

На правах рукописи

ЗАЙНУЛЛИНА ОЛЕСЯ НИКОЛАЕВНА

**Современные возможности комплексного подхода к диагностике и лечению
атопического дерматита у детей**

3.1.21. Педиатрия

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Самара – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Печкуров Дмитрий Владимирович
Хисматуллина Зарема Римовна

Официальные оппоненты:

Бельмер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета, профессор.

Файзуллина Резеда Абдулахатовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, заведующий.

Кениксфест Юлия Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, государственное бюджетное учреждение Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», научный клинический отдел дерматологии, ведущий научный сотрудник.

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.061.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<https://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/2021/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

В.А. Жирнов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Значимость проблемы атопического дерматита (АтД) у детей определяется ростом заболеваемости, сложным патогенезом, рецидивирующим течением и недостаточной эффективностью стандартной терапии. По данным эпидемиологических исследований, распространённость АтД в России с каждым годом растёт на 5–6%. Распространённость АтД среди детского населения составляет до 20% (Мигачева Н.Б. с соавт., 2017; Шахова Н.В. с соавт., 2018). Высокий уровень заболеваемости АтД, его дебют в раннем возрасте, непрерывно рецидивирующее течение при наличии тенденции к увеличению устойчивых к традиционной терапии форм, придают вопросам выбора рациональной стратегии и тактики ведения АтД у детей особую актуальность (Намазова-Баранова Л.С. с соавт., 2016; Балаболкин И.И., 2020).

До настоящего времени проводится изучение патогенетических механизмов, воздействие на которые позволило бы повысить эффективность лечения. Ведется активный поиск дополнительных критериев оценки тяжести АтД, определения оптимальной топической персонализированной терапии, контроля ее эффективности и безопасности, что может быть решено при помощи неинвазивных инструментальных методов оценки состояния кожи (Утц С.Р. с соавт., 2015; Шанина Н.А. с соавт., 2018).

Внимание исследователей привлекает проблема видовой характеристики биотопов кожи и кишечника при АтД, которая на сегодняшний день стала технически достижима через метод MALDI-ToF MS (Припутневич Т.В. с соавт., 2016; Nomura F., 2015). Практическим воплощением этой возможности стало бы дифференцированное включение в схему лечения АтД пробиотических штаммов в соответствии с дефицитом конкретных видов облигатных микроорганизмов в кишечном содержимом или на коже. Также возникает необходимость систематизации степеней дисбиоза кожи, разработки персонализированного подхода к назначению наружной противомикробной терапии, определения взаимосвязи биоценоза кожи и кишечника у детей с АтД (Батыршина С.В. с соавт., 2013; Баткаев Э.А. с соавт., 2018).

Российскими и европейскими учеными установлено, что у детей с АтД снижена иммунологическая реактивность и показатели местного иммунитета (Кубанова А.А. с соавт., 2017; Погорелова Е.И. с соавт., 2019; Круглова Л.С., Генслер Е.М., 2019; Bieber T. et al., 2017). Таким образом, имеется необходимость углубленного изучения факторов

иммунитета, как биомаркеров активности патологического процесса, разработки дифференцированного подхода к диагностике и лечению АтД с учетом микробной контаминации кожи и кишечника, состояния кожного покрова по данным неинвазивных инструментальных методов исследования. В связи с этим в настоящей работе проведен системный анализ имеющихся в мировой литературе данных, спланированы и осуществлены клинические, микробиологические, иммунологические, инструментальные исследования, призванные решить многогранную проблему диагностики и лечения АтД у детей.

Степень разработанности темы исследования

Исследованиями ряда авторов, в частности С.В.Батыршиной, М.Tomic-Canic, M.Sun доказывається связь АтД с микробной колонизацией различных биотопов организма, при этом главенствующая роль отводится коже и желудочно-кишечному тракту (ЖКТ), так как именно с ними ассоциируется до 90% всего микробиома человека. Изучением микробиоценоза кожи при АтД занимались профессора Г.И.Смирнова, М.Н.Репецкая, в работах которых отражены вопросы нарушений кожного барьера, создающие благоприятные условия для роста бактериальной и грибковой микрофлоры. В тоже время, как показали исследования профессоров С.В.Бельмера, Н.Г.Короткий, А.А.Тихомирова, значительную роль в формировании и поддержании патологического процесса на кожных покровах при АтД играет изменение микрофлоры кишечника.

Внимание исследователей привлекает проблема анализа видовой разнообразия микрофлоры видовой характеристики кожи и кишечника при АтД. М.Н.Репецкой, Н.У.Park и другими авторами значительное внимание уделялось контаминации кишечника *Staphylococcus aureus*. Однако, полученные в последние годы А.В.Бабкиным, Л.К.Знаменской и рядом авторов данные показывают возрастающую роль условно-патогенных энтеробактерий в качестве триггера развития АтД. Начинает подниматься вопрос о превалирующей роли не одного вида микроорганизма в развитии сенсibilизации при АтД, а о значении многокомпонентных сообществ условно-патогенной микрофлоры, которые могут влиять на функционирование всего организма, а не только ЖКТ.

Изучению видовой разнообразия кишечной микрофлоры методом MALDI ToF MS посвящены работы Н.В.Малинина, Г.А.Осипова, А.А.Кожевникова, К.В.Раскина и

др. Однако до последнего времени не уделялось должного внимания комплексному изучению видового состава и взаимосвязи микрофлоры кожи и кишечника.

Нельзя не согласиться с мнением Ю.Ю.Штиршнайдера и И.Л.Шливно, что задача персонализации терапии, оценки ее эффективности и безопасности может быть решена только на основе использования неинвазивных методов оценки морфологического и функционального состояния кожи, в частности ОКТ, УЗИ и корнеометрии.

Таким образом, исследованиями многих авторов созданы предпосылки для углубленного изучения иммунологических факторов, характеризующих ответ на микробные агенты у детей с АтД, разработки дифференцированного подхода к диагностике и лечению АтД с учетом микробной контаминации кожи и кишечника, состояния кожного покрова по данным ОКТ, УЗИ и корнеометрии.

Цель исследования:

Разработать комплексный подход к диагностике и лечению atopического дерматита у детей с учетом морфологии кожного покрова, микробиоценоза кожи и кишечника, показателей гуморальных факторов врожденного иммунитета, обеспечивающий повышение эффективности терапии обострений и профилактику прогрессирования заболевания.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности состояния здоровья детей с atopическим дерматитом, способствующие развитию данной патологии.
2. Оценить состояние биоценоза кишечника с использованием метода MALDI-ToF MS, разработать способ прогнозирования течения atopического дерматита у детей с дисбактериозом кишечника.
3. Оценить роль облигатной и условно-патогенной микрофлоры кишечника в диаде «мать+ребенок с atopическим дерматитом», как фактора семейной предрасположенности программирования развития atopического дерматита.
4. Дать видовую характеристику состава микробиоценоза кожи у детей с atopическим дерматитом методом MALDI-ToF MS, разработать классификацию степеней дисбиоза кожи.
5. Изучить показатели гуморальных факторов врожденного иммунитета в сыворотке крови, слюне и кале у детей с atopическим дерматитом и установить связь этих показателей с тяжестью клинических проявлений дерматоза.

6. Провести прижизненную морфофункциональную диагностику кожи у детей с атопическим дерматитом и оценку эффективности лечения с помощью комплекса неинвазивных инструментальных методов исследования кожи (ОКТ, УЗИ и корнеометрия).
7. Разработать и апробировать алгоритм диагностики и лечения атопического дерматита у детей с учетом комплекса результатов неинвазивных инструментальных методов исследования кожи, видового состава микрофлоры кожи и кишечника и показателей гуморальных факторов врожденного иммунитета, провести оценку его эффективности.

Научная новизна.

В настоящей работе впервые разработан способ прогнозирования степени тяжести АТД у детей с дисбактериозом кишечника, обеспечивающий раннее диагностирование и прогнозирование перехода АТД у детей в более тяжелый клинический вариант (Патент на изобретение РФ №2692803).

Впервые изучен состав микрофлоры кишечника у детей с АТД с видовой идентификацией выделенных культур микроорганизмов методом MALDI-ToF MS и предложен способ лечения методом индивидуального подбора пробиотического препарата, что обеспечило сокращение сроков лечения и увеличение длительности клинической ремиссии (Патент на изобретение РФ №2702229).

Разработан персонифицированный подход к назначению пробиотической терапии при АТД у детей с сопутствующим дисбактериозом кишечника в зависимости от степени дисбактериоза кишечника и степени тяжести АТД (Программа для ЭВМ РФ №2019614551).

Впервые выявлено совпадение облигатной и условно-патогенной микрофлоры кишечника в парах «мать+ребенок с АТД», что является фактором, программирующим развитие АТД у ребенка.

Разработан способ определения степени дисбиотических нарушений кожи у детей (Программа для ЭВМ РФ №2021669607). Разработан индивидуализированный подход к назначению наружной антибактериальной терапии при АТД у детей, осложненного вторичным инфицированием (Программа для ЭВМ РФ №2019666913). Разработан

способ прогнозирования риска резистентности к терапии АтД у детей, осложненного вторичным инфицированием (Программа для ЭВМ РФ № 2020610436).

Впервые проведена интегральная оценка иммунологических факторов по показателям хемокинов, толл-подобных рецепторов 2 типа, тимусстромального лимфопоэтина, антимикробных пептидов, как биомаркеров тяжести АтД.

Впервые изучена возможность использования ОКТ для прижизненной оценки морфологического состояния кожи в очагах поражения в процессе терапии АтД у детей с целью ее индивидуализации, оптимизации и контроля эффективности и безопасности (Патент на изобретение №2692955).

Практическая значимость.

Изучение микробной контаминации кожи и кишечника у детей с АтД, а также взаимосвязи микрофлоры данных биотопов с тяжестью дерматоза позволяет повысить эффективность лечения данной клинической группы.

Оценка гуморальных факторов врожденного иммунитета у детей с АтД различной степени тяжести по уровню показателей в биологических средах позволяет рекомендовать включение данных показателей в комплекс клинико-лабораторных методов обследования для оценки критериев активности воспалительного процесса и прогноза заболевания.

Внедрение ОКТ и УЗИ кожи в стандарт диагностики АтД у детей на специализированном этапе позволяет дать более полную оценку степени поражения кожного покрова и оптимизировать местную терапию.

Разработанный лечебно-диагностический алгоритм способствует индивидуализации и оптимизации подходов к диагностике и лечению АтД у детей. Результаты проведенных исследований позволяют обосновать возможность применения дифференцированного подхода к ведению пациентов с АтД с учетом комплекса полученных данных неинвазивных инструментальных методов исследования, видового состава микрофлоры кожи и кишечника, и показателей гуморальных факторов врожденного иммунитета.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины. Проведено проспективное клиническое сравнительное исследование с использованием клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Атопический дерматит у детей характеризуется семейной отягощенностью, сочетается с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальной пищевой аллергией, нарушениями микробиоценоза кожи и кишечника, которые во многом определяют его течение.

2. Назначение пробиотических препаратов на фоне базисного лечения атопического дерматита у детей, основанное на предварительном микробиологическом исследовании кала с видовой идентификацией выделенных культур методом MALDI-ToF MS обеспечивает повышение эффективности терапии и увеличивает длительность ремиссии.

3. Разработанный способ определения степени дисбиотических нарушений кожи у детей с атопическим дерматитом, осложненным вторичным инфицированием, с видовой идентификацией микроорганизмов методом MALDI-ToF MS позволяет провести индивидуализированный подбор наружной терапии с учетом микробной контаминации кожи.

4. Определение гуморальных факторов врожденного иммунитета в биологических средах пациента с атопическим дерматитом подтверждает их значимость в индукции аллергических процессов и связи показателей с тяжестью клинических проявлений дерматоза, что может рассматриваться в качестве биомаркеров активности патологического процесса.

5. Использование неинвазивных методов диагностики кожи (ОКТ, УЗИ, корнеометрия) позволяет обеспечивать контроль и своевременную коррекцию лечения атопического дерматита у детей, как во время обострения, так и во время ремиссии, что обуславливает персонифицированный подход к пациентам.

6. Предложенный алгоритм диагностики и лечения атопического дерматита у детей с учетом комплекса результатов наименее инвазивных инструментальных методов исследования, видового состава микрофлоры кожи и кишечника и показателей гуморальных факторов врожденного иммунитета позволяет персонифицировать тактику лечения и проводить оценку его эффективности.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы были представлены на: XVII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2017); научно-

практической конференции с международным участием «Импортозамещение, доступная медицинская помощь и равные возможности в дерматологии» (Москва, 2017); VIII Межрегиональном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2018); IV Всероссийском съезде АДАИР (Москва, 2018); XXV Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2018); XII Международном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2019); XXVI Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2019); Шестом Поволжском научно-образовательном форуме по вопросам охраны мужского, женского и детского здоровья «Мы и наши дети» (Самара, 2019); Республиканской научно-практической конференции «Современные вопросы дерматовенерологии и косметологии» (Уфа, 2019); 84-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2019); Республиканской научно-практической конференции «Современные вопросы дерматологии и косметологии» (Уфа, 2021); 11 Международном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2021); XVIII Российском конгрессе с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2021).

Апробация диссертации была проведена на совместном заседании проблемных комиссий «Особенности детского организма в норме и при патологии» и «Проблемы инфектологии и лабораторной медицины» ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №28 от 2 июня 2021 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 35 научных работ, в том числе 22 – в изданиях, включенных в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, из них 15 – в журналах, индексируемых в базе Scopus, опубликована 1 монография. Получены 3 патента на изобретения РФ, зарегистрированы 4 программы для ЭВМ.

Внедрение результатов исследования в практику.

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу детских отделений ГБУЗ Республиканский кожно-венерологический диспансер №1 (г.Уфа), ГБУЗ РБ Кожно-венерологический диспансер (г. Салават), ГБУЗ «ЧОККВД» (г. Челябинск).

Полученные результаты исследования используются при чтении лекций и проведении практических занятий кафедры детских болезней и кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, кафедры госпитальной педиатрии и кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Структура и объем диссертации.

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 235 страницах машинописного текста, иллюстрирована 1 схемой, 49 таблицами, 29 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав собственных результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 379 источников, в том числе 224 отечественных и 155 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач было проведено обследование 326 детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет с установленным диагнозом АтД. Контрольную группу составили 109 условно-здоровых детей соответствующего возраста, имеющих 1 и 2 группы здоровья, не имеющихотягощенного аллергологического анамнеза и клинических проявлений аллергологических заболеваний.

Все пациенты с АтД находились под наблюдением в ГБУЗ Республиканский кожно-венерологический диспансер №1, клинической базе кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России ООО «Клиника современной косметологии «Секреты совершенства».

Критериями исключения пациентов в исследование были: получение иммуностропных препаратов, антибиотиков, антигистаминных препаратов, цитостатиков в последний месяц перед исследованием, проведение местной терапии гормональными и/или другими кремами в последний месяц перед исследованием, возникновение острых инфекционных заболеваний и обострений сопутствующих хронических заболеваний.

Все родители/законные представители детей, участвовавших в исследовании, подписывали протокол добровольного информированного согласия на включение ребенка в программу обследования, обработку его результатов и публикацию

материалов, составленный в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Дизайн работы – проспективное клиническое сравнительное исследование в группах с использованием клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов исследования. Катамнестическое наблюдение за детьми осуществлялось в течение 1 года.

Исследование было проведено в три этапа.

На 1-ом этапе было проведено полное комплексное клинико-лабораторное обследование в соответствии со стандартами диагностики АтД у 326 детей с дерматозом и 109 детей контрольной группы без проявлений АтД и других соматических заболеваний.

На 2-м этапе проведено углубленное исследование различных аспектов патогенеза АтД: оценка содержания компонентов врожденного иммунитета, частота гастроинтестинальной формы аллергии у детей с АтД, видовой состав микрофлоры основных биотопов, факторы семейной предрасположенности программирования АтД.

На 3-м этапе был разработан и применен алгоритм диагностики и лечения АтД у детей с учетом комплекса результатов неинвазивных инструментальных методов исследования, видового состава микрофлоры кожи и кишечника, проведена оценка его эффективности, в том числе в процессе отдаленных наблюдений.

Сбор анамнеза и объективное обследование детей с АтД осуществлялись на основе клинико-анамнестического метода исследования. На основании критериев тяжести заболевания оценивался клинический статус больного. Для объективизации оценки тяжести кожного процесса у детей с АтД и возможности использования статистических методов применялась балльная оценка индекса SCORAD и ДДИКЖ.

Всем больным выполнены стандартные лабораторные методы исследования: общие клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, определение уровня общего IgE в сыворотке крови, копрологическое исследование, исследование кала на яйца глистов и простейшие. В ходе работы была проведена регистрация клинических симптомов, отражающих отклонения в работе системы пищеварения, которые были квалифицированы в соответствии с Римскими критериями функциональных расстройств ЖКТ, 2016 (Бельмер С.В. с соавт., 2018). Было проведено

качественное и количественное микробиологическое исследование кожи и кала методом MALDI-ToF MS.

На основании дополнительных критериев отбора (отсутствие острых инфекционных заболеваний и паразитарных инвазий, обострений сопутствующих хронических заболеваний), а также на основании информированного согласия родителей были отобраны дети с АтД для проведения следующих этапов исследования: исследование видового состава микрофлоры кишечника в диаде «мать+ребенок с АтД»; определение уровня EDN в кале; оценка содержания компонентов врожденного иммунитета, в том числе HBD2, TLR-2, TSLP, CCL24, CCR3, ITGB7, ITGA4 в крови; SE в крови, в кале и в слюне; sIgA в кале и в слюне; лизоцим в кале и в слюне - методом ИФА.

Специальные инструментальные методы обследования включали в себя ОКТ кожи, УЗИ кожи и определение уровня увлажненности кожи (корнеометрия).

В нашей работе применены следующие методы лечения:

1. При АтД с сопутствующим дисбактериозом кишечника – в стандартную терапию АтД включение пробиотиков в соответствии с результатами исследования микробиоценоза кишечника методом MALDI-ToF MS.
2. При АтД с вторичным инфицированием кожи – применение наружных комбинированных топических ГКС с содержанием антибиотиков и антимикотиков, назначенных на основании результатов исследования микробиоценоза кожи методом MALDI-ToF MS.
3. При АтД средней и тяжелой степени – наружное этапное применение негалогенизированного синтетического стероида и ТИК с последующей проактивной поддерживающей терапией ТИК с добавлением эмолента.

Полученные данные заносили в электронную таблицу для последующей обработки методами вариационной статистики с применением пакетов прикладных программ обработки медико-биологических данных Statistica 6 (StatSoft) (Реброва О.Ю., 2002; Халфин А.А., 2008). Результаты исследования анализировались с применением современных методов параметрической и непараметрической статистики.

На первом этапе производили проверку сформированных выборок на нормальность распределения по изучаемым признакам с использованием критериев нормальности Колмогорова-Смирнова, а также критерия Шапиро-Уилка. При

нормальном распределении изучаемых признаков вторым этапом вычисляли средние (M) и относительные (P) величины. Также рассчитывали стандартные ошибки (m, mP) соответствующих показателей.

При распределении, отличного от нормального, математико-статистическую обработку данных осуществляли с применением непараметрических методов, независимых от формы распределения, пригодных даже на предельно малых выборках и малочувствительных к артефактам (Холлендер М., с соавт., 1983; Гланц С., 1998). При описании результатов использовали оценки Me, 25%-го и 75%-го квартилей [Q1 и Q3] и границ вариации (min–max).

Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений, процентных долей и границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона.

При сравнении двух числовых групп применялся критерий Стьюдента. Для общей оценки наличия различий групп и подгрупп детей использовали непараметрический ранговый критерий Краскела–Уоллиса, а для попарного сравнения конкретных групп – ранговый критерий Манна–Уитни. Для оценки тесноты связи показателей использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (ρ). Во всех случаях критическое значение уровня значимости (p) принимали равным 0,05.

Дизайн и методы организации исследования, оценку эффективности сравниваемых схем лечебных мероприятий проводили с учетом требований современной доказательной медицины (Котельников Г.П. с соавт., 2012). Составляли таблицу сопряженности возможных клинических исходов заболевания. Основными критериями для оценки повышения вероятности развития благоприятного исхода являлись ЧБИЛ, ЧБИК, ПОП, ПАП, ЧБНЛ, ОШ. Вычисление этих показателей необходимо для вынесения верных клинических суждений о сравниваемых лечебных мероприятиях.

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Оценка распределения детей с АтД по степени тяжести заболевания (индекс SCORAD) показала, что у каждого второго (51,5%) имел место АтД средней степени тяжести, у значительной части больных (32,8%) – тяжелое течение заболевания и лишь у 15,6% – легкая степень тяжести. Средние значения индекса SCORAD составили: при

легкой степени АтД – $11,4 \pm 2,6$ балла, при средней – $29,1 \pm 3,2$ балла, при тяжелой – $54,2 \pm 7,8$ балла.

У 12 детей (3,7%) наблюдалась экссудативная форма АтД. Эритематозно-сквамозная форма АтД диагностирована у 48 детей (14,7%), Наибольший удельный вес (223 ребенка – 68,4%) составила эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, Лихеноидная форма наблюдалась у 43 детей (13,2%).

Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям наблюдалась у 295 детей с АтД (89,3%), из них аллергия у матери встречалась в 134 случаях (45,4%), аллергия у отца – в 104 случаях (35,3%), аллергия у обоих родителей – в 57 случаях (19,3%).

Анализ частоты выявления сопутствующих заболеваний показал, что среди детей с АтД заболевания ЖКТ, аллергические заболевания, заболевания органов дыхания встречались значительно чаще, чем среди условно-здоровых детей. Среди детей с АтД чаще всего выявляются заболевания ЖКТ (72,1%), на втором месте по частоте встречаемости – аллергические заболевания (54,9%), на третьем – паразитозы (26,8%).

В группе детей с АтД выявлено увеличение среднего уровня EOS, что указывает на наличие аллергического процесса, а также отмечена тенденция к повышению относительного количества палочко-ядерных нейтрофилов и СОЭ. Среднее значение уровня общего IgE в сыворотке крови в 8,2 раза превышал данный показатель у детей контрольной группы и достоверно отличался от нее ($p < 0,05$).

Оценка спектра и выраженности симптомов поражения кишечника у детей с АтД, к которым относятся метеоризм, запор, диарея, неустойчивый стул, боли в животе, связанные с дефекацией, показала, что такие жалобы были отмечены у 95% больных АтД и у 44,5% условно-здоровых детей ($p < 0,05$), в большинстве случаев перечисленные симптомы сочетались.

Для выявления частоты ГИА у детей с АтД было проведено определение уровня EDN в кале у 96 детей с АтД и у 44 детей из контрольной группы, не имеющих аллергологического анамнеза и клинических проявлений аллергических заболеваний. В группе контроля средний уровень EDN составил 91,8 нг/мл [95% ДИ 75,8-107,8]. Средняя концентрации EDN в копрофильtrate детей с АтД составила 142,3 нг/мл [95% ДИ 118,3-184,8]. Повышение уровня EDN выше верхнего порога доверительного интервала расценивалось как свидетельство ГИА.

Изучение видовой характеристики микробиоценоза биотопов у детей методом MALDI-ToF MS показало, что преобладающей группой микроорганизмов кожи у детей обеих групп были стафилококки – представители нормальной микрофлоры человека, на втором месте по частоте встречаемости были выделены различные представители рода *Acinetobacter* – облигатные обитатели кожи и слизистых оболочек, на третьем месте по частоте встречаемости у детей с АтД были *Streptococcus salivarius*, среди детей контрольной группы – *Corynebacterium coylae*. При этом среди детей с АтД *S.epidermidis*, *S.hominis* и *S.salivarius* встречались достоверно реже, чем среди условно-здоровых детей.

Патогенные и условно-патогенные микроорганизмы присутствовали на кожном покрове 58,8% больных АтД, причем отмечено значительное разнообразие видов. Кроме наиболее распространенного *S. aureus* были выделены микроорганизмы, не характерные для анализируемого экотопа (энтеробактерии). Среди детей контрольной группы эти микроорганизмы встречались в единичных случаях.

Исследование видового состава кишечного микробиома показало, у детей с АтД на первом месте по частоте находился *B.longum*, на втором – *B.animalis*. Среди детей контрольной группы данные микроорганизмы встречались в 100% случаев. Видовой состав лактобактерий был более разнообразным: у детей с АтД чаще всего обнаруживался *L.paracasei*, на втором – *L.rhamnosus*, на третьем – *L. paralimentabilis*, остальные лактобактерии встречались с меньшей частотой. Состав облигатной микрофлоры у детей с АтД значительно отличался от условно-здоровых детей.

При анализе тяжести АтД у детей в зависимости от количества бифидо- и лактобактерий в кале установлена обратная корреляционная связь средней силы ($K_{\text{корр}} = -0,52$), то есть чем ниже титры облигатной микрофлоры, тем выраженнее клинические проявления кожного заболевания.

Среди условно-патогенных бактерий в фекалиях у детей с АтД однозначным лидером была *K. oxytoca*, на втором месте – *E. cloacae*, на третьем месте – *C. freundii*. С меньшей частотой встречались *Raoultella ornithinolytica*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. В контрольной группе условно-патогенные микроорганизмы встречались в единичных случаях.

В парах «мать+ребенок с АтД» в 40% случаев совпадают штаммы облигатной микрофлоры, в 30% – условно-патогенной микрофлоры, что может обуславливать семейную предрасположенность к АтД.

Проведена оценка уровня TLR-2 и TSLP в сыворотке крови у детей и проанализирована связь этих показателей с тяжестью клинических проявлений АтД и степенью микробной контаминации кишечника. Индивидуальные значения уровня показателей TLR-2 и TSLP распределяются в широком диапазоне минимальных и максимальных значений (границы вариаций), что было более выражено в группе детей с АтД. Медианные значения концентрации TLR-2 и TSLP в сыворотке крови детей с АтД были статистически значимо выше, чем в контрольной группе.

По результатам микробиологического исследования кала с идентификацией микроорганизмов с помощью метода MALDI-ToF MS у всех детей с АтД были выявлены нарушения микробиоценоза кишечника, при этом, чем выше степень дисбиоза кишечника у детей с АтД, тем выше медианное значение TLR-2 и TSLP в сыворотке крови (табл. 1).

Таблица 1 - Уровни TLR-2 и TSLP сыворотки крови у детей при разной степени дисбиоза кишечника (Me [Q1; Q3])

Показатель	Основная группа			Контрольная группа (n=67)
	I степень (n=82)	II степень (n=68)	III степень (n=42)	
TLR-2, нг/мл	1,25 [0,46; 2,15]	4,01 [3,17; 5,17]	6,27 [4,14; 8,02]	0,61 [0,22; 0,74]
TSLP, пг/мл	0,63 [1,33; 0,70]	8,07 [6,34; 9,19]	16,28 [10,01; 22,6]	0,50 [0,22; 0,70]

Зависимость уровня содержания TLR-2 от наличия сопутствующего дисбиоза кишечника и степени его тяжести оказалась высоко значимой ($\chi^2=72,8$, $p<0,0001$). Она обусловлена тем, что уже при первой степени дисбиоза уровень TLR-2 значимо выше ($p<0,0002$) по сравнению с контрольной группой. По мере усиления степени дисбиоза уровень TLR-2 последовательно и значимо возрастает. При дисбиозе второй степени

медианное значение TLR-2 значимо ($p < 0,0001$) возросло до 4,01 нг/мл, а при дисбиозе третьей степени также значимо ($p = 0,03$) увеличилось до 6,27 нг/мл.

Аналогичная ($\chi^2 = 70,2$, $p < 0,0001$) зависимость имела место и для уровней TLSR. Однако в данном случае уровни содержания TLSR при дисбиозе первой степени и в контрольной группе близки, а при дисбиозе второй степени показатель значимо возрастает до 8,07 [4,92; 21,4] пг/мл ($p < 0,001$), и при дисбиозе третьей степени также увеличивается до 16,28 [10,01; 22,6] пг/мл ($p < 0,0001$).

Обнаружено статистически значимое превышение уровня исследуемых показателей у детей с АтД средней и тяжелой степенями тяжести по сравнению с показателями у детей с легкой степенью АтД ($p < 0,0001$). В группе с тяжелой степенью АтД по сравнению с легкой медианное значение уровня TLR-2 в сыворотке крови превышало в 14,2 раза, а TSLP – в 35,4 раза (табл. 2).

Таблица 2 - Уровни TLR-2 и TSLP в сыворотке крови у детей с АтД в зависимости от тяжести клинических проявлений атопического дерматита (Me [Q1; Q3])

Показатель	Легкая степень АтД (n=61)	Средняя степень АтД (n=69)	Тяжелая степень АтД (n=62)	p
TLR-2, нг/мл	0,72 [0,22; 2,02]	5,58 [2,29; 8,18]	10,24 [8,55; 13,26]	$p^1 < 0,0001$ $p^2 = 0,267$ $p^3 < 0,0001$
TSLP, пг/мл	0,64 [0,39; 0,75]	7,48 [4,25; 12,95]	22,64 [13,47; 30,61]	$p^1 < 0,0001$ $p^2 = 0,049$ $p^3 < 0,0001$

Примечание:

p^1 – различия между группами детей с легкой и средней степенью АтД,

p^2 – различия между группами детей со средней и тяжелой степенью АтД,

p^3 – различия между группами детей с легкой и тяжелой степенью АтД.

Оценка уровня ITGA4 и ITGB7 в сыворотке крови у детей с АтД показала, что индивидуальные значения уровня показателей располагаются в широком диапазоне, что более выражено в группе детей с АтД, где разброс показателей ITGA4 составил от 0,1 до 21,22 и ITGB7 – от 0,23 до 33,0 нг/мл. Средние значения показателей интегринов у детей с АтД достоверно отличались от данных контрольной группы.

Для углубленного клинико-иммунологического сопоставления клинической значимости показателей было проведено сравнение уровня концентрации ITGA4 и ITGB7 в зависимости от тяжести течения АтД.

Средний уровень ITGA4 ($M \pm m$) в сыворотке крови у детей с АтД с легкой степенью АтД составил $0,182 \pm 0,024$ нг/мл, во второй группе показатель увеличился в 1,8 раза и составил $0,328 \pm 0,053$ нг/мл. Отмечается резкое повышение показателя ITGA4 (в 25,3) раза при тяжелой степени заболевания ($4,60 \pm 2,34$ нг/мл) ($p < 0,001$).

Средний уровень содержания ITGB7 в сыворотке крови был резко повышен при среднетяжелой и тяжелой степени АтД. Так, если у детей с АтД легкой степени тяжести он составил $1,278 \pm 0,556$ нг/мл, то при среднетяжелой степени повысился в 12,5 раза ($15,94 \pm 2,37$) нг/мл ($p < 0,001$), а при тяжелой степени – в 13,4 раза по сравнению с первой группой ($17,16 \pm 3,57$ нг/мл) ($p < 0,001$).

Исследование уровней ITGA4 и ITGB7 в зависимости от увлажненности рогового слоя эпидермиса у детей с АтД на основании корнеометрии выявило достоверное повышение уровня интегринов при очень сухой (< 30 у.е.) и сухой коже (от 31 до 45 у.е.). Так, при очень сухой коже уровень ITGA4 в 26,3 раза превышал данный показатель при сухой коже и в 7,0 раза – при увлажненной коже. Уровень ITGB7 при очень сухой коже в 13,4 раза превышал данный показатель при сухой коже и в 10,1 раза – при увлажненной коже.

Корреляционный анализ показателей интегринов и ITGB7 в зависимости от степени гидратации кожи выявил обратную корреляционную связь (с ITGA4 – $K_{\text{корр}} = 0,53$, с ITGB7 – $K_{\text{корр}} = 0,37$), т.е. чем выше уровень показателей интегринов в сыворотке крови, тем ниже степень увлажненности кожи у детей с АтД.

Взаимосвязь уровня интегринов в сыворотке крови у детей с АтД и состояние кожного покрова подтвердило и изучение микрорельефа кожи. Так, при повышенном уровне интегринов микрорельеф кожи был представлен усилением кожного рисунка и избыточным шелушением, что подтверждало дезорганизацию липидных структур эпидермиса. У детей с низким уровнем интегринов отмечалось отсутствие шелушения кожи, сглаживание кожного рисунка, более ровная текстура кожи.

Оценка уровня CCL24 и CCR3 в сыворотке крови у детей показала, что индивидуальные значения уровня показателя CCL24 в группе детей с АтД распределяются в широком диапазоне минимальных и максимальных значений

(границы вариаций). Границы вариаций ССR3 среди детей с АтД и детей контрольной группы были идентичны.

Медианное значение концентрации ССL24 в сыворотке крови у детей с АтД был значимо выше, чем у детей контрольной группы (565,6 [85,2; 961] против 77,4 [71,0; 87,65] пг/мл соответственно ($p < 0,0001$). Уровни содержания ССR3 у детей с АтД также превышали показатель детей контрольной группы ($p = 0,038$).

Зависимость уровня содержания ССL24 от степени тяжести АтД обусловлена тем, что по мере усиления тяжести АтД медианное значение содержания ССL24 в сыворотке крови последовательно и значимо возрастает. Если при легкой степени АтД медианное значение составляло 75,0 [66,0; 138] пг/мл, при средней степени значимо возросло до 625,4 [522,8; 947,7] пг/мл ($p < 0,0001$), а при тяжелой степени уровень показателя возрос в 12,2 раза и достиг 912,7 [501,3; 1424,9] пг/мл ($p = 0,003$). Значимое различие в уровне ССR3 отмечалось между детьми с легкой степенью и тяжелой степенью АтД ($p = 0,047$) (табл. 3).

Таблица 3 - Уровни ССL24 и ССR3 в сыворотке крови у детей с АтД в зависимости от тяжести клинических проявлений атопического дерматита (Me [Q1; Q3])

Показатель	Легкая степень АтД (n=61)	Средняя степень АтД (n=69)	Тяжелая степень (n=62)	p
ССL24, пг/мл	75,0 [66,0; 138]	625,4 [522,8; 947,7]	912,7 [501,3; 1424,9]	$p^1 < 0,0001$ $p^2 = 0,267$ $p^3 = 0,003$
ССR3, пг/мл	7,80 [5,61; 9,24]	9,87 [6,63; 11,92]	16,59 [12,39; 19,04]	$p^1 = 0,852$ $p^2 = 0,129$ $p^3 = 0,047$

Примечание:

p^1 – различия между группами детей с легкой и средней степенью тяжести АтД,

p^2 – различия между группами детей со средней и тяжелой степенью АтД,

p^3 – различия между группами детей с легкой и тяжелой степенью АтД.

В результате проведенного исследования было выявлено, что индивидуальные значения уровня показателей HBD2 и SE в сыворотке крови распределяются в широком диапазоне минимальных и максимальных значений (границы вариаций), что более

выражено в группе детей с АтД, где разброс показателей НBD2 составил от 8,1 до 1476 пг/мл и SE – от 0,87 до 7,7 нг/мл.

Медианные значения концентрации НBD2 в сыворотке крови детей с АтД были статистически значимо ниже (15,4 [8,8; 17,9] пг/мл), чем в контрольной группе (36 [17,4; 511] пг/мл), $p=0,009$. Содержание SE в сыворотке крови у детей с АтД значимо превышало по сравнению с условно-здоровыми детьми (3,7 [1,49; 4,7] и 0,99 [0,75; 2,82] соответственно, $p=0,027$).

Границы вариаций показателя SE в слюне у детей с АтД и детей контрольной группы были достаточно идентичны (3,9 – 18,9 нг/мл и 5,7 – 20,7 нг/мл, соответственно). Разброс показателей SE в кале был намного более выражен у детей с АтД (от 0,55 до 5,5 нг/мл), чем среди детей контрольной группы (от 0,6 до 0,73 нг/мл).

В наиболее широком диапазоне минимальных и максимальных значений находились границы вариаций sIgA в слюне и в кале (от 57 до 887 нг/мл и от 55 до 989 нг/мл), среди условно-здоровых детей диапазон был значительно меньше (от 268 до 441 нг/мл и 169 – 1089 нг/мл, соответственно).

В широком диапазоне находились индивидуальные значения уровня показателя лизоцима в слюне, как у детей с АтД (от 0,1 до 5,5 нг/мл), так и у детей контрольной группы (от 0,07 до 2,7 нг/мл). Индивидуальные значения уровня показателей лизоцима в кале у детей с АтД и у детей контрольной группы распределялся в менее широком диапазоне (0,94 – 7,9 и 1,06 – 6,16 нг/мл соответственно).

Медианные значения концентрации SE в кале, также, как и в слюне, у детей с АтД и детей контрольной группы значимо не различались ($p=0,964$).

Содержание sIgA в слюне у детей с АтД было значимо ниже по сравнению с условно-здоровыми детьми (120 [89,5; 214,5] нг/мл против 313 [208,5; 256,0] нг/мл ($p=0,037$)). Аналогичное значимое различие выявлено и в уровне содержания sIgA в кале: у детей с АтД – 244 [196; 367], у детей контрольной группы – 582 [355; 710] нг/мл ($p=0,040$).

Уровень содержания лизоцима в слюне у детей с АтД был значимо ниже, чем у детей контрольной группы (0,59 [0,25; 1,82] против 1,65 [0,18; 2,58] соответственно ($p=0,046$)). Превышение уровня содержания лизоцима в кале у детей основной группы (7,3 [3,07; 7,75] нг/мл) по сравнению с условно-здоровыми детьми (3,61 [1,06; 6,16] нг/мл) было статистически не значимо ($p=0,077$).

Обнаружено статистически значимое превышение уровня HBD2 в сыворотке крови у детей с АтД легкой степени тяжести (3821 [1674,3; 4115] пг/мл) по сравнению с показателями при тяжелой (23,1 [13,6; 25,7] пг/мл, $p=0,005$) и средней (25,6 [21,45; 41,95] пг/мл, $p=0,006$) степенями тяжести АтД. Различия в уровне SE в сыворотке крови между детьми с разной степенью тяжести АтД оказались статистически незначимыми.

Уровень SE в слюне был значимо ниже в группе детей с легкой степенью тяжести АтД (4,2 [4,0; 5,7]), чем при средней (8,1 [5,2; 12,4], $p=0,041$) и тяжелой (13,9 [9,95; 15,25], $p=0,015$).

Медианы уровня sIgA в слюне у детей с различной степенью АтД различались, в частности в группе детей с легкой степенью дерматоза уровень sIgA бы статистически выше, чем при тяжелой (975 [172,0;1778] нг/мл против 230,5 [62,5; 471,0] нг/мл, $p=0,028$).

Наименьшее значение уровня лизоцима в слюне отмечалось в группе детей с тяжелым АтД (0,25 [0,22; 0,48]), что значимо ниже, чем у детей с легкой (1,25 [0,59; 2,37], $p<0,0001$) и средней степенью тяжести АтД (0,94 [0,32;1,83], $p=0,015$).

Наибольшее медианное значение концентрации SE в кале выявлено в группе детей с тяжелой степенью АтД (4,39 [3,08; 5,69]), что значимо выше, чем показатель в группе детей с легкой степенью (0,75 [0,71; 0,95], $p=0,018$) и средней степенью тяжести АтД (1,77 [1,06; 1,85], $p=0,044$).

Зависимость уровня содержания sIgA в кале от степени тяжести АтД оказалась высокозначимой. Она обусловлена тем, что по мере усиления тяжести АтД уровень sIgA последовательно и значимо снижается. Если при легкой степени АтД медианное значение sIgA составляло 1122 [942,0;1478,2] нг/мл, при средней степени значимо снизилось до 427,0 [298,0;480,0] нг/мл ($p=0,046$), а при тяжелой степени также значимо снизилось до 175,5 [165,2;185,7] нг/мл ($p=0,018$ по сравнению с легкой степенью тяжести АтД).

Медианы уровня лизоцима в кале у детей с АтД также имели тенденцию к снижению с усугублением тяжести заболевания. Так, если уровень лизоцима при легкой степени АтД составил 7,73 [7,69; 7,79] нг/мл, при средней – снизился до 6,70 [3,86; 7,00] нг/мл ($p=0,252$), в третьей группе уровень лизоцима значимо снизился до 4,79 [3,93; 5,64] нг/мл ($p=0,05$ по сравнению с легкой степенью АтД) (табл. 4).

Таблица 4 - Уровни показателей HBD2, SE, sIgA и лизоцима в биологических средах у детей с АтД в зависимости от степени тяжести клинических проявлений (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Легкая степень АтД (n=61)	Средняя степень АтД (n=69)	Тяжелая степень АтД (n=62)	p
HBD2 в сыворотке крови, пг/мл	3821 [1674,3; 4115]	25,6 [21,45; 41,95]	23,1 [13,6; 25,7]	$p^1=0,006$ $P^2=0,054$ $p^3=0,005$
SE в сыворотке крови, нг/мл	2,55 [1,12; 4,25]	3,40 [2,16; 4,48]	3,7 [1,97; 4,8]	$p^1=0,422$ $p^2=0,568$ $p^3=0,343$
SE в слюне, нг/мл	4,2 [4,0; 15,7]	8,1 [5,2; 12,4]	13,9 [9,95; 15,25]	$p^1=0,041$ $p^2=0,104$ $p^3=0,015$
SE в кале, нг/мл	0,75 [0,71; 0,95]	1,77 [1,06; 1,85]	4,39 [3,08; 5,69]	$p^1=0,043$ $p^2=0,044$ $p^3=0,018$
sIgA в слюне, нг/мл	975 [172; 1778	446 [279,0; 447,0]	230,5 [62,5; 471,0]	$p^1=0,049$ $p^2=0,051$ $p^3=0,028$
sIgA в кале, нг/мл	1122 [942,0;1478,2]	427,0 [298,0;480,0]	175,5 [165,2;185,7]	$p^1=0,046$ $p^1=0,033$ $p^3=0,018$
Лизоцим в слюне, нг/мл	1,25 [0,59; 2,37]	0,94 [0,32; 1,83]	0,25 [0,22; 0,48]	$p^1=0,392$ $p^2=0,015$ $p^3<0,0001$
Лизоцим в кале, нг/мл	7,73 [7,69; 7,79]	6,70 [3,86; 7,00]	4,79 [3,93; 5,64]	$p^1=0,052$ $p^1=0,223$ $p^3=0,050$

Примечание:

p^1 – различия между группами детей с легкой и средней степенью тяжести АтД,

p^2 – различия между группами детей со средней и тяжелой степенью тяжести АтД,

p^3 – различия между группами детей с легкой и тяжелой степенью тяжести АтД.

Оценка степени корреляционной связи между уровнями изучаемых показателей и индексом SCORAD в группе детей с АтД показала высокую корреляцию между значением индекса SCORAD и уровнем HBD2 в сыворотке крови ($\rho = -0,71$, $p = 0,005$), с уровнем sIgA в кале ($\rho = -0,74$, $p = 0,032$). Средняя корреляция индекса SCORAD установлена с уровнем sIgA в слюне ($\rho = -0,64$, $p = 0,032$), лизоцима в слюне ($\rho = -0,58$, $p = 0,046$), SE в кале ($\rho = 0,52$, $p = 0,048$).

В нашей работе применены следующие методы лечения.

1. Проведена сравнительная оценка эффективности комплексного лечения АтД у детей с сопутствующим дисбактериозом кишечника. У 79 детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет проведено микробиологическое исследование кала с видовой идентификацией всех выделенных культур микроорганизмов при помощи метода MALDI-ToF MS. При оценке взаимного влияния микрофлоры ЖКТ и течения АтД была установлена прямая корреляционная взаимосвязь ($K_{\text{корр}} = 0,69$) между степенью тяжести АтД и степенью дисбактериоза. С первой степенью дисбактериоза индекс SCORAD составил $17,0 \pm 4,5$, со второй – $32,9 \pm 7,1$, с третьей – $61,3 \pm 11,2$.

В основной группе (44 ребенка) помимо стандартной терапии проводилась дифференцированная коррекция нарушений биоценоза кишечника пробиотиком, назначенным с учетом видовой идентификации микроорганизмов кишечного биотопа. Группу сравнения составили 35 детей с АтД, получавших только стандартную терапию.

В основной группе детей с АтД на фоне комплексного лечения достоверно увеличилось количество бифидобактерий – с $4,2 \pm 0,4$ до $9,6 \pm 0,7$ LgКОЕ/мл, лактобактерий – с $3,7 \pm 0,4$ до $7,2 \pm 0,5$ LgКОЕ/мл и эшерихий – с $3,9 \pm 0,6$ до $7,8 \pm 0,7$ LgКОЕ/мл. В группе сравнения статистически значимых сдвигов по нормализации микрофлоры кишечника не выявлено.

В результате комплексного лечения в основной группе снизился удельный вес детей с тяжелой степенью дисбактериоза с 59,1% до 20,5%, со средней степенью дисбактериоза – с 31,8% до 18,2%. В тоже время число пациентов с легкой степенью дисбактериоза увеличилось с 9,1% до 56,8%, у двух детей был снят диагноз дисбактериоза.

Сравнительный анализ показал, что в результате базисной терапии в комплексе с пробиотиком в основной группе было достоверно больше детей с максимальным снижением индекса SCORAD (положительная динамика). Улучшение (снижение

индекса на $\geq 30\%$) в основной группе отмечалась у 37 детей (84,1%), в группе сравнения - у 22 детей (62,8%).

Согласно полученным при математической обработке результатов данным, ЧБИЛ в основной группе составил 0,84; ЧБИК в группе сравнения - 0,63; ПОП = 33,3%; ПАП = 0,21; ЧБНЛ = 4,8; ОШ = 4,0.

2. С целью лечения детей с АтД тяжелой степени тяжести, осложненным вторичным инфицированием кожи, проводили исследование микробиоценоза кожи с видовой идентификацией выделенных микроорганизмов методом MALDI-ToF MS. Был исследован 71 ребенок в возрасте от 3 месяцев до 12 лет. В основной группе (39 детей с АтД) применяли комбинированное лечение с добавлением антимикробных и антимикотических препаратов в зависимости от результатов MALDI-ToF MS. В группе сравнения (32 ребенка с АтД) лечение проводилось по стандартной схеме.

Определение степени дисбиотических нарушений кожи у детей выявила, что с 1 степенью дисбиоза кожи были 2 детей (2,8%), с 2 степенью – 18 (25,3%), с 3 степенью – 31 (43,7%), с 4 степенью – 20 (28,2%). Наибольший средний показатель SCORAD выявлен в группе детей с 4 степенью микробиологических нарушений ($58,3 \pm 5,01$).

Положительная динамика кожных проявлений осложненного АтД в основной группе отмечена уже на 2–3 сутки. По окончании курса местной терапии достоверно уменьшилась распространенность жалоб на зуд (со 100,0% до 20,5%), уменьшился удельный вес больных с выраженной гиперемией очагов (со 100,0% до 23,1%), а также с пустулами и мокнутием (с 76,9% до 7,7% и с 64,1% до 2,6%).

В группе сравнения разрешение очагов мокнутия, пустулезных элементов имело место к 7-му дню местной терапии. К окончанию лечения удельный вес больных с данными симптомами сократился с 65,6% до 6,3% и с 81,3% до 12,5% соответственно. У 34,4% больных продолжал беспокоить неинтенсивный ночной зуд, у 40,6% - оставалась не яркая гиперемия очагов. Положительная динамика отмечалась во всех случаях.

Среднее стартовое значение ДДИКЖ составляло $24,7 \pm 3,2$ балла, что составило 82,3% от максимального значения ДДИКЖ в 30 баллов. После лечения отмечался регресс показателя ДДИКЖ, особенно в основной группе.

Сравнительный анализ показал, что в результате дифференцированного применения комбинированных топических стероидов с содержанием антибиотиков и антимикотиков в основной группе было достоверно больше детей с максимальным

снижением индекса SCORAD (положительная динамика). Выраженное улучшение (снижение индекса на $\geq 30\%$) в основной группе отмечалась у 35 детей (89,7%), в группе сравнения - у 24 детей (75,0%) ($p < 0,05$).

Конечной оценкой эффективности применяемой схемы лечения стала частота развития благоприятных исходов на основании снижения индекса SCORAD. Согласно полученным при математической обработке результатов данным, ЧБИЛ = 0,92; ЧБИК = 0,75; ПОП = 22,7%; ПАП = 0,17%; ЧБНЛ = 5,9; ОШ = 4,0.

3. Проведено изучение клинического эффекта комплексного применения негалогенизированного синтетического стероида последнего поколения и иммуномодулятора местного действия с последующей проактивной терапией у детей с АД средней и тяжелой степени тяжести.

Пациентам (83 ребенка в возрасте от 2 до 12 лет) в условиях стационара наружно назначался 0,1% крем с содержанием метилпреднизолона ацепонат+керамиды 1 раз в сутки в течение 7 дней утром, далее – 0,03% мазь ТИК 2 раза в день в течение двух недель. После купирования острого периода в основной группе (46 детей) продолжилась наружная проактивная терапия ТИК два раза в неделю на участки бывших/и возникающих в период обострения очагов поражения в течение 12 месяцев. Параллельно применялся эмомент не менее 2 раз в день. В группе сравнения (37 детей) после купирования острого периода проактивная терапия не назначалась.

До начала терапии показатель SCORAD составлял в среднем $51,7 \pm 6,7$ балла, к концу стационарного лечения показатель достоверно снизился в обеих группах ($p < 0,01$). В группе, получавшей наружную проактивную терапию в течение 12 месяцев, происходило дальнейшее снижение индекса SCORAD и к концу наблюдения различия между основной группой и группой сравнения были достоверны ($p < 0,05$). В группе сравнения индекс SCORAD сохранился примерно на уровне значений при выписке из стационара ($8,1 \pm 1,20$ и $7,5 \pm 1,70$ соответственно). Клинически в группе сравнения у детей сохранялась сухость кожи, лихенификация, беспокоил незначительный зуд. В течение 12 месяцев наблюдения в основной группе не отмечалось ни одного случая обострения АД, в тоже время в группе сравнения у 13 детей (35,1%) за этот период отмечались рецидивы заболевания.

Сравнительный анализ показал, что в результате проактивной терапии в основной группе было достоверно больше детей с максимальным снижением индекса SCORAD

(положительная динамика). Сниженный индекс на $\geq 30\%$ через 12 месяцев по сравнению с показателем при поступлении в стационар в основной группе сохранялся у 44 детей (95,6%), в группе сравнения - у 25 детей (67,6%) ($p < 0,05$).

Была проведена оценка степени влияния заболевания на качество жизни детей с использованием ДДИКЖ. Среднее стартовое значение ДДИКЖ $21,1 \pm 3,2$ балла (70,3% от максимального значения ДДИКЖ в 30 баллов). При оценке взаимосвязи ДДИКЖ и выраженности клинических проявлений была установлена прямая корреляционная взаимосвязь средней силы ($K_{\text{корр}} = 0,52$), то есть с увеличением значения ДДИКЖ отмечали увеличение показателя SCORAD. В процессе лечения отмечался регресс показателя ДДИКЖ, динамика которого отличалась в зависимости от применения поддерживающей терапии. В основной группе показатель снизился с 22,4 балла в острый период до 2,6 балла через 12 месяцев применения проактивной терапии ($p < 0,001$). По сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения он был меньше в 2,3 раза ($p < 0,05$).

Наглядный результат эффективности примененной схемы комплексного проактивного лечения детей в стадии ремиссии показало изменение степени гидратации кожи. В основной группе после стационарного лечения показатель корнеометрии увеличился с $18,7 \pm 1,21$ ед. до $42,8 \pm 5,21$ ед. (прирост показателя составил 128,2% от исходных значений), а через 12 месяцев проактивного лечения достиг $67,2 \pm 6,9$ ед. (прирост показателя составил 259,3%). В группе сравнения при увеличении показателя к концу стационарного лечения с $18,2 \pm 1,35$ до $33,1 \pm 4,28$ ед., через 12 месяцев наблюдения показатель находился на уровне $29,9 \pm 3,9$ ед., что соответствует клиническим проявлениям АтД в виде сухости кожи и периодического зуда.

Анализ ОКТ-изображений очагов поражения кожи при АтД в период обострения у всех детей позволил регистрировать увеличение высоты 1-го и 2-го слоев, уменьшение контраста между 2-м и 3-м слоями, значительное ослабление сигнала в пределах 3-го слоя, увеличение высоты и неоднородность 4-го слоя, уменьшение четкости границы между 4-м и 5-м слоями. Выявленные изменения параметров ОКТ-изображения морфологически соответствуют проявлениям гиперкератоза, акантоза, отека эпидермиса, воспаления дермы (рис. 1).

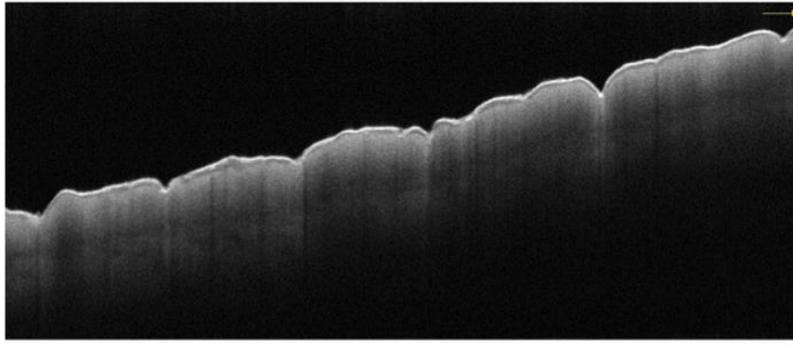


Рис. 1 - ОКТ-изображение очага атопического дерматита у больного в стадии обострения

При выписке из стационара результаты повторного исследования свидетельствовали об уменьшении выраженности гиперкератоза и воспалительной реакции. Через 12 месяцев после стационарного лечения и последующей проактивной терапии такролимусом и увлажняющим средством у детей основной группы на ОКТ-изображении сохранялись признаки нормализации ОКТ-картины.

У детей группы сравнения через 12 месяцев после стационарного лечения (без проактивной терапии) на ОКТ-изображении наблюдались морфологические отличия, соответствующие признакам гиперкератоза и инфильтрации и свидетельствующие о наличии субклинического воспаления (рис. 2).

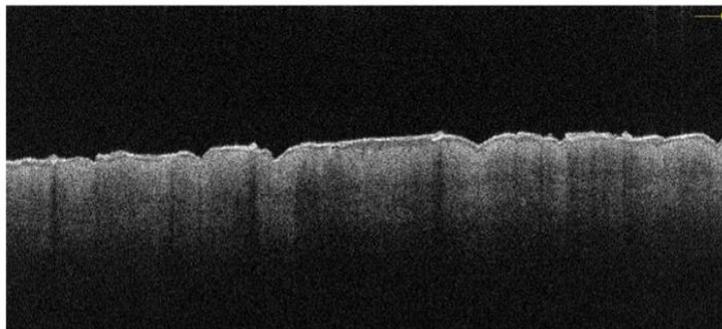


Рис. 2 - ОКТ-изображение очага атопического дерматита у больного без проактивной терапии через 12 месяцев после стационарного лечения

При обследовании детей с АД в остром периоде с помощью УЗИ отмечался утолщенный экзогенный эпидермис в виде прерывистой полоски с неровным наружным и крупнобугристым внутренним контурами. Дерма была представлена в виде сильно утолщенного гипоэкзогенного слоя, что связано с острым воспалительным процессом (рис. 3).

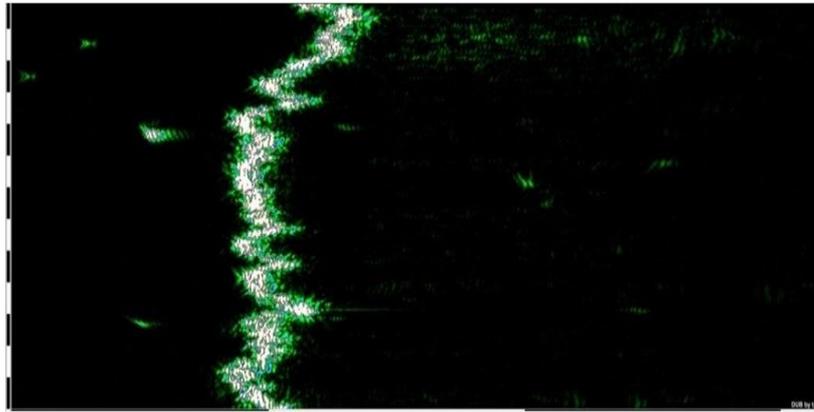


Рис. 3 - Эхограмма очага атопического дерматита у больного в стадии обострения

Перед выпиской из стационара у детей с АД на УЗИ кожи дерма визуализировалась как неоднородная структура с повышением ее эхогенности, что свидетельствовало об уменьшении отёка и воспалительной инфильтрации по сравнению с периодом обострения. УЗИ картина кожи через 12 месяцев с проактивной терапией соответствовала нормальной морфологической картине. Эпидермис визуализировался в виде узкой гиперэхогенной полоски, а слой дермы был представлен в виде полоски повышенной эхогенности однородной структуры.

Без проактивной терапии через 12 месяцев на УЗИ отмечен умеренно утолщенный эпидермис, который визуализировался в виде узкой эхогенной полоски. Неоднородная структура дермы представлена в виде полоски умеренной эхогенности, что подтверждало наличие субклинического воспаления при визуально видимом улучшении кожного процесса (рис. 4).

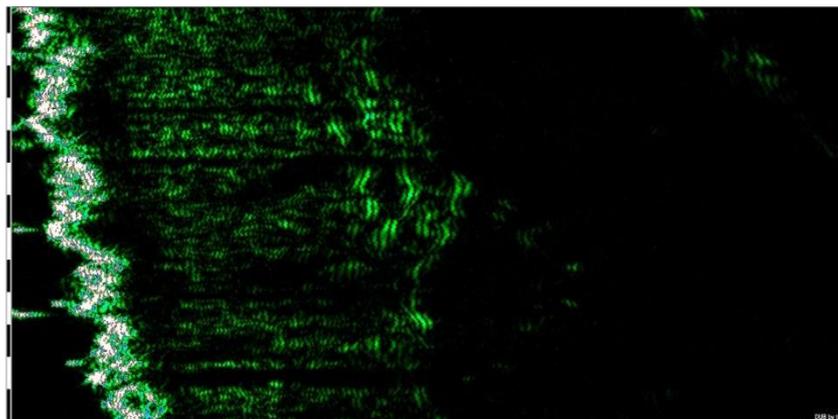


Рис. 4 - Эхограмма очага атопического дерматита у больного без проактивной терапии через 12 месяцев после стационарного лечения

Ключевые показатели эффективности вмешательства составили: ЧБИЛ=0,96; ЧБИК=0,68; ПОП=41,2%; ПАП=0,28%; ЧБНЛ=3,6; ОШ=10,5.

Таким образом, алгоритм диагностики и лечения АтД у детей с учетом комплекса результатов неинвазивных инструментальных методов исследования, видового состава микрофлоры кожи и кишечника, показателей гуморальных факторов врожденного иммунитета заключается в следующем.

1. При обращении ребенка за медицинской помощью проводится сбор анамнеза и объективное обследование. На основании критериев тяжести заболевания оценивается клинический статус больного с использованием балльной оценки специализированного индекса SCORAD.

2. Проводится элиминация пищевых и иных аллергенов, триггеров, минимизация лекарственной нагрузки и противопаразитарная терапия.

3. Проводится исследование уровня увлажненности кожи методом корнеометрии. При выявлении умеренно сухой (30-45 ед.) и сухой кожи (ниже 30 ед.) добавляются эмоленты, ежедневно не менее двух раз в день, на области обычных очагов локализации высыпаний.

4. Для объективизации морфологической картины кожи и разработки дальнейшей тактики лечения применяются методы ОКТ и УЗИ кожи. При выявлении:

- субклинического воспаления в стадии ремиссии назначается ТИК - проактивная поддерживающая терапия (мазь Такролимус 0,03%, два раза в неделю на участки бывших и возникающих в период обострения очагов поражения, до 12 месяцев + эмомент).

- признаков острого воспаления назначается местная ступенчатая терапия: ТГКС метилпреднизолона ацепонат+керамиды (Комфодерм-К крем 0,1%, 1 раз в сутки в течение 5-7 дней), далее – ТИК (мазь Такролимус 0,03%, тонким слоем на пораженную поверхность 2 раза в день, в течение 2 недель), далее ТИК - проактивная поддерживающая терапия (мазь Такролимус 0,03%, два раза в неделю на участки бывших и возникающих в период обострения очагов поражения, до 12 месяцев + эмомент).

5. Для оценки функциональной активности ЖКТ проводится копрологическое исследование. На основании данных копрограммы назначаются ферменты.

6. Для выявления ГИА проводится определение уровня EDN в кале, при повышении уровня EDN назначается комплексная терапия, включающая сорбенты, антигистаминные препараты, пробиотики.

7. Проводится исследование качественного и количественного состава просветной микрофлоры кишечника с идентификацией всех выделенных микроорганизмов с использованием MALDI-ToF MS. При выявлении:

- изменений в составе облигатной микрофлоры назначаются пробиотики курсом (учитывая видовой состав бифидо- и лактобактерий).
- увеличенного содержания условно-патогенной микрофлоры в составе микробиоты кишечника назначаются кишечные антисептики/фаги с дополнением курса пробиотиков (с учетом видового состава бифидо- и лактобактерий).

8. При хроническом рецидивирующем АтД, осложненном вторичным инфицированием, проводится исследование микробиоценоза кожи с идентификацией всех выделенных микроорганизмов методом MALDI-ToF MS. На основании выявленного видового состава микрофлоры и степени микробной контаминации кожи наружно назначается:

- терапия с применением ГКС низкой/средней/высокой силы
- терапия с применением комбинированных ГКС с содержанием антибиотиков и антимикотиков.

9. При тяжелом персистирующем течении АтД, не поддающегося коррекции, назначается исследование показателей врожденного гуморального иммунитета методом ИФА: определение HBD2, CCL24, TLR-2, TSLP, ITGA4, ITGB7, CCR3 в сыворотке крови; SE в крови, в кале и в слюне; sIgA в кале и в слюне; лизоцим в кале и в слюне. При выявлении уровня показателей (в сыворотке крови TLR-2 – 10,24 нг/мл и выше, TSLP – 22,64 пг/мл и выше, ITGA4 – 4,6 нг/мл и выше, ITGB7 – 17,2 нг/мл и выше, CCL24 – 912,7 пг/мл и выше, CCR3 – 16,6 нг/мл и выше, HBD2 – 23,1 пг/мл и ниже, SE – 3,7 нг/мл и выше), в слюне (SE – 13,9 нг/мл и выше, sIgA – 230,5 нг/мл и ниже, лизоцима – 0,25 нг/мл и ниже), в кале (SE – 4,39 нг/мл и выше, sIgA – 175,5 и ниже, лизоцима – 4,79 нг/мл и ниже) рекомендовано назначение системных иммуносупрессоров.



Схема 1 - Алгоритм диагностики и лечения атопического дерматита у детей

ВЫВОДЫ

1. Дебют АтД в 66,8% случаев регистрируется на первом году жизни, преимущественно у детей с наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям (89,3%, при 25,7% у условно-здоровых детей). Среди факторов, вызвавших клинические проявления АтД, на первом месте находятся продукты питания (54,3%), на втором – лекарственные препараты (22,1%). АтД чаще всего сочетается с заболеваниями ЖКТ (72,1%, при 24,8% у условно-здоровых детей), аллергическими заболеваниями иной локализации (54,9%, при 17,8% у условно-здоровых детей). Частота гастроинтестинальной формы аллергии по показателю EDN выявлена у 54,2% детей с АтД (4,6% у условно-здоровых детей).
2. Биоценоз кишечника с идентификацией всех выделенных микроорганизмов методом MALDI-ToF MS у детей с АтД характеризуется снижением количества бифидобактерий: *B. longum* отсутствовали в должном титре у 44% детей, *B. animalis* – более чем у 80%. Среди лактобактерий достоверно реже обнаруживались *L. rhamnosus*, *L. paralimentabilis*, *L. plantarum*, *L. reuteri* и *L. salivarius* ($p < 0,05$). Среди условно-патогенных бактерий в фекалиях у детей с АтД преобладает *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *C. freund*. Условно-патогенная флора выявляется в составе биоценоза кишечника у детей с АтД значимо чаще, чем в контрольной группе. Определение видового состава условно-патогенной флоры позволяет избирательно и дифференцированно назначать терапию с целью коррекции нарушений биоценоза кишечника.
3. Оценка видового состава биоценоза кожи методом MALDI-ToF MS выявила, что характерные представители облигатной флоры кожи *S. epidermidis*, *S. hominis* и *S. salivarius* у детей с АтД встречались достоверно реже, чем среди условно-здоровых детей. Патогенные и условно-патогенные микроорганизмы выявлены у 58,8% больных, при этом выделены энтеробактерии, не характерные для данного экотопа. В соответствии с разработанной нами классификацией дисбиоза кожи, у детей с АтД преобладают 3 и 4 степени дисбиоза.
4. Выявлено совпадение облигатной и условно-патогенной микрофлоры кишечника в парах «мать+ребенок с АтД», что является фактором, программирующим развитие atopического дерматита у ребенка.

5. Имеет место прямая корреляционная зависимость между значением индекса SCORAD и уровнями TLR-2 (умеренная корреляция, $r=0,54$; $p=0,044$) и TSLP (сильная корреляция, $r=0,78$; $p=0,017$) в сыворотке крови, что свидетельствует о провоспалительной направленности иммунного ответа по Th2 пути и позволяет рассматривать их в качестве биомаркеров тяжести заболевания; при отсутствии микробиологического подтверждения контаминации кожи и кишечника показатели TLR-2 и TSLP могут указывать на высокую степень микробной нагрузки биотопов организма.
6. Частота контаминации кожного покрова *S. aureus* у детей с АД составила по нашим данным 15,0%, кишечника – 7,1%; согласно полученным данным уровень SE в кале выше 0,73 нг/мл можно рассматривать, как маркер обсемененности кишечника *S. aureus*. Выявленное снижение уровня CCL24 и HBD2 в сыворотке крови, sIgA и лизоцима в слюне и кале детей с АД являются факторами, снижающими местную резистентность к микробным агентам и обуславливающими вторичное инфицирование биотопов.
7. Анализ параметров ОКТ-изображений очагов поражения кожи при АД в период обострения позволил выявить изменения, морфологически соответствующие проявлениям гиперкератоза, акантоза, отека эпидермиса, воспаления дермы. По результатам УЗИ отмечался утолщенный экзогенный эпидермис, дерма представлена в виде сильно утолщенного гипзоэзогенного слоя, что связано с острым воспалительным процессом. Результаты корнеометрии выявили показатели, характеризующие очень сухую (ниже 30 ед.) и сухую кожу (от 30 до 45 ед.).
8. Применение разработанного алгоритма диагностики и лечения АД у детей способствует повышению эффективности лечения и профилактике прогрессирования заболевания. При включении в стандартную терапию АД пробиотиков в соответствии с результатами исследования микробиоценоза кишечника методом MALDI-ToF MS ЧБНЛ составило 5,0 (ОШ=3,1). ЧБНЛ при применении комбинированных топических стероидов с содержанием антибиотиков и антимикотиков, назначенных на основании результатов исследования микробиоценоза кожи методом MALDI-ToF MS составило 5,9 (ОШ=4,0). При наружном этапном применении негалогенизированного топического глюкокортикостероида и ингибитора кальциневрина с последующей проактивной

терапией ингибитором кальциневрина с добавлением эмолентов ЧБНЛ составило 3,6 (ОШ=10,5).

Практические рекомендации

1. Для нормализации кишечной микрофлоры и повышения эффективности лечения у детей с АтД целесообразно использовать «Способ лечения атопического дерматита у детей пробиотическими препаратами с учетом результатов микробиологического исследования кала», основанный на определении видового состава микрофлоры кишечника у детей с АтД методом MALDI-ToF MS.

2. Для определения прогноза течения АтД в зависимости от выраженности дисбактериоза кишечника рекомендуется использовать «Способ прогнозирования степени тяжести атопического дерматита у детей с сопутствующим дисбактериозом кишечника».

3. При назначении местной противомикробной терапии у детей с АтД требуется оценка состояния биоценоза кожного покрова, видовую идеентификацию выделенных микроорганизмов рекомендуется проводить методом MALDI-ToF MS, с оценкой степени биоценоза кожи по разработанному нами способу.

4. Для объективизации оценки состояния кожного покрова у детей с АтД и обоснованного определения состава и длительности наружной терапии рекомендуется использовать неинвазивные инструментальные методы исследований кожи – УЗИ, ОКТ, корнеометрию.

5. С целью повышения эффективности комплексной терапии АтД с учетом объективизации состояния кожного покрова, биоценоза кожи и кишечника, особенностей врожденного иммунитета целесообразно использовать разработанный и апробированный нами лечебно-диагностический алгоритм.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Дальнейшее изучение патогенеза АтД у детей разных возрастных групп, изучение особенностей видового состава облигатной и условно-патогенной флоры кожи и кишечника при АтД и их роли в аллергическом процессе, а также их динамики в ходе

терапии. Дальнейшее изучение факторов иммунитета в развитии АД и возможностей коррекции нарушений. Совершенствование подходов к объективизации морфологического и функционального состояния кожного покрова при АД с помощью инструментальных методов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Атопический дерматит у детей: современные принципы противовоспалительной терапии / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, А.А. Тяжева, З.Р. Хисматуллина // Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2019. - № 2 (57). - С. 12-17.
2. Зайнуллина, О.Н. Атопический дерматит у детей: системный подход к профилактике и лечению / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, З.Р. Хисматуллина. - М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2017. - 128 с.
3. Зайнуллина, О.Н. Возможности инструментальной диагностики при аллергодерматозах / О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина // Медицинский вестник Башкортостана. - 2018. - Т. 13, № 2 (74). - С. 101-106.
4. Зайнуллина, О.Н. Восстановление микробиоценоза кишечника в комплексной терапии атопического дерматита у детей с использованием MALDI-TOF масс-спектрометрии / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров // Избранные материалы IV Всероссийского Съезда АДАИР. - Москва, 2018. - С. 21-22.
5. Зайнуллина, О.Н. Использование биомаркеров в прогнозе атопического дерматита / О.Н. Зайнуллина // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. - 2018. – Т. 8, № 2. – С. 81.
6. Зайнуллина, О.Н. Исследование микробиома кожи и кишечника методом MALDI-ToF масс-спектрометрии у ребенка 6 лет с атопическим дерматитом / О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина, Д.В. Печкуров // Педиатрия. - 2020. - Т. 99, № 2. - С. 279-281.
7. Зайнуллина, О.Н. Клиническая информативность содержания цитокинов в сыворотке крови при атопическом дерматите у детей / О.Н. Зайнуллина // XII Международный форум дерматовенерологов и косметологов. - М.: «Крокус-Экспо», 2019. - С. 32.

8. Зайнуллина, О.Н. Концепция определения степени тяжести атопического дерматита у детей / О.Н. Зайнуллина // Тезисы VIII Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов. - Москва, 2018. - С.53.
9. Зайнуллина, О.Н. Микробиоценоз кожи у детей с атопическим дерматитом / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печуров, З.Р. Хисматуллина // Казанский медицинский журнал. - 2017. - Т. 98, № 4. - С. 597-602.
10. Зайнуллина, О.Н. Некоторые аспекты сенсibilизации у детей с атопическим дерматитом / О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина // Дерматология в России: Материалы научно-практич. конференции с международным участием «Импортозамещение, доступная медицинская помощь и равные возможности в дерматологии». - 2017. - № S1. - С. 101-102.
11. Зайнуллина, О.Н. Некоторые аспекты эффективности лечения больных с хроническими аллергодерматозами / О.Н. Зайнуллина, Р.Р. Ширяева // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2015. - № 3 (приложение). - С. 43-46.
12. Зайнуллина, О.Н. О наружной терапии пациентов со средней степенью тяжести атопического дерматита / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печуров, А.Н. Гараева // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2019. - № 1S. - С.916-920.
13. Зайнуллина, О.Н. Особенности микробиоценоза кишечника и его роль при атопическом дерматите у детей / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печуров, З.Р. Хисматуллина // Медицинский вестник Башкортостана. - 2017. - Т. 12, № 4 (70). - С. 109-115.
14. Зайнуллина, О.Н. Особенности микрофлоры кожи у детей с атопическим дерматитом / О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина // Тезисы научных работ XVII Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов / под ред. А.А.Кубановой. - М., 2017. - С. 15-16.
15. Зайнуллина, О.Н. Особенности содержания хемокина CCL24 и рецептора CCR3 в сыворотке крови детей с атопическим дерматитом / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печуров, З.Р. Хисматуллина // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2021. - № 4. - С. 14-19.

16. Зайнуллина, О.Н. Оценка эффективности проактивной поддерживающей терапии атопического дерматита у детей с использованием оптической когерентной томографии и ультразвукового исследования кожи / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, З.Р. Хисматуллина // Клиническая дерматология и венерология. - 2021. - Т. 20, № 2. - С. 59-66.
17. Зайнуллина, О.Н. Проактивная терапия атопического дерматита у детей с применением эмолентов / О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина, Д.В. Печкуров // Клиническая дерматология и венерология. - 2020. - Т. 19, № 1. - С. 87-92.
18. Зайнуллина, О.Н. Резистентность к терапии атопического дерматита глюкокортикостероидами: пути решения / О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина, Д.В. Печкуров // Вопросы практической педиатрии. - 2020. - Т. 15, № 3. - С. 87–89.
19. Зайнуллина, О.Н. Современные методы оценки состояния кожи при атопическом дерматите у детей / О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина, Д.В. Печкуров // Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2017. - № 4 (51). - С. 4-9.
20. Зайнуллина, О.Н. Современные принципы противовоспалительной терапии атопического дерматита средней и тяжелой степени у детей / О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина, Д.В. Печкуров // Клиническая дерматология и венерология. - 2019. - № 18 (3). - С. 299-305.
21. Исследование уровня интегринов ITGA4 и ITGB7 в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, З.Р. Хисматуллина [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. - 2020. - Т. 19, № 6. - С. 817-822.
22. Коновалова, А.М. Клинические проявления и диагностика гастроинтестинальных форм пищевой аллергии у детей раннего возраста / А.М. Коновалова, Д.В. Печкуров, О.Н. Зайнуллина // Материалы XXV Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – М., 2018. - С. 38.
23. Коррекция нарушений биоценоза кишечника в комплексной терапии атопического дерматита у детей / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, А.В. Лямин, З.Р. Хисматуллина // Вопросы практической педиатрии. – 2019. - Т. 14, № 2. - С. 81–86.
24. Мигачева, Н.Б. Иммунологические эффекты пробиотиков в профилактике аллергических заболеваний у детей / Н.Б. Мигачева, Д.В. Печкуров, О.Н. Зайнуллина // Вопросы детской диетологии. - 2016. - Т. 14, № 6. - С. 25-32.

25. Новый подход к оценке и коррекции нарушения биоценоза кишечника у детей с атопическим дерматитом / Д.В. Печкуров, О.Н. Зайнуллина, А.А. Тяжева, А.В. Лямин // Наука и инновации в медицине. - 2019. - Т. 4, № 1. - С. 53-57.
26. Особенности основных биотопов по данным масс-спектрометрии и новые подходы к коррекции нарушений у детей с атопическим дерматитом / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, А.В. Лямин, А.В. Жестков // Материалы XXVI Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ («Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»). Москва, 26–28 марта 2019 г. / Под общей редакцией проф. С.В.Бельмера и проф. Л.И.Ильенко. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2019. - С. 46-48.
27. Особенности содержания Human beta-defensin 2, секреторного иммуноглобулина А и лизоцима в разных биологических средах у детей с атопическим дерматитом / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, З.Р. Хисматуллина, К.Р. Мирхайдарова // Вопросы практической педиатрии. - 2021. - Т. 16, № 6. - С. 27-32.
28. Персистирующая диарея как проявление гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста: возможности диагностики / А.М. Коновалова, Д.В. Печкуров, А.А. Тяжева, О.Н. Зайнуллина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2021. - Т. 66, № 2. - С. 62-68.
29. Пилотное исследование уровней Toll-подобного рецептора 2 и тимического стромального лимфопоэтина в сыворотке крови детей с атопическим дерматитом / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, З.Р. Хисматуллина, Л.В. Ганковская // Педиатрия. - 2021. - Т. 100, № 2. - С. 64-71.
30. Условно-патогенные энтеробактерии при атопическом дерматите: есть ли взаимосвязь? / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, А.В. Лямин, А.В. Жестков // Вопросы детской диетологии. – 2018. - Т. 16, № 5. - С. 32-38.
31. Характеристика микробиома основных биотопов у детей с атопическим дерматитом / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, А.В. Лямин, З.Р. Хисматуллина // Педиатрия. - 2020. - Т. 99, № 2. - С.74-80.
32. Хисматуллина, З.Р. Качество жизни и комплаентность у больных атопическим дерматитом / З.Р. Хисматуллина, Д.В. Печкуров, О.Н. Зайнуллина // Южно-уральский медицинский журнал. - 2016. - № 4. - С. 10-12.

33. Хисматуллина, З.Р. Современный подход к наружной терапии легких форм атопического дерматита / З.Р. Хисматуллина, О.Н. Зайнуллина // Медицинский вестник Башкортостана. - 2016. - Т. 11, № 5 (65). - С. 168-171.
34. Хроническая диарея у ребенка двух лет с первичным иммунодефицитом: трудности диагностики / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, А.А. Тяжева, Г.Ю. Порецкова // Вопросы детской диетологии. - 2019. - Т. 17, № 6. - С. 23–26.
35. Эффективность поликомпонентного пробиотического препарата в комплексной терапии атопического дерматита у детей / О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина, Д.В. Печкуров, А.А. Тяжева // Вопросы практической педиатрии. - 2020. - Т. 15, № 1. С. - 110–116.

Патенты и изобретения

1. Пат. RU 2692955 С1 Российская Федерация, А61В 5/00. Способ оценки степени тяжести атопического дерматита методом оптической когерентной томографии / Зайнуллина О.Н., З.Р. Хисматуллина, Д.В. Печкуров. ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 2018123121, заявл. 25.06.2018, опубл. 28.06.2019, Бюл. № 19. – 8 с.
2. Пат. RU 2702229 С1, Российская Федерация, А61К 35/66, А61Р 17/04. Способ лечения атопического дерматита у детей пробиотическими препаратами с учетом результатов микробиологического исследования кала / Зайнуллина О.Н., Хисматуллина З.Р., Печкуров Д.В., Лямин А.В.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 2018129259, заявл. 09.08.2018, опубл. 07.10.2019, Бюл. № 28. – 12 с.
3. Пат. RU RU 2692803 С1, Российская Федерация, G01N 33/48. Способ прогнозирования степени тяжести атопического дерматита у детей с сопутствующим дисбактериозом кишечника / Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Хисматуллина З.Р., Лямин А.В.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 2018135687, заявл. 08.10.2018, опубл. 27.06.2019, Бюл. № 18. – 10 с.

4. Программа для ЭВМ RU 2019614551 Российская Федерация, дата гос. регистрации 05.04.2019. Персонафицированный подход к назначению терапии при атопическом дерматите у детей / Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Хисматуллина З.Р. [и др.] – 2019612705 18, заявл. 03.2019, опубл. 06.08.2019, Бюл. № 8.
5. Программа для ЭВМ RU 2019666913, Российская Федерация, дата гос. регистрации 17.12.2019. Индивидуализированный подход к назначению антибактериальной терапии при атопическом дерматите у детей, осложненном вторичным инфицированием / Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Хисматуллина З.Р. [и др.] – 2019665647, заявл. 29.11.2019, опубл. 17.12.2019, Бюл. №12.
6. Программа для ЭВМ RU 2020610436, Российская Федерация, дата гос. регистрации 14.01.2020. Прогнозирование резистентности к терапии атопического дерматита, осложненного вторичным инфицированием, у детей / Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Хисматуллина З.Р. [и др.] – 2019667355 13, заявл.13.12.2019, опубл. 14.01.2020, Бюл. № 1.
7. Программа для ЭВМ RU 2021669607, Российская Федерация, дата гос. регистрации 01.12.2021. Определение степени дисбиотических нарушений кожи у детей / Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Хисматуллина З.Р. [и др.] – 2021668730, заявл.22.11.2021, опубл. 01.12.2021, Бюл. №8.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АтД	- атопический дерматит
ГИА	- гастроинтестинальная аллергия
ГКС	- глюкокортикостероиды
ДДИКЖ	- детский дерматологический индекс качества жизни
ДИ	- доверительный интервал
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИФА	- иммуноферментный анализ
КОЕ	- колониеобразующая единица
ОКТ	- оптическая когерентная томография
ОШ	- отношение шансов
ПАП	- повышение абсолютной пользы
ПОП	- повышение относительной пользы

СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
ТИК	- топические ингибиторы кальциневрина
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФР	- функциональные расстройства
ЧБИК	- частота благоприятных исходов в контрольной группе
ЧБИЛ	- частота благоприятных исходов в группе лечения
ЧБНЛ	- среднее число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы повысить вероятность развития благоприятного исхода
CCL24	- эотаксин-2
CCR3	- C-C-рецептор хемокина 3
EDN	- эозинофильный протеин
EOS	- эозинофилы
HBD2	- Human beta-defensin-2
Ig E	- Иммуноглобулины E
ITGA4	- Human integrin alpha-4
ITGB7	- Human integrin beta-7
MALDI-ToF MS	- матрично-активированная лазерная десорбционная/ионизационная масс-спектрометрия
Me	- медиана
TLR-2	- Toll-подобные рецепторы типа 2
TSLP	- Human thymic stromal lymphopoietin
SCORAD	- шкала оценки степени тяжести атопического дерматита
SE	- Human Staphylococcus aureus Enterotoxin
sIgA	- секреторный иммуноглобулин A