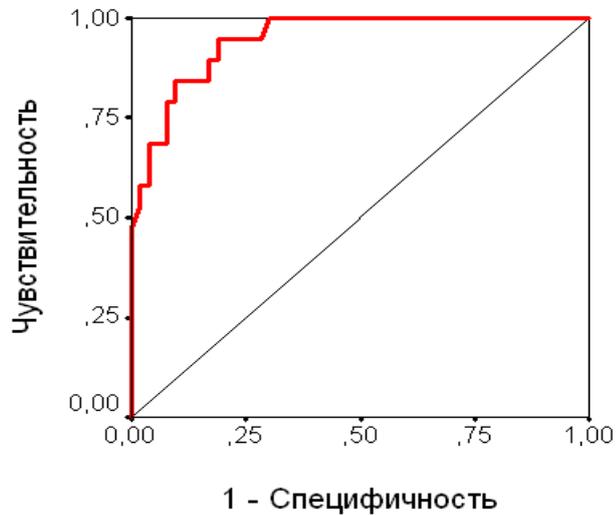


Рис. 5.4.5. ROC-кривая для прогнозирования неблагоприятного исхода наблюдения (развитие АтД на первом году жизни) в модели 1.

Модель 2.

Использовано построение пошаговым отбором с *исключением* предикторов, что дало возможность включить в модель изучаемое вмешательство в виде признака «Группа» (таблица 5.4.9).

Качество прогнозирования при пороговой вероятности 0,5, чувствительность — 74%, специфичность — 93%.

Таблица 5.4.9

Основные характеристики модели 2 множественной линейной регрессии для прогнозирования исхода (реализация АтД)

	b	ОШ (95% ДИ)	p
ТЭПВ в 1 мес	0,36	1,44 (1,07–1,93)	0,015
<i>S. aureus</i> на коже в 1 мес -- нет	0	1	0,002
<i>S. aureus</i> на коже в 1 мес -- в ассоциации	4,08	59,00 (5,66–615,16)	0,001
<i>S. aureus</i> на коже в 1 мес -- монокультура	4,94	140,17 (4,02–4883,09)	0,006
Группа	-1,40	0,25 (0,06–0,96)	0,044
Константа	-12,46	0,00	0,002

Полученная модель близка к 1-й, но имеет дополнительный предиктор — проведение изучаемого профилактического вмешательства. Отрицательный знак регрессионного коэффициента и отношение шансов менее единицы доказывают независимый вклад профилактики в снижение риска АтД.

ROC- кривая модели 2 (рисунок 5.4.6) близка к таковой для 1-й модели, но имеет лучшие характеристики: площадь под графиком приближается к единице; AUC=0,96 (95% ДИ: 0,91-1,0), $p < 0,001$.

Уравнение зависимости риска развития АтД от выявленных факторов риска выписываем из коэффициентов:

$p = \exp(-12,46 + 0,36 * \text{ТЭПВ} + b_2 + b_3) / (1 + \exp(-12,46 + 0,36 * \text{ТЭПВ} + b_2 + b_3))$, где

$b_2 = 0$, если стафилококков на коже не выявлено;

$b_2 = 4,08$, если стафилококки на коже выявлены в ассоциации;

$b_2 = 4,94$, если стафилококки на коже выявлены в монокультуре;

$b_3 = 0$, если профилактических вмешательств не проводится;

$b_3 = -1,4$, если проводятся профилактические вмешательства.

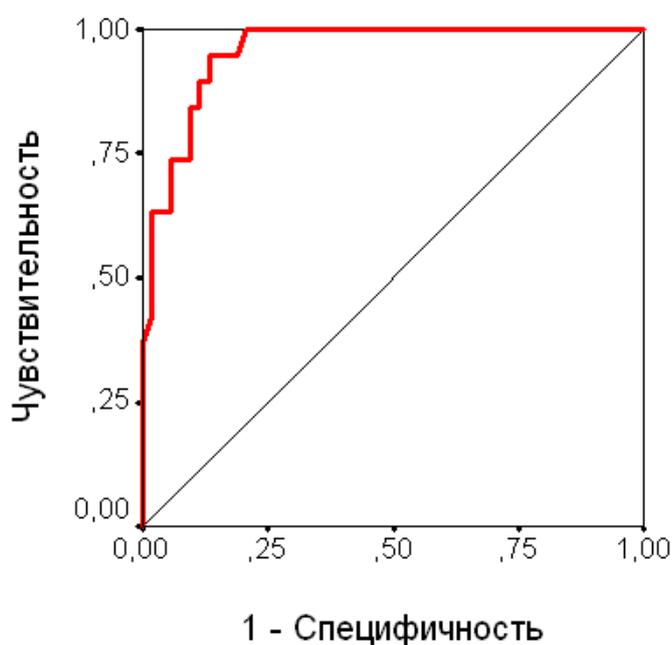


Рис. 5.4.6. ROC-кривая для прогнозирования неблагоприятного исхода наблюдения (развитие АтД на первом году жизни) в модели 2.

Рассчитанные вероятности АтД представлены в таблице 5.4.10 при этом зеленый цвет заливки соответствует низкой вероятности реализации АтД (0,00–0,249), бледно-желтый – умеренной (0,25–0,749), насыщенно-желтый – высокой (0,75–1,00).

Таблица 5.4.10

Рассчитанные вероятности АтД в модели 2

ТЭПВ	Профилактические мероприятия не проводятся			Профилактические мероприятия проводятся		
	Стаф нет	Стаф в асс	Стаф в моно	Стаф нет	Стаф в асс	Стаф в моно
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,01	0,02	0,00	0,00	0,00
15	0,00	0,05	0,11	0,00	0,01	0,03
20	0,01	0,24	0,42	0,00	0,07	0,15
25	0,03	0,65	0,81	0,01	0,31	0,52
30	0,16	0,92	0,96	0,04	0,73	0,87
35	0,53	0,99	0,99	0,22	0,94	0,98
40	0,87	1,00	1,00	0,63	0,99	1,00
45	0,98	1,00	1,00	0,91	1,00	1,00
50	1,00	1,00	1,00	0,98	1,00	1,00

Из таблицы следует, что наличие стафилококков на коже ребенка из группы риска значительно увеличивает риск развития АтД: при сопоставимых значениях ТЭПВ вероятности реализации АтД существенно увеличиваются. При этом очевидно, что проведение изучаемых в исследовании профилактических мероприятий снижает риск формирования АтД. В приведенной цветной таблице это проявляется большей площадью зеленых — «благоприятных» ячеек с низкой вероятностью АтД в правой части (проводились профилактические мероприятия), чем в левой. Независимо от стафилококков, исходно низкие показатели ТЭПВ в соответствии с данной моделью определяют хороший итог (низкий риск развития АтД) и, напротив, при исходно высоких значениях ТЭПВ риск развития АтД становится высоким, независимо от проводимых вмешательств.

Попытки принудительно удалить из построения модели обнаружение стафилококков как один из факторов риска значительно снижают качество

прогнозирования (качество прогнозирования при пороговой вероятности 0,25, чувствительность — 74%, специфичность — 81%, площадь под графиком — 0,83), в связи с чем построение дополнительных многомерных моделей представляется нецелесообразным.

Анализ влияния отдельных факторов риска (так же, как изучаемого профилактического вмешательства ранее) на скорость наступления неблагоприятного исхода (формирование АТД) проводился с помощью использования множительной оценки Каплана-Мейера. Кривые наступления события у наблюдаемых детей в зависимости от наличия у них на коже *S. aureus* в возрасте 1 месяца, а также клинических симптомов функциональной диспепсии в возрасте 3 месяцев представлены на рисунках 5.4.7 и 5.4.8.

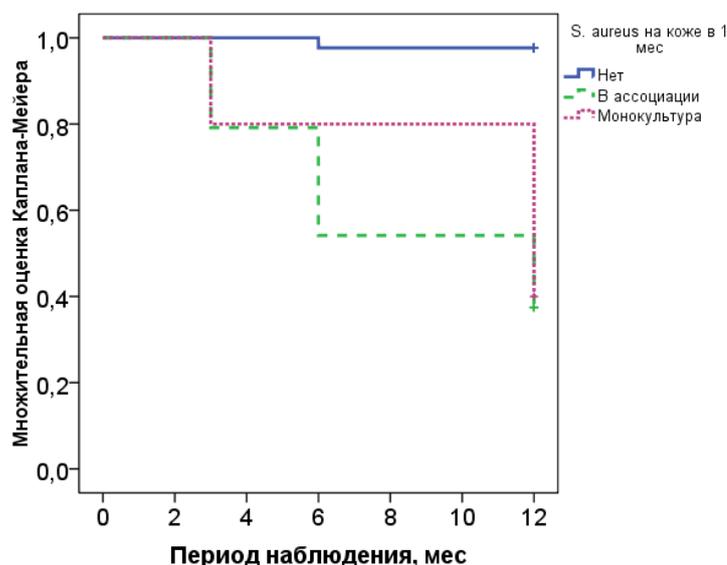
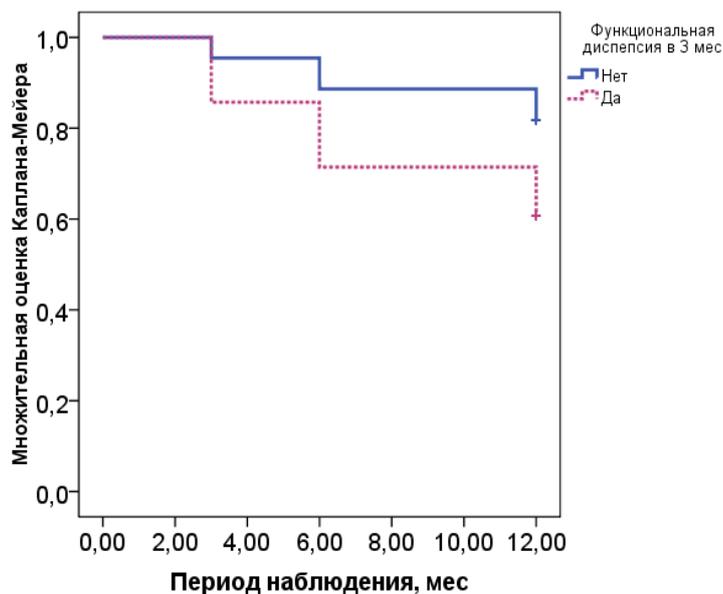


Рис. 5.4.7. Скорость формирования атопического дерматита у наблюдаемых детей в зависимости от наличия или отсутствия у них на коже *S. aureus* в возрасте 1 месяца.

Из графика следует, что кривые у детей с наличием на коже стафилококка, как в монокультуре, так и в ассоциации, высокозначимо отличаются от кривой у детей без выделения стафилококка, но не отличаются друг от друга (таблица 5.4.11), что подтверждает более раннее наступление у них неблагоприятного исхода.



	Хи-квадрат	p
Log Rank (Mantel-Cox)	4,151	0,042

Рис. 5.4.8. Скорость формирования атопического дерматита у наблюдаемых детей в зависимости от наличия у них симптомов функциональной диспепсии в возрасте 3 месяцев.

Таблица 5.4.11

Статистическая значимость различий скорости наступления события (формирование АтД) у наблюдаемых детей в зависимости от наличия или отсутствия у них на коже *S. aureus* в возрасте 1 месяца

	S. aureus на коже в 1 мес	Нет		В ассоциации		Монокультура	
		Хи-квадрат	p	Хи-квадрат	p	Хи-квадрат	p
Log Rank (Mantel-Cox)	Нет			32,993	<0,001	21,299	<0,001
	В ассоциации	32,993	<0,001			0,114	0,736
	Монокультура	21,299	<0,001	0,114	0,736		

Кроме того, по результатам лонг-рангового теста значимым фактором риска более раннего развития АтД у наблюдаемых детей оказалось наличие функциональной диспепсии в возрасте 3 месяцев.

Для анализа риска развития АтД у наблюдаемых детей независимо от проводимых профилактических мероприятий была проведена оценка факторов риска его прогнозирования в контрольной группе по одномерным моделям логистической регрессии (таблица 5.4.12). Учитывая отсутствие в

проведенном ранее анализе различий между детьми, у которых стафилококк выявлялся в монокультуре или в ассоциации, в таблице представлена общая группа пациентов с выделением стафилококков на коже в возрасте 1 месяца.

Таблица 5.4.12

Отношения шансов по каждому из признаков, оцениваемых в начале наблюдения, в контрольной группе

Факторы риска АтД	ОШ (95% ДИ)	p
ТЭПВ в 1 мес	1,36 (1,09–1,71)	0,007
ТЭПВ в 3 мес	1,74 (1,21–2,50)	0,003
Кальпротектин в 3 мес	1,00 (1,00–1,01)	0,207
<i>S. aureus</i> на коже в 1 мес	61,75 (6,18–617,18)	<0,001
Функциональная диспепсия в 3 мес	1,87 (0,48–7,26)	0,363

Так же, как и в общей группе наблюдаемых детей, в контрольной группе наиболее значимыми факторами риска развития АтД являются высокие показатели ТЭПВ в возрасте 1 и 3 месяцев и наличие на коже стафилококков в возрасте 1 месяца.

На рисунке 5.4.9 представлены ROC-кривые прогнозирования формирования АтД у детей в зависимости от значений ТЭПВ в возрасте 1 и 3 месяцев.

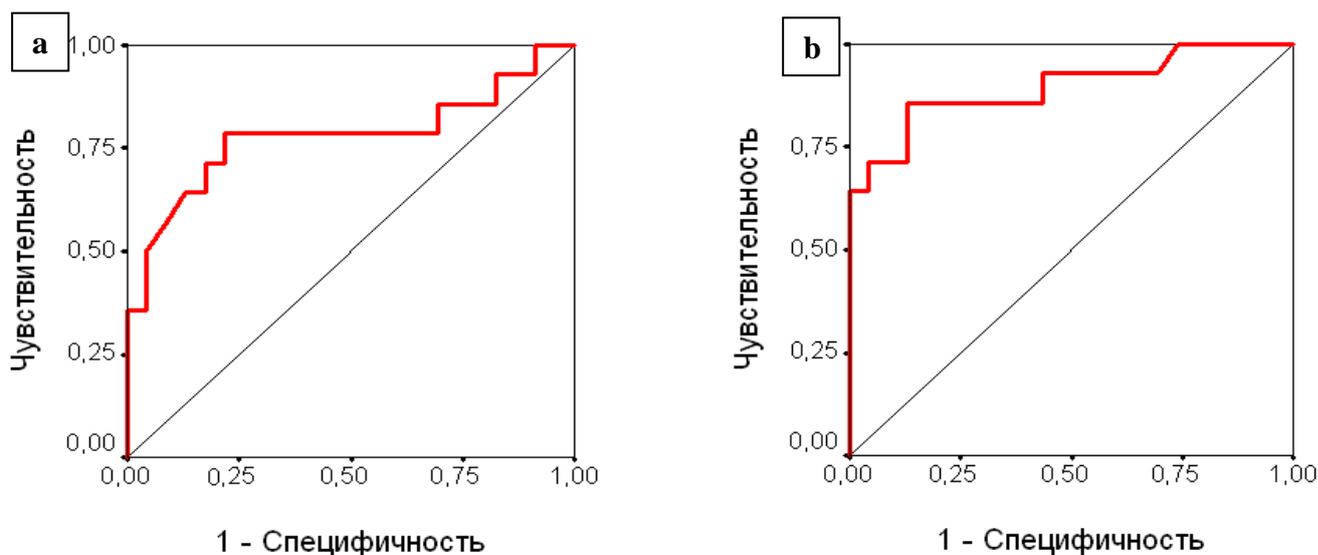


Рис. 5.4.9. ROC-кривые прогнозирования формирования АтД у детей в зависимости от значений ТЭПВ в возрасте 1 (а) и 3 (б) месяцев.

Значениям ТЭПВ в возрасте 1 месяца соответствует описание:

AUC=0,78 (95% ДИ: 0,60–0,96), $p=0,005$.

Значениям ТЭПВ в возрасте 3 месяца соответствует описание:

AUC=0,90 (95% ДИ: 0,78–1,00), $p=0,001$, что имеет более высокую прогностическую ценность.

Оценка результатов ROC-анализа дала возможность спрогнозировать пороговые точки показателей ТЭПВ, приближающиеся к 26, и соответствующие им чувствительности и специфичности (таблица 5.4.13).

Таблица 5.14.13

Качество прогнозирования риска развития АтД по каждому из признаков, оцениваемых в начале наблюдения, в контрольной группе

Факторы риска АтД	Пороговая точка (если больше нее значение, то прогнозируем АтД)	Чувствительность	Специфичность
ТЭПВ в 1 мес, г/м ² /ч	25,9	79%	78%
ТЭПВ в 3 мес, г/м ² /ч	26,2	86%	87%
<i>S. aureus</i> на коже в 1 мес	Наличие стафилококков	93%	83%

При построении многомерной модели единственным значимым фактором риска оказалось выявление на коже детей стафилококка в возрасте 1 месяца, что ставит под сомнение целесообразность использования этой модели. Таким образом, прогноз формирования АтД у детей из группы риска становится вполне приемлемым по значениям ТЭПВ или по наличию на коже детей стафилококков.

В этой же группе (контроль) проанализировали возможность прогнозирования среднетяжелого – тяжелого течения АтД путем вычисления отношения шансов из одномерных логистических регрессий (таблица 5.4.14).

Отношения шансов по отдельным признакам в контрольной группе для прогнозирования более тяжелого течения АтД (среднетяжелое-тяжелое течение АтД по сравнению с легким течением)

	ОШ (95% ДИ)	p
ТЭПВ в 1 мес	1,01 (0,82–1,25)	0,919
ТЭПВ в 3 мес	1,15 (0,89–1,49)	0,296
Кальпротектин в 3 мес (шаг 10)	1,71 (0,97–3,02)	0,063
Функциональная диспепсия в 3 мес	36,00 (1,80–718,68)	0,019

Интересно, что единственным фактором риска более тяжелого течения АтД у детей контрольной группы, которые в последующем реализовали заболевание, оказалось наличие клинических симптомов функциональной диспепсии в возрасте 3 месяцев. Ранее уже было показано, что именно этот признак является и фактором, способствующим более раннему наступлению неблагоприятного исхода (рисунок 5.4.8).

Таким образом, анализ результатов проведенного исследования позволил не только подтвердить эффективность изучаемого профилактического вмешательства (сочетанное использование раннего систематического ухода за кожей детей из группы риска по развитию АтД с применением у них синбиотического комплекса в возрасте с 3 до 6 месяцев), но и выявить наиболее значимые факторы риска формирования АтД у детей из группы риска (высокие значения показателя ТЭПВ в первые месяцы жизни и выявление стафилококка на коже детей в возрасте 1 месяца) и его более тяжелого течения (наличие симптомов функциональной диспепсии в возрасте 3 месяцев), а также разработать математические прогностические модели. Полученные данные легли в основу разработки практических рекомендаций по профилактике АтД у детей с наследственной предрасположенностью к развитию аллергических заболеваний.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

В течение многих десятилетий атопический дерматит (АтД) является объектом пристального внимания со стороны как научной, так и практической части медицинского сообщества, что отражается неуклонным ростом количества публикаций, посвященных проблеме АтД, в современных медицинских наукометрических базах данных в течение последних 50 лет. Причин для сохранения такой высокой научной и публикационной активности в изучении вопросов, связанных с АтД, довольно много. С одной стороны, это высокая распространенность заболевания. Результаты международных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что показатели его распространенности в большинстве стран мира варьируют от 1-3% у взрослых до 10-24% в детской популяции [220], при этом наиболее тревожной тенденцией современной эпидемиологии АтД является повсеместный неуклонный рост его распространенности, особенно характерный для детской популяции [247]. Интересно, что эти показатели значительно отличаются в различных регионах, что может представлять ценность с точки зрения определения факторов риска развития этого заболевания и разработки методов его профилактики [28].

Дебютируя, как правило, в детском возрасте, АтД является не только самым частым из хронических заболеваний кожи вообще [5], но и одним из самых ранних проявлений атопии у детей, почти в половине случаев выступающим в качестве первой ступени т.н. атопического марша с последующей реализацией клинических проявлений респираторной аллергии [13, 34]. Более того, одной из тревожных тенденций современной эпидемиологии АтД является повсеместный неуклонный рост его распространенности, особенно характерный для детской популяции, в том числе и в России [26, 33].

С другой стороны, характерными особенностями АтД являются хроническое рецидивирующее течение, многообразие и тяжесть клинических

его проявлений, что создает объективные трудности как в своевременной диагностике, так и в лечении пациентов, а также в достижении стабильного контроля над симптомами заболевания [78]. При этом хорошо известно, что АтД оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни пациентов и членов их семей [45], а также является причиной значительного экономического бремени не только на семейном, но и на государственном уровне в большинстве стран мира [11, 97]. В последние годы появляется все больше доказательств растущей медико-социальной значимости и экономического бремени АтД в развивающихся странах [338]. В совокупности, именно эти причины заставляют специалистов фокусировать внимание на изучении современных клинико-эпидемиологических тенденций АтД, а также на создании более эффективных и экономически выгодных стратегий его лечения и профилактики. Исходя из этого, была сформулирована цель проводимого нами исследования - изучение распространенности АтД в г. Самаре в различных возрастных группах, а также оптимизация подходов к его базисной терапии и разработка эффективного метода профилактики.

Важнейшей задачей проведенного исследования стало изучение динамики официальных показателей распространенности и заболеваемости АтД в различных возрастных группах в г. Самаре и Самарской области за период с 2008 по 2018 гг., а также проведение эпидемиологического исследования на территории г. Самары по изучению истинной распространенности АтД в различных возрастных группах в настоящее время.

В соответствии с официальными сведениями (на основании данных годовой отчетной формы 12 федерального статистического наблюдения) распространенность и первичная заболеваемость АтД у детей в возрасте от 0 до 14 лет в Самарской области в 2014 году составила 1480,9 и 836,4 на 100000 детского населения, соответственно, что несколько ниже соответствующих значений в Российской Федерации. Более того, на первый взгляд, в течение последних 5 лет эти показатели остаются стабильными.

Однако анализ сведений Единого областного банка данных оказанных медицинских услуг населению Самарской области, предоставленных ГБУЗ «Самарский областной медицинский информационно-аналитический центр», дал возможность выявить противоположную тенденцию в эпидемиологической ситуации по АтД в г. Самаре и Самарской области. Оказалось, что как в г. Самаре, так и в Самарской области в течение последних 10 лет отмечается стойкое увеличение общего числа случаев обращений за медицинской помощью среди пациентов с АтД во всех возрастных группах, кроме взрослых. При этом наибольшее количество пациентов во все годы изучаемого периода регистрируется в младшей возрастной группе с тенденцией к возрастанию, что соответствует общемировым тенденциям эпидемиологии АтД.

Так, в 2018 году расчётные показатели распространённости АтД в г. Самаре оказались следующими: в общей популяции – 1,2%, у детей в возрасте 0 – 3 года – 9,7%, в возрасте 4 – 6 лет – 4,9%, в возрасте 7 – 14 лет – 2,9%, у подростков 15 – 18 лет – 2,4%, у взрослых – 0,3%. Таким образом, в соответствии с данными официальной статистики наиболее высокая распространённость АтД в г. Самаре регистрируется у детей раннего возраста со стойкой тенденцией к ее увеличению в течение последних 10 лет в общей популяции, в основном, за счет значительного прироста количества пациентов в детской популяции.

Реальная распространённость АтД в г. Самаре была оценена в одномоментном обсервационном эпидемиологическом исследовании, проведенном в г. Самаре в период с 2015 по 2017 гг., в которое были включены более 7500 респондентов различных возрастных групп (3000 родителей детей раннего возраста, 1097 детей в возрасте 7-8 лет, 1061 детей в возрасте 13-14 лет и 2500 взрослых). После обработки первичной документации в окончательный анализ вошли данные 7193 информационных карт (2812 детей в возрасте до 3 лет, 997 школьников 7-8 лет, 988 школьников 13-14 лет, 2396 взрослых). Распространённость АтД у взрослых изучалась в

ходе проведения профилактических медицинских осмотров, у детей в возрастных группах 7-8 и 13-14 лет - в соответствии с протоколами программы ISAAC (скрининговый и клинический этапы). У детей раннего возраста был применен клинико-эпидемиологический подход с проведением 3-х этапного исследования (скрининговое анкетирование родителей с последующим клиническим обследованием детей, имеющих признаки АтД).

В результате проведенного исследования была выявлена реальная распространенность АтД у населения г. Самары в различных возрастных группах, которая составила 19,4% у детей раннего возраста, 7,2% у школьников 7-8 лет, 4,4% у школьников 13-14 лет, 1,9% у взрослых. При сопоставлении полученных результатов распространенности АтД у детей г. Самары с данными других регионов России она оказалась сопоставимой с аналогичными показателями у детей Алтайского края и Ставрополя, несколько выше, чем в Москве и Чебоксарах, но ниже, чем в Новосибирске [15, 17, 21]. Таким образом, АтД у жителей г. Самары является распространенным хроническим заболеванием, частота которого варьирует от 1,9% у взрослых до 19,4% в младшей возрастной группе.

Результаты большинства эпидемиологических исследований, проведенных в России и за рубежом, подтверждают, что реальная распространенность АтД превышает показатели официальной статистики в 1,2 – 2,6 раза. В проведенном нами исследовании установлено, что в г. Самаре также имеет место гиподиагностика АтД в детской популяции, где показатели распространенности практически вдвое превосходят официальные данные. Наиболее значимой такая гиподиагностика оказалась в группе детей старшего возраста – диагноз АтД не был установлен почти у 15% школьников. Одной из причин данной ситуации, очевидно, является преобладание во всех возрастных группах пациентов с легким течением заболевания (53% у детей раннего возраста, 70% у школьников и 91% у взрослых). Кроме того, у детей младшего возраста отмечается более яркая клиническая картина заболевания с типичной локализацией кожных проявлений и выраженным кожным зудом,

что заставляет родителей чаще обращаться за квалифицированной помощью. В то же время, гиподиагностика АтД, вероятно, обусловлена и недостаточным уровнем специальных знаний у врачей первичного звена, что диктует необходимость более широкого рассмотрения вопросов аллергологии и иммунологии, дерматологии в образовательных программах врачей-педиатров и врачей общей практики, а также более тесного взаимодействия между специалистами и врачами первичного звена. Кроме того, реализация мероприятий, направленных на раннее выявление АтД, его рациональное лечение и вторичную профилактику, позволят уменьшить выраженность клинических проявлений у каждого конкретного ребенка и снизить бремя АтД в целом.

Таким образом, полученные в ходе эпидемиологического исследования результаты позволили подтвердить **1 положение, выносимое на защиту.**

Более детальное анкетирование и углубленное обследование детей младшей возрастной группы (до 3 лет) позволило не только дать клинко-лабораторную характеристику пациентов раннего возраста с АтД, но и оценить значение различных факторов риска в развитии и течении заболевания. Как в большинстве эпидемиологических исследований, в г. Самаре АтД в 1,26 раз чаще выявляется у мальчиков, чем у девочек и в 2,45 раз чаще у детей с отягощенным по аллергии наследственным анамнезом.

Более того, необходимо отметить, что дети с отягощенным семейным анамнезом по аллергическим заболеваниям составляют большую долю детской популяции (почти 30%). Следовательно, с целью первичной профилактики АтД они должны получать современные, основанные на доказательных исследованиях рекомендации по рациональному вскармливанию, особенно на первом году жизни. Как показали результаты нашего исследования, в реальной клинической практике матери детей с отягощенным по аллергии анамнезом эти рекомендации либо не получают, либо не применяют их на практике. Об этом свидетельствуют низкая частота исключительно грудного вскармливания и продолжительности грудного

вскармливания до 1 года; большая частота смешанного вскармливания и высокая частота использования смесей на основе цельного молочного белка в случае необходимости введения докорма; слишком раннее или слишком позднее введение прикорма; отсрочка введения т.н. высокоаллергенных продуктов; недооценка роли яйца как возможного причинного фактора в развитии тяжелых аллергических реакций. Полученные данные свидетельствуют о недостаточном уровне знаний родителей и, возможно, врачей первичного звена в вопросах современных диетических рекомендаций по профилактике аллергии у детей из группы риска. Следовательно, проведение образовательных мероприятий с врачами-педиатрами, неонатологами, врачами общей практики, а также санитарно-просветительской работы с родителями может стать важным звеном в достижении успеха в деле профилактики АтД и других аллергических заболеваний у детей раннего возраста.

В свете широко обсуждаемой в настоящее время концепции о переоценке роли аллергической сенсibilизации в этиопатогенезе АтД интересными оказались результаты аллергологического обследования детей раннего возраста с АтД: более чем у половины обследованных пациентов был обнаружен повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови, специфическая сенсibilизация выявлена у 80% детей. Анализ спектра причинно-значимых аллергенов подтверждает имеющиеся данные о преобладании в их структуре у детей раннего возраста пищевых продуктов (67,2%), наиболее часто - белков коровьего молока, куриного яйца, пшеницы и других пищевых злаков, арахиса, рыбы. В то же время, более половины детей раннего возраста с АтД (58,6%) имеют сенсibilизацию к аэроаллергенам, а 44,8% детей - сочетанную сенсibilизацию к пищевым и аэроаллергенам, что может оказывать влияние как на течение кожного процесса, так и на возможную реализацию последующей респираторной аллергии. Более того, проведенный корреляционный анализ позволил выявить тесную взаимосвязь между наличием у обследованных пациентов аллергической сенсibilизации и

тяжестью течения АтД, что также соответствует имеющимся в литературе данным.

В связи с тем, что современные тенденции эпидемиологии АтД характеризуются не только увеличением его распространенности, но и изменением спектра причинно-значимых аллергенов и ранним дебютом атопического марша, важной частью проведенного исследования стал анализ динамики клинико-эпидемиологической характеристики детей раннего возраста с АтД в г. Самаре в течение последнего десятилетия. Результаты проведенного сравнительного анализа выявили, что в период с 2004 по 2017 годы у детей раннего возраста с АтД в г. Самаре уменьшилась частота клинических проявлений пищевой аллергии, увеличилась частота реализации аллергических заболеваний дыхательных путей, при этом снизился возраст дебюта респираторной аллергии.

Кроме того, обращает на себя внимание и изменение характера сенсибилизации этих пациентов: снизилась частота выявления сенсибилизации к белкам куриного яйца, мяса, рыбы при сохранении высокой частоты сенсибилизации к белкам коровьего молока, увеличилась частота сенсибилизации к арахису и аэроаллергенам. Важно отметить, что увеличение частоты сенсибилизации к арахису, которая к тому же ассоциирована с более тяжелым течением АтД, является всеобщей тенденцией и, возможно, связано с изменением характера питания современного общества в мире и в России.

Таким образом, полученные результаты подтверждают **2 положение, выносимое на защиту**, и диктуют необходимость своевременного проведения детям раннего возраста с тяжелым течением АтД аллергологического обследования с определением спектра сенсибилизации к пищевым и ингаляционным аллергенам не только для проведения элиминационных мероприятий, но и для оценки риска развития респираторной аллергии и разработки программы индивидуальной профилактики. Кроме того, наши данные подтверждают значение дефекта эпидермального барьера при тяжелом течении АтД в формировании сенсибилизации детей к аэроаллергенам и

позволяют рассматривать адекватную местную терапию АтД (рациональное использование топических средств и уход за кожей) в качестве одной из важнейших мер профилактики реализации атопического марша у детей раннего возраста с АтД.

Для решения задач, связанных с определением наиболее значимых факторов риска реализации АтД у детей с наследственной предрасположенностью и оптимизацией подходов к лечению и профилактике заболевания, был проведен глубокий анализ современной отечественной и зарубежной научной литературы. Произошедший в течение последних десятилетий прогресс в понимании механизмов развития заболевания подтвердил необходимость эволюционной трансформации взглядов на ведение детей из группы риска и пациентов с АтД.

С конца XIX века концепция этиопатогенеза АтД претерпела сложный путь развития от переоценки значения аллергической сенсибилизации и взаимосвязи с другими атопическими заболеваниями до идеи о гетерогенности клинических форм АтД и изучения роли в его формировании генетической предрасположенности, нарушения иммунной регуляции, инфекционных агентов, дефекта эпидермального барьера, психонейроиммунных взаимодействий и многих других механизмов [35, 68, 170]. В последние годы произошло серьезное переключение фокуса внимания ученых от исключительной роли системных нарушений иммунного ответа (врожденного и адаптивного) к значению локальных иммунных и барьерных дисфункций, обуславливающих развитие того или иного фенотипа заболевания [336].

В свете современных тенденций эпидемиологии аллергических заболеваний, а также отсутствия методов их радикального лечения наиболее рациональным ключом к решению проблемы становится поиск эффективных предиктивных и превентивных подходов, позволяющих как можно более рано выявлять факторы высокого риска реализации АтД и эффективно предотвращать развитие заболевания.

Несмотря на значительный прогресс современной медицины, результаты

многочисленных интервенционных исследований влияния на риск развития аллергии различных диетических вмешательств (раннего введения прикормов, использования про- и пребиотиков, витамина Д, антиоксидантов, полиненасыщенных жирных кислот и пр.) до сих пор остаются противоречивыми [287], что привело к серьезным сомнениям в реальной возможности первичной профилактики АтД [125].

В то же время, произошедшая в течение последних десятилетий переоценка роли дефекта эпидермального барьера в формировании чрескожной сенсibilизации и развитии хронического воспалительного процесса в коже, стала основанием для появления абсолютно новой, инновационной стратегии профилактики АтД, связанной с ранним использованием специальных средств ухода за кожей у новорожденных из группы риска [116]. Обнадеживающие результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований, показавших снижение относительного риска АтД у младенцев при регулярном применении эмолентов, в том числе в составе комбинированного вмешательства [350, 352], открывают новые перспективы первичной профилактики АтД.

В связи с этим, наиболее важной задачей проводимого исследования стало изучение эффективности предложенного нами комбинированного подхода к первичной профилактике АтД у детей раннего возраста из группы риска по развитию аллергии, основанного на использовании сочетания факторов, влияющих на формирование оральной толерантности и реализацию трансэпидермальной сенсibilизации. Для этого в ходе открытого проспективного рандомизированного контролируемого исследования была оценена профилактическая эффективность раннего систематического использования средств ухода за кожей у 35 детей из группы риска в сочетании с применением у них синбиотического комплекса в возрасте с 3 до 6 месяцев по сравнению со стандартными рекомендациями у 37 детей контрольной группы. Помимо общего клинического наблюдения в течение 1 года, детям проводилось исследование влажности рогового слоя и ТЭПВ при каждом

визите в возрасте 1, 3, 6 и 12 месяцев, исследование уровня фекального кальпротектина в 3 и 6 месяцев, исследование кожного микробиоценоза в возрасте 1 и 6 месяцев, а также кожное аллергологическое тестирование в возрасте 12 месяцев. В качестве исходов по окончании наблюдения в возрасте 1 года оценивалась частота развития АтД, других аллергических заболеваний и выявление специфической сенсibilизации.

Учитывая накопленные к настоящему времени сведения о значении кожного микробиоценоза, особенно, роли *S. aureus* в этиологии и патогенезе АтД, а также о возможности положительного влияния на микробиоту кожи путем использования эмоленгов, важной частью нашей работы стало проведение микробиологического исследования кожи у детей наблюдаемых групп.

Анализ полученных результатов показал, что кожный микробиоценоз у детей раннего возраста из группы риска по развитию аллергических заболеваний характеризуется значительным разнообразием, а его количественная характеристика оказалась в целом сопоставимой у детей обеих групп как в начале наблюдения, так и после окончания вмешательства. Тем не менее, динамический анализ видового состава микрофлоры в процессе наблюдения показал, что у детей контрольной группы микробиоценоз кожи значительно изменился по количественному составу: уменьшилось видовое разнообразие, представители транзитной микрофлоры стали встречаться реже. У детей же основной группы были выявлены достоверные отличия, характеризующиеся более широким микробным разнообразием. Более того, у детей изучаемых групп в ходе наблюдения были выявлены особенности по распространенности стафилококков различных видов. Так, при повторном микробиологическом исследовании в 6 месяцев в группе контроля увеличилась частота выявления на коже обследованных детей *S. aureus* в монокультуре, а в основной группе, напротив, в ассоциации, что, вероятно, обеспечивает более стабильный биоценоз. Следствием такого микробного

разнообразия являются более благоприятные условия для предотвращения колонизации кожи транзиторной микрофлорой.

Учитывая выявленные особенности распределения различных стафилококков у детей контрольной и основной групп, была проанализирована взаимосвязь присутствия *S. aureus* в кожном микробиоценозе наблюдаемых пациентов с развитием у них АтД и с проводимым вмешательством. Изучение взаимосвязи между выявлением на коже наблюдаемых детей *S. aureus* и ТЭПВ в качестве объективного критерия оценки эффективности эпидермального барьера при помощи корреляционного анализа подтвердило наличие тесной ассоциации между этими признаками, что, однако, не дает возможности объективно оценить имеющуюся причинно-следственную связь.

Тем не менее, дети, не имевшие *S. aureus* на коже в возрасте 1 месяца, на 15,6% снизили ТЭПВ к 6 месяцам, чего не произошло у детей, имевших стафилококк на коже в начале наблюдения, что и определило высокую статистическую значимость различий между группами ($p < 0,001$).

При рассмотрении группирующего фактора (наличие стафилококка на коже) в возрасте 6 месяцев различия между группами сохраняются, хотя менее выраженные ($p = 0,026$), что может быть связано с использованием частью детей (основная группа) эмоленга.

Оценка влияния *S. aureus* на частоту развития АтД и его течение была проведена в контрольной группе, дети которой не получали никаких специальных профилактических вмешательств. Оказалось, что частота формирования АтД была достоверно выше у детей, в микробиоценозе кожи которых, как в монокультуре, так и в ассоциации, выявлялся *S. aureus* в возрасте 1 и 6 месяцев ($p < 0,001$). Кроме того, изучение ассоциации между присутствием *S. aureus* в кожном микробиоценозе детей, реализовавших АтД, и степенью тяжести заболевания подтвердило более высокую частоту среднетяжелого и тяжелого течения АтД у детей с наличием в кожном микробиоценозе стафилококка.

В процессе анализа результатов наблюдения за пациентами контрольной группы, не получавшими каких-либо специальных профилактических вмешательств, нам удалось оценить значение отдельных факторов риска в реализации АтД у детей раннего возраста с наследственной предрасположенностью к аллергии. В результате, наиболее значимыми факторами риска развития у них АтД оказались такие изучаемые признаки, как показатель ТЭПВ на всех этапах наблюдения и выявление *S. Aureus* в составе кожного микробиоценоза в возрасте 1 и 6 месяцев, а фактором риска тяжелого течения заболевания - наличие функциональной диспепсии в возрасте 3 месяцев, что позволило нам сформулировать **3 положение, выносимое на защиту.**

Кроме того, используя моделирование логистической регрессией, нам удалось разработать математические модели прогнозирования АтД у детей из группы риска и тяжести течения заболевания. При этом высокосignификантными факторами, определяющими неблагоприятный исход наблюдения (развитие АтД) оказались значения ТЭПВ и выявление на коже *S. aureus* на первом месяце жизни ребенка. При построении и сравнении нескольких многомерных моделей, где все предикторы рассматриваются вместе и сводятся в одно уравнение, был получен оптимальный вариант, позволивший включить в модель и изучаемое вмешательство, с качеством прогнозирования при пороговой вероятности 0,5, чувствительностью — 74%, специфичностью — 93%.

Уравнение зависимости риска развития АтД от выявленных факторов риска: $p = \exp(-12,46 + 0,36 * \text{ТЭПВ} + b_2 + b_3) / (1 + \exp(-12,46 + 0,36 * \text{ТЭПВ} + b_2 + b_3))$, где

$b_2 = 0$, если стафилококков на коже не выявлено;

$b_2 = 4,08$, если стафилококки на коже выявлены в ассоциации;

$b_2 = 4,94$, если стафилококки на коже выявлены в монокультуре;

$b_3 = 0$, если профилактических вмешательств не проводится;

$b_3 = -1,4$, если проводятся профилактические вмешательства.

Отрицательный знак регрессионного коэффициента и отношение шансов менее единицы доказывают независимый вклад предлагаемых профилактических мероприятий в снижение риска АтД, а рассчитанные вероятности формирования АтД (табл. 5.29) могут быть использованы в реальной клинической практике. Кроме того, оценка результатов ROC-анализа дала возможность спрогнозировать в качестве предиктора формирования АтД у детей из группы риска пороговые точки показателей ТЭПВ, приближающиеся к 26, вне зависимости от того, проводятся ли им какие-либо профилактические мероприятия.

При оценке результатов проведенного исследования по изучению эффективности предложенного нами способа профилактики АтД оказалось, что к концу периода наблюдения (в возрасте 12 месяцев) частота формирования АтД в группе вмешательства оказалась достоверно ниже, чем в группе контроля (37,8% и 14,3%, соответственно, при $p < 0,05$) при отсутствии статистически значимой разницы в частоте формирования других аллергических заболеваний.

Кроме того, у пациентов наблюдаемых групп были выявлены достоверные различия в результатах объективных показателей (значения ТЭПВ в 3, 6, 12 месяцев и уровня фекального кальпротектина в 6 месяцев), что, очевидно, являлось следствием проводимого вмешательства. При проведении аллергологического тестирования в возрасте 12 месяцев частота выявления специфической сенсибилизации оказалась сопоставимой в обеих группах, за исключением сенсибилизации к белку куриного яйца, которая не была выявлена ни у одного ребенка в группе вмешательства в отличие от 5 детей контрольной группы ($p = 0,034$), что также может отражать положительное влияние проводимых в основной группе профилактических мероприятий.

Важно отметить, что эффективность проводимого вмешательства была подтверждена с позиций современной доказательной медицины. Так, снижение абсолютного риска развития АтД оказалось равным 24% при 95%

ДИ 0,03-0,42%, что свидетельствует о необходимости проведения предлагаемого вмешательства 4 детям для профилактики заболевания у 1 ребенка (ЧБНЛ – 4 при 95% ДИ 0,02-0,32). Снижение же относительного риска составило 62% (ОР 0.38 [95% ДИ 0.08–0.99], $p < 0,05$) при отношении шансов - 0,27 (95% ДИ 0,08-0,87), то есть риск возникновения неблагоприятных исходов в группе вмешательства снижается практически в 4 раза.

Таким образом, ключевые показатели оценки эффективности профилактики АтД с использованием предлагаемого комбинированного подхода свидетельствуют о клинической значимости полученных результатов и целесообразности применения предлагаемого способа профилактики в практическом здравоохранении, следовательно, подтверждают **4 положение, выносимое на защиту.**

В то же время, использование специальных средств ухода за кожей (эмолентов) дает возможность не только улучшать ее физико-химические характеристики (влажность рогового слоя, pH, ТЭПВ), но и положительно влиять на состав кожного микробиоценоза, создавая препятствия для колонизации кожи *S. aureus*. Именно это, вероятно, является одним из механизмов положительного эффекта предлагаемого нами комбинированного вмешательства для профилактики развития АтД у детей раннего возраста из группы риска.

Имеющиеся на сегодняшний день данные дают серьезные основания полагать, что регулярное использование специальных средств ухода за кожей здоровых детей с самого раннего возраста представляет собой эффективное и безопасное направление на пути решения проблемы первичной профилактики АтД, что уже находит свое отражение и в рекомендациях профессиональных сообществ [60]. Однако имеются и некоторые противоречия. Так, первые, пока неопубликованные, результаты двух масштабных исследований, изучавших эффективность ухода за кожей для профилактики АтД у детей раннего возраста из общей популяции (PreventADALL) и из группы риска (BEEP) не

выявили ожидаемого профилактического результата, что стало предметом активного обсуждения в научной среде. Возможно, одной из причин такого исхода являются некоторые методологические особенности проведенных исследований, в частности, использование в качестве средств ухода за кожей масляных ванн в первом случае [209] и подсолнечного масла во втором. Следовательно, организация и проведение дополнительных исследований для подтверждения данной теории, а также комбинированных профилактических стратегий имеет важнейшее научное и практическое значение.

Важнейшим достижением современных исследований является подтверждение ведущей роли дисфункции эпидермального барьера в развитии АтД, связанной как с врожденными (дефект гена филагтрина), так и с приобретенными (нарушение состава плотных межклеточных контактов, изменение рН рогового слоя, активация экспрессии кожного тимического стромального лимфопоэтина и др.) дефектами функционирования рогового слоя. Описанные нарушения на фоне измененного кожного микробиома приводят к увеличению трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ) и усилению проницаемости кожного барьера для внешних неблагоприятных агентов (микробных и химических антигенов, токсинов, аллергенов) [171], а также вносят весомый вклад в последующее формирование эпикутанной сенсibilизации и реализацию атопического марша [129].

Произошедший в течение последних десятилетий значительный прогресс в понимании механизмов развития АтД обусловил серьезный пересмотр взглядов на ведение пациентов, а также поиск новых терапевтических стратегий и доказательств их эффективности [289].

Поскольку дисфункция кожного барьера в настоящее время рассматривается в качестве ключевого механизма патогенеза АтД, важнейшим направлением его лечения стало обязательное систематическое использование пациентами специальных средств ухода за кожей (эмоленгов), что определяется всеми современными согласительными документами как базисная терапия АтД [112, 356]. Главной целью такого ухода является

увлажнение кожи и восстановление основных функций эпидермального барьера (снижение трансэпидермальной потери влаги и чрескожной пенетрации аллергенов и инфекционных агентов) [230]. Более того, в состав некоторых средств ухода могут входить дополнительные компоненты, обладающие противовоспалительными, регенерирующими, антиоксидантными и другими свойствами [333].

Результаты многочисленных клинических исследований подтверждают, что систематическое применение средств базового ухода за кожей приводит к улучшению клинического течения АтД, снижению потребности в топических кортикостероидах, уменьшению риска вторичного инфицирования и, в конечном итоге, к улучшению качества жизни пациентов и их семей [219].

Тем не менее, в реальной клинической практике остается еще множество нерешенных вопросов по поводу ведения пациентов с АтД, к которым относится и возможность использования средств ухода за кожей у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания в качестве монотерапии, а также критерии для начала/окончания использования топических лекарственных препаратов [197]. В связи с этим, одной из задач, поставленных нами в ходе проводимого исследования, стало определение эффективности применения средств базового ухода за кожей в качестве монотерапии у детей с легким и среднетяжелым течением АтД, а также прогнозирование исходов такого подхода и объективизация критериев для начала использования топических лекарственных средств.

Для решения поставленной задачи было проведено открытое проспективное несравнительное наблюдение за 68 детьми с легким и среднетяжелым течением АтД, которые в подострый период заболевания на фоне обычного ухода за кожей в качестве монотерапии получали дополнительно эмомент, содержащий в своем составе противовоспалительные компоненты. Детей наблюдали в течение 1 месяца с оценкой объективных (клинические индексы EASI и IGA, показатели влажности рогового слоя и ТЭПВ) и субъективных (оценка зуда по шкале VAS) симптомов заболевания.

Анализ результатов проводимого вмешательства подтвердил его эффективность как с позиции оценки клинических симптомов заболевания, так и положительной динамики всех изучаемых показателей. При каждом визите (на 7, 14, 28 дни наблюдения) последовательно увеличивалось количество детей, положительно отреагировавших на использование средств ухода за кожей (56,1%, 68,2%, 87,8%, соответственно), статистически значимо снижались значения индексов IGA, EASI и VAS ($p < 0,005$) и показатели ТЭПВ ($p = 0,002$), при этом в 64% случаев положительная динамика EASI к концу периода наблюдения оказалась значительной и составила более 50%. В целом, в ходе проведенного исследования была подтверждена не только клиническая эффективность изучаемого средства ухода в качестве монотерапии у детей с легким и среднетяжелым течением АтД, но и его безопасность и хорошая переносимость.

Для оценки прогноза результатов использования специальных средств ухода за кожей в качестве монотерапии у пациентов с нетяжелым течением АтД был применен корреляционный и регрессионный анализ полученных в ходе наблюдения данных. С этой целью были построены несколько моделей множественной линейной регрессии в зависимости от исходного состояния кожи наблюдаемых пациентов, где конечный результат вмешательства определялся значением индекса EASI на 28-е сутки наблюдения (EASI-28), а в качестве предикторов выступали различные комбинации показателей состояния кожи на этапе скрининга и начала наблюдения.

Были использованы различные методы построения моделей, отбирались наиболее существенные признаки и были рассмотрены различные варианты регрессионных моделей. В результате, наиболее эффективной моделью для прогнозирования результата изучаемого вмешательства (специального ухода за кожей) в проведенном нами исследовании оказалась модель с использованием в качестве предиктора единственного показателя - состояния кожи пациента с АтД в начале исследования (EASI-0).

При этом нам удалось сформулировать уравнение зависимости для расчета прогнозируемого исхода в начале наблюдения:

$$\text{EASI-28} = -0,70 + 0,65 * \text{EASI-0}.$$

Более того, проведение ROC-анализа позволило определить, какие именно значения показателя EASI на старте лечения можно считать пороговыми. Оказалось, что с высокой степенью достоверности значение EASI 5 баллов у пациентов, систематически использующих эмоленты, и 4 балла у пациентов, не пользующихся систематически средствами ухода за кожей, является объективным критерием для прогнозирования удовлетворительного конечного результата изучаемого вмешательства. При этом чувствительность полученной модели составила 79% и специфичность 82% ($p < 0,001$).

Полученные результаты и их математический анализ подтверждают **5 положение, выносимое на защиту**, и дают основания для использования специальных средств ухода за кожей, содержащих в своем составе противовоспалительные компоненты, в качестве промежуточного этапа, который может проводиться при появлении у пациента первых признаков ухудшения состояния кожных покровов (при значении EASI менее 4 баллов), а также для поддерживающей терапии после купирования обострения.

Проведенное исследование является попыткой рассмотреть эволюционные аспекты представлений об этиопатогенезе АтД, а также предложить основанные на них новые подходы к лечению и профилактике этого хронического заболевания, представляющего серьезную медико-социальную проблему. Благодаря полученным в течение последних десятилетий сведениям значительно улучшилось понимание механизмов формирования АтД, и стало очевидно, что нет единого дефекта, объясняющего все разнообразие клинических симптомов, ассоциированных с этим заболеванием. Наука нового тысячелетия достигла уровня изучения сложных взаимосвязей между различными клеточными, генетическими, и психонейроиммунными механизмами, что дает возможности в перспективе не

только выделить различные фенотипы АтД, но и внедрять в реальную клиническую практику принципы персонифицированной терапии заболевания, а также инновационные стратегии его первичной профилактики.

ВЫВОДЫ

1. На основании анализа данных официальной статистики в Самарской области выявлена стойкая тенденция к увеличению распространенности атопического дерматита с 2008 по 2018 год в общей популяции в основном за счет значительного прироста количества пациентов в детском возрасте. По результатам собственного клинико-эпидемиологического исследования реальная распространенность атопического дерматита значительно превосходит данные официальной статистики во всех возрастных группах и составляет 19,4% у детей раннего возраста (0 – 3 года), 7,2% у школьников в возрасте 7-8 лет, 4,4% у подростков в возрасте 13-14 лет и 1,9% у взрослых (19 – 60 лет).
2. В структуре атопического дерматита во всех возрастных группах преобладают легкие формы заболевания (более 50%). У детей с атопическим дерматитом раннего возраста аллергическая сенсibilизация выявляется в 80,2% случаев. При этом в структуре причинно-значимых аллергенов преобладают пищевые аллергены (67,2%), 58,6% детей имеют сенсibilизацию к аэроаллергенам, а 44,8% детей - сочетанную сенсibilизацию к пищевым и аэроаллергенам, что может оказывать влияние как на течение кожного процесса, так и на возможную реализацию атопического марша.
3. Разработана и внедрена в клиническую практику компьютерная программа для оценки степени тяжести и динамики симптомов атопического дерматита, которая дает возможность повысить качество диагностики и объективно контролировать течение этого заболевания.
4. Наиболее значимыми современными клинико-эпидемиологическими тенденциями атопического дерматита у детей раннего возраста в Самарской области являются уменьшение частоты клинических проявлений пищевой аллергии, увеличение частоты присоединения аллергических заболеваний дыхательных путей, более ранний дебют респираторной аллергии. У детей раннего возраста с атопическим дерматитом сохраняется высокая частота

сенсibilизации к пищевым аллергенам (в том числе, к белку коровьего молока); снижается доля больных с сенсibilизацией к куриному яйцу, мясу, рыбе; увеличивается частота выявления сенсibilизации к арахису, а также к некоторым аэроаллергенам (в частности, к плесневым грибам).

5. Микробиота кожи у детей раннего возраста из группы риска характеризуется значительным многообразием и вариабельностью, при этом частота выявления *S. aureus* на коже детей изучаемой группы в возрасте 1 месяца составила 45,9%, в возрасте 6 месяцев – 29,7%. Установлена прямая зависимость между колонизацией кожи детей *S. aureus* и увеличением показателей трансэпидермальной потери влаги, а также частотой развития у них атопического дерматита. Наиболее значимыми факторами риска развития атопического дерматита у детей с наследственной предрасположенностью являются высокие значения трансэпидермальной потери влаги в возрасте 3 месяцев и выявление *S. aureus* на коже в возрасте 1 месяца. Фактором, ассоциированным с более тяжелым течением атопического дерматита, является наличие функциональной диспепсии у детей в 3-месячном возрасте. Созданная на основе проведенного корреляционного и дисперсионного анализа математическая модель дают возможность выделить детей с высоким риском развития атопического дерматита и его тяжелого течения.

6. Использование эмолентов с дополнительными противовоспалительными свойствами в качестве монотерапии является эффективным у детей с легким течением АД. Также возможно их применение у детей со среднетяжелым течением заболевания в качестве промежуточного этапа в начале обострения, а также после его купирования. Объективным критерием для прогнозирования удовлетворительного результата применения эмолентов в качестве монотерапии у детей с атопическим дерматитом является значение EASI менее 4 баллов, что обеспечивает возможность персонализированного подхода к базисной терапии заболевания.

7. Разработанный научно обоснованный способ профилактики атопического дерматита, основанный на сочетании раннего систематического ухода за

кожей с использованием эмоленга на основе термальной воды и приема синбиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* GG, в возрасте 3–6 месяцев, позволяет снизить относительный риск развития атопического дерматита на 62% (ОР 0.38 [95% ДИ 0.08–0.99], $p < 0,05$). Число детей, которым необходимо проводить предлагаемое вмешательство для профилактики развития заболевания у одного ребенка (ЧБНЛ), равно 4 при 95% ДИ 0.02–0.32 ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты анализа показателей официальной статистики и изучения реальной распространенности атопического дерматита в Самарской области в различных возрастных группах могут быть использованы представителями органов практического здравоохранения при планировании лечебных и профилактических мероприятий для пациентов с атопическим дерматитом, а также для детей из группы риска по развитию аллергических заболеваний.
2. Полученные данные о взаимосвязи развития атопического дерматита у детей из группы риска по развитию аллергических заболеваний с высокими показателями трансэпидермальной потери влаги, наличием *S. aureus* в составе кожной микробиоты и клинических проявлений функциональной диспепсии в первые месяцы жизни обосновывают необходимость раннего выявления этих факторов у детей из группы риска для определения индивидуального прогноза и своевременного проведения профилактических вмешательств.
3. Детям с тяжелым течением атопического дерматита необходимо проведение аллергологического обследования для уточнения спектра причинно-значимых аллергенов и оценки риска реализации атопического марша, а также для разработки индивидуальных элиминационных мероприятий. Полученные в процессе диссертационного исследования данные о высокой частоте сенсибилизации к некоторым пищевым (молоко, яйцо, арахис) и аэроаллергенам (эпидермальные, грибковые, пыльцевые) у детей с атопическим дерматитом следует учитывать для определения объема планируемого аллергологического обследования у таких пациентов.
4. С целью оптимизации базисной терапии атопического дерматита целесообразно применение в клинической практике дифференцированного подхода, предусматривающего возможность использования у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания в подострый период специальных эмолентов с дополнительными противовоспалительными свойствами в качестве промежуточного этапа (до начала применения топических лекарственных препаратов, а также после их отмены).

5. Для профилактики атопического дерматита у детей из группы риска по развитию аллергических заболеваний рекомендуется раннее систематическое использование средств ухода за кожей (эмолентов) в сочетании с приемом синбиотического комплекса, содержащего молочнокислые бактерии *Lactobacillus rhamnosus GG* (4×10^9 КОЕ) и фруктоолигосахариды, 2 раза в сутки в возрасте с 3 до 6 месяцев.
6. Внедрение в практику врачей-педиатров, аллергологов, дерматовенерологов разработанной компьютерной программы для оценки степени тяжести и динамики течения атопического дерматита позволит повысить качество диагностики атопического дерматита у детей, объективизировать оценку клинических симптомов и контроль над течением заболевания.
7. Учитывая полученные данные о недостаточной выявляемости атопического дерматита и недостаточном уровне знаний родителей о современных диетических рекомендациях по профилактике аллергии у детей из группы риска, проведение тематических образовательных мероприятий с врачами первичного звена (педиатрами, неонатологами, врачами общей практики, терапевтами), а также просветительской работы с родителями может стать важной составляющей успеха в деле профилактики АД и других аллергических заболеваний у детей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ, ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ В ТЕКСТЕ ДИССЕРТАЦИИ

- АтД – атопический дерматит
АР – аллергический ринит
БА – бронхиальная астма
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГКС – глюкокортикостероиды
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИЛ – интерлейкины
ИНФ – интерферон
КСФ – колониестимулирующий фактор
ЛТ – лейкотриены
МКБ – Международная классификация болезней
ОР – относительный риск
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ПА – пищевая аллергия
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
РА – респираторная аллергия
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
ТКС – топические кортикостероиды
ТЭПВ – трансэпидермальная потеря влаги
ЦНС – центральная нервная система
ЧБНЛ – число больных, которым необходимо лечение
EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EASI - Eczema Area and Severity Index (индекс распространенности и тяжести экземы)
FLG – filaggrin (филаггрин)
IGA - Investigators Global Assessment (глобальная оценка исследователя)
ISAAC – International Study of Allergy and Asthma in Children (Международное исследование аллергии и астмы у детей)
SCORAD - Scoring Atopic Dermatitis (оценка атопического дерматита)
TEWL – Transepidermal Water Loss (трансэпидермальная потеря влаги)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазян С.А., Мхитарян В.С. Прикладная статистика в задачах и упражнениях. - М.: Юнити-Дана, 2001. — 270 с.
2. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / Под ред. Р.М. Хайтова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 336 с.
3. Альбанова В.И., Пампура А.Н. Атопический дерматит. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 128 с.
4. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Елисеева Т.И. Атопический дерматит у детей. – М.: «Медицинское информационное агентство», 2018. – 304 с.
5. Белан Э.Б., Гавриков А.С., Касьянова А.А, Панина А.А., Гутов М.В., Садчикова Т.Л. Перинатальные факторы риска атопического дерматита у детей в зависимости от наличия аллергических заболеваний у матери // Аллергология и иммунология. – 2014. - №15 (1). – С. 41 – 42.
6. Бутов Ю.С., Попов К.В., Парфенов Л.С., Васильева Л.Е. Трансэпидермальная потеря влаги у больных атопическим дерматитом // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. - № 3. – С. 25 – 27.
7. Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические аспекты атопического дерматита // Медицинская генетика. - 2012. - № 12. - С.18 - 26.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. под ред. Н. Е. Бузикашвили и Д. В. Самойлова. - М.: «Практика», 1999. – 460 с.
9. Детская аллергология: руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 688 с.
10. Джораева С.К., Гончаренко В.В., Щеголева Е.В., Щербакова Ю.В., Безрученко А.А. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов макроорганизма и клиническая значимость их нарушений // Дерматология и венерология. - 2015. - № 2. - С. 5 - 19.

11. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Болдырева М.Н., Гудима Г.О. Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите // Российский аллергологический журнал. – 2015. - № 1. – С. 3 - 14.
12. Иванов О.Л., Львов А.Н., Миченко А.В. Атопический дерматит: современные представления // РМЖ. - 2007. - № 19. - С.1362 - 1367.
13. Караулов А.В., Сидоренко И.В., Захаржевская Т.В. Является ли атопический дерматит фактором риска развития респираторных проявлений аллергии? // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. - № 3. – С. 37 – 41.
14. Касохов Т.Б., Цораева З.А., Касохова В.В., Мазур А.И. Атопический дерматит у детей // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 1. – С. 8 - 26.
15. Катина М.М., Потрохова Е.А., Антонов О.В., Грибовская Е.Г. Атопический дерматит у детей: эпидемиологические аспекты // Педиатрия. – 2012. – № 91 (2). – С. 107 - 110.
16. Клиническая диетология детского возраста / Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. - 606 с.
17. Кондюрина Е.Г., Филатова Т.А., Елкина Т.Н. Атопический дерматит у детей: современные эпидемиологические тенденции // Бюлл. СО РАМН. – 2004. - № 1 (111). - С. 39 – 45.
18. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика. – М.: Гэотар-Медиа, 2012. – 242 с.
19. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А. и др. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. - № 5. – С. 4 - 21.
20. Кудрявцева А.В. Нарушение кожного барьера как ведущий фактор формирования местного воспалительного процесса при атопическом дерматите // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. - №4. – С. 82 – 89.

21. Луткова Т.С. Клинико-эпидемиологические аспекты атопического дерматита у школьников г. Чебоксары: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Чебоксары, 2005 – 23 с.
22. Мигачева Н.Б. Спектр сенсibilизации у детей раннего возраста с атопическим дерматитом и характер его взаимосвязи со степенью тяжести заболевания // Аспирантский вестник Поволжья. – 2014. - № 1-2. – С. 118 - 122.
23. Мигачева Н.Б., Жестков А.В., Каганова Т.И. Влияние характера сенсibilизации на степень тяжести атопического дерматита у детей раннего возраста // Казанский медицинский журнал. – 2004. - № 6. – С. 441 - 444.
24. Мингалиев Р.А., Кудрявцева А.В. Атопический дерматит у детей как мультифакториальное заболевание, причины возникновения и особенности лечения // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2017. - № 1. – С. 8 - 14.
25. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., Ильина Н.И., Курбачёва О.М., Вишнёва Е.А., Новик Г.А., Петровский Ф.И., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Алексеева А.А., Селимзянова Л.Р., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Вознесенская Н.И. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // Вопросы современной педиатрии. – 2016. - № 15 (3). – С. 279 - 294.
26. Павлова О.В., Ю.К. Скрипкин. Новые аспекты патогенеза атопического дерматита: психонейроиммунные взаимодействия // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. - № 1. – С. 38 – 41.
27. Ревякина В.А. Современные аспекты этиологии, патогенеза и лечения атопического дерматита у детей // Медицинский совет. – 2008. - № 1-2. – С. 47 – 50.
28. Ревякина В.А. Этапная терапия атопического дерматита у детей // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium medicum. – 2015. - № 1. – С. 50 - 53.
29. Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н., Сергеев В.Ю. Стафилококковая колонизация кожи, антибиотикорезистентность и противомикробная терапия при

распространенных дерматозах // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2014. - № 4. - С. 42 - 55.

30. Сергеев Ю.В., Новиков Д.К., Караулов А.В., Сергеев А.Ю. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. - № 3. С. 61 - 73.

31. Смолкин Ю.С., Чебуркин А.А., Ревякина В.А. Механизмы развития атопического дерматита у детей // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. - № 3. – С. 25 – 31.

32. Стандартизованное эпидемиологическое исследование аллергических заболеваний у детей (адаптация программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (ISAAC) в России) / С.М. Гавалов, Е.Г. Кондюрина, Т.Н. Елкина, Т.А. Филатова, И.Б. Резник. Методическое пособие для врачей. - М., 1998. - 30 с.

33. Феденко Е.С., Елисютина О.Г., Штырбул О.В. Тяжелый атопический дерматит: трудности лечения // Российский аллергологический журнал. – 2012. - № 4. – С. 33 – 38.

34. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с.

35. Холматова К.К., Горбатова М.А., Харькова О.А., Гржибовский А.М. Поперечные исследования: планирование, размер выборки, анализ данных // Экология человека. - 2016. - № 2. - С.49 - 56.

36. Aberg K.M., Man M.Q., Gallo R.L., Ganz T., Crumrine D., Brown B.E., et al. Co-regulation and interdependence of the mammalian epidermal permeability and antimicrobial barriers // J Invest Dermatol. – 2008. – Vol. 128. – P. 917 - 925.

37. Abrahamsson T.R., Jacobsson T., Bottcher M.F., Fredrikson M., Jenmalm M.C., Bjorksten B., et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized placebo-controlled trial // Journal of Allergy & Clinical Immunology. – 2007. – Vol. 119. – P. 1174 – 1180.

38. Adachi Y., Hatano Y., Sakai T., Fujiwara S. Expressions of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are directly influenced by permeability barrier abrogation and inflammatory cytokines and depressed PRAPalpha modulates expressions of chemokines and epidermal differentiation-related molecules in keratinocytes // *Experimental Dermatology*. – 2013. – Vol. 22. – P. 606 - 608.
39. Afshar M., Gallo R.L. Innate immune defense system of the skin // *Veterinary Dermatology*. – 2013. – Vol. 24. – P. 32 - 8.
40. Agostini C., Decsi T., Fewtrell M., Goulet O., Kolacek S., Koletzko B., et al. Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. - 2009. – Vol. 49, N. 1. – P. 112 - 125.
41. Agostini C., Decsi T., Fewtrell M., Goulet O., Kolacek S., Koletzko B., et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2008. – Vol. 46. – P. 99 - 110.
42. Akdis C.A., Akdis M., Bieber T., et. al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European academy of allergy and clinical immunology/American academy of allergy, asthma and immunology/PRACTALL consensus report // *Allergy*. – 2006. – Vol. 61, N. 8. – P. 969 - 987.
43. Akerstrom U., Reitamo S., Langeland T., et al. Comparison of Moisturizing Creams for the Prevention of Atopic Dermatitis Relapse: a Randomized Double-blind Controlled Multicentre Clinical Trial // *Acta Dermato-Venereologia*. – 2015. – Vol. 95. – P. 587 – 592.
44. Anandan C., Nurmatov U., Sheikh A. Omega 3 and 6 oils primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis // *Allergy*. – 2009. – Vol. 64. – P. 840 - 848.
45. Arnold R.J., Donnelly A., Altieri L., Wong K.S., Sung J. Assessment of outcomes and parental effect on quality-of-life endpoints in the management of atopic dermatitis // *Managed Care Interface*. – 2007. – Vol. 20. - P. 18 – 23.
46. Arshad S.A. Primary prevention of asthma and allergy // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2005. – Vol. 116. – P. 3 - 14.

47. Arslanoglu S., Moro G.E., Schmitt J., Tandoi L., Rizzardi S., Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life // *The Journal of Nutrition*. – 2008. – Vol. 138. – P. 1091 – 1095.
48. Atarashi K., Tanoue Y., Oshima K., Suda W., Negano Y., Nishikawa H., et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota // *Nature*. – 2013. – Vol. 500. – P. 232 - 236.
49. Badina L., Barbi E., Berti I., Radillo O., Matarazzo L., et al. The dietary paradox in food allergy: yesterday's mistakes, today's evidence and lessons for tomorrow // *Current Pharmaceutical Design*. – 2012. – Vol. 18, N. 35. – P. 5782 - 5787.
50. Bäsler K., Bergmann S., Heisig M., Naegel A., Zorn-Kruppa M., Brandner J.M. // *Journal Control Release*. – 2016. – Vol. 28, N. 242. – P. 105 - 118.
51. Benedictis F.M., Franceschini F., Hill D., Naspitz C., Simons F.E.R., Wahn U., Warner J.O., Longueville M., on behalf of the EPAAC Study Group. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries // *Allergy*. – 2009. – Vol. 64. P. 295 – 303.
52. Bergmann KC, Ring J. *History of Allergy*. – Basel: Karger AG, 2014. – 242 p.
53. Bergmann R.L., Edenharter G., Bergmann K.E. et al. Atopic dermatitis in early infancy predicts airway disease at 5 years // *Clinical and Experimental Allergy*. – 1998. – Vol. 28. – P. 965 - 970.
54. Berni Canani R., Gilbert J.A., Nagler C.R.. The role of the commensal microbiota in the regulation of tolerance to dietary allergens // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. – 2015. – Vol. 15. – P. 243 - 249.
55. Beyer K. Infant feeding: foods, nutrients and dietary strategies to prevent allergy // *Nestle Nutrition Institute Workshop*. – 2016. – Vol. 85. – P. 29 - 33.
56. Bhattacharya T., Strom M.A., Lio P.A. Historical Perspectives on Atopic Dermatitis: Eczema through the Ages // *Pediatric Dermatology*. – 2016. – Vol. 33, N. 4. – P. 375 - 379.
57. Bianchi P., Theunis J., Casas C., Villeneuve C., Patrizi A., et al. Effects of a New Emollient-Based Treatment on Skin Microflora Balance and Barrier Function

- in Children with Mild Atopic Dermatitis // *Pediatric Dermatology*. – 2016. – Vol. 33, N. 2. – P. 165 - 171.
58. Bieber T., Novak N., Herrmann N., Koch S. Role of dendritic cells in atopic dermatitis: an update // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2011. – Vol. 41, N. 3. – P. 254 - 258.
59. Blackfan K.D. Cutaneous reactions from proteins in eczema // *American Journal of Diseases of Children*. – 1916. – Vol. 12, N. 6. – P. 441 - 454.
60. Blume-Peytavi U., Lavender T., Jenerowicz D., Ryumina I., Stalder J.F., Torrelo A., Cork M.J. Recommendations from a European Roundtable Meeting on Best Practice Healthy Infant Skin Care // *Pediatric Dermatology*. – 2016. - Vol. 33, N. 3. – P. 311 - 321.
61. Boguniewicz M., Leung D.Y. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2010. – Vol. 125, N. 1. – P. 4 - 13.
62. Boralevi F., Hubiche T., Leaute-Labreze C., Saubusse E., Fayon M., Roul S., Maurice-Tison S., Taieb A. Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants – determining the role of epidermal barrier repairmen // *Allergy*. - 2008. – Vol. 63. – P. 205 - 210.
63. Bourrain M, Ribet V, Calvez A, Lebaron P, Schmitt AM. Balance between beneficial microflora and *Staphylococcus aureus* colonization: in vivo evaluation in patients with atopic dermatitis during therapy // *Eur J Dermatol*. 2013. Vol. 23, № 6. P. 786–794.
64. Bousquet J., Dutau G., Grimfeld A., Prost Y. From atopic dermatitis to asthma. Paris: Francaise, 2002. – 163 p.
65. Bouwstra J.A., Pilgrim K., Ponc M. Structure of the skin barrier // *Skin barrier / Edited by P.M. Elias, K.R. Feingold*. New York: Naylor and Francis, 2006. - p.65.
66. Bremmer S.F., Simpson E.L. Dust mite avoidance for the primary prevention of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2015. – Vol. 26, N. 7. – P. 646 - 654.

67. Breninkmeijer E.E., Spuls P.I., Legierse C.M., Lindeboom R., Smitt H.S., Bos J.D. Clinical differences between atopic and atopiform dermatitis // *Journal of American Academy of Dermatology*. – 2008. – Vol. 58, N. 3. - P. 407 - 414.
68. Breternitz M., Kowatzki D., Langenauer M., Elsner P., Fluhr J.W. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation // *Skin Pharmacology and Physiology*. – 2008. – Vol. 21, N. 1. – P. 39 - 45.
69. Briot A., Lacroix M., Robin A., Steinhoff M., Deraison C., Hovnanian A. PAR-2 inactivation inhibits early production of TSLP, but not cutaneous inflammation, in Netherton syndrome adult mouse model // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2010. – Vol. 130. – P. 2736-2742.
70. Brown S.J., Asai Y., Cordell H.J., et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2011. – Vol. 127. – P. 661 - 667.
71. Brunner P.M., Guttman-Yassky E., Leung D.Y. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 139, N. 4. – P. 65 - 76.
72. Bubnoff D., Koch S., Bieber T. Dendritic cells and atopic eczema/dermatitis syndrome // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2003. – Vol. 3, N. 5. – P. 353 - 358.
73. Castellazzi A.M., Valsecchi C., Caimmi S., et al. Probiotics and food allergy // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2013. – Vol. 39. – P. 47 – 56.
74. Celakovska J., Ettlerova K., Ettler K., Bukac J. Egg Allergy in Adolescent and Adult Patient Suffering from Atopic Dermatitis--Association with Concomitant Allergic Diseases // *Acta Medica (Hradec Kralove)*. – 2015. – Vol. 58, N. 1. – P. 9 - 14.
75. Chang Y.S., Trivedi M.K., Jha A., Lin Y.F., Dimaano L., García-Romero M.T. Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of

Randomized Clinical Trials // JAMA Pediatrics. – 2016. – Vol. 170, N. 3. – P. 236 – 242.

76. Chen C.M., Sausenthaler S., Bischof W., Herbarth O., Borte M., et al; LISA Study Group. Perinatal exposure to endotoxin and the development of eczema during the first 6 years of life // Clinical and Experimental Dermatology. - 2010. – Vol. 35, N. 3. – P. 238 - 244.

77. Chiang C., Eichenfield L. F. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis // Pediatric Dermatology. – 2009. – Vol. 26. – P. 273 — 278.

78. Chu H., Shin J.U., Park C.O., Lee H., Lee J., Lee K.H. Clinical Diversity of Atopic Dermatitis: A Review of 5,000 Patients at a Single Institute // Allergy, Asthma & Immunology Research. – 2017. – Vol. 9, N. 2. – P. 158 - 168.

79. Cipriani F., Dondi A., Ricci G. Recent advances in epidemiology and prevention of atopic eczema // Pediatric Allergy and Immunology. – 2014. – Vol. 25, N. 7. – P. 630 - 638.

80. Coleman R., Trembath R.C., Harper J.I. Genetic studies of atopy and atopic dermatitis // British Journal of Dermatology. – 1997. - Vol. 136, N. 1. – P. 1 - 5.

81. Compalati E., Rogkakou A., Passalacqua L., et al. Evidences of efficacy of allergen immunotherapy in atopic dermatitis: an updated review // Current Opinion in Allergy Clinical Immunology. – 2012. – Vol. 12, N. 4. – P. 427 - 433.

82. Cork M.J., Britton J., Butler L., Young S., Murphy R., Keohane S.G. Comparison of parent knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse // British Journal of Dermatology. – 2003. – Vol. 149. – P. 582 – 589.

83. Czarnowicki T., Esaki H., Gonzalez J., Malajian D., Shemer A., Noda S., et al. Early pediatric atopic dermatitis shows only a cutaneous lymphocyte antigen (CLA)(+) TH2/TH1 cell imbalance, whereas adults acquire CLA(+) TH22/TC22 cell

subsets // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2015. – Vol. 136. – P. 941 - 951.

84. Dahl M.V. Staphylococcus aureus and atopic dermatitis // *Archives of Dermatology*. – 1983. – Vol. 119, N. 10. – 840 - 846.

85. Darabi K., Hostetler S.G., Bechtel M.A., Zirwas M. The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults // *Journal of American Academy of Dermatology*. – 2009. – Vol. 60, N. 1. – P. 125 - 136.

86. Darsow U., Ring J. Airborne and dietary allergens in atopic eczema: a comprehensive review of diagnostic tests // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2000. – Vol. 25. – P. 544 – 551.

87. Das A., Panda S. Use of Topical Corticosteroids in Dermatology: An Evidence-based Approach // *Indian J Dermatol*. – 2017. – Vol. 62, N. 3. – P. 237 - 250.

88. DaVeiga S.P. Epidemiology of atopic dermatitis: a review // *Allergy & Asthma Proceedings*. – 2012. – Vol. 33, N. 3. – P. 227 - 234.

89. De Belilovsky C., Roo-Rodriguez E., Baudouin C., et al. Natural peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist cream demonstrates similar therapeutic response to topical steroids in atopic dermatitis // *Journal of Dermatological Treatment*. – 2011. – Vol. 22. – P. 359 – 365.

90. De Benedetto A., Rafaels N.M., McGirt L.Y., Ivanov A.I., Georas S.N., Cheadle C., Berger A.E., Zhang K., Vidyasagar S., et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2011. – Vol. 127. – P. 773 - 786.

91. Deckers I.A., McLean S., Linssen S., Mommers M., van Schayck C.P., Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies [Электронный ресурс] // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol.7. – URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3394782/

92. Dhimi S., Sheikh A. Estimating the prevalence of aero-allergy and/or food allergy in infants, children and young people with moderate-to-

- severe atopic eczema/dermatitis in primary care: multi-centre, cross-sectional study // *Journal of the Royal Society in Medicine*. – 2015. – Vol. 108, N. 6. – P. 229 - 236.
93. Dharmage S.C., Lowe A.J., Matheson M.C., Burgess J.A., Allen K.J., Abramson M.J. Atopic dermatitis and the atopic march revisited // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69. – P. 17 – 27.
94. Dioszeghy V., Mondoulet L., Dhelft V., et al. Epicutaneous immunotherapy results in rapid allergen uptake by dendritic cells through intact skin and downregulates the allergen-specific response in sensitized mice // *Journal of Immunology*. – 2011. – Vol. 186. – P. 5629 - 5637.
95. Draaisma E., Garcia-Marcos L., Mallol J., Solé D., Pérez-Fernández V., Brand P.L.; EISL Study Group. A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2015. – Vol. 26, N. 4. – P. 359 - 366.
96. Draelos Z.D. Therapeutic Moisturizers // *Dermatologic Clinics*. – 2000. – Vol. 18, N. 4. – P. 597 – 607.
97. Drucker A.M. Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications // *Allergy & Asthma Proceedings*. – 2017. – Vol. 38, N. 1. – P. 3 - 8.
98. Drucker A.M., Wang A.R., Li W.Q., Sevetson E., Block J.K., Qureshi A.A. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2017. – Vol. 137, N. 1. – P. 26 - 30.
99. Du Toit G., Katz Y., Sasieni P., et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2008. – Vol. 122. – P. 984 - 991.
100. Du Toit G., Roberts G., Sayre P.H., et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk of peanut allergy // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372. – P. 803 - 813.
101. Eichenfield L.F., Ahluwalia J., Waldman A., Borok J., Udkoff J., Boguniewicz M. Current guidelines for the evaluation and management of atopic

dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 139, N. 4. – P. 49 - 57.

102. Eichenfield L.F., Stein Gold L.F. Addressing the immunopathogenesis of atopic dermatitis: advances in topical and systemic treatment // *Semin Cutan Med Surg*. – 2017. – Vol. 36, N. 2. – P. 45 - 48.

103. Elias P.M. Lipid abnormalities and lipid-based repair strategies in atopic dermatitis // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2014. – Vol. 1841. – P. 323 - 330.

104. Elias P.M., Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2009. – Vol. 9, N. 5. – P. 437 - 446.

105. Esaki H., Takeuchi S., Furusyo N., Yamamura K., Hayashida S., Tsuyi G., et al. Levels of immunoglobulin E specific to the major food allergen and chemokine (C-C motif) ligand (CCL)17/thymus and activation regulated chemokine and CCL22/macrophage-derived chemokine in infantile atopic dermatitis on Ishigaki Island // *Journal of Dermatology*. – 2016. – Vol. 43. – P. 1278 - 1282.

106. Feleszko W., Jaworska J., Rha R.D., Steinhausen S., Avagyan A., Jaudszus A., et al. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2007. – Vol. 37. – P. 498 – 505.

107. Fernandez J.M., Fernandez A.P., Lang D.M. Biologic Therapy in the Treatment of Chronic Skin Disorders // *Immunology and Allergy Clinics of North America*. – 2017. – Vol. 37, N 2. – P. 315 - 327.

108. Filipiak B., Zutavern A., Koletzko S., von Berg A., Brockow I., et al; GINI-Group. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study // *Journal of Pediatrics*. – 2007. – Vol. 151, N. 4. – P. 352 - 358.

109. Fiocchi A., Burks W., Bahna S.L., Bielory L., Boyle R.J., Cocco R., et al. Clinical use of probiotics in pediatric allergy (CUPPA): a world allergy organization

position paper // World Allergy Organisation Journal. – 2012. – Vol. 5. – P. 148 – 167.

110. Fiocchi A., Pawankar R., Cuello-Garcia C., Ahn K., Al-Hammadi S., Agarwal A., Beyer K., Burks W., et al. World Allergy Organization McMaster University Guidelines for Allergic Disease and Prevention (GLAD-P). Probiotics // World Allergy Organization Journal. – 2015. – Vol 8, N. 1. – P.4

111. Fleischer D.M., Sisherer S., Greenhawt M., Campbell D., et al. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants // Journal of Allergy & Clinical Immunology. – 2015. – Vol. 136. – P. 258 - 261.

112. Fleischer D.M., Udkoff J., Borok J., Friedman A., Nicol N., Bienstock J., Lio P., Tollefson M.M., Eichenfield L.F. Atopic dermatitis: skin care and topical therapies // Semin Cutan Med Surg. – 2017. – Vol. 36, N. 3. – P. 104 - 110.

113. Flohr C., Johansson S.G.O., Wahlgren C.F., Williams H.C. How atopic is atopic dermatitis? // Journal of Allergy & Clinical Immunology. – 2004. – Vol. 114. – P. 150 – 158.

114. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis // Allergy. – 2014. – Vol. 69. – P. 3 - 16.

115. Flohr C., Perkin M., Logan K., Marrs N., Radulovich S., Campbell L., MacCalum S., McLean I., Lack G. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants // Journal of Investigative Dermatology. - 2014. - Vol. 134, N. 2. – P. 345 - 350.

116. Flohr C., Mann J. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis // Allergy. – 2014. – Vol. 69, N. 1. - P. 56 - 61.

117. Flores G., Seite S., Henley J., Martin R., Zelenkova H., Aguilar L., Fierer N. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment // Journal of Drugs in Dermatology. - 2014. - Vol. 13, N 11. - P. 611 - 618.

118. Friedlander S.F., Simpson E.L., Irvine A.D., Eichenfield L.F. The Changing Paradigm of Atopic Dermatitis Therapy // *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. – 2016. – Vol.35, N. 5. – P. 97 - 99.
119. Furue M., Chiba T., Tsuji G., Ulzii D., Kido-Nakahara M., Nakahara T., Radono T. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies // *Allergology International*. – 2017. – Vol. 66. – P. 398 - 403.
120. Galli E., Neri I., Ricci G., Baldo E., Barone M., et al. Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis // *Ital J Pediatr*. – 2016. – Vol. 2. – P. 26. – 42.
121. Gdalevich M., Mimouni D., David M., Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // *Journal of American Academy of Dermatology*. - 2001. – Vol. 45, N. 4. – P. 520 - 527.
122. Gfesser M., Rakoski J., Ring J. The disturbance of epidermal barrier function in atopy patch test reactions in atopic eczema // *British Journal of Dermatol*. – 1996. – Vol. 135, N. 4. – P. 560 - 565.
123. Giam Y.C., Hebert A.A., Dizon M.V., Van Bever H., Tiongco-Recto M., et al. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis // *Asia Pacific Allergy*. – 2016. – Vol. 6, N. 2. – P. 120 - 128.
124. Gittler J.K., Shemer A., Suarez-Farinas M., Fuentes-Duculan J., Gulewicz K.J., Wang C.Q., et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 130. – P. 1344 - 1354.
125. Gómez-de la Fuente E. Can atopic dermatitis be prevented? // *Actas Dermosifiliology*. – 2015. – Vol. 106, N. 4. – P. 278 - 284.
126. Greer F.R., Sisherer S.H., Burks A.W. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of

- complementary foods, and hydrolyzed formulas // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 121, N. 1. – P. 183 - 191.
127. Grey K., Maguiness S. // *Pediatric Annals*. – 2016. – Vol. 45, N. 8. – P. 280 - 286.
128. Grice E., Segr J. The skin microbiome // *Nature Reviews Microbiology*. - 2011. - Vol. 9, № 4. - P. 244 – 253.
129. Grimalt R., Mengeaud V., Cambazard F.; Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study // *Dermatology*. – 2007. – Vol. 214. – P. 61 — 67.
130. Gruber C., van Stuijvenberg M., Mosca F., Moro G., Chirico G., Braegger C.P., et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2010. – Vol., N. 126. – P. 791 - 797.
131. Gupta M., Mahajan V.K., Mehta K.S., Chauhan P.S., Rawat R. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and PPAR agonists: the 'future' in dermatology therapeutics? // *Arch Dermatol Res*. – 2015. – Vol. 19.
132. Gustaffson D., Sjoberg O., Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age // *Allergy*. – 2000. – Vol. 55. – P. 240 - 245.
133. Hachem J.P., Houben E., Crumrine D., Man M.Q., et al. Serine protease signaling of epidermal permeability barrier homeostasis // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2006. – Vol. 126. – P. 2074 - 2086.
134. Hachem J.P., Man M.Q., Crumrine D., et al. Sustained serine proteases activity by prolonged increase in pH leads to degradation lipid processing enzymes and profound alterations of barrier function and stratum corneum integrity // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2005. – Vol. 125. – P. 510 - 520.
135. Hae-Jin L., Seung-Hun L. Epidermal permeability barrier defects and barrier repair therapy in atopidermatitis // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2014. – Vol. 6, N. 4. – P. 276 - 287.

136. Halbert A.R., Weston W.L., Morelli J.G. Atopic dermatitis: Is it an allergic disease? // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 1995. – Vol. 33, N. 6. – P. 1008 - 1018.
137. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // *Acta dermato-venerologica Supplementum*. – 1980. – Vol. 92. – P. 44 - 47.
138. Hatano Y., Man M.Q., Uchida Y., Crumrine D., Mauro T.M., Feingold K.R., Elias P.M., Holleran W.M. Murine atopic dermatitis responds to peroxisome proliferator-activated receptors alpha and beta/delta (but not gamma) and liver X receptor activators // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2010. – Vol. 125. – P. 160 - 169.
139. Hendaus M.A., Jomha F.A., Ehlabel M. Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2016. – Vol. 7, N. 12. – P. 361 - 372.
140. Heyer G.R., Hornstein O.P., Handwerker H.O. Reactions to intradermally injected substance P and topically applied mustard oil in atopic dermatitis patients // *Acta Dermato-Venerologia (Stockh)*. – 1991. - Vol. 71. – P. 291 – 295.
141. Hide M., Tanaka T., Yamamura Y., Koro O., Yamamoto S. IgE-mediated hypersensitivity against human sweat antigen in patients with atopic dermatitis // *Acta Dermato-Venerologia*. – 2002. – Vol. 82. – P. 3352 - 3359.
142. Hill D.J., Hoskin C.S. The cow milk allergy complex: overlapping disease profiles in infancy // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 1995. - Vol. 49, N. 1. - P. 1 - 12.
143. Hodge L., Salome C., Peat J., Haby M., Xuan W., Woolcock A. Consumption of oily fish and childhood asthma risk // *The Medical Journal of Australia*. - 1996. – Vol. 164. – P. 137 - 140.
144. Hoffjan S., Stemmler S. Unravelling the complex genetic background of atopic dermatitis: from genetic association results towards novel therapeutic strategies // *Archives of Dermatology Research*. – 2015. – Vol. 307, N. 8. – P. 659 - 670.

145. Hoffman D.R., Yamamoto F.Y., Geller B., Haddad Z. Specific IgE antibodies in atopic eczema // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 1975. – Vol. 55, N. 4. – P. 256 - 267.
146. Hollingsworth J.W., Maruoka S., Boon K., Garantziotis S., Li Z., Tomfohr J., et al. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice // *Journal of Clinical Investigation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 3462 - 3469.
147. Hon K.L., Leung A.K., Barankin B. Barrier repair therapy in atopic dermatitis: an overview // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2013. – Vol. 14, N. 5. – P. 389 - 399.
148. Hon K.L., Tsang Y.C., Pong N.H., Lee V.W., Luk N.M., Chow C.M., Leung T.F. Patient acceptability, efficacy, and skin biophysiology of a cream and cleanser containing lipid complex with shea butter extract versus a ceramide product for eczema // *Hong Kong Medical Journal*. – 2015. – Vol. 21, N. 5. – P. 417 - 425.
149. Hon K.L., Wang S.S., Lau Z., Lee H.C., Lee K.K., Leung T.F., Luk N.M. Pseudoceramide for childhood eczema: does it work? // *Hong Kong Medical Journal*. – 2011. – Vol. 17, N. 2. – P. 132 - 136.
150. Hopper J.L., Bui Q.M., Erbas B., et al. Does eczema in infancy cause hay fever, asthma, or both in childhood? Insights from a novel regression model of sibling data // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 130. – P. 1117 - 1122.
151. Horimukai K., Morita K., Narita M., Kondo M., Kabashima S., et al. Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations // *Allergy International*. – 2016. – Vol. 65. – P. 103 - 108.
152. Horimukai K., Morita K., Narita M., Kondo M., Kitazawa H., et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 134, N. 4. – P. 824 - 830.
153. Houghteling P.D., Walker W.A. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infant's and children's health // *Journal of Pediatric Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 60, N. 3. – P. 194 - 207.

154. Hradetzky S., Roesner L.M., Balaji H., Heratizadeh A., Mittermann I., Valenta R., et al. Cytokine effects induced by the human autoallergen α -NAC // *Journal of Investigative in Dermatology*. – 2014. – Vol. 134. – P. 1570 - 1578.
155. Hulshof L., Van't Land B., Sprikkelman A.B., Garssen J. Role of Microbial Modulation in Management of Atopic Dermatitis in Children // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9. – P. 854 - 867.
156. Hyung K.E., Kim S.J., Jang Y.W., Lee D.K., Hyun K.H., Moon B.S., Kim B., Ahn H., Park S.Y., Sohn U.D., Park E.S., Hwang KW. Therapeutic effects of orally administered CJLP55 for atopic dermatitis via the regulation of immune response // *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2017, N. 21, N. 3. – P. 335 - 343.
157. Irvine A.D., Eichenfield L.F., Friedlander S.F., Simpson E.L. Review of Critical Issues in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis // *Semin Cutan Med Surg*. – 2016. – Vol. 35, N. 5. – P. 89 - 91.
158. Ivarsson A., Hernell O., Stenlund H., Persson L.A. Breast-feeding protects against celiac disease // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2002. – Vol. 75. – P. 914 - 921.
159. Ivens U.I., Steinkjer B., Serup J. Ointment is evenly spread on a skin in contrast to creams and solutions // *British Journal of Dermatology*. – 2001. – Vol. 145. – P. 264 – 267.
160. Jan R.L., Yeh K.C., Hsieh M.H., Lin Y.L., Kao H.F., Li P.H., et al. *Lactobacillus gasseri* suppresses Th-17 pro-inflammatory response and attenuates allergen-induced airway inflammation in a mouse model of allergic asthma // *British Journal of Nutrition*. – 2012. – Vol. 108. – P. 130 – 139.
161. Jang S.O., Kim H.J., Kim Y.J., Kang M.J., Kwon J.W., Seo J.H., et al. Asthma prevention by *Lactobacillus rhamnosus* in a mouse model is associated with CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells // *Allergy Asthma & Immunology Research*. - 2012. – Vol. 4. – P. 150 – 156.
162. Japanese Society of Allergology Meeting Report of the Special Committee for the Safety of Protein Hydrolysates in Cosmetics: 6th meeting (Oct. 8, 2012).

- [Электронный ресурс]. – URL:
http://www.jsaweb.jp/modules/en/index.php?content_id=11.
163. Jenmalm M.C., Duchon K. Timing of allergy-preventive and immunomodulatory dietary interventions – are prenatal, perinatal or postnatal strategies optimal? // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2013. – Vol. 43. – P. 273 – 278.
164. Juhlin L., Johansson G.O., Bennich H., Hogman C., Thyresson N. Immunoglobulin E in dermatoses. Levels in atopic dermatitis and urticaria // *Archives of Dermatology*. – 1969. – Vol. 100, N. 1. – P. 12 - 16.
165. Jungersted J.M., Scheer H., Mempel T., et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and fillagrin mutations in patients with atopic eczema // *Allergy*. - 2010. – Vol. 65. – P. 911 - 918.
166. Jurakić Tončić R., Marinović B. What is new and hot in genetics of human atopic dermatitis: shifting paradigms in the landscape of allergic skin diseases // *Acta Dermatovenerologia Croatia*. – 2014. – Vol. 22, N. 4. – P. 313 - 315.
167. Kabashima-Kubo R., Nakamura M., Sakabe J., Sugita K., Hino R., Mori T., et al. A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: possible immunological state of the intrinsic type // *J Dermatol Sci*. – 2012. – Vol. 67. – P. 37 - 43.
168. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H., Kero P., Koskinen P., Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P. 1076 – 1079.
169. Kang K., Strannegård O., Strannegård I.L., Cooper K., Hanifin J.M. Suppressor cell phenotype deficiency and its restoration by thymopoietin pentapeptide in atopic dermatitis // *Monographs in Allergy*. – 1983. – Vol. 18. – 181 - 185.
170. Karimkhani C., Silverberg J.I., Dellavalle R.P. Defining intrinsic vs. extrinsic atopic dermatitis [Электронный ресурс] // *Dermatology Online Journal*. – 2015. – Vol. 21, N. 6. –

URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Karimkhani+C.%2C+Silverberg+J.I.%2C+Dellavalle+R.P.+Defining

171. Kataoka Y. Thymus and activation-regulated chemokine as a clinical biomarker in atopic dermatitis // *Journal of Dermatotomy*. – 2014. – Vol. 41. – P. 221 - 229.
172. Katz Y., Rajuan N., Goldberg M.R., Eisenberg E., Heyman E., Cohen A., et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2010. – Vol. 126. – P. 77 - 82.
173. Kezic S., Kemperman P.M., Koster E.S., de Jongh C.M., Thio H.B., Campbell L.E., Irvine A.D., McLean W.H., Puppels G.J., Caspers P.J. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum // *Journal of Investigative Dermatology*. - 2008. – Vol. 128. - P. 2117 - 2119.
174. Kezic S., Novak N., Jakasa I., Jundersted J.M., Simon M., et al. Skin barrier in atopic dermatitis // *Front Biosci*. – 2014, Vol. 1, N. 19. – P. 542 - 556.
175. Kim H.J., Kim Y.J., Lee S.H., Kang M.J., Yu H.S., Jung Y.H., et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* on asthma with an adoptive transfer of dendritic cells in mice // *Journal of Applied Microbiology*. – 2013. – Vol. 115, N. 3. – P. 872 – 879.
176. Kim J.Y., Kwon J.H., Ahn S.H., Lee S.I., Han Y.S., Choi Y.O., et al. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double blind, randomized, placebo-controlled trial // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2010. – Vol. 21. – P. 386 – 393.
177. Kim N.Y., Ji G.E. Effects of probiotics on the prevention of atopic dermatitis // *Korean Journal of Pediatrics*. – 2012. – Vol. 55. – P. 193 – 201.
178. Kiyohara C., Tanaka K., Miyake Y. Genetic susceptibility to atopic dermatitis // *Allergology International*. – 2008. – Vol. 57, N. 1. – P. 39 - 56.
179. Kleine-Tebbe J., Eickholt M., Gatjen M., Brunnee T., O'Connor A., Kunkel G. Comparison between MAGIC LITE- and CAP-system: two automated specific

IgE antibody assay // *Clinical & Experimental Allergy*. – 1992. – Vol. 22. – P. 475 - 484.

180. Kramer M.S., Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2012. – Vol. 9:CD000133.

181. Kramer O.N., Strom M.A., Ladizinski B., Lio P.A. The history of atopic dermatitis // *Clinics in Dermatology*. – 2017. – Vol. 35, N. 4. – P. 344 - 348.

182. Kubo A., Nagao K., Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases // *J Clin Invest*. – 2012. – Vol. 122. – P. 440 - 447.

183. Kuitunen M., Kukkonen K., Juntunen-Backman K., Korpela R., Poussa T., Tuure T., et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2009. – Vol. 123. – P. 335 – 341.

184. Kuo I.H., Carpenter-Mendini A., Yoshida T., McGirt L.Y., Ivanov A.I., Barnes K.C., Gallo R.L., et al. Activation of epidermal toll-like receptor 2 enhances tight junction function: implications for atopic dermatitis and skin barrier repair // *J Invest Dermatol*. – 2013. – Vol. 133. – P. 988 - 998.

185. Kvenshagen B.K., Carlsen K.H., Mowinckel P., Berents T.L., Carlsen K.C. Can early skin care normalise dry skin and possibly prevent atopic eczema? A pilot study in young infants // *Allergologia et Immunopathologia (Madr)*. – 2014. – Vol. 42, N. 6. – P. 539 - 543.

186. Kwon H.K., Lee C.G., So J.S., Chae C.S., Hwang J.S., Sahoo A., et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4⁺Foxp3⁺ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2010. – Vol. 107. – P. 2159 – 2164.

187. Lack G., Fox D., Northstone K., Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood // *N Engl J Med*. – 2003. – Vol. 248. – P. 977 - 85.

188. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2008. – Vol. 121. – P. 1331 - 1336.

189. Lai C.C., Yan D.C., Yu J., Chou C.C., Chiang B.L., Hsieh K.H. Latex allergy in hospital employees // *J Formos Med Assoc.* – 1997. – Vol. 96. – P. 266 - 971.
190. Lai Y., Gallo RL.. AMPed in immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense // *Trends Immunol.* – 2009. – Vol. 30. – P. 131 - 141.
191. Lee B.W., Detzel P.R. Treatment of childhood atopic dermatitis and economic burden of illness in Asia Pacific countries // *Annals of Nutrition and Metabolism.* – 2015. – Vol. 66, Suppl. 1. – P. 18 - 24.
192. Lee J., Seto D., Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis // *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* – 2008. – Vol. 121. – P. 116 – 121.
193. Lee S.H., Jeong S.K., Ahn S.K. An update of the defensive barrier function of skin // *Yonsei Medical Journal.* – 2006. – Vol. 47. – P. 293 - 306.
194. Lee S.H., Jeong S.K., Lee S.H. Protease and protease-activated receptor-2 signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis // *Yonsei Medicfl Journal.* – 2010. – Vol. 51. – P. 808 - 822.
195. Leshem Y.A., Hajar T., Hanifin J.M., Simpson E.L. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study // *British Journal of Dermatology.* 2015. - Vol.172, N. 5. – P. 1353 - 1357.
196. Leung D.Y., Boguniewicz M., Howell M.D., Nomura I., Hamid Q.A. New insights into atopic dermatitis // *Journal of Clinical Investigation.* – 2004. – Vol. 113. – P. 651 - 657.
197. Leung D.Y., Guttman-Yassky E. Assessing the current treatment of atopic dermatitis: Unmet needs /// *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* – 2017. – Vol. 139, N. 4S. – P. 47 - 48.
198. Leung D.Y., Soter N.A. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis // *Journal of American Academy of Dermatology.* – 2001. – Vol. 44, N. 1. – P. 1 - 12.

199. Leung D.Y.M. Role of IgE in atopic dermatitis // *Current Opinion in Immunology*. – 1993. – Vol. 5. – P. 956 - 961.
200. Leung D.Y.M., Jain N., Leo H.L. New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis // *Current Opinion in Immunology*. – 2003. – Vol. 15. – P. 634 – 638.
201. Li M. Current evidence of epidermal barrier dysfunction and thymic stromal lymphopoietin in the atopic march // *European Respiratory Review*. – 2014. – Vol. 23, N. 133. – P. 292 - 298.
202. Li W., Zhang Z., Saxon A., Zhang K. Prevention of oral food allergy sensitization via skin application of food allergen in a mouse model // *Allergy*. - 2012. – Vol. 67. – P. 622 - 629.
203. Lim N.R., Lohman M.E., Lio P.A. The Role of Elimination Diets in Atopic Dermatitis-A Comprehensive Review // *Pediatric Dermatology*. – 2017. – Vol. 34, N. 5. – P. 516 - 527.
204. Lindh J.D., Bradley M. Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2015. – Vol. 16, N. 5. – P. 341- 359.
205. Lio P.A. Efficacy of a Moisturizing Foam in Skin Barrier Regeneration and Itch Relief in Subjects Prone to Atopic Dermatitis // *Journal of Drugs in Dermatology*. – 2016. – Vol. 15, N. 11. – P. 77 - 80.
206. Loden M. The clinical benefit of moisturizers // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. – 2005. – Vol. 19. – P. 672 – 688.
207. Loden M. Treatments Improving Skin Barrier Function // *Current Problems in Dermatology*. – 2016. – Vol. 49, N. P. 112 - 122.
208. Loden M., Maibach H. *Dry skin and moisturizers: Chemistry and Function / 1st ed.* - New York: CRC Press; 1999.
209. Lødrup Carlsen K.C., Rehbinder E.M., Skjerven H.O., Carlsen M.H., Fatnes T.A., Fugelli P., Granum B., Haugen G., Hedlin G., Jonassen C.M., Landrø L., Lunde J., Marsland B.J., Nordlund B., Rudi K., Sjøborg K., Söderhäll C., Cathrine Staff A., Vettukattil R., Carlsen K.H.; study group. Preventing Atopic

- Dermatitis and ALLergies in Children-the PreventADALL study // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73, N. 10. – P. 2063 - 2070.
210. Lowe A.J., Abramson M.J., Hosking C.S., et al. The temporal sequence of allergic sensitization and onset of infantile eczema // *Clin Exp Allergy*. – 2007. – Vol. 37. – P. 536 - 542.
211. Luthi A.U., Cullen S.P., McNeela E.A., et al. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases // *Immunity*. – 2009. – Vol. 31. – P. 84 - 98.
212. Lynde C.W. Moisturizers: What they are and how they work // *Skin Therapy Letter*. – 2001. – Vol. 6, N. 13. - P. 3 – 5.
213. Lynde C.W., Andriessen A., Bertucci V., McCuaig C., Skotnicki S., et al. The Skin Microbiome in Atopic Dermatitis and Its Relationship to Emollients // *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. – 2016. – Vol. 20, N. 1. – P. 21 - 28.
214. Malik K., Heitmiller K.D., Czarnowicki T. An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis // *Dermatol Clin*. – 2017. – Vol. 35, N. 3. – P. 317 - 326.
215. Mallol J., Crane J., von Mutius E., Odhiambo J., Keil U., Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis // *Allergologia et Immunopathologia (Madr)*. – 2013. – Vol. 41. – P. 73 - 85.
216. Manam S., Tsakok T., Till S., Flohr C. The association between atopic dermatitis and food allergy in adults // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 14, N. 5. – P. 423 - 429.
217. Martina H., Laborel-Prenerona E., Frayssea F., Nguyenb T., Schmittb A.M., Redoules D., Davrinchea C. *Aquaphilus dolomiae* extract counteracts the effects of cutaneous *S. aureus* secretome isolated from atopic children on CD4+ T cell activation // *Pharmaceutical Biology*. – 2016. – Vol. 54, N. 11. – P. 2782 - 2785.
218. Martino D., Prescott S.L. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease // *Allergy*. - 2010. – Vol. 65. – P. 7 - 15.

219. Mason J.M., Carr J., Buckley C., Hewitt S., Berry P., Taylor J., Cork M.J. Improved emollient use reduces atopic eczema symptoms and is cost neutral in infants: before-and-after evaluation of a multifaceted educational support programme // *BMC Dermatology*. – 2013. – Vol. 16. – P. 13 - 17.
220. Mathiesen S.M., Thomsen S.F. The prevalence of atopic dermatitis in adults: systematic review on population studies [Электронный ресурс] // *Dermatology Online Journal*. – 2019. – Vol. 25, N 8. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mathiesen+SM%2C+Thomsen+SF.+The+prevalence+of+atopic+dermatitis>
221. Matsumoto K., Saito H. Epicutaneous immunity and onset of allergic diseases – per-“eczematous” sensitization drives the allergic march // *Allergol Int*. 2013. – Vol. 62, N. 3. – P. 291 - 296.
222. Matsumoto K., Shimanouchi Y., Kawakubo K., et al. Infantile eczema at one month of age is associated with cord blood eosinophilia and subsequent development of atopic dermatitis and wheezing illness until two years of age // *Int Asch Allergy Immunol*. – 2005. – Vol. 137. – P. 69 - 76.
223. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family // *Annu Rev Immunol*. – 1994. – Vol. 12. – P. 991 - 1045.
224. Maurer D., Stingl G. Immune mechanisms of atopic dermatitis // *Wiener Klinische Wochenschrift*. – 1993. – Vol. 105, N. 22. – P. 635 - 640.
225. Meagher L.J., Wines N.Y., Cooper A.J. Atopic dermatitis: review of immunopathogenesis and advances in immunosuppressive therapy // *Australasian Journal of Dermatology*. – 2002. – Vol. 43, N. 4. – P. 247 - 254.
226. Menendez-Gutierrez M.P., Roszer T., Ricote M. Biology and therapeutic applications of peroxisome proliferator- activated receptors // *Current Topics in Medical Chemistry*. – 2012. – Vol. 12, N. 6. – P. 548 - 584.
227. Merial-Kieny C., Castex-Rizzi N., Selas B., Mery S., Guerrero D. Avène Thermal Spring Water: an active component with specific properties // *Journal of European Academy Dermatology and Venereology*. – 2011. – Vol. 25, N. 1. – P. 2 - 5.

228. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement [Электронный ресурс] // PLoS Med. – 2009. – Vol. 6. – URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4320440/
229. Moingeon P., Mascarell L. Novel routes for allergen immunotherapy: safety, efficacy and mode of action // Immunotherapy. – 2012. – Vol. 4. – P. 201 - 212.
230. Moncrieff G., Cork M., Lawton S., Kokiet S., Daly C., Clark C. Use of emollients in dry-skin conditions: consensus statement // Clinical and Experimental Dermatology. – 2013. – Vol. 38. – P. 23 - 28.
231. Mondoulet L., Dioszeghy V., Puteaux E., et al. Intact skin and not stripped skin is crucial for the safety and efficacy of peanut epicutaneous immunotherapy (EPIT) in mice // Clin Transl Allergy. – 2012. – P. 2 - 22.
232. Mori T., Ishida K., Mukumoto S., Yamada Y., Imokawa G., Kabashima K., et al. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types atopic dermatitis // British Journal of Dermatology. – 2010. – Vol. 162. – P. 83 - 90.
233. Mortz C.G., Andersen K.E., Dellgren C., Barington T., Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities // Allergy. – 2015. – Vol. 70, N. 7. – P. 836 - 845.
234. Muraro A., Halken S., Arshad S.H., Beyer K., Dubois A.E.J., Du Toit G., et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy // Allergy. – 2014. – Vol. 69. – P. 590 – 601.
235. Nakae S., Morita H., Ohno T., Arae K., Matsumoto K., Saito H. Role of interleukin-33 in innate-type immune cells in allergy // Allergol Int. – 2013. – Vol. 62. – P. 13 - 20.
236. Nakajima K., Terao M., Takaishi M., Kataoka S., Goto-Inoue N., Setou M., Horie K., Sakamoto F., Ito M., Azukizawa H., Kitaba S., Murota H., Itami S., Katayama I., Takeda J., Sano S. Barrier abnormality due to ceramide deficiency leads to psoriasiform inflammation in a mouse model // Journal of Investigative Dermatology. – 2013. – Vol. 133. – P. 255 - 265.

237. Nakajima R., Miyagaki T., Oka T., Nakao M., Kawaguchi M., Suga H., et al. Elevated serum galectin-9 levels in patients with atopic dermatitis // *Journal of Dermatotomy*. - 2015. – Vol. 42. – P. 723 - 726.
238. Narbutt J., Bednarski I.A., Lesiak A. The effect of an emollient with benfothiamine and Biolin prebiotic on the improvement of epidermal skin function // *Postepy Dermatologii i Alergologii*. – 2016. – Vol. 33, N. 3. – P. 224 - 231.
239. Natter S., Seiberler S., Hufnagl P., Binder B.R., Hirschl A.M., Ring J., et al. Isolation of cDNA clones coding for IgE autoantigens with serum IgE from atopic dermatitis patients // *FACEB Journal*. - 1998. – Vol. 12. – P. 1559 - 1569.
240. Neuber K., Steinrucke K., Ring J. Staphylococcal enterotoxin B affects in vitro IgE synthesis, interferon-gamma, interleukin-4 and interleukin-5 production in atopic eczema // *International Archives of Allergy and Immunol.* – 1995. – Vol. 107. – P. 179 - 182.
241. Nickel R., Kulig M., Forster J., Bergmann R., Bauer C.P., Lau S., Guggenmoos-Holzmann I., Wahn U. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 1997. – Vol. 99, N. 5. – P. 613 - 617.
242. Nograles K.E., Zaba L.C., Guttman-Yassky E., Fuentes-Duculan J., Suarez-Farinas M., Cardinale I., et al. The Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways // *British Journal of Dermatotomy*. – 2008. – Vol. 159. – P. 1092 - 2102.
243. Nograles K.E., Zaba L.C., Shemer A., Fuentes-Duculan J., Cardinale I., Kikuchi T., et al. IL-22-producing “T22” T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2009. – Vol. 123. – P. 1244 - 1252.
244. Noh G., Jang E.H. Dual specific oral tolerance induction using interferon gamma for IgE-mediated anaphylactic food allergy and the dissociation of local skin allergy and systemic oral allergy: tolerance or desensitization? // *J Investig Allergol Clin Immunol*. – 2014. – Vol. 24. – P. 87 - 97.

245. Noh G., Lee J.H. Revision of immunopathogenesis and laboratory interpretation for food allergy in atopic dermatitis // *Journal of Inflammation & Allergy – Drug Targets*. – 2012. – Vol. 11, N. 1. – P. 20 - 35.
246. Nomura I., Goleva E., Howell M.D., Hamid Q.A., Ong P.Y., Hall C.F., Darst M.A., et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes // *Journal of Immunology*. – 2003. – Vol. 171. – P. 3262 - 3269.
247. Nomura T., Kabashima K. Advances in atopic dermatitis in 2015 // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 138, N. 6. – P. 1548 - 1555.
248. Norrlid H., Hjalte F., Lundqvist A., Svensson Å., Tennvall G.R. Cost-effectiveness of Maintenance Treatment with a Barrier-strengthening Moisturizing Cream in Patients with Atopic Dermatitis in Finland, Norway and Sweden // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2016. – Vol. 96, N. 2. – P. 173 - 176.
249. Nurmatov U., Devereux G., Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2011. – Vol. 127, N. 3. – P. 724 – 733.
250. Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2015. – Vol. 66, N. 1. – P. 8 – 16.
251. Nylund L., Nermes M., Isolauri E., Salminen S., de Vos W.M., Satokari R. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70. – P. 241 – 244.
252. Ogawa M., Berger P.A., McIntyre O.R., Clendenning W.E., Ishizaka K. IgE in atopic dermatitis // *Archives of Dermatology*. – 1971. – Vol. 103, N. 6. – P. 575 - 580.
253. Olsen S.F., Osterdal M.L., Salvig J.D., Mortensen L.M., Rytter D., Secher N.J., et al. Fish oil intake compared with olive oil intake in late pregnancy and asthma in the offspring: 16 y of registry-based follow-up from a randomized controlled trial // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2008. – Vol. 88. – P. 167 - 175.

254. Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C., et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis // *New England Journal of Medicine*. - 2002. – Vol. 347. – P. 1151 - 1160.
255. O'Regan G.M., Irvine A.D. The role of filaggrin loss-of-function mutations in atopic dermatitis // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2008. – Vol. 8, N. 5. – P. 406 - 410.
256. Osborn D.A., Sinn J. Formulas containing hydrolyzed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants [Электронный ресурс] // *Cochrane Database Systemic Review*. – 2006. – Vol. 4 - URL www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6481394/
257. Osborn D.A., Sinn J.K. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity [Электронный ресурс] // *Cochrane Database Systemic Review*. – 2007. – Vol. 4. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006475.pub2/full>
258. Ouwehand A., Isolauri E., Salminen S. The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood // *European Journal of Nutrition*. – 2002. – Vol. 41, N. 1 – P.132–137.
259. Oyoshi M.K., Larson R.P., Ziegler S.F., Geha R.S. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2010. – Vol. 126. – P. 976 - 984.
260. Pallanti S., Lotti T., Urpe M. Psychoneuroimmunodermatology of atopic dermatitis: from empiric data to the evolutionary hypothesis // *Dermatology Clinics*. – 2005. – Vol. 23, N. 4. – P. – 695 - 701.
261. Paller A.S., Simpson E.L., Eichenfield L.F., Ellis C.N., Mancini A.J. Treatment strategies for atopic dermatitis: optimizing the available therapeutic options // *Semin Cutan Med Surg*. – 2012. – Vol. 31, N. 3. – P. 10 - 17.
262. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P., Goudie D.R., et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier

protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // *Nature Genetics*. – 2006. – Vol. 38. – Vol. 4. – P. 441 - 446.

263. Parazzini F., Cipriani S., Zinetti C., Chatenoud L., Frigerio L., Amuso G., Ciammella M., Di Landro A., Naldi L. Perinatal factors and the risk of atopic dermatitis: a cohort study // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2014. – Vol. 25, N. 1. – P. 43 - 50.

264. Pastore S., Mascia F., Girolomoni G. The contribution of keratinocytes to the pathogenesis of atopic dermatitis // *European Journal of Dermatology*. – 2006. – Vol. 16, N. 2. – P. 125 - 131.

265. Paton D.M. Crisaborole: Phosphodiesterase inhibitor for treatment of atopic dermatitis // *Drugs Today (Barc)*. – 2017. – Vol. 53, N. 4. – P. 239 - 245.

266. Patrizi A., Pileri A., Bellini F., Raone B., Neri I., Ricci G. Atopic dermatitis and the atopic march: what is new? [Электронный реурс] // *Journal of Allergy (Cairo)*. – 2011. - URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3173727/

267. Phan N.Q., Blome C., Fritz F., et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2012. – Vol. 92, N. 5. – P. 502-507.

268. Platts-Mills T. The allergy epidemics: 1870-2010 // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. - 2015. – Vol. 136. – P. 3 - 13.

269. Prescott S., Allen K.J. Food allergy: Riding the second wave of the allergic epidemic // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2011. – Vol. 22. – P. 155 – 161.

270. Prescott S., Nowak-Wegrzyn A. Strategies to prevent or reduce allergic disease // *Annals of Nutrition and Metabolism*. - 2011. – Vol. 59, N. 1. – P. 28 - 42.

271. Prescott S.L. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2013. – Vol. 131. – P. 23 - 30.

272. Prescott S.L., Bjorksten B. Probiotics for the prevention and treatment of allergic diseases // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2007. – Vol. 120. – P. 255 - 262.
273. Rakoff-Naboum S., Paglino J., Eslami-Varzanch F., et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis // *Cell*. – 2004. – Vol. 118. – P. 229 – 241.
274. Ramot Y., Mastrofrancesco A., Camera E., Desreumaux P., Paus R., Picardo M. The role of PPAR γ -mediated signalling in skin biology and pathology: new targets and opportunities for clinical dermatology // *Experimental Dermatology*. - 2015. – Vol. 24, N. 4. – P. 245 - 251.
275. Rawlings A.V., Canestrari D.A., Dobkowski B. Moisturizer technology versus clinical performance // *Dermatologic Therapy*. – 2004. – Vol. 17, N. 1. – P. 49 – 56.
276. Rendell M.E., Baig-Lewis S.F., Berry T.M., Denny M.E., Simpson B.M., et al. Do early skin care practices alter the risk of atopic dermatitis? A case-control study // *Pediatric Dermatology*. – 2011. – Vol. 28, N. 5. – P. 593 – 595.
277. Renert-Yuval Y., Guttman-Yassky E. Systemic therapies in atopic dermatitis: The pipeline // *Clin Dermatol*. – 2017. – Vol. 35, N. 4. – P. 387 - 397.
278. Reynertson K.A., Garay M., Nebus J., Chon S., Kaur S., Mahmood K., Kizoulis M., Southall M.D. Anti-inflammatory activities of colloidal oatmeal (*Avena sativa*) contribute to the effectiveness of oats in treatment of itch associated with dry, irritated skin // *Journal of Drugs in Dermatology*. – 2015. – Vol. 14, N. 1. – P. 43 - 48.
279. Ridolo E., Martignago I., Riario-Sforza G.G., Incorvaia C. Allergen immunotherapy in atopic dermatitis // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 14, N. 1. P. 61 - 68.
280. Rigny R., Kamm M.A., Knight S.C., et al. Pathogenic bacteria stimulate colonic dendritic cells to produce pro-inflammatory IL12 while the response to probiotic bacteria is to produce anti-inflammatory IL10 // *Gut*. – 2002. – Vol. 50. – P. 64 - 70.

281. Ring J., et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I // Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology. - 2012. Vol. 26, N. 8. - P. 1045 - 1060.
282. Ring J., Mohrenschlager M., Weidinger S. Molecular genetics of atopic eczema // Chemical Immunology and Allergy. – 2012. – Vol. 96. – P. 24 - 29.
283. Ring J., Przybilla B., Ruzicka T. / Handbook of Atopic Eczema, 2nd ed. - Berlin: Springer Verlag, 2006 // The history of atopic eczema/dermatitis. – P. 10 – 20.
284. Rivas M.N., Burton O.T., Wise P., Zhang Y.Q., Hobson S.A., et al. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis // Journal of Allergy & Clinical Immunology. – 2013. – Vol. 131. - P. 201 - 212.
285. Roesner L.M., Heratizadeh A., Wieschowsky S., Mittermann I., Valenta R., Eiz-Vesper B., et al. α -NAC-specific autoreactive CD8⁺ T cells in atopic dermatitis are of an effector memory type and secrete IL-4 and INF- γ // Journal of Immunology. – 2016. – Vol. 196. – P. 3245 - 3252.
286. Rudikoff D., Cohen S.R., Scheinfeld N. Atopic Dermatitis and Eczematous Disorders. – London: Taylor & Francis by CRC Press, 2014. – 456 p.
287. Rueter K., Prescott S.L., Palmer D.J. Nutritional approaches for the primary prevention of allergic disease: An update // Journal of Paediatrics and Child Health. – 2015. – Vol. 51, N. 10. – P. 962 - 969.
288. Saeki H., Nakahara T., Tanaka A., Kabashima K., Sugaya M., Murota H., Ebihara T., Kataoka Y., Aihara M., Etoh T., Katoh N.; Committee for Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis of Japanese Dermatological Association. // Journal of Dermatology. – 2016. – Vol. 43, N. 10. – P. 1117 - 1145.
289. Saini S., Pansare M. New Insights and Treatments in Atopic Dermatitis // Pediatric Clinics of North America. – 2019. – Vol. 66, N. 5. – P. 1021 - 1033.
290. Sanjuan M.A., Sagar D., Kolbeck R. Role of IgE in autoimmunity // Journal of Allergy & Clinical Immunology. – 2016. – Vol. 137. – P. 1651 - 1661.

291. Santer M., Muller I., Yardley L., Lewis-Jones S., Ersser S., Little P. Parents' and carers' views about emollients for childhood eczema: qualitative interview study [Электронный ресурс] // *BMJ Open*. – 2016. – Vol. 6, N. 8 – URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5013451/
292. Sathishkumar D., Moss C. Topical Therapy in Atopic Dermatitis in Children // *Indian Journal of Dermatology*. – 2016. – Vol. 61, N. 6. – P. 656 - 661.
293. Schultz L.F., Grunnet N. Genetic investigations in atopic dermatitis // *Tissue Antigens*. – 1987. – Vol. 29, N. 1. - P. 1 - 6.
294. Schultz Larsen F. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin study // *Journal of American Academy of Dermatology*. – 1993. - Vol. 28. – P. 719 - 723.
295. Seite S., Zelenkova H., Martin R., Fierer N. Using a specific emollient to manage skin microbiome dysbiosis // *JAAD*. 2016. Vol. 74, № 5. P. 89-94.
296. Sertznig P., Reichrath J. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in dermatology: Challenge and promise // *Dermatoendocrinology*. – 2011. – Vol. 3, N. 3. – P. 130 - 135.
297. Sethi A., Kaur T., Malhotra S.K., ML. Moisturizers: The Slippery Road // *Indian Journal of Dermatol*. – 2016. – Vol. 61, N. 3. – P. 279 – 287.
298. Shaker M. New insights into the allergic march // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2014. – Vol. 26, N. 4. – P. 516 - 520.
299. Sheenan W.J., Graham D., Ma L., Baxi S., Phipatanakul W. Higher incidence of pediatric anaphylaxis in northern areas of the United States // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2009. – Vol. 124, N. 2. – P. 850 - 852.
300. Shirley M. Dupilumab: First Global Approval // *Drugs*. – 2017. – Vol. 77, N. 10. – P. 1115 - 1121.
301. Shreberk-Hassidim R., Hassidim A., Gronovich Y., Dalal A., Molho-Pessach V., Zlotogorski A. Atopic Dermatitis in Israeli Adolescents from 1998 to 2013: Trends in Time and Association with Migraine // *Pediatric Dermatology*. – 2017. – Vol. 34, N. 3. – P. 247 - 252.

302. Sibbald C., Drucker A.M. Patient Burden of Atopic Dermatitis // *Dermatologic Clinics*. – 2017. – Vol. 35, N. 3. – P. 303 - 316.
303. Sidbury R., Khorsand K. Evolving Concepts in Atopic Dermatitis // *Curr Allergy Asthma Rep*. – 2017. – Vol. 17, N. 7. – P. 42 - 49.
304. Silverberg J.I. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis // *Dermatologic Clinics*. – 2017. – Vol. 35, N. 3. - P. 283 - 289.
305. Silverberg J.I., Kantor R. The Role of Interleukins 4 and/or 13 in the Pathophysiology and Treatment of Atopic Dermatitis // *Dermatol Clin*. – 2017. – Vol. 35, N. 3. – P. 327 - 334.
306. Simon F.A. The allergen of human dander; it's relative concentration in several skin areas and in appendages, products and derivatives of the epidermis // *Journal of Investigative in Dermatology*. – 1948. – Vol. 11. – P. 203 - 207.
307. Simpson E.L., Chalmers J.R., Hanifin J.M., Thomas K.S., Cork M.J., et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 134, N. 4. – P. 818 - 823.
308. Simpson E.L., Berry T.M., Brown P.A., Hanifin J.M. A Pilot Study of Emollient Therapy for the Primary Prevention of Atopic Dermatitis // *Journal of American Academy of Dermatology*. - 2010. – Vol. 63, N. 4. – P. 587 – 593.
309. Simpson E.L., Bruin-Weller M., Flohr C., Arden-Jones M.R., Barbarot S., Deleuran M., Bieber T., et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council // *J Am Acad Dermatol*. – 2017. – Vol. 77, N. 4. – P. 623 - 633.
310. Slater N.A., Morrell D.S. Systemic therapy of childhood atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology*. – 2015. – Vol. 33, N. 3. – P. 289 - 299.
311. Smits H.H., Engering A., van Der K.D., et al. Selective probiotic bacteria induce IL10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2005. – Vol. 115. – P. 1260 - 1267.

312. Snijders B.E., Thijs C., van Ree R., van der Brandt P.A. Age at first introduction of cow milk and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 122, N. 1. – P. 115 - 122.
313. Somanunt S., Chinratanapisit S., Pacharn P., Visitsunthorn N., Jirapongsananuruk O. The natural history of atopic dermatitis and its association with Atopic March // *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunol.* – 2017. – Vol. 35, N 3. – P. 137 – 143.
314. Sommer F., Backhed F. The gut microbiota – masters of host development and physiology // *Nature Reviews Microbiology*. – 2013. – Vol. 11. – P. 227 - 238.
315. Song H., Yoo Y., Hwang J., Na Y.C., Kim H.S. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2015. – Vol. 137. – P. 852 – 860.
316. Spergel J.M., Paller A.S. Atopic dermatitis and the atopic march // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2003. – Vol. 112, N. 6. – P. 118 - 127.
317. Stein Gold L.F., Eichenfield L.F.. Nonpharmacologic strategies and topical agents for treating atopic dermatitis: an update // *Semin Cutan Med Surg.* – 2017. – Vol. 36, N. 2. – P. 42 - 44.
318. Stein S.L., Cifu A.S. Management of Atopic Dermatitis // *JAMA*. – 2016. – Vol. 12, N. 14. – P. 1510 - 1511.
319. Steinhoff M., Neisius U., Ikoma A., Fartasch M., Heyer G., Skov P.S., Luger T.A., Schmelz M. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin // *Journal of Neurosci*. – 2003. – Vol. 23. – P. 6176 - 6180.
320. Stemmler S., Hoffjan S. Trying to understand the genetics of atopic dermatitis // *Molecular and Cellular Probes*. – 2016. – Vol. 30, N. 6. – P. 374 - 385.
321. Sugavara T., Iwamoto N., Akashi M., Kojima T., Hisatsune J., Sugai M., Furuse M. Tight junction dysfunction in the stratum granulosum leads to aberrant

stratum corneum barrier function in claudin-1-deficient mice // *Journal Dermatology Scientific*. - 2013. – Vol. 70. – P. 12 - 18.

322. Sugaya M., Morimura S., Suga H., Kawaguchi M., Miyagaki T., Ohmatsu H., et al. CCR4 is expressed on infiltrating cells in lesional skin of early mycosis fungoides and atopic dermatitis // *Journal of Dermatotomy*. – 2015. – Vol. 42. – P. 613 - 615.

323. Sullivan M., Silverberg N.B. Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis // *Clin Dermatol*. – 2017. – Vol. 35, N. 4. – P. 349 - 353.

324. Sybilski A.J., Zalewska M., Furmańczyk K., Lipiec A., Krzych-Fałta E., Samoliński B. The prevalence of sensitization to inhalant allergens in children with atopic dermatitis // *Allergy & Asthma Proceedings*. – 2015. – Vol. 36, N. 5. – P. 81 - 85.

325. Szajewska H., Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases // *Current Medical Research and Opinion*. – 2010. – Vol. 26. – P. 423 - 437.

326. Szczepanowska J., Reich A., Szepietowski J.C. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2008. – Vol. 19. – P. 614 — 618.

327. Tan P.H., Sagoo P., Chan C., Yates J.B., Campbell J., Beutelspacher S.C., et al. Inhibition of NF-kappa B and oxidative pathways in human dendritic cells by antioxidative vitamins generates regulatory T cells // *Journal of Immunology*. – 2005. – Vol. 174. – P. 7633 - 7644.

328. Tang T.S., Bieber T., Williams H.C. Does “autireactivity” play a role in atopic dermatitis? // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 129. – P. 1209 - 1215.

329. Tarini B.A., Carroll A.E., Sox C.M., Christakis D.A. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease // *Archives of Pediatric and Adolescent Medics*. - 2006. - Vol. 160. – P. 502 - 507.

330. Theede K., Kiszka-Kanowitz M., Nordgaard-Lassen I., Nielsen A.M. Faecal calprotectin is a useful biomarker for intestinal inflammation [Электронный ресурс] // Ugeskrift for Laeger. – 2014. – Vol. 176, N. 37. – URL: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/faekal-calprotectin-er-en-klinisk-anvendelig-markoer-intestinal-inflammation>.
331. Thijs J.L., Damoiseaux R.A., Lucassen P., Pasmans S.G., de Bruin-Weller M., Bruijnzeel-Koomen C.A. Allergy testing in atopic dermatitis: often unnecessary // Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. – 2013. – Vol. 157, N. 12. – P. 5652.
332. Thomas D.W., Greer F.R. Probiotics and prebiotics in pediatrics // Pediatrics. – 2010. – Vol. 126. – P. 1217 – 1231.
333. Tichota D.M., Silva A.C., Sousa Lobo J.M., Amaral M.H. Design, characterization, and clinical evaluation of argan oil nanostructured lipid carriers to improve skin hydration // International Journal of Nanomedicine. - 2014. – Vol. 11, N. 9. – P. 3855 - 3864.
334. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis // Journal of Dermatological Science. – 2010. – Vol. 58. – P. 1 - 7.
335. Tomura M., Honda T., Tanizaki H., et al. Activated regulatory T cells are the major T cell type emigrating from the skin during a cutaneous immune response in mice // J Clin Invest. – 2010. – Vol. 120. - p. 883 - 893.
336. Torres T., Ferreira E.O., Gonçalo M., Mendes-Bastos P., Selores M., Filipe P. Update on Atopic Dermatitis // Acta Medica Portuguesa. – 2019. – Vol. 32, N. 9. – P. 606 - 613.
337. Trompette A., Divanovic S., Visintin A. Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein // Nature. – 2009. – Vol. 457. – P. 585 - 588.
338. Tsai T.F., Rajagopalan M., Chu C.Y., Encarnacion L., Gerber R.A., Santos-Estrella P., Llamado L.J.Q., Tallman A.M. Burden of atopic dermatitis in Asia // Journal of Dermatology. – 2019. – Vol. 46, N. 10. – P. 825 - 834.

339. Tsakok T., Marrs T., Mohsin M., Baron S., du Toit G., Till S., Flohr C. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 137, N. 4. – P. 1071 - 1078.
340. Udkoff J., Waldman A., Ahluwalia J., Borok J., Eichenfield L.F. Current and emerging topical therapies for atopic dermatitis // *Clin Dermatol*. – 2017. – Vol. 35, N. 4. – P. 375 - 382.
341. Valdman-Grinshpoun Y., Ben-Amitai D., Zvulunov A. Barrier-restoring therapies in atopic dermatitis: current approaches and future perspectives [Электронный ресурс] // *Dermatology Research in Practice*. - 2012. – URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3432345
342. Van Bever H.P., Nagarajan S., Shek L.P., Lee B.W. OPINION: Primary prevention of allergy – Will it soon become a reality? // *Pediatric Allergy Immunology*. – 2016. – Vol. 27. – P. 6 - 12.
343. van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Arents B.W.M. Emollients and moisturizers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments // *British Journal of Dermatology*. – 2017. – Vol. 177, N. 5. - 1256 - 1271.
344. Varothai S., Nitayavardhana S., Kulthanan K. Moisturizers for patients with atopic dermatitis // *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. – 2013. – Vol. 31. – P. 91 - 98.
345. Vassalo M.F., Camargo C.A. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2010. – Vol. 126. – P. 217 - 222.
346. Verhasselt V., Milcent V., Cazareth J., Kanda A., Fleury S., Dombrowicz D., et al. Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma // *Nature Medicine*. – 2008. – Vol. 14. – P. 170 - 175.
347. Von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Kramer U., Link E., Bollrath C., Brockow I., et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2008. – Vol. 121. - 1442-1447.

348. Von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Schulz H., Hoffmann U., Link E., et al; GINIplus study group. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – the GINI Study // *Allergy*. – 2016. – Vol. 71, N. 2. – P. 210 - 219.
349. Wahn U. What drives the allergic march? // *Allergy*. - 2000. - Vol. 55, N 7. - P. 591 - 599.
350. Weidinger S., Rodriguez E., Stahl C., Wagenpfeil S., Klopp N., Illig T., et al. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis // *Journal of Investigative Dermatology*. - 2007. – Vol. 127. – P. 724 - 726.
351. Weiss G., Christensen H.R., Zeuthen L.H., Vogansen F.K., Jakobsen M., Frokiaer H. Lactobacillus and bifidobacteria induce differential interferon- β profiles in dendritic cells // *Cytokine*. – 2011. – Vol. 56. – P. 520 - 530.
352. Weisshaar E., Diepgen T.L., Bruckner T., Fartasch M., Kupfer J., Lob-Corzilius T., Ring J., Scheewe S., Scheidt R., Schmid-Ott G., Schnopp C., Staab D., Szecepanski R., Werfel T., Wittenmeier M., Wahn U., Gieler U.: Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): correlations with quality of life, coping behaviour and SCORAD severity in 823 children // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2008. – Vol. 88. – P. 234 – 239.
353. West C.E., Videky D., Prescott S.L. Role of diet in the development of immune tolerance in the context of allergic disease *Current Opinion in Pediatrics*. – 2010. – Vol. 22. – P. 635 - 641.
354. Wetzig H., Schulz R., Diez U., Herbarth O., Viehweg B., Borte M.. Associations between duration of breastfeeding, sensitization to hen's eggs and eczema infantum in one and two year old children at high risk of atopy // *Int J Hyg Environ Health*. – 2000. – Vol. 203. – P. 17 - 21.
355. Williams H.C., Burney P.G., Hay R.J., Archer C.B., Shipley M.J., Hunter J.J., et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis // *The British journal of dermatology*. – 1994. – Vol. 131, N. 3. – P. 383 - 396.

356. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A., Gieler U., et al.; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II // *Journal of European Academy of Dermatology and Venerology*. – 2018. – Vol. 32, N. 6. – P. 850 - 878.
357. Wollenberg A., Oranje A., Deleuran M., Simon D., Szalai Z., Kunz B., Svensson A., Barbarot S., von Kobyletzki L., Taieb A., de Bruin-Weller M., Werfel T., Trzeciak M., Vestergard C.; ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and pediatric patients // *Journal of European Academy of Dermatology and Venerology*. - 2016. – Vol. 30, N 5. – P. 729 - 747.
358. Wollina U. Microbiome in atopic dermatitis // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. – 2017. – Vol. 10. – P. 51 - 56.
359. Yamamoto A., Serizawa S., Ito M., Sato Y. Stratum corneum lipid abnormalities in atopic dermatitis // *Archives of Dermatology Research*. – 1991. – Vol. 28, N. 4. – P. 219 - 223.
360. Yang D., Chen Q., Su S.B., et al. Eosinophil-derived neurotoxin acts as an alarmin to activate TLR2-MyD88 signal pathway in dendritic cells and enhances Th-2 immune responses // *J Exp Med*. – 2008. – Vol. 205. – P. 79 - 90.
361. Yang D., Chen Q., Yang H., Tracey K.J., Bustin M., Oppenheim J.J. High mobility group box-1 protein induces the migration and activation of human dendritic cells and acts as alarmin // *J Leukoc Biol*. – 2007. – Vol. 81. – P. 59 - 66.
362. Yang E.J., Hendricks A.J., Beck K.M., Shi V.Y. Bioactive: A New Era of Bioactive Ingredients in Topical Formulations for Inflammatory Dermatoses

[Электронный ресурс] // *Dermatology Therapy*. – 2019. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dth.13101>

363. You H.S., Yang M.Y., Kim G.W., Cho H.H., Kim W.J., Mun J.H., Song M., Kim H.S., Ko H.C., Kim M.B., Kim B.S. Effectiveness of Specific Sublingual Immunotherapy in Korean Patients with Atopic Dermatitis // *Ann Dermatol*. – 2017. – Vol. 29, N. 1. – P. 1 - 5.

364. Zhao L.P., Di Z., Zhang L., Wang L., Ma L., Ly Y., Hong Y., Wei H., Chen H.D., Gao X.H. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in Northeast China // *Journal of European Acadtmy of Dermatology and Venerol* – 2012. – Vol. 26. – P. 572-577.

365. Zuccotti G., Meneghin F., Aceti A., Barone G., Callegari M.L., Di Mauro A., et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70. – P. 1356 – 1371.

366. Zutavern A., Brockow I., Schaaf B., Bolte G., von Berg A., Diez U., et al. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study // *Pediatrics*. - 2006. – Vol. 117. – P. 401 - 411.

367. Zutavern A., Brockow I., Schaaf B., von Berg A., Diez U., et al; LISA Study Group. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization atnthe age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 121, N. 1. – P. 44 - 52.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

ВОПРОСНИК ISAAC ДЛЯ ВОСЬМИКЛАССНИКОВ

УВАЖАЕМЫЙ ШКОЛЬНИК!

Просим Вас внимательно прочитать все вопросы и подчеркнуть правильный ответ.
Если Вы не знаете ответа - не подчеркивайте ничего.

БЛАГОДАРИМ ЗА УЧАСТИЕ В ОБСЛЕДОВАНИИ.

1. Школа №
- Класс
- Фамилия, имя, отчество
2. Дата заполнения
- день, месяц, год
- Возраст
- Дата рождения
- день, месяц, год
3. Пол
- мужской
- женский
4. Национальность
5. У Вас когда-нибудь были затрудненное шумное хрипящее дыхание, свисты в грудной клетке? да
- ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ", пожалуйста, перейдите к вопросу 10 нет
6. За последние 12 месяцев у Вас были затрудненное хрипящее дыхание, свисты в грудной клетке? да
- нет
- ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ", пожалуйста, перейдите к вопросу 10
7. Сколько приступов затрудненного шумного хрипящего дыхания у Вас было за последние 12 месяцев? ни одного
- от 1 до 3

- от 4 до 12
- более 12
- Никогда не просыпался от этого
- Менее, чем одну ночь в неделю
- Одну и более ночей в неделю
8. За последние 12 месяцев как часто, в среднем, Ваш сон был нарушен из-за затрудненного шумного хрипящего дыхания?
9. За последние 12 месяцев было ли затрудненное хрипящее шумное дыхание достаточно тяжелым, чтобы ограничить Вашу речь до одного или двух слов между вдохами?
- да
- нет
10. У Вас когда-нибудь были приступы бронхиальной астмы?
- да
- нет
11. За последние 12 месяцев в Вашей грудной клетке были слышны хрипы во время или после физических упражнений, занятий физкультурой?
- да
- нет
12. За последние 12 месяцев у Вас был сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей?
- да
- нет

ВОПРОСЫ ЭТОЙ СТРАНИЦЫ КАСАЮТСЯ ПРОБЛЕМ, ВОЗНИКАВШИХ КОГДА У ВАС НЕ БЫЛО ПРОСТУДЫ ИЛИ ГРИППА

13. У Вас когда-нибудь были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или гриппа?
- да
- нет
- ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ", пожалуйста, перейдите к вопросу 18
14. За последние 12 месяцев у Вас были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или гриппа?
- да
- нет
- ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ", пожалуйста, перейдите к вопросу 18
15. За последние 12 месяцев сопровождалось ли заболевание носа зудом глаз и слезотечением?
- да
- нет
16. В какой из прошедших 12-й месяцев возникало это заболевание носа?
- Январь, Февраль, Март, Апрель,

- Май, Июнь, Июль Август,
 Сентябрь, Октябрь, Ноябрь,
 Декабрь
17. За прошедшие 12 месяцев как сильно это заболевание носа мешало Вашей ежедневной активности ?
- Никогда Немного
 Умеренно Сильно
18. У Вас когда-нибудь были сенная лихорадка, поллиноз, сезонный ринит?
- да
- нет
19. У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев?
- да
- нет
- ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ",
пожалуйста, перейдите к вопросу 25
20. Отмечалась ли эта зудящая сыпь за последние 12 месяцев?
- да
- нет
- ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ",
пожалуйста, перейдите к вопросу 25
21. Эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из следующих мест: локтевые сгибы, позади колен, впереди лодыжек, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей?
- да
- нет
22. За последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью?
- да
- нет
- Никогда за последние 12 месяцев
23. За последние 12 месяцев как часто, в среднем, Вы просыпались ночью от этой зудящей сыпи?
- Менее, чем одну ночь в неделю
- Одну и более ночей в неделю
- да
24. У Вас когда-нибудь были экзема, нейродермит, атопический дерматит?
- нет

ВОПРОСНИК ISAAC ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ ПЕРВОКЛАССНИКОВ

УВАЖАЕМЫЕ РОДИТЕЛИ!

Просим Вас принять участие в исследовании состояния здоровья Ваших детей. Искренние точные ответы на наши вопросы позволят улучшить качество медицинской помощи детям.

Пожалуйста, внимательно прочитайте вопросы и подчеркните правильный ответ. Если Вы не знаете, как ответить не подчеркивайте ничего.

БЛАГОДАРИМ ЗА УЧАСТИЕ В ОБСЛЕДОВАНИИ.

1. Школа №
- Класс
- Фамилия, имя, отчество ребенка
2. Дата заполнения день, месяц, год
- Возраст ребенка день, месяц, год
- Дата рождения ребенка
3. Пол Вашего ребенка мужской
- женский
4. Национальность ребенка
5. У Вашего ребенка когда-нибудь были затрудненное шумное хрипящее дыхание, свисты в грудной клетке? да нет
- ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ", пожалуйста, перейдите к вопросу 10
6. За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были затрудненное хрипящее дыхание, свисты в грудной клетке? да нет

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ",
пожалуйста, перейдите к вопросу
10

- ни одного
7. Сколько приступов
затрудненного шумного
хрипящего дыхания у Вашего
ребенка было за последние 12
месяцев? от 1 до 3
 от 4 до 12
 более 12
8. За последние 12 месяцев как
часто, в среднем, сон Вашего
ребенка был нарушен из-за
затрудненного шумного
хрипящего дыхания? Никогда не просыпался от этого
 Менее, чем одну ночь в неделю
 Одну и более ночей в неделю
9. За последние 12 месяцев было
ли затрудненное хрипящее
шумное дыхание достаточно
тяжелым, чтобы ограничить речь
Вашего ребенка до одного или
двух слов между вдохами? да
 нет
10. У Вашего ребенка когда-
нибудь были приступы
бронхиальной астмы? да
 нет
11. За последние 12 месяцев в
грудной клетке Вашего ребенка
были слышны хрипы во время
или после физических
упражнений, занятий
физкультурой? да
 нет
12. За последние 12 месяцев у
Вашего ребенка был сухой
кашель по ночам, кроме кашля,
связанного с простудой или
инфекцией дыхательных путей? да
 нет

**ВОПРОСЫ ЭТОЙ СТРАНИЦЫ КАСАЮТСЯ ПРОБЛЕМ, ВОЗНИКАВШИХ КОГДА У
ВАС НЕ БЫЛО ПРОСТУДЫ ИЛИ ГРИППА**

13. У Вашего ребенка когда-
нибудь были чихание, насморк
или заложенный нос, когда у
него НЕ БЫЛО простуды или
гриппа? да
 нет

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ",
пожалуйста, перейдите к вопросу
18

14. За последние 12 месяцев у
Вашего ребенка были чихание,
насморк или заложенный нос,
когда у него НЕ БЫЛО простуды да
или гриппа? нет

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ",
пожалуйста, перейдите к вопросу
18

15. За последние 12 месяцев
сопровождалось ли заболевание да
у Вашего ребенка носа зудом нет
глаз и слезотечением?

16. В какой из прошедших 12-й Январь, Февраль, Март, Апрель,
месяцев возникало это Май, Июнь, Июль Август,
заболевание носа у Вашего Сентябрь, Октябрь, Ноябрь,
ребенка? Декабрь

17. За прошедшие 12 месяцев как Никогда Немного
сильно это заболевание носа Умеренно Сильно
мешало ежедневной активности Умеренно Сильно
Вашего ребенка?

18. У Вашего ребенка когда- да
нибудь были сенная лихорадка, нет
поллиноз, сезонный ринит?

19. У Вашего ребенка когда- да
нибудь была зудящая сыпь, нет
которая появлялась и исчезала по
крайней мере в течение 6 да
месяцев? нет

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ",
пожалуйста, перейдите к вопросу
25

20. Отмечалась ли эта зудящая да
сыпь у Вашего ребенка за да
последние 12 месяцев?

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ", нет
пожалуйста, перейдите к вопросу
25

21. Эта зудящая сыпь поражала да
ли какие-нибудь из следующих да
мест: локтевые сгибы, позади нет
колен, впереди лодыжек, под нет
ягодицами, вокруг шеи, глаз,

ушей?

до 2-х лет

22. В каком возрасте эта зудящая сыпь появилась впервые?

в возрасте 2-4 года

в возрасте 5 лет и старше

23. За последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью?

да

нет

24. За последние 12 месяцев как часто, в среднем, Ваш ребенок просыпался ночью от этой зудящей сыпи?

Никогда за последние 12 месяцев

Менее, чем одну ночь в неделю

Одну и более ночей в неделю

25. У Вашего ребенка когда-нибудь были экзема, нейродермит, атопический дерматит?

да

нет

Анкета скрининговая (для родителей детей раннего возраста)

Дата заполнения анкеты		Ваша фамилия, имя, отчество	
Кем Вы являетесь ребенку?	Мама <input type="checkbox"/>	Папа <input type="checkbox"/>	Бабушка <input type="checkbox"/> Дедушка <input type="checkbox"/>
Контактный телефон		Место проживания	Город - Район -
Кто-либо из родителей ребенка страдает М П	НЕТ <input type="checkbox"/> Бронхиальной астмой <input type="checkbox"/> Аллергическим ринитом <input type="checkbox"/> Поллинозом (пыльцевой аллергией) <input type="checkbox"/> Атопическим дерматитом <input type="checkbox"/>		
Имеются ли в семье другие дети?	Нет <input type="checkbox"/> Да: Брат <input type="checkbox"/> Брат <input type="checkbox"/> Сестра <input type="checkbox"/> Сестра <input type="checkbox"/>		
Брат (сестра) ребенка страдают	НЕТ <input type="checkbox"/> Бронхиальной астмой <input type="checkbox"/> Аллергическим ринитом <input type="checkbox"/> Поллинозом (пыльцевой аллергией) <input type="checkbox"/> Атопическим дерматитом <input type="checkbox"/>		
Другие родственники ребенка страдают	НЕТ <input type="checkbox"/> Бронхиальной астмой <input type="checkbox"/> Аллергическим ринитом <input type="checkbox"/> Поллинозом (пыльцевой аллергией) <input type="checkbox"/> Атопическим дерматитом <input type="checkbox"/>		
Имя ребенка		Дата рождения	
Родился ли ребенок доношенным?	Срок гестации: до 32 нед <input type="checkbox"/> 33 - 37 нед <input type="checkbox"/> 37 и > нед <input type="checkbox"/> Вес при рождении		
Грудное вскармливание	Не получал <input type="checkbox"/> До 1 мес <input type="checkbox"/> До 4 мес <input type="checkbox"/> До 6 мес <input type="checkbox"/> До 9 мес <input type="checkbox"/> До 1 года <input type="checkbox"/>		
Питание детской смесью	Не получал <input type="checkbox"/> Получал <input type="checkbox"/> С какого возраста: В роддоме: Да Нет Названия смесей:		
С какого возраста ребенок начал получать прикорм	До 1 мес <input type="checkbox"/> До 3 мес <input type="checkbox"/> 4 - 6 мес <input type="checkbox"/> 6 - 9 мес <input type="checkbox"/> Старше 9 мес <input type="checkbox"/> Продукты первых прикормов:		
С какого возраста (мес) в рацион ребенка введены	Молочные продукты	Яйцо	Мясо Глютендовые каши Рыба
Ребенку был выставлен официальный диагноз	НЕТ Бронхиальная астма <input type="checkbox"/> Поллиноз (пыльцевая аллергия) <input type="checkbox"/> Аллергический ринит <input type="checkbox"/> Атопический дерматит (экзема, диатез) <input type="checkbox"/>		
Были ли у ребенка симптомы непереносимости пищевых продуктов?	Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Какие: Шок <input type="checkbox"/> Отек <input type="checkbox"/> Кожные <input type="checkbox"/> Кашель, одышка <input type="checkbox"/> Чихание, глазные симптомы <input type="checkbox"/> Желудочно-кишечные расстройства <input type="checkbox"/> На какие продукты: Смесью <input type="checkbox"/> Молочные <input type="checkbox"/> Рыба <input type="checkbox"/> Мясо, птица <input type="checkbox"/> Яйцо <input type="checkbox"/> Злаки <input type="checkbox"/> Орехи <input type="checkbox"/> Другие:		
Были ли у ребенка признаки длительно сохраняющихся изменений кожи (более 3 – 4 недель), не связанных с острым заболеванием	Нет Да Сухость кожи <input type="checkbox"/> Покраснение <input type="checkbox"/> Кожный зуд <input type="checkbox"/> Высыпания <input type="checkbox"/> Расчесы <input type="checkbox"/> Гнойные высыпания <input type="checkbox"/>		
Отмечали ли Вы у ребенка нарушения ночного сна, связанные с кожным зудом?			Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/>
Болеет ли ребенок обструктивным бронхитом?			Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/>
Возникали ли у ребенка не связанные с ОРЗ симптомы?	НЕТ <input type="checkbox"/> ДА: Насморк <input type="checkbox"/> Кашель <input type="checkbox"/> Чихание, глазные симптомы <input type="checkbox"/>		
Посещает ли ребенок коллектив?	Нет <input type="checkbox"/>	Да <input type="checkbox"/>	С какого возраста _____
Сколько раз ребенок болел ОРЗ?	0 - 1 <input type="checkbox"/>	2 - <input type="checkbox"/>	4 - <input type="checkbox"/> 6 и более <input type="checkbox"/> раз
Были ли у ребенка тяжелые инфекционные заболевания (гнойный отит, гайморит, пневмония и др)?			Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/>

Таблица 1.

Корреляционный анализ взаимосвязи изучаемых показателей с наличием сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта

	Сопутствующие заболевания ЖКТ		р
	Нет (n=59)	Да (n=9)	
VAS-скрининг	5,00 (3,00–6,00)	5,00 (4,50–6,50)	0,148
VAS-D0	4,50 (2,00–6,00)	4,00 (3,25–6,00)	0,622
VAS-D7	4,00 (1,50–5,00)	3,00 (2,00–5,50)	0,792
VAS-D14	3,00 (1,00–5,00)	2,50 (2,00–5,00)	0,870
VAS- D28 HN	1,00 (0,50–3,50)	1,50 (0,50–2,25)	0,905
IGA-скрининг	2,00 (2,00–2,00)	2,00 (2,00–3,00)	0,248
IGA-D0	2,00 (2,00–2,00)	2,00 (2,00–2,50)	0,860
IGA-D7	2,00 (2,00–2,00)	2,00 (2,00–2,00)	0,764
IGA-D14	2,00 (2,00–2,00)	2,00 (1,50–2,00)	0,561
IGA-D28	2,00 (1,00–2,00)	1,00 (1,00–1,50)	0,082
EASI-скрининг	3,35 (2,40–5,50)	3,85 (2,25–8,60)	0,814
EASI-D0	3,20 (2,05–5,90)	3,65 (2,10–6,28)	0,751
EASI-D7	3,00 (1,23–4,95)	3,85 (1,58–5,65)	0,664
EASI-D14	2,00 (1,20–4,85)	3,00 (0,90–4,20)	0,906
EASI-D28	1,30 (0,55–3,40)	0,85 (0,55–1,80)	0,475
TEWL_непораж-скрининг	15,50 (11,60–20,50)	12,04 (10,11–20,84)	0,405
TEWL_непораж-D0	14,11 (11,74–18,10)	12,80 (10,26–18,29)	0,300
TEWL_непораж-D7	14,12 (11,52–19,80)	13,64 (9,79–15,19)	0,251
TEWL_непораж-D14	13,76 (11,82–20,27)	13,64 (10,27–21,42)	0,660
TEWL_непораж-D28	14,42 (11,56–17,04)	12,96 (9,36–15,78)	0,266
TEWL_пораж-скрининг	35,40 (24,96–49,52)	32,08 (27,56–54,45)	0,971
TEWL_пораж-D0	35,30 (21,12–51,04)	20,04 (15,54–62,59)	0,521
TEWL_пораж-D7	37,94 (23,24–49,08)	25,26 (15,93–35,74)	0,105
TEWL_пораж-D14	30,00 (17,82–40,10)	36,56 (17,10–38,32)	0,863
TEWL_впораж-D28	26,72 (18,52–37,32)	24,78 (15,43–33,62)	0,421
SCH-непораж-скрининг	213,00 (176,00–308,00)	212,00 (131,50–245,00)	0,239
SCH-непораж-D0	261,50 (192,50–327,25)	202,50 (174,75–370,00)	0,391
SCH-непораж-D7	266,50 (215,25–330,25)	179,00 (142,50–254,00)	0,016
SCH-непораж-D14	263,00 (209,00–348,00)	191,00 (159,50–309,50)	0,137
SCH-непораж-D28	260,00 (221,00–357,00)	230,00 (167,00–295,00)	0,239
SCH-пораж-скрининг	141,00 (98,00–195,00)	202,00 (117,00–231,50)	0,247
SCH-пораж-D0	207,00 (114,00–315,00)	153,00 (117,00–249,00)	0,480
SCH-пораж-D7	219,00 (139,00–310,00)	170,00 (144,00–257,00)	0,503
SCH-пораж-D14	188,00 (121,00–283,00)	215,00 (139,00–354,00)	0,587
SCH-пораж-D28	204,00 (163,00–301,00)	205,00 (137,00–276,00)	0,664
Разн VAS-D28 - 0	-2,00 (-4,00...-0,50)	-2,50 (-3,75...-2,00)	0,592
Разн IGA-D28 - 0	-1,00 (-1,00... 0,00)	-1,00 (-1,50...-0,50)	0,096
Разн EASI-D28 - 0	-1,80 (-3,35...-0,95)	-2,15 (-3,60...-1,60)	0,273
Разн TEWL_непораж-D28 - 0	-0,63 (-2,97–2,65)	-0,67 (-4,25–1,35)	0,718
Разн TEWL_пораж-D28 - 0	-5,05 (-21,08– 4,36)	-10,22 (-37,27–4,78)	0,606
Разн SCH-непораж-D28 - 0	-3,00 (-54,00–75,00)	30,50 (-85,00–65,00)	0,973
Разн SCH-пораж-D28 - 0	31,00 (-56,00–76,00)	61,00 (-36,00–86,50)	0,587

Корреляционный анализ взаимосвязи изучаемых показателей с приемом антигистаминных препаратов до начала исследования

	АГ до исследования		p
	Нет (n=36)	Да (n=32)	
VAS-скрининг	4,75 (4,00–5,75)	5,00 (3,25–6,00)	0,551
VAS-D0	4,75 (3,00–6,00)	4,25 (2,00–6,00)	0,931
VAS-D7	3,50 (1,00–4,88)	4,00 (2,00–5,75)	0,241
VAS-D14	3,00 (1,00–5,00)	3,00 (2,00–4,75)	0,771
VAS- D28 HN	1,50 (0,50–3,38)	1,25 (0,00–3,00)	0,624
IGA-скрининг	2,00 (2,00–2,75)	2,00 (2,00–2,00)	0,194
IGA-D0	2,00 (2,00–2,00)	2,00 (2,00–3,00)	0,239
IGA-D7	2,00 (2,00–2,00)	2,00 (2,00–2,00)	0,541
IGA-D14	2,00 (2,00–2,00)	2,00 (1,00–2,00)	0,132
IGA-D28	2,00 (1,00–2,00)	1,00 (1,00–2,00)	0,412
EASI-скрининг	4,55 (2,61–7,26)	3,10 (2,33–4,14)	0,049
EASI-D0	3,48 (2,06–6,13)	3,15 (2,10–5,86)	0,777
EASI-D7	3,05 (1,54–5,03)	3,05 (1,30–5,14)	0,941
EASI-D14	2,05 (1,31–4,63)	1,95 (0,96–4,30)	0,735
EASI-D28	1,25 (0,59–3,19)	1,25 (0,51–3,80)	0,931
TEWL_непораж-скрининг	14,51 (11,56–19,25)	17,28 (11,80–22,35)	0,163
TEWL_непораж-D0	13,84 (11,65–17,88)	13,32 (11,23–19,10)	0,846
TEWL_непораж-D7	14,55 (10,97–19,80)	13,64 (11,94–17,35)	0,845
TEWL_непораж-D14	12,70 (11,38–21,98)	14,28 (12,55–19,21)	0,348
TEWL_непораж-D28	14,40 (11,31–18,90)	14,85 (11,50–16,42)	0,580
TEWL_пораж-скрининг	42,71 (31,72–57,95)	27,71 (19,88–40,12)	0,003
TEWL_пораж-D0	36,06 (21,12–53,10)	34,14 (19,67–50,44)	0,555
TEWL_пораж-D7	31,43 (23,28–50,37)	38,10 (20,61–46,78)	0,685
TEWL_пораж-D14	30,66 (19,52–41,17)	33,33 (16,46–37,77)	0,610
TEWL_впораж-D28	26,27 (21,45–36,51)	27,64 (15,27–37,34)	0,606
SCH-непораж-скрининг	195,50 (159,00–224,25)	255,00 (199,75–339,75)	0,011
SCH-непораж-D0	235,00 (178,00–309,00)	257,00 (190,00–397,00)	0,675
SCH-непораж-D7	246,50 (186,00–300,75)	280,00 (200,00–335,00)	0,367
SCH-непораж-D14	230,00 (176,50–304,50)	303,00 (213,00–370,00)	0,061
SCH-непораж-D28	253,00 (220,00–323,25)	279,00 (223,75–355,75)	0,360
SCH-пораж-скрининг	144,00 (92,00–177,25)	152,50 (101,25–220,75)	0,376
SCH-пораж-D0	194,50 (100,75–311,25)	211,00 (130,25–287,75)	0,380
SCH-пораж-D7	175,00 (132,75–277,00)	236,50 (158,00–308,50)	0,091
SCH-пораж-D14	147,50 (112,25–251,25)	216,00 (170,00–339,75)	0,025
SCH-пораж-D28	176,00 (141,00–274,00)	232,50 (197,00–309,25)	0,030
Разн VAS-D28 - 0	-2,25 (-4,00...-0,50)	-2,75 (-3,88...-1,00)	0,791
Разн IGA-D28 - 0	-1,00 (-1,00...0,00)	-1,00 (1,00–0,00)	0,160
Разн EASI-D28 - 0	-2,00 (-3,39...-0,95)	-1,73 (-3,34...-1,08)	0,922
Разн TEWL_непораж-D28 - 0	-1,44 (-3,23...0,65)	0,26 (-1,92–2,84)	0,140
Разн TEWL_пораж-D28 - 0	-5,34 (-23,26...4,16)	-3,83 (-22,88–7,04)	0,722
Разн SCH-непораж-D28 - 0	-8,00 (-50,00–81,00)	23,00 (-75,00–60,00)	0,846
Разн SCH-пораж-D28 - 0	25,50 (-55,25–83,00)	35,00 (-35,50–76,00)	0,703

Корреляционный анализ взаимосвязи изучаемых показателей с использованием топических кортикостероидов до начала исследования

	ТКС до исследования		р
	Нет (n=51)	Да (n=17)	
VAS-скрининг	4,50 (3,00–6,00)	5,00 (4,00–6,00)	0,276
VAS-D0	4,00 (2,00–6,00)	5,00 (3,50–6,50)	0,113
VAS-D7	3,00 (1,50–5,00)	4,50 (2,00–6,50)	0,139
VAS-D14	2,50 (1,00–4,00)	3,00 (3,00–7,00)	0,011
VAS- D28 HN	1,00 (0,00–3,00)	2,00 (1,50–4,00)	0,041
IGA-скрининг	2,00 (2,00–2,00)	2,00 (2,00–2,00)	0,377
IGA-D0	2,00 (2,00–3,00)	2,00 (2,00–2,00)	0,234
IGA-D7	2,00 (2,00–2,00)	2,00 (2,00–2,00)	0,695
IGA-D14	2,00 (2,00–2,00)	2,00 (1,00–2,00)	0,869
IGA-D28	2,00 (1,00–2,00)	1,00 (1,00–2,00)	0,609
EASI-скрининг	3,70 (2,60–5,55)	2,45 (2,25–5,18)	0,218
EASI-D0	3,65 (2,10–6,80)	3,10 (2,03–4,05)	0,192
EASI-D7	3,10 (1,65–4,95)	2,30 (1,32–5,33)	0,994
EASI-D14	1,90 (1,10–4,30)	2,25 (1,45–4,95)	0,457
EASI-D28	1,30 (0,55–3,40)	1,20 (0,55–2,65)	0,977
TEWL_непораж-скрининг	15,10 (11,54–20,50)	16,40 (11,88–20,62)	0,610
TEWL_непораж-D0	13,69 (11,70–18,10)	14,86 (11,52–19,33)	0,814
TEWL_непораж-D7	13,64 (11,11–19,73)	14,67 (11,71–16,87)	0,806
TEWL_непораж-D14	12,97 (11,44–18,38)	16,65 (13,21–38,23)	0,015
TEWL_непораж-D28	14,68 (11,56–17,68)	13,42 (10,95–15,80)	0,354
TEWL_пораж-скрининг	35,40 (25,22–47,88)	34,82 (25,16–51,29)	0,848
TEWL_пораж-D0	34,30 (21,04–49,24)	35,72 (20,27–61,27)	0,729
TEWL_пораж-D7	31,42 (22,74–45,10)	44,06 (24,77–53,30)	0,139
TEWL_пораж-D14	29,42 (17,82–37,32)	40,10 (17,74–49,44)	0,116
TEWL_впораж-D28	26,50 (18,52–37,06)	29,96 (16,95–39,26)	0,519
SCH-непораж-скрининг	213,00 (170,00–267,00)	222,00 (174,00–377,50)	0,497
SCH-непораж-D0	259,00 (192,50–350,50)	229,00 (170,25–313,00)	0,715
SCH-непораж-D7	266,00 (200,00–329,50)	234,50 (185,25–309,25)	0,577
SCH-непораж-D14	255,50 (198,50–344,00)	248,00 (182,75–328,00)	0,994
SCH-непораж-D28	260,00 (230,00–326,00)	249,00 (195,00–336,50)	0,444
SCH-пораж-скрининг	144,00 (98,00–204,00)	163,00 (101,50–216,00)	0,718
SCH-пораж-D0	179,00 (109,00–300,00)	213,00 (154,50–300,50)	0,391
SCH-пораж-D7	201,00 (136,00–283,00)	238,00 (162,00–327,00)	0,133
SCH-пораж-D14	200,00 (116,00–326,00)	188,00 (152,00–279,00)	0,676
SCH-пораж-D28	205,00 (161,00–292,00)	204,00 (153,50–337,00)	0,605
Разн VAS-D28 - 0	-2,50 (-4,00...-1,00)	-2,00 (-4,25–0,00)	0,760
Разн IGA-D28 - 0	-1,00 (-1,00–0,00)	-1,00 (-1,00–0,00)	0,918
Разн EASI-D28 - 0	-1,85 (-3,45...-1,00)	-1,55 (-2,85...-0,95)	0,547
Разн TEWL_непораж-D28-0	-0,54 (-2,42–2,65)	-0,81 (-4,50–1,37)	0,578
Разн TEWL_пораж-D28 - 0	-5,10 (-16,78–3,56)	-5,05 (-29,94–6,92)	0,782
Разн SCH-непораж-D28 - 0	13,00 (-47,75–91,25)	-20,50 (-101,00–47,50)	0,277
Разн SCH-пораж-D28 - 0	35,00 (-51,00–76,00)	-3,00 (-136,00–78,50)	0,376

Корреляционный анализ взаимосвязи различных изучаемых показателей друг с другом на этапе скрининга

		VAS- скри- нинг	IGA- скрини- нг	EASI- скрини- нг	TEWL_ непораж- скрининг	TEWL_ пораж- скрининг	SCH- непораж- скрининг	SCH- пораж- скрининг
VAS- скрининг	r	1,000	0,217	-0,002	-0,215	-0,031	0,058	-0,001
	p	.	0,076	0,987	0,078	0,799	0,636	0,996
	N	68	68	68	68	68	68	68
IGA- скрининг	r	0,217	1,000	0,637**	-0,107	0,045	-0,126	-0,119
	p	0,076	.	<0,001	0,386	0,717	0,307	0,333
	N	68	68	68	68	68	68	68
EASI- скрининг	r	-0,002	0,637**	1,000	-0,118	0,176	-0,086	-0,186
	p	0,987	<0,001	.	0,338	0,151	0,484	0,129
	N	68	68	68	68	68	68	68
TEWL_ непораж- скрининг	r	-0,215	-0,107	-0,118	1,000	0,128	0,341**	0,284*
	p	0,078	0,386	0,338	.	0,299	0,004	0,019
	N	68	68	68	68	68	68	68
TEWL_ пораж- скрининг	r	-0,031	0,045	0,176	0,128	1,000	-0,102	0,272*
	p	0,799	0,717	0,151	0,299	.	0,408	0,025
	N	68	68	68	68	68	68	68
SCH- непораж- скрининг	r	0,058	-0,126	-0,086	0,341**	-0,102	1,000	0,312**
	p	0,636	0,307	0,484	0,004	0,408	.	0,010
	N	68	68	68	68	68	68	68
SCH- пораж- скрининг	r	-0,001	-0,119	-0,186	0,284*	0,272*	0,312**	1,000
	p	0,996	0,333	0,129	0,019	0,025	0,010	.
	N	68	68	68	68	68	68	68

** Высоко значимая корреляция ($p < 0,01$)

* Значимая корреляция ($p < 0,05$)

Корреляционный анализ взаимосвязи различных изучаемых показателей друг с другом на этапе начала исследования (D0)

		VAS-D0	IGA-D0	EASI-D0	TEWL_непораж-D0	TEWL_пораж-D0	SCH-непораж-D0	SCH-пораж-D0
VAS-D0	r	1,000	0,228	0,265*	0,038	0,316**	-0,316*	-0,317**
	p	.	0,062	0,029	0,775	0,009	0,016	0,009
	N	68	68	68	58	68	58	68
IGA-D0	r	0,228	1,000	0,495**	0,021	0,039	-0,027	-0,221
	p	0,062	.	<0,001	0,873	0,749	0,843	0,070
	N	68	68	68	58	68	58	68
EASI-D0	r	0,265*	0,495* *	1,000	0,134	0,293*	-0,202	-0,273*
	p	0,029	<0,001	.	0,317	0,015	0,129	0,024
	N	68	68	68	58	68	58	68
TEWL_непораж-D0	r	0,038	0,021	0,134	1,000	0,285*	0,251	0,271*
	p	0,775	0,873	0,317	.	0,030	0,057	0,039
	N	58	58	58	58	58	58	58
TEWL_пораж-D0	r	0,316* *	0,039	0,293*	0,285*	1,000	-0,137	0,110
	p	0,009	0,749	0,015	0,030	.	0,307	0,370
	N	68	68	68	58	68	58	68
SCH-непораж-D0	r	- 0,316*	-0,027	-0,202	0,251	-0,137	1,000	0,667**
	p	0,016	0,843	0,129	0,057	0,307	.	<0,001
	N	58	58	58	58	58	58	58
SCH-пораж-D0	r	- 0,317* *	-0,221	-0,273*	0,271*	0,110	0,667**	1,000
	p	0,009	0,070	0,024	0,039	0,370	<0,001	.
	N	68	68	68	58	68	58	68

Корреляционный анализ взаимосвязи различных изучаемых показателей друг с другом на 7 день исследования (D7)

		VAS-D7	IGA-D7	EASI-D7	TEWL непораж-D7	TEWL_пораж-D7	SCH-непораж-D7	SCH-пораж-D7
VAS-D7	r	1,000	0,556* *	0,482**	-0,002	0,367**	0,070	-0,104
	p	.	<0,001	<0,001	0,989	0,002	0,592	0,398
	N	68	68	68	61	68	61	68
IGA-D7	r	0,556* *	1,000	0,769**	0,221	0,429**	0,131	-0,051
	p	<0,001	.	<0,001	0,087	<0,001	0,315	0,677
	N	68	68	68	61	68	61	68
EASI-D7	r	0,482* *	0,769* *	1,000	0,219	0,472**	0,076	0,011
	p	<0,001	<0,001	.	0,089	<0,001	0,560	0,932
	N	68	68	68	61	68	61	68
TEWL_непораж-D7	r	-0,002	0,221	0,219	1,000	0,409**	0,347**	0,361**
	p	0,989	0,087	0,089	.	0,001	0,006	0,004
	N	61	61	61	61	61	61	61
TEWL_пораж-D7	r	0,367* *	0,429* *	0,472**	0,409**	1,000	0,161	0,142
	p	0,002	<0,001	<0,001	0,001	.	0,214	0,247
	N	68	68	68	61	68	61	68
SCH-непораж-D7	r	0,070	0,131	0,076	0,347**	0,161	1,000	0,597**
	p	0,592	0,315	0,560	0,006	0,214	.	<0,001
	N	61	61	61	61	61	61	61
SCH-пораж-D7	r	-0,104	-0,051	0,011	0,361**	0,142	0,597**	1,000
	p	0,398	0,677	0,932	0,004	0,247	<0,001	.
	N	68	68	68	61	68	61	68

Корреляционный анализ взаимосвязи различных изучаемых показателей друг с другом на 14 день исследования (D14)

		VAS-D14	IGA-D14	EASI-D14	TEWL непораж-ж-D14	TEWL_пораж-D14	SCH-непораж-D14	SCH-пораж-D14
VAS-D14	r	1,000	0,479**	0,509**	0,027	0,495**	0,165	0,011
	p	.	<0,001	<0,001	0,832	<0,001	0,201	0,927
	N	68	68	68	62	68	62	68
IGA-D14	r	0,479**	1,000	0,790**	-0,014	0,439**	0,223	0,093
	p	<0,001	.	<0,001	0,916	<0,001	0,082	0,450
	N	68	68	68	62	68	62	68
EASI-D14	r	0,509**	0,790**	1,000	0,174	0,511**	0,163	0,036
	p	<0,001	<0,001	.	0,176	<0,001	0,204	0,769
	N	68	68	68	62	68	62	68
TEWL_непораж-D14	r	0,027	-0,014	0,174	1,000	0,210	0,309*	0,309*
	p	0,832	0,916	0,176	.	0,102	0,015	0,015
	N	62	62	62	62	62	62	62
TEWL_пораж-D14	r	0,495**	0,439**	0,511**	0,210	1,000	0,040	-0,079
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,102	.	0,756	0,521
	N	68	68	68	62	68	62	68
SCH-непораж-D14	r	0,165	0,223	0,163	0,309*	0,040	1,000	0,774**
	p	0,201	0,082	0,204	0,015	0,756	.	<0,001
	N	62	62	62	62	62	62	62
SCH-пораж-D14	r	0,011	0,093	0,036	0,309*	-0,079	0,774**	1,000
	p	0,927	0,450	0,769	0,015	0,521	<0,001	.
	N	68	68	68	62	68	62	68

Корреляционный анализ взаимосвязи различных изучаемых показателей друг с другом в конце наблюдения (D28)

		VAS-D28	IGA-D28	EASI-D28	TEWL непораж-D28	TEWL_пораж-D28	SCH-непораж-D28	SCH-пораж-D28
VAS-D28	r	1,000	0,462**	0,496**	0,079	0,369**	-0,146	-0,230
	p	.	<0,001	<0,001	0,520	0,002	0,235	0,059
	N	68	68	68	68	68	68	68
IGA-D28	r	0,462**	1,000	0,857**	0,207	0,532**	-0,102	-0,319**
	p	<0,001	.	<0,001	0,090	<0,001	0,406	0,008
	N	68	68	68	68	68	68	68
EASI-D28	r	0,496**	0,857**	1,000	0,322**	0,522**	-0,084	-0,234
	p	<0,001	<0,001	.	0,007	<0,001	0,496	0,055
	N	68	68	68	68	68	68	68
TEWL_непораж-D28	r	0,079	0,207	0,322**	1,000	0,361**	0,164	0,238
	p	0,520	0,090	0,007	.	0,002	0,181	0,050
	N	68	68	68	68	68	68	68
TEWL_пораж-D28	r	0,369**	0,532**	0,522**	0,361**	1,000	-0,107	-0,180
	p	0,002	<0,001	<0,001	0,002	.	0,386	0,142
	N	68	68	68	68	68	68	68
SCH-непораж-D28	r	-0,146	-0,102	-0,084	0,164	-0,107	1,000	0,532**
	p	0,235	0,406	0,496	0,181	0,386	.	<0,001
	N	68	68	68	68	68	68	68
SCH-пораж-D28	r	-0,230	-0,319**	-0,234	0,238	-0,180	0,532**	1,000
	p	0,059	0,008	0,055	0,050	0,142	<0,001	.
	N	68	68	68	68	68	68	68

Бланк результатов кожного тестирования

Пациент _____ Дата рождения _____

№ п/п	Экстракт	Диаметр кольца (мм)	№ п/п	Экстракт	Диаметр кольца (мм)
1	Отрицательный контроль		9	Мясо (баранина, говядина, свинина)	
2	Коровье молоко		10	Клещи домашней пыли (смесь)	
3	Куриное яйцо		11	Шерсть животных (собака, кошка)	
4	Пшеница		12	Плесневые грибы (смесь)	
5	Соя		13	Деревья (смесь)	
6	Рожь		14	Травы (смесь)	
7	Кукуруза		15	Сорные травы (смесь)	
8	Рыба (лосось)		16	Гистамин	

Исследование проводил _____ Дата _____ Подпись _____