

На правах рукописи

Мигачёва Наталья Бегиевна

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

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России и ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Жестков Александр Викторович**

Официальные оппоненты:

Феденко Елена Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России, отделение аллергологии и иммунопатологии кожи, заведующая отделением

Ревякина Вера Афанасьевна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», отделение аллергологии, заведующая отделением

Белан Элеонора Борисовна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра иммунологии и аллергологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Защита состоится «___» _____ 2020 г. в ___ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.040.08 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8. строение 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Калюжин Олег Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Атопический дерматит (АтД) - хроническое воспалительное заболевание кожи с ранним дебютом и рецидивирующим течением – является не только наиболее частым из хронических заболеваний кожи вообще, но и одним из самых ранних проявлений атопии у детей, в связи с чем представляет собой серьезную медико-социальную проблему во всем мире [Halbert A.R., 1995; Leung D.Y.M., 2003; Ильина Н.И., 2004; Deckers I.A., 2012; Wollenberg A., 2016; Балаболкин И.И., 2018].

В течение многих десятилетий АтД остается объектом пристального внимания со стороны как научной, так и практической части медицинского сообщества, что обусловлено различными причинами. С одной стороны, это высокая распространенность заболевания. Результаты международных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что показатели распространенности АтД в большинстве стран мира варьируют от 1-12% у взрослых до 10-24% в детской популяции [DaVeiga SP., 2012; Mathiesen S.M., Thomsen S.F., 2019]. При этом данные об эпидемиологии АтД значительно отличаются в различных странах и регионах, что может представлять ценность с точки зрения определения факторов риска развития заболевания и разработки методов его профилактики [Deckers I.A., 2012].

Дебютируя, как правило, в детском возрасте, АтД является и одним из самых ранних проявлений атопии у детей, почти в половине случаев выступающим в качестве первой ступени атопического марша с последующей реализацией клинических проявлений респираторной аллергии [Караулов А.В., 2003; Dharmage S.C., 2014; Somanunt S., 2016]. 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 [Кондюрина Е.Г., 2004; Кубанова А.А., 2010; Flohr C, 2014; Nomura T, 2016; Shreberk-Hassidim R, 2017].

С другой стороны, характерными особенностями АтД являются хроническое рецидивирующее течение, многообразие и тяжесть клинических проявлений, что создает объективные трудности как в своевременной диагностике, так и в лечении пациентов, а также в достижении стабильного контроля над симптомами заболевания [Ревякина В.А., 2008; Феденко Е.С., 2012; Flohr С., 2014; Пампура А.Н.; 2016]. При этом хорошо известно, что АтД оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни пациентов и членов их семей [Blome С. et al., 2016; Drucker АМ., 2017], а также является причиной значительного экономического бремени не только на семейном, но и на государственном уровне в большинстве стран мира [Sibbald С, 2017; Silverberg JI., 2017]. Таким образом, очевидно, что АтД представляет серьезную медико-социальную проблему [Flohr С, Mann J., 2014, Platts-Mills T., 2015] и заставляет специалистов фокусировать внимание на изучении современных клинико-эпидемиологических тенденций АтД, а также на создании более эффективных и экономически выгодных стратегий его лечения и профилактики.

В то же время, несмотря на значительный научный и практический интерес, оценить реальную распространенность АтД во многих регионах Российской Федерации, в частности в Самарской области, в настоящее время оказывается затруднительным в связи с недостатком проводимых эпидемиологических исследований. Особенно плохо изучена его распространенность у детей младенческого и раннего возраста, поскольку данная возрастная группа не выделена в федеральных формах статистической отчетности и не была предусмотрена в масштабных международных эпидемиологических исследованиях (ISAAC). Однако очевидно, что организация высококачественной помощи пациентам, страдающим АтД, а также эффективная профилактика заболевания невозможны без знания его истинной распространенности и понимания региональных особенностей.

В течение последнего десятилетия произошел серьезный пересмотр концепции формирования АтД, связанный с переключением фокуса внимания от исключительной роли системных нарушений иммунного ответа к значению локальных

иммунных и барьерных дисфункций [Сргеев Ю.В., Караулов А.В., 2001; Grey K., 2015; Мингалиев Р.А., Кудрявцева А.В., 2017; Sidbury R., 2017]. Это привело к эволюционной трансформации взглядов на лечение и профилактику АтД, переоценке значения различных методов лечения в программах ведения пациентов с АтД, которые уже нашли отражение во многих международных и национальных согласительных документах и клинических рекомендациях профессиональных сообществ различных стран мира. Тем не менее, остаются еще нерешенные вопросы, касающиеся возможности использования средств базового ухода за кожей в качестве монотерапии у пациентов с легкими формами заболевания, длительности их применения, а также критериев для начала и/или прекращения лекарственной терапии.

Наконец, множество противоречий сохраняется в интерпретации результатов исследований, посвященных изучению вопросов профилактики АтД с использованием различных способов - диетических вмешательств, модификации кишечной микробиоты и раннего использования специальных средств ухода за кожей [Flohr C, Mann J., 2014; Gómez-de la Fuente E., 2015; Van Bever HP., 2016, Greer FR, 2019]. В связи с этим актуальным и перспективным представляется организация и проведение исследования по изучению комбинированного подхода к таким профилактическим вмешательствам, а также разработка и внедрение в клиническую практику конкретных рекомендаций по профилактике АтД, что может стать основой долговременной стратегии для снижения растущего бремени аллергических заболеваний в современной популяции.

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 atopическим 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 atopического дерматита по степени тяжести, а также спектр сенсибилизации у детей раннего возраста с atopическим дерматитом.

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

4. Выявить наиболее значимые тенденции эпидемиологии atopического 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 atopического дерматита. Определить наиболее значимые факторы риска развития atopического дерматита у детей с отягощенным наследственным анамнезом, а также факторы риска тяжелого течения заболевания.

6. Оценить эффективность использования эмоленов и средств увлажнения кожи, содержащих противовоспалительные компоненты, в качестве монотерапии у пациентов с легким и среднетяжелым течением atopического дерматита, разработать дифференцированный подход к базисной терапии заболевания.

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

Научная новизна

Впервые в Самарской области изучена реальная 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 обнаружением 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 течением атопического дерматита в качестве монотерапии. Разработаны объективные критерии для прогнозирования удовлетворительного результата предложенной стратегии, что может являться одной из составляющих персонализированного подхода к базисной терапии этого 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.

Практическая значимость

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 эмоленов), 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 эмоленов с дополнительными противовоспалительными свойствами дает возможность персонифицировать 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.

Достоверность научных положений и выводов

Степень достоверности полученных результатов определяется представительностью и релевантностью данных, большим объемом клинико-лабораторного материала, корректностью сбора информации, а также использованием методик, адекватных поставленным задачам, и применением современных методов статистического анализа. Для обработки результатов исследований использован комплекс методов математического анализа данных: корреляционный, факторный, регрессионный и кластерный анализы. Для сопоставления показателей, имеющих различные единицы измерения, предварительно все данные были подвергнуты процедуре нормализации. Сформулированные в диссертации выводы аргументиро-

ваны, логически вытекают из результатов комплексного анализа собранных данных и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на XVI Конгрессе педиатров России (Москва, 2012), XXII Всемирном аллергологическом Конгрессе (Канкун, 2012), Республиканской научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики и лечения аллергических и иммунопатологических заболеваний у детей» (Казань, 2014), III Всероссийском Съезде Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (Москва, 2014), XVIII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2015), ежегодном Конгрессе Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии (Барселона, 2015), ежегодном Конгрессе Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии (Вена, 2016), VI Конгрессе Ассоциации Детских Аллергологов и Иммунологов России (Москва, 2017), 4-й Международной Конференции по питанию и росту (Амстердам, 2017), IV Всероссийском съезде Ассоциации Детских Аллергологов и Иммунологов России (Москва, 2018), 20-м Юбилейном Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро 2018» (Санкт-Петербург, 2018), ежегодном Конгрессе Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии (Мюнхен, 2018), международном семинаре «Аллергические болезни у детей» (Баку, 2019), межрегиональном научном форуме Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов «Клиническая иммунология и аллергология - междисциплинарные проблемы» (Казань, 2019).

Апробация результатов исследования состоялась в ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России 01.07.2019 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Личный вклад автора

Все этапы исследовательской работы по набору пациентов в исследование, сбору, обработке и анализу результатов их клинического, инструментального и лабораторного обследования проведены автором лично. Автор самостоятельно разработала способ профилактики атопического дерматита, апробированный в данной работе. Автором лично проведена статистическая обработка полученных результатов, сделаны научные выводы и изложены практические рекомендации. Во всех выполненных в соавторстве работах автору принадлежат: постановка задачи, концепция использования различных методов анализа, интерпретация полученных результатов.

Внедрение результатов работы 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 учебно-методической работе со студентами, ординаторами и врачами-курсантами кафедр общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, госпитальной педиатрии, педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Публикации

Основные результаты диссертационного исследования отражены в 45 работах, в том числе 17 статей опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России (из них оригинальных – 13); 4 – в журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus. По теме диссертации опубликована 1 монография, 2 методических пособия. Кроме того, получено 2 патента РФ на изобретение, 2

патента РФ на полезную модель, 1 свидетельство о государственной регистрации компьютерной программы.

Объем и структура диссертации

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.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в период с 2013 по 2019 гг. в Самарском государственном медицинском университете на базе Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (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 исследований проведена на кафедре клинической аллергологии и иммунологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Дизайн исследования был разработан в соответствии со сформулированной целью и нашел выражение в 3 последовательных этапах (рис. 1).

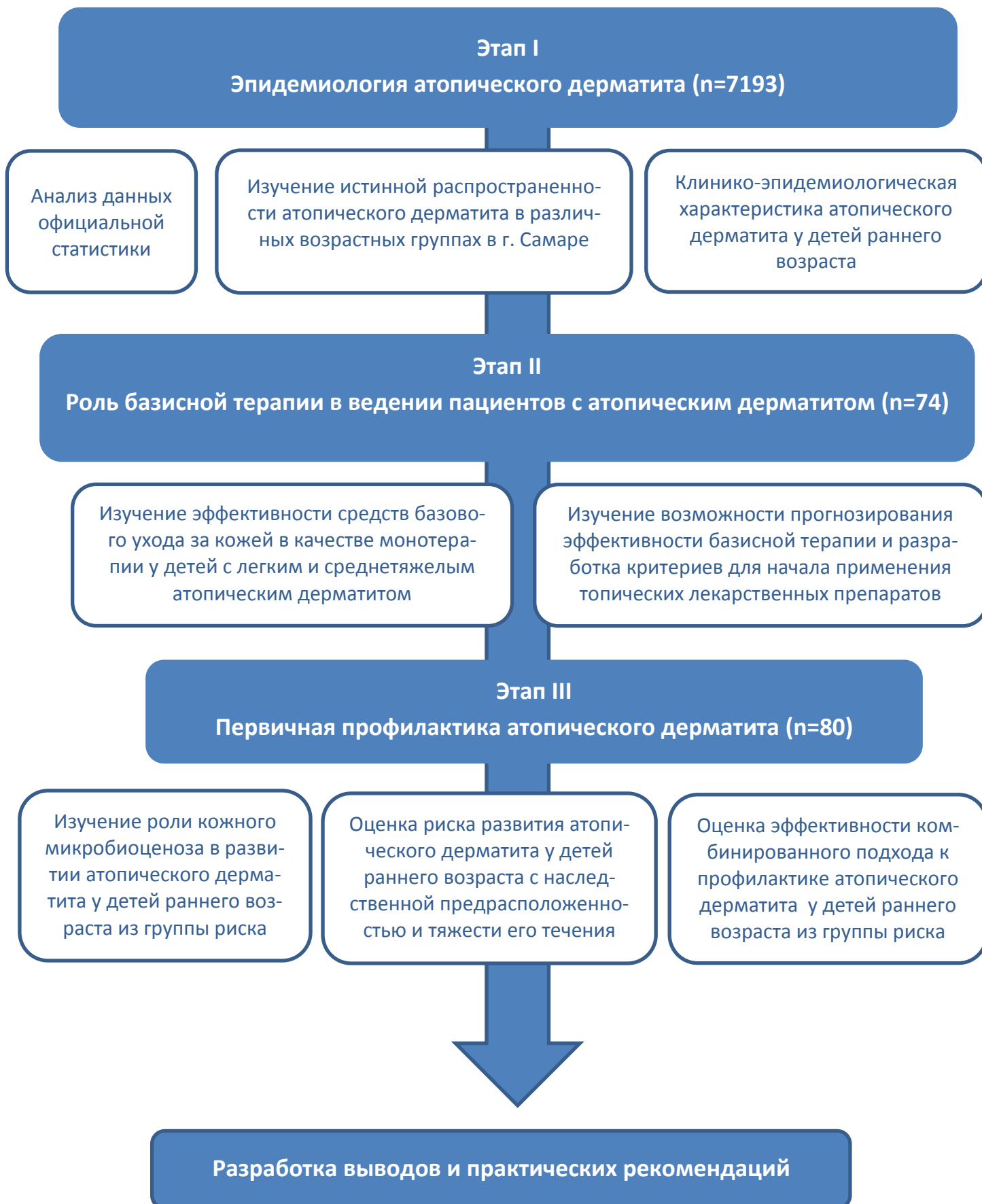


Рисунок 1. Дизайн исследования.

После изучения и анализа современных источников литературы 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 первичной профилактики АтД ($n=80$).

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 реальной распространенности АтД у жителей г. Самары в различных возрастных группах. С этой целью проведено одномоментное обсервационное эпидемиологическое исследование, включившее более 7000 респондентов различных возрастных групп: 0-3 года, 7-8 лет, 13-14 лет, 19–60 лет. Расчет необходимого объема выборки выполнялся в прикладном пакете программ «Epi-Info™» в соответствии с общепринятыми методиками медицинской статистики. Распространенность АтД у взрослых ($n=2396$) изучалась при проведении профилактических медицинских осмотров, в ходе которых выявлялись клинические признаки АтД, осуществлялась верификация диагноза, определялась степень тяжести АтД и собиралась дополнительная информация. 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).

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 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 на основании скринингового анкетирования родителей 2812 детей, проживающих в различных районах г. Самары. Анкетирование проводилось в детских поликлиниках во время плановых визитов к педиатру с использованием стандартизированных опросников ISAAC, дополненных и модифицированных с учетом особенностей клинической картины АтД у детей раннего возраста. Все дети, в анкетах которых имелись указания на наличие характерных для АтД клинических проявлений, были обследованы аллергологом-иммунологом и дерматологом для верификации диагноза на основании федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению АтД (2016 г.), определения степени тяжести заболевания и выявления клинических симптомов пищевой и респираторной аллергии.

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 клинических проявлений АтД 116 детям в возрасте от 14 до 47 месяцев с различной степенью тяжести АтД было проведено лабораторное аллергологическое обследование (определение общего и специфиче-

ских 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 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).

Помимо общеклинического обследования, 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 чего со всеми участниками была проведена беседа по питанию, соблюдению комплаенса и даны рекомендации по уходу за кожей – использование эмоленга (крем для ежедневного ухода) 2 раза в день (продукт был выдан в необходимом количестве). При этом 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, 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 че-

рез 30 минут после крема для ежедневного ухода. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 1 месяца после начала использования крема с успокаивающим действием с визитами через 7 (D7), 14 (D14) и 28 дней (D28 – заключительный визит), в ходе которых оценивались общеклинические симптомы, соблюдение участниками условий протокола проводимого исследования, количество использованных продуктов ухода за кожей, а также индексы IGA, EASI, VAS, показатели ТЭПВ и влажности рогового слоя.

В ходе **III этапа исследования** для изучения эффективности комбинированного подхода к первичной профилактике АтД у детей раннего возраста из группы риска было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование, в которое были включены 80 здоровых новорожденных (41 девочка и 39 мальчиков) с отягощенным семейным анамнезом по наличию аллергических заболеваний. После рандомизации 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 на основе термальной воды 2 раза в день в течение 6 месяцев жизни, а также синбиотик, содержащий комплекс лиофилизированных молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG и фруктоолигосахаридов, в период с 3 до 6 месяцев ежедневно. Наблюдение за детьми продолжалось до 12 месяцев и включало клиническое обследование в возрасте 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 вы-

раженность мукозального воспаления в кишечнике, 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 (подсчет индекса SCORAD) и проведением аллергологического обследования в виде кожного тестирования.

Методы исследования:

А. Общеклинический, включавший сбор анамнеза, физикальное обследование участников исследования, верификацию диагноза АтД на основании критериев J. Hanifin и G. Rajka, модифицированных и отраженных в международных и российских согласительных документах, а также определение степени тяжести АтД, в том числе с использованием объективных цифровых шкал SCORAD, EASI и IGA, а также субъективной оценки интенсивности кожного зуда на основании шкалы VAS.

Б. Аллергологический (сбор аллергологического анамнеза, проведение кожного аллергологического тестирования – прик-тестов с использованием стандартных отечественных наборов бытовых, эпидермальных, пыльцевых и пищевых аллергенов производства объединения «Биомед» им. И.И. Мечникова, определение аллерген-специфических IgE в сыворотке крови хемилюминесцентным методом (MAST CLA аллергенспецифическое исследование) с использованием реагентов и оборудования (CLA-1 люминометр) фирмы MEDLAND SYSTEMS (Нидерланды) и методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов TOP-скрин и IMMUNODOT («CMG Laboratories», Швейцария) и ImmunoCAP («Pharmacia Diagnostics AB», Швеция).

В. Иммунологический (определение общего IgE методом иммуноферментного анализа (набор реагентов фирмы «ДИАплюс», Россия), иммуноферментный

анализ для определения уровня фекального кальпротектина с использованием коммерческих тест-систем).

Г. Микробиологический (микробиологическое исследование кожи детей из группы риска по развитию АтД с разработкой нового способа сбора материала с поверхности кожи для микробиологического исследования у детей первого года жизни и устройства для его осуществления (патент РФ на изобретение № 2638970 от 27.09.2016 г.) и последующей идентификацией выделенных культур с использованием коммерческих тест-систем и метода MALDI-TOF спектрометрии).

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

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ и анализ результатов исследования проведены на персональном компьютере с использованием с использованием офисной программы MS Excel 2010 в операционной системе Windows 7 и специализированного программного обеспечения: SPSS 21 (лицензия № 20130626-3). Для количественных показателей были рассчитаны минимальные и максимальные значения, среднее значение, ошибка среднего, стандартное отклонение, медиана, 25-й и 75-й перцентили.

Анализ групп пациентов в динамике наблюдения 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. Во всех случаях критическое значение уровня значимости (p) принимали равным 0,05. Для установления прямых связей между изучаемыми признаками по их абсолютным значениям применяли линейный корреляционный анализ и множественный регрессионный анализ. Для оценки значимости различий между выборками применяли критерий Фридмана. Для прогнозирования раз-

вития АтД и исходов предлагаемых вмешательств использовали одномерную и многомерную логистическую регрессию с пошаговым включением предикторов 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. 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.

Результаты и обсуждение

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 (рис. 2). 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 распространенности АД 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%.

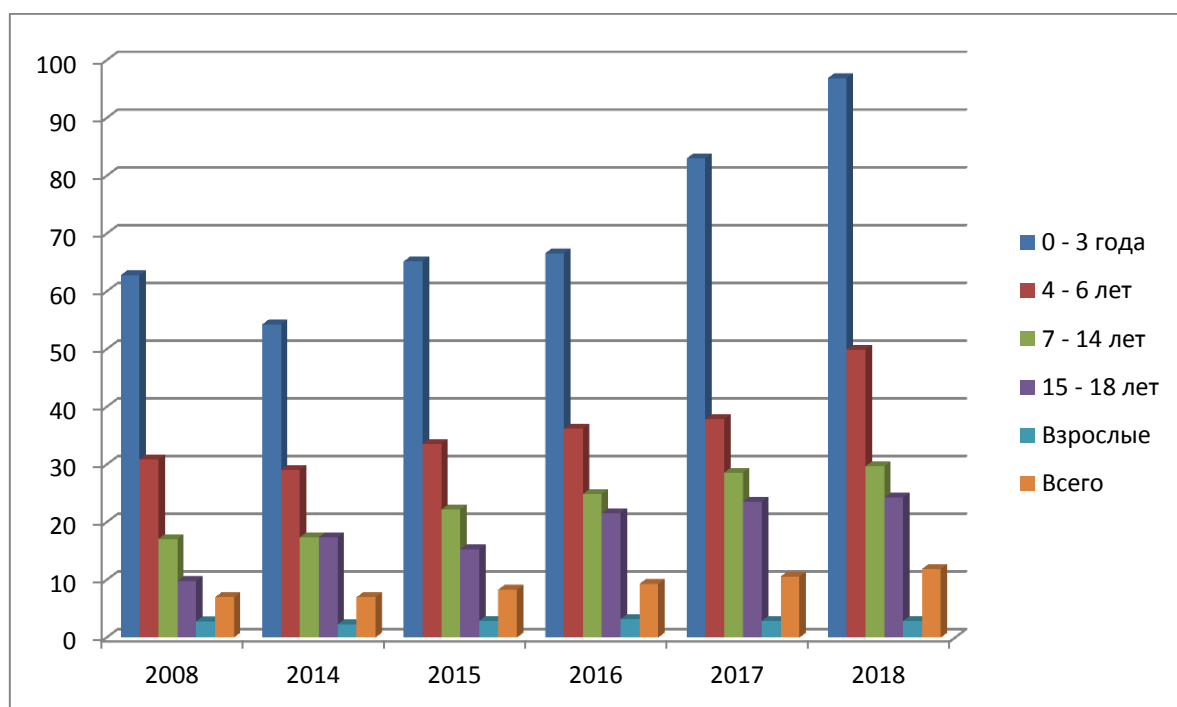


Рисунок 2. Количество обращений за медицинской помощью на 1000 населения на территории г. Самара с диагнозом «Атопический дерматит» за период с 2008 по 2018 гг.

Таким образом, в соответствии с данными официальной статистики наиболее высокая распространенность АД 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 распространенность АД 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 обра-

ботки 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).

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. 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 им-

мунологии, 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 клинико-лабораторную характеристику пациентов раннего возраста с АтД (рис. 3), 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.

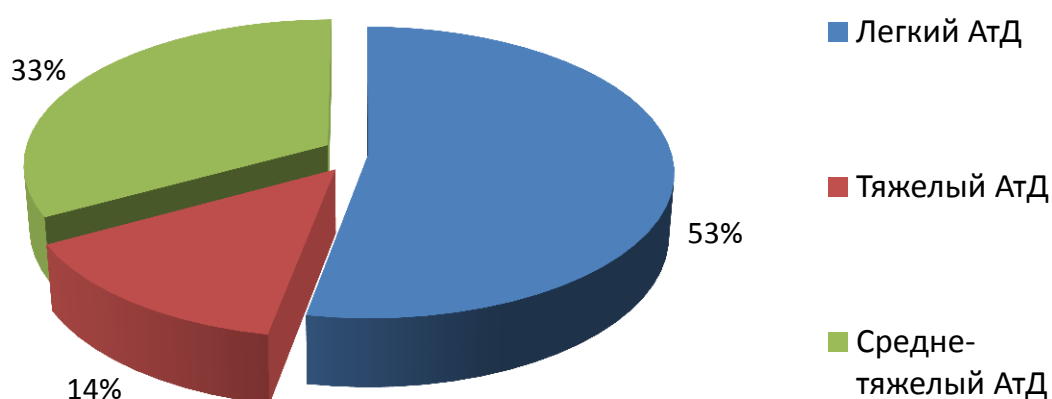


Рисунок 3. Структура атопического дерматита у детей раннего возраста по степени тяжести заболевания.

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-лабораторной 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 (табл. 1).

Кроме того, обращает на себя внимание и изменение характера сенсibilизации этих пациентов: снизилась частота выявления сенсibilизации к белкам куриного яйца, мяса, рыбы при сохранении высокой частоты сенсibilизации к белкам коровьего молока, увеличилась частота сенсibilизации к арахису и аэроаллергенам. Важно отметить, что увеличение частоты сенсibilизации 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.

Таблица 1.

Динамика клинико-лабораторной характеристики детей раннего возраста с атопическим дерматитом в г. Самаре в период с 2004 по 2015 гг.

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

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 сенсibilизации 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 сенсibilизации 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.

Одной из важных задач 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, изучение состава 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 эмоленов, 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 транзиторной 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 каждом 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, у детей, не имевших *S. aureus* на коже в возрасте 1 месяца, на 15,6% снизился показатель ТЭПВ к 6 месяцам, чего не произошло у детей, имевших стафилококки на коже в начале наблюдения, что и определило высокую статистическую значимость различий между группами ($p < 0,001$).

При рассмотрении группирующего фактора (наличие стафилококков 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) эмолента.

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 стафилококков.

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 высокосignимыми 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: $p = \exp(-12,46 + 0,36 \cdot \text{ТЭПВ} + b_2 + b_3) / (1 + \exp(-12,46 + 0,36 \cdot \text{ТЭПВ} + b_2 + b_3))$, 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. 2) 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.

Таблица 2.

**Вероятность развития атопического дерматита
у ребенка из группы риска в зависимости от значения ТЭПВ
и наличия в составе кожной микробиоты *S. aureus***

ТЭПВ	<i>S. aureus</i> отсутствует	<i>S. aureus</i> в ассоциации	<i>S. aureus</i> в монокультуре
0	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,01	0,02
15	0,00	0,05	0,11
20	0,01	0,24	0,42
25	0,03	0,65	0,81
30	0,16	0,92	0,96
35	0,53	0,99	0,99
40	0,87	1,00	1,00
45	0,98	1,00	1,00
50	1,00	1,00	1,00

При оценке результатов проведенного исследования по изучению эффективности предложенного нами способа профилактики АД оказалось, что к концу периода наблюдения (в возрасте 12 месяцев) частота формирования АД 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 (рис. 4).

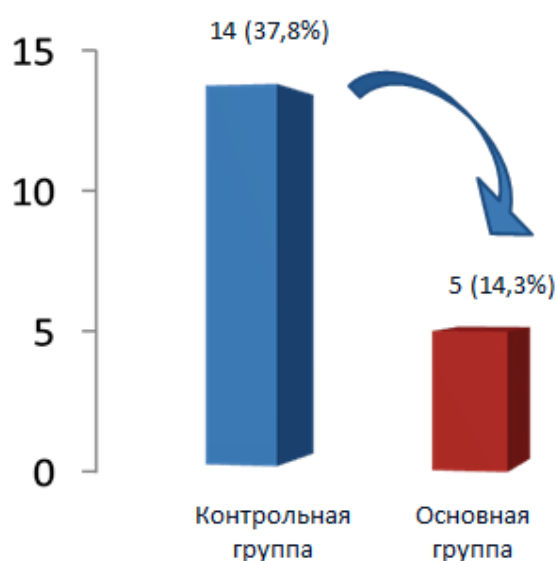


Рисунок 4. Частота формирования атопического дерматита у детей основной и контрольной групп в возрасте 12 месяцев.

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 (рис. 5).

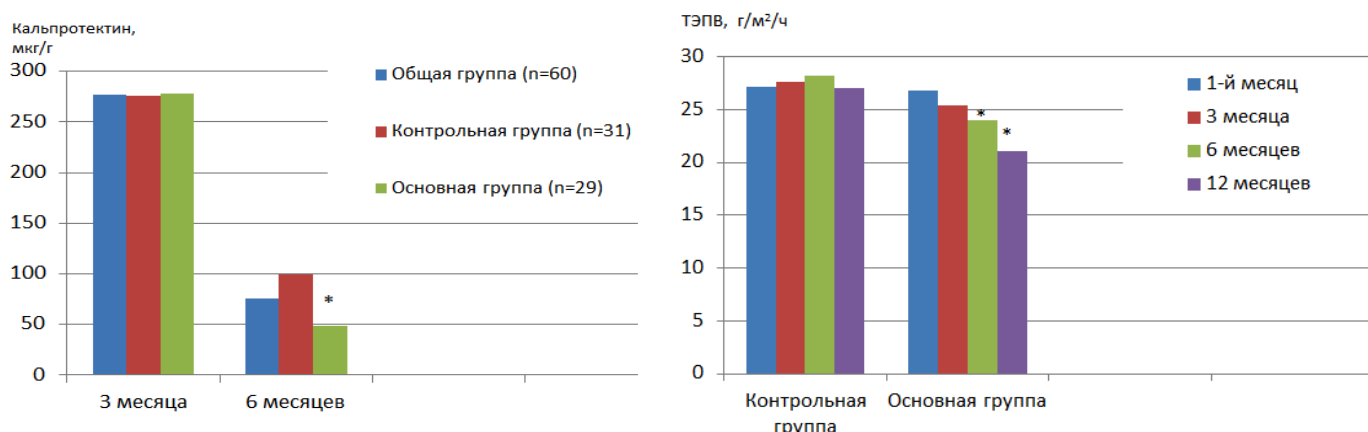


Рисунок 5. Динамика уровня фекального кальпротектина и показателя трансэпидермальной потери влаги у пациентов основной и контрольной групп в ходе исследования

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 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.**

Поскольку дисфункция кожного барьера в настоящее время рассматривается в качестве ключевого механизма патогенеза АтД, важнейшим направлением его лечения является обязательное систематическое использование пациентами специальных средств ухода за кожей (эмоленов), что определяется всеми современными согласительными документами как базисная терапия АтД. Главной целью такого ухода является увлажнение кожи и восстановление основных функций эпидермального барьера (снижение трансэпидермальной потери влаги и чрескожной пенетрации аллергенов и инфекционных агентов). Более того, в состав некоторых средств ухода могут входить дополнительные компоненты, обладающие противовоспалительными, регенерирующими, антиоксидантными и другими свойствами, в связи с чем в клинической практике возникает вопрос о возможности использования средств ухода за кожей у пациентов с нетяжелым течением заболевания в качестве монотерапии. 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 влаж-

ности 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 – рис. 6), 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% (рис. 7).

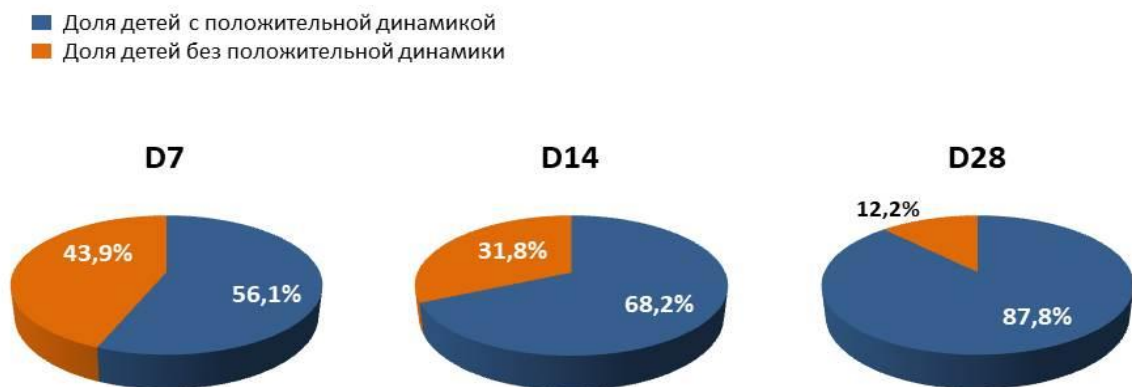


Рисунок 6. Динамика доли детей с положительным результатом лечения в ходе исследования (7, 14, 28-й дни наблюдения), %.

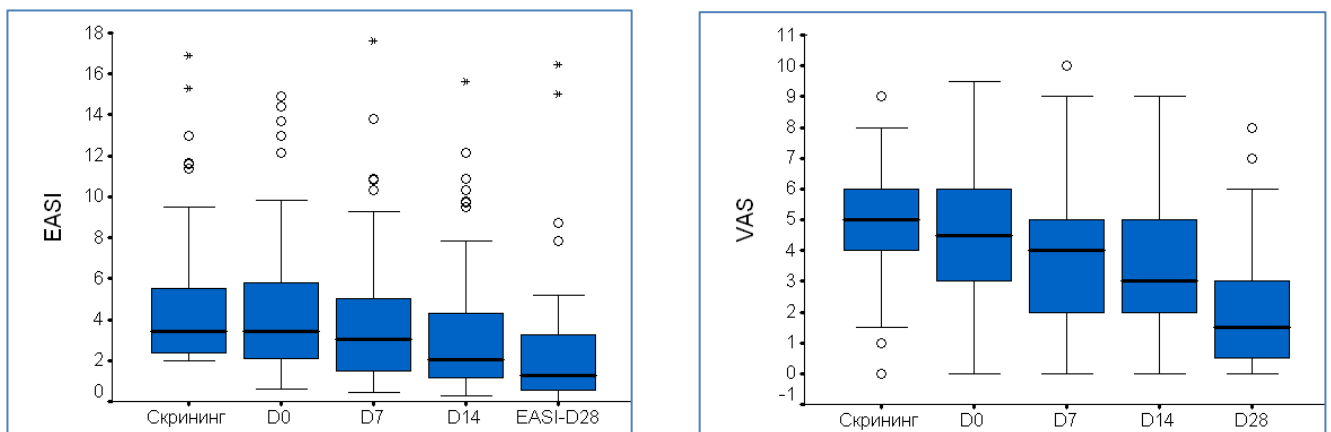


Рисунок 7. Динамика индексов EASI и VAS (средние значения) у участников исследования в течение периода наблюдения (от скрининга Dскр до заключительного визита D28).

В целом, в ходе проведенного исследования была подтверждена не только клиническая эффективность изучаемого средства ухода в качестве монотерапии у детей с легким течением АтД, но и его безопасность и хорошая переносимость.

Для оценки прогноза результатов использования специальных средств ухода за кожей с дополнительным противовоспалительным действием 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 эмоленды, 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%, 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 монотерапии у пациентов с легким течением АтД, а также в качестве промежуточного этапа, который может проводиться при появлении у пациента первых признаков ухудшения состояния кожных покровов (при значении EASI менее 4 баллов) и для поддерживающей терапии после купирования обострения.

Представленная работа 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.

Таким образом, проведенное исследование позволило нам с эволюционных позиций оценить эпидемиологию АтД, оптимизировать подходы к базисной терапии этого заболевания и предложить эффективный метод его 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 младенческого и 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 сен-

сенсибилизацией к куриному яйцу, мясу, рыбе; увеличивается частота выявления сенсибилизации 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 эмоленов 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 эмоленов 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 эмоленов 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 объёма 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 сред-

нетяжелым 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 АтД и других аллергических заболеваний у детей.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Migacheva N.B., Zhestkov A.V.** Exposure to pets and risk of asthma in atopic dermatitis children // Journal of the World Allergy Organization. – 2005. – № S1. – P. 487.
2. **Мигачева Н.Б.,** Каганова Т.И., Жестков А.В. Факторы риска развития респираторной аллергии у детей с атопическим дерматитом // Сборник материалов XII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», Москва. – 2008. – С. 218.
3. **Migacheva N.B., Kaganova T.I., Zhestkov A.V.** Topical treatment of atopic dermatitis in infants // Allergy. – 2008. – V. 63 - № S88. – P. 328.
4. **Мигачева Н.Б.,** Каганова Т.И. Влияние спектра сенсibilизации у детей раннего возраста с атопическим дерматитом на тяжесть течения заболевания // Сборник трудов «Актуальные вопросы последипломного образования и здравоохранения», посв. 25-летию института последипломного образования СамГМУ Самара. – 2008. – С. 244–246.
5. **Мигачева Н.Б.,** Каганова Т.И., Жестков А.В. Наружная терапия атопического дерматита у детей раннего возраста // Сборник материалов XVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва. - 2009. – С. 261.
6. **Migacheva N.B., Kaganova T.I.** Sensitization to aeroallergens and risk of respiratory allergy in atopic dermatitis children // Journal of the World Allergy Organization. – 2012. – V. 5. - № S2. – P. 340.
7. **Мигачева Н.Б.,** Каганова Т.И. Современные возможности профилактики пищевой аллергии // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т.11. - № 2. – С. 29–35.
8. **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.

9. **Мигачева Н.Б.**, Жестков А.В., Зонтова Е.А. Роль нарушения эпидермального барьера у детей с атопическим дерматитом в развитии аллергической сенсибилизации // Материалы III Всероссийского Съезда Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, Москва. – 2014. – С. 31-32.
10. **Мигачева Н.Б.**, Каганова Т.И., Сушкова Т.В., Шевырев Д.В. Отягощенный наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям у детей раннего возраста Самарской области и характер их вскармливания на первом году жизни // Материалы научно-практических конференций Форума, посвященного 50-летию дополнительного профессионального медицинского образования на Северном Кавказе, Ставрополь. – 2015. – С. 50-53.
11. **Мигачева Н.Б.**, Каганова Т.И., Шевырев Д.В., Сафонова Е.Г. Тяжелое течение атопического дерматита у детей раннего возраста как предиктор формирования сенсибилизации к аэроаллергенам и реализации атопического марша // Сборник материалов XVIII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва. – 2015. – С. 145.
12. **Migacheva N.B.**, Kaganova T.I. Relation between severity of atopic dermatitis in young children and sensitization to aeroallergens // Allergy. – 2015. – V. 70. - № S101. – P. 295-296.
13. **Мигачева Н.Б.**, Каганова Т.И., Шевырев Д.В. Характер вскармливания детей Самарской области, имеющих отягощенный наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям, на первом году жизни // Материалы V Всероссийского Конгресса по детской аллергологии и иммунологии, Москва. – 2015. С. 27-28.
14. **Мигачева Н.Б.** Взаимосвязь отягощенного наследственного анамнеза по аллергическим заболеваниям у детей раннего возраста с характером их вскармливания на первом году жизни // **Аспирантский вестник Поволжья.** – 2015. - № 5-6. – С. 75–79.
15. **Мигачева Н.Б.**, Жестков А.В., Каганова Т.И., Елисютина О.Г., Бибарсова Г.И., Штырбул О.В. Нарушение эпидермального барьера у детей с атопическим дерматитом и его роль в развитии аллергической сенсибилизации и

- респираторной аллергии // Российский аллергологический журнал. – 2015. - № 5. – С. 39-48.
16. **Мигачева Н.Б.**, Печкуров Д.В., Зайнуллина О.Н. Иммунологические эффекты пробиотиков в профилактике аллергических заболеваний у детей // Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т.14. - № 6. – С. 25–32.
 17. **Мигачева Н.Б.**, Каганова Т.И., Чаплыгина С.И. Изменение характера сенсибилизации детей раннего возраста с атопическим дерматитом за период с 2004 по 2014 годы // **Международный научно-исследовательский журнал**. Research Journal of International Studies. Екатеринбург: МНИЖ. – 2016. – Т. 4. - № 46. – С. 109-112.
 18. **Мигачева Н.Б.**, Жестков А.В., Лямин А.В. Влияние средств ухода за кожей на основе термальной воды на состав микрофлоры кожи детей раннего возраста // **Международный научно-исследовательский журнал**. Research Journal of International Studies. Екатеринбург: МНИЖ. – 2016. – Т. 9. - № 51. – С. 62-64.
 19. **Migacheva N.B.**, Kaganova T.I. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to severity of atopic dermatitis in infants // Allergy. – 2016. – V. 71. - № S102. – P. 571-572.
 20. **Мигачева Н.Б.**, Каганова Т.И. Первичная профилактика атопического дерматита: станет ли миф реальностью? // Аллергология и Иммунология в педиатрии. – 2016. – Т. 4. - № 47. - 8-20.
 21. **Мигачева Н.Б.**, Печкуров Д.В., Каганова Т.И., Сушкова Т.В. Влияние приема синбиотического комплекса, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* GG и фруктоолигосахариды, на динамику уровня фекального кальпротектина у детей первого года жизни // **Альманах клинической медицины**. – 2017. – Т. 45. - № 1. – С. 33-39.
 22. **Мигачева Н.Б.** Уровень фекального кальпротектина у детей раннего возраста с отягощенным аллергологическим анамнезом // Сборник трудов XIII международной научно-практической конференции «21 век: фундаментальная наука и технологии». – 2017. – С. 35-37.

23. **Мигачева Н.Б.**, Печкуров Д.В., Жестков А.В., Сафонова Е.Г. Пищевая непереносимость и пищевая сенсibilизация у детей с атопическим дерматитом // Сборник трудов 2 Всероссийской научно-практической конференции «Пищевая непереносимость. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики. – 2017. – С. 206.
24. **Мигачева Н.Б.** Роль современных средств ухода за кожей в лечении и профилактике атопического дерматита // РМЖ (Русский медицинский журнал). – 2017. – № 5. – С. 373-380.
25. **Мигачева Н.Б.**, Жестков А.В. Распространенность атопического дерматита у детей раннего возраста в г. Самара // **Российский аллергологический журнал.** – 2017. - № 1. – С. 98-101.
26. **Мигачева Н.Б.**, Орлов Е.В., Чаплыгина С.И., Хлопова Э.А., Тямбина О.А., Насырова Л.Н., Осипова Е.А. Инновационные средства ухода за кожей детей с атопическим дерматитом // **РМЖ (Русский медицинский журнал).** – 2017. – Т. 25. - № 19. – С. 1391-1395.
27. **Мигачева Н.Б.**, Жестков А.В., Каганова Т.И. Эффективность комбинированного подхода к профилактике атопического дерматита у детей из группы риска // **Аллергология и иммунология в педиатрии.** – 2017. Т. 4. - № 51. – С. 16-24.
28. **Мигачева Н.Б.** Клиническая эффективность средств базового ухода за кожей в качестве монотерапии у детей с легким и средне-тяжелым течением атопического дерматита // **Вопросы практической педиатрии.** – 2017. – Т. 12. - № 56. – С. 81-88.
29. **Мигачева Н.Б.**, Жестков А.В., Зонтова Е.А., Букина Т.В., Устинова С.А., Батаева С.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика атопического дерматита у детей раннего возраста в г. Самара // **Российский аллергологический журнал.** – 2018. - № 1.- С. 61-64.
30. **Мигачева Н.Б.**, Жестков А.В. Первичная профилактика атопического дерматита // Материалы IV Всероссийского Съезда Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, Москва. – 2018. – С. 34-35.

31. **Migacheva N.B.**, Zhestkov A.V. Combined approach to primary prevention of atopic dermatitis // Allergy. – 2018. – V. 73. - № S105. – P. 331.
32. Горшенин Д.С., **Мигачева Н.Б.**, Коннов П.Е., Арсеньева А.А., Никонова И.В. Распространенность атопического дерматита и хронического актинического дерматита среди взрослого населения города Самары с оценкой качества жизни больных // **Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»**. – 2018. – Т. 20. - № 4. – С. 65-69.
33. **Мигачева Н.Б.**, Жестков А.В., Каганова Т.И., Каткова Л.И. Образовательные программы в системе оказания помощи пациентам с атопическим дерматитом: кому это нужно? // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97. - № 5. – С. 151-158.
34. **Мигачева Н.Б.** Роль кожного микробиоценоза в дисфункции эпидермального барьера и развитии атопического дерматита у детей раннего возраста из группы риска // **Российский аллергологический журнал**. – 2019. – Т. 16. - № 1. – С. 59-64.
35. **Мигачева Н.Б.** Роль колонизации кожи *S. aureus* в развитии атопического дерматита у детей раннего возраста из группы риска // Сборник тезисов XXI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва. – 2019. – С. 154.
36. **Мигачева Н.Б.** Эволюция представлений об атопическом дерматите: от патогенеза к лечению и профилактике // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. - № 3. – С. 207-215.
37. **Мигачева Н.Б.** Распространенность атопического дерматита у детей школьного возраста в г. Самаре // **Аллергология и иммунология в педиатрии**. – 2019. – Т. 3. - № 58. – С. 38-44.
38. **Мигачева Н.Б.**, Каганова Т.И., Жестков А.В. Аллергический марш: от атопического дерматита к бронхиальной астме (монография). Самара, 2009. – 143 с.
39. **Мигачева Н.Б.**, Каганова Т.И., Жестков А.В. Современные подходы к лечению аллергических заболеваний у детей (методическое пособие). Самара, 2008. – 63 с.

40. **Мигачева Н.Б.**, Каганова Т.И., Романова Т.А. Уход за кожей детей раннего возраста (методическое пособие). Самара, 2010. – 13 с.
41. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017618753.** Компьютерная программа для оценки степени тяжести и динамики течения атопического дерматита и хронического актинического дерматита / **Мигачева Н.Б.**, Насырова Л.Н., Жестков А.В., Коннов П.Е., Чаплыгин С.С., Сонис А.Г., заявитель и правообладатель Мигачева Н.Б. – 2017614090, заявл. 02.05.2017, зарегистрир. в Реестре программ для ЭВМ 08.08.2017.
42. **Патент на изобретение № 2638970**, Российская Федерация, А61В 10/00. Способ сбора материала с поверхности кожи для микробиологического исследования у детей первого года жизни и устройство для его осуществления / **Мигачева Н.Б.**, Каганова Т.И., Жестков А.В., Лямин А.В., Коннов П.Е., Горшенин Д.С., заявитель и патентообладатель Мигачева Н.Б. - 2016138412, заявл. 27.09.2016, опубл. 19.12.2017, Бюл. №35. – 1 стр.
43. **Патент на полезную модель № 181676**, Российская Федерация, А61J 1/12. Флакон с тампоном и ограничительной рамкой для сбора материала с поверхности кожи для микробиологического исследования / **Мигачева Н.Б.**, Лямин А.В., Тонеев И.Р., Жестков А.В., Коннов П.Е., Горшенин Д.С., заявитель и патентообладатель Мигачева Н.Б. - 2017127554, заявл. 01.08.2017, опубл. 26.07.2018, Бюл. 21. – 2 стр.
44. **Патент на изобретение № 2675254**, Российская Федерация, А61К 9/107. Способ профилактики атопического дерматита у детей раннего возраста / **Мигачева Н.Б.**, Жестков А.В., Лямин А.В., заявитель и патентообладатель Мигачева Н.Б. - 2017140349, заявл. 20.11.2017, опубл. 18.12.2018, Бюл. №35. – 1 стр.
45. **Патент на полезную модель № 186086**, Российская Федерация, А61М 5/00. Устройство для постановки кожных проб с аллергенами / Глухова С.В., **Мигачева Н.Б.**, Бородулина ЕА., заявитель и патентообладатель Глухова С.В. - 2018101523, заявл. 16.01.2018, опубл. 28.12.2018, Бюл. 1. – 1 стр.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АтД – атопический дерматит

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ОР – относительный риск

ТЭПВ – трансэпидермальная потеря влаги

EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology

EASI - Eczema Area and Severity Index (индекс распространенности и тяжести экземы)

ISAAC – International Study of Allergy and Asthma in Children (Международное исследование аллергии и астмы у детей)

SCORAD - Scoring Atopic Dermatitis (оценка атопического дерматита)