

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ»

*На правах рукописи*

Немер Алаа А.М.

**Клинико-эпидемиологические и микробиологические особенности  
IgE-независимого варианта атопического дерматита  
у детей**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Жукова Ольга Валентиновна

Москва – 2024

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ, СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ (обзор литературы).....	13
1.1. Эпидемиология атопического дерматита.....	13
1.2. Механизмы формирования атопического дерматита и причины, поддерживающие хроническое течение заболевания.....	17
1.2.1. Генетические факторы в развитии атопического дерматита .....	20
1.2.2. Иммунорегуляторные механизмы при атопическом дерматите.....	22
1.2.3. Патогенетические факторы развития атопического дерматита и дисфункция эпидермального барьера .....	25
1.2.4. Роль липидов кожи в развитии и течении атопического дерматита .....	29
1.3. Роль микробиома кожи при атопическом дерматите.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	41
2.1. Дизайн исследования .....	41
2.2. Этапы и методы исследования .....	43
2.3. Методы лечения.....	49
2.4. Методы статистической обработки данных.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ .....	51
3.1. Эпидемиологические аспекты атопического дерматита в г. Москве .....	51
3.2. Результаты анкетирования родителей, дети которых страдают атопическим дерматитом.....	53
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО, ЛАБОРАТОРНОГО И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ .....	59
4.1. Характеристика участников исследования. Анализ факторов риска .....	59
4.2. Результаты лабораторных методов исследования .....	67
4.3. Результаты микробиологического исследования .....	69

4.4. Роль эмолентов в профилактике обострений IgE-независимого варианта атопического дерматита.....	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	87
ВЫВОДЫ .....	91
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	96
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	108
ПРИЛОЖЕНИЕ Б .....	110

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Атопический дерматит (АтД) относится к заболеваниям с хроническим характером воспалительного процесса (Frazier W., Bhardwaj N., 2020). АтД делится на два варианта (подтипа): IgE-зависимый и IgE-независимый. Отличием IgE-независимого варианта АтД является то, что для него не характерна сенсibilизация организма аллергенами, не отмечается связи атопического дерматита с другими заболеваниями аллергического генеза, не выявляются в крови высокие титры антител IgE. Уровень общего IgE в крови при IgE-независимом атопическом дерматите остается низким, отмечаются отрицательные кожные тесты на аллергены и не определяются специфические антитела IgE (Rożalski M., Rudnicka L., 2016).

Атопический дерматит является медико-социальной проблемой современности, так как заболевание чаще всего регистрируется среди детей раннего возраста (Мингалиев Р.А., Кудрявцева А.В., 2017; Frazier W., Bhardwaj N., 2020). В последнее время в мире отмечается значительный рост заболеваемости аллергодерматозами, в частности экземой и АтД (Yu B. et al., 2019). Эпидемиологические аспекты IgE-независимого варианта АтД изучены недостаточно. По оценкам разных авторов, 10–45% случаев могут являться IgE-независимым вариантом АтД (M. Rożalski, L. Rudnicka, 2016; Балаболкин И.И. с соавт., 2018). Есть предположения, что женщины чаще мужчин болеют IgE-независимым вариантом АтД (Reefer A.J., Satinover S.M., 2007). Отсутствие гиперсенсibilизации к внешним аллергенам, нарушения функций эпидермального барьера и дисрегуляция иммунного ответа с преобладанием T2-зависимых иммунных реакций являются основными особенностями IgE-независимого варианта АтД (Елисютина О.Г. и соавт., 2011; Bhattacharya T. et al, 2016).

Важную роль в развитии АтД играют нарушения эпидермального барьера кожи. Повреждение его открывает входные пути для проникновения патогенных

возбудителей инфекций, аллергенов, поллютантов (Fleischer D.M. et al., 2017; Прошутинская Д.В. с соавт., 2013). Это приводит к росту риска сенсibilизации кожи, взаимодействие патогенных агентов с местными защитными барьерами кожи запускает каскад воспалительных реакций. Немаловажную роль в активизации и поддержании хронического воспаления играет микрофлора кожи пациентов с АтД. Изучение состава микробиома кожи и причин нарушения микробиома при АтД является актуальной темой исследования по настоящее время (Bjerre R.D., 2021). Анализ научных исследований показал, что у пациентов с IgE-зависимым вариантом АтД имеется нарушение микробиома кожи с преобладанием на коже *Staphylococcus aureus* (Тихомиров Т.А., 2018) и *Staphylococcus epidermidis* (Geoghegan J.A. et al., 2018; Murzina E., Kaliuzhna L., 2019). Единичными работами продемонстрировано, что среди грибов чаще всего на коже пациентов с IgE-независимым вариантом АтД преобладали нитчатые грибы (Bjerre R.D., 2021). В то же время исследований микробиома у пациентов с IgE-независимым вариантом течения в РФ до сих пор не проводилось.

Согласно данным ряда исследований (Afshar M., Gallo R.L., 2013), активность воспалительного процесса при атопическом дерматите коррелирует со степенью повреждения эпидермального барьера, играющего важную роль в защите кожных покровов от воздействия патогенных агентов и агрессивных факторов внешней среды. Известно, что повреждение эпидермального барьера сопровождается изменением его функциональных возможностей. Повышение трансэпидермальной потери влаги приводит к сухости кожных покровов, в результате чего страдает полноценное функционирование эпидермального барьера. Сухость кожных покровов приводит к изменению кислотности кожи, росту на ее поверхности условно-патогенной и патогенной микрофлоры, что усугубляет течение основного заболевания. При патологии эпидермального барьера патогенные агенты могут попадать через кожу в глубже лежащие ткани, инициируя, таким образом, обострения АтД (Нае-Jin L., Seung-Hun L., 2014).

Несмотря на то, что генетические механизмы, ответственные за развитие АтД изучены достаточно хорошо, генетическая предрасположенность не является

единственной причиной, приводящей к развитию АтД. Предполагается, что существуют дополнительные факторы риска, воздействие которых приводит к запуску иммунного воспаления при IgE-независимом варианте АтД.

Следовательно, изучение факторов риска, способствующих развитию IgE-независимого варианта АтД, особенностей клинического течения и определение патогенетически обоснованных подходов к терапии IgE-независимого варианта АтД является актуальным.

### **Степень разработанности темы исследования**

Работы, посвященные изучению барьерной функции кожи у детей с атопическим дерматитом, нашли свое отражение в диссертационной работе на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Киндеевой Е.Т. (2016), но в задачи работы входила оценка барьерных свойств кожи с IgE-сенсibilизацией, профилем цитокинов и особенностям микробиоценоза кожи. Дети с IgE-независимым атопическим дерматитом в работу включены не были, не оценивался микробиоценоз слизистой оболочки полости носа.

Анализ факторов, оказывающих влияние на развитие и динамику течения дерматоза, был проведен в диссертационной работе на соискание ученой степени доктора медицинских наук Ю.В. Кениксфест (2002). В задачи исследования не входило изучение факторов риска у детей с IgE-независимым атопическим дерматитом.

Инфекционный фактор риска развития АтД и бронхиальной астмы изучался в диссертационной работе на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Левашевой С. В. (2015), но без рассмотрения группы с IgE-независимым атопическим дерматитом, а барьерная функция кожи изучалась с позиций оценки генетических факторов риска.

Изучением особенностей АтД с низким уровнем общего иммуноглобулина Е посвящены работы европейских ученых Rożalski M. et al. (2016), Sorensen K. et al. (2022). Работы Reefer A.J., Satinover S.M. (2007) были посвящены изучению

микробной сенсibilизации у пациентов с высоким и низким уровнем IgE. Sorensen K. et al. (2022) показали, что до 56% случаев развития кожных симптомов на аллергены коровьего молока могут быть не-IgE-опосредованными и сочетаться с инфекциями верхних дыхательных путей. Bremmer S.F., Simpson. E.L. et al. (2015) показали значимость правильного ухода за кожными покровами детей с АтД. Данные Vjerre R.D. (2021) подтвердили роль микробиома кожи в развитии и поддержании хронического воспаления на коже у детей с АтД.

Таким образом, недостаточное изучение особенностей распространенности, колонизации условно-патогенной микрофлоры и особенностей кожного барьера у детей с IgE-независимым вариантом АтД определило необходимость проведения данного исследования.

## **Цель**

Оценить клинико-эпидемиологические и микробиологические особенности IgE-независимого варианта атопического дерматита у детей, а также патогенетически обосновать применение эмолентов.

## **Задачи исследования**

1. Провести эпидемиологический анализ IgE-независимого варианта атопического дерматита.
2. Изучить факторы риска и клинические особенности течения IgE-независимого варианта атопического дерматита.
3. Провести оценку качественного и количественного состава микробиома кожи и слизистой оболочки носа у пациентов с IgE-независимым вариантом атопического дерматита.
4. Оценить клиническую эффективность эмолентов, изменения функциональных параметров кожного барьера и состава микробиома кожи на фоне их применения у больных IgE-независимым вариантом атопического дерматита.

## Научная новизна

Впервые проведено изучение распространенности, структуры и особенностей клинического течения IgE-независимого варианта АТД у детей разного возраста в Московском регионе.

Определены факторы риска развития и рецидивирования воспалительного процесса на коже, которые необходимы для выбора тактики наружного лечения и профилактики обострений IgE-независимого варианта АТД.

Впервые изучены особенности микробиома в очагах на коже и слизистой оболочке носа у детей с IgE-независимым вариантом АТД.

На основании результатов исследования, продемонстрировавших достоверную положительную динамику функциональных показателей состояния кожного барьера и микробиологических показателей у пациентов с IgE-независимым вариантом АТД, предложена схема применения эмоленов, обеспечивающих клинический и противорецидивный эффекты.

Впервые обосновано применение тактики наружной терапии и эмоленов у больных IgE-независимым вариантом АТД как при обострении, так и в период ремиссии.

## Теоретическая и практическая значимость работы

Изучены закономерности эпидемиологии, факторы риска, клинические особенности IgE-независимого варианта АТД среди детского населения, что важно для организации помощи и разработки методов профилактики АТД.

Анализ микробиома кожи показал более высокий уровень колонизации кожи в очагах IgE-независимого варианта АТД, в том числе видами *Staphylococcus spp.* и *Candida spp.* по сравнению с IgE-зависимым вариантом АТД, что является обоснованием назначения комбинированных трехкомпонентных средств. Продемонстрирована высокая колонизация слизистой оболочки носа у детей с IgE-

независимым вариантом АтД, что подчеркивает важность междисциплинарного взаимодействия при ведении таких детей.

Показано, что при IgE-независимом варианте АтД регистрируются высокие значения показателя трансэпидермальной потери влаги, а кожные покровы характеризуются сниженными адаптивными возможностями к агрессивным факторам окружающей среды.

Предложена схема этапного применения наружных лекарственных и уходовых средств у детей с IgE-независимым вариантом АтД.

### **Методология и методы исследования**

Основная часть клинической исследовательской работы выполнена в форматах одноцентрового проспективного когортного исследования и «случай-контроль». Для выяснения эпидемиологических особенностей IgE-независимого варианта АтД использовались сведения, полученные путем выкопировки данных из статистических материалов филиала «Юго-Западный» с клиникой аллергических болезней кожи» ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» за период 2019–2021 гг. Изучение факторов риска проводилось методом социологического опроса (анкетирования), а также путем сравнительного анализа данных выкопировки из медицинской документации (форма №025/у-04) пациентов, находившихся на наблюдении в консультативных и дерматовенерологическом отделениях филиала в 2019–2021 гг. Для оценки клинической эффективности эмоленгов осуществлялась рандомизация пациентов на группы. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами. Полученные данные были проанализированы, описаны, обсуждены. Также в исследовании применялись аналитический, клинический, лабораторный, микробиологический методы исследований. В ходе исследования проводился поиск, анализ и систематизация данных российской и зарубежной литературы.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Частота выявления IgE-независимого варианта АтД в детской популяции составляет 6,5%, чаще – среди мальчиков по сравнению с девочками и с преобладанием течения легкой степени тяжести.
2. На дебют IgE-независимого варианта АтД значимо влияют искусственное и смешанное вскармливание, раннее введение прикорма, мужской пол; на клиническое течение и рецидивы IgE-независимого варианта АтД – химических и раздражающих средств, отсутствие эмоментной терапии, нервно-психическое воздействие (стресс), инфекционные факторы, в т.ч. избыточная микробная колонизация патогенной и условно-патогенной микрофлорой слизистой оболочки носа.
3. Для IgE-независимого варианта АтД характерно более выраженное разнообразие патогенной и условно-патогенной микрофлоры кожи и слизистой оболочки носа по сравнению с IgE-зависимым вариантом АтД.
4. Применение эмоментов в комплексной терапии IgE-независимого варианта АтД приводит к уменьшению степени интенсивности колонизации кожи больных патогенной микрофлорой и восстановлению функциональных параметров кожного барьера.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов исследования подтверждается большой выборкой клинического материала, участием достаточного количества пациентов, наблюдением за ними в течение достаточного времени, строгим отбором клинического материала с соблюдением критериев включения и невключения в исследование. В работе использованы методы исследования согласно поставленным задачам. Проведен статистический анализ с обработкой полученных результатов с использованием современных методов обработки полученных научных данных и информации.

Основные результаты исследования доложены на XXVIII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», г. Москва, 12–23 апреля 2021 г.; 16-м Всероссийском Съезде Национального Альянса дерматовенерологов и косметологов, г. Москва, 14-16 марта 2023 г.; IV научно-практической конференции «Современные тенденции исследований в области пластической хирургии и эстетической медицины», г. Москва, 11 апреля 2023 г.

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (протокол № 4 от 19 ноября 2024 года).

### **Внедрение результатов в практику**

Основные положения настоящей диссертационной работы внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», а также в учебный процесс кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института РУДН (особенности диагностики, клинического течения, терапии и ухода за кожей эффективности и целесообразности применения эмоленгов в лечении пациентов с IgE-независимым вариантом АтД рассматриваются в рамках обучения по программам специалитета, ординатуры и дополнительного профессионального образования).

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в определении темы исследования, формулировке его цели и задач, разработке дизайна исследования. Автором проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов, сформулированы выводы по проделанному анализу, описаны его результаты. Автор провел анкетирование с целью определения клинико-эпидемиологических

особенностей IgE-независимого варианта АтД; принимал непосредственное участие в обследовании пациентов с IgE-независимым АтД, их лечении и дальнейшем наблюдении. Автором проведена статистическая обработка и оценка результатов терапии, предложена схема этапности наружной терапии у пациентов с IgE-независимым вариантом АтД.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки), а именно п. 1-4, 6.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 8 печатных работ, из них 5 статей в журналах, индексируемых в международных базах цитирования; 3 публикации – в сборниках тезисов научно-практических конференций и форумов.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 111 страницах печатного текста и включает введение, обзор литературы, главы описания материала и методов исследования и двух глав с результатами собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, приложение; иллюстрирована 25 рисунками и 22 таблицами. Список литературы содержит 112 источников, из них 30 источников российских и 82 зарубежных авторов.

# ГЛАВА 1. РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ, СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ (обзор литературы)

## 1.1. Эпидемиология атопического дерматита

Атопический дерматит представляет собой воспалительное заболевание мультифакторной природы, характеризующееся хроническим течением со сменами периодов ремиссии и рецидива. Заболевание имеет наследственную предрасположенность, проявляется более активно в детском и подростковом возрасте [3]. АД представляет серьезную социально-значимую проблему, так как, помимо выраженного зуда, у больных также отмечается гиперчувствительность к естественным бытовым раздражителям.

Последнее столетие характеризуется быстрым развитием науки и техники, образ жизни людей изменился, в связи с чем население планеты начало чаще болеть различными заболеваниями, среди которых все чаще регистрируются аллергические заболевания. Характерное увеличение заболеваемости в экономически развитых странах, в сравнении с развивающимися, более высокая заболеваемость среди жителей городов, чем сельских районов, рост заболеваемости в связи с ухудшением экологии окружающей среды позволяют отнести АД к «болезням цивилизации» [2]. Всплеск аллергических заболеваний отмечился в начале XX в, что дало повод назвать тот период «пандемией» аллергических заболеваний. К началу XXI в. отмечился резкий подъем пищевой аллергии и АД [33].

АД делится на два патогенетически значимых варианта: IgE-зависимый (extrinsic) и IgE-независимый (intrinsic) АД. При IgE-независимом АД не наблюдается IgE-обусловленной сенсibilизации и не свойственно наличие других заболеваний атопического генеза. IgE-независимый АД развивается в более

старшем возрасте ребенка (чаще всего старше 5 лет), в то время как IgE-зависимый АтД развивается чаще всего в возрасте до года [51].

АтД регистрируется во всех странах мира, у лиц как женского, так и мужского пола независимо от возрастной категории [3]. АтД также является самым частым заболеванием детского возраста, имеющим хроническое течение [48]. Соответственно, дебют заболевания чаще всего наблюдается в детском возрасте и зачастую становится первым проявлением атопического марша у данной возрастной категории [5].

В настоящее время заболеваемость АтД среди детского населения США составляет 17,2%, Европы – 15,6%, Японии – 25%, что говорит об актуальности изучаемой темы и высокой заболеваемости АтД рассматриваемой категории населения [38, 40, 81]. В экономически развитых странах заболеваемость АтД гораздо выше. Также высокая заболеваемость отмечается среди мигрантов из социально-неблагополучных районов.

В развитии АтД выявлена значимость климатических условий. Так, более высокая заболеваемость отмечается в странах с холодным влажным климатом и резкими перепадами влажности воздуха [33]. Сюда относятся страны Северной Европы. Наиболее высокая заболеваемость АтД отметилась в последние годы в Норвегии, где она составила 26% [45]. Распространенность АтД среди детского населения в России достигает 24%, среди взрослого населения - 12%. В различных регионах страны заболеваемость АтД не одинаково выражена и колеблется от 6,2 до 15,5% [26].

В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости АтД. Европейское бюро ВОЗ разработало программу GA2LEN (Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе) [19]. Изучение распространенности атопических заболеваний в рамках данной программы в возрастной категории от 15 до 18 лет показало достоверно высокие показатели заболеваемости аллергическими заболеваниями среди европейских подростков.

Исследования подтверждают, что примерно у 81% детей, в семье которых оба родителя болеют АтД, также развивается АтД. Если болен только один родитель,

данное заболевание развивается только в 56% случаев. Однако, стоит отметить, что риск заболеть АтД становится в 1,9 раз выше, если АтД болеет мать [33].

У более половины всех болеющих АтД пациентов регистрируются легкие формы заболевания (28–67% случаев) [40]. Пациенты со среднетяжелым течением заболевания регистрируются в 25–45% случаев [52]. Тем не менее, даже если заболевание протекает в легкой форме, для него характерны периодические рецидивы и ремиссии. Заболевание также характеризуется множеством различных форм и клинических симптомов [7, 16, 27]. Широкое разнообразие клинических проявлений, а также отсутствие определенных специфических критериев данного заболевания создает сложности не только для своевременного определения диагноза, но и в подборе лечебных мероприятий, а также определении стратегии дальнейшего ведения и наблюдения пациентов [14, 21].

При АтД существенно страдает качество жизни пациентов. Постоянный зуд и выраженные высыпания доставляют существенный дискомфорт, ограничивают пребывание больного в общественных местах [9]. Сон пациентов с АтД нарушается, присоединяются повышенная нервозность, раздражительность, нарушается психоэмоциональное состояние больных. АтД подразумевает наличие больших финансовых затрат, связанных с необходимостью постоянного ухода за такими больными, особом внимании к таким пациентам, обеспечении их специальными препаратами, предотвращающими частые обострения. АтД является не только проблемой семьи, но и всего государства в целом [14].

В США ежегодно на лечение АтД выделяется более 5 млрд долларов, в связи с чем особенно актуальным становится вопрос поиска более эффективных способов лечения АтД и методов достижения стойкой длительной ремиссии данного заболевания [23, 41].

IgE-независимый вариант АтД дебютирует в раннем возрасте, однако, значительно позже, чем IgE-зависимый АтД: у более половины пациентов первые симптомы заболевания выявляются на первом году жизни [90]. Немаловажно, что у 45% пациентов отмечается дебют IgE-зависимого АтД впервые 2–4 месяца жизни. Как показывают исследования, АтД является зачастую самой частой

манифестацией всех форм атопии у детей [18]. Только у 10% пациентов АтД развивается в возрасте старше 5 лет [26].

АтД становится причиной атопического марша, который характеризуется присоединением к атопическим кожным проявлениям респираторной аллергии и других атопических заболеваний [19]. Термин «атопический марш» включает в себя два и более атопических заболевания, подтвержденные у одного пациента, протекающие с повышением IgE в крови [49, 57, 90].

Так, исследования показывают, что у 70% детей с АтД до 7-летнего возраста развивается аллергический ринит, а у 35% детей – бронхиальная астма [57, 60]. При этом отмечается высокая корреляция с началом дерматологического процесса и наличием алиментарной аллергии, ведущих к более раннему развитию бронхиальной астмы у данной категории пациентов [110].

В другом исследовании установлено, что у более 50% детей первого года жизни с АтД параллельно отмечаются другие симптомы аллергических заболеваний. У более 85% детей проявляются другие аллергические заболевания в течение 5-летнего возраста [83]. Также доказано, что более 70% пациентов к подростковому возрасту практически не имеют проявлений атопического кожного процесса. Однако, у 15–18% пациентов симптомы заболевания сохраняются в течение всей жизни, значительно снижая качество жизни больных [44, 73, 104].

Проявления АтД не ограничиваются только кожными высыпаниями и зудом [50]. Ряд исследований подтверждают наличие тесной связи АтД с другими системными заболеваниями, такими, как ревматоидный артрит, мигрень и другие, что свидетельствует о том, что необходимо своевременно диагностировать данное заболевание и составлять правильную тактику ведения таких пациентов [73, 74, 86].

АтД характеризуется неуклонным ростом случаев заболевания, особенно часто заболевание регистрируется в детском возрасте. Анализ эпидемиологических особенностей атопического дерматита показывает широкую распространенность данной патологии среди жителей всех стран, однако факторы риска, а также распространенность его имеет региональные различия. Стоит отметить, что

повышается значимость своевременного выявления факторов риска развития данного заболевания и своевременное начало мер по его профилактике [86].

Согласно проведенному недавно обширному международному исследованию распространенности бронхиальной астмы и аллергических ринитов в детском возрасте (ISAAC), признаки АтД были выявлены в 7,9% случаев у детей 6–7-летнего возраста. Схожая частота признаков АтД встречалась и в возрастной категории 13–14 лет – 7,3%. Исследования подтверждают умеренный рост признаков АтД среди всего населения [27, 60]. При этом наиболее высокие показатели заболеваемости регистрируются в Англии и Новой Зеландии [52]. В странах Юго-Восточной Азии и Латинской Америки АтД также широко распространен [110]. Заболеваемость там ежегодно неуклонно растет [52, 74]. Также отметилась высокая тенденция к наличию других аллергических заболеваний у больных с АтД [85].

## **1.2. Механизмы формирования атопического дерматита и причины, поддерживающие хроническое течение заболевания**

Несмотря на многочисленность исследований по АтД, тем не менее, многие вопросы, связанные с данным заболеванием, остаются открытыми [49, 56]. Последние достижения в области молекулярно-генетических исследований позволяют рассматривать АтД как гетерогенное заболевание.

Первые диагностические критерии, известные в настоящее время, были предложены в 1980 г. Были установлены наиболее характерные для АтД симптомы и предложены критерии отличия его от других кожных заболеваний [38]. Как известно, АтД имеет четыре главных критерия диагностики: зуд, характерное расположение элементов сыпи, отягощенная наследственность, частое рецидивирование. До определенного времени выявление трех из этих признаков у одного пациента считалось достаточным для выставления диагноза АтД [31, 48]. Позднее критерии диагностики АтД были изменены и предложенной схемой пользуются и в настоящее время [27].

Отличием в патогенезе IgE-независимого и IgE-зависимого варианта АтД является то, что для IgE-зависимого варианта АтД характерна сенсibilизация аэро- и пищевыми аллергенами, что приводит к повышению общего и аллерген-специфического IgE. Для IgE-независимого варианта АтД характерно более позднее развитие заболевания, что, вероятнее всего связано с отсутствием сенсibilизации организма и связанным с этим более медленным развитием патологического процесса [52].

В ходе исследований установлено, что при проведении диагностических кожных тестов на аллергены большинство больных АтД давали положительные реакции на один или несколько аллергенов [37]. Было также выявлено, что исключение из рациона высокоаллергенных продуктов и устранение факторов, поддерживающих атопию, вызывало значительное облегчение состояния [55]. Изучение аллергии и атопии продолжалось, что привело к открытию уже в прошлом (в XX веке) IgE антител [70, 75]. При углубленном обследовании лиц с положительными аллергическими пробами была диагностирована пищевая аллергия и/или аллергия на аэроаллергены, которые вызывали у них обострения АтД [84]. При IgE-независимом АтД связь с другими аллергическими заболеваниями слабо выражена [29]. Таким образом, IgE-независимый вариант АтД отличается от IgE-зависимого отсутствием сенсibilизации организма аллергенами, отсутствием других атопических заболеваний и нормальными значениями общего и специфических IgE в крови [17].

Таким образом, практически на всем протяжении XX в. сохранялось мнение ученых о том, что главным триггерным механизмом запуска и поддержания воспаления является сенсibilизация пищевыми аллергенами [60]. Причем не только IgE-опосредованные механизмы, но и IgE-независимые механизмы объяснялись данной теорией воздействия аллергенов. Кроме этого, позже появились работы, подтверждающие роль пищевых аллергенов в развитии респираторных аллергических заболеваний у предрасположенных лиц, что говорило о связи этих заболеваний друг с другом [39].

Именно тогда, в 80-х гг. XX в. появились предпосылки для возникновения теории «атопического марша». Введению данного термина в медицину способствовали попытки ученых объяснить связь АтД с пищевой аллергией, а также развитием у больных atopическим дерматитом бронхиальной астмы и поллинозов. При анализе наследственности отмечался отягощенный семейный анамнез по atopическим заболеваниям у больных. Тем не менее, данная теория сохраняет свою актуальность и по сей день, объясняя взаимосвязь АтД с другими состояниями с аллергической сенсibilизацией организма [67].

Интерес к АтД не снижается, и данное заболевание остается предметом исследования для ученых и по сей день, поскольку были обнаружены многие противоречия в имеющихся исследованиях [1]. Начался поиск причин развития заболевания, не связанных с аллергической сенсibilизацией, которые могли бы объяснить причины гетерогенности клинических проявлений и механизм развития заболевания. Так, исследования послужили разделению АтД на atopический (экзогенный, связанный с пищевой аллергией), и неatопический (эндогенный) дерматит, в патогенезе которого подавляющую роль играют неаллергические механизмы [99].

Хотя оба варианта дерматита имеют различные патогенетические механизмы, тем не менее, оба заболевания характеризуются схожей клинической симптоматикой, дебютом заболевания на фоне генетической предрасположенности и воздействия провоцирующих факторов окружающей среды [98]. Поэтому чаще всего оба варианта течения заболевания рассматриваются как одна нозологическая единица и имеют одинаковые методы лечения и профилактики [7, 29, 41].

Особенности наследования atopического дерматита, связь обострений АтД с воздействием внешних провоцирующих факторов, ведущих к повреждению кожных покровов, влияние высоких значений IgE на характер воспаления при atopическом дерматите являются предметом изучения в течение многих лет. Эти причины одинаково актуальны как для IgE-независимого, так и для IgE-зависимого варианта АтД. Придавалось важное значение также наличию дисфункции кератиноцитов и дендритных клеток кожи [17, 19, 43].

Знания о патогенезе АТД за последние пару десятилетий пополнились новыми данными, которые во многом объясняют клинические проявления данной патологии. Установлено, что запуск атопического воспаления и его поддержание связано с рядом факторов, которые действуют взаимодополняя друг друга. Изолированно наличие только одного из них не приводит к развитию атопического дерматита. Исследователи пришли к необходимости изучения связи между генетическими, психонейронными и клеточными механизмами развития воспалительного процесса [43, 73, 81].

Последние годы также привели к переоценке роли генетики в воспалительных изменениях. Развитие воспалительного процесса детерминировано многими другими сопутствующими предрасполагающими факторами [71]. Многолетние наблюдения за семьями пациентов с АТД показали, что заболевание чаще всего развивается в семьях с отягощенным по данному заболеванию анамнезом. При этом любые факторы внешней среды могут выступить провокаторами обострений данного заболевания. Искусственное вскармливание, жизнь в городской среде только предрасполагают к развитию АТД. Влияние неблагоприятных факторов окружающей среды и условий проживания, отсутствие должного ухода за кожей у предрасположенных лиц может способствовать дебюту заболевания.

### **1.2.1. Генетические факторы в развитии атопического дерматита**

В настоящее время активно изучаются генетические механизмы наследования атопического дерматита, взаимодействие ген-средовых факторов и их влияние на развитие атопических процессов в организме, которые послужат более углубленному пониманию процессов патогенеза данного заболевания [110].

Генетические механизмы развития атопического дерматита при IgE-независимом и IgE-зависимом вариантах АТД схожи. Развитие науки и появление новых методов диагностики генетически обусловленных заболеваний позволили определить гены, ответственные за хранение и передачу наследственной

предрасположенности к АТД. Также выявлены кодирующие белки, чья роль в развитии воспалительных реакций при АТД имеет первостепенное значение [48, 71].

В настоящее время генов, ответственных за информацию о воспалительном процессе, известно большое количество [36, 74]. Гены цитокинового каскада отвечают за запуск и поддержание иммунного воспаления в кожных покровах предрасположенных лиц. Установлено, что гены ответственные за функции иммунных Th2 клеток, отвечают за острую фазу воспаления [74]. В формировании эпидермального барьера принимают участие гены, кодирующие белки эпидермиса [96].

Ген филаггрина (FLG) относится к таким генам и является главным участником формирования завершающей дифференцировки клеток эпидермиса [67]. Как известно, при недостаточной активности эпидермального комплекса или отсутствии его выработки клетки эпидермиса дифференцируются по патологическому пути, что способствует развитию atopического воспаления [99].

Исследования особенностей мутации гена филаггрина показали, что при наличии мутации данного гена чаще всего имеется высокий показатель трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ) [70]. Повышение данного показателя приводит к повышению алиментарной сенсibilизации организма и ухудшению течения АТД. Кроме того, при наличии мутации филаггрина повышается вероятность развития любого заболевания аллергической природы (активация atopического марша). Особенно часто оказывается вовлеченной дыхательная система несмотря на то, что непосредственно в дыхательной системе данный ген не обнаруживается [33].

Наличие мутации не означает обязательное развитие atopического дерматита. Несомненно, дефект гена белка филаггрина играет важную роль в патогенезе АТД, однако, доказано, что он развивается и при отсутствии дефектов этого гена. Согласно результатам недавно проведенного исследования,

45% случаев атопического дерматита протекает с нормальным геном филаггрина [45].

Кроме гена филаггрина, удалось определить еще несколько генов, изменения в структуре которых способствуют развитию дефекта в эпидермальном барьере [46, 54]. Имеющиеся на сегодняшний день многочисленные исследования позволяют с уверенностью говорить о значимости генетических мутаций в развитии атопического дерматита, однако, те же исследования подтверждают, что изолированно наличие только мутаций генов к развитию АД не приводит [112]. Следует подчеркнуть, что развитие АД происходит при взаимодействии различных факторов, которые, дополняя друг друга, способствуют активации каскада иммунных процессов, участвующих в развитии заболевания [52].

### **1.2.2. Иммунорегуляторные механизмы при атопическом дерматите**

Доказано, что у более чем 80% больных АД выявляется нарушение иммунорегуляции с IgE-индуцированной сенсibilизацией организма аллергенами. В отличие от эндогенного АД, течение экзогенного варианта характеризуется более агрессивным течением, нарушением регуляции кожного барьера, а также наличием мутации в гене филаггрина [61]. Иммунный ответ при этом воспалительном процессе опосредован Т-клетками. Однако, как отмечалось выше, для IgE-независимого варианта АД сенсibilизация организма и повышение IgE не характерно, хотя мутация гена может присутствовать [104].

При обострениях воспалительного процесса Th2-лимфоцитами вырабатываются цитокины, которые мигрируют в очаг воспаления. Увеличение количества моноцитов и дендритных клеток в зоне воспаления способствует усиленной продукции в этой зоне важнейших цитокинов воспаления: интерлейкина (ИЛ)-1 и 6, а также фактора некроза опухолей (ФНО)- $\alpha$  [80].

При хронизации воспалительного процесса отмечается преобладание Th1-ответа иммунной системы, при этом отмечается гиперпродукция интерферона (ИФН)- $\gamma$ , ИЛ-5, ИЛ-30, ИЛ-31 [99]. Показано участие и Th22- и Th17-лимфоцитов,

продуцирующих цитокины, активизирующих и поддерживающих воспалительный процесс [98, 99]. Так установлено, что при АтД отмечается высокий уровень Th22-лимфоцитов [8].

Исследования последних лет показали, что высокие уровни Th22-лимфоцитов при АтД характерны не только в детском возрасте, но отмечаются также и у взрослых больных. Недавние исследования позволили установить, что повышенное количество Th2-клеток отмечается не только у детей с АтД, но и у взрослых. Однако высокие уровни антигенов (CLA)+Th22 и CLA+Tc22 регистрировались только в коже взрослых с АтД [48]. Наряду с цитокинами, в активизации и поддержании воспалительного процесса при АтД принимают активное участие и хемокины [1].

На фоне гиперпродукции IgE при IgE-зависимом варианте АтД происходит не только сенсibilизация организма аллергенами, но также формируются механизмы формирования аутореактивности. В последние годы аутоиммунные процессы становятся предметом внимания многих ученых [33]. Доказательства наличия у пациентов с АтД аутоантигенов появились следом за возникновение теории значимости пота и перхоти человека в воспалительном процессе (в коже больных АтД были обнаружены антигены перхоти и пота). Для IgE-независимого АтД не характерна сенсibilизация организма, в связи с чем данное заболевание протекает менее агрессивно [41, 46, 78].

В последние годы идет изучение особенностей иммунного ответа в коже пациентов с АтД. Алармины (группа иммуноактивирующих белков и пептидов, ассоциированных с воспалением, DAMPs) при АтД контролируют клетки эпидермиса, утратившие свои функциональные способности [49].

Эозинофильный нейротоксин также обладает способностью выявлять функционально не полноценные структуры кожи и активизировать Th2-иммунитет. Также в результате действия эозинофильного нейротоксина повышается активность дендритных клеток. Эпителиальные клетки вырабатывают также ИЛ-33 [36]. Данный цитокин в здоровой коже не выходит в межклеточное пространство. Его выход во внеклеточное пространство свидетельствует о

повреждении клеток. Гибель клеток также может способствовать выходу ИЛ-33 в межклеточное пространство [59]. Роль эозинофильного нейротоксина и ИЛ-33 при заболеваниях кожи все еще активно изучается.

Нужно отметить, что в аутоиммунном воспалении кожи важную роль играют механические повреждения и воздействие на нее факторов окружающей среды [112]. Зуд, возникающий при IgE-независимом варианте АтД, сам по себе уже является раздражающим фактором, который приводит к механическому повреждению кожных покровов. Тимический стромальный лимфопоэтин также способствует запуску Th-2 иммунного ответа, уровень которого гораздо выше в регионарных лимфатических узлах, расположенных в зоне воспаления [104]. Именно он, согласно данным современных исследований, является главным участником аллергического воспаления и запуска атопического марша [68]. Механическое воздействие в результате расчесов при АтД также приводит к дополнительному повреждению клеток кожи, что только усугубляет течение АтД. Это становится причиной выработки аларминов в еще большем количестве, что способствует запуску процессов, описанных ранее [63].

Нужно сказать, что исследования последних десятилетий послужили переоценке значимости многих факторов в развитии воспалительного процесса при IgE-независимом АтД. Главным образом, это связано с тем, что больше внимания начали уделять местным нарушениям иммунитета и барьерных факторов в развитии кожного процесса при АтД. Комплексное действие системных и местных факторов приводит к развитию разных фенотипов заболевания [67, 96].

В состав сигнальных путей при IgE-независимом варианте АтД входят хорошо изученные цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13, роль которых заключается в запуске синтеза IgE, поддержании активности Th17 и Th22 клеток, а также гиперпродукции воспалительных цитокинов [55]. На фоне всего этого под влиянием факторов риска запускается ряд процессов, характерных для IgE-независимого варианта АтД [22, 24, 28, 40, 99, 104].

Рассмотренные механизмы формирования воспалительного процесса при IgE-независимом и зависимом вариантах АтД диктуют необходимость в

дальнейших исследованиях в данной области и поиске новых таргетных методов лечения, обладающих большей эффективностью и безопасностью.

### **1.2.3. Патогенетические факторы развития атопического дерматита и дисфункция эпидермального барьера**

Несмотря на все многообразие факторов АтД, самым главным патогенетическим фактором развития данного заболевания остается дисфункция эпидермального барьера [36, 98]. Как известно, нарушенные защитные функции организма в сочетании с дисрегуляцией иммунной системы лежат в основе патогенеза не связанного с IgE АтД [34]. От сохранности функций эпидермального барьера может зависеть, разовьется в будущем комплекс атопических заболеваний у больного или нет [79]. Барьерная функция эпидермиса, защитные и регенераторные возможности кожных покровов страдают при обоих вариантах АтД [36, 88].

Роговому слою эпидермиса принадлежит роль главного защитника кожи. Возникновение повреждений в данном слое приводит к запуску патологических реакций, что приводит к развитию атопического дерматита. При повреждениях рогового слоя кожа начинает усиленно терять влагу, что определяется высокими значениями показателей ТЭПВ (трансэпидермальной потери влаги) [26]. Клетки эпидермиса теряют способность адекватно сохранять и удерживать в себе воду, что приводит к развитию сухости, снижению адаптационных возможностей кожных покровов, податливости к раздражающим факторам внешней среды и росту патогенной микрофлоры на ее поверхности [34]. По приведенным причинам видно, что в патогенезе атопического дерматита играет роль не только наличие генетической предрасположенности, но и наличие и других факторов, которые приводят к их активации [43, 112]. Сформировавшиеся на фоне внешних раздражителей изменения в функции эпидермального барьера приводят к развитию атопического воспаления кожных покровов.

Как уже отмечалось выше, важную роль в регуляции данного процесса играет белок филаггрин. Он образуется в зернистом слое эпидермиса из профилаггина, после чего, поднимаясь в более верхние слои кожи, распадается на аминокислоты [63]. Открытия в области дефектного молекулярного состава эпидермального барьера, в частности мутаций в гене филаггина у людей с АД, оказались решающими для понимания патогенеза этого заболевания, но его этиология еще недостаточно изучена [91].

В результате активности гена филаггина поддерживается необходимый уровень влажности кожи пациентов, а также контролируется кислотно-основное состояние кожи. От его активности зависит целостность кожного барьера и восполнение влаги клетками эпидермиса. Основным патогенетическим фактором развития воспаления при IgE-независимом варианте АД является дисфункция кожного барьера, в результате которой запускается каскад патологических реакций [39, 101].

Для полноценного функционирования кожных барьеров также важно, чтобы клетки эпидермиса располагались плотно друг к другу, создав, таким образом, плотные межклеточные соединения [67]. Роль таких контактов в организме многогранна. Они защищают кожу от вредного воздействия факторов внешней и внутренней среды, участвуют в процессах пролиферации, восстановлении кожных барьеров, а также дифференцировке клеток эпидермиса. Через плотные контакты осуществляется также миграция клеток воспаления и парацеллюлярная диффузия [73].

Известно, что за формирование плотных межклеточных контактов отвечает белок клаудин. Чтобы доказать роль этих связей в развитии атопического дерматита ученые провели исследование на нокаутных мышах, у которых отсутствует данный белок [74]. В связи с отсутствием белка клаудина кожа мышей не имела способности восстановить плотные межклеточные контакты, что приводило к патологическим изменениям в роговом слое, повышению потери влаги, что определялось ростом показателей ТЭПВ. Такие мыши после рождения погибали в сравнительно короткие сроки.

Недавние исследования позволили установить, что дефекты плотных контактов приводят к запуску целого ряда патологических реакций. При недостаточности плотных контактов облегчается транспорт через кожные покровы аллергенов, токсинов и других патогенных агентов. Дефект плотных связей нарушает процессы терморегуляции кожных покровов, что также становится причиной развития ряда патологических изменений. Перечисленные последствия дефектов плотных связей запускают порочный круг, когда вследствие одних изменений активизируются другие, в результате чего патология приобретает характер хронического рецидивирующего заболевания [45, 77, 93]. Такие механизмы формирования воспалительного процесса лежат в основе обоих вариантов АтД [36]. Как было отмечено выше, формирование атопического марша для IgE-независимого варианта АтД не типично, так как отсутствует сенсибилизация организма аллергенами и все пробы на выявление аллергии отрицательны [49, 94, 95, 110].

Важным показателем функционального состояния кожи является рН кожи, в норме диапазон которого колеблется в пределах 4,5–5,5. Как известно, у пациентов с АтД отмечается нейтральный рН кожи. При такой кислотности развивается энзимная недостаточность, что также приводит к дефектам эпидермального барьера и нарушению его функции [65]. Роль рН заключается в формировании основных защитных механизмов кожного барьера, от которых зависит уязвимость кожных покровов и восприимчивость к различным агентам [62, 102].

При IgE-независимом варианте АтД с наличием мутаций гена филагтрина рН сдвигается в сторону повышения, что угнетает липид-синтезирующие энзимы [77]. Они занимают важное место в формировании защитных свойств кожи и ее способности удерживать влагу. При снижении влагосодержания кожи повышается уязвимость ее клеток к различным экзогенным агентам, в том числе и бактериям, которые вызывают воспалительные изменения в коже больных АтД [35].

Имеется ряд исследований, которые подтверждают протеазную активность многих микробов, грибов, а также антигенов [64]. Активность протеиназ сосредоточена в верхних слоях кожи путем угнетения активности рецепторов. При

этом происходят сбои в передаче сигналов на фоне нарушенной сигнальной системы кожи [35].

Локализация рецепторов протеолиза, согласно имеющимся научным данным, - супрабазальные эпидермальные слои кожи. Активность рецепторов протеолиза является показателем уровня эпидермальной дифференцировки клеток кожи. Развивающиеся воспалительные изменения кожных покровов становятся причиной усиленной экспрессии рецепторов PAR-2. Именно активность этих рецепторов лежит в основе формирования самого яркого клинического симптома АтД – зуда [7]. При IgE-зависимом варианте АтД причиной появления кожного зуда также может являться активность PAR-2 [105].

Проявление IgE-независимого варианта АтД с выраженным кожным зудом может быть следствием активности рецептора TRPV1 (transient potential vanilloid receptor), что также подтверждается многими исследованиями. Активация тимического стромального лимфопоэтина (TSLP) также может способствовать возникновению сильного кожного зуда при IgE-независимом варианте АтД. Такие же причины прослеживаются и при IgE-зависимом варианте АтД. На основе этих данных получен новый класс препаратов – антагонисты PAR-2. Препараты данного класса показали высокую эффективность при лечении IgE-независимого варианта АтД и могут быть хорошей альтернативой стандартной терапии, когда последняя малоэффективна [24, 25, 54, 75, 89].

В исследованиях отмечена роль PPARs, которые участвуют в формировании клеток эпителия, их правильной дифференцировке [91]. Также они участвуют в регуляции воспалительного ответа кожи в ответ на внедрение агрессивного агента или нарушение естественного баланса кожных процессов. Поэтому роль данных рецепторов заключается в поддержании функциональной активности эпидермального барьера, а также торможении процессов кератинизации. Данные проявления отмечаются одинаково как в здоровой эпидермальной ткани, так и в воспаленных участках кожи.

#### 1.2.4. Роль липидов кожи в развитии и течении атопического дерматита

Доказано, что роль PPARs заключается в подавлении медиаторов воспаления. При их участии происходит поддержание функциональной способности эпидермального барьера, а также адекватный синтез клетками кожи липидных включений, которые необходимы клеткам для поддержания нормального уровня влаги [97]. При исследовании участков кожи больных с IgE-независимым вариантом АтД было выявлено сниженное количество PPARs, что приводит к нарушению кожного барьера, снижению влажности эпидермиса, а также активной выработке медиаторов воспаления. За счет всех этих процессов начинается формирование аллергического воспалительного процесса [63, 80].

Среди липидов, вырабатываемых в коже человека, особого внимания заслуживают холестерол, жирные кислоты, а также церамиды. Они синтезируются непосредственно в коже человека. Уровень церамидов в коже пациентов с IgE-независимым вариантом АтД значительно снижен, что может свидетельствовать об их роли в развитии и поддержании хронического воспаления. Отмечено, что преимущественно снижается уровень церамида 1 [39]. Низкий уровень церамидов в эпидермисе приводит к формированию сухих и шелушащихся бляшек на коже больных, схожих с высыпаниями при псориазе. Если под действием каких-либо факторов рН кожи становится нейтральной на достаточно длительный промежуток времени, это приводит к нарушению регуляции кожного барьера, угнетению деятельности энзимов, отвечающих за выработку липидов кожи. Эти патологические процессы также могут стать причиной IgE-независимого варианта АтД. Как уже указывалось, у пациентов с АтД отмечается нейтральная рН кожи. При такой кислотности развивается энзимная недостаточность, что также приводит к дефектам эпидермального барьера и нарушению его функции [66].

### 1.3. Роль микробиома кожи при атопическом дерматите

Нарушение микробиома кожи является важной отличительной чертой развития и течения АтД. При оценке патогенеза IgE-независимого варианта АтД важно учитывать тот факт, что кожа ежеминутно контактирует с множеством различных микроорганизмов, среди которых могут встречаться агрессивные и болезнетворные виды [30]. В последние несколько лет достигнут значительный прогресс в вопросах изучения колонизации кожи различными патогенными и безвредными микроорганизмами [42, 99]. Высока роль и условно-патогенной флоры в развитии многих патологических процессов [77]. Условно-патогенная флора может стать причиной запуска целого каскада кожных реакций, которые, в конечном счете, приводят к развитию кожного заболевания [38, 40].

Атопический дерматит в основном начинается у детей в раннем возрасте [47]. В патогенезе АтД важное место занимает состояние микробиома кишечника [32, 67, 74, 109]. У младенцев микробиом начинает формироваться в раннем возрасте, и некоторые исследования показывают, что эта фаза играет решающую роль в развитии атопических заболеваний. Сбалансированный бактериальный состав важен для поддержания здоровой кожи, поскольку дисбиоз кишечного микробиома может привести к резкому изменению микробиома кожи, что повышает вероятность преобладания некоторых бактерий, таких как золотистый стафилококк, которые, как сообщается, способствуют развитию АтД. Среди нескольких факторов иммунологическая активность имеет тесную связь с микробиомом, измененным составом и развитием АтД [72, 83]. Добавление пребиотиков и пробиотиков в схемы лечения может способствовать получению положительных результатов терапии. Необходимы дополнительные исследования, касающиеся микробиома оси «кишечник-кожа» в целом и заболеваний, связанных с микробиомом, таких как АтД [32, 77].

Важно отметить, что колонизация кожи различными микробами является важным аспектом, который нужно учитывать при исследовании причинно-следственных связей развития воспалительного процесса в коже [66]. Особенно

важно учитывать влияние золотистого стафилококка при IgE-независимом варианте АтД, так как он способен угнетать синтез IgE, не только провоцируя воспалительный процесс, но и поддерживает его в течение длительного времени [38, 55, 69]. Такой же способностью угнетения IgE обладают и некоторые другие виды микроорганизмов, колонизирующих кожу человека с IgE-независимым вариантом АтД [91].

Роль антимикробных пептидов (AMPs) заключается в поддержании врожденных иммунных способностей кожи. Они также принимают участие в противоопухолевой защите организма [100]. Кроме этих основных свойств, антимикробные пептиды участвуют в подавлении воспалительных изменений, а также восстановлении поврежденных участков кожных покровов. За выработку этих пептидов в нормальной коже отвечают кератиноциты. Кроме того, проведенные исследования подтверждают, функциональная полноценность кожи коррелирует со степенью активности AMPs: чем выше активность последнего, тем кожа более активно работают барьеры эпидермиса [110].

В ходе исследований установлено, что патологические изменения при атопическом дерматите схожи с таковыми при псориазе. Примечательно, что при IgE-независимом варианте АтД отмечается уменьшение содержания антимикробных пептидов, что также характерно для ряда других аутоиммунных заболеваний [81]. Эти изменения в пораженной IgE-независимым вариантом АтД коже поддерживаются Th-2 цитокинами. Значения этих цитокинов при АтД выше, чем у здоровых лиц. Высокие показатели этих цитокинов, а также повышение титра ИЛ-4 и 10 также способствует присоединению бактериальной флоры, развитию вторичных инфекционных осложнений [104].

Состав сообществ микробиома кожи и причины нарушений микробиома при АтД является актуальной темой для исследований по настоящее время [31]. В исследовании двух групп ученых в независимых исследованиях были проанализированы полнотекстовые статьи, опубликованные в PubMed, Embase, Scopus и ClinicalTrials.gov и был проведен анализ состояния микробиома кожи человека и лабораторных животных на предмет приемлемости полученных данных

и оценен риск предвзятости проведенных исследований [30, 41]. Вследствие гетерогенности исследований количественный анализ не проводился. Из 5735 текстов 32 соответствовали критериям включения (опубликовано 17: 11 исследований на людях и 6 исследований на животных). Исследования отличались высоким качеством и различной методологией. Кожа при АтД имела низкое бактериальное разнообразие (самое низкое в местах, вовлеченных в дерматит), а в трех исследованиях показано низкое количество *Malassezia spp.* и высокое грибковое разнообразие, не связанное с *Malassezia spp.* [87]. Проанализированные данные были недостаточно надежны для хорошей характеристики; однако нарушение микробиома при АтД включает не только *Staphylococcus spp.*, но и такие микробы, как *Propionibacterium* и *Malassezia*. Количество *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* было повышено, а другие были снижены, включая *Propionibacterium* [106]. Исследование на мышах показало, что нарушение микробиома является движущим фактором патогенеза АтД. Причинная роль нарушения микробиома при АтД у мышей должна стимулировать будущие исследования, чтобы выяснить, применимо ли это к людям. Другими важными аспектами являются временная динамика и влияние методологии на данные по микробиому.

Тао R. et al. (2022) также провели систематический обзор, с целью изучения микробиома кожи при АтД и выявления связи между колонизацией кожи грибковой микрофлорой и АтД [103]. Авторами проводился анализ исследований баз данных Medline/PubMed, Embase и Web of Science, опубликованных в период с 1 января 2010 г. по 21 апреля 2021 г. Всего в этот анализ было включено 11 исследований на людях и 3 исследования на животных. Преобладание грибковой флоры наблюдалось при поражениях АтД с низким количеством *Malassezia spp.* и и более высоким обилием нитчатых грибов. Положительная корреляция между *Candida* и стафилококком была также продемонстрирована при АтД. Можно предположить, что специфические виды *Malassezia spp.* и *Candida spp.* могут играть роль в патогенезе АтД, взаимодействуя с патогенными бактериями. Использование смягчающих средств в профилактических целях способствует восстановлению

защитных свойств эпидермального барьера [100]. Дальнейшие исследования, посвященные сложному взаимодействию между специфическими грибами кожи и хозяином, могут дать лучшее представление о роли микроорганизмов в патогенезе АтД.

Следует констатировать, что роль микрофлоры кожи в развитии и поддержании хронического воспаления всегда интересовала ученых. Ученые анализировали состав микрофлоры кожи сразу после рождения и в течение нескольких дней после [97, 100]. Была описана микрофлора различных участков кожи, их значимость в тех или иных участках кожных покровов, биология и анатомические особенности последних. Было отмечено, что при АтД обнаруживаются сдвиги в микробном обсеменении кожных покровов, основную роль в котором играет колонизация кожи больных АтД стафилококками. В здоровой коже наблюдается определенный баланс между различными микроорганизмами, заселяющими кожу. Такой баланс позволяет контролировать здоровое состояние кожи, защищая ее от патогенных воздействий и колонизации болезнетворных микроорганизмов. При АтД баланс микрофлоры нарушается, что способствует росту патогенной и условно-патогенной флоры с развитием вторичных воспалительных изменений кожных покровов.

Эпидермальный барьер — это всего лишь один интерфейс между миром микробов и нашей иммунной системой. Недавние достижения в области молекулярных технологий впервые продемонстрировали истинный масштаб нормального микробиома человека и изменения, наблюдаемые при болезненных состояниях. Микробиом кожи играет важную роль в активизации и поддержании воспалительных изменений кожи [91]. Немаловажную роль занимает золотистый стафилококк в микробиоме кожи, в дополнение к роли других бактерий и грибов, идентифицированных с использованием новых культурально-независимых методов.

Микробное нарушение, связанное с повышенной колонизацией *S. aureus* на коже, является отличительной чертой АтД, однако большинство исследований

микробиома сосредоточены на определение бактерий в складках кожи, а микробный состав на других участках тела систематически не изучался [111].

Bjerre R.D. (2021) изучен микробиом кожи пациентов с атопическим дерматитом и установлено, что колонизация кожи при АД происходит бактериями, грибами и вирусами [40]. Цель исследования состояла в том, чтобы охарактеризовать микробиом кожи, включая бактерии, грибы и вирусы, в различных участках пораженной кожи при АД и колонизацию *S. aureus*, а также проверить, может ли кожа быть резервуаром для колонизации штамма *S. aureus* [40]. Изучались 14 четко определенных участков кожи у 10 пациентов с АД и 5 здоровых контролей. Были обнаружены четкие различия в микробном составе кожи между кожей больных АД и здоровыми пациентами контрольной группы. Наиболее четкие различия отмечались в сгибах и на шее. Было установлено, что у больных атопическим дерматитом отмечается более высокое содержание в микробиоме кожи стафилококков, в частности *S. aureus* и *S. epidermidis* [31, 78]. При АД на шее больных не выделялись виды *Malassezia*. Состав микробиома также отличался обилием фагов *Propionibacterium* PHL041 и PHL092 и фагов *Staphylococcus epidermidis* CNPH82 и PH15 при АД. В образцах поражения такие, как род *Staphylococcus*, так и фаги *Staphylococcus* были более обильными. Обилие *S. aureus* было выше на всех участках кожи, кроме ног. В образцах, где *S. aureus* выделялся в большом количестве, отмечалось значительно меньшее содержание *S. hominis* и *C. acnes* [46]. При атопическом дерматите также в большом количестве выделялись *M. osloensis* и *M. luteus*. Выделенные штаммы золотистого стафилококка обладали специфичностью. На участках кожи некоторые штаммы *S. aureus* были похожи, а некоторые – нет [73].

В другом исследовании [62] проводили сравнительный анализ распределения кожных грибов между больными АД и здоровыми лицами методом полимеразной цепной реакции. Авторами проанализированы образцы кожи амбулаторных пациентов с АД и здоровых людей, собранные в Университете Чунг-Анг. С использованием специфических праймеров и методов амплификации были проанализированы репрезентативные АД-ассоциированные грибы рода *Candida*,

*Dermatophytes* и *Malassezia*. Ампликоны были секвенированы, и распределение грибов обеих групп было сравнено [39].

Всего обследовано 211 больных и 23 здоровых лиц. Из 211 пациентов 10,90% (23/211) имели вид *Candida*, тогда как у здоровых пациентов его не было обнаружено вообще. Наиболее часто выявляемыми видами у пациентов были *Candida albicans* (5,21%) и *Candida parapsilosis* (3,79%) [67]. Для дерматофитов 1,42% (3/211) пациентов показали положительные результаты, тогда как у здоровых лиц они также не были обнаружены. Виды *Malassezia* были выявлены у 20,85% (44/211) и 8,70% (2/23) больных и здоровых лиц соответственно. *Malassezia restricta* был наиболее часто идентифицируемым видом в группе пациентов с АтД и единственным видом, обнаруженным в здоровой контрольной группе. Распределение *Candida spp.*, дерматофитов и *Malassezia spp.* изменяется с развитием АтД [89].

Интересные результаты были получены при исследовании микробиоты кожи в разные периоды течения АтД. Микробиота кожи может быть использована для оценки и общего состояния макроорганизма [93]. Количественный и качественный состав микробиоты зависит от состояния макроорганизма, в то время как состав микрофлоры влияет на развитие и поддержание воспалительных изменений в коже [39]. При этом общее состояние макроорганизма, на коже которого отмечается повышение уровня колонизации патогенной микрофлоры, значительно ухудшается. В связи с этим, любые аллергические дерматозы в первую очередь начинаются с выявления микробного состава кожных покровов, особенно в очагах поражения.

Учеными было проведено исследование микробного состава кожных покровов у детей. Были взяты образцы визуально здоровых участков кожи, участков кожи в стадии обострения воспалительного процесса и участков кожи в стадии ремиссии. Было установлено, что микробиота кожи пациентов с АтД в стадии обострения значительно отличается от кожи здоровых детей. Отличия касались как качественного состава микрофлоры, так и количественного. На участках кожи с обострением АтД отмечалось в 2–4 раза больше микроорганизмов,

чем на образцах здоровых участков [103]. Была выявлена существенная разница между микрофлорой участком кожи в стадии ремиссии и здоровым контролем, где также было выявлено повышенное содержание микроорганизмов. Кожные покровы, находящиеся в стадии ремиссии, также были обильно колонизированы микрофлорой, также и патогенной, что свидетельствует и качественном и количественном изменении микрофлоры кожи пациентов с АтД.

Kennedy E. et al. (2017) изучали микробиом кожи до развития атопического дерматита с целью показать, что ранняя колонизация комменсальными стафилококками с более низким риском АтД [74]. Вспышки АтД, как правило, связаны с низким разнообразием микробиоты кожи и доминированием золотистого стафилококка. Временной переход микробиома кожи между ранним младенчеством и нарушение микробиома АтД недостаточно изучены. Авторы случайным образом отобрали 50 детей. Проводились исследования микробиома кожи после рождения в 3 точках, в первые 6 месяцев жизни на 4 участках кожи, имеющих отношение к АтД: локтевые и подколенные ямки, кончик носа и щеки. Было идентифицировано 10 младенцев с АтД, которые сравнили с 10 случайно выбранными контрольными младенцами без АтД. Авторы провели секвенирование и анализ бактериальной рибосомальной РНК непосредственно из клинических образцов [81].

Структура и разнообразие бактериального сообщества со временем менялись, что позволяет предположить, что возраст сильно влияет на микробиом кожи у младенцев. В отличие от установленного АтД, у этих пациентов с детской АтД не было заметно дисбиотических сообществ до или после заболевания и не было колонизации золотистым стафилококком [63]. При сравнении младенцев контрольной группы и пациентов, у которых была поражена кожа на 12-м месяце, были статистически значимые различия в бактериальных сообществах в локтевой ямке на 2-м месяце по сравнению с младенцами, у которых на 12-м месяце жизни не развился АтД. В частности, комменсальные стафилококки были значительно менее распространены у младенцев, пострадавших на 12 месяце, что позволяет предположить, что этот род может защищать от более позднего развития АтД [74].

Это исследование предполагает, что 12-месячные младенцы с АтД не были колонизированы золотистым стафилококком до появления АтД. Необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить, модулирует ли колонизация комменсальными стафилококками кожный иммунитет и замедляет развитие АтД.

Золотистый стафилококк, колонизирующий кожу и кишечник, продуцирует В-клеточный митогенный белок А и суперантигены, активирующие Т-клетки. Ранняя колонизация кишечника штаммами *S. aureus*, которые обладают суперантигенами, кодируемыми кластером генов энтеротоксина (*egc*) и эластин-связывающим белком, связана с риском развития атопического дерматита. Образцы фекалий и мазки из носа у младенцев были культивированы на *S. aureus* [100, 106]. Отдельные штаммы различали с помощью случайно амплифицированной полиморфной ДНК и оценивали на носительство генов адгезина и суперантигена с помощью ПЦР. Атопический дерматит в возрасте 18 месяцев был связан с особенностями колонизации носа и кишечника *S. aureus* в течение первых 2 месяцев жизни (задолго до появления атопии) [76].

Колонизация золотистым стафилококком сама по себе не была связана с последующим развитием АтД. Однако штаммы золотистого стафилококка кишечника младенцев, у которых впоследствии развился АтД, реже несли ген *ebp*, кодирующий эластинсвязывающий белок, и гены суперантигена, кодируемые *egc*, по сравнению со штаммами от детей, которые оставались здоровыми. Колонизация носа золотистым стафилококком была менее четко связана с последующим развитием атопии [108].

Результаты упомянутых выше исследований могут свидетельствовать о том, что колонизация слизистой оболочки определенными штаммами *S. aureus* обеспечивает иммунную стимуляцию, которая укрепляет эпителиальный барьер и противодействует развитию атопического дерматита.

Не вызывает сомнений, что кишечная микробиота играет важную роль в развитии АтД [97]. Обзорный анализ литературы по исследованиям кишечной микробиоты при АтД показал, что аномальная микробиология человека тесно связана с атопическими заболеваниями, а нарушение кишечной микробиоты играет

важную роль в возникновении и развитии АтД. Пробиотики могут корректировать нарушение микробиоты, выполнять функции регулирования иммунитета, антиоксидантные и помогают восстановить микробиологический гомеостаз [112]. Тем не менее, по-прежнему не хватает высококачественных исследовательских отчетов об эффективности и безопасности пробиотиков в профилактике и лечении atopического дерматита у детей [53].

Изменения кишечной микробиоты имеют важное значение для развития АтД у детей, что может быть эффективной мишенью для профилактики и лечения АтД. Для выяснения эффектов и безопасности пробиотиков при АтД необходимы дальнейшие исследования с большим объемом выборки и тщательным дизайном [94, 97].

Микробиом кожи является ключевым компонентом патогенеза АтД. Кожа пациентов с АтД характеризуется микробным дисбиозом с уменьшением микробного разнообразия и чрезмерным количеством патогенного *S. aureus*. Недавние исследования пролили свет на важность установления надлежащего иммунного ответа на микроорганизмы в раннем возрасте и раскрыли новые механизмы динамики микробного сообщества в модуляции микробиома кожи. Несколько микроорганизмов связаны с патогенезом АтД, с предполагаемыми патогенными эффектами *S. aureus* и *Malassezia* [36]. Сложные взаимоотношения между микробами внутри консорциума микробиома кожи включают различные виды, такие как штаммы *Staphylococcal*, *Roseomonas* и *Cutibacterium*, которые могут ингибировать *S. aureus* и являются потенциальными пробиотиками для лечения АтД [93].

В настоящее время также сообщается, что многочисленные микробы модулируют реакцию хозяина посредством связи с кератиноцитами, специализированными иммунными клетками и адипоцитами для улучшения здоровья кожи и барьерной функции. Это расширенное понимание биоактивных веществ микробиоты кожи привело к новым биотерапевтическим подходам, которые нацелены на микроокружение поверхности кожи для лечения АтД [4, 6, 20, 23, 29, 37].

Как барьер с окружающей средой кожа представляет собой сложную экосистему, колонизированную множеством микроорганизмов, которые сосуществуют в установленном балансе. Кожный микробиом препятствует колонизации патогенами, такими как золотистый стафилококк, и является важнейшим компонентом функционирования эпидермального барьера. Более того, перекрестные помехи между комменсалами и иммунной системой теперь доказаны, поскольку микроорганизмы могут модулировать как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции. Взаимодействия хозяин-комменсал также влияют на развивающуюся иммунную систему у младенцев и, как следствие, на возникновение таких заболеваний, как АтД [87]. В более позднем возрасте кожный микробиом способствует развитию и течению кожных заболеваний. Соответственно, у пациентов с АтД уменьшение разнообразия микробиома коррелирует с тяжестью заболевания и повышенной колонизацией патогенными бактериями, такими как золотистый стафилококк. Клинические исследования показывают, что местное применение комменсальных микроорганизмов (например, *Staphylococcus hominis* или *Roseomonas mucosa*) снижает тяжесть АтД, что подтверждает важную роль комменсалов в снижении колонизации золотистым стафилококком у пациентов с данным заболеванием [111]. Расширение знаний о микробиоме кожи и его функции в модуляции течения кожных заболеваний, таких как АтД, может привести к разработке новых терапевтических стратегий [36, 82].

АтД является распространенным воспалительным заболеванием кожи со сложным патогенезом, который включает в себя несбалансированную передачу сигналов иммунной системы, нарушение кожного барьера и усиленную колонизацию кожи золотистым стафилококком [36]. Сообщества бактерий кожи характеризуются увеличением численности *S. aureus*, что приводит к снижению разнообразия по сравнению с бактериальными сообществами на здоровой коже и увеличению тяжести заболевания. Напротив, грибковые сообщества богаче и разнообразнее на коже пациентов с АтД, хотя распределение наиболее распространенных видов схоже у пациентов и в контроле. Дефицит филагрина в коже при атопическом дерматите может быть связан с усиленной колонизацией

кожи золотистым стафилококком [111]. Кроме того, было показано, что *S. aureus*, экспрессирующий различные факторы вирулентности, вызывает у мышей фенотипы, характерные для атопического дерматита, что, возможно, указывает на способность специфических штаммов *S. aureus* вызывать обострение заболевания.

Роль золотистого стафилококка в развитии АД подтверждают многие исследования. Присутствие бактерии *S. aureus* часто обнаруживается на коже, пораженной АД [31]. Важную роль играют характеристики штаммов *S. aureus*, выделенные из кожи при АД, в частности, белков на поверхности клеток, которые модулируют взаимодействия между клетками Лангерганса, кератиноцитами и *S. aureus*. Микробиом кожи играет важную роль в поддержании гомеостаза кожи и колонизации микроорганизмами. Считается, что золотистый стафилококк при АД глубоко вовлечен в клиническое проявление и патогенез кожных обострений. Колонизирующие штаммы *S. aureus* при АД содержат различные поверхностные белки на уровне штамма, которые обозначаются как клональные комплексы. Кроме того, белки клеточной стенки *S. aureus* влияют на адгезию кожи и вызывают измененные иммунные реакции [31, 67]. *S. aureus* при АД проявляет интернализацию в кератиноциты и вызывает несбалансированные адаптивные иммунные реакции Th1/Th2 через клетки Лангерганса. Микробиом на поверхности кожи при АД связан с кожным иммунитетом. Таким образом, ожидается, что в будущем будет разработана иммунотерапия на основе микробиома, механизм действия которой полностью отличается от обычных стероидных мазей.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на кафедре дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы».

### 2.1. Дизайн исследования

Проведено одноцентровое рандомизированное исследование. Схема исследования приведена на Рисунке 1.

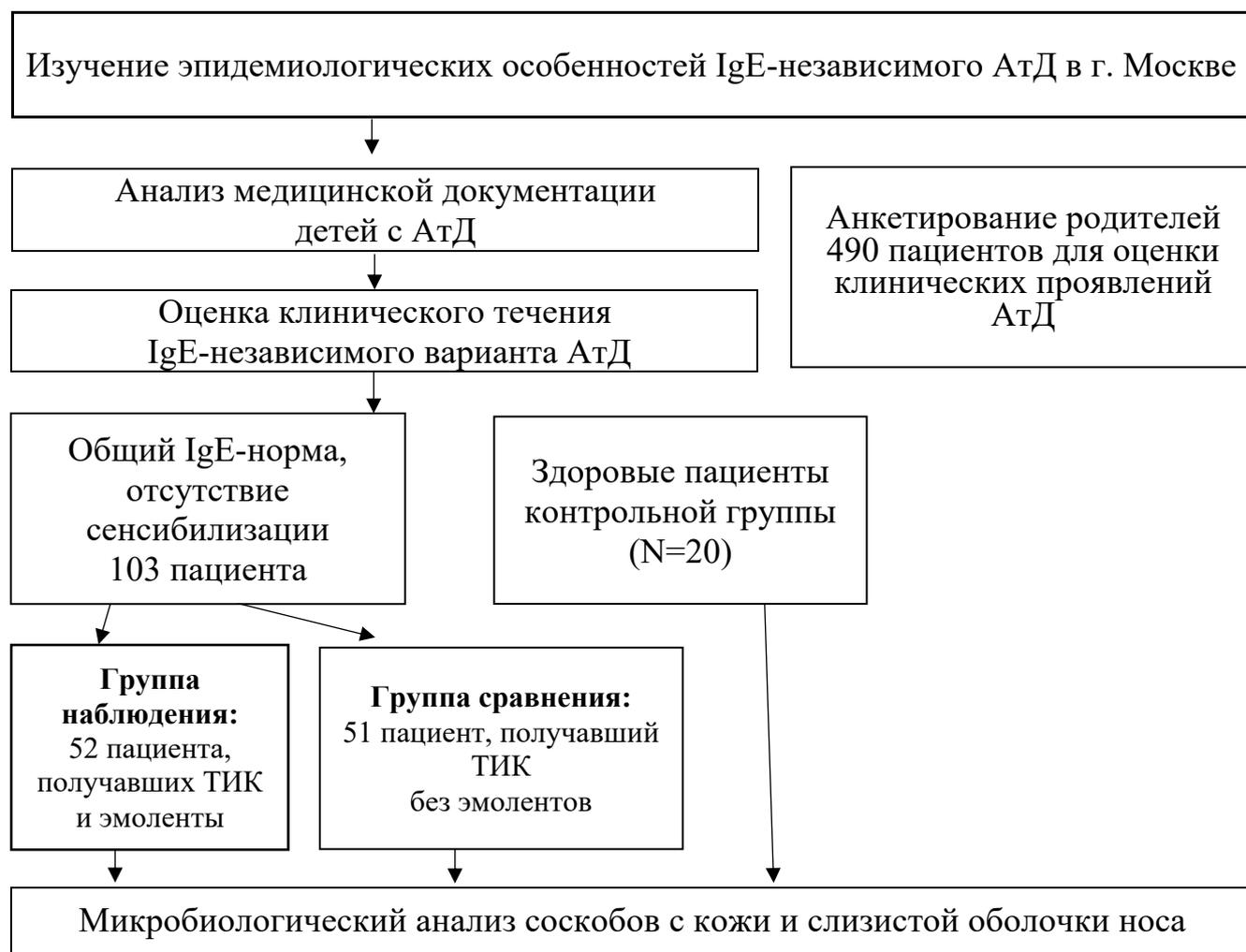


Рисунок 1 – Схема исследовательской работы

Для оценки факторов риска развития и обострения АтД было проведено социологическое исследование (анкетирование) среди 490 родителей пациентов с

АтД в возрасте 6–9 лет и 10-12 лет, обращавшихся на прием к дерматологу в 2021 г. Общее количество участников анкетирования составило 490 пациентов.

С целью оценки клинических особенностей IgE-независимого варианта АтД и эффективности применения эмоленгов в комплексной терапии была проведена рандомизация 103 детей, находившихся на наблюдении и лечении с января по декабрь 2021 г.

Основанием постановки диагноза atopический дерматит служило клиническое соответствие диагностическим критериям J.M. Hanifin и G. Rajka, представленным в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по ведению больных atopическим дерматитом (2024г.) [12].

В план обследования пациентов включались определение развернутого общего (клинического) анализа крови, уровня общего IgE в крови, проведение аллергологического обследования детям для исключения клинически незначимой сенсибилизации к пищевым, пыльцевым, эпидермальным и грибковым аллергенам.

Критерии включения:

- возрастной диапазон 5 -12 лет;
- наличие подтвержденного диагноза atopический дерматит, осложненного вторичной бактериальной инфекцией;
- длительность atopического дерматита более 6 месяцев;
- отсутствие проявлений острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей как минимум за две недели до начала исследования;
- информированное добровольное согласие родителей или опекунов, дающее разрешение на участие ребенка в исследовании;
- при специфическом аллергологическом обследовании не выявлено сенсибилизации к пищевым, пыльцевым, эпидермальным и грибковым аллергенам.

Дети, не болеющие АтД, включались в исследование при соблюдении следующих условий:

- возраст 5–12 лет;
- отсутствие других дерматологических заболеваний;

- отсутствие острых заболеваний, а также обострений хронических заболеваний;
- подписанное родителем или опекуном согласие на участие в исследовании.

При соблюдении всех условий пациенты допускались к участию в исследовании.

## **2.2. Этапы и методы исследования**

Исследование проводилось в 4 этапа. На первом этапе был проведен анализ научной литературы, в которой приводятся актуальные данные об АтД, а также литературных данных о заболеваемости среди детей с IgE-независимого варианта АтД с выявлением особенностей течения воспалительного процесса.

На втором этапе проводилось изучение эпидемиологических особенностей IgE-независимого варианта АтД на основании статистических данных филиала «Юго-Западный с клиникой аллергических болезней кожи» за 2019-2021 гг. Филиал оказывает специализированную помощь детям города Москвы по профилю «Дерматовенерология».

Для выявления факторов риска дебюта и рецидивирующего течения IgE-независимого варианта АтД было проведено социологическое исследование (анкетирование) родителей 490 пациентов с АтД. Анкета представлена в Приложении А.

Для оценки особенностей течения АтД было проведено анкетирование с использованием международной анкеты исследования астмы и аллергии у детей (Приложение Б). Анкетирование проводилось в соответствии с программой ISAAC и представляло собой вариант одномоментного исследования с применением русифицированной версии опросника ISAAC. Выборка для анкетирования специально не подбиралась, в связи с чем исследование носит характер популяционного.

Анкеты для пациентов заполняли их родители или опекуны. При отрицательном ответе на первые два вопроса ребенок с характерными

высыпаниями мог относиться к числу пациентов с IgE-независимым вариантом АтД, поскольку при данном варианте отсутствуют явления респираторной сенсibilизации. Все остальные дети, у которых также имелись хронические заболевания кожи в анамнезе или в течение предшествующего года, имели характерные проявления кожных высыпаний, относились к числу детей с признаками АтД.

В анкетировании приняли участие 249 респондентов – родителей пациентов 6-9 лет и 241 респондентов – родителей пациентов в возрасте 10-12 лет. Все участники исследования были русской национальности.

На третьем этапе проводился клинический анализ пациентов с АтД для выявления особенностей клинического течения АтД. Для этого в результате анализа медицинских карт амбулаторного больного (форма №025/у-04) на втором этапе выделено 103 пациента в возрасте от 5 до 12 лет, больных IgE-независимым вариантом атопического дерматита, находившихся на лечении с января по декабрь 2021 г., из них 46 девочек и 57 мальчиков. Также в микробиологической части исследования приняли участие 20 детей, больных IgE-зависимым вариантом атопического дерматита и 20 детей, не болеющих атопическим дерматитом той же возрастной категории. Все дети с атопическим дерматитом на момент начала исследования находились в стадии обострения воспалительного процесса.

На четвертом этапе анализировались результаты лабораторных исследований пациентов с АтД. На данном этапе проводилось бактериологическое исследование материала, полученного путем соскоба с очагов на коже, а также со слизистых оболочек зева и носа. С целью взятия материала на бактериологическое исследование из зева и носа пациенты направлялись на консультацию врача-оториноларинголога (ЛОР). С учетом тех обстоятельств, что материал ЛОР-специалистом берется из двух локализаций, в исследовании оценивался результат наличия колонизации патогенными микроорганизмами слизистой оболочки и кожи передних носовых ходов. Данная локализация доступна для коррекции антибактериальными и антисептическими наружными средствами в случае выявления избыточной колонизации патогенными микроорганизмами. Назначение

лекарственных средств проводилось ЛОР-врачом в случае избыточной колонизации патогенной микрофлорой в области зева, а также при наличии активных жалоб и наличия клинических воспалительных явлений слизистых оболочек зева, носоглотки.

Этапы исследования представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Этапы исследования

Этап	Объект и методы исследования	Объем исследований
<i>Этап 1 - Аналитический</i>		
Анализ российских и зарубежных научных публикаций по теме исследования	Объект исследования - источники литературы и патентной информации Метод исследования - аналитический метод, метод монографического описания	103
<i>Этап 2 - Эпидемиологический</i>		
Оценка заболеваемости IgE-независимым АтД и распространенности заболевания среди детского населения	Анализ медицинской документации пациентов до 12 лет, находящихся на диспансерном учете у дерматовенеролога в филиале «Юго-Западный» ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» за 2019-2021 г. с диагнозом АтД	1051
	Метод анкетирования	490
<i>Этап 3 - Клинический</i>		
Анализ клинического течения АтД	Объект исследования – пациенты Метод исследования –клинический, кабинетного анализа	103
Определение дерматологического индекса оценки тяжести SCORAD, ДИКЖ		103
<i>Этап 4 - Лабораторный</i>		
Определение общих лабораторных показателей (общий и биохимический анализы крови)	Объект исследования — сыворотка крови пациентов, больных АтД Методы исследования - лабораторные	103
Исследование микробиологического состава кожных покровов и слизистых оболочек	Объект исследования – материал с очагов на коже, мазки с зева и носа. Метод исследований – лабораторный (бактериологический)	123
Уровень общего IgE	Объект исследования: сыворотка крови пациентов с АтД Метод исследования: лабораторный (иммуноферментный анализ)	103
Эффективность терапии	Объект исследования: пораженная кожа (высыпания), кожа вне высыпаний участников исследования, больных АтД Метод исследования – лабораторный	103

Изучение особенностей заболевания включало в себя сбор анамнеза, клиническое наблюдение, лабораторные, инструментальные, микробиологические, аллергологические, иммунологические обследования. Проводился сбор анамнеза жизни и заболевания. В анамнезе жизни уточнялись такие факторы, как особенности роста и развития, сопутствующие заболевания, условия проживания, наследственную предрасположенность. В анамнезе заболевания обращали особое внимание на развитие заболевания, когда установлен точный диагноз, частоту обострений, провоцирующие факторы, осложнения заболевания, а также проводимое ранее лечение. В ходе сбора анамнеза заболевания отмечали эффективность ранее проводимых методов лечения, а также продолжительность ремиссий.

Оценку степени выраженности кожных проявлений, эффективности лечения проводили определением индекса SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), представленного на Рисунке 2. Оценка тяжести атопического дерматита по данной шкале проводится по бальной системе в 4 этапа. Шкала позволяет оценить степень выраженности зуда, общую выраженность воспалительного процесса и площадь воспаленного кожного покрова, а также оценивает все 6 проявлений местного воспалительного процесса, атопического дерматита: лихенификации/шелушение, эритема, отек/папулы, мокнутие/корки, эксфолиации.

Данная шкала позволяет провести комплексную оценку состояния пациента и применяется во всем мире. Оцениваются степень кожных проявлений, выраженность клинической симптоматики и субъективные ощущения пациентов.

Степень вовлеченности кожных покровов в воспалительный процесс определяется по правилу «девятки». Единицей измерения, согласно данному правилу, выступает ладонь пациента. Площадь поверхности ладони составляет примерно 1% от площади тела пациента. При оценке субъективных ощущений пациентов младше 7 лет пользуются помощью родителей. Оценивается выраженность проявлений зуда в ночные и дневные часы последних трех дней. Для оценки выраженности клинической симптоматики применяется четырехуровневая шкала.

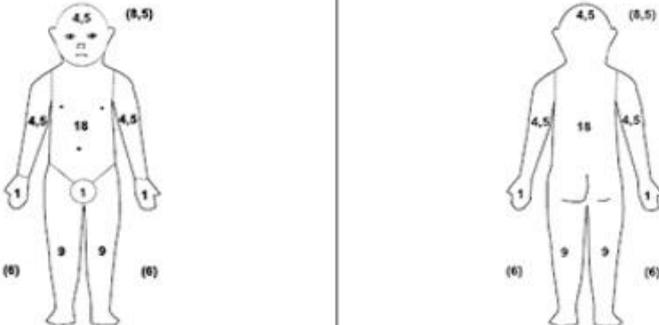
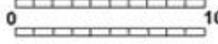
Фамилия	Имя																						
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Лечебное учреждение:																					
Дата рождения	<input style="width: 100%;" type="text"/>																						
Дата обследования	<input style="width: 100%;" type="text"/>	ФИО врача:																					
																							
<b>A: Распространенность</b> укажите площадь поражения <input style="width: 150px;" type="text"/>																							
<b>B: Интенсивность</b> <input style="width: 100px;" type="text"/>		<b>C: Субъективные симптомы</b> зуд + нарушение сна <input style="width: 100px;" type="text"/>																					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Критерий</th> <th>Выраженность</th> <th>Способ расчета</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Эритема</td> <td></td> <td>Выраженность признака</td> </tr> <tr> <td>Отек / папулезные элементы</td> <td></td> <td>0 — отсутствует</td> </tr> <tr> <td>Корки / мокнутие</td> <td></td> <td>1 — слабая</td> </tr> <tr> <td>Экскориации</td> <td></td> <td>2 — умеренная</td> </tr> <tr> <td>Лихенификация</td> <td></td> <td>3 — сильная</td> </tr> <tr> <td>Сухость кожи *</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Критерий	Выраженность	Способ расчета	Эритема		Выраженность признака	Отек / папулезные элементы		0 — отсутствует	Корки / мокнутие		1 — слабая	Экскориации		2 — умеренная	Лихенификация		3 — сильная	Сухость кожи *			<b>C: Субъективная оценка симптомов</b> $A/5+7B/2$ <input style="width: 100px;" type="text"/>	
Критерий	Выраженность	Способ расчета																					
Эритема		Выраженность признака																					
Отек / папулезные элементы		0 — отсутствует																					
Корки / мокнутие		1 — слабая																					
Экскориации		2 — умеренная																					
Лихенификация		3 — сильная																					
Сухость кожи *																							
	<b>SCORAD</b> $A/5+7B/2$ <input style="width: 100px;" type="text"/>																						
Визуальная аналоговая шкала (средний показатель за последние 3 дня и/или ночи)	Зуд (от 0 до 10) <input style="width: 50px;" type="text"/>	Нарушение сна (от 0 до 10) <input style="width: 50px;" type="text"/>																					
																							

Рисунок 2 – Индекс SCORAD для определения степени поражения кожных покровов при atopическом дерматите

Качество жизни участников исследования определяли по шкале детского ДИКЖ. На каждый вопрос опросника пациент должен дать один ответ, отражающий степень влияния. Каждый ответ имеет свой индекс, а сумма всех 10 индексов и составляет ДИКЖ, значение которого может располагаться в диапазоне 0–30 баллов. Чем ближе показатель к 30, тем сильнее заболевание влияет на жизнь пациента.

Всем больным IgE-независимым вариантом АД перед началом исследования проводилось определение показателей периферической крови, определялись биохимические показатели крови, проводился анализ мочи. Также

методом иммунонефелометрии на анализаторе BNProSpec (Siemens, USA-Germany) всем больным с атопическим дерматитом исследовали концентрацию в сыворотке крови IgE.

Для оценки доли IgE-независимого варианта АтД в структуре атопических болезней было проведено анкетирование родителей детей дерматологического приема. Анкетирование проводилось по Анкете международного исследования астмы и аллергии у детей ISAAC II (Приложение Б).

Также у всех пациентов, участвующих в исследовании, в начале исследования проводилось взятие биоматериала со слизистой оболочки передних носовых ходов, зева, с поверхности воспалительных участков кожи, а также с непораженных участков кожи, крупных складок. Взятие материала со слизистых оболочек передних носовых ходов, зева осуществлялось в кабинете врача-оториноларинголога. Тампон с биоматериалом помещался в стерильную пробирку с транспортной средой Эймса. Посев выполнялся на плотных питательных средах (кровяной агар BD, США) в течение 60 минут после взятия материала.

Посев производился методом «тампон-петля»: тампоном проводилось движение в виде штриха с одной стороны чашки, второй стороной тампона производилось такое же движение с другой стороны, параллельно первой полоске. Затем штриховыми движениями биоматериал рассеивался по всей чашке перпендикулярно первым двум полоскам. Чашки выдерживались при температуре 35°C в течение 5 суток. По истечении этого времени выносилось решение о присутствии или отсутствии роста на среде. Чистая культура выводилась методом посева по Гольду.

Оценка результатов полученной культуры производилась по критериям интенсивности роста: скудный (0–10 колоний), умеренный (10–100 колоний), обильный (более 100 колоний). Для исследования использовались соскобы с очагов поражения участников исследования с IgE-независимым и IgE-зависимым вариантами АтД, а также соскобы со здоровой кожи 20 здоровых участников исследования.

Материал с участков кожи участников исследования собирались стерильным шпателем в чистую пробирку Эппендорфа.

Для оценки барьерных свойств кожи и оценки увлажненности кожи проводили определение трансэпидермальной потери влаги – ТЭПВ (ТЭВА-метрия) с использованием аппарата Multi Skin Test Center® MC750 (TPM, Германия). Прибор позволяет проводить всесторонний анализ кожных покровов. Перед исследованием участники исследования проводили в комнатных условиях 20 минут. Исследование проводилось на чистых кожных покровах, не обработанных косметическими средствами. Для этого испытуемых предупреждали заранее, что кожа за два часа до исследования должна быть очищена и при необходимости умыта. Единица измерения  $\text{г}/(\text{м}^2 \times \text{ч})$ . При показателях ТЭПВ 0–4  $\text{г}/(\text{м}^2 \times \text{ч})$  кожный барьер считается очень хорошим. Показатели 5–9 – здоровая кожа с хорошим барьером, 10–12 – нормальная кожа, ТЭПВ умеренно повышена, 13–16 – кожа с нарушенным барьером, 17–20 – сильное нарушение барьера.

Также у участников исследования проводили рН-метрию, корнеометрию на аппарате Multi Skin Test Center® MC750 (TPM, Германия). Значения, принятые за норму, определялись на коже 20 здоровых детей.

Данные пациентов, включая анамнез жизни и заболевания, особенности клинического течения заболевания, периоды ремиссий и обострений, проводимые исследования, проводимое лечение и его эффективность, заносились в специальные стандартизованные карты. На основе полученных данных составлялись таблицы в программе Microsoft Excel.

### **2.3. Методы лечения**

Участники исследования рандомно были разделены на две подгруппы с количеством 52 пациента в первой подгруппе и 51 пациент во второй подгруппе. Участники обеих групп получали системную терапию в виде антигистаминного средства. К препаратам выбора относились антигистаминные препараты 2-го поколения, которые назначались в соответствии с суточной и возрастной

дозировкой. Наружная терапия проводилась ингибиторами кальциневрина 2 раза в день в течение 14 дней. Участники первой подгруппы получали дополнительно наружно эмомент (в составе глицерин, вазелин, токоферол и другие вспомогательные вещества) на протяжении всего периода лечения и после терапии в течение 4 месяцев. Участники второй группы эмомент не получали.

По истечении 14 дней и 30 дней проводили контрольное бактериологическое исследование пораженных участков кожных покровов.

#### **2.4. Методы статистической обработки данных**

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью табличного редактора Microsoft Office Excel. Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ BioStat v. 6 (Analyst Soft Inc., США). Использовались параметрические и непараметрические методы, применением которых проводился статистический анализ полученных данных. Оценку ассоциации степени риска возможного развития IgE-независимого варианта АД осуществляли с указанием отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для анализа влияния различных факторов на возникновение и рецидивирующее течение IgE-независимого варианта атопического дерматита определялось наличие связи по критерию  $\chi^2$ , а также рассчитывалась величина относительного риска (ОР). Из общего количества были выбраны те факторы, у которых выявлена статистически достоверная связь между наличием фактора и развитием и рецидивирующим течением IgE-независимого варианта АД. Показатели представлены в виде таблиц и рисунков, которые включали количественные показатели в абсолютном (n), частоту в долях и процентном выражении, прогностическую ценность результатов. Для расчета 95% ДИ использовали онлайн-калькулятор (<http://vassarstats.net/prop1.html>).

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ

#### 3.1. Эпидемиологические аспекты атопического дерматита в г. Москве

IgE-независимый вариант АтД в течение долгого времени является актуальной темой исследований. Данное заболевание характеризуется широкой распространенностью, ежегодным ростом количества больных, а также высокой медико-социальной значимостью. Актуальной задачей является проведение эпидемиологического исследования и анализ статистических данных по распространенности IgE-независимого варианта АтД на территории города Москвы. Нужно отметить, что число случаев АтД повсеместно имеет тенденцию к росту в анализируемые последние годы [110].

В связи с этим в данном исследовании проведен анализ статистических данных филиала «Юго-Западный с клиникой аллергических болезней кожи» ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» за 2019–2021 гг, которые представлены в Таблице 2.

В Таблице 2 отражены данные о первичной обращаемости детей в возрасте от 0 до 14 лет, а также общего числа детей, обратившихся за медицинской помощью с диагнозом «атопический дерматит».

Таблица 2 – Распределение пациентов с диагнозом «Атопический дерматит» за 2019–2021 гг.

Год	Абсолютное число зарегистрированных пациентов с АтД				
	0–4 года	5–9 лет	10–14 лет	АтД выявлен впервые	Всего
2019	174	65	42	58	281
2020	186	91	56	69	333
2021	257	139	58	41	437

За три года мы наблюдали постепенное повышение числа обращений в 1,6 раза (с 281 пациента до 437): рост составил 64,3%. Таким образом на основании анализа можно предположить, что ежегодно в филиал «Юго-Западный с клиникой аллергических болезней кожи» ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» может обращаться 400–500 пациентов с диагнозом «атопический дерматит». Наибольшее количество пациентов с АД было зарегистрировано среди детей в возрастной категории 0–4 года, что соответствует результатам проведенных исследований. По мере повышения возраста абсолютное число обращений детей с АД уменьшается (Таблица 2). В 2019 г. число детей в возрасте 10-14 лет было в 4,1 раз меньше, чем в возрасте 0-4 лет. В 2021 г. это соотношение составило 4,4.

Динамика показателей заболеваемости среди детей в возрастной группе 0–14 лет за анализируемый период в г. Москве представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Показатели заболеваемости АД среди детей в г. Москве

Год	Н детей 0-14 лет, чел.	Общая заболеваемость на 100000, ‰	Первичная заболеваемость на 100000, ‰
2019	1500346	18,73	3,87
2020	1500483	22,19	4,6
2021	1500854	29,12	2,73

Из Таблицы 3 видно, что общая заболеваемость АД в мегаполисе имеет тенденцию к постепенному росту от 18,73 случаев до 29,12 случаев на 100000 детского населения г. Москвы.

Таким образом, наибольшее количество пациентов с АД регистрируется среди детей ранней возрастной группе (0–4 года). По мере повышения возрастной категории отмечается уменьшение числа обращений детей с АД. Выявлена тенденция к росту обращаемости детей за медицинской помощью в филиал «Юго-Западный с клиникой аллергических болезней кожи» ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» при относительно не высоком росте заболеваемости АД в городе Москва в целом (Таблица 3) за период 2019-2021 гг.

### 3.2. Результаты анкетирования родителей, дети которых страдают атопическим дерматитом

С целью оценки структуры АтД, доли IgE-независимого варианта АтД среди детей и факторов риска развития АтД, проводилось анкетирование 490 родителей детей в возрасте от 6 до 12 лет. Распределение респондентов по полу представлено в Таблице 4.

Таблица 4 – Распределение респондентов по полу (в абсолютных цифрах, %)

Пол	6–9 лет		10–12 лет	
	абс.	%	абс.	%
Женский	126	50,6	117	48,6
Мужской	123	49,4	124	51,4
Всего	249	100,0	241	100,0

Все дети были разделены на две возрастные группы. В первую группу вошли 249 (50,8%) детей в возрасте 6–9 лет. Во вторую – 241 (49,2%) детей в возрасте 10–12 лет.

Наследственная отягощенность по поводу аллергических заболеваний кожи была выявлена у 142 детей (28,9%).

Как показали результаты анкетирования, только 41,6% респондентов получали грудное молоко; 7,2% респондентов с первых дней жизни получали только искусственные смеси; 44,1% респондентов отметили раннее посещение детских коллективов (средний возраст от двух лет) (Таблица 5).

С целью изучения влияния искусственного кормления детей до 12 месяцев жизни на степень проявления атопических заболеваний респонденты подразделены на две подгруппы: первая группа: АтД и другие атопические заболевания в анамнезе у ближайших родственников (n=176, 35,9%) и вторая группа: атопические заболевания в анамнезе у ближайших родственников отсутствовали (n=363, 74,1%) (Таблица 6).

Таблица 5 – Общая характеристика участников исследования (n=490)

Исследуемый признак	Значение
Естественное кормление (n, %):	
отсутствовало	25 (5%)
4 недели	54 (11%)
16 недель	88 (18%)
24 недели	54 (11%)
36 недель	39 (8%)
до 1 года	186 (38%)
Грудное молоко и искусственное кормление (n, %)	255 (52%)
Искусственная смесь, период введения:	
отсутствовала (n, %)	211 (43%)
первые 4 недели	54 (11%)
4-12 недель	74 (15%)
12-20 недель	59 (12%)
24-32 недель	34 (7%)
36 недель и позже	39 (8%)
Прикорм введен до:	
до 4 недель жизни	3 (0,5%)
8-12 недель	25 (5%)
16-20 недель	348 (71%)
Посещение детского дошкольного учреждения:	
да (абс (%))	333 (68%)
нет	157 (32%)
Заболеваемость ОРВИ в течение года:	
0-1 (абс (%))	64 (13%)
2-3	191 (39%)
4-5	118 (24%)
6 и более раз	103 (21%)
Курсы антибиотикотерапии в анамнезе:	
не получали (абс (%))	167 (34%)
1-2	240 (49%)
3-4	54 (11%)
5 и более раз	69 (14%)
Наличие атопических заболеваний у ближайших родственников в анамнезе:	
есть	176 (35,9%)
нет	363 (74%)

Таблица 6 – Достоверность различий характера вскармливания детей от отягощенной наследственности по atopическим заболеваниям у ближайших родственников

Признак	Первая группа (n=176)			Вторая группа (n=363)			Достоверность отличий	
	Частота, %	ДИ, верхняя граница	ДИ, нижняя граница	Частота, %	ДИ, верхняя граница	ДИ, нижняя граница	sig (с угловым преобразованием Фишера)	$\chi^2$
Исключительно грудное молоко	36,7	31,5%	42,5%	44,4	40,4%	47,6%	0,039	0,040
Кормление грудью до 12 недель	21,2	16,5%	25,6%	19,7	15,7%	23,1%	0,7889	0,876
Только искусственное кормление с рождения	6,9	4,0%	9,8%	6,8	5,0%	8,6%	0,869	0,869
Смешанное вскармливание с рождения	64,8	58,7%	69,7%	56,4	52,0%	59,2%	0,023	0,024

Из Таблицы 6 видно, что искусственное вскармливание у детей в обеих группах встречалось с одинаковой частотой (6,9% и 6,8% соответственно). Смешанное вскармливание у детей с отягощенной наследственностью встречалось достоверно чаще – 64,8%, в то время как у детей без отягощенного наследственного анамнеза частота встречаемости смешанного вскармливания составила 56,4%,  $p < 0,05$ . Докорм в обеих группах был введен в одном возрасте – 3,2 месяца в среднем. Таким образом, дети с отягощенным наследственным анамнезом в более чем половине случаев получали докорм и имели смешанное вскармливание, что является одним из главных факторов риска развития АД.

Число респондентов, у которых симптомы АД наблюдались в течение последнего года, составило 227 (46,3%). Было отмечено, что признаки АД в 1,5 раза чаще проявлялись в возрасте до 6–9 лет в сравнении с признаками АД в возрасте 10–12-летнего возраста. Значимых половых различий в частоте выявления

признаков АТД выявлено не было. Чаще одного раза в неделю в течение последних 12 месяцев ночное пробуждение от кожного зуда отмечалось у 4 (0,8%) респондентов, причем, в младшей возрастной группе отмечается преобладание данного признака в 3,5 раза. Реже одного раза в неделю за прошедший год ночные пробуждения отмечено у 8 (1,7%) респондентов. Отмечено большая частота ночных пробуждений (в 3 раза) в младшей возрастной группе. В возрасте 6–9 лет данный признак отметили 12 (2,4%) респондентов, а в возрасте 11–12 лет – 4 (0,7%) респондента. Результаты анкетирования представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Признаки атопического дерматита у детей исследуемых групп по программе анкеты ISAAC (в абсолютных цифрах, %)

Признак	6-9 лет (n=249)		10-12 лет (n=241)		Всего (n=490)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Признаки АТД были в течение последних 12 месяцев	236	48,2	231	47,1	467	95,3
Отсутствие признаков АТД в течение последних 12 месяцев	13	2,7	10	2,0	23	4,7
Пробуждения ночью из-за кожного зуда чаще, чем 1 раз в неделю в течение последних 12 месяцев	164	33,5	153	31,2	317	64,7
Пробуждения ночью из-за кожного зуда реже, чем 1 раз в неделю в течение последних 12 месяцев	109	22,2	84	17,1	193	39,4
Отсутствие дискомфорта во время сна из-за кожного зуда в течение последних 12 месяцев	27	5,5	44	9	71	14,5
Проявление признаков АТД до 2 лет	171	34,9	176	35,9	347	70,8
Проявление признаков АТД до 5 лет	53	10,8	43	8,8	96	19,6
Проявление признаков заболевания в возрасте старше 5 лет	25	5,1	22	4,5	47	9,6

Исследованиями установлено, что типичный для АТД (по критериям Райка) характер высыпаний был выявлен у всех 100,0% респондентов, у которых высыпания отмечались на сгибаемых поверхностях запястий, локтей, коленных суставов, шее.

Проявления АТД в последние 12 месяцев не беспокоили 13 (2,7%) респондентов. Полное отсутствие ночных пробуждений из-за зуда и дискомфорта наблюдалось у 27 (5,5%) респондентов младшей возрастной категории и 44 (9%) респондентов старшей возрастной категории. Ночные пробуждения реже одного

раза в неделю в течение последних 12 месяцев беспокоили 193 (39,4%) респондента, среди которых 109 (22,4%) респондентов младшей возрастной категории и 84 (17,1%) респондента старшей возрастной категории. Ночные пробуждения из-за зуда чаще одного раза в неделю отметили 164 (33,5%) респондента младшей возрастной категории и 153 (31,2%) респондентов старшей возрастной категории.

Как показало исследование, почти у  $\frac{3}{4}$  больных (n=347, 70,8%) АД развивается в раннем детском возрасте до 2 лет. С повышением возрастного интервала первичная и общая заболеваемость снижаются. Мальчики и девочки болеют АД в равной степени, однако, в нашем исследовании отмечалось незначительное преобладание девочек. Высыпания при АД в 97,0% случаев располагались в типичных местах кожных покровов.

У респондентов АД имеет характер хронически текущего воспалительного процесса с периодами ремиссий и обострений в течение года, что подтверждает периодичность заболевания.

В результате анкетирования, изучения лабораторных анализов крови и клинической картины установлено наличие атопического дерматита у всех участников анкетирования. У 347 (70,8%) участников анкетирования дебют заболевания состоялся в возрасте до 2 лет. У 96 (19,6%) участников анкетирования дебют состоялся в возрасте 2–5 лет. У 47 (9,6%) участников анкетирования дебют состоялся в возрасте старше 5 лет (Рисунок 3).

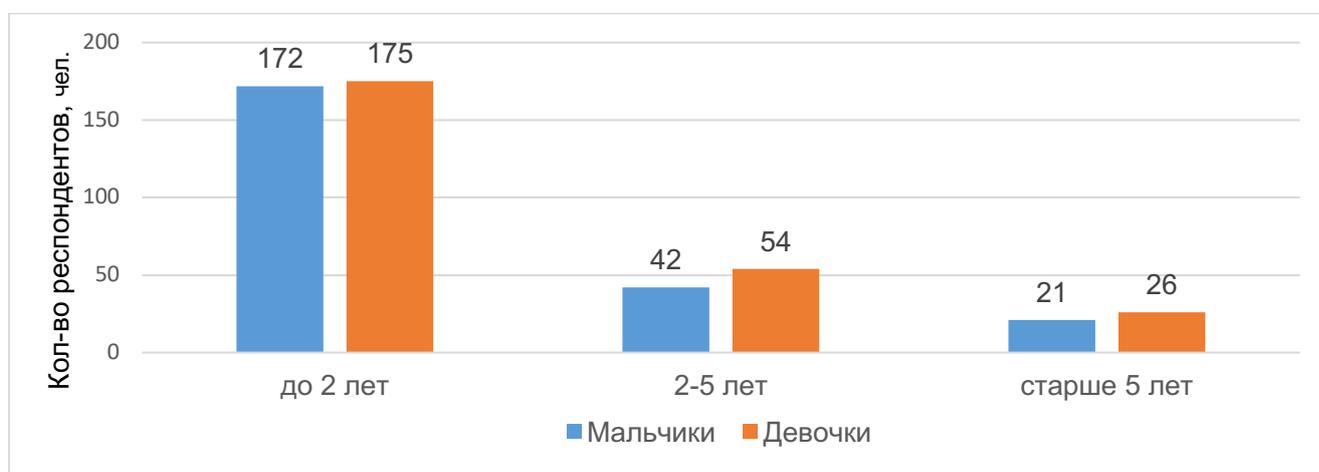


Рисунок 3 – Возрастная характеристика дебюта заболевания

В возрастной категории 6–9 лет высокие уровни общего IgE диагностированы у 225 (90,4 %) респондентов. IgE в пределах нормальных значений был у 24 (9,6 %) респондентов.

В возрастной категории 10–12 лет – у 233 (96,7 %) участников исследования отмечался высокий уровень общего IgE в крови. Нормальный уровень IgE диагностирован у 8 (3,3 %) участников анкетирования. В связи с этим, IgE-независимый АтД подтвержден у 32 (6,5%) из 490 участников анкетирования (Рисунок 4).

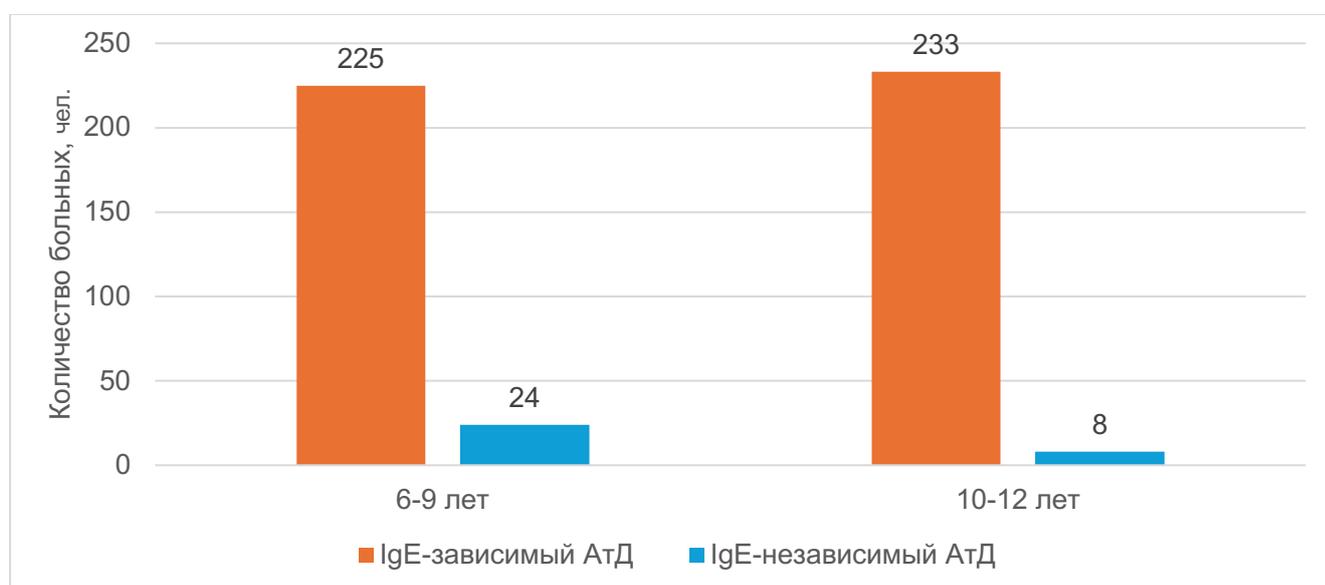


Рисунок 4 – Распределение участников анкетирования по типу атопического дерматита

Таким образом, средняя частота IgE-независимого варианта АтД в популяции детей с этой патологией составляет 6,4%, и может варьировать от 3,3% до 9,6% в разных возрастных группах. Статистически значимой половой разницы выявлено не было. Заболевание чаще всего дебютирует в раннем детском возрасте до 2 лет. Среди респондентов у 32 (6,5%) из 490 был верифицирован IgE-независимый вариант АтД. У большинства детей IgE-независимый вариант АтД протекал в легкой форме. Результаты проведенного анкетирования сопоставимы с проведенными по программе тестирования ISAAC не только в России, но и в других странах.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО, ЛАБОРАТОРНОГО И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ

### 4.1. Характеристика участников исследования. Анализ факторов риска

С целью выявления клинических особенностей IgE-независимого варианта АтД нами проведено исследование с участием 103 детей в возрасте от 5 до 12 лет, больных IgE-независимым вариантом АтД.

Среди пациентов исследуемой группы с IgE-независимым вариантом АтД отмечается небольшое преобладание мальчиков над девочками: 44,7% девочек и 55,3% мальчиков ( $\chi^2 = 2,95$ , ОР = 3,05, Q = 0,29,  $p < 0,05$ ) (Рисунок 5).

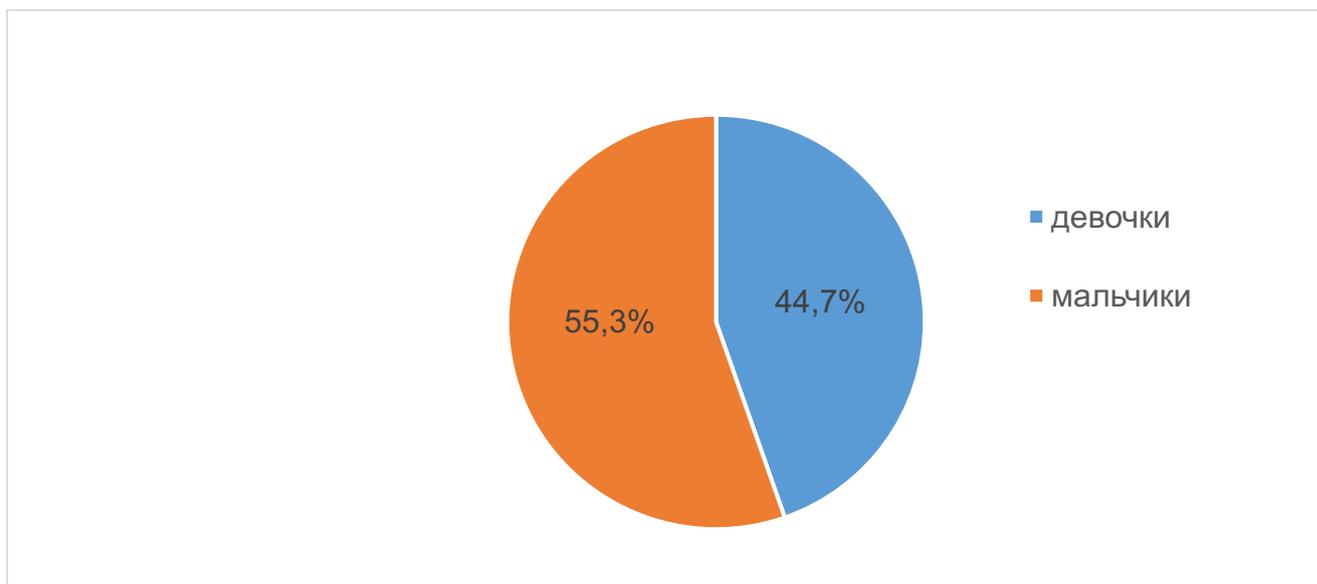


Рисунок 5 – Распределение пациентов по полу

Возрастное и тендерное распределение пациентов с IgE-независимым вариантом атопического дерматита, принявших участие в исследовании, представлено в Таблице 8.

Таблица 8 – Возрастное и гендерное распределение пациентов с IgE-независимым вариантом атопического дерматита (в абсолютных цифрах, %)

Возрастной интервал	Мальчики	Девочки	Общее количество участников	
			Количество	%
5 лет	9	9	18	17,5
6 лет	10	4	14	13,6
7 лет	3	7	10	9,7
8 лет	7	5	12	11,7
9 лет	4	7	11	10,7
10 лет	5	4	9	8,7
11 лет	8	5	13	12,6
12 лет	11	5	16	15,5
Всего	57	46	103	100,0

Дебют заболевания в первые 5 лет жизни был установлен у 61 (59,2%) пациента. Продолжительность заболевания составила Me 6,3 года (амплитуда 10,5 лет при минимальном возрасте 6 месяцев, максимальном – 11 лет).

В результате изучения анамнеза и клинического течения заболевания удалось установить основные факторы риска, оказывающие влияние на развитие и обострение заболевания (Таблица 9).

Таблица 9 – Факторы риска, влияющие на дебют и рецидивирующее течение IgE-независимого варианта атопического дерматита

Факторы риска	ОР(RR)	$\chi^2$	p
<i>Факторы риска дебюта</i>			
Искусственное вскармливание	7,32	6,63	0,01
Раннее введение прикорма и смешанное вскармливание	2,87	3,84	0,05
Отягощенная наследственность	1,54	1,64	0,2
Мужской пол	3,05	2,95	0,05
<i>Факторы риска, влияющие на клиническое течение и рецидивы</i>			
Нервно-психическое воздействие	2,21	3,95	0,05
Инфекционный фактор	2,33	3,79	0,05
Действие химических и раздражающих средств	8,12	9,21	0,001
Сезонность	1,40	1,07	0,3

Наиболее значимым фактором риска развития АТД у детей исследуемой группы является искусственное вскармливание, на которое указали 57,0% родителей участников исследования с IgE-независимым вариантом АТД. На втором месте находится раннее введение прикорма (в возрасте 4–6 месяцев) у детей со смешанным вскармливанием (Рисунок 6). Выявлена прямая тесная связь ( $Q=0,72$ ) между искусственным вскармливанием и развитием IgE-независимого варианта АТД, а также связь средней силы ( $Q=0,59$ ) между ранним введением прикорма и смешанным вскармливанием и развитием IgE-независимого варианта АТД.

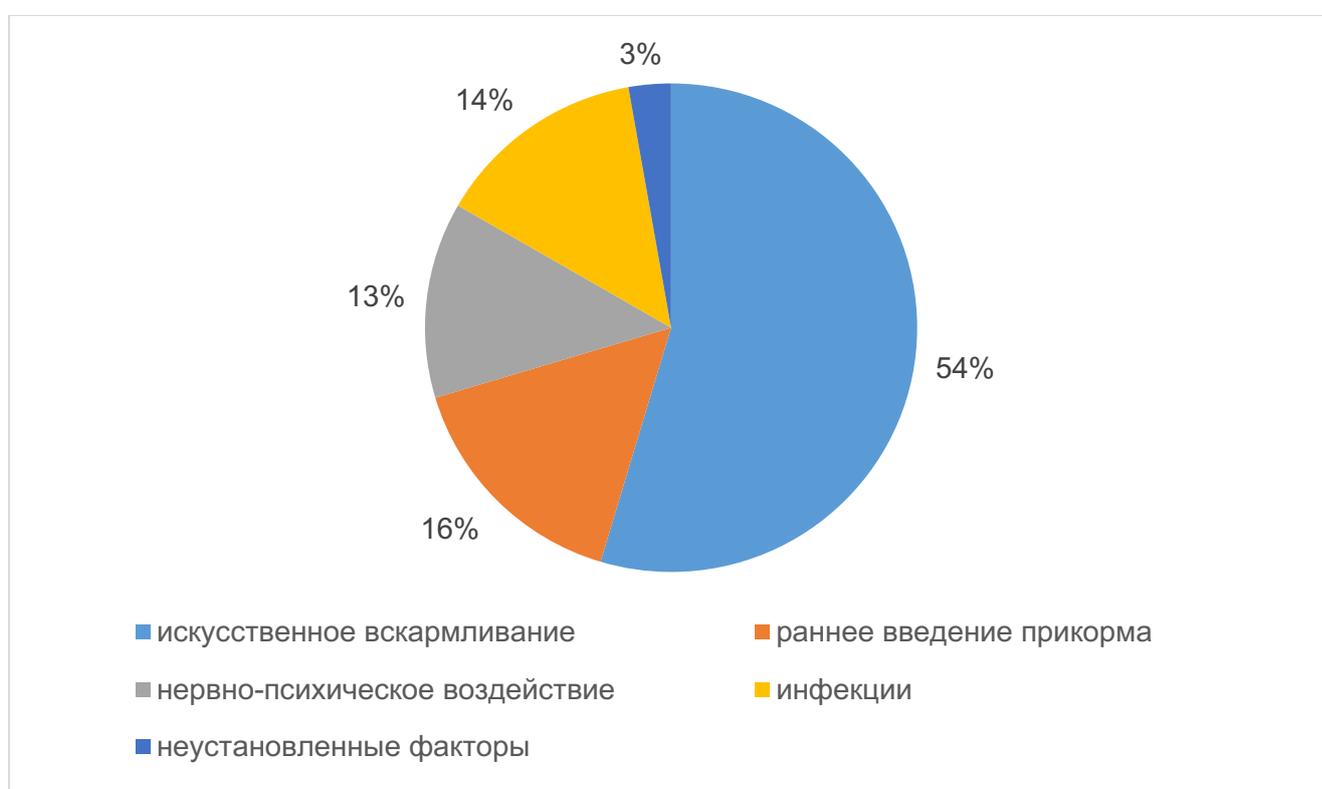


Рисунок 6 – Частота выявления факторов риска, играющих роль при IgE-независимом варианте атопического дерматита

В общей структуре значимых факторов риска искусственное вскармливание занимает ведущую роль и было выявлено у более половины респондентов. В мире существует единое мнение, что грудное вскармливание считается защитной мерой против развития аллергических заболеваний, по крайней мере, в период новорожденности и неонатальном периоде [92]

В Таблице 10 приведена характеристика смесей, применяемых для искусственного вскармливания участников исследования.

Таблица 10 – Характеристика смесей, применяемых для искусственного вскармливания детей с IgE–независимым вариантом атопического дерматита (в абсолютных цифрах, %)

Тип смеси по составу	Количество участников (n=59)	
	абс.	%
<b>Адаптированные</b>	3	5,1
Жидкие кисломолочные смеси	10	16,9
Сухие кисломолочные смеси	3	5,1
Адаптированные казеин-предоминантные смеси	5	8,5
<b>Неадаптированные</b>	31	52,5
Соевые	3	5,1
Смеси на основе молока других млекопитающих	4	6,8

Раннее введение прикорма (в возрасте 4–6 месяцев) занимает в общей структуре провоцирующих факторов 16,5%, что является следствием модной тенденции, транслируемой и популяризируемой блогерами, что если современный ребенок находится на искусственном и смешанном вскармливании, то это является профилактикой аллергических заболеваний [51].

Также к значимым факторам относятся частые инфекционные заболевания 14,0% (прямая связь средней силы,  $Q=0,58$ ), нервно-психическое напряжение – у 13,6% обследованных (прямая связь средней силы,  $Q=0,43$ ). У 3 (2,9%) пациентов факторы риска из анамнеза выявить не удалось, в связи с чем возможные факторы риска развития IgE-независимого варианта АД у них остались неустановленными.

Анализ данных наследственности респондентов свидетельствует об отсутствии атопического дерматита в анамнезе у ближайших родственников. По материнской линии выявлена экзема у 14 (13,6%) участников исследования.

Других кожных и атопических заболеваний в анамнезе у ближайших родственников не выявлено.

Анализ данных наследственности респондентов свидетельствует об отсутствии АД в анамнезе у ближайших родственников. По материнской линии выявлена экзема у 14 (13,6%) участников исследования. Других кожных и атопических заболеваний в анамнезе у ближайших родственников не выявлено.

Анализ анамнеза заболевания позволил установить, что зависимости от погодных условий и времени года в обострениях IgE-независимого варианта АД у участников исследования не отмечалось (Рисунок 7).

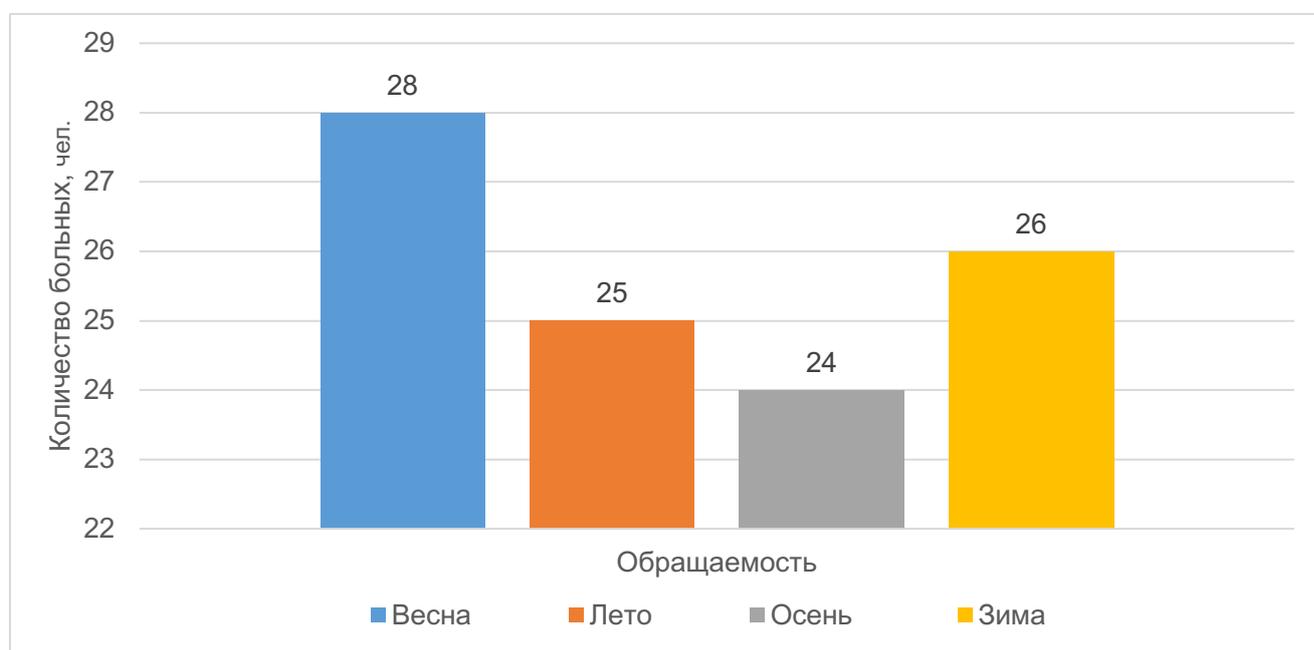


Рисунок 7 – Динамика обращаемости пациентов с IgE-независимым вариантом атопического дерматита в течение года

В течение года больные с IgE-независимым вариантом АД обращались к врачам-дерматовенерологам почти с одинаковой частотой. Анализ факторов, вызывающих обострение IgE-независимого АД, показал, что обострение воспалительного процесса 59 (57,3%) пациентов связывали с воздействием бытовых раздражителей: щелочных моющих средств и антисептиков. У 32 (31,0%) пациентов отмечалась связь обострений воспалительного процесса с частым повреждением кожных покровов (Рисунок 8). Других факторов, вызывающих обострение IgE-независимого варианта АД установлено не было.

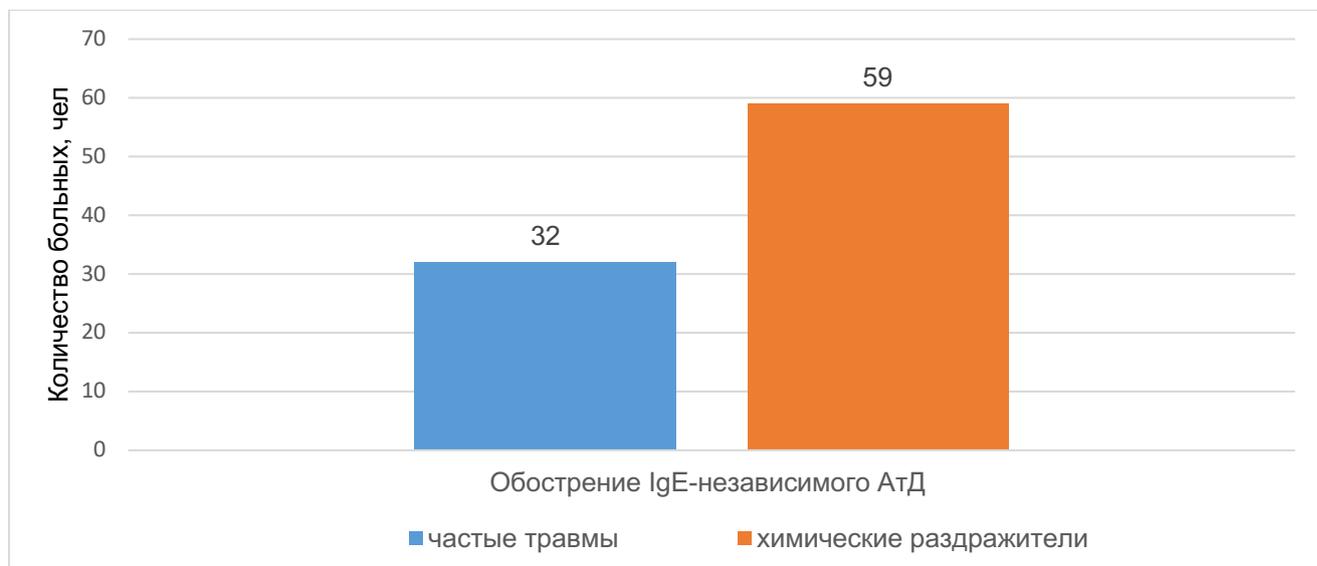


Рисунок 8 – Факторы, вызывающие обострение IgE-независимого варианта атопического дерматита

В результате сбора анамнеза установлено, что у 39 (37,9%) детей имеются сопутствующие заболевания (Таблица 11).

Таблица 11 – Сопутствующие заболевания у пациентов с IgE-независимым вариантом атопического дерматита (в абсолютных цифрах, %)

Заболевание	Количество больных				Общее количество	
	Мальчики		Девочки		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Гастродуоденит	8	7,8	6	5,8	14	13,6
Хронический панкреатит	5	4,9	7	6,8	13	12,6
Хронический бронхит	4	3,8	3	2,9	7	6,8
Анемия	5	4,9	4	3,9	9	8,7

Как видно из Таблицы 11, чаще всего у пациентов с IgE-независимым вариантом АД выявлялся гастродуоденит и хронический панкреатит: гастродуоденит был установлен у 14 (13,6%), хронический панкреатит у 13 (13,6%) участников исследования. Также у 7 (6,8%) участников исследования был установлен хронический бронхит, у 9 (8,7%) участников исследования - анемия. Другие хронические заболевания не выявлены. Выявленные заболевания не связаны с IgE-независимым вариантом АД и не влияют на его обострение ( $p=0,299$ ).

У участников исследования выявлены эритематозно-сквамозная и эритематозно-сквамозная с лихенификацией формы IgE-независимого варианта АТД. У всех участников исследования перед началом исследования отмечалось обострение воспалительного процесса. Из них, с эритематозно-сквамозной формой выявлено 35 (34,0%) мальчиков и 27 (26,2%) девочек. Эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией диагностирована у 22 (21,4%) мальчиков и 19 (18,4%) девочек. По характеру воспалительного процесса преобладали пациенты с хроническим воспалительным процессом, среди них было 34 (59,6%) мальчика и 26 (56,5%) девочек. Подострый характер воспалительного процесса диагностирован у 14 (24,6%) мальчиков и 13 (28,3%) девочек, острый воспалительный процесс у 9 (15,8%) мальчиков и 7 (15,2%) девочек (Таблица 12).

Таблица 12 – Клиническая характеристика участников исследования (в абсолютных цифрах, %)

		Количество				Всего	
		Мальчики (n=57)		Девочки (n=46)			
		абс	%	абс	%	абс	%
Возраст	5–9 лет	33	32,0	32	31,1	65	63,1
	10–12 лет	24	23,3	14	13,6	38	36,9
Тип вскармливания	Грудное	23	22,3	21	20,4	44	42,7
	Искусственное	34	33,0	25	24,3	59	57,3
Морфология высыпаний	Эритематозно-сквамозная	35	34,0	27	26,2	62	60,2
	Лихенификация	22	21,4	19	18,4	41	39,8
Характер воспаления	Острый	9	8,7	7	6,8	16	15,5
	Подострый	14	13,6	13	12,6	27	26,2
	Хронический	34	33,0	26	25,2	60	58,3
SCORAD	>20	41	39,8	37	35,9	78	75,7
	20-40	16	2	9	8,7	25	24,3

Как видно из Таблицы 12, в исследовании участвовали 65 (63,1%) детей в возрасте 5-9 лет: 33 (32,0%) мальчиков и 32 (31,1%) девочки и 38 детей

подросткового возраста в возрасте 10-12 лет: 24 (23,3%) мальчиков и 14 (13,6%) девочек. У обследованных пациентов преобладает преимущественно легкая степень тяжести заболевания. У 25 (24,3%) пациентов IgE–независимый вариант АтД средней степени, у остальных 78 (75,7%) пациентов IgE–независимый вариант АтД легкой степени тяжести (Рисунок 9).

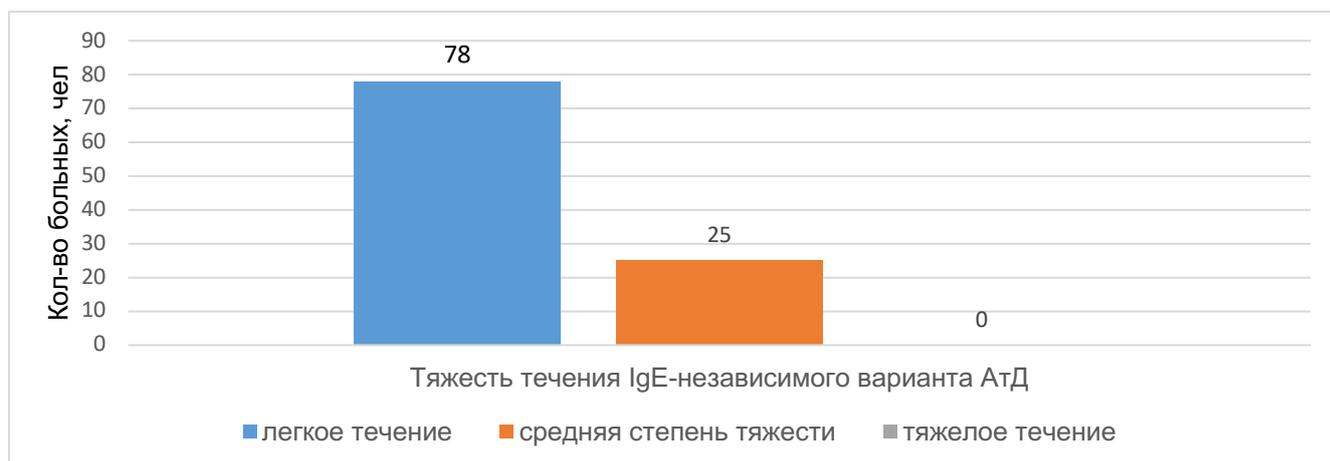


Рисунок 9 – Характеристика IgE–независимого варианта атопического дерматита по степени тяжести течения

Исследование барьерных свойств кожи показало широкий диапазон значений. Примечательно, что у большинства участников исследования данный показатель оказался выше нормы (Таблица 13).

Таблица 13 – Средние показатели уровня трансэпидермальной потери влаги, г/(м<sup>2</sup>хч)

Возраст пациентов	Степень тяжести IgE–независимого варианта АтД	
	Легкая	Средняя
5–9 лет	13,12 ± 1,25	16,64 ± 1,12
10–12 лет	12,63 ± 0,74	17,36 ± 0,97

Как видно из Таблицы 13, уровень ТЭПВ выше у детей 5–9-летнего возраста. Также выявлено, что у пациентов со средней степенью тяжести течения IgE–независимого варианта АтД средние показатели уровня ТЭПВ также были достоверно выше ( $p < 0,01$ ), чем при легкой степени. Между степенью тяжести IgE–независимого варианта АтД и уровнем ТЭПВ существует прямая корреляционная связь средней силы (положительный коэффициент корреляции Спирмена  $\rho > \rho_{05}$

(0,432 > 0,403), что позволяет предположить роль ТЭПВ в развитии и поддержании хронического воспаления при IgE-независимого варианта атопического дерматита и оценить роль и место эмоментной терапии при данном варианте АтД.

Таким образом, в исследуемой группе среди пациентов преобладают дети в возрасте от 5 до 9 лет. Выявлено преобладание пациентов с эритематозно-сквамозной формой 60,2% (62 пациента) и легким течением. Дети со средней степенью тяжести заболевания составили 24,3%. IgE-независимый вариант АтД чаще диагностировался у мальчиков. Заболевание дебютировало, преимущественно, в первые пять лет жизни. Значимыми факторами риска являлись раннее введение прикорма и отсутствие грудного вскармливания в первые месяцы жизни. Заболевание характеризовалось длительным течением с периодами ремиссии и обострения независимо от времени года. Между тяжестью течения воспалительного процесса при IgE-независимом варианте АтД и уровнем ТПЭВ выявлена прямая корреляционная связь средней силы.

#### 4.2. Результаты лабораторных методов исследования

Исследование показателей клинического анализа крови выявило, что все основные параметры крови участников исследования соответствовали возрастным нормам (Таблица 14).

Таблица 14 – Результаты клинического анализа крови детей с IgE-независимым вариантом атопического дерматита

Параметры	Референтные значения	Среднее значение (N=103)	Min значение	Max значение	ДИ 95%
Гемоглобин	110–140 г/л	129,28	108	143	129,2-134,5
Эритроциты	3,5–5,2*10 <sup>12</sup> /л	4,16	3,7	5,1	4,41-4,8
Лейкоциты	5–12*10 <sup>9</sup> /л	9,04	5,1	11,2	6,9-8,57
Тромбоциты	160–390*10 <sup>9</sup> /л	318,09	166	391	293,6-341,8
Гематокрит	36–42%	41,17	34,2	41,9	37,9-40,1
СОЭ	2–17 мм/ч	6,12	4	16	6,81-7,94

Показатели общетерапевтических биохимических анализов крови пациентов исследуемых групп также находились в пределах допустимых значений (Таблица 15).

Таблица 15 – Результаты биохимических анализов крови у детей с IgE-независимым вариантом атопического дерматита

Параметры	Референсные значения	Среднее значение	Min значение	Max значение	ДИ 95%
Общий белок, г/л	59–82	68,12	57	80	67,34-69,21
Холестерин, ммоль/л	3,7–6,5	5,93	3,6	6,2	5,8-6,01
Триглицериды, ммоль/л	0,4–0,9	0,68	0,41	0,82	0,61-0,72
Креатинин, мкмоль/л	35–110	68,54	36,4	98,1	67,01-69,47
Мочевина, ммоль/л	4,4–7,3	5,603	4,7	7,1	5,52-6,01
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,16–0,41	0,314	0,18	0,4	0,291-0,362
АлАТ, МЕ/л	10–40	21,33	16,2	37,4	19,1-22,4
АсАТ, МЕ/л	13–43	29,18	17,3	38,2	27,9-31,01
Глюкоза, ммоль/л	3,4–6,1	5,1	3,9	5,8	4,92-5,24

Общий анализ мочи у всех детей исследуемой группы был без особенностей. Примесей солей в моче обнаружено не было. Также в моче не выявлено бактерий, эритроцитов и лейкоцитов. Все это говорит об отсутствии нарушений в мочевыделительной системе.

Исследование концентрации общего IgE в крови пациентов с IgE-независимым вариантом АД представлены в Таблице 16.

Как видно из Таблицы 16, средние значения IgE во всех возрастных группах исследования соответствует возрастным референсным значениям. Данные свидетельствуют об отсутствии корреляции между воспалительным процессом в коже и уровнем общего IgE в крови.

Таблица 16 – Уровень IgE у детей с IgE-независимым вариантом атопического дерматита

Возраст	Число детей	Референсные значения	Средний показатель, МЕ/л	Min значение	Max значение
5	18	0-60 МЕ/л	43,2	18,3	59,9
6	14	0-60 МЕ/л	47,3	17,9	59,2
7	10	0-90 МЕ/л	58,4	34,8	69,1
8	12	0-90 МЕ/л	61,1	54,2	89,1
9	11	0-90 МЕ/л	54,3	44,3	67,4
10	9	0-200 МЕ/л	90,4	43,7	143,9
11	13	0-200 МЕ/л	101,5	62,4	128,3
12	16	0-200 МЕ/л	87,2	67,1	138,2

#### 4.3. Результаты микробиологического исследования

В процессе обследования пациентов с IgE-независимым вариантом АД с очагов на коже был получен рост богатой и разнообразной микрофлоры. Всего выявлено 26 видов микроорганизмов, относящихся к 15 родам. Данные представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Состав микробиома кожи пациентов с IgE-независимым вариантом атопического дерматита

№	Вид	Среднее кол-во, КОЕ/см <sup>2</sup>	Min	Max
1	<i>Acinetobacter Lwoffii</i>	3 430 000	400 000	5 140 000
2	<i>Acinetobacter schindleri</i>	10 000	7 000	100 000
3	<i>Acinetobacter johnsonii</i>	190 000	107 000	210 000
4	<i>Acinetobacter ursingii</i>	900 000	810 000	1 010 000
5	<i>Bacillus cereus</i>	8 200 000	1 100 000	11 200 000
6	<i>Bacillus megaterium</i>	8 000	6 000	11 300
7	<i>Candida albicans</i>	160	140	200
8	<i>Candida parapsilosis</i>	90 000	72 000	101 200
9	<i>Candida silvicola</i>	100	80	110

## Продолжение Таблицы 17

10	<i>Cryptococcus albidus</i>	600	200	1000
11	<i>Enterobacter cloacae</i>	8 000 000	6 000 000	10 000 000
12	<i>Enterococcus faecalis</i>	5 600	2 000	9 000
13	<i>Escherichia coli</i>	7 000	1 000	10 000
14	<i>Malassezia globosa</i>	80 000	61 000	101 000
15	<i>Micrococcus luteus</i>	480 000	152 000	1 450 000
16	<i>Moraxella osloensis</i>	2 300 000	1 420 000	3 360 000
17	<i>Pantoea agglomerans</i>	800 000	2 000	1 010 000
18	<i>Pseudomonas luteola</i>	243 000	100 000	300 000
19	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 600	700	10 000
20	<i>Pseudomonas oryzae</i>	4 240 000	2 520 000	12 101 000
21	<i>Staphylococcus aureus</i>	3 210 200	1 430 100	11 104 000
22	<i>Staphylococcus capitis</i>	6 500	1 000	10 000
23	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	110 300	81 000	170 000
24	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2 160	1 200	3 500
25	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8 310 000	3 400 500	10 201 000
26	<i>Streptococcus mitis</i>	6 200	4 000	9 700

Среди возбудителей имеются представители условно-патогенной флоры, которые колонизируют кожу и слизистые оболочки большинства здоровых людей. Среди них *Escherichia coli* (3,9%), *Enterococcus faecalis* (3,9%), *S. epidermidis* (81,6%), *Malassezia globosa* (2,9%). Видовая принадлежность высевных видов микроорганизмов представлена на Рисунке 10.

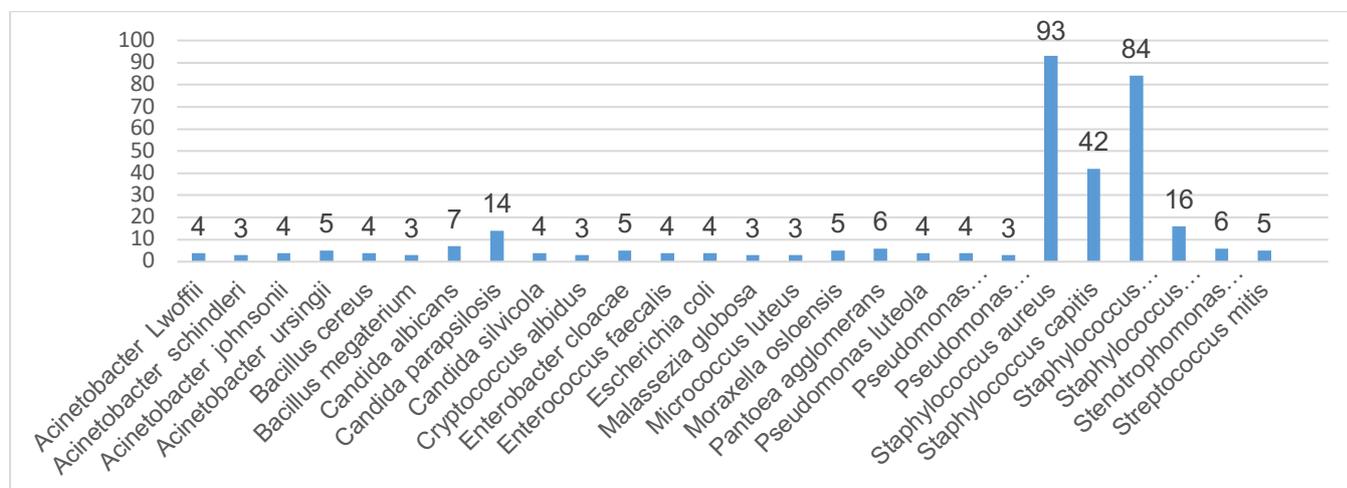


Рисунок 10 – Микробиологический спектр кожи пациентов с IgE-независимым вариантом атопического дерматита

Чаще всего с очагов дерматита на коже пациентов высевался *S. aureus*, который был выявлен у 93 (90,3%) пациентов. *S. capitis* был обнаружен в очагах у 42 (40,8%), *S. haemolyticus* – у 16 (15,5%). Соотношение разных видов стафилококков у пациентов с IgE-независимым вариантом АД представлено на Рисунке 11.

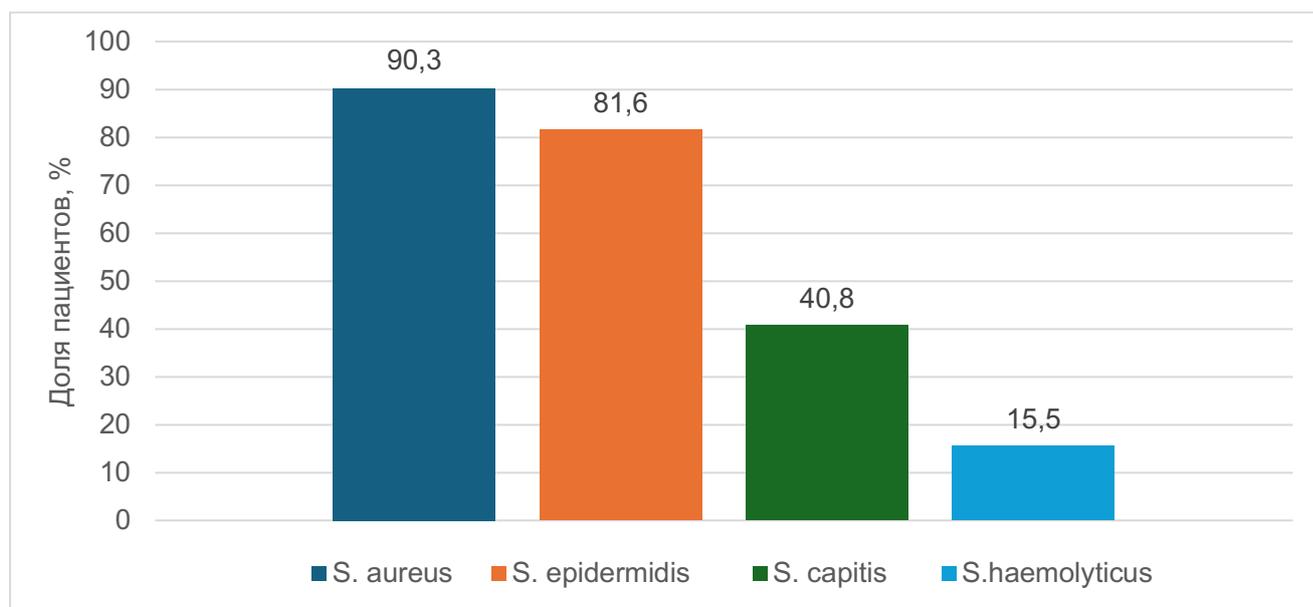


Рисунок 11 – Распределение различных видов *Staphylococcus spp.* на коже у обследованных пациентов с IgE-независимым атопическим дерматитом, %

Наиболее обильным ростом среди стафилококков выделялся *S. aureus*, который известен своей способностью осложнять течение как IgE–независимого, так и IgE–зависимого варианта АД [4, 29]. По частоте встречаемости на втором месте обнаруживался *S. epidermidis*, он был выделен с поверхности кожи 84 (81,6%) пациентов (Рисунок 12).

Сочетание двух и трех видов стафилококков наблюдалось у большинства пациентов с IgE-независимым вариантом АД – у 79 (76,7%) детей. Это важное обстоятельство свидетельствует о необходимости индивидуального подбора наружной лекарственной терапии и средств, обладающих антибактериальными и антисептическими действием [4, 29].

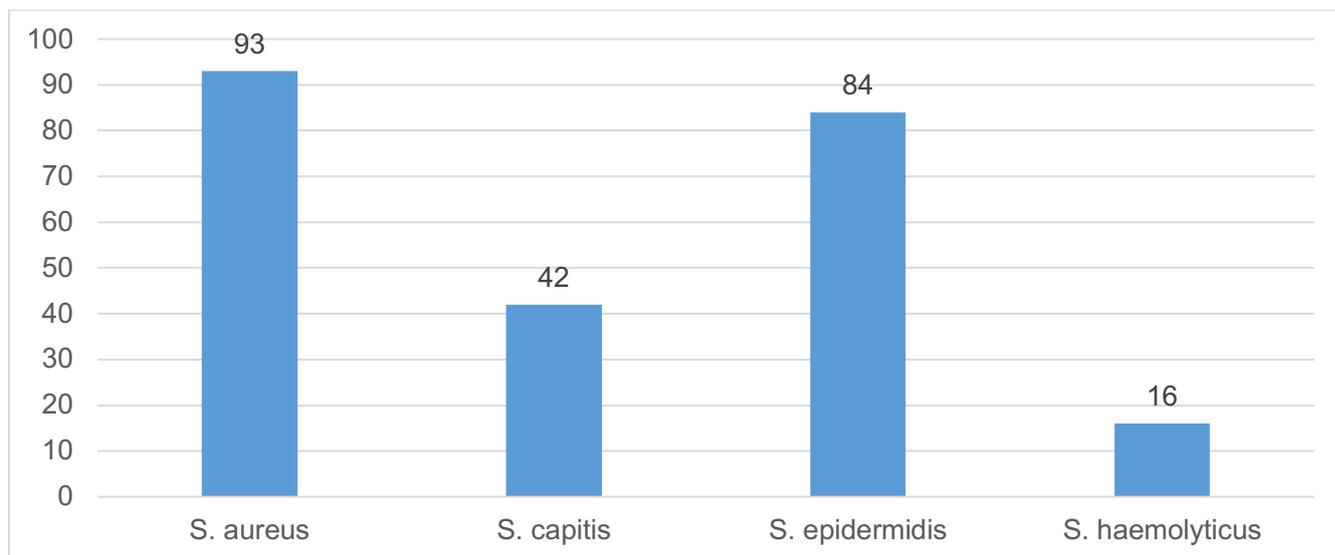


Рисунок 12 – Частота выявления различных видов *Staphylococcus* на коже пациентов с IgE-независимым вариантом атопического дерматита (в абсолютных цифрах)

Степень микробной обсемененности определялась посевом на плотные питательные среды. При посеве *S. aureus* у 39 (37,9%) пациентов отмечался обильный рост (более 100 колоний), у 52 (50,5%) пациентов отмечался умеренный рост микроорганизмов данного вида (10–100 колоний). Скудный рост был установлен только у 2 (1,9%) пациентов. У 10 (9,7%) пациентов не было выявлено роста *S. aureus* (Рисунок 13).



Рисунок 13 – Степень роста *Staphylococcus aureus* на кожных покровах у пациентов с IgE-независимым вариантом атопического дерматита

Следующей разновидностью микроорганизмов, преобладающих по степени колонизации кожи, являлись грибы рода *Candida spp.* Они обнаружены у 25 (24,3%) больных. Соотношение различных видов *Candida* представлено на Рисунке 14.

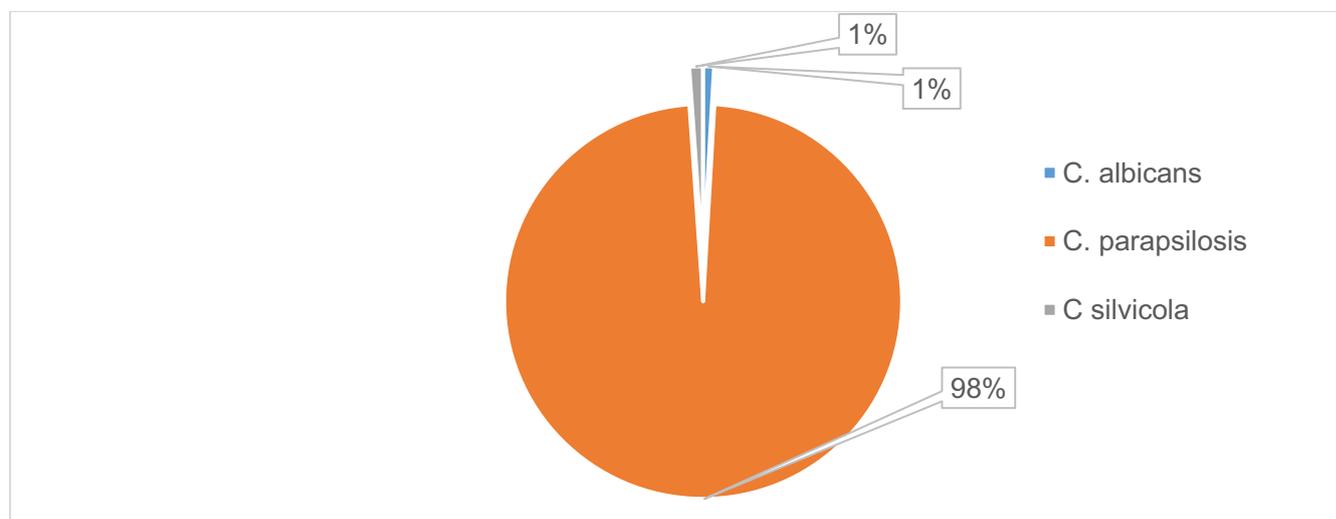


Рисунок 14 – Соотношение различных видов *Candida* по отношению друг к другу

Преобладающим видом среди высеянных микроорганизмов рода *Candida* является *Candida parapsilosis*, который занимает чуть более половины – 56,0% среди выявленных возбудителей данного рода. Остальные два вида представлены *Candida albicans* и *Candida silvicola*. Частота выявления различных видов *Candida spp.* у пациентов с IgE-независимым АтД представлена на Рисунке 15.

*Candida parapsilosis* выявлен у 14 (13,6%) пациентов, *Candida albicans* выявлен на коже у 7 (6,8%), а *Candida silvicola* – у 4 (3,9%) пациентов. Таким образом, исследование продемонстрировано, что очаги на коже у 76,7% детей колонизированы стафилококками и у четверти детей – грибами рода *Candida spp.*, что определяет тактику ведения пациентов с назначением топических трехкомпонентных средств, препаратов, содержащих пиритион цинка, рекомендованных клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по ведению больных АтД (2024 г.) [12].

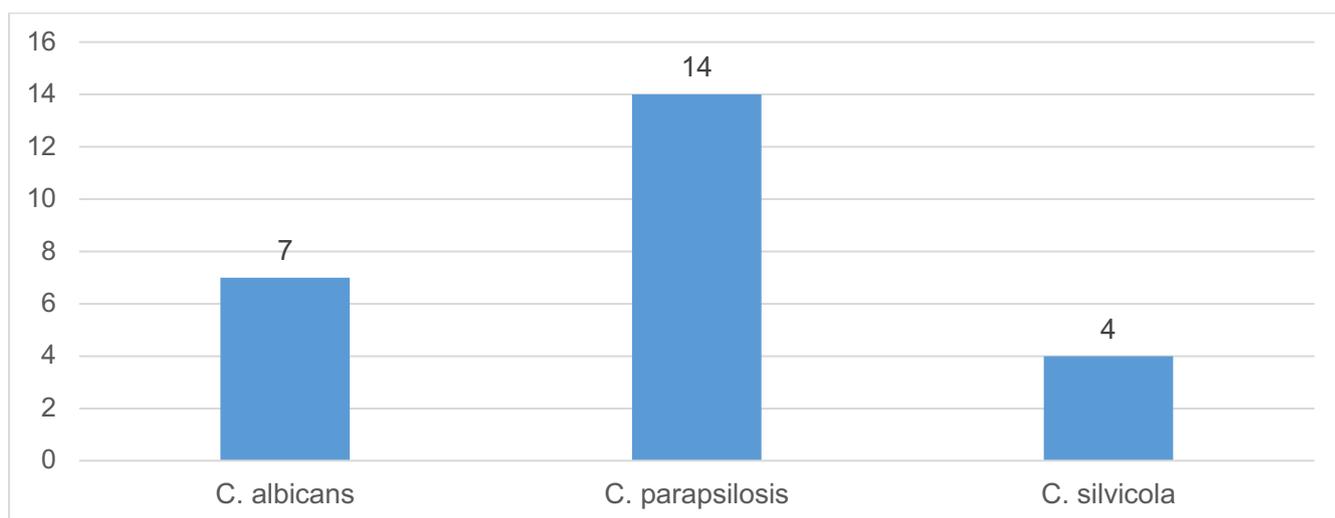


Рисунок 15 – Частота выявления различных видов *Candida* у пациентов с IgE-независимым вариантом атопического дерматита (в абсолютных цифрах)

При анализе результатов бактериологического исследования материала со слизистой оболочки передних носовых ходов пациентов с IgE-независимым вариантом АД было выявлено 20 видов микроорганизмов, относящихся к 10 родам. Слизистые оболочки носа детей обладали богатым видовым разнообразием микроорганизмов. Видовая характеристика микроорганизмов слизистой оболочки носа детей с IgE-независимым вариантом АД представлена в Таблице 18.

Таблица 18 – Видовая принадлежность микроорганизмов слизистой оболочки передних носовых ходов детей, больных IgE-независимым вариантом АД

№	Вид	Среднее кол-во, КОЕ/см <sup>2</sup>	Min	Max
1	<i>Acinetobacter Lwoffii</i>	2 120 000	500 000	3 240 000
2	<i>Acinetobacter johnsonii</i>	110 000	60 000	180 000
3	<i>Acinetobacter ursingii</i>	600 000	70 000	810 000
4	<i>Bacillus cereus</i>	2 200 000	400 000	3 000 000
5	<i>Bacillus megaterium</i>	4 000	2 100	6 400
6	<i>Candida albicans</i>	90	60	160
7	<i>Candida parapsilosis</i>	40 000	32 000	80 400
8	<i>Candida silvicola</i>	80	60	90
9	<i>Cryptococcus albidus</i>	280	180	600
10	<i>Enterobacter cloacae</i>	2 100 000	1 600 000	4 040 000
11	<i>Escherichia coli</i>	3 000	900	5 000
12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 120	900	2 800

## Продолжение Таблицы 18

13	<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	6 370 000	2 480 000	9 100 000
14	<i>Staphylococcus aureus</i>	8 210 000	6 920 100	10 010 000
15	<i>Staphylococcus capitis</i>	4 100	900	8 000
16	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	40 200	28 000	60 000
17	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 120	1 200	3 500
18	<i>Staphylococcus warneri</i>	140 000	132 000	360 000
19	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6 120 000	3 400 500	10 201 000
20	<i>Streptococcus mitis</i>	4 300	2 900	5 100
21	<i>Streptococcus viridans</i>	3 100	2 800	5 100

Представители рода *Streptococcus* (выявлен у 10 (9,7%) детей) дополнился еще одним видом микроорганизмов, не высеянных на пораженных участках кожных покровов детей – *St. viridans*. Также был выявлен и новый вид микроорганизмов среди стафилококков – *S. warneri*.

На слизистых оболочках пациентов с IgE-независимым вариантом АД было выявлено несколько разновидностей микроорганизмов, обнаруженных также и на поверхности пораженных участков кожных покровов. Структура видов микроорганизмов, обнаруженных на слизистой оболочке носа представлено на Рисунке 16.

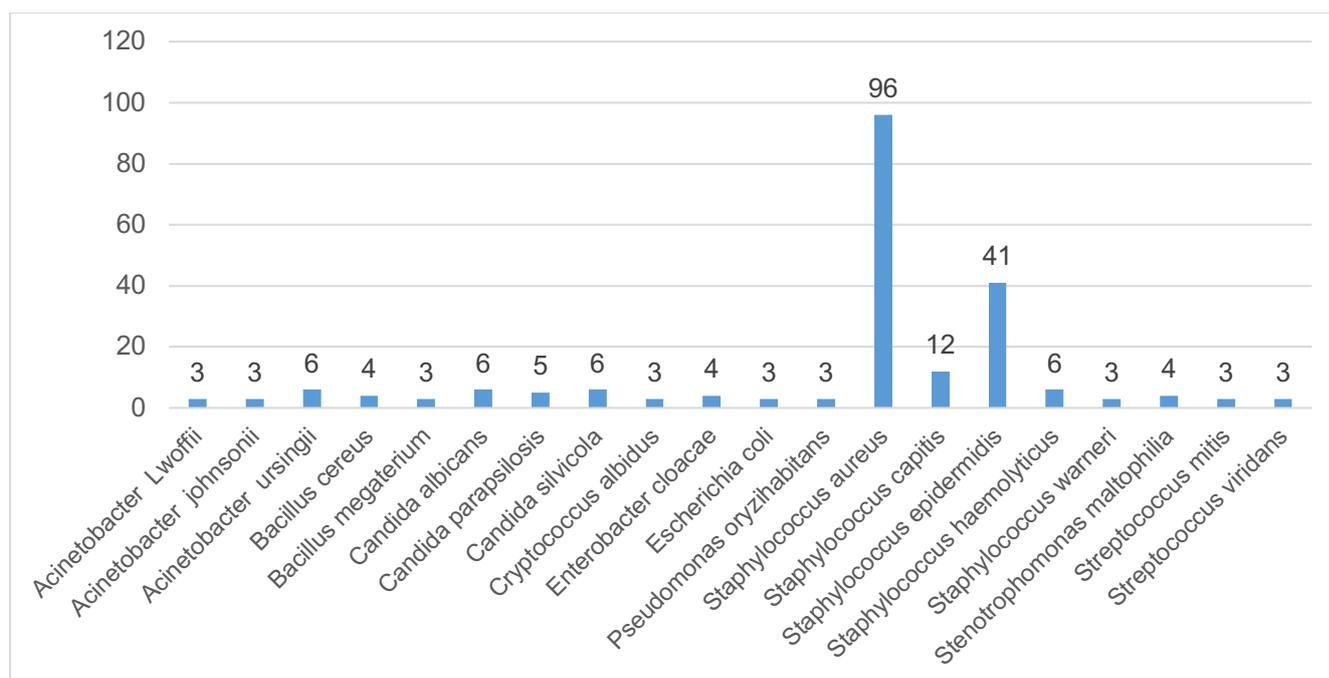


Рисунок 16 – Виды микроорганизмов, обнаруженные в полости носа пациентов с IgE-независимым вариантом атопического дерматита

В посевах образцов материала, полученных со слизистых оболочек носа детей, больных IgE-независимым вариантом АтД, отмечался рост *S. aureus* у 96 (93,2%) детей. Следующим по частоте встречаемости оказался *S. epidermidis*, который был обнаружен на слизистых оболочках и коже передних носовых ходов 41 (39,8%) ребенка. *S. capitis* был обнаружен у 12 (11,7%) детей. Остальные возбудители (в т. ч. *S. warneri*) встречались в единичных случаях. Самым частым видом микроорганизмов, колонизирующих слизистые оболочки полости и кожу передних носовых ходов детей, больных IgE-независимым вариантом АтД, также, как и на коже оказался *S. aureus*, который был обнаружен у 93,2% пациентов исследуемой группы.

При исследовании интенсивности роста золотистого стафилококка был обнаружен обильный рост у 13 (12,6%) пациентов. Умеренный рост обнаружился у 52 (50,4%) пациентов. Скучный рост – у 31 (30,1%) пациентов. Рост золотистого стафилококка отсутствовал у 7 (6,8%) пациентов, больных IgE-независимым вариантом АтД (Рисунок 17).



Рисунок 17 - Степень роста *Staphylococcus aureus* на слизистых оболочках носовых ходов у пациентов с IgE-независимым вариантом атопического дерматита

Сравнительное исследование колонизации кожи микроорганизмами 20 детей, больных IgE-зависимым вариантом АтД, позволило установить, что наиболее часто встречающимся видом, обнаруживаемым на коже таких больных,

является *S. aureus*. Данный возбудитель был высеян с кожи 18 (90,0%) детей, больных IgE-зависимым вариантом АД. Всего было высеяно 16 возбудителей, относящихся к 7 родам, грибы рода *Candida spp.* среди них заняли 2 место (обнаружены у 12 (60,0%) пациентов) (Рисунок 18). Остальные возбудители встречались в единичных случаях.

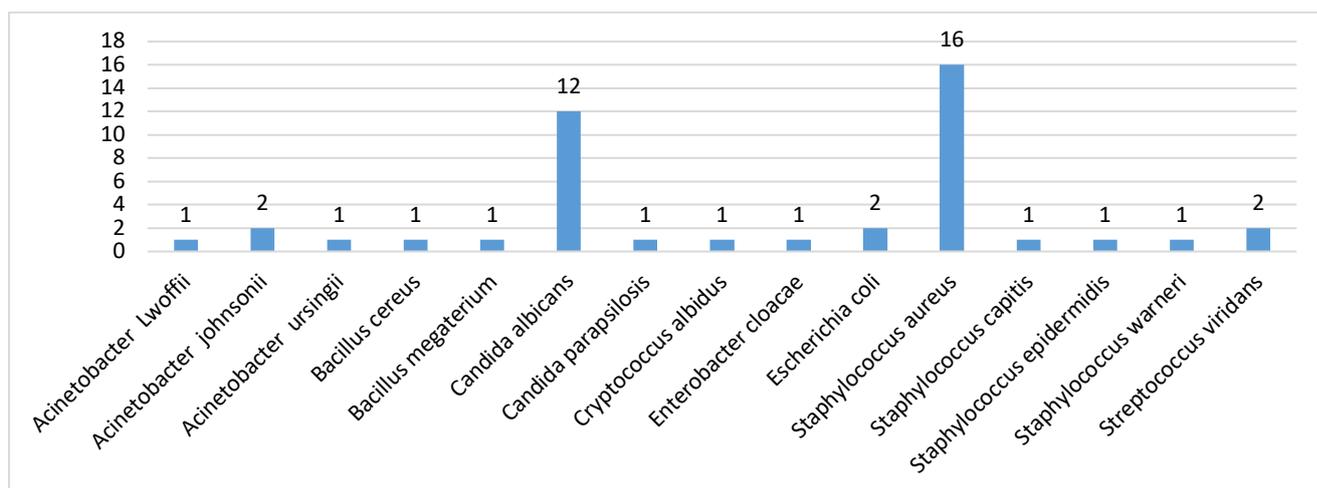


Рисунок 18 – Виды микроорганизмов, обнаруженные на коже пациентов с IgE-зависимым вариантом атопического дерматита

Анализ состава микрофлоры передних носовых ходов выявил 15 видов микроорганизмов, принадлежащих к 8 родам. Наиболее часто в слизистой полости носа встречались *S. aureus*. Данный возбудитель был высеян у 12 детей, больных IgE-зависимым вариантом АД. Остальные возбудители встречались в единичных случаях (Рисунок 19).

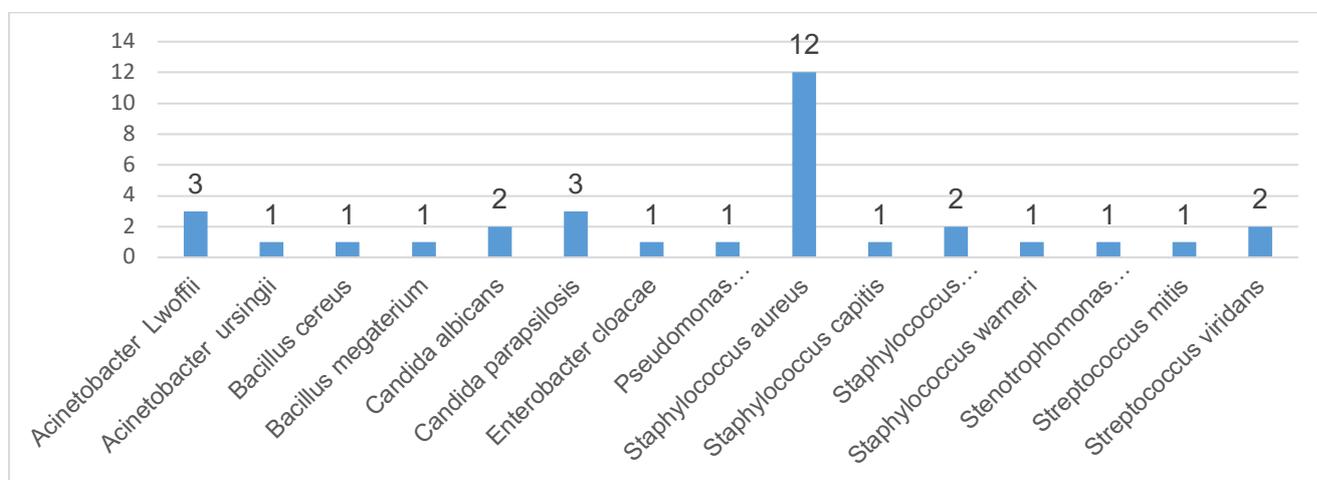


Рисунок 19 - Виды микроорганизмов, обнаруженные на слизистой оболочке полости носа пациентов с IgE-зависимым атопическим дерматитом

Таким, образом видовой состав микроорганизмов, выделенный у пациентов с кожи детей с IgE–зависимым вариантом АтД коррелирует с видовым составом слизистых оболочек носа (Таблица 19).

Таблица 19 – Корреляционные связи между микроорганизмами, выделенными с кожи и слизистых оболочек носа детей с IgE-независимым вариантом атопического дерматита

Вид	Среднее кол-во, КОЕ/см <sup>2</sup> , на коже	Среднее кол-во, КОЕ/см <sup>2</sup> , слизистые оболочки	r	p
<i>Acinetobacter Lwoffii</i>	3 430 000	2 120 000	0.53	0.006
<i>Bacillus cereus</i>	8 200 000	2 200 000	0.67	0.0012
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 600	2 120	0.49	0.0034
<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	4 240 000	6 370 000	0.61	0.007
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8 310 000	6 120 000	0.48	0.003

Анализ микробного состава материалов кожи и слизистых 20 здоровых детей установил наличие колонизации их кожи 4 видами микроорганизмов, принадлежащих 3 родам: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *St. viridans* и *Klebsiella pneumoniae*. По частоте встречаемости на коже здоровых детей первое место также занял *S. aureus*, который был обнаружен на коже у 8 (40,0%) здоровых детей. *S. epidermidis* был высеян с кожи 7 (35,0%) детей. *Streptococcus viridans* и *Klebsiella pneumoniae* выделялись только в единичных случаях (по 5% каждый) (Рисунок 20).

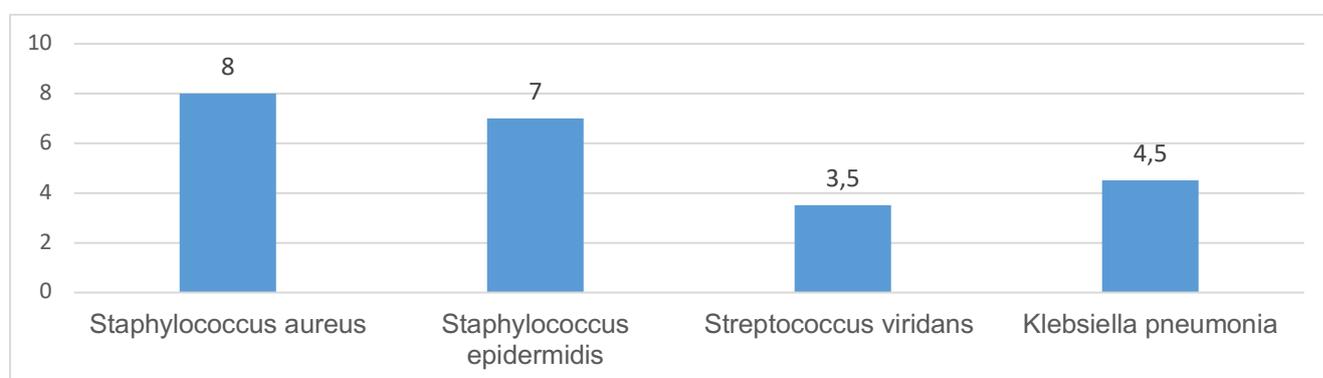


Рисунок 20 – Виды микроорганизмов, обнаруженные на коже здоровых детей

Материал с кожи здоровых детей также высевался на плотных питательных средах. Была определена степень микробного роста. У здоровых носителей обильного роста микробных клеток не отмечается. Умеренный рост был выявлен только у 3 (15,0%). Скудный рост выявлен у 5 (25,0%) пациентов (Рисунок 21).



Рисунок 21 – Степень роста *Staphylococcus aureus* на коже здоровых детей

Со слизистых оболочек передних носовых ходов здоровых детей были выделены помимо стафилококков, стрептококков и клебсиелл, *Spingomonas paucimobilis*. *S. aureus* был обнаружен в носовой полости у 13 (65,0%) здоровых детей. *St. viridans* был обнаружен у 3 (15,0%) детей. *Klebsiella pneumonia* и *Spingomonas paucimobilis* были выделены в единичных случаях по 5% каждого из микроорганизмов (Рисунок 22).

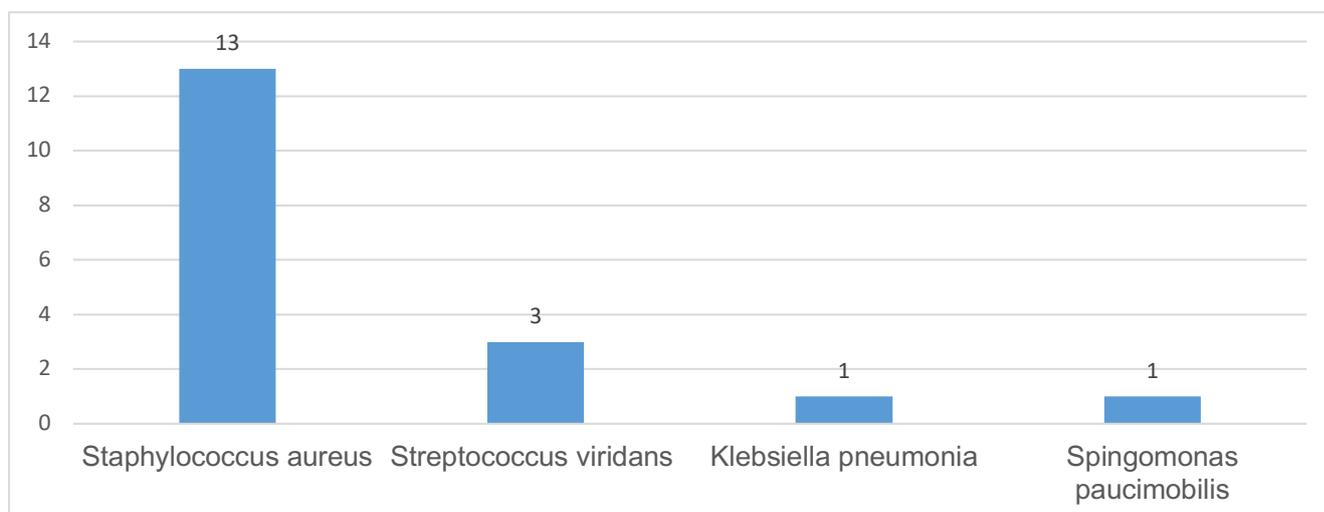


Рисунок 22 - Виды микроорганизмов, обнаруженные на слизистой оболочке полости носа здоровых детей (в абсолютных цифрах)

С целью выявления степени интенсивности микробного роста выполнялся посев на плотные среды. Анализ интенсивности роста золотистого стафилококка показал умеренный рост у 6 (30,0%) здоровых носителей, скудный рост у 7 (35,0%) здоровых детей (Рисунок 23).

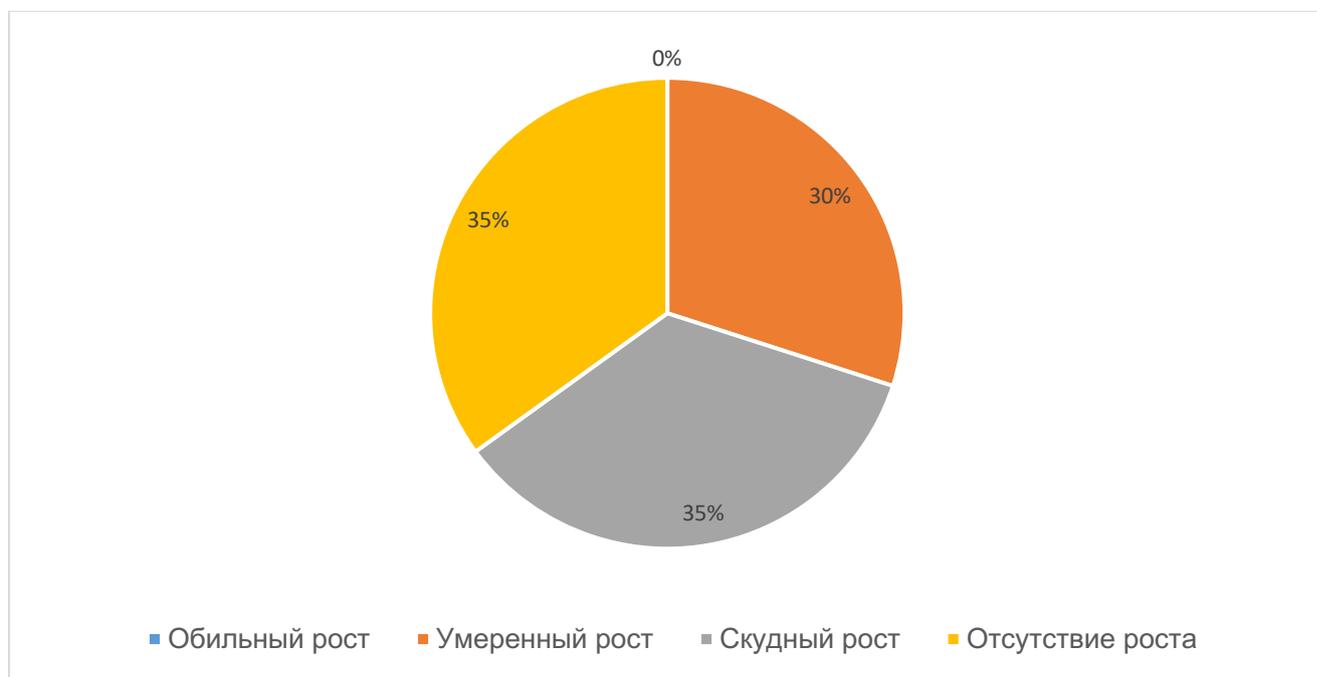


Рисунок 23 – Степень роста *Staphylococcus aureus* на слизистых оболочках носовых ходов здоровых детей

Таким образом, установлено, что для IgE-независимого варианта АтД не характерно наличие изменений в клинических анализах крови и мочи, а также общетерапевтических биохимических параметров крови. Для кожи и слизистых оболочек больных IgE-независимым вариантом АтД характерна выраженная колонизация различными микроорганизмами. Микробиота в очагах IgE-независимого варианта АтД отличалась от IgE-зависимого варианта АтД более выраженным видовым разнообразием. Для микробного пейзажа очагов IgE-независимого варианта АтД характерно выраженное разнообразие патогенной и условно-патогенной микрофлоры по сравнению с IgE-зависимым вариантом АтД (26 видов микроорганизмов, относящихся к 15 родам и 16 возбудителей, относящихся к 7 родам, соответственно). У 76,7% детей с IgE-независимым вариантом АтД выявлена одновременная колонизация двух и трех видов

представителей *Staphylococcus spp.*, грибы рода *Candida spp.* были обнаружены у 24,3% детей. Характерно разнообразие микробной колонизации слизистой оболочки и кожи передних ходов носа (20 видов микроорганизмов, относящихся к 10 родам). Обильный и умеренный рост *Staphylococcus aureus* получен у 63,0% детей, *Streptococcus spp.* – у 9,7% детей с IgE-независимым вариантом АТД.

Следовательно, изучение спектра колонизации кожи и слизистых оболочек микроорганизмами важно для адекватного подбора терапии и эффективности проводимой терапии.

#### **4.4. Роль эмолентов в профилактике обострений IgE-независимого варианта атопического дерматита**

Для оценки эффективности эмолентов при IgE-независимом варианте АТД участники исследования были разделены на две подгруппы. Пациенты первой подгруппы (основной) – 52 человека, в течение 14 дней наружно получали эмомент и через 15 минут ингибитор кальциневрина, внутрь – антигистаминный препарат. Пациенты второй подгруппы (группа контроля) - 51 человек, наружно получали только ингибиторы кальциневрина, внутрь – антигистаминные препараты.

У участников обеих подгрупп через 14 дней значительно уменьшились жалобы на зуд, высыпания на теле, нормализовался сон. Объективно состояние кожных покровов также улучшилось. За счет уменьшения зуда уменьшилось количество новых эксфолиаций, то есть зуд приводил к дополнительной травматизации кожных покровов и нарушению целостности барьера кожи.

Результаты функционального состояния кожных покровов, значения индексов SCORAD и ДИКЖ, а также показателей корнеометрии, рН-метрии, ТЭПВ в подгруппах до лечения, на 14-й и на 30-й день лечения отображены в Таблице 20.

Индекс SCORAD в первой подгруппе до лечения составлял  $23,4 \pm 1,2$  баллов. Через 14 дней на фоне терапии его значение составило  $2,9 \pm 0,9$  баллов; через 30 дней  $2,5 \pm 1,2$  баллов ( $p=0,003$ ). Во второй подгруппе до лечения индекс SCORAD

был равен  $21,6 \pm 1,1$  баллов; на 30-й день лечения его значение составило  $6,1 \pm 1,4$  баллов ( $p=0,31$ ).

Таблица 20 – Динамика функционального состояния кожного барьера и индексов SCORAD и ДИКЖ в подгруппах

Показатель	До лечения	На 14-й день	На 30-й день	P
<i>Первая подгруппа (основная)</i>				
SCORAD, баллы	$23,4 \pm 1,2$	$2,9 \pm 0,9$	$2,5 \pm 1,2$	0,003
ДИКЖ, баллы	$21,3 \pm 1,4$	$6,7 \pm 0,8$	$3,3 \pm 1,1$	0,008
pH-метрия, ед.	$6,17 \pm 0,01$	$5,53 \pm 0,07$	$5,51 \pm 0,05$	0,007
Корнеометрия, усл. ед.	$49,4 \pm 3,1$	$58,8 \pm 3,7$	$61,3 \pm 2,1$	0,002
ТЭПВ, $г/(м^2 \cdot ч)$	$16,17 \pm 1,21$	$9,26 \pm 0,57$	$5,12 \pm 0,95$	0,007
<i>Вторая подгруппа (контроль)</i>				
SCORAD, баллы	$21,6 \pm 1,1$	$6,4 \pm 1,1$	$6,1 \pm 1,4$	0,12
ДИКЖ, баллы	$20,4 \pm 1,3$	$7,4 \pm 1,2$	$5,1 \pm 1,5$	0,31
pH-метрия, ед.	$6,01 \pm 0,04$	$5,87 \pm 0,03$	$5,82 \pm 0,02$	0,03
Корнеометрия, усл. ед.	$48,2 \pm 4,2$	$53,7 \pm 3,6$	$54,3 \pm 4,4$	0,11
ТЭПВ, $г/(м^2 \cdot ч)$	$13,14 \pm 0,74$	$12,84 \pm 1,36$	$11,62 \pm 1,49$	0,14

Анализ результатов pH-метрии показал, что среднее значение данного показателя в первой подгруппе до лечения составило  $6,17 \pm 0,01$  ед.; на 14-й день исследования показатель был равен  $5,53 \pm 0,07$  ед.; на 30-й день лечения –  $5,51 \pm 0,05$  ед. ( $p=0,007$ ). Во второй подгруппе до лечения среднее значение результатов pH-метрии составляло  $6,01 \pm 0,04$  ед.; на 14-й день терапии его значение составило  $5,87 \pm 0,03$  ед.; на 30-й день –  $5,82 \pm 0,02$  ед. ( $p=0,03$ ).

Для АД характерно снижение влажности кожных покровов. В соответствии с критериями оценки влажность кожи в первой подгруппе до терапии была равна  $49,4 \pm 3,1$  у.е. Через 14 дней показатель влажности повысился до  $58,8 \pm 3,7$  у.е. Через 30 дней показатель влажности кожи составил  $61,3 \pm 2,1$  у.е. ( $p=0,002$ ). Во второй подгруппе до лечения показатель влажности составлял  $48,2 \pm 4,2$  у.е. После лечения динамика показателя влажности была статистически не значимой.

В первой подгруппе индекс ДИКЖ до лечения составлял  $21,3 \pm 1,4$  баллов и снизился на 14-й день терапии до  $6,7 \pm 0,8$  баллов ( $p < 0,01$ ). Во 2 подгруппе ДИКЖ

с  $20,4 \pm 1,3$  баллов до лечения снизился до  $7,4 \pm 1,2$  баллов на 14-й день терапии. Через 30 дней значение ДИКЖ составляло в 1 подгруппе  $3,3 \pm 1,1$  баллов ( $p=0,008$ ), а во 2 подгруппе  $5,1 \pm 1,5$  баллов ( $p>0,05$ ), что говорит об эффективности применения наружной терапии в сочетании с эмолентами в лечении атопического дерматита (Рисунок 24).

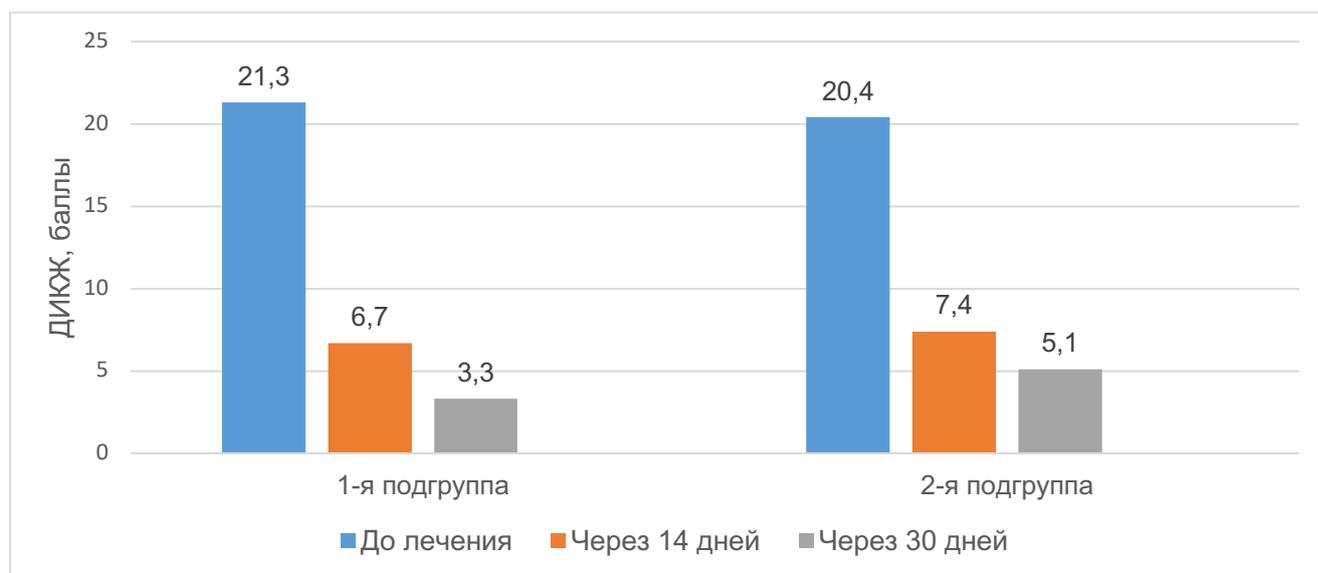


Рисунок 24 – Динамика значений ДИКЖ на фоне лечения

Как видно из Таблицы 20, применение эмолента позволило значительно улучшить показатели трансэпидермальной потери влаги у участников исследования первой подгруппы. Показатель ТЭПВ в первой подгруппе до лечения составлял  $16,17 \pm 1,21$  г/(м<sup>2</sup>хч); на 14-й день показатель снизился до  $9,26 \pm 0,57$  г/(м<sup>2</sup>хч); на 30-й день его среднее значение составило  $5,12 \pm 0,95$  г/(м<sup>2</sup>хч),  $p=0,007$ . Во второй подгруппе изменения за период наблюдения не существенны и через месяц терапии среднее значение ТЭПВ в данной подгруппе сохранялось повышенным.

Через 14 дней и 30 дней повторно проводили бактериологическое исследование материала с кожных покровов пациентов обеих подгрупп. Материал забирали с участков кожи, обрабатываемых лекарственными препаратами и уходовыми средствами. В подгруппе пациентов, получавших эмомент на протяжении периода наблюдения, отмечалось стойкое сохранение достигнутого

эффекта. При повторном определении показателей колонизации кожных покровов на 14 и 30 день наблюдалось отсутствие обильного роста *S. aureus* (Таблица 21).

Таблица 21 – Результаты бактериологического исследования на степень колонизации *S. aureus* пораженных участков кожных покровов больных, получавших эмомент (n=52)

Интенсивность роста	До лечения, кол-во человек		На 14-й день, кол-во человек		На 30-й день, кол-во человек	
	n	%	n	%	n	%
Обильный	17	32,7	0	0	0	0
Умеренный	28	53,8	7	13,5	6	11,5
Скудный	7	13,5	45	86,5	46	88,5

На 14-й день ни у кого из больных первой подгруппы не наблюдалось обильного роста. Скудный рост отмечался у 45 (86,5%) участников исследования; на 30-й день наблюдения отмечалось сохранение достигнутых результатов с достоверным снижением ( $p < 0,01$ ) интенсивности колонизации *S. aureus* пораженных участков кожи (Таблица 21).

Результаты бактериологического исследования на колонизацию *S. aureus* пораженных участков кожных покровов участников исследования второй подгруппы, не получавших в комплексной терапии эмомент, представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Результаты бактериологического исследования на степень колонизации *S. aureus* пораженных участков кожных покровов больных, не получавших эмомент (n=51)

Интенсивность роста	До лечения, кол-во человек		На 14-й день, кол-во человек		На 30-й день, кол-во человек	
	n	%	n	%	n	%
Обильный	15	29,4	7	13,7	11	21,6
Умеренный	26	51,0	17	33,3	21	41,2
Скудный	10	19,6	27	53,0	19	37,2

Как видно из Таблицы 22, через 14 дней в группе участников исследования, не получавших эмоленты, степень колонизации кожных покровов *S. aureus* была выше ( $p < 0,05$ ). На 14-й день при повторном бактериологическом исследовании у 7 (13,7%) участников исследования второй подгруппы отмечался обильный рост *S. aureus* на пораженных участках кожных покровов. Умеренный рост отмечался у 17 (33,3%) участников исследования, скудный рост у 22 (43,1%). Через 30 дней повторное микробиологическое исследование показал скудный рост *S. aureus* у 37,2% в отличие от пациентов первой группы, где данный результат наблюдался у 88,5% пациентов ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, применение эмолента в комплексной терапии атопического дерматита показало клиническую и лабораторную микробиологическую эффективность. Применение эмолентов в комплексной терапии IgE-независимого атопического дерматита способствует уменьшению интенсивности колонизации кожных покровов за счет восстановления целостности кожных покровов, уменьшения трансэпидермальной потери влаги, улучшения защитных свойств кожи.

Отсутствие уходовой терапии с использованием лечебной косметики является значимым фактором риска рецидива IgE-независимого атопического дерматита – выявлена обратная связь высокой силы при  $Q = 0,74$  ( $\chi^2 = 6,21$ ,  $OR = 5,32$ ,  $p < 0,001$ ). Очевидно, что настойчивое и регулярное применение эмолентов в качестве базовых средств ухода за кожей в период ремиссии должно способствовать сохранению достигнутого терапевтического эффекта и более длительной ремиссии заболевания.

Таким образом, применение эмолентов в комплексной терапии IgE-независимого варианта атопического дерматита приводило к уменьшению степени интенсивности колонизации кожи больных патогенной микрофлорой за счет восстановления барьерной функции кожных покровов к 30 дню наблюдения на 75,0% ( $p < 0,01$ ). Показатели ТЭПВ на фоне терапии снижались до референсных значений ( $5,12 \pm 0,95$  г/(м<sup>2</sup>хч),  $p = 0,007$ ). Значение рН до лечения составило  $6,17 \pm 0,01$  ед., на 14-й день –  $5,53 \pm 0,07$  ед., на 30-й день лечения –  $5,51 \pm 0,05$  ед. ( $p = 0,007$ ).

Показатели корнеометрии до лечения составили  $49,4 \pm 3,1$  у.е., через 14 дней –  $58,8 \pm 3,7$  у.е., через 30 дней –  $61,3 \pm 2,1$  у.е. ( $p=0,002$ ).

Применение уходовых средств (эмоленгов) в комплексной терапии влияет на улучшение общего самочувствия, улучшение сна, что нашло отражение в положительной динамике показателей ДИКЖ ( $p=0,008$ ) и SCORAD ( $p=0,003$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит – воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Заболевание имеет наследственную предрасположенность, протекает в виде хронического дерматоза с периодами ремиссии и обострений.

Атопический дерматит характеризуется неуклонным ростом заболеваемости [9]. В экономически развитых странах отмечается более высокая заболеваемость, этому способствует изменившийся образ жизни населения планеты, активное развитие науки и техники, приводящие к изменению условий жизни общества. Среди населения городов заболевание регистрируется сравнительно чаще, что может быть связано с плохими экологическими условиями жителей городских территорий [92].

По мнению Frazier W. (2020), атопический дерматит – это клинический диагноз без точного лабораторного теста [62]. Однако, в АтД выделяют два патогенетически значимых варианта: IgE-зависимый (extrinsic) и IgE-независимый (intrinsic) АтД. При IgE-независимом варианте АтД не наблюдается IgE-обусловленной сенсibilизации и не свойственно наличие других заболеваний атопического генеза [51]. Для данного типа АтД также не характерно проявление атопического марша, связи с другими заболеваниями аллергической природы.

Данные об эпидемиологических особенностях IgE-независимого варианта АтД крайне скудны, возможно это объясняется возрастающим числом детей с тяжелыми формами АтД с респираторными проявлениями атопии, которым объяснимо уделяется больше внимания. По оценкам Rożalski M. et al. (2016), 10–45% случаев могут являться IgE-независимым АтД [100]. В нашем исследовании продемонстрировано, что доля IgE-независимого варианта в популяции детей с АтД составляет 6,5% и может варьировать от 3,3% до 9,6% в разных возрастных группах. Также в нашем исследовании дебют заболевания наступал в раннем

детском возрасте до 2 лет, что не совпадает с данными исследований, где дебют IgE-независимого варианта АтД происходил у пациентов старше 5 лет [51].

Согласно литературным данным у большинства детей IgE-независимый вариант АтД протекает в легкой форме [41]. В нашем исследовании у пациентов также преобладала легкая степень тяжести течения заболевания. У 25 (24,3%) пациентов наблюдался IgE-независимый АтД средней степени, у остальных 78 (75,7%) пациентов – IgE-независимый АтД легкой степени тяжести. Это согласуется с данными Vieber T. et al. (2015) о том, что у большинства европейских детей IgE-независимый вариант АтД протекает в легкой форме [41].

По данным нашего исследования IgE-независимый вариант АтД у всех детей характеризовался нормальными уровнями общего и специфических IgE в крови. В процессе исследования не выявлена корреляция между воспалительным процессом кожи и уровнем общего IgE в крови.

Нарушение процессов регуляции иммунной системы, микробная колонизация занимают важное место в поддержании хронического воспаления при АтД. В процессе микробиологического лабораторного исследования 103 пациентов с IgE-независимым вариантом АтД с очагов на коже было выявлено 26 видов микроорганизмов, относящихся к 15 родам. Чаще всего с очагов на коже пациентов высевался *S. aureus*, который был выявлен у 93 (90,3%) пациентов. *S. capitis* был обнаружен в очагах у 42 (40,8%), *S. haemolyticus* – у 16 (15,5%) пациентов. Сочетание двух и трех видов стафилококков наблюдалось у большинства пациентов с IgE-независимым вариантом АтД – у 79 (76,7%) детей. Это важное обстоятельство свидетельствует о необходимости индивидуального подбора наружной лекарственной терапии и средств, обладающих антибактериальными и антисептическими действиями [4, 29].

Исследование колонизации кожи микроорганизмами 20 детей, больных IgE-зависимым вариантом АтД, позволило установить, что наиболее часто встречающимся видом, обнаруживаемым на коже таких больных, являлся *S. aureus*. Возбудитель был высеян с кожи 18 (90,0%) детей, больных IgE-зависимым вариантом АтД. Всего было высеяно 16 возбудителей, относящихся к 7 родам,

грибы рода *Candida* среди них заняли 2 место (обнаружены у 12 (60,0%) пациентов). Остальные возбудители встречались в единичных случаях. Наше исследование еще раз продемонстрировало, что при IgE-зависимом вариантом АтД выявляется скудная микрофлора [108]. Таким образом, по нашим данным для IgE-независимого варианта АтД характерен более богатый видовой микробный пейзаж кожи и слизистых оболочек.

В процессе исследования выявлена прямая связь средней силы ( $Q=0,43$ ) между колонизацией микроорганизмами кожи и слизистых оболочек носа и обострениями у больных IgE-независимым вариантом АтД. При исследовании материала из передних носовых ходов пациентов с IgE-независимым вариантом АтД было выявлено 20 видов микроорганизмов, относящихся к 10 родам. В связи с этим, мы рассматриваем его как инфекционный фактор риска обострений IgE-независимого варианта АтД ( $\chi^2=3,79$ ,  $OR=2,33$ ,  $p<0,05$ ), обосновывая необходимость междисциплинарного подхода – осмотра специалистов и санацию слизистых оболочек носоглотки с целью профилактики обострений IgE-независимого варианта АтД.

К активизации воспаления и обострению IgE-независимого варианта АтД значимо ( $\chi^2=9,21$ ,  $OR=8,12$ ,  $p<0,001$ ) приводил контакт с бытовыми химическими раздражителями и частая травматизация, ввиду агрессивного воздействия средств бытовой химии на кожу и нарушения целостности кожных покровов, а также отсутствие использования уходовой эмоментной терапии ( $\chi^2=6,21$ ,  $OR=5,32$ ,  $p<0,001$ ), что согласуется с данными российских и зарубежных авторов [15, 36]. Исследование, проведенное Yu B. et al. (2019) показало, что пренатальные и неонатальные факторы, такие как способ родов, тип вскармливания и течение беременности, пол могут изменять риски детских аллергических заболеваний, включая астму, атопический дерматит, ринит и экзему [92]. По нашим данным наиболее значимым фактором риска развития заболевания у детей также явилось искусственное вскармливание ( $\chi^2=6,63$ ,  $p<0,01$ ), на которое указали 57,0% родителей участников исследования с IgE-независимым вариантом АтД. Ранее

введение прикорма (в возрасте 4-6 месяцев) у детей со смешанным вскармливанием ( $\chi^2=3,84$ ,  $p<0,05$ ) также явилось значимым фактором риска.

. В нашем исследовании число мальчиков (55,3%) преобладало над числом девочек (44,7%). Это соответствует данным литературы последних лет о том, что распространенность АтД выше среди мальчиков, чем среди девочек в возрасте 0–14 лет [92]. Более ранние работы, например Reefer A.J. et al. (2007), указывают на преобладание больных IgE-независимым вариантом АтД среди женского пола, но на небольшой выборке (36 пациентов) [107]. Роль пола в развитии АтД до конца не изучена, и по всей видимости обусловлена особенностями гендерных иммунологических и гормональных реакций на воздействие факторов окружающей среды и реакции на микрофлору (экспозом-факторов) [92].

Между степенью тяжести IgE-независимого варианта АтД и уровнем ТЭПВ была установлена прямая корреляционная связь средней силы (коэффициент корреляции Спирмена  $\rho=0,432$ ,  $p<0,01$ ), что позволило предположить роль ТЭПВ в развитии и поддержании хронического воспаления при IgE-независимом варианте АтД и оценить роль и место эмоментной терапии при данном варианте АтД. При исследовании уровня трансэпидермальной потери влаги кожи установлено, что у пациентов с АтД показатели ТЭПВ значительно выше, чем таковые у здоровых пациентов в группе контроля, что также подчеркнуло важность эмоментов при назначении топической терапии [23]. Полученные результаты исследования нашли отражение в схеме-этапности применения наружных лекарственных и уходовых средств при IgE-независимом варианте атопического дерматита (Рисунок 25).

Применение эмоментов в комплексной терапии IgE-независимого варианта АтД продемонстрировало их клиническую и лабораторную микробиологическую эффективность. Эффективность назначения уходовых средств на 14 и 30 день комплексной терапии IgE-независимого варианта АтД подтверждалась достоверным снижением микробиологических показателей на 75,0% ( $p<0,01$ ), уровня трансэпидермальной потери влаги до референтных значений ( $5,12\pm 0,95$ ,  $p=0,007$ ), нормализацией значений pH и влажности. Рациональное использование эмоментов в комплексной терапии IgE-независимого варианта АтД приводило к

уменьшению степени интенсивности колонизации кожи больных патогенной микрофлорой за счет восстановления барьерной функции кожных покровов.



Рисунок 25 – Схема этапности наружной терапии у пациентов с IgE-независимым вариантом АтД

## ВЫВОДЫ

1. В структуре заболевания доля IgE-независимого варианта АтД составила 6,5%. У 70% пациентов IgE-независимый вариант АтД развивается в раннем детском возрасте до 2 лет. С возрастом удельный вес IgE-независимого варианта АтД снижается. В возрастной категории 10–12 лет доля IgE-независимого варианта АтД у детей составила 3,3%, что в 2,9 раза меньше, чем в возрастной группе 6–9 лет (9,6%). Выявлено преобладание мальчиков (55,3%) по сравнению с девочками (44,7%). У 24,3% детей течение заболевания средней степени тяжести, у 75,7% детей – легкой степени тяжести.

2. В процессе исследования определены значимые факторы риска, влияющие на дебют IgE-независимого варианта АтД: искусственное вскармливание ( $\chi^2=6,63$ , ОР=7,32,  $p<0,01$ ), раннее введение прикорма и смешанное вскармливание ( $\chi^2=3,84$ , ОР= 2,87,  $p<0,05$ ), мужской пол ( $\chi^2=2,95$ , ОР=3,05,  $p<0,05$ ). Установлены факторы, влияющие на клиническое течение и рецидивы IgE-независимого варианта АтД: действие химических и раздражающих средств ( $\chi^2=9,21$ , ОР=8,12,  $p<0,001$ ), отсутствие использования уходовой эмоментной терапии ( $\chi^2=6,21$ , ОР=5,32,  $p<0,001$ ), нервно-психическое воздействие, стресс ( $\chi^2=3,95$ , ОР=2,21,  $p<0,05$ ), инфекционные факторы, микробная колонизация слизистой оболочки носа ( $\chi^2=3,79$ , ОР=2,33,  $p<0,05$ ).
3. Для микробного пейзажа очагов IgE-независимого варианта АтД характерно выраженное разнообразие патогенной и условно-патогенной микрофлоры по сравнению с IgE-зависимым вариантом АтД (26 видов микроорганизмов, относящихся к 15 родам и 16 возбудителей, относящихся к 7 родам, соответственно). У 76,7% детей с IgE-независимым вариантом АтД выявлена одновременная колонизация двух и трех видов представителей *Staphylococcus spp.*, грибы рода *Candida spp.* были обнаружены у 24,3% детей. Характерно разнообразие микробной колонизации слизистой оболочки носа (20 видов микроорганизмов, относящихся к 10 родам). Обильный и умеренный рост *Staphylococcus aureus* получен у 63,0% детей, *Streptococcus spp.* – у 9,7% детей с IgE-независимым вариантом АтД.
4. Применение эмоментов в комплексной терапии IgE-независимого варианта атопического дерматита приводило к уменьшению степени интенсивности колонизации кожи больных патогенной микрофлорой за счет восстановления барьерной функции кожных покровов к 30 дню наблюдения на 75,0% ( $p<0,01$ ). Показатели ТЭПВ на фоне терапии снижались до референтных значений ( $5,12\pm 0,95$  г/(м<sup>2</sup>хч),  $p=0,007$ ). Значение рН кожи до лечения составило  $6,17\pm 0,01$ , на 14-й день –  $5,53\pm 0,07$ , на 30-й день лечения –  $5,51\pm 0,05$  ( $p=0,007$ ). Показатели корнеометрии до лечения составили  $49,4\pm 3,1$  у.е., через 14 дней –  $58,8\pm 3,7$  у.е., через 30 дней –  $61,3\pm 2,1$  у.е. ( $p=0,002$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Доля пациентов детского возраста с IgE-независимым вариантом АтД, обращающихся к специалистам-дерматовенерологам может составлять от 3% до 10% в разные возрастные периоды. Знание структуры и факторов риска развития и рецидивирующего течения атопического дерматита позволит более детально подходить к диспансерному наблюдению больных IgE-независимым вариантом АтД.
2. Анализ микробиома кожи показал более высокий уровень колонизации кожи в очагах IgE-независимого варианта АтД, в том числе видами *Staphylococcus spp.* и *Candida spp.* по сравнению с IgE-зависимым вариантом АтД, что является обоснованием эффективного назначения комбинированных трехкомпонентных средств. Многокомпонентные наружные средства у детей показаны только при клиническом и/или лабораторном подтверждении бактериальной и/или грибковой инфекции.
3. Высокий уровень микробной колонизации слизистых оболочек носа может быть триггерным фактором обострений IgE-независимого варианта АтД. Это важный аспект, который должен учитываться при диспансерном наблюдении пациентов. Рекомендация по междисциплинарному наблюдению (педиатр, оториноларинголог) для детей с IgE-независимым вариантом АтД в связи с этим обстоятельством является актуальной.
4. Наблюдение за детьми, больными IgE-независимым вариантом АтД показало, что применение уходовых средств (эмолентов) позитивно влияет на микробиологический пейзаж очагов, уменьшает ТЭПВ, способствует нормализации показателей уровня рН и влажности в очагах дерматита, влияет на улучшение сна и общего самочувствия, что нашло отражение в положительной динамике показателей ДИКЖ ( $p < 0,01$ ) и SCORAD. В связи с этим предложена схема-алгоритм этапности наружной терапии (Рисунок 25).

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В процессе изучения эпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей IgE-независимого варианта АтД определилась четкая тенденция необходимости в междисциплинарной медицинской реабилитации таких детей. Чем раньше будут определены векторы работы мультидисциплинарной команды (дерматовенеролог, педиатр, оториноларинголог), тем эффективнее будет обеспечено качество жизни пациентов с АтД. Мы предполагаем, что пациенты с IgE-независимым вариантом АтД, могли бы быть идеальной группой, которая бы позволила разработать превентивную стратегию ведения детей, больных АтД, включающую как первичную, так и вторичную профилактику этого сложного заболевания.

Еще одно направление – это изучение коморбидной патологии, которая могла бы влиять на особенности клинического течения и лабораторных показателей у пациентов с IgE-независимым вариантом АтД.

В настоящее время отсутствуют аналитические исследования, которые бы систематизировали катamnестические данные клинического течения IgE-независимого варианта АтД у взрослых, а также изменения показателей свойств кожи с учетом возраста. Это позволило бы устранить научные противоречия и определить необходимость использования различных видов и форм эмоленгов не только у детей, но и взрослых.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АтД – атопический дерматит

ГКС – глюкокортикостероиды

ДИКЖ – дифференциальный индекс качества жизни

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЛ – интерлейкин

ИФН- $\gamma$  – интерферон гамма

КГКС – комбинированный глюкокортикостероид

ЛОР – оториноларинголог

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

ТИК – топический ингибитор кальциневрина

ТЭПВ – трансэпидермальная потеря влаги

ФНО – фактор некроза опухоли

AMPs – антимикробные пептиды

CLA – кожный лимфоцитарный антиген

DAMPs - молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением

IgE – иммуноглобулин E

PPARs – группа рецепторов клеточного ядра

PAR-2 (protease-activated receptor-2) - рецептор, активирующий сериновые протеазы -2

Tc – Т-киллеры

Th – Т-хелперы

TRPV1

TSLP – тимический стромальный лимфопоэтин

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2019. – 352 с. - ISBN 978-5-9704-5010-9. - Текст : непосредственный.
2. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту / Под ред. Р.М. Хаитова, А.А. Кубановой // М.: Фармарус Принт. – 2002. –192 с. - Текст : непосредственный.
3. Атопический дерматит: современная диагностика и лечение / Ю. В. Сергеев, О. Л. Иванов, Д. К. Новиков [и др] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. – №3. – С. 61-73.
4. Бактериофаги в терапии и профилактике атопического дерматита и дерматозов, осложненных вторичной бактериальной инфекцией / О.В. Жукова, Е.И. Касихина, М.Н. Острцова, А. Немер // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – №13. – С. 66-72.
5. Балаболкин, И.И. Атопический дерматит у детей / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.И. Елисеева // М.: Медицинское информационное агентство, 2018. – 304 с. - ISBN 978-5-907098-00-8. - Текст : непосредственный
6. Белоусова, Т.А. Опыт применения флутиказона пропионата (Кутивейт™) в терапии псориаза, экземы и атопического дерматита / Т.А. Белоусова, М.В. Горячкина // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – №9. – С. 24-29.
7. Игнатъев, Д.В. Местные кортикостероиды в практике врача дерматолога. Особенности гидрокортизона бутирата (локоида). Дерматология / Д.В. Игнатъев, Н.Г. Кочергин // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2007. – №1. – С. 50-54.
8. Иммунопатология и биохимические основы терапии атопических состояний / И.Н. Григорьева., А.Ю. Сергеев, И.В. Манина, Е.В. Кудрявцева // Врач. – 2012. – №4. – С. 86-91.

9. Камаев, А.В. Зуд при atopическом дерматите у детей: известные механизмы и возможности его долгосрочного контроля / А.В. Камаев, О.В. Трусова, И.А. Камаева // РМЖ. – 2015. – Т. 23. – №3. – С. 142-146.
10. Кениксфест, Ю.В. Атопический дерматит у детей: клинко-патогенетический подход к оптимизации комплексной терапии и совершенствование специализированной медицинской помощи : дис. ... доктора мед. наук : 14.01.10 Кожные и венерические болезни / Кениксфест Юлия Владимировна; ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии». - Екатеринбург, 2011. - 240 с.
11. Киндеева, Е. Т. Характеристика барьерной функции кожи у детей с atopическим дерматитом в обосновании дифференцированной тактики наружной терапии : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.10 Кожные и венерические болезни / Киндеева Елена Таньовна; Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова. - Москва, 2016. - 24 с.
12. Клинические рекомендации «Атопический дерматит» / Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России, Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов. – Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 33) от 27.06.2024. - Москва, 2024. - 100 с. - URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_3) - Текст: электронный. (Дата обращения: 01.10.2024).
13. Кожные и венерические болезни : Рук. для врачей : В 2 т. / Под ред. Ю. К. Скрипкина, В. Н. Мордовцева. - 2. изд., перераб. и доп. - Москва : Медицина, 1999. - Т. 1. – 878 с. - ISBN 5-225-02760-1. - Текст : непосредственный.
14. Кубанов, А.А. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года / А.А. Кубанов, Е.В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т. 95. – №4. – С. 8-23.

15. Левашева, С.В. Нарушения регуляции эпидермального барьера в формировании атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 Педиатрия / Левашева Светлана Владимировна; [Место защиты: Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова]. - Москва, 2015. - 22 с.
16. Мингалиев, Р.А. Атопический дерматит у детей как мультифакториальное заболевание, причины возникновения и особенности лечения / Р.А. Мингалиев, А.В. Кудрявцева // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2017. – №1 (48). – С. 8-14.
17. Монахов, С.А. Узковолновая фототерапия 311 нм в лечении больных атопическим дерматитом / С.А. Монахов, Н.Б. Коржачкина, О.Ю. Олисова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – №3. – С. 25-27.
18. Немер, А.А. Клинические особенности и факторы риска IgE-независимого атопического дерматита у детей / А.А. Немер, О.В. Жукова, Г.П. Терещенко // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2023. – Т. 27. – №1. – С. 90-100.
19. Ненашева, Н.М. Особенности атопического дерматита у взрослых пациентов. / Н.М. Ненашева // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – №31. – С. 6-15.
20. Применение такролимуса у больных атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения. Первый клинический опыт в России / О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко, О.В. Штырбул, Д.Д. Ниязов // Российский аллергологический журнал. – 2011. – №6. – С. 68-76.
21. Прошутинская, Д.В. Новые возможности терапии атопического дерматита у детей и взрослых / Д.В. Прошутинская, М.М. Бутарева, Л.А. Иноятова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – №3. – С. 78-82.
22. Скрипкин, Ю.К., Мордовцев В. Н. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей / В.Н. Мордовцев, Ю.К. Скрипкин // Медицина. – 1999. – Т.2. – С. 113-119.

23. Современные реалии коррекции нарушений кожного барьера при различных заболеваниях / О.В. Жукова, Г.П. Терещенко, Е.И. Касихина [и др] // Медицинский Совет. – 2024. – № 2. – С. 19-27.
24. Тамразова, О.Б. Патогенетическая терапия детей, страдающих тяжелыми формами атопического дерматита / О.Б. Тамразова, // РМЖ. – 2013. – Т. 21. – №.2. – С. 108-114.
25. Тихомиров, Т. А. Методы комбинированной терапии атопического дерматита, отягощенного стафилококковой инфекцией, у детей и подростков : дис. ...канд. мед. наук: 14.01.10 Кожные и венерические болезни / Тихомиров Тимур Александрович; Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова. – Москва, 2018. – 134 с.
26. Федеральная служба государственной статистики: офиц. сайт. - URL : <https://rosstat.gov.ru> (дата обращения 10.06.2024).
27. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с. ISBN 978-5-89644-123-6. - Текст : непосредственный.
28. Физическая и реабилитационная медицина : Национальное руководство. Краткое издание / Под редакцией Г.Н. Пономаренко. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2017. – 512 с. – ISBN 978-5-9704-4181-7. - Текст : непосредственный.
29. Эффективность применения активированного пиритиона цинка при лечении IgE-независимого типа атопического дерматита у детей / О.В. Жукова, Е.И. Касихина, М.Н. Острцова [и др] // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – №3. – С. 88-94.
30. Afshar, M. Innate immune defense system of the skin / M. Afshar, R.L. Gallo // Veterinary Dermatology. – 2013. – Vol. 24. – P. 8-32.
31. A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: possible immunological state of the intrinsic type / R. Kabashima-Kubo, M. Nakamura, J. Sakabe [et al.] // J Dermatol Sci. – 2012. – Vol. 67. – P. 37-43.

32. Alghamdi, H.A. Gut microbiome skin axis in the development of atopic dermatitis / H.A. Alghamdi, A. Behieldin // The Journal of the Pakistan Medical Association. – 2021. – Vol. 71. – №4. – P. 1221-1227.
33. Anthony, J.M. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: a systematic review / J.M. Anthony, K. Kellee // Pediatric dermatology. – 2008. – Vol. 25. – №1. – P. 1-6.
34. Antiphospholipid syndrome / S. Weidinger, L.A. Beck, T. Bieber [et al.] // Nat Rev Dis Primers. – 2018. – V. 4. – №1. – P. 1-20.
35. Atopic dermatitis and the atopic march revisited / S.C. Dharmage, A.J. Lowe, M.C. Matheson [et al.] // Allergy. – 2014. – Vol. 69. – P. 17-27.
36. Atopic dermatitis and the atopic march: what is new? / A. Patrizi, A. Pileri, F. Bellini [et al.] // Journal of allergy. – 2011. – Vol. 2011. – P. 12-19.
37. Atopic dermatitis: skin care and topical therapies / D.M. Fleischer, J. Udkoff, J. Borok [et al.] // Semin Cutan Med Surg. – 2017. – Vol. 36. – №3. – P. 104-110.
38. Avena-Woods, C. Overview of atopic dermatitis. Am J Manag Care / C. Avena-Woods // The American journal of managed care. – 2017. – Vol. 23. – №8. – P. 115-123.
39. Baviera, G. Microbiota in healthy skin and in atopic eczema / G. Baviera, M.C. Leon // BioMed research international. – 2014. – Vol. 2014. – № 1. – P. 1-6.
40. Bhattacharya, T. Historical perspectives on atopic dermatitis: eczema through the ages / T. Bhattacharya, M.A. Strom, P.A. Lio // Pediatric Dermatology. – 2016. – Vol. 33. – №4. – P. 375-379.
41. Bieber, T. Off-label prescriptions for atopic dermatitis in Europe // T. Bieber, B. Straeter. – 2015. – V.70. – №1. – P. 6-11.
42. Bjerre, R.D. Skin dysbiosis in the microbiome in atopic dermatitis is site-specific and involves bacteria, fungus and virus / R.D. Bjerre // BMC microbiology. – 2021. – Vol. 21. – №1. – P. 1-13.
43. Blackfan, K.D. Cutaneous reactions from proteins in eczema / K.D. Blackfan // American Journal of Diseases of Children. – 1916. – Vol. 11. – P. 441-454.

44. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / M. Gdalevich, D. Mimouni, M. David, M. Mimouni // *Journal of American Academy of Dermatology*. – 2001. – Vol. 45. – №4. – P. 520-527.
45. Bremner, F. Dust mite avoidance for the primary prevention of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis / S.F. Bremner, E.L. Simpson. // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2015. – Vol. 26. – №7. – P. 646-654.
46. Bubnoff, D. Dendritic cells and atopic eczema/dermatitis syndrome / D. Bubnoff, S. Koch, T. Bieber // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2003. – Vol. 3. – №. 5. – P. 353-358.
47. Cathrine, H. Incidence Trends of Atopic Dermatitis in Infancy and Early Childhood in a Nationwide Prescription Registry Study in Norway. / H.M. Cathrine, H. Blix // *JAMA Network Open*. – 2018. – Vol. 1. – №7. – P. 145-184.
48. Choi, Y. Comparative Analysis of Cutaneous Fungi in Atopic Dermatitis Patients and Healthy Individuals / Y. Choi, K.Y. Park // *Annals of Dermatology*. – 2022. – Vol. 34. – №2. – C. 118.
49. Clinical Diversity of Atopic Dermatitis: A Review of 5,000 Patients at a Single Institute / H. Chu, J.U. Shin, C.O. Park [et al.] // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2017. – Vol. 9. – №2. – P. 158-168.
50. Clinical observations of alopecia areata associated with IgE-dependent and IgE-independent atopic dermatitis in the dynamics of anticytokine therapy / G.P. Tereshchenko, N.N. Potekaev, A. Nemer [et al.] // *Journal of Coastal Life Medicine*. – 2023. - Vol.11. - №1. - P. 2646–2652
51. Complementary Feeding: Tradition, Innovation and Pitfalls / M.E. Capra, N.M. Decarolis, D. Monopoli [et al.] // *Nutrients*. – 2024. – Vol. 16. – №5. – C. 737.
52. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants / D.M. Fleischer, S. Sisherer, M. Greenhawt, D. Campbell // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2015. – Vol. 136. – P. 258-261.

53. Consensus conference on clinical management of pediatric atopic dermatitis / E. Galli, I. Neri, G. Ricci, E. Baldo, M. Barone [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2016. – V. 42. – P. 26.
54. Das, A. Use of topical corticosteroids in dermatology: an evidencebased approach / A. Das, S. Panda // *Indian J Dermatol.* – 2017. – Vol. 62. – №3. – P. 237-250.
55. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy / Y. Katz, N. Rajuan, M.R. Goldberg [et al.] // *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* – 2010. – Vol. 126. – P. 77-82.
56. Edslev, S.M. Skin microbiome in atopic dermatitis / S.M. Edslev, T. Agner // *Acta Dermato-Venereologica.* – 2020. – Vol. 100. – №12. – C. 358-366.
57. Eichenfield, L.F Addressing the immunopathogenesis of atopic dermatitis: advances in topical and systemic treatment / L.F. Eichenfield, L.F. Stein Gold // *Semin Cutan Med Surg.* – 2017. – Vol. 36. – №2. – P. 45-48.
58. Elias, P.M. Lipid abnormalities and lipid-based repair strategies in atopic dermatitis / P.M. Elias // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 2014. – Vol. 1841. – P. 323-330.
59. Elias, P.M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis / P.M. Elias, M. Schmuth // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* – 2009. – Vol. 9. – №5. – P. 437-446.
60. Flohr, C. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis / C. Flohr, J. Mann // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69. – P. 3-16.
61. Flohr, C. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis / C. Flohr, J. Mann // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69. – №1. - P. 56-61.
62. Frazier, W. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment / W. Frazier, N. Bhardwaj // *Am Fam Physician.* – 2020. – Vol. 46. – №10. – P. 590-598.
63. Geoghegan, J.A. Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship / J.A. Geoghegan, A.D. Irvine, T.J. Foster // *Trends Microbiol.* – 2018. – Vol. 26. – №6. – P. 484-497.
64. Glatz, M. The role of fungi in atopic dermatitis. / M. Glatz, P. Bosshard, P. Schmid-Grendelmeier // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2017. – Vol. 37. – №1. – P. 63-74.

65. Gómez-de la Fuente, E. Can atopic dermatitis be prevented? / E. Gómez-de la Fuente // *Actas Dermosifiliology*. – 2015. – Vol. 106. – №4. – P. 278-284.
66. Hae-Jin, L. Epidermal permeability barrier defects and barrier repair therapy in atopic dermatitis / L. Hae-Jin, L. Seung-Hun // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2014. – Vol. 6. – №4. – P. 276-287.
67. Hendaus, M.A. Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention / M.A. Hendaus, F.A. Jomha, M. Ehlevel // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2016. – Vol. 7. – №12. – P. 361-372.
68. How atopic is atopic dermatitis? / C. Flohr, S.G.O. Johansson, C.F. Wahlgren, H.C. Williams // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2004. – №114. – P. 150-158.
69. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review / F.J. Bath-Hextall, A.J. Birnie, J.C. Ravenscroft, H.C. Williams // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 163. - №1. – P.12–26.
70. Ishizaka, K. Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity / K. Ishizaka, T. Ishizaka, M.M. Hornbrook // *The Journal of Immunology*. – 1966. – Vol. 97. – №1. – P. 75-85.
71. Isolation of cDNA clones coding for IgE autoantigens with serum IgE from atopic dermatitis patients / S. Natter, S. Seiberler, P. Hufnagl [et al.] // *FASEB Journal*. – 1998. – Vol. 12. – P. 1559-1569.
72. Iwamoto, K. *Staphylococcus aureus* in atopic / K. Iwamoto, M. Moriwaki // *Allergology International*. – 2019. – Vol. 68. – №3. – P. 309-315.
73. Koh, L.F. Skin microbiome of atopic dermatitis / L.F. Koh, R.Y. Ong // *Allergology International*. – 2022. – Vol. 71. – №1. – P. 31-39.
74. Lee, J. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis / J. Lee, D. Seto, L. Bielory // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2008. – Vol. 121. – P. 116 – 121.
75. Lindh, J.D. Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review / J.D. Lindh, M. Bradley // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2015. – Vol. 16. - №5. – P. 341- 359.

76. Liu, Y. Gut microbiota and atopic dermatitis in children: a scoping review / Y. Liu, X. Du // *BMC pediatrics*. – 2022. – Vol. 22. – №1. – P. 1-8.
77. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum / S. Kezic, P.M. Kemperman, E.S. Koster [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2008. – Vol. 128. – P. 2117 – 2119.
78. Lowe, A.J. The temporal sequence of allergic sensitization and onset of infantile eczema / A.J. Lowe, M.J. Abramson, C.S. Hosking // *Clin Exp Allergy*. – 2007. – Vol. 37. – P. 536–542.
79. Malik, K. An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis / K. Malik, K.D. Heitmiller, T. Czarnowicki // *Dermatol Clin*. – 2017. – Vol. 35. – №3. – P. 317-326.
80. Murine atopic dermatitis responds to peroxisome proliferator-activated receptors alpha and beta/delta (but not gamma) and liver X receptor activators / Y. Hatano, M.Q. Man, Y. Uchida [et al.] // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2010. – Vol. 125. – P. 160-169.
81. Murota, H. Evaluating the burden of pruritus due to atopic dermatitis in Japan by patient-reported outcomes / H. Murota, Y. Koike // *Journal of Medical Economics*. – 2021. – Vol. 24. – №1. – P. 1280-1289.
82. Murzina, E. Human Skin Microbiota in Various Phases of Atopic Dermatitis / E. Murzina, L. Kaliuzhna // *Acta Dermatovenerol Croat*. – 2019. – Vol. 27. – №4. – P. 245-249.
83. Neuber, K. Staphylococcal enterotoxin B affects in vitro IgE synthesis, interferon-gamma, interleukin-4 and interleukin-5 production in atopic eczema / K. Neuber, K. Steinrucke, J. Ring // *International Archives of Allergy and Immunol*. – 1995. – Vol. 107. – P. 179-182.
84. Noh, G. 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? / G. Noh, E.H. Jang // *J Investig Allergol Clin Immunol*. – 2014. – Vol. 24. – P. 87-97.
85. Nutten, S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors / S. Nutten // *Ann Nutr Metab*. – 2015. – Vol. 66. – №. 1. – P. 8-16.

86. Osborn, D.A. Formulas containing hydrolyzed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants / D.A. Osborn, J. Sinn // *Cochrane Database Systemic Review*. – 2006. – Vol. 18. – №. 4. – P. 36-64.
87. Paller, A.S. The microbiome in patients with atopic dermatitis / A.S. Paller, H.H. Kong. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2019. – Vol. 143. – №. 1. – P. 26-35.
88. Pastore, S. The contribution of keratinocytes to the pathogenesis of atopic dermatitis / S. Pastore, F. Mascia, G. Girolomoni // *European Journal of Dermatology*. – 2006. – Vol. 16. – №. 2. – P. 125 – 131.
89. Paton, D.M. Crisaborole: Phosphodiesterase inhibitor for treatment of atopic dermatitis / D.M. Paton // *Drugs Today (Barc)*. – 2017. – Vol. 53. - №. 4. – P. 239 – 245.
90. Perinatal exposure to endotoxin and the development of eczema during the first 6 years of life / C.M. Chen, S. Sausenthaler, W. Bischof [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology*. - 2010. – Vol. 35. – №3. – P. 238-244
91. Platts-Mills, T. The allergy epidemics: 1870-2010 / T. Platts-Mills // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2015. – Vol. 136. – P. 3–13.
92. Prenatal and neonatal factors involved in the development of childhood allergic diseases in Guangzhou primary and middle school students / B. Yu, L. Dai, J. Chen [et al.] // *BMC Pediatr*. – 2019. – Vol. 1. – №19. – P.479.
93. Prescott, S. Food allergy: Riding the second wave of the allergic epidemic / S. Prescott, K.J. Allen // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2011. – Vol. 22. – P. 155–161.
94. Prescott, S. Strategies to prevent or reduce allergic disease / S. Prescott, A. Nowak-Wegrzyn // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2011. – Vol. 59. - №. 1. – P. 28–42.
95. 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 / W. Feleszko, J. Jaworska, R.D. Rha, [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2007. – V. 37. – P. 498–505.
96. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis / J.K. Gittler, A. Shemer, M. Suarez-

Farinas [et al.] // Journal of Allergy & Clinical Immunology. – 2012. – Vol. 130. – P. 1344 - 1354.

97. Purvis, D.J. Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3.5 years of age / D.J. Purvis, J.M.D. Thompson // British Journal of Dermatology. – 2005. – Vol. 152. – № 4. – P. 742–749.

98. Review of Critical Issues in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis / A.D. Irvine, L.F. Eichenfield, S.F. Friedlander, E.L. Simpson //Semin Cutan Med Surg. – 2016. – Vol. 35. – №5. – P. 89-91.

99. Role of Microbial Modulation in Management of Atopic Dermatitis in Children / L. Hulshof, B. Van't Land, A.B. Sprickelman, J. Garssen // Nutrients. – 2017. – Vol. 9. – P. 854-867.

100. Rożalski, M. Atopic and non-atopic eczema / M. Rożalski, L. Rudnicka // Acta Dermatovenerologica Croatica. – 2016. – Vol. 24. – №2. – P. 110-115.

101. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year / E.A. Kennedy, J. Connolly, J.O. Hourihane [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2017. – Vol. 139. – №1. – P. 166-172.

102. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year perspective birth cohort study / B. Filipiak, A. Zutavern, S. Koletzko [et al.] // Journal of Pediatrics. – 2007. – Vol. 151. – №4. – P. 352-358.

103. Tao, R. Dysbiosis of skin mycobiome in atopic dermatitis / R. Tao, R. Li // Mycoses. – 2022. – Vol. 65. – №3. – P. 285-293.

104. The Changing Paradigm of Atopic Dermatitis Therapy / S.F. Friedlander, E.L. Simpson, A.D. Irvine, L.F. Eichenfield // Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery. – 2016. – Vol. 35. – №5. – P. 97-99.

105. The clinical burden of cow's milk allergy in early childhood: A retrospective cohort study / K. Sorensen, R. Meyer, K.E. Grimshaw [et al.] // Immun Inflamm Dis. – 2022. – Vol. 10. - № 3. - P. e572.

106. The clinical significance of fungi in atopic dermatitis / A. Thammahong, C. Kiatsurayanon, S.W. Edwards, P. Rerknimitr // *International journal of dermatology*. – 2020. – Vol. 59. – №8. – P. 926-935.
107. The relevance of microbial allergens to the IgE antibody repertoire in atopic and nonatopic eczema. / A.J. Reefer, S.M. Satinover, B.B. Wilson, J.A. Woodfolk // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2007. – Vol. 120. - №1. – P. 156–163.
108. Thomas, C.L. The microbiome and atopic eczema: More than skin deep / C.L. Thomas, P. Fernández-Peñas // *Australasian Journal of Dermatology*. – 2017. – Vol. 58. – №1. – P. 18-24.
109. Treatment strategies for atopic dermatitis: optimizing the available therapeutic options / A.S. Paller, E.L. Simpson, L.F. Eichenfield [et al.] // *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. – 2012. – Vol. 31. – №. 3. – P. S10–17.
110. Tsai, T. Burden of atopic dermatitis in Asia / T. Tsai, M. Rajagopalan // *The Journal of dermatology*. – 2019. – Vol. 46. – №10. – P. 825-834.
111. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study / Y.A. Leshem, T. Hajar, J.M. Hanifin, E.L. Simpson // *British Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 172. – №5. – P. 1353 – 1357.
112. World Allergy Organization McMaster University Guidelines for Allergic Disease and Prevention (GLAD-P). Probiotics / A. Fiocchi, R. Pawankar, C. Cuello-Garcia [et al.] // *World Allergy Organization Journal*. – 2015. – Vol. 8. – №1. – P. 4.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Анкета скрининговая

#### (для родителей детей раннего возраста)

Данный опрос проводится в целях изучения факторов риска атопического дерматита. Просим Вас откровенно ответить на поставленные вопросы (подчеркнуть или вписать данные). Ваши ответы чрезвычайно важны для нас. Мы гарантируем полную анонимность.

Дата заполнения анкеты		Ваш возраст	
Кем Вы являетесь ребенку?	<input type="checkbox"/> Мать <input type="checkbox"/> Отец		
Кто-либо из родителей ребенка страдает	Мать	Отец	
	<input type="checkbox"/> 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"/> Нет <input type="checkbox"/> Бронхиальной астмой <input type="checkbox"/> Аллергическим ринитом <input type="checkbox"/> Поллинозом (пыльцевой аллергией) <input type="checkbox"/> Атопическим дерматитом	
Имеются ли в семье другие дети?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Брат <input type="checkbox"/> Брат <input type="checkbox"/> Сестра <input type="checkbox"/> Сестра	
Брат (сестра) ребенка страдают	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Бронхиальной астмой <input type="checkbox"/> Аллергическим ринитом <input type="checkbox"/> Поллинозом (пыльцевой аллергией) <input type="checkbox"/> Атопическим дерматитом		
Другие родственники ребенка страдают	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Бронхиальной астмой <input type="checkbox"/> Аллергическим ринитом <input type="checkbox"/> Поллинозом (пыльцевой аллергией) <input type="checkbox"/> Атопическим дерматитом		
Пол ребенка	Ж <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/>	Год рождения	
На каком сроке беременности родился ребенок?	До 32 нед <input type="checkbox"/> 32-37 нед <input type="checkbox"/> 37 и больше нед <input type="checkbox"/>		
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 мес 9 <input type="checkbox"/> До 1 года <input type="checkbox"/>		
Искусственное вскармливание (детские смеси)	Не получал <input type="checkbox"/> Получал <input type="checkbox"/> С какого возраста: В роддоме: Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>		
Название смеси			
С какого возраста ребенок начал получать прикорм	До 1мес <input type="checkbox"/> До 3мес <input type="checkbox"/> 4-6 мес <input type="checkbox"/> 6-9 мес <input type="checkbox"/> Старше 9 мес <input type="checkbox"/>		
С какого возраста (мес) в рацион ребенка введены	Молочные продукты	Яйцо	Мясо    Каша    Рыба
Ребенку был выставлен официальный диагноз	Нет <input type="checkbox"/> Бронхиальная астма <input type="checkbox"/> Поллиноз (пыльцевая аллергия) <input type="checkbox"/> Аллергический ринит <input type="checkbox"/> Атопический дерматит (экзема)		

## Продолжение скрининговой анкеты из Приложения А

Были ли у ребенка непереносимость пищевых продуктов?	Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Какие реакции: Шок <input type="checkbox"/> Отек <input type="checkbox"/> Сыпь <input type="checkbox"/> Кашель <input type="checkbox"/> Одышка <input type="checkbox"/> Чихание <input type="checkbox"/> Слезотечение <input type="checkbox"/> Желудочно-кишечные расстройства <input type="checkbox"/>  На какие продукты: Смесь <input type="checkbox"/> Молочные <input type="checkbox"/> Рыба <input type="checkbox"/> Мясо <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Сухость кожи <input type="checkbox"/> Покраснение <input type="checkbox"/> Кожный зуд <input type="checkbox"/> Высыпания <input type="checkbox"/> Расчесы <input type="checkbox"/> Гнойничковые высыпания <input type="checkbox"/>
Отмечали ли Вы у ребенка нарушения ночного сна, связанные с кожным зудом?	Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/>
Возникали ли у ребенка не связанные с ОРЗ симптомы?	Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> : Насморк <input type="checkbox"/> Кашель <input type="checkbox"/> Чихание <input type="checkbox"/> Глазные симптомы <input type="checkbox"/>
Посещает ли ребенок коллектив?	Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> С какого возраста:
Сколько раз ребенок болеет ОРВИ в год?	0-1 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 4-5 <input type="checkbox"/> 6 и более <input type="checkbox"/>
Были ли у ребенка тяжелые инфекционные заболевания (гнойный отит, гайморит, пневмония и др.)	Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/>

**БЛАГОДАРИМ ВАС ЗА ПРОДЕЛАННУЮ РАБОТУ!**

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### Анкета международного исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC) (I)

(Пожалуйста, подчеркните правильный ответ)

ФИО \_\_\_\_\_

Город/село \_\_\_\_\_ Улица \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

Пол: муж  жен  Дата рождения: месяц \_\_\_\_\_ год \_\_\_\_\_

№	Вопросы	Ответы
1.	Имелось ли у Вашего ребенка затрудненное, хрипящее, свистящее дыхание когда-нибудь в течение жизни?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>
2.	Имелось ли у Вашего ребенка затрудненное, хрипящее, свистящее дыхание в течение последних 12 месяцев?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>
3.	Имелись ли у Вашего ребенка приступы затрудненного, хрипящего, свистящего дыхания в течение последних 12 месяцев?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>
4.	Сколько приступов затрудненного, свистящего дыхания Вы отмечали у Вашего ребенка за последние 12 месяцев?	1. Ни одного 2. От 1 до 3 3. От 4 до 12 4. Более 12
5.	Как часто за последние 12 месяцев сон Вашего ребенка был нарушен из-за приступов затрудненного или свистящего дыхания?	1. Никогда 2. Реже 1 раза в неделю 3. 1 раз в неделю и чаще
6.	За последние 12 месяцев отмечалось ли у Вашего ребенка затрудненное свистящее дыхание, ограничивающее речь до 1 или 2 слов между вдохами?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>
7.	Появлялись ли у Вашего ребенка хрипы во время или после физических упражнений в течение последних 12 месяцев?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>
8.	Отмечали ли Вы у Вашего ребенка сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>
9.	Отмечали ли Вы у Вашего ребенка слизистые выделения из носа в сочетании с затрудненным и свистящим дыханием в течение последних 12 месяцев?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>
10.	Наблюдали ли Вы у Вашего ребенка высыпания на коже в сочетании с затрудненным свистящим дыханием в течение последних 12 месяцев?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>
11.	Отмечалось ли у Вашего ребенка затрудненное свистящее дыхание в течение последних 12 месяцев в сочетании с ранее установленным диагнозом аллергического или атопического дерматита?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>

продолжение анкеты ISAAC (I) из Приложения Б

№	Вопросы	Ответы
12.	Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вашего ребенка бронхиальная астма?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>
13.	Принимал ли Ваш ребенок препараты для лечения бронхиальной астмы?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>
14.	Замечали ли Вы когда-либо у Вашего ребенка чихание, насморк или заложенность носа при отсутствии простуды или острого респираторного заболевания?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>
15.	Замечали ли Вы у Вашего ребенка за последние 12 месяцев чихание, насморк или заложенность носа при отсутствии простуды или острого респираторного заболевания?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>
16.	<p>В какие месяцы (из прошедших 12 мес.) у Вашего ребенка возникали чихание, насморк или заложенность носа, не связанные с простудой или острым респираторным заболеванием?</p> <p>1. Январь <input type="checkbox"/> 2. Февраль <input type="checkbox"/> 3. Март <input type="checkbox"/> 4. Апрель <input type="checkbox"/> 5. Май <input type="checkbox"/> 6. Июнь <input type="checkbox"/> 7. Июль <input type="checkbox"/> 8. Август <input type="checkbox"/> 9. Сентябрь <input type="checkbox"/> 10. Октябрь <input type="checkbox"/> 11. Ноябрь <input type="checkbox"/> 12. Декабрь <input type="checkbox"/></p>	
17.	Отмечали ли Вы у Вашего ребенка нарушение ежедневной активности в течение последних 12 месяцев из-за чихания, насморка или заложенности носа, которые не были связаны с простудой или острым респираторным заболеванием?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>
18.	Говорил ли Вам врач, что у Вашего ребенка аллергический ринит?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>
19.	Замечали ли Вы у Вашего ребенка зудящую сыпь на теле в последние 6 месяцев?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>
20.	Замечали ли Вы у Вашего ребенка зудящую сыпь на теле за последние 12 месяцев?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>
21.	Отмечалась ли у Вашего ребенка зудящая сыпь на локтевых сгибах, подколеними, на ягодицах, вокруг шеи, вокруг глаз, ушей?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>
23.	Как часто просыпался Ваш ребенок от зудящей сыпи по ночам?	1. Ни разу 2. Реже 1 раза в неделю 3. 1 раз в неделю и чаще
24.	Говорил ли Вам врач ранее, что у Вашего ребенка атопический дерматит?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>