

Министерство Здравоохранения Республики Армения
НИИ Эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии
им. А.Б. Алексаняна

Саркисян Анна Владимировна

Некоторые эпидемиологические особенности атопического
дерматита среди детского населения

Диссертационная работа

По специальности 14.00.16. “Эпидемиология”
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор
медицинских наук,
академик НАН РА, профессор
Ю.Т. Алексанян

Ереван 2018

Содержание

	стр.
Список сокращений	4 - 5
Введение	6 – 10
Обзор литературы	
ГЛАВА I. Проблема атопического дерматита	11 - 33
1.1. Эпидемиология, этиология, патогенез и патоморфология	11 - 20
1.2. Классификация и клиника атопического дерматита	20 - 27
1.3. Диагностика и лечение атопического дерматита, корреляция с другими нозологиями	27 - 33
ГЛАВА II. Материал и методы исследования	34 - 42
Обсуждение результатов собственных исследований	
ГЛАВА III. Изучение эпидемиологических особенностей атопического дерматита среди жителей марзов (регионов) Армении и выявление факторов риска отягощенного течения заболевания по данным обращаемости и госпитализации	43 - 82
3.1. Показатели первичной заболеваемости и распространенности атопического дерматита на территории Армении с учетом возрастных групп	43 - 58
3.2. Диспансеризация больных атопическим дерматитом среди разных возрастных групп по Армении	58 - 60
3.3. Распределение госпитализированных детей по полу, тяжести проявления атопического дерматита и длительности пребывания в стационаре	60 - 64
3.4. Атопический дерматит и иммунология детского возраста. Семейный аллергологический анамнез. Аллергены и развитие аллергического марша	64 - 70
3.5. Сезонность и климатогеографический фактор	70 - 80
3.6. Количественные изменения элементов крови, жалобы со	

стороны других систем-органов и возможные предрасполагающие факторы. Гельминтозы и атопический дерматит	80 - 82
ГЛАВА IV. Роль дисбиоза кишечной флоры в возникновении и течении атопического дерматита	83 - 85
ГЛАВА V. Влияние типа питания на индукцию атопического дерматита у детей	86 - 91
Заключение	92 - 103
Выводы	104
Практические рекомендации	105 - 109
Список использованной литературы	110 - 127
Приложение	128 - 139

Список сокращений

АР – аллергический ринит

АтД – атопический дерматит

БА – бронхиальная астма

БОЭ – белые отростчатые эпидермоциты

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДРС – дерматореспираторный синдром

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкин

МКБ – международная классификация болезней

М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

РААКИ – Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

УФ – ультрафиолет или ультрафиолетовый (-ое; -ая)

CR (Complement Receptor) - рецептор комплемента

CD (Cluster of Differentiation) - мономерный трансмембранный гликопротеин надсемейства иммуноглобулинов

ЕААСИ (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) - Европейская академия аллергологов и клинических иммунологов

ЕАСИ (Eczema Area and Severity Index) - индекс площади экземы и степени тяжести

ЕТАФ (Epidermal Cell Production of Thymocyte Activating Factor) - эпидермальный тимоцитаактивирующий фактор

Е.coli - кишечная палочка

FcγR (Fragment, Crystallizable Gamma Receptor) – гамма- рецептор Fc-фрагмента

Нб – гемоглобин

HLA (Human Leukocyte Antigens) - человеческий лейкоцитарный антиген

Ig (Immunoglobulin) – иммуноглобулин

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

NGF (Nerve Growth Factor) - фактор роста нервов

SALT (Skin Associated Lymphoid Tissue) - кожно-ассоциированная лимфоидная ткань

SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis Severity Score) - показатель тяжести шести признаков атопического дерматита на 6 площадях

SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) - результативная таблица АД

S.aureus – золотистый стафилококк

Th (T-helper cell) -Т-хелперы

TLR (Toll-like receptor) - Толл-подобные рецепторы

TNF α (Tumor Necrosis Factor) - фактор некроза опухоли

WAO (World Allergy Organization) - Всемирная организация по вопросам аллергии

Введение

Актуальность темы

Термин «атопический дерматит» впервые применен в 1933г. (Паттерсон Р. и др., 2000). К группе atopических болезней относят аллергический ринит (АР), atopическую бронхиальную астму (БА) и atopический дерматит (АтД).

За последние годы аллергические заболевания получили широкое распространение, и, по данным статистики, около 40% населения Земли страдает аллергией (Ревякина В.А., 2002; Сергеев Ю.В., 2002). Появление нетипичных форм аллергических заболеваний, торпидных к базисной терапии, приводит к еще большему потреблению лекарственных средств. Во всем мире на их приобретение ежегодно затрачивается около 12млрд. долларов США (Феденко Е.С., 2002).

Распространенность АтД, по данным различных авторов, составляет от 5% до 25% населения (Tozzi A.E. et al., 2011; Watson W., Kapur S., 2011). Заболеваемость выше в экономически развитых странах и в крупных городах (Нагуа С., Гершвин Э., 2004). По результатам стандартизированного международного эпидемиологического исследования ISAAC, распространенность АтД у детей в США достигла 17%, в Европе — 15,6%, в Российской Федерации составила до 15,5%. Наблюдается тенденция к более тяжелому течению АтД, приводящему к ограничению жизнедеятельности и социальной дезадаптации (Кубанова А.А., 2006; Mortz C. et al., 2015).

В большинстве случаев АтД начинается в грудном возрасте. У 49-75% детей заболевание начинается до 6 месяцев, обычно в первые 2-3 месяца. К возрасту 5 лет симптомы заболевания наблюдаются у 80-90% больных, а к 14 годам — всего у 10-15%. После 5 лет АтД часто вступает в длительную ремиссию. Однако он может вновь проявиться в подростковом или взрослом возрасте (Нагуа С., Гершвин Э., 2004). По данным литературы, АтД чаще встречается у девочек, чем у мальчиков (1,5:1) (Пыцкий В.И и др., 1991).

Атопический дерматит является многофакторным, генетически детерминированным заболеванием, основу которого составляют

иммунологические механизмы, опосредованные IgE- и не IgE-аллергическими реакциями (ЕААСI, 2006). АтД – хроническое заболевание, с периодами обострений и ремиссий, клинически характеризующееся зудом, возрастной морфологией высыпаний, локализацией и склонностью к рецидивирующему течению. Появляясь в раннем возрасте, заболевание быстро принимает хроническое рецидивирующее течение, вызывает страдания ребенка, значительно нарушает качество жизни больного и его семьи (Rodriguez-Orozco A.R. et al., 2011; Van Bever Н.Р., Llanora G., 2011). Дискомфорт, связанный с кожным зудом, приводит к выраженным нарушениям сна, повседневной деятельности, социальных взаимоотношений (Сетдикова Н.Х., 2006; Смирнова Г.И., 2009; Van Onselen J., 2011). В связи с этим больным приходится прибегать к лекарственным средствам довольно длительное время, что само по себе является дополнительным стрессовым фактором. Много вопросов и сомнений вызывает гормональная терапия. АтД развивается на первично измененной коже. Кожа больных сухая, с повышенной трансэпидермальной потерей влаги. Такие дети почти не потеют. У них также снижен порог восприятия зуда, а стимулирующие его факторы пролонгируют это ощущение. Так как целостность кожного барьера при АтД нарушена, может возникнуть вторичное инфицирование кожи, в основном кокковой флорой.

Риск развития атопии у детей составляет 50-80%, если оба родителя страдают каким-либо атопическим заболеванием, если ею страдает один из родителей– 30-50% (Хегер П.Г., 2013). Другие исследования показывают, что у детей риск развития АтД составлял 57%, когда атопическим заболеванием страдала мать, и 46%, когда атопическое заболевание было у отца (Баранов А.А., Балаболкин И.И., 2006).

В реализации наследственной предрасположенности особую роль играет связь с патологическим течением беременности и родов, с нарушениями питания матери во время беременности и лактации; курением, поздним прикладыванием к груди, с ранним искусственным вскармливанием, а также с

ранним введением прикорма и продуктов, не соответствующих возрасту ребенка (по рекомендациям ВОЗ) (Gordon B., 2011; Nabulsi M. et al., 2014; Risch A.C., 2012). Несомненна роль таких факторов, как частые вирусные и паразитарные инфекции, наличие очагов хронической инфекции у детей (56%) (Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н., 1999). Значимым фактором риска АтД является патология органов желудочно-кишечного тракта, особенно дисбиоз кишечника, который выявляется у 89–94% детей, больных АтД (Галлямова Ю.А., 2010). Доказана значимость нарушений функционального состояния центральной и вегетативной нервной систем, которые контролируют активацию иммунокомпетентных клеток и механизмы зуда посредством специфических нейропептидов. Установлено значение освобождающихся из воспаленно-измененных тканей аутоаллергенов, особенно при расчесывании, которые поддерживают иммунный ответ, первично вызванный аллергенами окружающей среды. Антигенная нагрузка на организм факторов экзогенного и эндогенного происхождения играет одну из важнейших ролей в механизмах развития заболевания (Манина И.В. и др., 2012).

Одна из убедительных гипотез – гигиеническая (Bach J., 2002; Flohr C., Yeо L., 2011). Известно, что благосостоянию сопутствует улучшение санитарного состояния. Грудные дети гораздо позже и в меньшем объеме сталкиваются с микробами. Во время беременности для предотвращения отторжения плода провоспалительные цитокины ИЛ-2 и интерферон γ вырабатываются в меньшем количестве и преобладают цитокины Th2, ИЛ-4, ИЛ-5. После рождения ребенка при отсутствии стимулов, которые индуцируются клетками Th1, такое «атопическое» состояние персистирует и при наличии генетической предрасположенности преобразуется в аллергическое заболевание (Хегер П.Г., 2013; Weiss S.T., 2002).

АтД у детей в последние годы приобретает все больше медико-социальное значение, так как его распространенность неуклонно растет (Педиатрия. Нац. руководство, 2009). Увеличилась частота тяжелых форм АтД с расширением

площади поражения кожи, возросла доля больных с хроническим рецидивирующим течением, торпидным к традиционной терапии (Ревякина В.А., Филатова Т.А., 2006). Тяжесть АД состоит также в том, что является началом «аллергического марша» и после болезни прогрессирует от кожных проявлений до респираторных. Данные говорят о том, что АД служит «входными воротами» для системных аллергических заболеваний (Boguniewicz M., Leung D.Y., 2011). Наблюдается тенденция увеличения числа больных с сочетанными формами кожной и респираторной аллергии. Оно получило название «дерматореспираторный синдром» (ДРС).

Пациент с аллергическим заболеванием постоянно сталкивается с тем, что ему надо соблюдать определенные правила и ограничения. К тому же несколько первостепенных этапов лечения проводят сами пациенты или их родители. Это касается ухода за кожей, влажности воздуха в помещении, использования гипоаллергенных материалов, элиминационных мероприятий в целом (Мачарадзе Д.Ш., 2007). Родители детей с аллергическими заболеваниями избегают календарных прививок, хотя исследованиями доказано, что прививки, сделанные в период ремиссии, в основном хорошо переносятся (Балаболкин И.И., Сюракшина М.В., 2005). С целью обучения пациента и/или его родных создаются аллергошколы, образовательные программы (Сидоренко И.В., 2002; Ahrens B., Staab D., 2015).

В Армении комплексного исследования проблемы атопического дерматита не проводилось. Имеются лишь единичные работы, посвященные некоторым аспектам данного заболевания (Բարսեղյան Չ.Ռ., 2013; Շախաթրյան Ե.Յ., 1995; Սահակյան Ա.Ա., 2004). Между тем растущее количество обращений по поводу АД свидетельствует о необходимости проведения углубленного изучения эпидемиологических аспектов заболевания.

Цель исследования

На основе изучения эпидемиологических особенностей атопического дерматита и роли факторов риска среди жителей марзов (регионов) Армении оптимизировать подходы профилактики заболевания.

Задачи исследования

1. Изучение эпидемиологических особенностей атопического дерматита среди жителей марзов (регионов) Армении и выявление факторов риска отягощенного течения заболевания по данным обращаемости и госпитализации.
2. Роль дисбиоза кишечной флоры в возникновении и течении атопического дерматита.
3. Влияние типа питания на индукцию атопического дерматита у детей.

Научная новизна работы

Впервые проведено эпидемиологическое исследование заболеваемости и распространенности атопического дерматита среди населения регионов Армении по данным обращаемости за 2008-2016гг.

Дан сравнительный анализ заболеваемости и распространенности атопического дерматита среди населения регионов по возрастным группам.

Обнаружено влияние климатогеографического фактора на индукцию атопического дерматита.

Выявлена связь между тяжелым течением атопического дерматита и мужским полом.

Практическая значимость работы

Предлагается использовать специально разработанную анкету для использования в женских консультациях, чтобы выявить предрасположенность плода к аллергии. На этом основании женщинам будут даны советы по профилактике аллергических заболеваний на всех этапах развития ребенка. Данные мероприятия могут снизить заболеваемость, распространенность и количество случаев с тяжелым течением атопического дерматита, что, в свою очередь, может снизить те же показатели для аллергического ринита и бронхиальной астмы. Для врачей подготовлены материалы по трактовке результатов анкет.

Обзор литературы

ГЛАВА I. Проблема атопического дерматита

1.1 Эпидемиология, этиология, патогенез и патоморфология

Согласно современным представлениям, атопический дерматит – это генетически обусловленное, хроническое, рецидивирующее заболевание кожи, возникающее в раннем детском возрасте, клинически проявляющееся первично возникающим зудом, воспалением, мокнутием и лихенификацией [48, 71].

Причины развития АтД до сих пор полностью не ясны, что объясняет отсутствие общепринятой терминологии. Синонимами являются синдром атопической экземы/дерматита, атопическая экзема, детская экзема, конституциональная экзема, нейродермит, пруриго Бенье [1, 84, 105, 114, 144]. Европейская академия аллергии и клинической иммунологии предложила вместо термина “АтД” использовать термин “синдром атопической экземы/дерматита” (EAACI, Global Atlas of Allergy).

АтД ассоциируется с другими поражениями и трансформируется в зависимости от возраста пациента, в чьей судьбе последовательно или одновременно принимают участие педиатры, аллергологи, дерматологи, гастроэнтерологи, иммунологи, отоларингологи, пульмонологи.

Распространенность АтД в промышленно развитых странах в течение последних десятилетий возросла у детей в 2 раза (с 15% до 30%), у взрослых – в 5 раз (2% - 10%) [45]. По данным многочисленных авторов, заболеваемость варьирует от 1% до 46% [31], а показатель заболеваемости - 15 и более на 1000 населения [57]. По результатам стандартизированного международного эпидемиологического исследования ISAAC, распространенность АтД у детей в США достигла 17%, в Европе – 15,6%, в Российской Федерации составила от 6.2% до 15.5% [43]. В Китае заболеваемость детей в возрасте 13-14 лет в течение года была равна почти нулю, а в Нигерии, Великобритании, Финляндии, Швеции дошла до показателя 15-20% [41]. Программа ISAAC использовалась в 155 клинических центрах Европы, Азии, Африки, Австралии

и Америки. В США на аллергологическое обследование в год тратится примерно 3.8 млрд. долларов.

По срокам возникновения АтД можно считать первым аллергическим заболеванием, а также началом “аллергического марша”: атопический дерматит – аллергический ринит – бронхиальная астма или атопический дерматит – бронхиальная астма – аллергический ринит [103]. В Англии велись наблюдения за 100 младенцами из семей с наследственной предрасположенностью к атопии в течение 22 лет [163]. По их данным, пик распространенности АтД приходится на первый год жизни и к году достигает 20%. Далее наблюдается снижение до 5%. При этом частота случаев заболевания АР с возрастом растет от 3% до 15%. Свистящие хрипы чаще возникают у больных АтД детей, составляя 5% на первом году жизни и до 40% к 22 годам (из 60 пациентов, оставшихся к концу исследования). Из данного исследования были сделаны выводы о том, что генетическая предрасположенность и атопический дерматит являются факторами риска развития затрудненного свистящего дыхания у детей 1-6 лет. В Германии наблюдение за 94 детьми с АтД в течение 8 лет показало, что у 43% наблюдалось развитие БА, а у 45% - АР на фоне улучшения кожного процесса. При этом отмечалось, что БА чаще возникала у детей с тяжелым течением АтД. У пациентов с минимальными проявлениями АтД перерастания в АР или БА не наблюдалось. Таким образом, было сделано заключение о том, что тяжесть течения АтД является фактором риска развития АР и БА. В другом исследовании, проводимом в течение 7 лет, наблюдали за 1314 детьми [107, 163]. 38% детей были отнесены к группе высокого риска из-за положительного атопического семейного анамнеза или повышенного уровня IgE в пуповинной крови. В этой группе у 69% младенцев к 3 месяцам развился АтД, а к 5 годам отмечалась повышенная чувствительность к ингаляционным аллергенам. У 50% этих детей наблюдалось развитие БА или заболевание верхних дыхательных путей. К 7 годам частота сенсибилизации к ингаляционным аллергенам в этой группе достигла 77%. В другой группе респираторные

проявления аллергии наблюдались только у 12% детей. Эпидемиологические исследования, проводимые в Нигерии в течение 15 лет, показали увеличение числа случаев АтД (от 3.7 до 8.5%). Манифестация заболевания до 10 лет отмечалась у 51.3% детей, а после 21 года – у 24.5%. АтД без респираторных проявлений был выявлен только у 47.7% больных. Проведенное в Сингапуре ретроспективное исследование среди 492 пациентов, в возрасте от 1 месяца до 74 лет, показало, что манифестация АтД до 10-летнего возраста наблюдалась у 61.2% больных, а после 21 года – у 13.6%. АтД без сопутствующей респираторной аллергии отмечался у 52%. У 48% больных были выявлены сочетанные формы, из них у 23% - АР, у 12% - БА, а у 13% - БА и АР. В Японии в течение 4 лет проводилось наблюдение за 169 детьми с АтД. Был выявлен высокий риск развития БА. У 51% детей было заметное улучшение течения АтД, у 34% - регресс кожных проявлений. Однако у 45% детей появилось свистящее дыхание, а у 35% был поставлен диагноз БА. В другом проведенном мультинациональном (Испания, Гондурас) исследовании среди детей 1-ого года жизни была выявлена большая разница превалирования АтД в раннем детстве между детьми разных стран [103]. Связь АтД, АР и БА как кластера на уровне популяции в 4 и 8 лет была показана в исследовании, где 17209 детей 4-х лет и 14585 детей 8-и лет были взяты из 7 европейских родовых когорт. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что АтД служит «входными воротами» для последующих системных аллергических заболеваний. Следовательно, можно сделать вывод, что профилактика и эффективное лечение АтД может предотвратить или, по крайней мере, уменьшить степень тяжести БА и АР [34, 168]. Сочетание АтД и БА получило название «дермо-респираторный синдром» (ДРС). Это подразумевает аллергическое воспаление кожи и слизистой оболочки дыхательных путей. При этом заболевании наблюдается особенно тяжелое течение, при котором возникают обострения как АтД, так и БА.

Признаками атопии являются наследственная предрасположенность, определенные иммунные нарушения:

1. Повышенная способность иммунной системы отвечать образованием IgE на слабые антигенные стимулы, на которые неатопики либо совсем не отвечают, либо образуют антитела, относящиеся к другим классам иммуноглобулинов.
2. Отмечаются нарушения функции лимфоцитов в виде снижения количества CD3+, CD8+, увеличение содержания CD4+ клеток [115]. Наблюдается связывание гистамина В-лимфоцитами в периоде обострения болезни.
3. Ингибируется хемотаксис моноцитов и нейтрофилов, что снижает эффективность фагоцитоза, тормозит моноцит-лимфоцитарную кооперацию и антителозависимую моноцит-опосредованную цитотоксичность [23].

Кроме перечисленного, атопия характеризуется включением ряда неспецифических патогенетических механизмов:

1. Нарушение равновесия симпатической и парасимпатической иннервации систем организма. Увеличена холинергическая α -адренореактивность с снижением β -адренергической реактивности.
2. Отмечается повышенная способность тучных клеток и базофилов освобождать медиаторы как спонтанно, так и в ответ на неиммунологические стимулы.
3. Атопические заболевания сопровождаются различной степенью эозинофилии и инфильтрацией слизистых и секретов дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, понятие атопии не равноценно понятию аллергии [23]. Атопия может протекать с аллергией, когда включаются иммунные механизмы, и без нее, когда нет иммунных механизмов или они минимальны и не играют ведущей роли.

Этиология и патогенез АтД во многом остаются неясными. АтД представляет собой полиэтиологическое заболевание с наследственной предрасположенностью [157], причем наследование носит полигенный

характер с наличием ведущего гена, определяющего поражение кожи, и дополнительных генов. Следует отметить, что передается по наследству не болезнь как таковая, а совокупность генетических факторов, способствующих формированию аллергической патологии. На сегодняшний день описано более 20 генов-кандидатов, ответственных за формирование АтД [158]. Их можно разделить на группы:

- гены, предрасполагающие к атопии путем увеличения IgE;
- гены, влияющие на IgE-ответ;
- гены гиперреактивности кожи;
- гены, формирующие воспаление путем воздействия воспалительных цитокинов без участия IgE [8, 43].

Можно предположить, что есть главный (ведущий) ген, который участвует в реализации наследственной предрасположенности, приводя к манифестации процесса под воздействием неблагоприятных внешних воздействий – факторов риска окружающей среды.

Экзогенные факторы способствуют развитию обострений и хронизации процесса. Восприимчивость к факторам окружающей среды зависит от возраста больного и его конституциональных особенностей: морфофункциональные характеристики желудочно-кишечного тракта и нервной, эндокринной, иммунной систем. Существует большое количество фенотипически здоровых людей с высоким риском формирования аллергических заболеваний в неблагоприятных условиях внешней среды. При выраженных наследственных дефектах достаточно воздействия незначительных факторов внешней среды [153], чтобы очень быстро предрасположенность к развитию аллергического заболевания реализовалась в виде заболевания [36]. Агрессивные факторы внешней среды даже при минимальных генетических дефектах могут привести к быстрому формированию АтД [152, 165]. Пусковым механизмом развития АтД с большой вероятностью является пищевая аллергия, которая проявляется уже в раннем детском возрасте. Пищевые белки как растительного, так и животного происхождения чужеродны для иммунной системы человека [81].

Поступающие с пищей белки расщепляются в желудочно-кишечном тракте человека до полипептидов и аминокислот. Полипептиды частично сохраняют иммуногенность и способны стимулировать иммунную систему. Именно они и являются триггерами аллергии в детском возрасте. В ряде случаев пищевая аллергия проявляется редкими эпизодами высыпаний на коже. У многих детей этот процесс разрешается без вмешательства извне; лишь у части пациентов процесс становится хроническим.

Патогенез АтД чрезвычайно сложен, и в его формировании выделяют следующие факторы: наследственная предрасположенность [38] и конституциональные особенности, нарушения в кодировке генов гистосовместимости (HLA-система) [25], дисбаланс внутриклеточных регуляторных механизмов, дисфункция иммунной системы и неиммунные механизмы аллергических реакций (нарушение мембранной рецепции) [172], активация механизмов высвобождения медиаторов аллергии липидной природы (простаноиды, эйкозаноиды, гидропероксикислоты) [76, 125], нарушение гемостаза и динамических функций тромбоцитов (дисбаланс тромбоксан-простациклиновой системы крови), нарушение нейровегетативной и периферической циркуляции (сосудистая нестабильность, нарушение рецепции эндотелия), психофизиологические и психосоматические отклонения [14]. Установлено, что ведущим механизмом в патогенезе АтД является дисфункция иммунной системы [155]. Выявлена ее генетически детерминированная гиперреактивность в гуморальном компартменте, сочетающаяся с нарушением баланса Т-лимфоцитов [72, 82], формирование недостаточной функциональной активности Т-лимфоцитов супрессорно/цитотоксической субпопуляций, дисбаланс в соотношении Th1 - /Th2 – лимфоцитов, нарушение цитокиновой регуляции, ослабление фагоцитарных процессов [173]. В дополнение к циркулирующим иммуноглобулинам класса E, антителам к пищевым и ингаляционным антигенам [154]), в сыворотке крови около 30% больных АтД выявлены аутоантитела к белкам кератиноцитов [91] и эндотелиальных клеток, титр

которых повышается с увеличением тяжести заболевания и аггавирует каскад аллергических факторов патогенеза заболевания. АтД характеризуется формированием очагов персистирующего иммуноассоциированного воспаления в коже, опосредованного в основном активированными нерезидентными Т-лимфоцитами хелперами/индукторами второго порядка (Th2-лимфоциты) [116] с участием антигенпрезентирующих клеток (клетки Лангерганса), макрофагов, эозинофилов, нейтрофилов и других иммунокомпетентных клеток [132].

Обострение кожного процесса в связи с употреблением пищевых продуктов отмечается более чем у 90% детей и у 70% взрослых. Как правило, обнаруживается поливалентная чувствительность [142]. У детей наблюдается сезонность повышения чувствительности к пищевым продуктам. С возрастом более заметной в развитии АтД становится роль вдыхаемых аллергенов: домашней пыли, волосков шерсти, хлопка, перьев птиц, плесени, духов, красок, меха, синтетических и других тканей, домашних животных и т.д. [124].

Течение болезни ухудшают неблагоприятные условия погоды. Психоэмоциональные стрессы способствуют обострению почти у трети больных. Среди других факторов отмечают эндокринные изменения (беременность, нарушение менструального цикла), лекарственные средства, профилактические прививки и др. Большое значение имеют очаги хронической инфекции в носоглотке, пищеварительной и мочеполовой системах, а также бактериальная колонизация кожи [143]. Активация этих очагов приводит к обострению основного заболевания. Нарушения деятельности нервной системы представлены нервно-психическими (депрессия, эмоциональная лабильность, агрессивность) и вегетососудистыми расстройствами (бледность и сухость кожи). Кроме того, у больных отмечается характерный для АтД выраженный белый дермографизм. Нарушение тонуса микрососудов сочетается с изменением реологических свойств кожи, что приводит к нарушению структуры и барьерной функции кожи и слизистых оболочек, повышению их

проницаемости для антигенов различной природы и способствует развитию инфекционных осложнений [16].

При АтД наблюдается местная и общая эозинофилия. Эозинофилы играют важную роль в борьбе с паразитами и контроле аллергии [4]. Подобно нейтрофилам, они способны к хемотаксису, фагоцитозу и обладают бактерицидной активностью. Эозинофилия обычно наблюдается при аллергических и атопических состояниях, паразитарной инфекции, аутоиммунных и воспалительных процессах, при злокачественной опухоли, а также болезни Ходжкина [128, 170]. Эозинофилы выделяют нейротоксин, вызывающий повреждение эпителия, а также и различные медиаторы, цитокины. Один из цитокинов – ИЛ-12- активирует Th1, что приводит к их инфильтрации в дерме [171]. В патогенетическом отношении важно, что компоненты эпидермиса и дермы обладают свойствами антигенов и выявляются при ряде дерматозов, в том числе и при АтД.

Среди прочих функций кожа выполняет еще одну – иммунологическую [66]. Кожа имеет собственную лимфоидную ткань (Skin-Associated Lymphoid Tissue, SALT), в состав которой входят эпидермальные антигенпрезентирующие клетки, способные к медиаторной активации Т- и В-лимфоцитов и осуществлению иммунного ответа. Кератиноциты способны стимулировать созревание Т-лимфоцитов, синтез тимопоэтина и тимического фактора, экспрессировать в лимфоцитах маркер Т-клеточной дифференцировки, продуцировать эпидермальный тимоцитактивирующий фактор (ЕТАФ), который стимулирует пролиферацию тимоцитов и продукцию ИЛ-1 антигенпрезентирующими клетками кожи. ЕТАФ обладают хемотаксической активностью по отношению к гранулоцитам и свойством усиливать пролиферацию фибробластов кожи. Кератиноциты способны к фагоцитозу, активации Т-лимфоцитов и вызывать экспрессию HLA-DR-антигенов. Эти функции кератиноцитов объясняются анатомическим сродством тимуса и кожи. Это позволяет недифференцированным лимфоцитам мигрировать в кожу, где и происходит их дальнейшая местная

дифференцировка [99]. Эти механизмы лежат в основе формирования злокачественных Т-клеточных лимфом кожи, возможно, и саркомы Капоши при СПИДе. Белые отростчатые эпидермоциты (БОЭ, клетки Лангерганса) являются кожными макрофагами. Они продуцируют ИЛ-1, способствуют Т-клеточной активации и формированию активных местнодействующих цитотоксических Т-лимфоцитов. Некоторые авторы наблюдали снижение количества БОЭ на фоне стероидной и цитостатической терапии.

По данным литературы, у больных АтД снижена бактерицидность кожи [150] и у 80-90% наблюдается колонизация кожных покровов *S.aureus* [156, 161]. Сама микробная инфекция может оказывать провоцирующее влияние и способствовать манифестации ряда аллергодерматозов [120]. Проводятся исследования роли определенного вида паттерн-распознающих рецепторов – толл-подобных рецепторов (TLR) кожи и слизистой в патогенезе АтД [65, 131, 138]. Исследования TLR выявили их ключевую роль в обнаружении патогенных микроорганизмов и реализации ранних механизмов врожденного иммунитета. Установлено, что при АтД именно дисфункция в сигналах TLR 2-ого типа является причиной стафилококковой персистенции у пациентов [63]. Одним из механизмов предрасположенности к изменению барьерной функции кожи являются изменения в гене кодирующем белок филлагрин [87, 94]. Люди с мутацией данного гена предрасположены к вульгарной форме ихтиоза и АтД [95, 113]. Филлагрин экспрессируется в клетках кожи и действует как физический барьер [119].

Патоморфология: В свежих очагах отмечаются акантоз, отек дермы, иногда спонгиоз и экзоцитоз. Периваскулярные инфильтраты в дерме, состоящие из лимфоцитов с примесью нейтрофильных гранулоцитов. В старых очагах отмечаются акантоз, гиперкератоз и паракератоз, иногда спонгиоз. Картина в дерме: расширенные капилляры с набухшим эндотелием, вокруг которого видны небольшие инфильтраты лимфогистиоцитарного характера с примесью значительного количества фибробластов. В центральной части очага пигмент в

базальном слое не выявляется, а в периферических отделах, особенно в старых лихенифицированных очагах, количество меланина увеличено [75, 104].

1.2. Классификация и клиника атопического дерматита

В 2003г. Е. Галли и соавторы классифицировали АтД по фенотипу на “чистый тип” и “смешанный тип”, с сопутствующими аллергическими респираторными заболеваниями (БА, АР). “Чистый тип” был подразделен на два субтипа - “тип extrinsic (англ. несвойственный)” (с IgE – механизмом в патогенезе) и “тип intrinsic (англ. свойственный)” (без участия IgE в патогенезе). С. Йохансон и другие (2001) выделяют опосредуемый IgE – синдром атопической экземы/дерматита, неопосредуемый IgE – синдром АтД и неаллергический синдром АтД [7].

Код по МКБ-10

L20. Атопический дерматит.

L20.8. Другие атопические дерматиты.

L20.9. Атопический дерматит неуточненный.

L28.0. Ограниченный нейродермит [72].

Не существует единой классификации АтД. Условно выделяют несколько типов: аллергический, псевдоаллергический и аутоиммунный АтД [1]. Варианты аллергической формы АтД: неинфекционно-аллергический (пищевая, бытовая, химическая, пыльцевая, эпидермальная аллергия) и инфекционно-аллергический (грибковая, бактериальная, вирусная, паразитарная аллергия). Варианты псевдоаллергической (неспецифической) формы: экзогенный (зависимый от поллютантов) АтД, иммунодефицитный (инфекционно опосредованный) АтД, эндогенный (вегетативный нервно-психический) АтД. Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) в 2002г. была предложена рабочая классификация АтД [26, 49].

Для первого – младенческого - периода характерны высыпания экссудативного остро- и подостровоспалительного характера с локализацией на

лице, сгибательных поверхностях конечностей. Поражаются чаще складки крупных суставов, запястий, шеи.

Во втором возрастном периоде процесс уже носит хронический характер. Кожные проявления представлены эритемой, папулами, шелушением, инфильтрацией, лихенизацией и эксфолиациями.

Таблица 1

Классификация атопического дерматита по РААКИ

Возрастные периоды	Младенческий (до 2-х лет) Детский (с 2-х до 13 лет) Подростковый (старше 13 лет)
Стадии	Острая Подострая Хроническая
Клинико-морфологические формы	Экссудативная Эритематозно-сквамозная Эритематозно-сквамозная с лихенификацией Лихеноидная
Тяжесть течения	Легкое течение Среднетяжелое Тяжелое
Распространенность процесса	Ограниченный Распространенный Диффузный
Клинико-этиологические варианты	С пищевой сенсibilизацией С грибковой сенсibilизацией С клещевой/бытовой сенсibilизацией С пылевой сенсibilизацией

В подростковом периоде и у взрослых выявляются папулезная инфильтрация, лихенизация, эритема с синюшным оттенком. Чаще высыпания локализуются на верхней половине туловища, лице, шее, разгибательных поверхностях конечностей.

Во время острой стадии выявляются зуд кожи, папулы, микровезикулы, расчесы, эрозии. При подострой стадии – эритема, шелушение, расчесы. Хроническая стадия характеризуется утолщенными бляшками, папулами, подчеркнутым рисунком кожи - лихенизацией. В период ремиссии наблюдается исчезновение или уменьшение симптомов заболевания. Клиническое выздоровление наступает при отсутствии клинических проявлений в течение 3-7 лет.

Для первого периода в качестве диагноза применяют термин «Экссудативный диатез». Для второго периода чаще применяют диагноз «Детская экзема». Именно в подростковом периоде чаще ставится диагноз АтД.

Экссудативная форма наблюдается у детей 1-го года жизни. Характерны гиперемия лица, отечность, экссудация, образование корочек. Дермографизм красный или смешанный. Зуд различной интенсивности. Данная форма характерна для младенческого периода.

Эритематозно-сквамозная форма – гиперемия кожи, небольшая отечность, появляются зудящие узелки, эрозии, шелушение и экскориации. Розовый или смешанный дермографизм, зуд кожи. Указанная форма характерна для младенческого и детского периода.

Эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией характеризуется эритематозно-сквамозными очагами, папулезными высыпаниями, лихенифицированной кожей, с большим количеством экскориаций и мелкопластинчатых чешуек. Наблюдается повышенная сухость кожи, гиперпигментация периорбитальной области, появляется складка под нижним веком. Отмечается белый или смешанный дермографизм, выраженный зуд кожи, иногда приступообразный. Эта форма характерна для детского и реже для подросткового периода.

Лихеноидная форма чаще наблюдается у подростков. Характеризуется сухостью кожи, подчеркнутым рисунком, отеком, инфильтрацией, крупными сливающимися очагами лихенизации кожи, упорным, стойким зудом. Наблюдается белый дермографизм. Указанная форма характерна для детского и подросткового периода.

Выделяют также пруригоподобную форму, которая, как правило, сочетается с другими формами АтД (чаще с лихеноидной формой). Отмечается образование пруригинозных папул, преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей. Характерна для детского и подросткового периода.

При легком течении АтД кожные проявления носят локализованный характер. Частота обострений – 1-2 раза в год. При средней степени тяжести АтД характер поражения более распространенный. Частота обострений – 3-4 раза в год. При тяжелом течении АтД процесс поражения носит диффузный характер. Частота обострений – 5 раз в год и более, иногда может протекать без ремиссий.

Распространенность процесса оценивается по площади поражения кожи [24]. Ограниченный АтД проявляется площадью поражения в 5-10%. При распространенном АтД площадь поражения составляет 10-50% кожного покрова. Диффузный АтД – тяжелая форма заболевания. Площадь поражения составляет более 50%. Поражена практически вся поверхность кожи, кроме носогубного треугольника.

Степень тяжести АтД оценивают также с помощью шкал: SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis – Результативная таблица атопического дерматита), EASI (Eczema Area and Severity Index – Индекс площади экземы и степени тяжести) и SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis Severity Score – Показатель тяжести шести признаков атопического дерматита на шести площадях). Наиболее широкое применение получила шкала SCORAD, которая была предложена Европейской рабочей группой по АтД в 1994г. [10]. Она учитывает следующие показатели [140]:

А – распространенность (площадь) высыпаний;

В – интенсивность клинических проявлений;

С – субъективные симптомы.

Расчет показателя А проводится по правилу “девяток”: голова и шея – 9%, передняя и задняя поверхности туловища – по 18%, верхние конечности – по 9%, нижние конечности – по 18%, область промежности и половые органы – 1%. Для детей младше 2-х лет и старше указанного возраста процентные соотношения разные. Подробности приведены в Приложении, на рис. 1 и 2.

Показатель А рассчитывается без учета участков сухой кожи, путем суммирования условных единиц, соответствующих площади пораженных участков тела. Для удобства можно заштриховать на рисунке места расположения очагов поражения.

Показатель В оценивается по шести симптомам:

- эритема (покраснение);
- отек / папулы (участки «утолщения»=инфильтрации кожи, определяемые на ощупь, обычно розового цвета);
- мокнутие / корки;
- эскориации (расчесы=ссадины);
- лихенификация / шелушение (участки «утолщения» кожи телесного цвета с сероватым оттенком с усиленным кожным рисунком на поверхности, чаще развиваются в возрасте 2 лет в местах возникновения зудящих высыпаний);
- общая сухость кожи (оценивается на непораженной коже, до нанесения увлажняющих препаратов).

Выраженность каждого из признаков оценивается от 0 до 3 баллов, где 0 – отсутствие симптома, 1 – симптом слабо выражен, 2 – умеренно выражен, 3 – резко выражен. Полученные баллы суммируются, и в результате показатель В может составить от 0 до 18 баллов.

Оценка показателя С – интенсивность кожного зуда и степень нарушения сна - оценивают по 10-балльной шкале. Оценка проводится детьми старше 7 лет

или родителями за последние 3 дня/ночи. Таким образом, сумма баллов по параметру С может составить от 0 до 20 баллов.

Итого индекс SCORAD рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{SCORAD} = A/5 + 7B/2 + C$$

Сумма баллов может варьировать от 0 (нет заболевания) до 103 (тяжелое течение atopического дерматита). Легкая степень АтД - SCORAD до 20 баллов, средняя степень АтД – SCORAD 20-40 баллов, тяжелая степень АтД - SCORAD больше 40 баллов. Подробности приведены в Приложении (пример опросника шкалы SCORAD).

В литературе описано несколько симптомов, которые нельзя с уверенностью назвать патогномоничными для АтД, но их следует учитывать в диагностике:

- atopические ладони – тонкие линии и складки на ладонях, вероятно, вследствие сухости кожи;
- «аллергическое сияние» - синеватые или темные круги вокруг глаз, часто встречается при сочетании АтД и аллергического ринита;
- «аллергические» поперечные складки на спинке носа в месте соединения хряща и кости – связывают с привычкой детей, страдающих аллергическим ринитом, чесать нос ладонью снизу вверх, также они могут появиться при дерматите;
- «atopическая стопа» - особая эритематозно-чешуйчатая экзема на больших пальцах ног, которая обостряется зимой.

Клинические проявления АтД многообразны. В большинстве случаев АтД манифестирует в грудном возрасте. У 49-75% больных заболевание начинается в первые 6 месяцев жизни, чаще в 2-3 месяца. Часто после 5 лет АтД вступает в длительную ремиссию, но вновь может проявиться в подростковом или взрослом возрасте. К 5-летнему возрасту симптомы заболевания наблюдаются у 80-90% больных, а к возрасту 14 лет – всего у 10-15%. Если в подростковом возрасте заболевание протекает с умеренной тяжестью или тяжело, то вероятность рецидива во взрослом возрасте превышает 80%.

Есть также иммунологические классификации АД. Во многих случаях АД протекает без повышения уровня IgE и с иной картиной периферической крови.

Таблица 2

Иммунологические классификации атопического дерматита

Тип течения атопического дерматита	Ю.В. Сергеев, 1989г.	Н.В. Кунгуров, 1998г.	Фабрици и др., 1999г.
Преобладает Т-клеточный иммунитет	Повышение CD8 ⁺ Норм. IgE 1-й тип	Повышение CD8 ⁺ , уровня IL-2, IL-10, экспрессии HLA-DR Пролиферативный тип	Нормальный IgE, положительный patch-тест, отрицательный prick-тест 3-я группа
Преобладают реакции	Повышение IgE, Норм. CD4 ⁺ , CD8 ⁺ 2-й тип	Повышение IgE, IgA, уровня IL-4, снижение CD3/CD22 Гиперергический тип	Повышение IgE, отрицательный patch-тест, положительный prick-тест 1-я группа
Смешанный тип	Повышение (вар.) IgE, Повышение CD4 ⁺ 3-й тип	Повышение IgG, ФАН, уровня IL-1, IFN γ , снижение CD4 ⁺ Инфекционный тип	Повышение IgE, положительный patch-тест, положительный prick-тест 2-я группа
Недифференцированный тип	Вариабельные уровни IgE, Снижение CD4 ⁺ и CD8 ⁺ 4-й тип	Сочетание разных признаков первых 3 типов Неуточненный тип	Нормальный IgE, отрицательный patch-тест, отрицательный prick-тест 4-я группа

Это натолкнуло исследователей на мысль о гетерогенности АД. Гипотеза впервые была подтверждена Ю.В. Сергеевым, и им же была разработана

иммунологическая классификация АтД в 1989г. Но только через 8 лет другие исследователи вспомнили о теории гетерогенности АтД. В 1998г. Н.В.Кунгуров, а в 1999г. Фабрици и другие предложили свои классификации.

1.3. Диагностика и лечение атопического дерматита, корреляция с другими нозологиями

Для постановки диагноза «Атопический дерматит» нет специфических лабораторных тестов. Большую роль играет тщательный сбор анамнеза [5]. Диагностика данного заболевания основывается на клинической картине. Главным и наиболее характерным симптомом является зуд. Есть несколько диагностических критериев, но наиболее распространенными являются сочетание обязательных и вспомогательных признаков. Для постановки диагноза необходимо 3 больших и минимум 3 малых диагностических критерия[49,50].

Большие или обязательные критерии:

- зуд кожных покровов;
- типичная локализация высыпаний: у взрослых сгибательные поверхности конечностей, у детей – поражение лица и разгибательных поверхностей конечностей (у темнокожих, наоборот, начинается с поражения разгибательных поверхностей);
- начало заболевания в раннем возрасте (до 2-х лет);
- хроническое рецидивирующее течение заболевания;
- атопия в анамнезе или наследственная предрасположенность (для некоторых стран это является большим критерием).

Малые или дополнительные критерии:

- ксероз (сухость кожных покровов);
- бледность или эритема лица;
- ихтиоз;
- складки кожи под нижним веком (линии Денни-Моргана);
- белый дермографизм;

- дерматит кистей и стоп;
- экзема соска груди;
- хейлит, заеды;
- кератоконус;
- катаракта;
- околоушные трещины;
- гиперлинейность ладоней;
- фолликулярный кератоз;
- восприимчивость к инфекционным поражениям кожи (особенно герпесвирусной инфекции и золотистому стафилококку);
- эозинофилия крови;
- высокий уровень сывороточного IgE;
- отягощенный семейный аллергологический анамнез.

Провоцирующие факторы:

- пищевая аллергия [159];
- эмоциональные нагрузки;
- контактные и воздушные аллергены;
- сухость кожи, связанная с частым мытьем и ношением шерстяной одежды;
- нарушения клеточного иммунитета.

У многих больных наблюдается повышенное содержание IgE [9, 63, 85] в крови и эозинофилия. Иногда приходится проводить дифференциальную диагностику. При обследовании больного проводятся следующие лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, копрологическое исследование, бактериологическое исследование фекалий, определение уровня общего и специфического IgE. Определение IgG, IgA и IgM в сыворотке крови необязательно, но полезно.

Основа лечения:

- устранение провоцирующих факторов;

- поддерживающая терапия;
- местные кортикостероиды;
- другие препараты [118];
- лечение осложнений.

Первые 2 пункта выполняются родителями. Соблюдение этих правил является, по сути, профилактикой рецидивов и важным звеном лечения.

Под удалением провоцирующих факторов подразумеваются следующие действия:

- обеспечение влажности воздуха в доме не менее 60%;
- ношение одежды из хлопка, тщательное полоскание белья при стирке;
- замена спальных принадлежностей на подушку и одеяло из гипоаллергенных материалов;
- ребенка мыть не очень часто и специальным мягким мылом;
- убрать ковры и мягкие игрушки;
- меньше использовать бытовую химию;
- элиминация аллергенов.

Поддерживающая терапия – это адекватное увлажнение кожи специальными средствами – эмолентами [126], которые рекомендуется наносить сразу после купания.

Лечение препаратами назначается исключительно врачом [30]. Первой группой выбора являются местные кортикостероиды, которые делятся на несколько групп по силе воздействия [33, 145]. При выборе препарата учитывается степень тяжести заболевания: при слабо выраженном АД подбирается препарат слабого действия, при средневыраженном течении – препарат средней активности и т.д. Для области лица и шеи назначаются обычно слабодействующие местные кортикостероиды, иногда назначают препараты умеренной активности, но сроком не более 3-5 дней. Наносят местные кортикостероиды 2 раза в день и только на свежие (до 48 часов) высыпания или если пациенту стало хуже. На кожу сначала наносится местный

кортикостероид, потом эмомент. Если соблюдать эти правила и именно с вышеуказанной очередностью, то в 98% случаев наступает улучшение. Если же мы имеем дело с тяжелым течением болезни, то могут назначаться также и другие препараты, например, иммуномодуляторы. При осложнениях необходимо проводить соответствующее лечение. При достоверно выявленном аллергене существует возможность выбора проведения специфической иммунной терапии. Есть данные о пользе УФ-облучения, но, по мнению врачей, риск вреда в данном случае превышает пользу, так как УФ-лучи воздействуют на поврежденную, воспаленную кожу, что является риском заболевания раком кожи.

Аллергия и гельминтозы

По данным литературы, гельминты могут быть причиной аллергических и псевдоаллергических реакций, а также усугублять их проявление [112]. Ведущую роль в осуществлении иммунной защиты от глистной инвазии играют эозинофилы, которые осуществляют антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность. Они “распознают” паразитов, “отмеченных” специфическими IgE и IgA. Активизированный эозинофил дегранулирует, выделяет ряд токсических субстанций (ферменты, белковые токсины), губительно действующих на гельминты. Антигены гельминта, связываясь также с рецепторными комплексами тучных клеток слизистой оболочки, вызывают их дегрануляцию. Экскретированные биологически активные соединения вызывают интенсивную перистальтику, удаляющую паразита или его останки из просвета кишки. В крови обнаруживаются эозинофилия и высокий уровень IgE. Эозинофилы и тучные клетки синтезируют цитокины и липидные медиаторы, потенцирующие воспалительную реакцию в месте внедрения гельминта. При этом наибольшие эпидемиологические предпосылки к появлению гельминтной инвазии считается ранний дошкольный возраст – от 1 до 3 лет. В этот же период проявляется и АтД. В одном исследовании, проведенном в России, были обследованы 150 детей с доказанными инвазиями аскаридами и/или острицами. У 107 детей (71,3%) были выявлены

аллергические реакции, большинство из них приходилось на долю АтД – 99 (66%) детей. Последние эпидемиологические исследования показали, что у людей прослеживается сильная обратная корреляция между гельминтозами и аллергическими заболеваниями: чем меньше гельминтозов, тем больше аллергических заболеваний. В Венесуэле, в одной стране, на одном экологическом фоне обследовали группу богатых и образованных людей, ведущих санированный образ жизни, и группу аборигенов, ведущих антисанитарный образ жизни. Среди “антисанитарных” аборигенов гельминтозы выявлены у 88% (у детей тотально), но при этом аллергические болезни в этой группе выявлены менее чем у 2% людей. Обратная картина у образованных горожан: гельминтозы обнаружены менее чем у 10% людей, аллергические заболевания – у 43% [70]. Схожие данные были получены при сравнительном обследовании цивилизованных жителей западной Австралии и живущих неподалеку аборигенов из Папуа - Новой Гвинеи. Среди западных австралийцев бронхиальная астма обнаружена у 28% взрослого населения и у 7% детей, среди аборигенов Папуа у взрослых – 0,3% населения, у детей астмы не нашли. В последнее время появляются данные об использовании некоторых видов гельминтов для лечения аутоиммунных заболеваний, но эти данные нуждаются в доказательствах их эффективности.

АтД и дисбиоз кишечника

Очень часто у больных АтД выявляется патология ЖКТ, особенно дисбиоз кишечника [139]. До сих пор дискутируется вопрос: что первично – АтД или дисбиоз кишечника? Около 80% всех иммунокомпетентных клеток организма локализовано именно в слизистой кишечника. Примерно 25% слизистой оболочки кишечника состоит из иммунологически активной ткани и клеток; каждый метр кишечника содержит около 10¹⁰ лимфоцитов. Недифференцированные лимфоциты, продуцирующие в основном секреторные IgA- и IgM-антитела, присутствуют в собственном слизистом слое или пейеровых бляшках. Известно, что IgA преобладает среди иммуноглобулинов во всех секретах и в собственной пластинке кишечника. Секреторный IgA,

выполняющий роль главного “чистильщика” и иммуномодулятора слизистой оболочки ЖКТ, удерживается около эпителиальных клеток в результате взаимодействия с гликокаликсом, во многом благодаря нормофлоре. На фоне снижения бифидо- и лактобактерий повышается проницаемость барьера эпителиального слоя кишечника для макромолекул пищи и дефицит секреторного IgA [59]. Дефицит секреторного IgA может привести к развитию заболеваний кишечника и к частым синубронхиальным инфекциям, а в конечном итоге – к предрасположенности к атопии и аутоиммунным заболеваниям. Самые многочисленные и незаменимые представители нормальной флоры кишечника – это бифидобактерии, лактобактерии и кишечная палочка. Именно лактобактерии стимулируют образование IgA, которые, особенно в раннем детском возрасте, нейтрализуют пищевые аллергены и уменьшают их всасывание в кишечнике [11]. При пищевой аллергии часто формируется иммунокомплексный тип реакции при участии IgA или IgG и IgE. Показано, что в раннем детском возрасте повышенные количества чужеродных антигенов проникают в организм через несформировавшийся барьер пищевого канала и индуцируют предрасположенность к аллергии в раннем детском возрасте [35]. Все больше исследователей из разных стран обращают внимание на проблему дисбиоза кишечника и его связь с аллергией. Часть исследований была направлена на выявление связи нехватки или повышенного количества некоторых микроэлементов (витамины А, Д), связанных с недоеданием или дефицитом в материнском организме во время беременности, и аллергии [81, 96]. Другая часть исследований была направлена на выявление эффективности лечения пре-, пробиотиками, которая должна была проявляться в виде улучшения состояния кожи больных [29]. Еще одна часть исследований представляет обзор применения этих препаратов в профилактических целях у беременных и больных детей с риском аллергии и, в частности, атопии. Полученные положительные результаты интерпретируются с осторожностью. Отмечается

целесообразность проведения дальнейших исследований для получения результатов высокой достоверности.

В последнее время также проводятся исследования на выявление связи ингаляционных аллергенов, загрязненного воздуха, курения и атопических заболеваний [77, 148]. Получены доказательства влияния курения в проявлении сенсibilизации слизистой носоглотки.

Одним из факторов риска развития АтД считается неправильное введение прикорма. Данной проблеме посвящено множество работ. Согласно рекомендациям ВОЗ, первые 6 месяцев жизни ребенка он должен находиться исключительно на грудном вскармливании. Если это по каким-то причинам невозможно, то применяется адаптированная молочная смесь. С 6 месяцев начинают вводить прикорм. Грудное вскармливание считается лучшей профилактикой аллергии [20], но исследования последних лет дают противоречивые результаты [141]. По некоторым данным следует, что молоко матерей- атопиков предрасполагает к проявлению болезни у их детей. И все же через материнское молоко ребенок получает иммуноглобулины, которые обладают «памятью» того, какой именно должна быть микрофлора кишечника.

Все чаще появляются работы, где исследуется вопрос общих предрасполагающих факторов к псориазу и атопии [98, 108, 109, 110, 121, 169].

АтД является медико-социальной проблемой. Страдает не только больной, но и его семья. Зачастую не бывает полной ремиссии. И даже при правильном и своевременном лечении атопический дерматит может трансформироваться в аллергический ринит и бронхиальную астму. Таким образом, изучение любых возможных предрасполагающих факторов является актуальным. Снизив заболеваемость АтД, возможно, снизится и заболеваемость БА. К тому же, как видно из работ разных исследователей, АтД - мультифакторное заболевание. Снизив влияние одного или нескольких факторов, мы можем добиться длительной ремиссии или даже не проявления симптомов.

ГЛАВА II. Материал и методы исследования

Материал исследования

Выбор материала определен поставленной целью.

Источники получения информации:

- данные из Национальной статистической службы РА о численности населения по регионам;
- данные отчетных форм (форма №2) Национального института здравоохранения МЗ РА о количестве диагностированных случаев атопического дерматита в трех возрастных группах по регионам (в том числе впервые выявленные случаи и количество больных, находящихся на учете в диспансере) за 2008-2016гг.;
- данные из Государственной службы по гидрометеорологии и мониторингу (Армгосгидромет) Армении о температуре и влажности воздуха за 2008-2012гг.;
- данные историй болезни Института здоровья детей и подростков «Арабкир» г. Еревана. Рассматривались дети с диагнозом «Атопический дерматит» за период 2008-2012гг.

Для запланированного исследования госпитализированных детей нужны были следующие данные:

- возраст;
- пол;
- количество дней, проведенных в стационаре;
- степень тяжести заболевания;
- анамнез жизни;
- течение болезни;
- время начала проявления симптомов заболевания;
- семейный аллергологический анамнез;
- проблемы во время беременности у мам данных детей;
- характер вскармливания;

- начало введения прикорма;
- жалобы на другие системы-органы;
- место проживания;
- влияние климатического фактора и температурного режима(условия наступления улучшения/ухудшения);
- месяц госпитализации;
- месяц рождения;
- лабораторные исследования: анализы по выявлению аллергенов, уровень иммуноглобулинов классов А, М, G, Е, общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализы кала на наличие гельминтов и дисбактериоза, анализ мочи;
- инструментальные исследования: рентгенологическое исследование грудной клетки, ЭКГ, ультразвуковое исследование брюшной полости;
- полученные вакцины;
- выписка из стационара (с улучшением/ухудшением или неизменным состоянием).

Дизайн

Количественное и описательное исследования включают:

- эпидемиологическое популяционное ретроспективное изучение первичной заболеваемости, распространенности и диспансеризации атопического дерматита по марзам (регионам) и г. Еревану;
- оценку показателей, характеризующих заболеваемость, ее риск и темп прироста атопического дерматита;
- описательное исследование, основанное на изучении госпитализированных больных.

Для одной части исследования интересующая популяция охватывает все постоянное население Армении. Временной отрезок исследования 9 лет (2008-2016гг.), что позволяет довольно точно интерпретировать динамику процессов в популяции.

Для другой части была выбрана группа госпитализированных детей с общими особенностями: диагноз, место проживания, возраст до 17 лет, факторы риска. Временной отрезок исследования 5 лет (2008-2012).

Методы исследования

Распространенность атопического дерматита рассчитывалась для Армении в целом и отдельно по регионам с учетом возрастных групп (0-14 лет; 15 лет и старше и все вместе). Расчеты проводились на 1000 населения по следующей формуле:

$$P_m = N_m / N \times 1000$$

Где P_m - распространенность или общая заболеваемость; N_m - число всех случаев заболевания АТД, выявленных в данном году в конкретном регионе и возрастной группе; N - средняя численность населения исследуемого региона соответственно возрастной группе.

Первичная заболеваемость (или показатель “инцидент”) рассчитывалась так же: учитывая возрастные группы, для регионов Армении отдельно и в целом по всей республике. Расчеты проводились на 1000 населения.

$$I_{fr} = N_{fr} / N \times 1000$$

Где I_{fr} - первичная заболеваемость; N_{fr} - число всех первичных заболеваний АТД, выявленных в данном году в конкретном регионе и возрастной группе; N – средняя численность населения исследуемого региона соответственно возрастной группе.

Был подсчитан процент пациентов, находящихся на диспансерном учете, от общего числа случаев заболевания АТД в данном году в каждой возрастной группе, для каждого региона отдельно и для всей Армении в целом.

Обязательным критерием для вышеперечисленных показателей являлось постоянное место жительства в Армении и национальность – армяне.

Для выявления темпа роста заболеваемости и распространенности вычислялся коэффициент роста и умножался на 100, чтобы получить ответ в процентах.

Коэффициент роста = конечное значение – начальное значение/ начальное значение.

На основании вышеперечисленных показателей были выделены регионы, представляющие зоны риска развития атопического дерматита, и отдельно выделены регионы, где проявление тяжелой формы болезни больше. В окончательном заключении учитывались особенности климата, наличие промышленных и сельскохозяйственных предприятий, водные ресурсы, география региона. Все заключения делались для каждой возрастной группы отдельно и для региона в целом.

Выборка для отдельного исследования госпитализированных детей велась в несколько этапов. Первичный отбор карт историй болезни в конкретном детском стационаре выявил 347 пациентов за 5-летний период (2008-2012гг.). Критериями включения были госпитализированные пациенты с диагнозом атопический дерматит, этническая группа – армяне, возраст до 17 лет включительно, первое поступление в медицинский стационар по поводу конкретного заболевания, заболевание впервые проявилось до 15 лет. Критериями исключения являлись: повторное поступление в стационар по поводу атопического дерматита, несоответствие начального (при поступлении) и окончательного диагнозов, другая этническая принадлежность, постоянное место жительства за пределами Армении. После проведения первичной выборки для каждого последующего критерия выделялась отдельная выборка, для которой критерии включения будут перечислены ниже.

Выборка для распределения пациентов по месту жительства и с учетом полового признака включала 337 госпитализированных больных АтД. Обязательным критерием для включения в выборку было постоянное место проживания в конкретной области Армении. Вычисления проводились с учетом популяций мальчиков и девочек данного возраста для каждого региона отдельно и по всей Армении в целом. Расчеты доли госпитализированных пациентов от данной возрастной популяции проводились на 10000 населения.

Общая выборка для оценки зависимости степени тяжести АтД от полового признака состояла из 342 пациентов. Критерием включения в выборку являлась установленная легкая, средняя и тяжелая степень тяжести течения АтД. В

группе с тяжелым течением заболевания оказалось 45 детей – 35 мальчиков и 10 девочек. В группе со среднетяжелым течением было 276 детей – 145 мальчиков и 131 девочка. В группе с более легким течением заболевания был 21 ребенок – 15 мальчиков и 6 девочек. Для определения зависимости степени тяжести АД от пола оценивались нормальность распределения выборок (тесты Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка), которые показали неравное распределение выборок. Тест проводился программой SPSS16, с помощью которой выявлено процентное соотношение по критерию тяжести заболевания для мальчиков и девочек и значение Хи-квадрат теста (Chi-Square Tests) - Хи-квадрат Пирсона (Pearson Chi-Square), соотношение правдоподобия (Likelihood Ratio), где доверительный интервал составил 95%.

Для выявления возможной связи между степенью тяжести проявления atopического дерматита и длительностью пребывания в стационаре для той же выборки использовался метод описательной статистики, проводились расчеты медианы и перцентилей, стандартного отклонения и стандартной ошибки для каждой из трех групп, дисперсионный анализ (тест ANOVA), оценка нормальности распределения, где доверительный интервал составил 95%. Все вычисления проводились посредством программы SPSS16.

Были проведены параллели между характерным иммунологическим статусом детского возраста и началом клинического проявления АД. Для этого была выбрана первоначальная выборка из 347 госпитализированных детей с диагнозом atopический дерматит. Сравнивалось количество поступивших детей в стационар в их иммунологически критические периоды жизни (по данным литературы) со “спокойными” периодами. Тем самым есть возможность понять, влияют ли возрастные иммунологические факторы на проявление болезни.

Представление о наследственном факторе может дать положительный или отрицательный семейный аллергологический анамнез, который показан в процентах и был разбит на линии и степени родства. Использовалась первичная выборка, состоящая из 347 детей.

Для выявления роли аллергенов была выделена выборка из 160 детей. Критерии включения – подозрение на сенсibilизацию одним или несколькими аллергенами, среднее или тяжелое течение заболевания, проведенные аллерготесты. Этим детям в стационаре проводили аллерготесты одной или несколькими аллергопанелями, и результаты этих тестов представлены в данной работе методом описательной статистики. Показаны все положительные и отрицательные аллергологические пробы по 3 панелям – пищевой, ингаляционной и эпидермальной. Выраженность сенсibilизации к аллергенам представлена в данном случае по классам (от 1 до 4 класса).

Для выявления сезонности атопического дерматита была использована первичная выборка, состоящая из 347 госпитализированных детей. Они были распределены по месяцам поступления в стационар. Данные представлены в виде графиков, охватывающих период с 2008г. по 2012г. Используя метод описательной статистики, посредством таблиц была представлена сезонность обращаемости в конкретный стационар пациентов с диагнозом АтД по Армении в целом и ее регионам, с учетом пола ребенка. Для корректного представления сезонности была выделена еще одна выборка из 166 детей. Главным критерием включения было постоянное место жительства в г.Ереване. Вышеперечисленные показатели рассчитывались точно так же и для данной выборки, с использованием таблиц. Используя вышеприведенные данные о заболеваемости, распространенности, диспансеризации и данные госпитализированных детей, были сделаны заключения о влиянии климатических и географических факторов на проявление атопического дерматита среди детского возраста.

В подкрепление к этому был проведен анализ данных температурного режима и влажности воздуха каждого месяца отдельно за 5-летний период, выбран средний показатель каждого месяца каждого года, рассчитан двухвыборочный t-тест с одинаковыми дисперсиями для г. Еревана. Результаты представлены в таблицах (среднее, дисперсия, наблюдения, гипотетическая

разность средних, число степеней свободы, t-статистика, t-критическое одностороннее, t-критическое двустороннее).

Для выявления влияния месяца рождения на проявление атопического дерматита использовалась выборка из 342 пациентов с точно установленным диагнозом и находящимися на лечении по поводу атопического дерматита. Для расчетов использовалась программа SAS Version 9.1. В моделях логистической регрессии степень тяжести заболевания представлена как переменная результата, тогда как пол, возраст ребенка во время начала проявления заболевания, месяц/сезон рождения рассматривались как предикторные переменные. Сезон определялся следующим образом: зима = декабрь, январь и февраль; весна = март, апрель и май; лето = июнь, июль и август и осень = сентябрь, октябрь и ноябрь. Все р-значения меньше 0.05 считались статистически значимыми.

Для выяснения роли гельминтов при АД были использованы данные выборки из 265 детей. Критерии включения – подозрение, что данное состояние ребенка обуславливается гельминтной инвазией, течение атопического дерматита, торпидное к базисной терапии, проведенный копрологический анализ.

Для оценки роли дисбиоза кишечной флоры была выделена выборка, состоящая из 179 госпитализированных детей. Критериями включения были нарушения функций желудочно-кишечного тракта, клиническое течение атопического дерматита, торпидное к базисной терапии, проведенный бактериологический анализ кала. Был использован метод описательной статистики для показа состояния кишечной флоры детей, больных атопическим дерматитом, в процентном соотношении (лакто-, бифидобактерии и др.).

Для выявления роли грудного вскармливания было выделено 5 выборок. Выборка 1(6 пациентов) состояла из госпитализированных детей, никогда не получавших грудного вскармливания. Выборка 2(59 пациентов) – дети, получавшие грудное молоко первые 1-2 месяца жизни. Выборка 3 (52 пациента) - дети, получавшие грудное молоко первые 4 месяца жизни. Выборка 4 (96

пациентов) – дети, находящиеся на грудном вскармливании (по рекомендациям ВОЗ) первые 6 месяцев жизни. Выборка 5 (55 детей) - дети, получавшие грудное молоко больше 6 месяцев (в среднем 9 месяцев). Плюс к этому, рассматривалось влияние наличия положительного семейного анамнеза как дополнительного предрасполагающего фактора. Предикторным фактором было начало проявления заболевания: раньше 6-месячного возраста или позже. Использовался метод логистической регрессии, Омнибус тест, доверительный интервал 95%. Данные обрабатывались с помощью программы SPSS16. Используя метод описательной статистики, этот вопрос освещен также и в виде таблиц.

Таким же образом была проанализирована правильность введения прикорма. Для этого была выделена выборка из 138 пациентов. Критериями включения были достоверные сведения о времени начала и типов вводимых продуктов. Выборка состояла из 4 групп, учитывая срок введения прикорма, состав и консистенцию пищи. Группа 1 – дети, получавшие прикорм с 1-2 месяцев жизни; группа 2 – дети, получавшие прикорм мягкой консистенции с 4 месяцев жизни; группа 3 – дети, получавшие прикорм в виде твердой пищи с 4 месяцев жизни; группа 4 – дети, получавшие прикорм с 6-месячного возраста соответственно рекомендациям ВОЗ. Предикторным фактором было начало заболевания до или после 6-месячного возраста.

В работе максимально выделены все возможные факторы, которые могли повлиять на проявление заболевания или его степень тяжести. Даны количественные показатели случаев родоразрешения путем кесарева сечения, проблем во время беременности у мам детей, госпитализированных с диагнозом АтД, перенесенные инфекционные заболевания. Для выявления возможной корреляции АтД с нарушениями в других системах-органах, были проанализированы все жалобы, данные осмотра врача и проведенные лабораторно-инструментальные анализы. Проведен анализ уровней микроэлементов крови при АтД.

Была создана электронная база данных при помощи приложения Microsoft Excel. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы SPSS16. При помощи приложений Microsoft Excel и Microsoft Word были созданы графики, диаграммы, рисунки и таблицы.

Обсуждение результатов собственных исследований

ГЛАВА III. Изучение эпидемиологических особенностей атопического дерматита среди жителей марзов (регионов) Армении и выявление факторов риска отягощенного течения заболевания по данным обращаемости и госпитализации.

3.1. Показатели первичной заболеваемости и распространенности атопического дерматита на территории Армении и отдельно по регионам с учетом возрастных групп

В исследовании заболевания первичную роль играет эпидемиология. Для понятия масштаба проблемы атопического дерматита на территории Армении было решено исследовать распространенность и первичную заболеваемость за 2008-2016гг. Показатели были рассчитаны по Армении в целом и отдельно по регионам. Показана динамика заболевания за данный период времени и насколько сильно изменились показатели заболеваемости и распространенности.

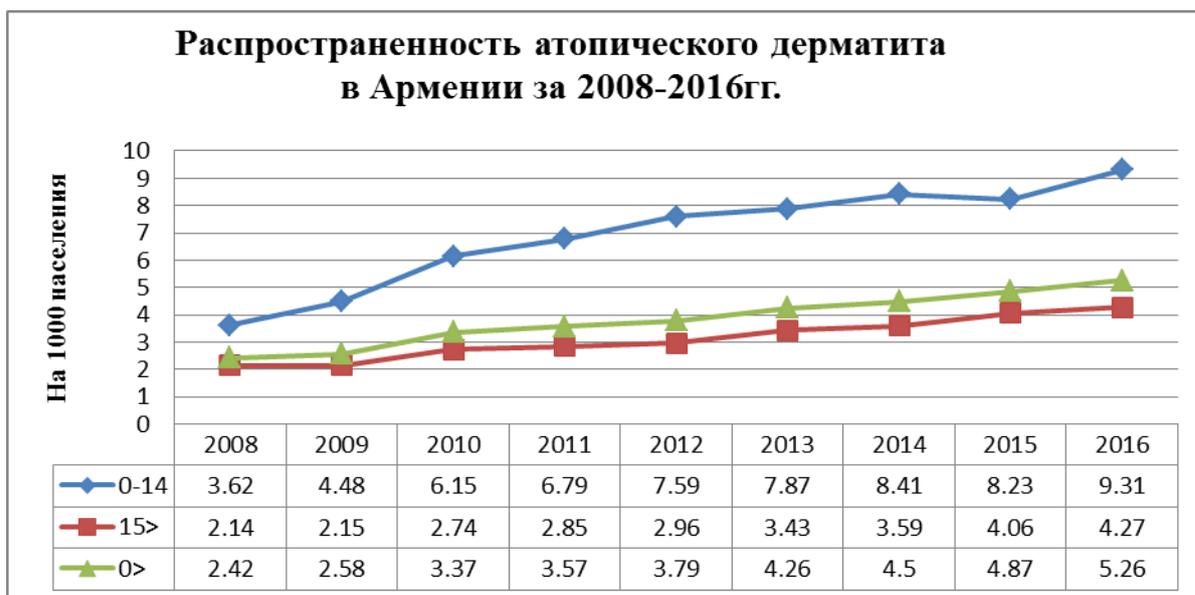
График 1



В Армении наблюдается активный рост первичной заболеваемости атопическим дерматитом во всех возрастных группах. Если в литературе АД обозначается в большей степени как детское заболевание, то на практике видно, что симптомы данного заболевания могут впервые возникнуть и в подростковом, и в зрелом возрасте (график 1). За 9 лет в группе “0-14 лет”

показатель вырос в 2.65 раза: с 2.74 до 7.25. Темп прироста составил 165%. В группе “15 лет и выше” первичная заболеваемость с 1.47 достигла 3.16 и в итоге выросла в 2.15 раза от первоначального уровня 2008г. Темп прироста составил 115%. А в общей сложности по всей Армении показатель заболеваемости с 1.71 вырос до 3.96, что в 2.32 раза больше начального уровня. Темп прироста – 132%. Та же картина наблюдается и для показателя распространенности атопического дерматита.

График 2



В группе “0-14 лет” показатель вырос в 2.57 раза – с 3.62 до 9.31. Темп прироста – 157%. В группе “15 лет и выше” - в 2 раза: с 2.14 до 4.27, показатель прироста составил 100%, и в целом распространенность АД возросла в 2.17 раза от начального уровня 2.42 до 5.26, а темп прироста – 117% (график 2).

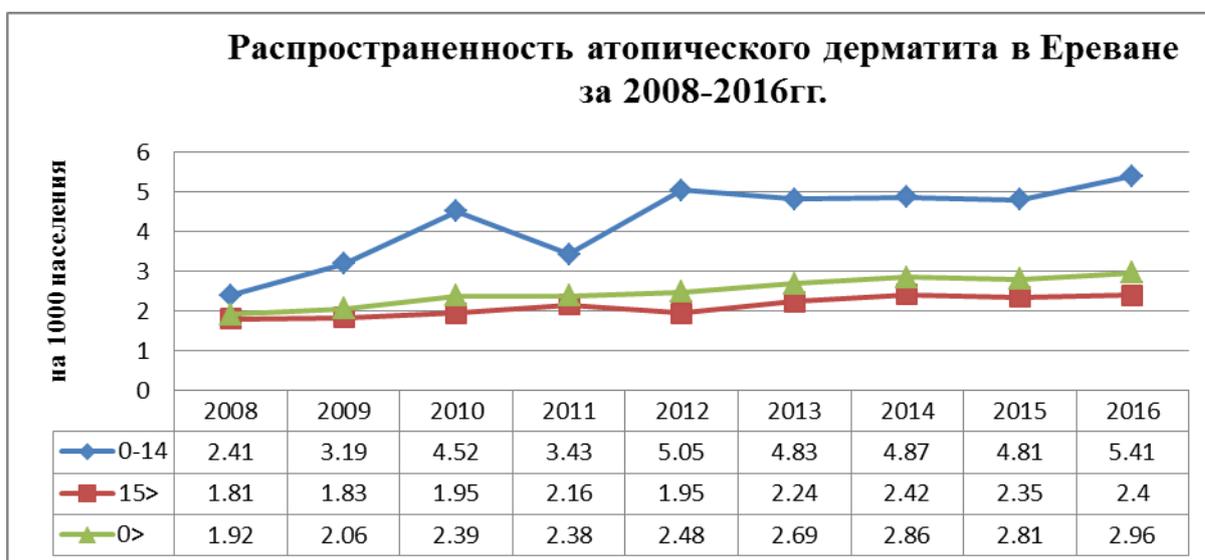
По регионам складывается одинаковая картина, но динамика роста - разной интенсивности. Например, в г. Ереване нет разительного роста заболеваемости, и в целом количество пациентов, у которых впервые в жизни диагностировали атопический дерматит, выросло в 1.53 раза – с 1.32 до 2.02. Темп прироста составил 53%. В группе “0-14 лет” показатель вырос в 1.95 раза с 1.84 до 3.58, темп прироста здесь 95%, а в группе “15 лет и выше” – в 1.37 раза: с 1.21 до 1.66, где темп прироста – 37% (график 3).

Такая же картина наблюдается и при расчете распространенности atopического дерматита. В первой группе показатель вырос в 2.25 раза – с 2.41 до 5.41 (темп прироста 140%), во второй – в 1.33 раза (с 1.81 до 2.4), где темп прироста 33%. В целом данный показатель в г. Ереване вырос в 1.54 раза – с 1.92 до 2.96, а темп прироста составил 54% (график 4).

График 3



График 4



В Арагацотне складывается немного иная ситуация. Хотя и разительного прироста обоих показателей и не наблюдается, но исходные данные сами по себе высоки. В группе “0-14 лет” исходный уровень заболеваемости составлял

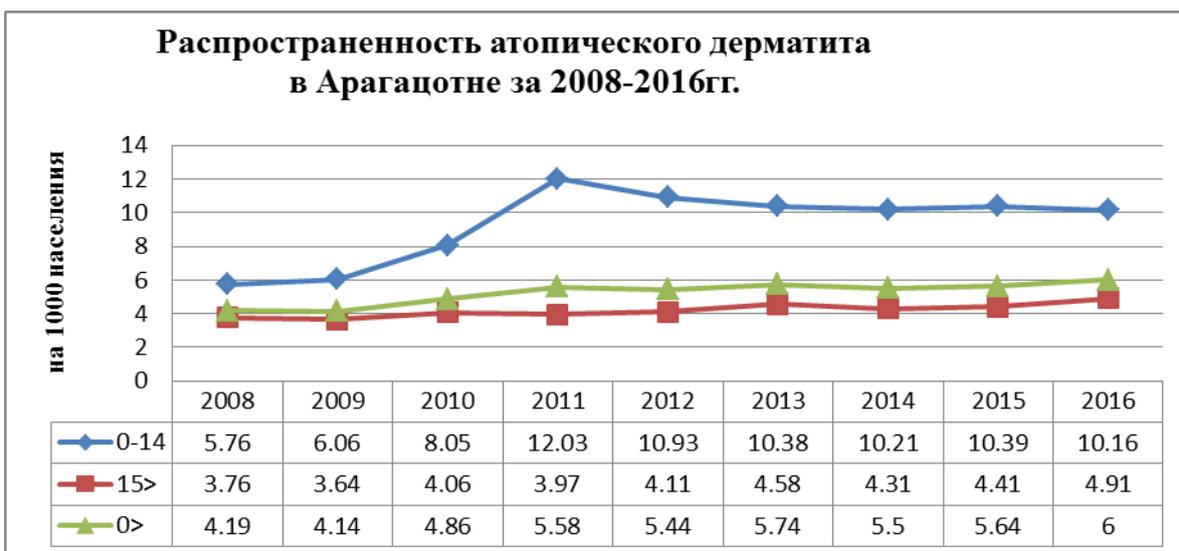
5.06 на 1000 населения. Он вырос до 9.24, т.е. в 1.83 раза. Темп прироста составил 83%.

График 5



Во второй группе (15 лет и выше) заболеваемость выросла в 1.36 раза – при начальном уровне 3.26 до 4.42, темп прироста – 36%. А в целом по региону данный показатель вырос в 1.49 раза – с уровня 3.65 до 5.43, где темп прироста составил 49% (график 5).

График 6



Распространенность АД в Арагацотне в группе “0-14 лет” с 5.76 выросла до 10.16, т.е. в 1.76 раз, темп прироста здесь 76%. Сравнивая с г. Ереваном, его выросший показатель даже меньше начального в Арагацотне. Во второй группе

нет существенной разницы: распространенность выросла в 1.31 раза – с 3.76 до 4.91, темп роста – 31%. Ну а в целом по региону распространенность АД выросла в 1.43 раза – с 4.19 до 6, что тоже является довольно высоким показателем, а темп роста составил 43% (график 6).

Первичная заболеваемость в Армавире среди младшей группы с 1.59 выросла до 5.33 – разница в 3.35 раза (темп роста 235%), в то время как в старшей группе всего в 1.87 раз: с 1.24 до 2.32 (87% темпа роста). По всему региону в целом показатель с 1.31 дошел до 2.92 и вырос в 2.23 раза, а темп прироста составил 123% (график 7).

График 7

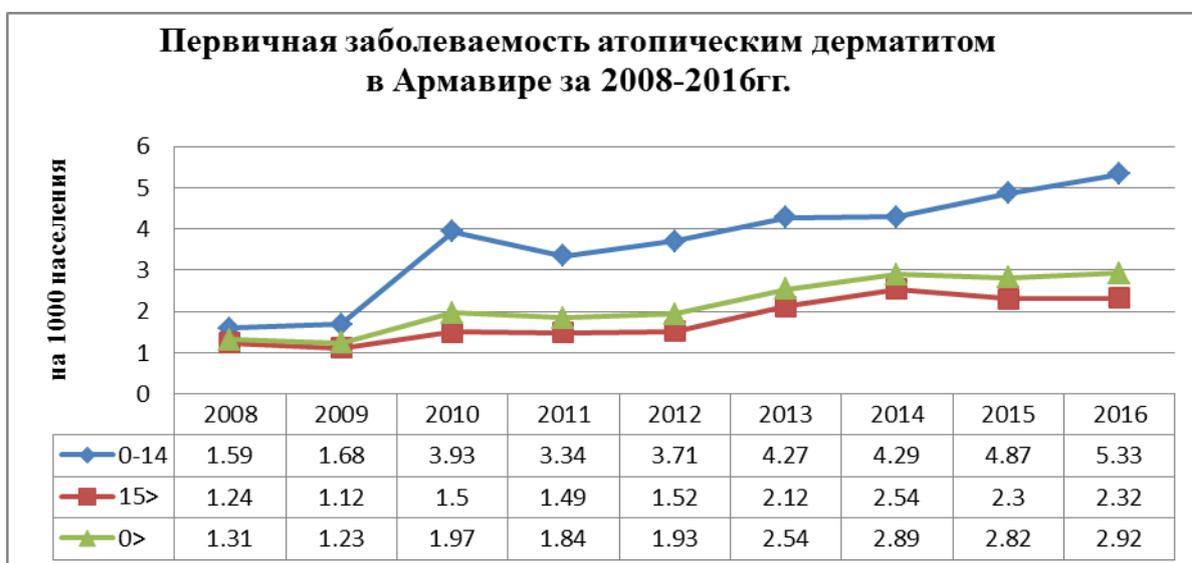


График 8



В свою очередь, распространенность атопического дерматита в Армавире возросла в 1.70 раза (2.11-3.59), темп роста здесь составил 70%. В младшей группе этот показатель вырос в 2.81 раза – с 2.31 дошел до 6.48 (темп роста 159%), а в старшей – в 1.39 раза (2.06-2.86), где прирост составил 39%. В регионе наблюдается классическая возрастная картина атопического дерматита. Вышесказанное подробно показано в графике 8.

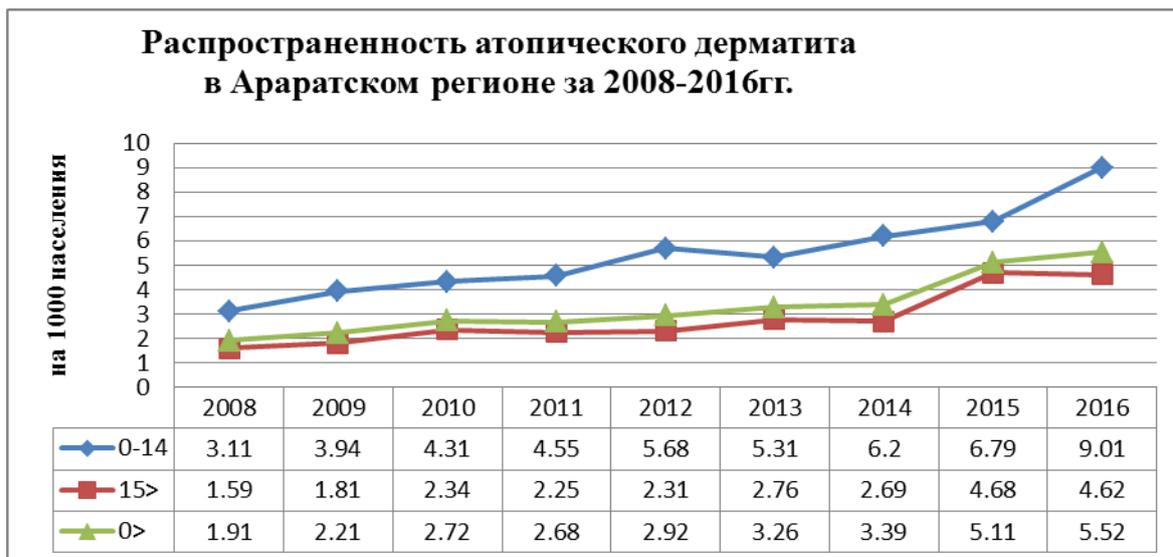
В регионе Арарат наблюдается заметное повышение всех показателей (графики 9, 10). В 3.69 раза вырос показатель первичной заболеваемости в группе “0-14 лет” и с 2.12 дошел до 7.82. Темп роста составил 269%. В старшей группе с 1.11 дошел до 3.37, тем самым вырос в 3.04 раза, а темп роста показал 204%. В общем, по всему региону первичная заболеваемость с 1.31 дошла до 4.28, т.е. выросла в 3.27 раза, а темп роста здесь 227%.

График 9



Чуть менее интенсивна картина распространенности атопического дерматита в данном регионе. В младшей группе с 3.11 показатель вырос в 2.90 раза и в 2016 году дошел до уровня 9.01. Темп роста составил 190%. В старшей группе с 1.59 дошел до 4.62, тем самым поднявшись в 2.91 раза, а темп роста показал 191%. По всему региону показатель распространенности атопического дерматита вырос в 2.89 раза: с начального уровня 1.91 поднявшись до 5.52. Темп роста составил 189%.

График 10



Самый быстрый рост первичной заболеваемости атопическим дерматитом в целевой возрастной группе (“0-14 лет”) зарегистрирован в Тавуше: в 5.34 раза, за 2008-2016гг. с 2.39 дошел до 12.77, а темп роста составил 434%. В старшей же группе (“15 лет и выше”) показатели не так высоки – с 0.87 до 2.52, т.е. за данный промежуток вырос в 2.91 раза. Темп роста показал 191%. В целом первичная заболеваемость с уровня 1.17 возросла в 3.70 раза и дошла до 4.33, темп роста составил 270% (график 11).

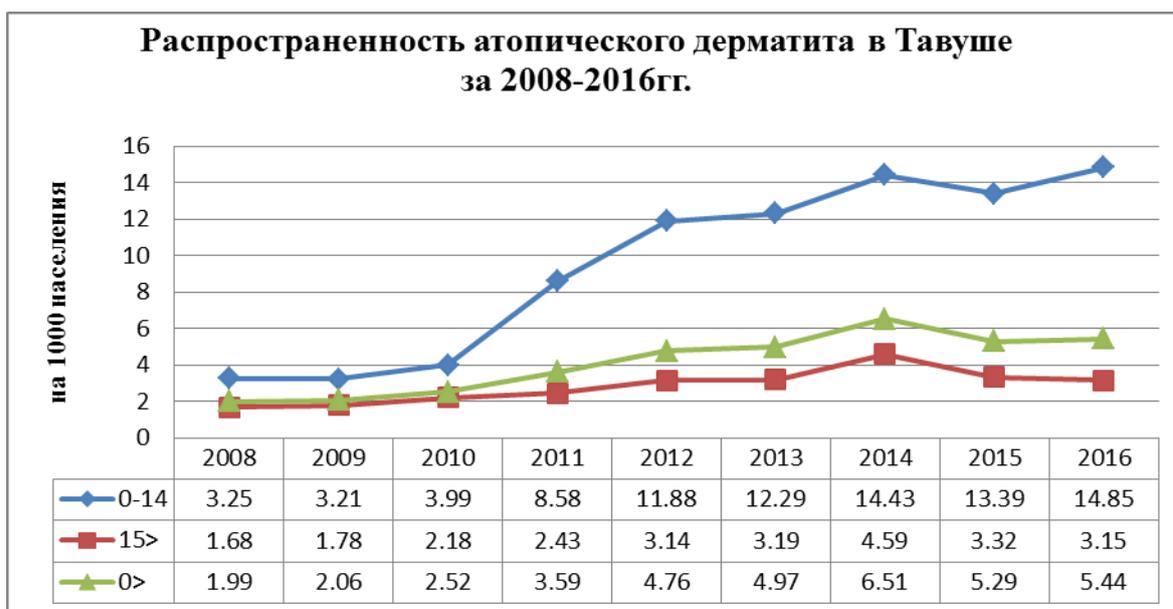
График 11



Та же картина наблюдается при подсчете данных по распространенности АтД в Тавуше (график 12). В графике показано, что в группе “0-14 лет” Тавуш

соответственно занимает первое место по самому быстрому росту распространенности АТД: показатель вырос в 4.57 раза за 9 лет (с 3.25 до 14.85), а темп роста составил 357% . В группе “15 лет и выше” рост с 1.68 до 3.15 – в 1.88 раза (темп роста 88%), а в целом по региону показатель вырос в 2.73 раза и с 1.99 дошел до 5.44, где прирост составил 173%.

График 12



В отличие от Тавуша, Лори показывает не такую высокую кратность роста за заявленный промежуток времени, но показатель первичной заболеваемости в целевой группе “0-14 лет” самый высокий. Он высок не только для Армении, но и в сравнении с остальными странами (график 13).

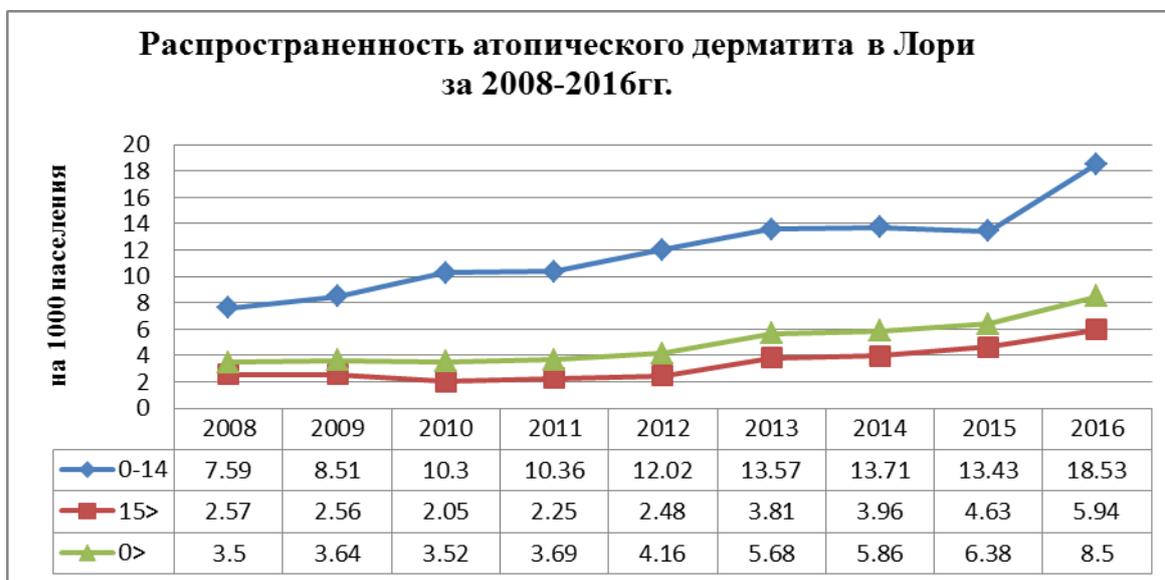
График 13



За 9 лет с начального, уже высокого уровня 5.91 дошедши до 14.71, первичная заболеваемость АД здесь возросла в 2.49 раза. Темп роста показал 149%. В старшей группе “15 лет и выше” с уровня 2.24 показатель вырос в 1.97 раза и дошел до 4.41, а темп роста показал 97%. Расчеты по всему региону показали рост в 2.23 раза - с 2.92 до 6.51, тем самым заняв второе место в Армении по уровню первичной заболеваемости. Темп роста показал 123%.

Что же касается распространенности атопического дерматита в целом, то здесь Лори занял первое место, дойдя до уровня 8.50 с 3.50, хоть кратность и возросла всего в 2.43 раза, а темп роста показал 143%. В целевой группе “0-14 лет” уровень достиг 18.53 на 1000 населения, что превышает даже литературные данные (15 на 1000 населения), тем самым выросшим в 2.44 раза с уровня 7.59. Темп роста составил 144%. Распространенность АД среди взрослого населения с 2.57 дошла до 5.94 и выросла в 2.31 раза (график 14), а темп роста показал 131%.

График 14



В Вайоц Дзоре зарегистрирована довольно высокая заболеваемость как отдельно в возрастных группах, так и по всей области в целом (график 15). В младшей группе с 3.18 показатель дошел до 9.04, тем самым возросши в 2.84 раза. Темп прироста составил 184%. В старшей группе первичная заболеваемость выросла в 4.37 раза (с 1.03 до 4.50), что не типично для этой

возрастной группы, а прирост показал 337%. В целом же показатель в регионе с 1.45 вырос в 3.69 раза и дошел до 5.35, где темп роста 269%.

График 15

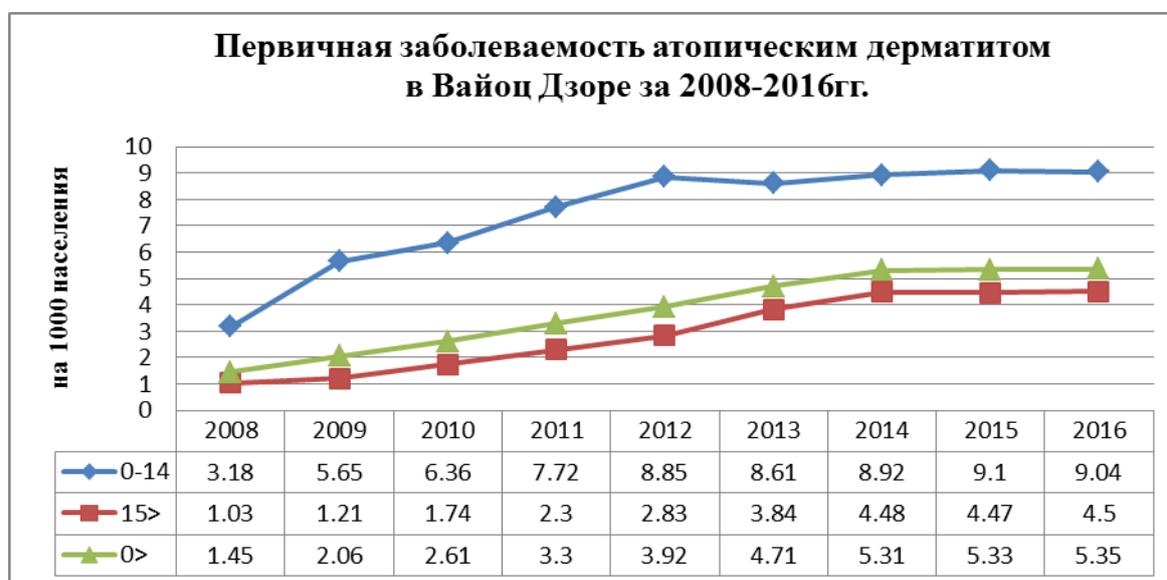
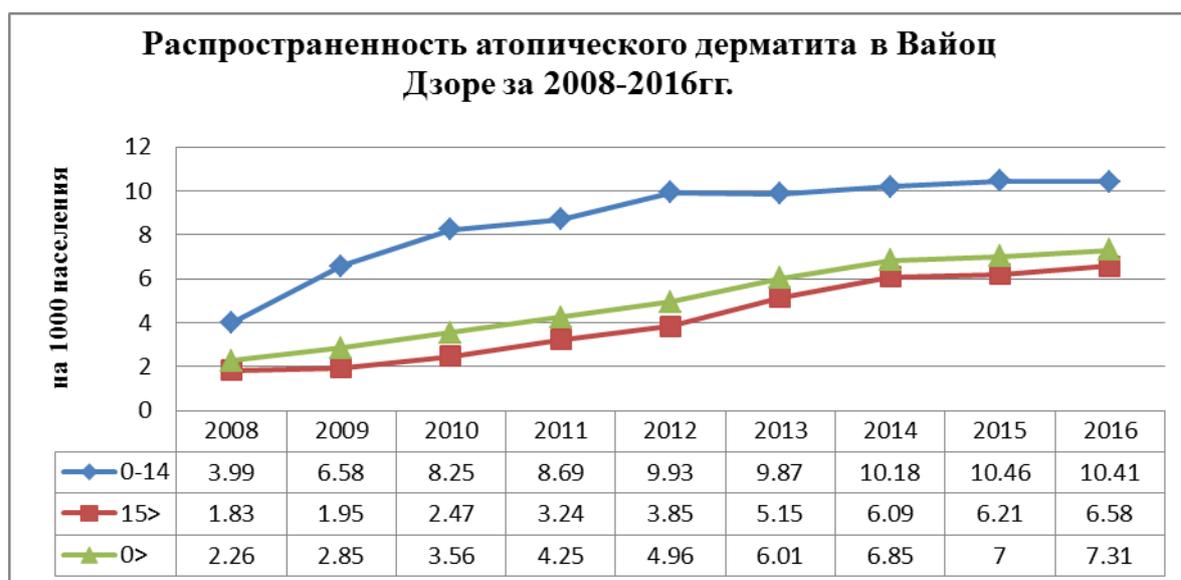


График 16



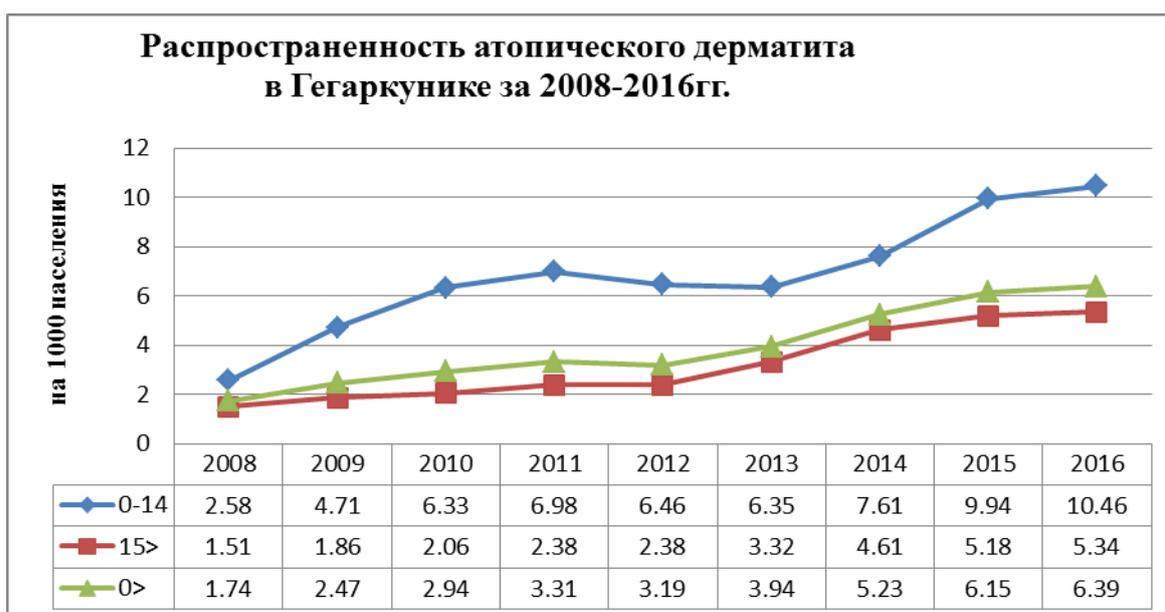
Распространенность атопического дерматита в Вайоц Дзоре возросла в 3.24 раза и с 2.26 дошла до довольно высокого уровня 7.31, а прирост составил 224%. В целевой младшей группе этот показатель дошел до 10.41 от начального – 3.99 и вырос в 2.61 раза. Темп роста здесь 161%. В старшей же группе с 1.83 за 9 лет дошел до 6.58, что тоже нетипично высоко для этого возраста, и вырос в 3.60 раза (график 16). Здесь высокий прирост – 260% за данный промежуток времени.

График 17



По росту первичной заболеваемости Гегаркуник находится на первом месте: за 9 лет показатель вырос в 4.87 раза (с 0.85 до 4.14), а темп роста составил 387%. В целевой группе 0-14 лет – на втором, после Тавуша. Показатель заболеваемости вырос в 4.19 раза и с 1.70 дошел до 7.12, прирост показал, соответственно, 319% (график 17). Что удивительно, здесь в старшей группе наблюдается самый быстрый прирост первичной заболеваемости – в 5.53 раза (с 0.61 до 3.37). Темп роста составил 453%.

График 18

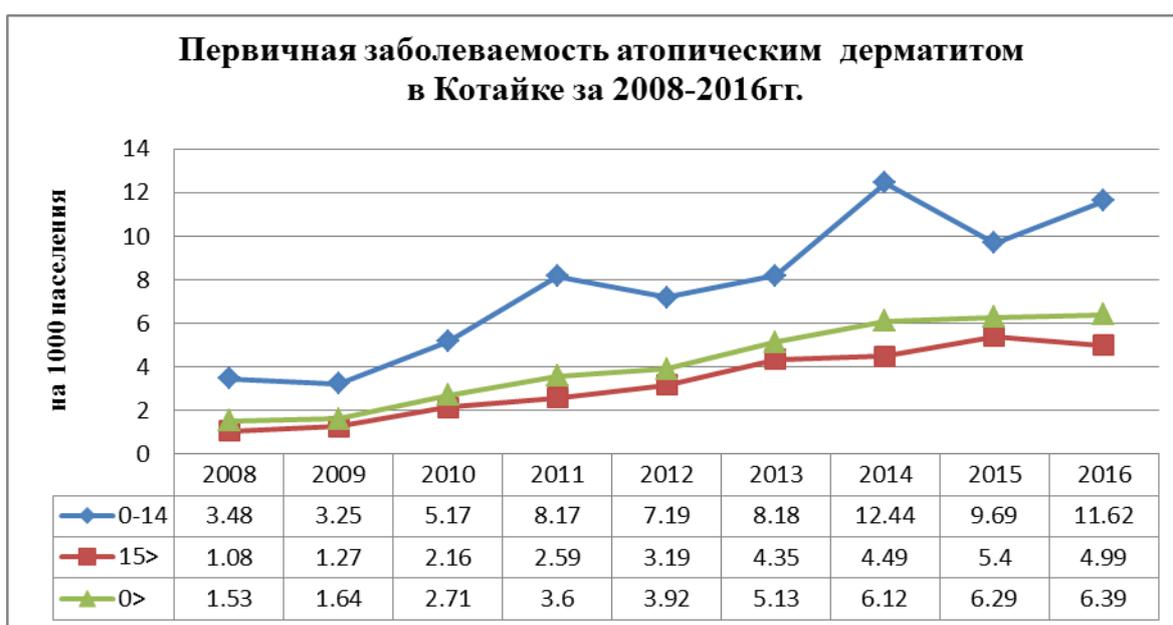


С распространностью атопического дерматита в Гегаркунике складывается такая же картина, как и с заболеваемостью: по скорости роста

регион находится на первом месте – показатель вырос в 3.67 раза (с 1.74 до 6.39), а темп роста показал 267%. В старшей группе скорость роста чуть уступает аналогичной в Вайоц Дзоре и с 1.51 доходит до 5.34, тем самым увеличившись в 3.54 раза, а темп роста, соответственно, 254%. В младшей группе, как и в случае заболеваемости, Гегаркуник находится на втором месте после Тавуша: показатель увеличился в 4.05 раза и с 2.58 дошел до 10.46 при расчете на 1000 населения, прирост - 305% (граф. 18).

В Котайке один из высоких показателей первичной заболеваемости в целом и отдельно по возрастным группам. В младшей группе “0-14 лет” с начального уровня 3.48 показатель вырос в 3.34 раза и дошел до 11.62, а темп роста составил 234%. В старшей группе “15 лет и выше” он вырос в 4.62 раза (с 1.08 до 4.99), тем самым по скорости роста заняв второе место после Гегаркуника. Соответственно, темп роста составил 362%. Котайк в этой возрастной группе находится на втором месте и по высоте самого показателя заболеваемости. В целом же, после Гегаркуника, Котайк находится на втором месте по скорости роста первичной заболеваемости АтД и на третьем по высоте этого показателя (график 19). Показатель с 1.53 вырос в 4.18 раза и дошел до 6.39. Темп роста, соответственно, показал 318%.

График 19



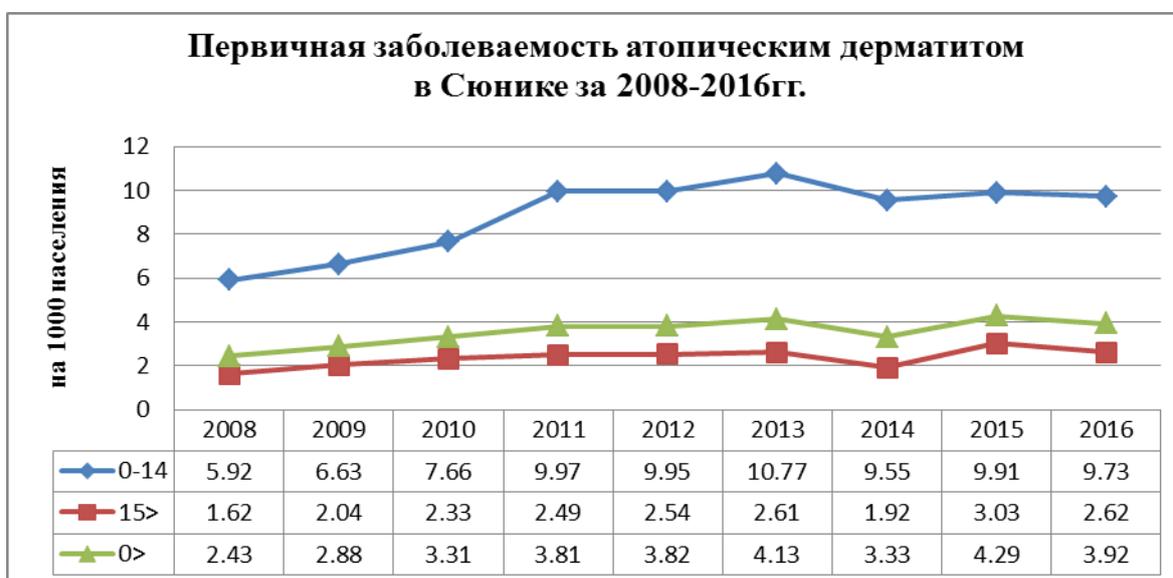
Похожая картина складывается и при расчете распространенности atopического дерматита в этом регионе.

График 20



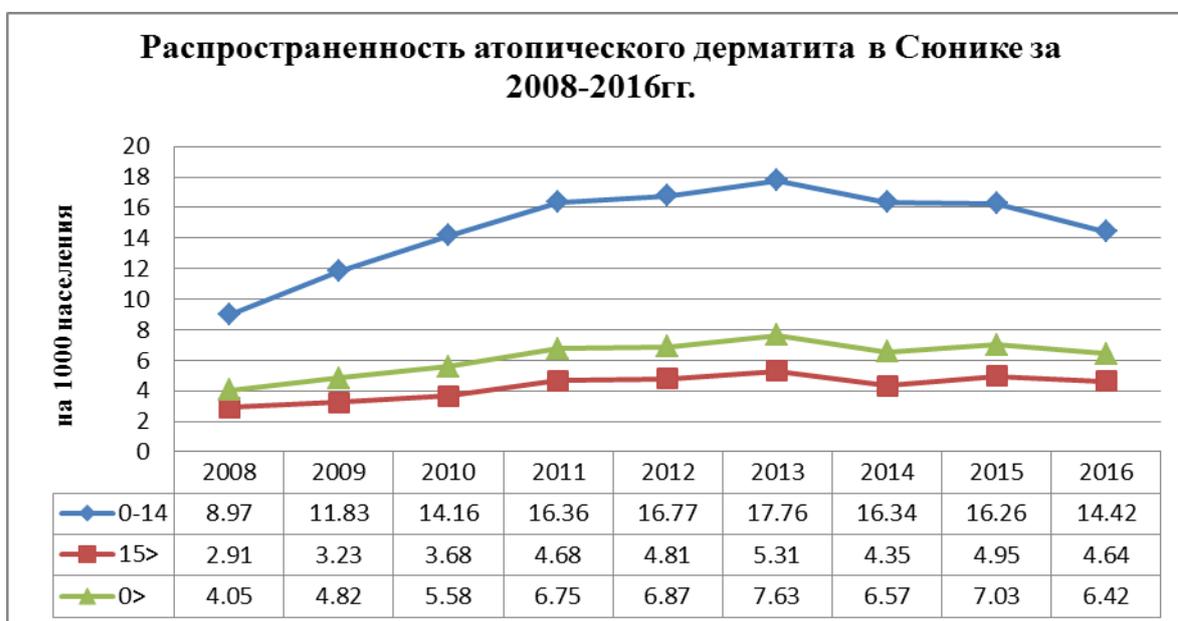
По высоте общего показателя Котайк находится на втором месте (с 2.54 дошел до 8.31), уступая лишь Лори. Темп роста составил 227%. Распространенность за период 2008-2016гг. здесь выросла в 3.27 раза и тем самым заняла второе место по скорости распространения АтД. Показатель в старшей группе с 2.13 дошел до высокого 6.84 и вырос в 3.21 раза, а темп роста здесь 221%. В младшей же группе с довольно высокого уровня 4.31 вырос в 3.20 раза и дошел до высокого 13.77, а темп роста показал 220% (график 20).

График 21



В Сюнике при расчете первичной заболеваемости складывается типичная для атопического дерматита картина: с преобладанием младшей целевой группы. В этой группе показатель с 5.92 дошел до 9.73, тем самым подростки выросли в 1.64 раза, а темп прироста составил 64%. В старшей группе за 9 лет разница не очень ощутима: с 1.62 показатель поднялся до 2.62 и вырос в 1.62 раза, соответственно, темп роста 62%. В целом же по региону первичная заболеваемость с 2.43 поднялась до 3.92 и выросла в 1.61 раза, где темп роста показал 61% (график 21). Заболеваемость АД здесь растет стабильно, без резких скачков.

График 22



Такая же классическая картина складывается и при рассмотрении распространенности атопического дерматита в Сюнике (график 22). В младшей возрастной группе “0-14 лет” начальный уровень 8,97 самый высокий, но скорость роста распространенности заболевания не так высока. Темп роста составил 61%. На 2016г. показатель дошел до 14.42 и тем самым вырос в 1.61 раза. В старшей возрастной группе – примерно так же вырос - в 1.60 раз (с 2.91-4.64), темп роста же составил 60%. Общая распространенность АД в Сюнике выросла в 1.59 раза и с 4.05 поднялась до 6.42. Темп роста в данной области составил 59%.

В отличие от Сюника, в Шираке складывается нетипичная для атопического дерматита картина. Рост заболеваемости здесь одинаков и в младшей, и в старшей группах (график 23).

График 23



В группе “0-14 лет” показатель вырос в 3.10 раз (с 2.12 до 6.58), в старшей – в 2.55 раза (с 2.83 до 7.21), в целом по области – в 2.63 раза (с 2.69 до 7.07). Темп роста составил, соответственно, 210% для младшей, 155% для старшей групп и в целом для региона 163%. Примечателен тот факт, что среди всех регионов здесь зарегистрирован самый высокий уровень первичной заболеваемости по области и в старшей группе, но не в младшей группе.

График 24

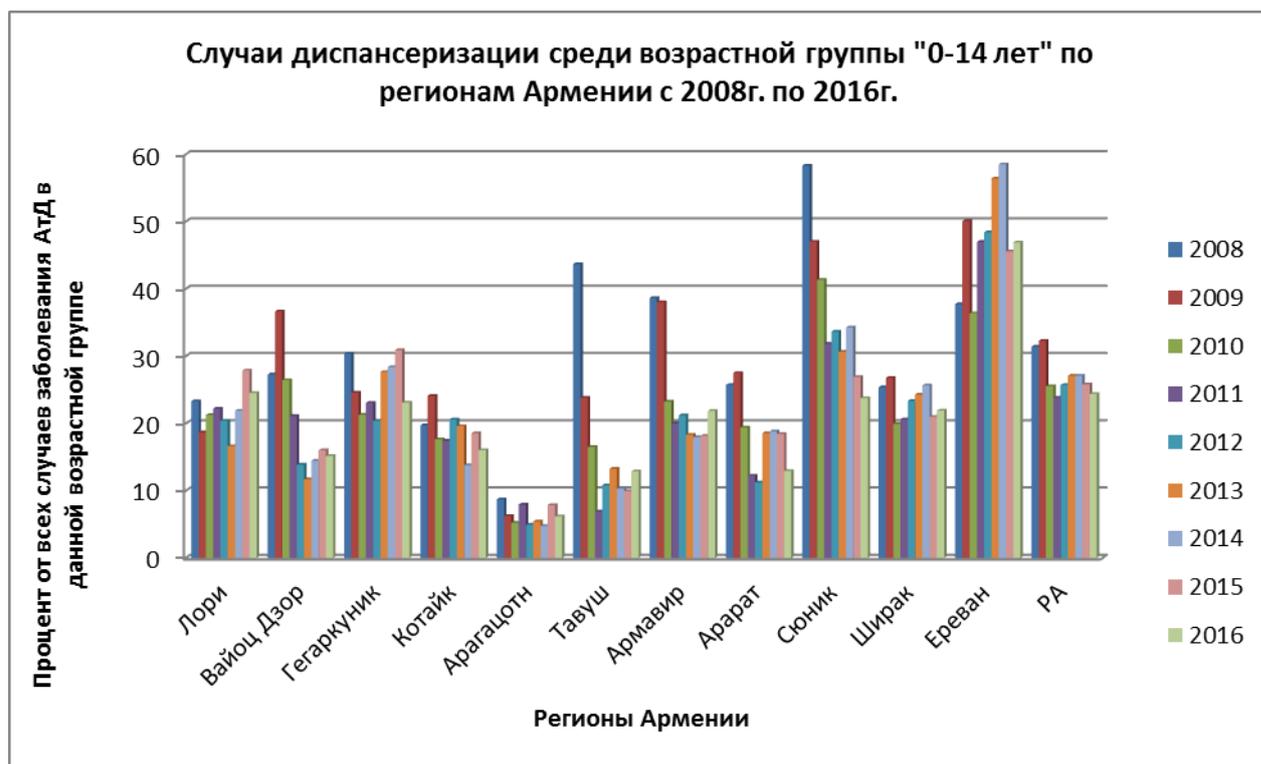


Примерно такая же картина складывается и при рассмотрении распространенности АТД в Шираке. В младшей группе “0-14 лет” за 9 лет показатель вырос в 3.24 раза (с 2.46 до 7.98), в старшей – в 2.51 раза (с 3.26 до 8.19), а в целом по региону – в 2.62 раза (с 3.11 до 8.15). Темп роста для младшей группы составил 224%, для старшей – 151%, а в целом по региону – 162%. По распространенности атопического дерматита в группе “15 лет и выше” среди всех регионов Армении на первом месте стоит Ширак (график 24).

3.2. Диспансеризация больных атопическим дерматитом среди разных возрастных групп по Армении и ее областям

Диспансеризация больных АТД проводится в том случае, если болезнь протекает тяжело или нет полноценного восстановления кожных покровов.

Диаграмма 1

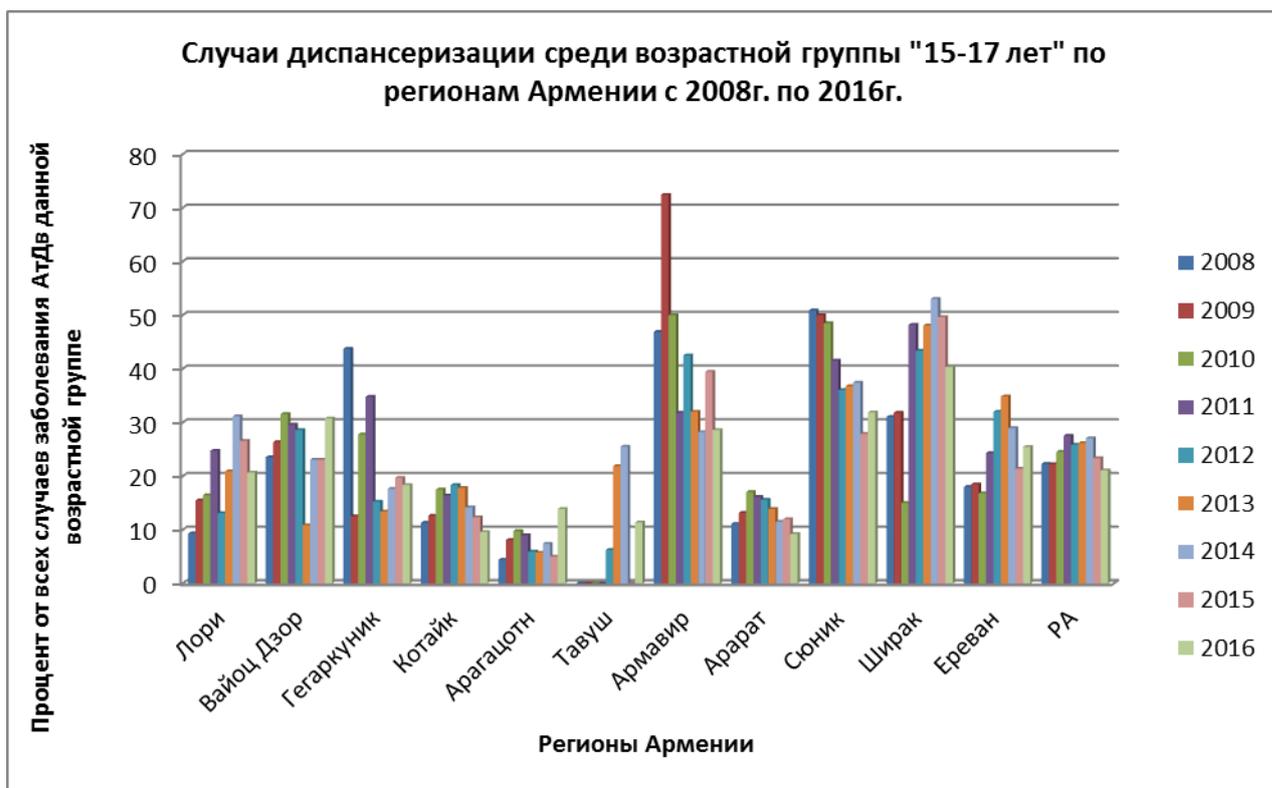


Таким образом, можно представить из всех зарегистрированных случаев, какой процент составляет тяжелое течение атопического дерматита. Так можно рассчитать, в каком регионе Армении встречается больше тяжелых случаев данного заболевания.

В целевой группе “0-14 лет” в Арагацотне был зарегистрирован наименьший процент (максимум 8.72%) пациентов, находящихся на диспансерном

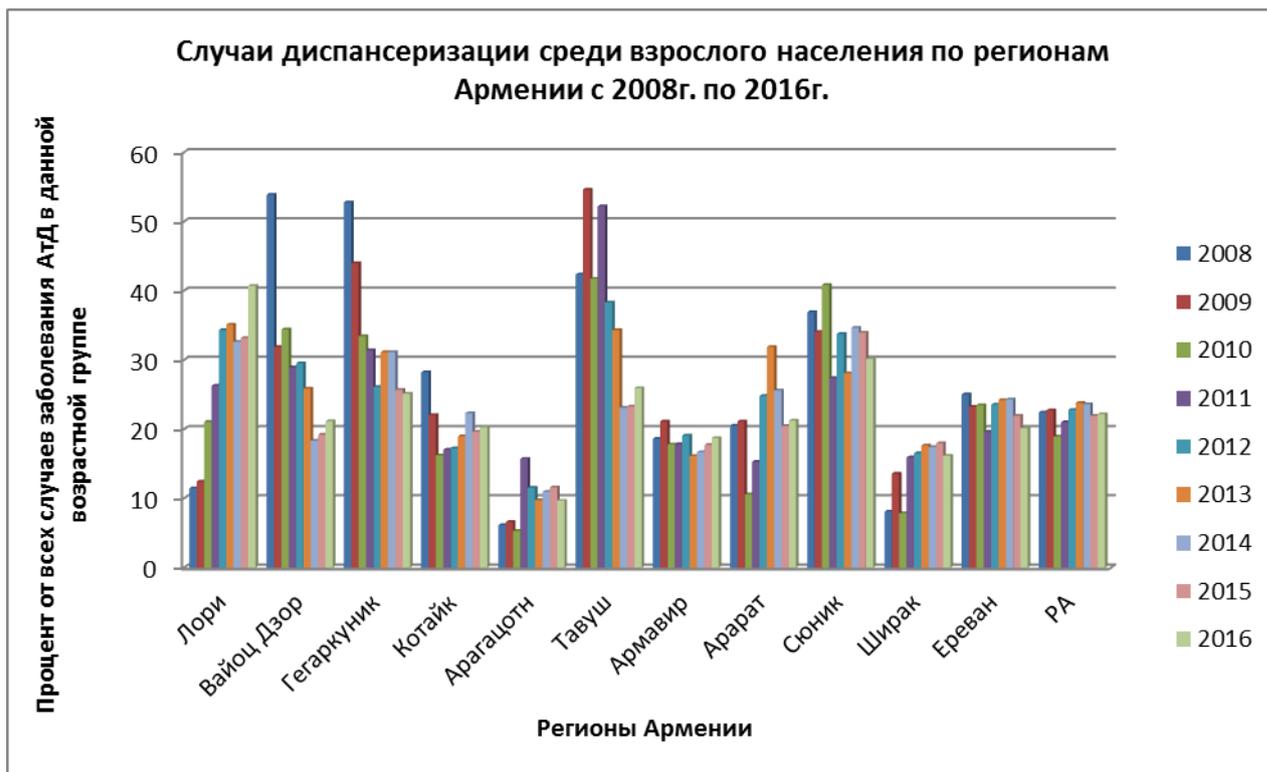
наблюдении, от всех случаев заболевания атопическим дерматитом. Наибольший процент – в г. Ереване (максимум 58.51%) и в Сюнике (максимум 58.3%). Хотя в последнем каждый год этот процент снижается и за 2016 год составляет 23.77% от всех случаев заболевания в данном регионе. По всей республике в младшей группе 24.37% пациентов, больных атопическим дерматитом, находятся на диспансерном наблюдении. Данные подробно представлены в диаграмме 1.

Диаграмма 2



В возрастной группе “15-17 лет” наименьший процент диспансеризированных больных с диагнозом АтД в регионах Тавуш, Арагацотн, Арарат и Котайк, а наибольший – в Шираке (до 53.03%). В 2009 году в Армавире процент диспансеризированных больных составлял 72.42% от всех случаев заболевания в данной возрастной группе. По всей республике аналогичная ситуация, как и для младшей возрастной группы. Приведенные данные подробно представлены в диаграмме 2.

Немного иная картина наблюдается при подсчете данных для взрослого населения.



Наименьший процент диспансеризации от всех случаев заболевания АтД зарегистрирован в Арагацотне, так же, как и для других групп. Но в отличие от них, маленький процент диспансеризованных больных наблюдается в Шираке. Наибольший процент зарегистрирован в регионах Тавуш, Гегаркуник и Сюник. По всей Армении во всех возрастных группах картина для атопического дерматита примерно одинакова. Подробнее показано в диаграмме 3.

3.3. Распределение госпитализированных детей по полу, тяжести проявления атопического дерматита и длительности пребывания в стационаре

Выборка состояла из 337 госпитализированных детей в возрасте до 17 лет с диагнозом АтД. Результаты распределения по половому признаку отличались от литературных данных: большинство составляли мальчики. Но общеизвестно, что количество рожденных мальчиков преобладает над девочками и цифры с возрастом меняются. Следовательно, целесообразно сравнить количественные показатели распределения по полу, учитывая популяции мальчиков/девочек за данный период времени отдельно по регионам и по всей Армении. Показатели рассчитывались на 10000 населения (табл.3).

Таблица 3

Распределение госпитализированных пациентов с диагнозом атопический дерматит по полу с учетом популяций в регионах РА

Регион	Мальчики (n)	Популяция (N)	Доля	Девочки (n)	Популяция (N)	Доля
Ереван	90	75024	12.0	76	67364	11.28
Армавир	12	21805	5.50	6	18365	3.27
Котайк	25	21149	11.82	20	18527	10.80
Гегаркуник	11	19790	5.56	10	15827	6.32
Вайоц Дзор	3	3817	7.86	0	3262	0
Арарат	14	21077	6.64	12	18456	6.50
Лори	12	17875	6.71	4	15695	2.55
Тавуш	8	9811	8.15	7	8961	7.81
Сюник	7	10240	6.84	11	9276	11.86
Арагацотн	7	10987	6.37	0	8991	0
Ширак	1	19099	0.52	1	16498	0.61
Всего	190	230674	8.24	147	201222	7.80

В итоге подтвердилось вышесказанное, что количество мальчиков, госпитализированных с диагнозом атопический дерматит, в Армении чуть больше, чем девочек. Доля мальчиков, с учетом популяции, составила 8.24, доля девочек – 7.80.

Из Еревана, Арарата, Тавуша, Ширака доля госпитализированных мальчиков и девочек отличается незначительно. Для детей из Армавира, Лори, Вайоц Дзора, Арагацотна, Котайка отличия значительны в сторону мальчиков. А для Гегаркуника и Сюника наблюдается обратная картина: госпитализированных девочек из этих регионов значительно больше. Из Вайоц Дзора и Арагацотна за 5-летний промежуток времени не зарегистрировано ни одного случая поступления в конкретный стационар девочек с диагнозом атопический дерматит.

Так как данные касаются только госпитализированных больных, то, следовательно, большинство – это случаи со средним и тяжелым течением заболевания. Следующей задачей являлось установление связи между тяжестью течения заболевания и полом госпитализированных детей. Было выделено 3 выборки: с тяжелым течением болезни (35 мальчиков и 10 девочек), со средней тяжестью АД (145 мальчиков и 131 девочка), с более легким течением АД (15 мальчиков и 6 девочек).

Таблица 4

Распределение госпитализированных пациентов с диагнозом атопический дерматит по полу и степени тяжести заболевания

Пол	Степень тяжести заболевания			Всего
	Легкая	Средняя	Тяжелая	
М Кол-во	15	145	35	195
% среди мальчиков	7.7	74.4	17.9	100.0
% по группам тяжести	71.4	52.5	77.8	57.0
% от общего результата	4.4	42.4	10.2	57.0
Ж Кол-во	6	131	10	147
% среди девочек	4.1	89.1	6.8	100,0
% по группам тяжести	28.6	47.5	22.2	43.0
% от общего результата	1.8	38.3	2.9	43.0
Всего Кол-во	21	276	45	342
% для двух групп	6.1	80.7	13.2	100.0
% по группам тяжести	100.0	100.0	100.0	100.0
% от общего результата	6.1	80.7	13.2	100.0

Для данных выборок вычисленное значение Хи-квадрат Пирсона – 0.003, значение относительного правдоподобия – 0.002, а доверительный интервал – 95%. Таким образом, с достоверностью 95%, можно утверждать следующее: мальчики чаще девочек страдают тяжелой формой атопического дерматита. Показатель степени тяжести АД очень важен, так как он считается фактором

риска для аллергического ринита и бронхиальной астмы: чем тяжелее проявления АтД, тем с большей вероятностью он трансформируется в АР и БА. А по результатам проведенных расчетов следует, что мальчики более подвержены развитию “аллергического марша”, так как чаще болеют тяжелой формой атопического дерматита. Используя метод описательной статистики, была составлена таблица со значениями для каждой из трех выборок. Процент от общего результата в группе с тяжелым течением среди мальчиков приблизительно в 3 раза больше, чем у девочек в той же группе (таблица 4).

Дальнейшей задачей являлось выяснение, влияет ли степень тяжести проявления атопического дерматита на длительность лечения и пребывания в стационаре. Использовались те же 3 выборки, что и выше. Можно вычислить среднее число дней, проведенных в стационаре, для каждой выборки и сравнить. Но так как распределение не для всех групп получилось нормальным, то вычисляем медиану и перцентили.

Таблица 5

Тест нормальности распределения выборок для критерия степень тяжести заболевания

Степень тяжести	По Колмогорову-Смирнову			По Шапиро-Уилку		
	Статистика (Statistic)	Степень свободы (df)	Значимость (Sig.)	Статистика (Statistic)	Степень свободы (df)	Значимость (Sig.)
Легкая	0.144	21	0.200	0.925	21	0.111
Средняя	0.194	276	0.000	0.883	276	0.000
Тяжелая	0.160	45	0.006	0.955	45	0.080

Для группы с тяжелым течением АтД медиана получилась 8 дней, 25-ый перцентиль – 7 дней, 75-ый перцентиль – 11 дней. В группе со средней тяжестью течения заболевания медиана – 7 дней, 25-ый перцентиль – 6 дней, 75-ый перцентиль – 10 дней. Для группы с легким течением параметры следующие: медиана – 6 дней, 25-ый перцентиль – 4 дня, 75-ый перцентиль – 8 дней (рис. 3,4,5 в приложении). Для лучшего анализа данных был проведен

тест нормальности распределения выборок по Колмогорову-Смирнову и Шапиро-Уилку (таблица 5). Значение Хи-квадрат для данного теста – 0.003.

Используя статистические методы анализа были выявлены следующие результаты: показатели выборок средней (8.16) и тяжелой (8.91) форм заболевания имеют очень маленькую разницу показателя длительности пребывания в стационаре (таб. 6). Исходя из полученных результатов, с достоверностью 95%, можно сделать вывод, что степень тяжести проявления atopического дерматита практически не влияет на длительность проводимого лечения. Результат значения теста ANOVA – 0.018.

Таблица 6

Результаты анализа данных по 3 группам тяжести проявления atopического дерматита

Тяжесть	Кол-во (N)	Результат (Mean)	Станд. отклонение (Std. Deviation)	Станд. ошибка (Std. Error)	95% доверительный интервал		Мин.	Макс.
					Нижняя граница	Верхняя граница		
Легкая	21	6.05	2.85	0.62	4.75	7.35	2	12
Средняя	276	8.16	3.93	0.24	7.70	8.63	2	26
Тяжелая	45	8.91	3.46	0.52	7.87	9.95	1	17
Всего	342	8.13	3.85	0.21	7.72	8.54	1	26

3.4. Atopический дерматит и иммунология детского возраста. Семейный аллергологический анамнез. Аллергены и развитие аллергического марша

Формирование и становление иммунной системы – это процесс, который определяется взаимодействием организма с факторами внешней среды – антигенами [79]. В аллергологии существует теория “чистоты”, которая объясняет распространённость аллергических заболеваний в развивающихся странах. Например, делая уборку в доме, используя различные химические средства для уничтожения бактерий, мы не позволяем организму ребенка встречаться с этими микробами - и у него не развивается нормальный

иммунный ответ на их воздействие. Спустя время, когда ребенок всё-таки встречается с микроорганизмами, развивается извращенный, гипериммунный ответ – аллергическая реакция. Кроме того, существует несколько иммунологически критических периодов, во время которых дети более уязвимы. Первым критическим периодом является период новорожденности (до 6 недель), когда организм встречается с огромным количеством антигенов. На этот же период приходится первая волна заболеваемости АТД – 21.61% среди выделенной выборки (347 детей). Вторым критическим периодом наступает в 3-6 месяцев и характеризуется ослаблением пассивного гуморального иммунитета в связи с катаболизмом материнских антител. В данном исследовании максимальное количество случаев заболеваемости приходится на этот период времени – 24.50%. Хотя разница не так велика между этими двумя периодами в конкретной выборке. Третий критический период – 2-й год жизни. В это время значительно расширяются контакты ребенка, получившего навыки свободного передвижения, с внешним миром. Это совпадает с третьей по величине волной заболеваемости АТД среди выявленных случаев – 17.87%. Четвертый (4-6-й год жизни) критический период отмечается вторым перекрестом в содержании форменных элементов крови. Данный период характеризуется повышением частоты аллергических, паразитарных, иммунокомплексных заболеваний. По данным исследования, манифестация АТД в это время зарегистрирована у 4.90% госпитализированных детей. Пятый - подростковый период - не было возможности охватить полностью, так как больных этого возраста было зарегистрировано всего двое, что составило 0.58% от всех случаев. Болезнь клинически проявилась в 7-11- месячном возрасте у 11.24% госпитализированных детей. К 2-ум месяцам проявления атопического дерматита начались у 5.19%, а к 2-3 годам - у 10.66% больных. Подробные данные описаны в таблице 7. Большинство случаев манифестации заболевания среди госпитализированных детей приходится на возраст 3-6 месяцев. А на втором месте – период новорожденности, до 6 недель. Оба

промежутка времени совпадают с первыми двумя иммунологически критическими периодами.

Таблица 7

Сравнение критических периодов иммунологии раннего возраста с датой первого клинического проявления атопического дерматита у госпитализированных пациентов

Начало клинических проявлений АтД	Количество больных	Проценты
1-ый критический период – до 6 недель	75	21.61
2 месяца	18	5.19
2-ой критический период – 3-6 месяцев	85	24.50
7-11 месяцев	39	11.24
3-ий критический период – второй год жизни	62	17.87
2-3 лет	37	10.66
4-ый критический период – 4-6 лет	17	4.90
6-12 лет	12	3.46
5-ый критический период – подростковый период	2	0.58

Семейный аллергологический анамнез

По литературным данным, наследственный фактор играет одну из ключевых ролей в развитии АтД. В данном исследовании за основу была взята основная выделенная выборка – 347 госпитализированных детей с диагнозом АтД. В свою очередь, выборка делилась еще на группы. Как отображение наследственности был выделен критерий положительный семейный аллергологический анамнез, который прослеживался только у 140 детей – это 40% всех госпитализированных за этот период. У одного ребенка отец болел псориазом. Также были выделены отдельно 3 истории болезни, где в анамнезе жизни этих детей их мамы отмечают, что во время беременности у них наблюдалась выраженная аллергическая реакция, которая прошла после родов. Была проанализирована полученная информация с учетом линии наследования и степени родства, где первая степень родства – это родители, которая, в свою

очередь, делилась на материнскую и отцовскую линии. Далее идет группа, где прослеживаются сразу линии обоих родителей, и группа, куда вошли дети с наследственным фактором второй степени родства – наличие аллергического заболевания у дедушек, бабушек, дядей, тетей, дальних родственников. Отдельную группу составляли дети, у которых была особо отягощенная наследственность, где предрасположенность к аллергической реакции передавалась и по первой, и по второй степеням родства одновременно. Из полученных данных следовало, что преобладает наследование по материнской линии, которое вдвое больше, чем по отцовской. На втором месте отягощенная наследственность. Суммируя данные по группам первостепенного родства (мать, отец, оба родителя), следует, что в наследовании предрасположенности к аллергии и в частности атопии большую роль играет именно родительский фактор. Подробные данные в таблице 8.

Таблица 8

Семейный аллергологический анамнез у госпитализированных пациентов с диагнозом атопический дерматит

Линия наследования	n	%
Мать	45	12.97
Отец	23	6.63
Оба родителя	12	3.46
Родство второй степени	20	5.76
Особо отягощенная наследственность	37	10.66
Псориаз	1	0.29
Аллергическая реакция у мам во время беременности	3	0.87
Нет семейного анамнеза	206	59.37
Всего	347	100

Аллергены и развитие аллергического марша

Если АД развивается в младенческом возрасте, то одним из факторов риска считаются пищевые аллергены. Позже они уступают свое место ингаляционным аллергенам. Для анализа данных была выделена выборка, в которую входили 160 детей. Анализ проведенных аллергологических проб на

выявление специфического IgE в крови показал интересные результаты. Пробы брались на пищевые, ингаляционные и эпидермальные аллергены. Учитывались данные анамнеза и жалобы больного, чтобы выбрать определенную панель аллергенов. Только у 37 пациентов была выявлена аллергия на один или несколько аллергенов – это 23%. Как говорилось ранее, для детей младшего возраста с диагнозом атопический дерматит важна больше пищевая панель аллергенов, так как именно они способствуют раннему проявлению заболевания, а период развития заболевания совпадает в основном с началом прикорма. В общей сложности было взято 269 проб. Из них доля пищевых аллергенов составляла 176 проб, ингаляционных – 77, эпидермальных – 16. Из 176 проб на пищевую панель аллергенов положительных результатов было 57 (32.4%). Из 77 проб на ингаляционные аллергены положительных было 19 (около 25%). Для эпидермальных аллергенов проб с положительным результатом было 2. Чаще всего у пациента специфические антитела выявлялись против нескольких аллергенов. Всего общее количество отрицательных результатов составило 191 (69%), а положительных – 78 (31%).

Главное не только выявить аллерген, но и выяснить, насколько выражена аллергия к данному веществу. Сила или выраженность аллергии в данном случае измерялась классами: от 1 до 4. Соответственно: 1 класс – это слабо выраженная сенсibilизация к данному веществу, а 4 класс – это сильно выраженная аллергия. Это дает возможность скорректировать питание – ограничить потребление продукта или совсем убрать из рациона, провести элиминационные мероприятия. В таблице 9 представлены все выявленные аллергены с разделением на классы. В тот период в Армении пока не было метода количественного измерения Иммунокап, который появился сейчас и является золотым стандартом аллергологического исследования. Недостаток данного (классового) метода – ограниченное количество проверяемых аллергенов, неколичественное измерение и определенный набор этих аллергенов, предлагаемый разработчиком. В аллергопанелях присутствуют

только очень распространенные аллергены. И если мы получаем отрицательный результат по данным веществам, это не значит, что у ребенка нет аллергии на другое вещество.

Таблица 9

Количественное распределение выявленных пищевых, ингаляционных и эпидермальных аллергенов по классам

Аллергены	1 класс	2 класса	3 класса	4 класса
Молоко	9	7	1	1
Лактоальбумин	1	-	-	-
Лактоглобулин	2	-	1	-
Казеин	1	2	-	-
Белок яйца	6	5	3	-
Пшеничная мука	4	3	3	1
Помидор	-	3	-	-
Арахис	1	-	-	1
Ржаная мука	-	1	-	-
Свинина	1	-	-	-
Лесной желудь	-	1	-	1
Тростник/Лоза	-	2	3	-
Пыльца березы	-	4	1	-
Полынь	-	-	-	1
Плесневые грибы	-	1	-	1
Клещ домашней пыли/Derm.Pt.	2	1	-	-
Клещ домашней пыли/Derm. farinae	-	-	1	-
Кошка	1	-	-	-
Собака	1	-	-	-

Как видно из таблицы 9, обнаруживаемая аллергия в основном бывает 1-2 классов. Самыми распространенными аллергенами являются молоко, белок яйца, пшеничная мука, тростник/лоза и пыльца березы.

Нас интересовал вопрос развития аллергического марша от атопического дерматита до аллергического ринита и бронхиальной астмы. Для этого были изучены все жалобы на момент поступления в стационар и особое внимание уделяли жалобам на затрудненное дыхание, ринорею без ОРЗ, наличие в анамнезе обструктивного компонента, подтвержденного рентгенологическим исследованием. Данные симптомы свидетельствуют о развитии аллергического марша в сторону аллергического ринита или бронхиальной астмы. Из 347 выделенных детей у 25 (7.2%) на момент поступления в стационар были вышеупомянутые симптомы, из них у 8 госпитализированных детей заболевание прогрессировало в сторону аллергического ринита, а у 17 – бронхиальной астмы.

3.5. Сезонность и климатогеографический фактор

Можно составить представление о некоторых климатических факторах, учитывая количество госпитализированных больных с диагнозом атопический дерматит по месяцам. Проанализировав данные, была составлена диаграмма отдельно по годам и вместе для наглядного представления. По суммированным данным, пики обращений в стационар наблюдались с января по март месяц. Исключениями стали первые месяцы 2008г. и 2010г. В 2010 году наблюдалась теплая, бесснежная зима, что, видимо, и стало причиной позднего начала рецидива АтД. Следующий выраженный пик приходился на июнь месяц. Самая малая посещаемость наблюдалась в сентябре. Кривые диаграмм в основном очень схожи, и при характерных условиях местного климата регистрация случаев госпитализации каждый год такая же. В графике 25 представлены диаграммы за весь 5-летний период вместе, а в приложениях рисунки 6, 7, 8, 9, 10 - по отдельности. Для получения достоверных результатов была выделена выборка, где критериями включения были постоянное место жительства - город Ереван, этническая группа – армяне. Величина выборки – 166 детей.

График 25. Графическое изображение случаев госпитализации по поводу атопического дерматита за 5 лет по месяцам

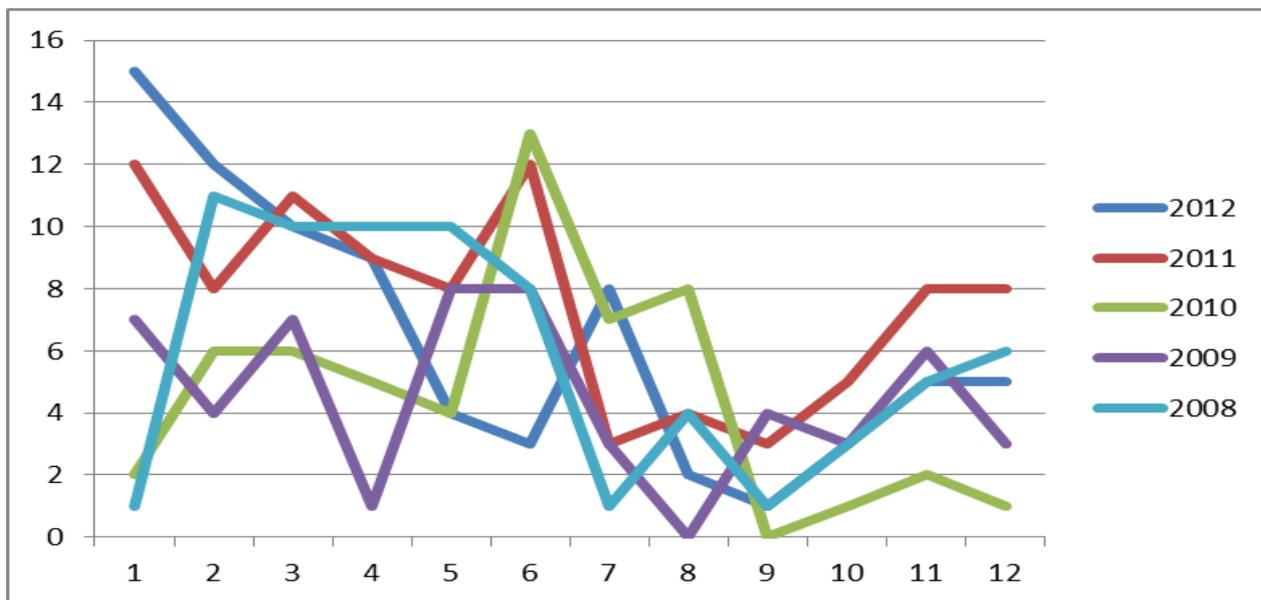


Таблица 10

Распределение госпитализированных пациентов с диагнозом атопический дерматит, проживающих в Ереване, по месяцам

Месяц	n	%	Действительный %	Суммарный %
1	13	7.8	7.8	7.8
2	19	11.4	11.4	19.3
3	27	16.3	16.3	35.5
4	21	12.7	12.7	48.2
5	13	7.8	7.8	56.0
6	18	10.8	10.8	66.9
7	10	6.0	6.0	72.9
8	8	4.8	4.8	77.7
9	4	2.4	2.4	80.1
10	9	5.4	5.4	85.5
11	13	7.8	7.8	93.4
12	11	6.6	6.6	100.0
Всего	166	100.0	100.0	-

Для начала, используя метод описательной статистики, было рассчитано процентное соотношение по месяцам всех обращений в стационар из города Еревана (таблица 10). Самое большое количество случаев обращения в стационар зарегистрировано в марте, далее в апреле, феврале, июне. Также была проведена статистическая обработка данных с учетом пола госпитализированных детей (90 мальчиков и 76 девочек) для выявления возможного отличия в результатах. Получили следующие данные (таб.11,12).

Таблица 11

Распределение случаев госпитализации мальчиков с диагнозом атопический дерматит, проживающих в г. Ереване, по месяцам

Месяц	n	%	Действительный %	Суммарный %
1	7	7.8	7.8	7.8
2	11	12.2	12.2	20.0
3	12	13.3	13.3	33.3
4	11	12.2	12.2	45.6
5	7	7.8	7.8	53.3
6	11	12.2	12.2	65.6
7	5	5.6	5.6	71.1
8	5	5.6	5.6	76.7
9	4	4.4	4.4	81.1
10	5	5.6	5.6	86.7
11	7	7.8	7.8	94.4
12	5	5.6	5.6	100.0
Всего	90	100.0	100.0	-

Наибольшее число госпитализаций для мальчиков было зарегистрировано в марте месяце, а в феврале, апреле и июне зарегистрировано равное количество случаев. Одинаковое, но чуть меньшее количество обращений было в январе, мае, ноябре. Далее в июле, августе, октябре, декабре равное количество

госпитализированных мальчиков с диагнозом атопический дерматит. Наименьшее количество случаев было в сентябре месяце.

Схожая картина, с маленькой разницей, наблюдается среди девочек. На первом месте также март месяц. Далее по убывающей – апрель, февраль, июнь. В январе, мае, ноябре и декабре зарегистрировано равное количество обращений в стационар. Далее следуют июль, октябрь, август. В сентябре месяце нет ни одного случая госпитализации девочек.

Таблица 12

Распределение случаев госпитализации девочек с диагнозом атопический дерматит, проживающих в г. Ереване, по месяцам

Месяц	n	%	Действительный %	Суммарный %
1	6	7.9	7.9	7.9
2	8	10.5	10.5	18.4
3	15	19.7	19.7	38.2
4	10	13.2	13.2	51.3
5	6	7.9	7.9	59.2
6	7	9.2	9.2	68.4
7	5	6.6	6.6	75.0
8	3	3.9	3.9	78.9
10	4	5.3	5.3	84.2
11	6	7.9	7.9	92.1
12	6	7.9	7.9	100.0
Всего	76	100.0	100.0	-

За пять лет в сентябре месяце была госпитализирована лишь одна девочка из Араратского региона.

В литературе отмечается климатогеографический фактор как один из предрасполагающих для развития АтД и влияющих на его течение. Для выявления предполагаемого воздействия климатического фактора на индукцию АтД было подсчитано количество случаев обращения в данный конкретный

стационар из разных регионов Армении. Известно, что в Армении на территории одного региона можно встретить несколько климатических зон. Как уже говорилось выше, больше всех случаев госпитализации по поводу АД среди детей, проживающих в г. Ереване, – 166 пациентов. Далее следуют регионы Котайк (45 пациентов) и Арарат (26 пациентов). Из Гегаркуника был госпитализирован 21 ребенок. Меньше всего случаев было из Ширака – всего 2-е (таблица 13). Было также 9 детей из Нагорного Карабаха и 1 ребенок из Грузии.

Рассчитывая количественный показатель, надо иметь в виду, что популяция в разных регионах сильно отличается, и 1 случай из Еревана будет отличаться от того же одного случая, например, из Тавуша. Учитывая все вышесказанное, был проведен анализ данных для разных регионов Армении с учетом пола госпитализированных детей.

Таблица 13

Случаи госпитализации детей с диагнозом атопический дерматит, проживающих в разных регионах Армении

Регион	n
Ереван	166
Котайк	45
Арарат	26
Гегаркуник	21
Армавир	18
Сюник	18
Лори	16
Тавуш	15
Арагацотн	7
Вайоц Дзор	3
Ширак	2

Как видно из таблицы 14, больше всех случаев (45.9%) госпитализации среди мальчиков было из Еревана, на втором месте Котайк (12.8%). Затем Арарат (7.1%) и равные показатели из регионов Армавир и Лори (по 6.1%). Из Гегаркуника поступило 5.6% всех госпитализированных мальчиков, из Тавуша – 4.1%, из Сюника и Арагацотна равные 3.6%. Меньше всего случаев было из Ширака – всего 0.5% и Вайоц Дзора – 1.5%.

Таблица 14

Случаи госпитализации мальчиков, больных атопическим дерматитом по регионам Армении

Регион	n	%	Действительный %	Суммарный %
Ереван	90	45.7	45.9	45.9
Армавир	12	6.1	6.1	52.0
Котайк	25	12.7	12.8	64.8
Гегаркуник	11	5.6	5.6	70.4
Вайоц Дзор	3	1.5	1.5	71.9
Арарат	14	7.1	7.1	79.1
Лори	12	6.1	6.1	85.2
Тавуш	8	4.1	4.1	89.3
Сюник	7	3.6	3.6	92.9
Арагацотн	7	3.6	3.6	96.4
Нагорный Карабах	6	3.0	3.1	99.5
Ширак	1	0.5	0.5	100.0
Всего	196	99.5	100.0	-

Для девочек картина практически та же, с некоторой разницей. Больше всех случаев госпитализации по поводу АтД было из Еревана (50.7%), далее Котайк (13.3%), Араратский регион (8%), Сюник (7.3%). В отличие от мальчиков, дальше идут случаи из Гегаркуника – 6.7%, почти равное количество из регионов Тавуш (4.7%) и Армавир (4%). Меньше всего случаев было

зарегистрировано в Шираке– 0.7% и Лори – 2.7%. Не было зарегистрировано ни одного случая обращения в стационар по поводу АТД из Вайоц Дзора и Арагацотна (таб. 15).

Таблица 15

Случаи госпитализации девочек, больных атопическим дерматитом по регионам Армении

Регион	n	%	Действительный %	Суммарный %
Ереван	76	50.7	50.7	50.7
Армавир	6	4.0	4.0	54.7
Котайк	20	13.3	13.3	68.0
Гегаркуник	10	6.7	6.7	74.7
Арарат	12	8.0	8.0	82.7
Лори	4	2.7	2.7	85.3
Тавуш	7	4.7	4.7	90.0
Сюник	11	7.3	7.3	97.3
Нагорный Карабах	3	2.0	2.0	99.3
Ширак	1	0.7	0.7	100.0
Всего	150	100.0	100.0	-

Из вышесказанного следует, что больше всего случаев госпитализации было из регионов, где преобладает умеренный горный (Котайк, Гегаркуник), горный (Сюник), резко континентальный и сухой континентальный (Ереван, Армавирская и Араратская области), сухой субтропический (Сюник) климат. А Лори выделяется влажным климатом.

В Армении самый холодный месяц январь, самые жаркие – июль, август. 20-25% осадков за год выпадает в виде снега. Большая часть осадков наблюдается весной и в начале лета. Июль и август в Армении очень сухие и жаркие.

Для выявления влияния температуры и влажности на индукцию АД был проведен статистический анализ. Имелись данные температурного режима и влажности за все 5 лет. Расчеты производились для выборки г. Еревана, бралась средняя температура каждого месяца за весь 5-летний период, из этого вычислялся средний показатель, который и использовался. Для расчетов приняли, что каждый сезон длится 3 месяца. Исходя из полученных результатов статистической обработки, можно утверждать, что при atopическом дерматите наблюдается определенная связь с сезонностью, температурным режимом и влажностью воздуха. Больше всего обращений в стационар, как отмечалось ранее, наблюдалось с февраля по апрель (самое большее в марте) и в июне месяце. Для Армении, особенно г. Еревана, это переходные месяцы, так как у нас преобладает сухой континентальный климат.

Таблица 16

Зависимость обращаемости в стационар детей, больных atopическим дерматитом от температурного режима

Значения	Переменная 1 (m=1.65)	Переменная 2 (m=0.87)
Среднестат. значение (Mean)	10.13	20.75
Дисперсия (Variance)	102.00	23.01
Наблюдения	90	30
Гипотетическая разность средних	0	-
Число степеней свободы(df)	104	-
t - статистика	-7.71	-
P(T<=t) one-tail-односторонние	4.02E-12	-
Критическое значение t-критерия (one-tail)	1.66	-
P(T<=t) two-tail-двусторонние	8.05E-12	-
Критическое значение t-критерия (two-tail)	1.98	-

Зависимость обращаемости в стационар детей, больных атопическим дерматитом от влажности воздуха

Значения	Переменная 1 (m=0.095; sd=0.894)	Переменная 2 (m=0.143; sd=0.820)
Среднестат. значение (Mean)	1.10	0.74
Дисперсия (Variance)	0.80	0.71
Наблюдения	90	30
Гипотетическая разность средних	0	-
Число степеней свободы(df)	54	-
t - статистика	2.33	-
P(T<=t) one-tail-односторонний	0.01	-
Критическое значение t-критерия (one-tail)	1.74	-
P(T<=t) two-tail-двусторонний	0.03	-
Критическое значение t-критерия (two-tail)	2.01	-

Где sd – стандартное отклонение.

По заверению некоторых авторов, сухая погода, сухой климат в первые месяцы жизни ребенка могут привести к ранней манифестации атопического дерматита. Они обнаружили, что дети, родившиеся в определенные месяцы, подвержены аллергии больше остальных [122, 123]. Используя методы описательной статистики и логистической регрессии, были проведены расчеты и для данного исследования. Средний возраст исследуемой когорты составлял 2.5 года, причем 57% детей были мужского пола. 63.2% имели заболевание до 1 года, тогда как 19% имели начало после 1 года, но до 2 лет и 17.8% через 2 года. 86.8% детей имели умеренную или среднюю степень тяжести заболевания, а у 13.2% было тяжелое проявление заболевания. Анализ, который исследовал связь между месяцем рождения и тяжестью течения АД с мая в качестве эталонного месяца, показал, что рождение в марте было связано с

более высоким риском развития тяжелого проявления АтД по сравнению с маем (OR = 12.75, 95% CI = 1.26, 128.74, p-значение = 0.03). Пол был значительно связан с серьезностью АтД, причем женщины имели более низкий риск развития тяжелой АтД по сравнению с мужчинами (отношение шансов - OR = 0.31, 95% CI = 0.15, 0.68, p-значение = 0.003). Анализ, скорректированный с учетом пола и возраста на начальном этапе, который исследовал связь между периодом рождения и тяжестью течения АтД с весной в качестве эталонного сезона, показал, что рождение зимой связано с более низким риском развития тяжелой степени АтД по сравнению с весной (OR = 0.2, 95% CI = 0.06, 0.64, p-значение = 0.007).

Таблица 18

Месяц рождения и АтД

Месяц рождения	Отношение шансов (доверительный интервал 95%)	p-значение
Январь	0.9 (0.05, 15.41)	0.94
Февраль	2.07 (0.17, 25.19)	0.57
Март	12.75 (1.26, 128.74)	0.03
Апрель	9.13 (1, 83.38)	0.05
Май	Референсный месяц	
Июнь	9.3 (0.99, 87.71)	0.05
Июль	4.19 (0.45, 39.21)	0.21
Август	1.51 (0.13, 18)	0.74
Сентябрь	4.72 (0.53, 42.05)	0.16
Октябрь	1.6 (0.13, 19.56)	0.71
Ноябрь	7.73 (0.83, 72.19)	0.07
Декабрь	0.79 (0.05, 13.6)	0.87

Когда контрольный сезон был изменен на лето, результаты были схожими, а рожденные зимой имели более низкий риск развития тяжелой степени АтД по сравнению с летом (OR = 0.29, 95% ДИ = 0.09, 0.93, p-значение = 0.04).

Родившиеся в марте могут быть связаны с клиническим проявлением тяжелого АтД. Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы понять механические отношения между месяцем рождения и тяжелым течением АтД в Армении. Изучение данного фактора еще больше доказывает влияние температурного режима и влажности воздуха на развитие атопического дерматита у детей и без наследственной предрасположенности.

3.6. Количественные изменения элементов крови, жалобы со стороны других систем-органов и возможные предрасполагающие факторы. Гельминтозы и атопический дерматит

Лабораторные анализы не очень информативны при АтД. Но наблюдения показали некоторые сдвиги относительно нормы отдельных элементов крови. Была выделена выборка по данным 341 ребенка, где параметром включения был сдвиг уровня сегментоядерных нейтрофилов. Исследование показало, что у 276 из 341 ребенка (80.9%) уровень сегментоядерных нейтрофилов понижен. У 59 детей (17%) этот показатель соответствует возрастной норме и у 6-и (2%) выше нормы. При статистической обработке данных достоверной связи низкого уровня сегментоядерных нейтрофилов и других элементов крови с тяжестью проявления заболевания не было обнаружено (таблица 1, приложения).

Чтобы выявить возможную корреляцию атопического дерматита с другими нозологиями, учитывались все жалобы на другие системы-органы и проведенные лабораторные и инструментальные тесты. Были выявлены нарушения со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочеполовой систем. Проблемы с дыхательной системой были зарегистрированы у 161 больного – это 46.4%. Причем в основном манифестация или рецидив болезни наблюдался на фоне перенесенной острой вирусной инфекции. Проблемы с сердечно-сосудистой системой были выявлены у 52 детей – это 15% всех госпитализированных детей с диагнозом атопический дерматит. Проблемы были связаны с нарушением ритма и блокадой синусового узла, что тоже может являться следствием перенесенной

острой респираторной вирусной инфекции. У 92 больных – это 26.5% - были выявлены проблемы пищеварительной системы. Жалобы в основном были связаны с гепатобилиарной системой и толстым кишечником, редко – с желудком. Это только те дети, у которых были явные жалобы и которые были подвержены лабораторно-инструментальным тестам. Помимо этого, были проанализированы данные бактериологического анализа кала у 179 пациентов для выявления дисбиоза кишечника. Следовательно, гораздо большее количество детей, больных атопическим дерматитом, имело проблемы с пищеварительной системой. Проблемы с мочеполовой системой имели 20 больных – 5.8% (анализ мочи у большинства показал бактериурию).

Исследуя данные, мы обращали внимание на все возможные факторы, которые могли способствовать развитию атопического дерматита. Так, в анамнезе 55 детей (около 16%) имелись данные о ранее перенесенных инфекционных заболеваниях и в большинстве случаев это были острые кишечные инфекции.

Рис. 1. Имеющиеся данные в анамнезе госпитализированных детей с АтД



У 96 мам госпитализированных детей – это примерно 28% - были проблемы во время беременности. Чаще это были беременности после выкидышей или аборт, которые проходили с выраженным токсикозом. При таких обстоятельствах нельзя исключать возможность внутриутробного инфицирования бактериальной флорой или при прохождении родовых путей.

Это может привести к сенсibilизации детского организма к антигенам бактерий. 46 детей – это 13% - родились путем кесарева сечения. В последнее время ученые стали выделять этот фактор как возможно способствующий сенсibilизации организма детей, рожденных таким путем (ЕААСI 2015).

Гельминтозы и атопический дерматит

В литературе встречаются противоречивые данные о связи АтД с гельминтной инвазией. Некоторое количество исследований показало явную зависимость, а другие получили отрицательные результаты. Была выделена выборка, для изучения данного вопроса у госпитализированных детей. Критерием включения было проведенное копрологическое исследование. Анализ кала с помощью микроскопических исследований, целью которых является обнаружение гельминтов или их фрагментов, яиц и личинок, на сегодняшний день является самым доступным для проверки большого количества больных на гельминтную инвазию, хотя имеет свои недостатки [13]. Для выявления возможной связи между гельминтозами и АтД была рассмотрена выборка из 265 детей. Анализ не выявил наличие гельминтной инвазии ни у одного из больных. Не было их и в анамнезе жизни.

ГЛАВА IV. РОЛЬ ДИСБИОЗА КИШЕЧНОЙ ФЛОРЫ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И ТЕЧЕНИИ АтД

По данным литературы, роль дисбактериоза при АтД довольно значима. Долгое время европейская и американская медицина не признавали такого понятия – дисбактериоз кишечника. Но в последние годы все начало постепенно меняться. Все больше зарубежных авторов пишет о дисбалансе кишечной флоры и о влиянии этого фактора на индукцию и течение АтД. В официальном документе Всемирной Организации Аллергии значится, что дисбаланс внешней флоры вызывает дисбаланс - дисбиоз флоры организма, в частности, кишечника. Дисбиоз кишечника приводит к нарушению его нормальной функции, к росту патогенной микрофлоры, повышенное количество условно патогенной флоры может вызвать симптоматику нарушений ЖКТ.

Цель данного исследования – выявить нарушения кишечной флоры при АтД, прояснить ее роль при данном заболевании и выявить основные виды встречаемой патогенной флоры. В этом исследовании были проанализированы результаты анализов выборки, состоящей из 179 госпитализированных детей. Бактериологический анализ кала выявил сниженное количество или отсутствие лактобактерий у 95 детей (53%), содержание выше нормы не было выявлено. Количество ниже нормы или отсутствие бифидобактерий было выявлено у 129 госпитализированных детей с АтД (72%). Не было случаев с повышенным их содержанием. У одних содержание лакто- и бифидобактерий было одинаково низким, у других - низкое содержание лактобактерий и нормальное количество бифидобактерий, у третьих, наоборот, низкое содержание бифидобактерий и нормальное количество лактобактерий. Содержание *E.coli* выше нормы было выявлено у 48 пациентов, а довольно сниженные показатели были у 60 детей. Повышенное количество *E.coli* со слабой ферментативной активностью было выявлено у 12 детей, а *E.coli* с гемолитической активностью – у 35. По данным литературы, вторичное инфицирование *S.aureus* часто встречается при АтД. Из

проведенных 179 бактериологических анализов кала *S.aureus* количеством выше нормы был обнаружен у 46 (26%) детей, больных АтД. У 10 детей были обнаружены клостридии, у 14 - протеи. Кандидоз был обнаружен у 21 ребенка – это 12%. По данным литературы, кандидоз встречается часто при АтД. Наличие лактозонегативных энтеробактерий было обнаружено у 21 ребенка. У 2 пациентов была обнаружена синегнойная палочка (таблица 19).

Таблица 19

Дисбиоз кишечной флоры у пациентов, госпитализированных с диагнозом атопический дерматит в период с 2008 по 2012 гг.

Название	Выше нормы		Ниже нормы	
	п	%	п	%
Лактобактерии	–	–	95	53.1
Бифидобактерии	–	–	129	72.1
E.coli	48	26.8	60	33.5
E.coli со слабой ферментативной активностью	12	6.7	–	–
E.coli с гемолитической активностью	35	19.6	–	–
Staphylococcus aureus	46	25.7	–	–
Клостридии	10	5.6	–	–
Candida	21	11.7	–	–
Proteus	14	7.8	–	–
Лактозанегативные энтеробактерии	22	12.3	–	–
Pseudomonas aeruginosa/ Синегнойная палочка	2	1.1	–	–
Всего	179 пациентов			

Таким образом, были обнаружены значительные нарушения нормофлоры и также были выявлены патогенные микроорганизмы.

С целью исследования иммунного статуса больных АтД, с лабораторно доказанным дисбиозом, при поступлении в стационар проводились анализы иммуноглобулинов 4 классов - IgE, IgA, IgM, IgG. Выборка состояла из 26 детей – 19 мальчиков и 7 девочек, в возрасте до 7 лет. Была замечена особая

связь между IgE и IgA и выделены четыре ее вида. Соответствие возрастной норме было у одного больного. Остальные 25 результатов можно разделить на 4 группы.

1. IgA выше возрастной нормы и IgE выше нормы – 2 детей (7.69%);
2. IgA выше возрастной нормы, а IgE ниже нормы – 1 ребенок (3.85%);
3. IgA ниже возрастной нормы, а IgE выше нормы – 7 детей (26.92%);
4. IgA ниже возрастной нормы и IgE ниже нормы – 15 детей (57.69%).

Как видно из представленных данных, больше случаев с низким показателем IgA (84.61%). По данным литературы, в основном говорится о высоком уровне IgE. В нашем же случае у 16 детей (61.54%) показатель общего IgE низкий. Если вместе с этим проанализировать клиническое состояние больного и его лабораторные данные, то выясняются дополнительные факты. Высокий уровень IgE встречается с картиной выраженного дисбиоза, когда показатели нормофлоры очень низкие. А низкий уровень общего IgE отмечается у тех детей, у которых обнаружена вторичная инфекция. При статистической обработке достоверных результатов не было получено, так как выборки были малы. Используя методы описательной статистики, был проведен сравнительный анализ данных уровней иммуноглобулинов G, E, M, A со степенью тяжести клинических проявлений атопического дерматита. Целью являлось выяснить, влияют ли высокие или низкие уровни иммуноглобулинов на тяжесть течения АД. В приложении можно ознакомиться подробнее с результатами, посмотрев таблицы 2, 3, 4, 5.

ГЛАВА V. Влияние типа питания на индукцию atopического дерматита у детей

В последнее время начали поступать противоречивые данные о том, стоит ли прибегать к грудному вскармливанию при риске наследования атопии. И тем не менее ВОЗ дает четкие рекомендации по поводу грудного вскармливания: до 6-месячного возраста ребенок должен находиться исключительно на грудном вскармливании, а после 6 месяцев начинать вводить прикорм в виде жидкостей и пюре. Твердую пищу надо вводить гораздо позже. Грудное вскармливание считается лучшей профилактикой аллергических заболеваний. Большую роль играет правильное приучение ребенка к взрослой пище. Важно понять, что передает мать через грудное молоко и не вредит ли оно детям, мамы которых страдают каким-либо аллергическим заболеванием. Или, возможно, нужно особое питание во время беременности и после рождения ребенка.

Статистическая обработка данных была проведена методом логистической регрессии. Для этого была взята выборка, состоящая из 268 детей, возрастом до 5 лет на момент поступления в стационар. Они были разделены на 5 групп, в зависимости от типа и длительности кормления:

1. Дети, не получавшие грудное молоко никогда, т.е. находившиеся на искусственном питании (6 детей).
2. Дети, находившиеся на грудном вскармливании только первые 1-2 месяца жизни (59 детей).
3. Дети, получавшие грудное молоко первые 4 месяца жизни (52 детей).
4. Дети, находившиеся на грудном вскармливании 6 месяцев (96 детей).
5. Дети, получавшие грудное молоко больше 6 месяцев (в среднем 9 месяцев) (55 детей).

Вторым показателем был семейный аллергологический анамнез – его наличие (у 111 детей) или отсутствие (у 156 детей) во взятой выборке. Задача была установить, провоцирует ли наличие семейного аллергологического

анамнеза раннюю манифестацию или нет вкуче с показателем питания. Все эти показатели сравнивались по началу манифестации. Был выбран срок 6 месяцев: результаты рассматривались и сравнивались по двум критериям – начало клинических проявлений атопического дерматита до 6-месячного возраста и после. Задача заключалась в том, чтобы выяснить роль грудного вскармливания как превентивного метода при атопическом дерматите.

Используя программу, была проведена кодировка параметров. В ходе расчетов влияние положительного семейного аллергологического анамнеза на раннее проявление заболевания не было установлено.

Таблица 20

Переменные в статистическом уравнении для критерия питания

Шаг 0 (Step 0)	Коэффициент регрессии B	Стандартная ошибка (S.E.)	Статистика Вальда (Wald)	Степень свободы (df)	Значимость (Sig.)	Отношение вероятности (Exp (B))
Константа (Constant)	-0.294	0.124	5.656	1	0.017	0.745

Таблица 21

Переменные не в уравнении для критерия питания

Шаг 0 (Step 0)	Оценка (Score)	Степень свободы (df)	Значимость (Sig.)
Грудное вскармливание	20.588	4	0.000
Группа 2	0.220	1	0.639
Группа 3	0.003	1	0.955
Группа 4	0.490	1	0.484
Группа 5	13.009	1	0.000
Отрицательный семейный аллергологический анамнез	0.023	1	0.879
Суммарный показатель (Overall Statistics)	20.729	5	0.001

Доверительный интервал 95%, критерии: PIN (0.05), POUT (0.10), ITERATE (20), CUT (0.5). Это значит, нас интересуют результаты не выше значения 0.05.

Омнибус тест (универсальный критерий коэффициентов модели)

Шаг 1 (Step 1)	Хи-квадрат (Chi-square)	Степень свободы (df)	Значимость (Sig.)
Шаг (Step)	21.023	5	0.001
Блок (Block)	21.023	5	0.001
Модель (Model)	21.023	5	0.001

Первое, что можно сказать (смотря таб.20, 21, 22) – наличие положительного семейного аллергологического анамнеза не влияет на манифестацию заболевания в данном случае. В целом критерий грудного вскармливания показал зависимость со сроком манифестации атопического дерматита.

Таблица 22

Переменные в уравнении, шаг 1 для критерия грудное вскармливание

Шаг1 (Step1)	Коэффициент регрессии B	Стандартная ошибка (S.E.)	Статистика Вальда (Wald)	Степень свободы (df)	Значимость (Sig.)	Отношение вероятности (Exp (B))	95% доверительный интервал	
							Нижняя граница	Верхняя граница
Грудн.вскармливание	-	-	19.593	4	0.001	-	-	-
Группа 2	-1.349	0.913	2.185	1	0.139	0.259	0.043	1.552
Группа 3	-0.971	0.393	6.122	1	0.013	0.379	0.175	0.817
Группа 4	-0.756	0.399	3.590	1	0.058	0.470	0.215	1.026
Группа 5	-1.584	0.364	18.948	1	0.000	0.205	0.101	0.419
Отрицательный семейный аллергологический анамнез	-0.104	0.266	0.153	1	0.696	0.901	0.535	1.518
Константа (Constant)	0.708	0.334	4.491	1	0.034	2.029	-	-

Если рассматривать результаты отдельно по группам, то можно интерпретировать следующим образом:

- Для первой группы не было найдено достоверной связи, так как выборка была мала;

- Для 3 и 5 групп с достоверностью 95% можно сказать, что длительность грудного вскармливания влияет на срок проявления клинических симптомов атопического дерматита;
- Для 2 и 4 групп вышесказанное утверждение не имеет столь сильной достоверности.

Таблица 23

Перекрестная таблица критериев грудного вскармливания и начала заболевания атопическим дерматитом у госпитализированных детей

Критерий питания	Срок начала клин. проявления АД		Всего
	до 6 месяцев	после 6 месяцев	
Группа 1 n	4	2	6
% среди группы	66.7	33.3	100.0
% по признаку начала АД	2.6	1.8	2.2
% от общего результата	1.5	0.7	2.2
Группа 2 n	34	25	59
% среди группы	57.6	42.4	100.0
% по признаку начала АД	22.1	21.9	22.0
% от общего результата	12.7	9.3	22.0
Группа 3 n	28	24	52
% среди группы	53.8	46.2	100.0
% по признаку начала АД	18.2	21.1	19.4
% от общего результата	10.4	9.0	19.4
Группа 4 n	69	27	96
% среди группы	71.9	28.1	100.0
% по признаку начала АД	44.8	23.7	35.8
% от общего результата	25.7	10.1	35.8
Группа 5 n	19	36	55
% среди группы	34.5	65.5	100.0
% по признаку начала АД	12.3	31.6	20.5
% от общего результата	7.1	13.4	20.5
Итого n	154	114	268
% среди критерия питания	57.5	42.5	100.0
% по признаку начала АД	100.0	100.0	100.0
% от общего результата	57.5	42.5	100.0

А для показателя в целом результаты выявили явную зависимость ранней манифестации АТД от вида и типа кормления. Также данные результаты нашли отображение в таблице 23, где показаны критерии грудного вскармливания со сроком начала клинических проявлений заболевания раньше и позже 6-месячного возраста в виде описательной статистики.

Таблица 24

Результаты анализа влияния типа прикорма на сроки проявления атопического дерматита у пациентов, госпитализированных с 2008 по 2012гг.

Критерий прикорм	Срок начала клинического проявления АТД		Всего
	до 6 месяцев	после 6 месяцев	
Группа 1 n	23	9	32
% среди группы	71.9	28.1	100.0
% по признаку начала АТД	27.7	16.4	23.2
% от общего результата	16.7	6.5	23.2
Группа 2 n	19	17	36
% среди группы	52.8	47.2	100.0
% по признаку начала АТД	22.9	30.9	26.1
% от общего результата	13.8	12.3	26.1
Группа 3 n	41	27	68
% среди группы	60.3	39.7	100.0
% по признаку начала АТД	49.4	49.1	49.3
% от общего результата	29.7	19.6	49.3
Группа 4 n	0	2	2
% среди группы	0.0	100.0	100.0
% по признаку начала АТД	0.0	3.6	1.4
% от общего результата	0.0	1.4	1.4
Итого n	83	55	138
% среди группы	60.1	39.9	100.0
% по признаку начала АТД	100.0	100.0	100.0
% от общего результата	60.1	39.9	100.0

Но тип кормления не единственный критерий, который может повлиять на проявление атопического дерматита. Важно также правильное введение

прикорма по срокам и типу пищи (твердая, кашеобразная, жидкая). Была взята выборка из 138 детей, которых разделили на 4 группы:

1. Дети, которые получали прикорм (в основном продукты коровьего молока или само молоко) очень рано – в 1-2-х месячном возрасте.
2. Дети, получавшие прикорм начиная с 4 месяца жизни.
3. Дети, которые начали получать прикорм в виде твердой пищи с 4-месячного возраста.
4. Дети, которые получали прикорм соответственно рекомендациям ВОЗ, начиная с 6 месяцев, в виде соков и пюре.

Для анализа данного показателя использовался метод описательной статистики. Влияние прикорма не столь сильное (таб. 24), как в случае грудного вскармливания, но имеющиеся данные косвенно подтверждают рекомендации ВОЗ. Нужны дальнейшие исследования и проведение обучающе-просветительских работ еще на этапе планирования или ранних сроках беременности для достоверных результатов. После этого можно исключить наслойку других, менее выраженных предрасполагающих факторов и провести лучшую оценку роли питания в индукции атопического дерматита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнивая полученные нами данные и данные литературы, были выявлены результаты, представляющие интерес. Где-то получилось подтверждение литературных данных, а в чем-то вышло расхождение.

В последние годы наблюдается рост заболеваемости и распространенности атопического дерматита в Армении. Темпы прироста первичной заболеваемости в трех исследуемых группах показывают результаты больше 100%. Это при том, что АД считается больше заболеванием детского возраста. Но именно рост первичной заболеваемости среди взрослых доказывает обратное. Самые высокие показатели первичной заболеваемости выявлены в регионах Тавуш, Лори, Котайк, Сюник, Арагацотн и Вайоц Дзор. Это самые лесистые и горные регионы Армении, где на территории одной области из-за разности высот климат очень разнообразный: сухой, субтропический, горный. Самый низкий показатель зарегистрирован в г. Ереване.

Рассматривая результаты анализа по диспансеризации, были выявлены некоторые различия с предыдущими данными. В младшей возрастной группе большее количество диспансерных больных выявлено в г. Ереване, регионах Сюник, Лори, Ширак, Гегаркуник и Армавир. В старшей группе выделяются регионы Ширак, Сюник и Армавир. Для всего же населения в целом высокие показатели диспансеризации обнаружены в регионах Лори, Сюник, Тавуш и Гегаркуник. Для всех показателей общие результаты выявились в регионах Лори и Сюник. Оба эти региона выделяются сильно переменчивым климатом: Лори - горным континентальным, Сюник – на территории данного региона присутствуют все типы климата, присущие Армении.

Результаты исследования группы госпитализированных детей были следующими. Так как популяция в разных областях может сильно отличаться, расчет количественного показателя проводился с учетом населения регионов Армении. Больше всего случаев обращаемости в стационар зарегистрировано из тех регионов, где преобладает резко континентальный, сухой (Ереван,

Армавирская и Араратская области) и сухой субтропический (Сюник), горный (Сюник) и умеренный горный (Котайк, Гегаркуник) климат.

Для выявления влияния температурного режима и уровня влажности на индукцию АтД был проведен статистический анализ данных погодных условий за 5-летний период. Расчеты проведены для г. Еревана, использовались средние показатели двух критериев. Обнаруженная связь статистически достоверна, что подтверждает данные некоторых исследований о том, что сухой климат в первые месяцы жизни ребенка может спровоцировать проявление атопического дерматита. Кожа новорожденных, еще не приспособленная к перепадам температуры и влажности воздуха, может отреагировать в виде аллергической реакции. Родители одевают новорожденных в довольно теплую одежду даже в теплые, жаркие месяцы, что может привести к перегреву и сухости кожи ребенка, опрелостям, раздражениям. Таким образом, такие факторы, как сухость, влажность воздуха, климатические особенности местности могут влиять на развитие и манифестацию атопического дерматита.

В литературе нет конкретных данных о том, что при АтД наблюдается некая сезонность. Есть лишь исследования, по результатам которых выделяются отдельные месяцы и дети, рожденные в данные периоды, могут иметь склонность к аллергическим реакциям [122, 123]. Исходя из полученных данных, можно выделить определенную сезонность, месяцы, когда больше всех наблюдается обращаемость в стационар. Больше всех случаев госпитализации было зарегистрировано с февраля по апрель, больше в марте. Это можно объяснить наличием ОРВИ в эти месяцы, так как после перенесенных респираторных вирусов на их фоне чаще всего наблюдалась манифестация или рецидив атопического дерматита. В нашем регионе данные месяцы являются переходными: наблюдаются резкие перепады температуры, а в г. Ереване климат резко континентальный. Это, в свою очередь, сушит кожу, а она у больных АтД сухая, с нарушением барьерной функции. А вот в первые месяцы 2008г. и 2010г. наблюдалась бесснежная, довольно теплая зима, что отображается сниженным количеством обращений в стационар по поводу АтД.

Следующий пик приходился на июнь месяц. В это время надо учитывать фактор солнца – для сухой кожи это сильный раздражитель. Могут появиться опрелости, а на их фоне и очаги поражения, свойственные АтД. Солнце на территории Армении палящее, а климат сухой, что очень неблагоприятно для больных АтД. Самая низкая обращаемость в стационар наблюдалась в сентябре и августе. В летнее время наступает пора отпусков, и этим можно объяснить низкую обращаемость в стационар. Отпуск многие проводят у воды, для атопиков влажный морской воздух полезен, так как у них повышена трансэпидермальная потеря влаги. Но солнце еще больше высушивает мокрую кожу, а обычного ухода за кожей на отдыхе для больных АтД недостаточно.

В сравнительном исследовании основной выборки было выявлено, что дети, рожденные в марте месяце, имеют большую предрасположенность к атопическому дерматиту. Здесь все вышеперечисленные показатели сходятся в одно мнение по поводу климатогеографического фактора и сезонности АтД.

По данным литературы, АтД чаще встречается у девочек - соотношение составляет 1.5:1 [52]. В нашем исследовании, проведенном за период 2008-2012гг., получены прямо противоположные результаты –57% мальчиков и 43% девочек. Подобная картина наблюдалась и при рассмотрении результатов отдельно по годам. Общеизвестно, что в Армении мальчиков рождается больше, чем девочек. Поэтому, кроме процентного соотношения, проводились расчеты, учитывая популяцию мальчиков и девочек за данный период, по которым были получены похожие результаты (8.2/7.8). Было сделано предположение, что мальчики страдают тяжелыми формами АтД чаще девочек. Чтобы проверить это, мы сравнили количество мальчиков и девочек в двух группах отдельно: в одной были дети со средней тяжестью течения болезни, в другой - с тяжелым течением. В обеих группах мальчиков оказалось больше, но в группе с тяжелым течением разница была явственнее - соотношение было 3:1. Полученные результаты статистической обработки подтвердили предыдущие выводы. В литературе были данные о том, что до 20-летнего возраста аллергические заболевания чаще встречаются у мальчиков. Для полного

понимания причин этой разницы в результатах нужны дальнейшие исследования.

Следующей задачей было выяснить, есть ли связь между тяжестью заболевания и количеством проведенных в стационаре дней при идентичном лечении. Для этого были выделены 3 выборки - с тяжелым, средним и легким течением болезни, где количество больных, соответственно, было 45, 276, 21. Учитывая дни, проведенные в стационаре, и количество больных, распределение получилось неравномерным, из-за чего невозможно было воспользоваться параметрическими методами, для этого вычислялись медиана и перцентили для каждой из групп. Показатели статистической обработки дали схожие результаты. Разница между показателями минимальная – 1 день, и с этой точки зрения можно предположить, что длительность пребывания в стационаре не зависит от степени тяжести АтД в целом, а скорее от разных проявлений, симптомов и дополнительных отягощающих факторов. Рассматривая манифестацию заболевания по периодам жизни ребенка, надо учитывать и возрастную иммунологию, ведь иммунитет ребенка еще не совершенен и имеет свои особенности [22, 79]. Сравнив иммунологически критические периоды жизни ребенка со временем проявления АтД у данных детей, когда болезнь впервые проявилась, получились следующие результаты. Некоторые критические периоды совпадают со временем манифестации АтД. Больше всех случаев регистрируется во втором и первом критических периодах. И вдобавок к этому, также выделяются периоды с 7 по 11 месяцы жизни ребенка. Этот период совпадает с началом прикорма, и еще не сформировавшаяся окончательно кишечная флора не может обеспечить нормальное пищеварение. При этом если имеется наследственная предрасположенность или были допущены ошибки в рационе ребенка, то и так еще недостаточно сформировавшаяся кишечная флора подвергается дополнительным нагрузкам и начинает формироваться сенсibilизация к одному или нескольким пищевым продуктам. Полученные результаты дают почву для дальнейших исследований и более глубокого анализа этого вопроса.

При проведении лечения необходимо учитывать свойственные возрасту количественные изменения элементов крови.

Наследственный фактор при atopических заболеваниях играет ключевую роль. Риск развития atopии у детей, по данным разных источников, составляет 30-50%, если ею болеет один родитель, и 50-80%, если оба родителя. При этом отмечается, что вероятность больше, если atopическим заболеванием страдает мать. Составить представление о наследственном факторе можно, учитывая семейный аллергологический анамнез [67]. В нашем исследовании среди 347 госпитализированных детей с диагнозом АтД только у 40% (n=140) имелся положительный семейный аллергологический анамнез. Из них у 59% (n=82) прослеживается первая линия родства – это мать, отец, оба родителя вместе. Среди госпитализированных больных случаев наследования по материнской линии примерно в 2 раза больше, чем по отцовской. Здесь никаких расхождений с литературными данными нет, но есть одно “но”: у большинства исследуемых детей – 60% - нет положительного семейного аллергологического анамнеза. Возникает вопрос: что может послужить сильным толчком для проявления atopического дерматита? Можно предположить, что другие факторы, так или иначе действующие на организм ребенка, не менее важны и могут стать причиной развития АтД, особенно если их несколько. Известно, что АтД - многофакторное заболевание и некоторые из них хорошо изучены, а другие нет.

В этой работе были выделены все возможные факторы, встречающиеся в анамнезе ребенка и выявленные с помощью врачебного осмотра и лабораторно-инструментальных анализов. Так, у 55 детей (15.85%) в анамнезе присутствовали данные о перенесенных инфекционных заболеваниях, после лечения которых началось клиническое проявление atopического дерматита. В большинстве случаев это были острые кишечные инфекции, что может служить еще одним подтверждением связи состояния микрофлоры кишечника и проявлением АтД. У 96 мам данных детей (27.7%) во время беременности были проблемы – высокое давление, угроза выкидыша, принятие лекарственных

средств по назначению врача, маловодие и выраженный токсикоз (маловодие является причиной сухости кожи ребенка). Очень часто это были беременности после выкидышей или абортов. Этот вопрос нуждается в очень тщательном дальнейшем изучении, чтобы понять механизм развития предрасположенности к аллергическим заболеваниям. В данных обстоятельствах нельзя исключать возможность заражения ребенка кокковой или другой флорой внутриутробно или при прохождении родового канала во время родов. Это, в свою очередь, может привести к сенсibilизации организма ребенка к антигенам бактерий, нарушить целостность кожного барьера, колонизации патогенной флоры на коже или в кишечнике. Все это может способствовать развитию АтД. У 13.3% (n=46) данных мам родоразрешение было проведено путем кесарева сечения. В 2015 году, в рамках конгресса Европейской академии аллергологов и клинических иммунологов, факт кесарева сечения обсуждался как возможный предрасполагающий фактор АтД. Для получения достоверных результатов нужны дополнительные исследования.

По данным литературы, если атопический дерматит проявляется в младенческом возрасте, то при этом чаще наблюдается пищевая аллергия, на фоне которой развивается АтД. Позже важнее становятся ингаляционные аллергены. В выделенной выборке (160 пациентов) только у 37 детей была подтверждена аллергия на один или несколько компонентов – это 23% исследуемых. О возможных причинах развития пищевой аллергии будет сказано далее. Что касается ингаляционных и эпидермальных аллергенов, то в литературе распространена так называемая «теория чистоты». Аллергические заболевания, по данным различных авторов, чаще всего встречаются в развитых и развивающихся странах, что связано с ростом материального благополучия тоже. Ребенок с момента рождения сталкивается с различными бактериями, раздражителями, в ответ на которые в его организме начинает развиваться иммунный ответ – так формируется нормальный иммунитет. Современные средства для уборки дома, мытья рук, недоступные для неимущего населения, имеют свойство убивать до 90% бактерий. В таких

условиях ребенок гораздо позже встречается с окружающей флорой, и в ответ на раздражитель его организм дает извращенную реакцию в виде аллергической. Поэтому аллергологи советуют не изолировать ребенка от «грязи», чтоб у него вовремя образовался правильный иммунный ответ. Сила выраженности аллергии измеряется количественно или классами, что позволяет нам скорректировать диету: ограничить или убрать из рациона данный продукт, провести элиминационные мероприятия. Есть одно «но»: если у ребенка не выявлена аллергия на распространенные аллергены, это не значит, что у него не может быть аллергической реакции на что-то другое. В этом помогут тщательный сбор анамнеза, ведение дневника приема пищевых продуктов. Как видно по нашим данным, выявленная аллергия в основном была 1-2 классов, а самыми распространенными аллергенами являются коровье молоко, белок яйца, пшеничная мука, тростник и пыльца березы. Часто родители допускают ошибку, начиная прикорм слишком рано и с коровьего молока. Для детского организма это большая нагрузка, их только начинающая формироваться пищеварительная система не может полностью расщепить белок коровьего молока. Продукты недостаточного расщепления, всасываясь в желудочно-кишечном тракте, попадают в кровь, где ведут себя, как аллергены, вызывая сенсibilизацию к одному из составляющих или ко всему продукту в целом. Тем самым нарушается нормальная работа ЖКТ и может развиваться псевдоаллергия на пищевые продукты. Также в период прорезывания зубов родители очень часто дают погрызть горбушку хлеба, печенку или начинают прикорм с глютенсодержащих каш. На этот счет существуют рекомендации по правильному введению прикорма и с каких продуктов лучше начинать.

Эозинофилия в периферической крови и высокий уровень IgE считаются показателями аллергии [44, 78]. Также они встречаются и при гельминтных инвазиях. Все эти данные говорят о том, что мало одного предрасполагающего фактора, и не обязательно иметь генетическую предрасположенность к атопии. Атопический дерматит является многофакторным заболеванием, и наложение нескольких даже не очень выраженных предрасполагающих факторов может

стимулировать проявление болезни. Надо учитывать состояние организма в целом и отдельно систем-органов. У 161 ребенка – это 46.4% - были зарегистрированы проблемы с дыхательной системой, которые связаны были в основном с респираторными вирусными заболеваниями. Из них у 25 (7.2%) детей уже имелись симптомы аллергического ринита (n=8) или бронхиальной астмы (n=17) на момент поступления в стационар. Тем самым еще раз подтверждается роль ОРВИ, как фактора, способствующего проявлению или началу рецидива АтД. А атопический дерматит, в свою очередь, прогрессирует до АР или БА. Тем важнее становится роль профилактики начала или рецидива заболевания. Со стороны сердечно-сосудистой системы имелись проблемы у 52 (15%) госпитализированных детей с диагнозом АтД. Проблемы были связаны в основном с нарушениями ритма, что часто встречается у детей данного возраста. Жалобы на расстройства пищеварительной системы имели 92 (26.5%) ребенка, которые были связаны больше с гепатобилиарной системой, толстым кишечником и редко с желудком. Становится ясно, что добиться длительной ремиссии можно только комплексным лечением, с прицелом на пищеварительный тракт. Чуть подробнее об этом далее.

Ранее не дискутировалась роль нейтрофилов, и в специализированной литературе для аллергологов нет информации об их значениях в крови. Но за последний год начали говорить о возможной их роли при атопическом дерматите. Мы ранее в научных публикациях отмечали тот факт, что сделали интересное наблюдение относительно сегментоядерных нейтрофилов. У 341 госпитализированного ребенка определяли уровень сегментоядерных нейтрофилов в крови. Только у 17.3% (n=59) госпитализированных детей с диагнозом АтД показатели соответствовали возрастной норме. У 81% (n=276) больных показатели были ниже нормы, а у 1.75% (n=6) выше возрастной нормы. Нейтрофильные гранулоциты являются самой большой группой циркулирующих лейкоцитов. Они обладают всеми функциями фагоцитарной клетки: адгезивность, подвижность, способность к хемотаксису, способность захватывать бактерии и другие частицы без участия специфических рецепторов

или при участии FcγR или CR1, убивать захваченные микроорганизмы с помощью кислород-зависимых и кислород-независимых механизмов и переваривать захваченные объекты фагоцитоза [61, 69]. Они имеют богатый набор ферментов и факторов бактерицидности, которые могут вызывать повреждения собственных клеток и тканей организма. Нейтропения отражает снижение количества сегментоядерных нейтрофилов и может возникать вследствие: нарушения продукции нейтрофилов в костном мозге, нарушения распределения нейтрофилов, иммунных механизмов, воздействия бактериальных, вирусных, грибковых токсинов [19]. Например, среди врожденных нейтропений есть 5q-синдром – делеция порции хромосомы 5, которая содержит гены для ИЛ-3 (ГМФ-КСФ), и макрофагальных колониестимулирующих факторов (М-КСФ). Некоторые лекарственные средства снижают количество нейтрофилов в крови и могут вызвать нейтропению – антимикробные препараты (левомицетин, пенициллин, сульфаниламиды, нитрофурановые, левамизол), кортикостероиды, анальгетики, антигистаминные препараты и пр. Например, кортикостероиды задерживают апоптоз нейтрофилов, но ускоряют апоптоз эозинофилов, что может свидетельствовать как о неизвестном ранее механизме действия стероидов при аллергических болезнях и бронхиальной астме, так и об их выраженном отрицательном действии при неаллергическом воспалении. Также возможна передача антинейтрофильных антител от матери плоду через плаценту. Считается, что нейтропения может возникнуть внезапно, поэтому даже частое исследование крови не помогает [15]. Защитой от избытка нейтрофилов являются ИЛ-10 и ИЛ-17, выделяемые Т-лимфоцитами. Они оказывают опосредованное влияние на хемотаксис нейтрофилов, действуя на клетки, вырабатывающие ИЛ-1 и TNFα. Это очень важный механизм по защите от гипермобилизации нейтрофилов, что может приводить к повреждающему эффекту тканей, как это наблюдается при обструктивных заболеваниях легких. При их дефиците, нарушении микроваскулярной проходимости значительная миграция нейтрофилов к месту воспаления может привести к поражению ткани

и хронизации процесса [80]. Кроме фагоцитоза, у нейтрофилов есть еще одна важная функция – выработка и секреция ряда цитокинов. Например, цитокин NGF – его уровень повышается при аллергических реакциях и астме. Недавно был открыт важный механизм, с помощью которого нейтрофилы осуществляют защитные функции, названные нетозом (от англ. NETosis (NET-Neutrophil Extracellular Trap)) – нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ). Нейтрофильные гранулоциты после активации выбрасывают во внеклеточное пространство сетеподобные структуры, в состав которых входит ДНК, гистоны, а также различные белки и ферменты гранул, такие, как эластаза и миелопероксидаза. Патогены «запутываются» в сетях и гибнут. Позднее подобное явление было обнаружено у тучных клеток и эозинофилов [30].

Несмотря на наличие нескольких исследований [28], подтверждающих роль гельминтозов при атопическом дерматите, в этом исследовании получились обратные результаты. Из 265 детей ни у кого путем копрологического анализа не было выявлено наличие гельминтных инвазий.

Вопрос влияния дисбиоза кишечника на возникновение аллергических проблем имеет свои доказательства в литературе [12, 27, 54]. Показано, что в раннем детском возрасте повышенные количества чужеродных антигенов проникают в организм через несформировавшийся барьер пищевого канала, тем самым индуцируя предрасположенность к аллергии в этом возрасте [18]. При расстройствах ЖКТ - гастриты, патологии гепатобилиарной системы - гетерогенность пищевого комка возрастает, возникают пищевые аллергические реакции, что явно проявляется на первом году жизни ребенка. Именно тогда ребенок знакомится с пищей в виде прикорма и проблема приобретает вид диспепсического, диспепсидерматологического или диспепсиреспираторного синдромов [62]. В свою очередь, у больных АтД крайне повышена проницаемость слизистой кишечника к различным видам аллергенов. В норме в секрет кишечника поступает до 10% IgA, тем самым обеспечивая местную защиту от чужеродной микрофлоры [51]. Предполагается, что при наличии гиперпролиферативного ответа – повышении общего IgE, имеет значение

дефицит IgA. При поступлении в стационар были взяты анализы иммуноглобулинов 4 классов - IgE, IgA, IgM, IgG у 26 детей. Была замечена особая связь между IgE и IgA, где преобладал дефицит IgA и при низких, и при высоких значениях IgE. Высокий уровень IgE встречается с картиной выраженного дисбиоза, когда показатели нормофлоры очень низкие, а низкий уровень общего IgE отмечается у тех детей, у которых обнаружена вторичная инфекция. В нашем исследовании мы проанализировали данные бактериологических анализов кала выборки из 179 пациентов. Сниженное количество или отсутствие лактобактерий было выявлено у 95 детей (53.07%), а бифидобактерий – у 129 (72.07%). У всех детей были обнаружены те или иные нарушения нормофлоры кишечника и на этом фоне увеличение количества условно-патогенных бактерий могло вызвать симптоматику нарушений ЖКТ или выявлялась вторичная инфекция. Все это - следствие понижения местного иммунитета, и некоторые ученые уже проводили исследования с использованием пре- и пробиотиков с иммуностимуляторами, где получали положительные результаты [56, 64, 74]. Тем самым подтверждается связь аллергических реакций, особенно их кожных проявлений, и дисбиоза кишечной флоры. После этого возникает вопрос: как скорректировать или предотвратить данную цепочку?

Иммунная система «запоминает» антигены нормофлоры и с помощью антигенов класса G, которые передаются от матери плоду во время беременности, и иммуноглобулинов, поступающих в ЖКТ ребенка с грудным молоком, образуется собственная кишечная флора ребенка [27, 39]. Влияние на материнский организм в период беременности таких факторов, как курение (в том числе и пассивное), лекарственные средства, инфекции, некоторые продукты питания, алкоголь, наркотики, психоэмоциональные стрессы создают условия, способствующие возникновению предрасположенности будущего ребенка к аллергии [19, 62].

Недостаточно только одного грудного вскармливания для профилактики аллергических заболеваний. Но в нескольких группах данные статистической

обработки показали достоверный результат того, что грудное вскармливание является очень важным звеном в деле превенции атопического дерматита. Грудное вскармливание и правильное введение прикорма могут снизить шансы проявления атопического дерматита, что было доказано в исследовании с 95% достоверностью. Важно понять, что передает мать через грудное молоко и не вредит ли оно детям, если их мамы страдают каким-либо аллергическим заболеванием. Или, возможно, нужно особое питание во время беременности и после рождения ребенка. Для этого на начальном этапе – еще в женских консультациях при роддомах - нужно выявить, есть ли предпосылки к аллергии у будущего ребенка, и дать рекомендации маме о профилактических мерах. И после этого наблюдать за заболеваемостью атопическим дерматитом в течение нескольких лет, чтобы оценить действенность профилактических мер. То же касается и введения прикорма, так как существующие методы не дают пока результатов. Особенно это касается коровьего молока. Нужны новые методы образования мам новорожденных детей по уходу и кормлению.

ВЫВОДЫ

1. Выявлен активный рост показателей первичной заболеваемости и распространенности атопического дерматита на территории Армении во всех возрастных группах.
2. Установлено, что в Армении мальчики чаще девочек (8.2/7.8) болеют АтД (57%/43%).
3. Выявлено, что мальчики чаще болеют тяжелой формой заболевания.
4. Показано влияние температурного режима и влажности воздуха на проявление АтД. По Армении обращаемость в стационар больше из регионов с преобладанием сухого и умеренно континентального, холодного и умеренно горного климата. Обнаружена определенная сезонность обострений АтД в Армении - с февраля по апрель (больше в марте) и в июне.
5. Установлено, что длительность лечения не зависит от степени тяжести заболевания, так как по эпидемиологическим данным, показатели проведенных дней в стационаре в группах со средним и тяжелым течением атопического дерматита отличаются незначительно.
6. Неследование рекомендациям ВОЗ по грудному вскармливанию и введению прикорма приводят к более ранней манифестации атопического дерматита (раньше 6-месячного возраста).
7. У 7.2% больных на момент поступления в стационар были зарегистрированы симптомы развития аллергического марша в сторону аллергического ринита и бронхиальной астмы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для профилактики аллергических заболеваний, в частности, атопического дерматита, была создана анкета для применения в женских консультациях при роддомах. Своевременное ее заполнение может дать информацию о возможной наследственной предрасположенности к аллергии будущего ребенка или иных факторах, способствующих проявлению аллергических реакций. В соответствии с этим будет еще раз акцентировано внимание на рекомендации ВОЗ и других профессиональных организаций по уходу, питанию ребенка и другим аспектам, что, как мы предполагаем, должно уменьшить проявление аллергических реакций или сделать их менее выраженными [36, 72]. Рекомендации будут следующими:

- Правильное, сбалансированное питание матери во время и после беременности.
- Исключить пассивное, тем более активное курение.
- В комнате ребенка температура воздуха должна быть в пределах 18-21°C.
- Для предотвращения пересыхания слизистой носа ребенка воздух в комнате не должен быть сухим (по возможности, при этом поставить увлажнитель воздуха). Также избегать избыточной влажности, вследствие чего в комнате могут появиться плесневые грибы. В этом случае провести санацию помещения и хорошо проветрить. Регулярно проветривать комнату, когда ребенка в ней нет.
- Постельные принадлежности и одежда должны быть из гипоаллергенных материалов и хлопка. Исключить мягкие игрушки и ковры.
- Питание ребенка по рекомендациям ВОЗ – первые 6 месяцев только грудное вскармливание, после этого начало прикорма. Твердую пищу включать в рацион позже. Начинать прикорм с гипоаллергенных продуктов и каш без содержания глютена. Не перекармливать! Если ребенок принял пищу в количестве большем, чем может переварить, то недостаточно переваренная пища может быть опознана иммунной

системой организма как аллерген, вследствие чего может развиваться псевдоаллергическая реакция на пищевые продукты.

- Подбирать продукты ухода с учетом состояния кожи ребенка, посоветоваться с педиатром или аллергологом. При необходимости использование эмоленгов по назначению врача.
- Предотвратить перегрев кожи ребенка многослойной одеждой, который приводит к сухости кожи. То же касается холодового фактора. Купать при оптимальной температуре, начиная с 37°C и постепенно снижая температуру. Снижать до предела 28°C, в зависимости от чувства комфорта ребенка, найти индивидуальную комфортную для ребенка температуру.
- Часто увлажнять слизистую носа солевым раствором – 0.65% NaCl.

Далее приведена специальная анкета для использования в женских консультациях, чтобы выявить предрасположенность к аллергии будущего ребенка.

В анкете будут несколько групп вопросов с разной степенью значимости. Градация даст возможность легче интерпретировать результаты врачам и давать советы для профилактики возможных аллергических реакций. Насколько строго женщины должны придерживаться рекомендациям, зависит от результатов заполнения анкеты. Первая группа вопросов касается семейного аллергологического анамнеза. Все зависит от того, насколько близкий родственник в анамнезе имел аллергическую реакцию или заболевание. Доказано, что предрасположенность к аллергии обнаруживается больше у тех детей, кто наследует ее от родителей, особенно от матери. Этот пункт является строгим фактором риска. Все вышеперечисленные рекомендации должны соблюдаться, если родители ответили положительно на данный вопрос. Если наследование идет по второй линии родства, то с такими детьми надо проявлять разумную осторожность. Такие дети должны быть под наблюдением педиатра и надо исключить другие предрасполагающие факторы риска. Дети с положительным семейным аллергологическим анамнезом должны пройти

вакцинацию по календарю, так как их организм более уязвим и нуждается в защите.

Следующим важным пунктом является текущее состояние здоровья женщины. Здоровье женщины очень важно в период беременности: от этого зависит иммунная реактивность организма ребенка. В прошлом наличие урогенитальных инфекций, случаев самопроизвольных выкидышей может служить фактором риска инфицирования плода во время беременности или при прохождении родовых путей. Известно, что плод отвечает на это выработкой иммуноглобулинов класса М, что, в свою очередь, может косвенно спровоцировать реакции гиперчувствительности. Токсикоз беременных и проблемы с пищеварительным трактом приводят к интоксикации организма женщины и плода. У детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом, в организме присутствует больше клеток Лангерганса, которые, в свою очередь, также участвуют в формировании реакции гиперчувствительности. К рациону таких детей нужно подходить более осторожно и строго следовать рекомендациям ВОЗ по кормлению и введению прикорма, чтобы кишечная флора сформировалась правильно. Псориаз в анамнезе родителей учитывается из-за схожести некоторых механизмов возникновения. Аллергическая реакция во время беременности может свидетельствовать о гиперреактивности иммунной системы плода. В этом случае после рождения ребенок должен находиться под присмотром педиатра. В недавних исследованиях был установлен фактор курения как предрасполагающий к аллергии. Особенно если есть другие предрасполагающие к аллергии факторы, курение как активное, так и пассивное необходимо исключить. Хронические очаги инфекции, курение (пассивное тоже), неправильное питание и уход могут вызвать сенсibilизацию организма ребенка. Что касается условий быта, то сами родители могут скорректировать все по рекомендациям врача.

Условия быта важны для формирования предрасполагающей среды для любых аллергических заболеваний и не только. Например, наличие ковров, мягких игрушек, старых книг является удобной средой обитания для пылевых

клещей, тем самым провоцируя появление сенсibilизации к ним и дальнейшие аллергические реакции. Постоянное использование химикатов и сухость воздуха приводят к высыханию слизистой дыхательных путей и кожных покровов. Тем самым организм лишается естественных защитных барьеров, что позволяет антигенам проникать в организм без труда. В этом случае для всех детей нужно давать вышеперечисленные рекомендации по уходу.

Все вышеперечисленные рекомендации даются постфактум, когда заболевание уже сформировалось. Но если настаивать, акцентировать внимание на их соблюдении на этапе планирования и/или самой беременности, то результаты могут быть иными, чем сейчас.

Правильное и своевременное выявление предрасполагающих факторов и их, если это возможно, элиминация ожидаемо могут снизить количество случаев заболеваемости atopическим дерматитом и, как следствие, приостановить развитие аллергического марша в сторону аллергического ринита и бронхиальной астмы или же продлить ремиссию заболевания.

Пример анкеты-вкладыша для использования в женских консультациях

1. Семейный аллергологический анамнез

Аллергические реакции у членов семьи да нет

Если да, то отметить у кого - Мать Отец

Сестра Брат Бабушка (м) Дедушка (м)

Бабушка (о) Дедушка (о) Дальние родственники

2. Здоровье женщины

Инфекции Выкидыш в прошлом Токсикоз

Проблемы пищеварения Сахарный диабет

Лечение во время беременности Псориаз

Аллергическая реакция во время беременности

Пассивное курение Активное курение

3. Условия быта

Плесневые грибки Тараканы Дом. животные

Ковры Мягкие игрушки Старые книги

Использование химикатов в быту Воздух в доме влажный

Воздух в доме сухой Температура в доме

* (о) – со стороны отца

* (м) – со стороны матери

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Բաբայան Վ.Ռ. Մաշկային հիվանդություններ: Երևան, 2013, էջ 156:
2. Շատվորյան Ե.Յ. Ատոպիկ մաշկաբորբը ակտիվացված ածուխով բուժելու փորձ: «Մաշկապեղծերաբանություն հարցեր» Չայաստանի մաշկապեղծերաբանների և Յանրապետական գիտաժողովի նյութեր: Երևան, 1995, էջ 26:
3. Սահակյան Ա.Ա. Երեխաների մոտատոպիկ դերմատիտի զարգացմանը նպաստող ռիսկի գործոնների հետազոտություն: «Մարդու առողջությունը» III ազգային գիտաժշկական կոնգրեսի նյութերի ժողովածու: Երևան, 2004, էջ 129:
4. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Елисеева Т.И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии. Москва, Педиатрия. 2017, том 96, №2, с.128-135.
5. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. Москва, 1999, с.10.
6. Балаболкин И. И., Сюракшина М. В. Аллергические заболевания у детей и профилактические прививки. Москва, Лечащий врач. 2005, №09. www.lvrach.ru/2005/09/4533017/.
7. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская алергология. Москва, 2006, с.424.
8. Борисова И.В., Смирнова С.В. Пищевая аллергия у детей. Красноярск, 2011, с.17.
9. Браунвальд Е., Иссельбахер К.Дж., Петерсфорд Р.Г., Вилсон Д.Д., Мартин Д.Б., Фаучи А.С. Внутренние болезни, книга 7: Болезни органов пищеварения, болезни иммунной системы, соединительной ткани и суставов, болезни крови. Москва, 1996, с.394.
10. Волкова Е.Н. Атопический дерматит. Москва, Лечащий врач. 2006, №9. www.lvrach.ru/2006/09/4534306/.

11. Воробьев А.А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Москва, 2004, с.262-263.
12. Галлямова Ю. А. Атопический дерматит и дисбактериоз. Москва, Лечащий врач. 2010, №10. www.lvrach.ru/2010/10/15435048/.
13. Генис Д. Е. Медицинская паразитология. Москва, 1991, с.217.
14. Гусева С.А., Вознюк В.П. Болезни системы крови. Москва, 2004, с.162-163.
15. Гусева С.А., Вознюк В.П. Болезни системы крови. Москва, 2004, с.171.
16. Данилов С.И. Аллергические и инфекционные заболевания кожи. Санкт-Петербург, 2001, с.17-18.
17. Дитятковская Е.М., Василевская И.В., Кийко Л.А., Чухриенко Н.Д., Дранник Г.Н., Пухлик Б.М., Чопьяк В.В. Аллергология и иммунология. Одесса, 2004, с.13-18.
18. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Одесса, 1999, с.187-188.
19. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Одесса, 1999, с.414.
20. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Громова О.А., Долбня С.В., Касьянова А.Н., Стоян М.В., Анисимов Г.С., Евсеева Е.А., Майкова И.Д., Королева Е.Ю., Володин Н.Н., Зелинская Д.И., Чебуркин А.А., Холодова И.Н. Эффективность профилактики гиповитаминоза D у детей первого года жизни: роль вскармливания, влияние дозы и длительности применения препаратов холекальциферола. Москва, Педиатрия. 2016, том 95, №6, с.62.
21. Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология. Санкт-Петербург, 2001, с.143.
22. Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В. Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями. Киев, 2012, с.215-220.
23. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология. Москва, 2002, с.205-206.
24. Кениксфест Ю.В., Кунгуров Н.В., Кохан М.М. Взаимосвязь клинических проявлений и иммунологических параметров при различных типах течения

- АтД у детей. Клиническая дерматология и венерология. Москва, 2004; №1, с.40-42.
25. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. Москва, 2011, с.435-436.
26. Колхир П.В. Доказательная аллергология и иммунология. Москва, 2010, с.313-315.
27. Копанев Ю.А. Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммунокоррекции дисбактериоза. Москва, Лечащий врач. 2009, №09. www.lvrach.ru/2009/09/10638450/.
28. Копанев Ю. А. Клиническая картина аскаридоза и энтеробиоза у детей на современном этапе. Москва, Лечащий врач. 2001, №05-06. www.lvrach.ru/2001/05-06/4528814/.
29. Корниенко Е.А., Козырева Л.С., Нетребенко О.К. Микробный метаболизм и кишечное воспаление у детей первого полугодия жизни в зависимости от вида вскармливания. Москва, Педиатрия. 2016, том 95, №6, с.19-26.
30. Коротина О.Л., Генералов И.И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, функции. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2012, №4, с.23-32.
31. Кубанова А.А. Дерматовенерология. Москва, 2006, с.14-18.
32. Кубанова А.А. Дерматовенерология. Клинические рекомендации. Москва, 2010, с. 428.
33. Кунгуров Н.В., Кениксфест Ю.В., Кохан М.М., Левчик Н.К., Белых О.А., Стукова Е.И. Иммунопатогенез атопического дерматита как основа для системной и топической терапии. Москва, Лечащий врач. 2013, №11. www.lvrach.ru/2013/11/15435855/.
34. Левашева С.В., Эткина Э.И., Фазылова А.А., Сакаева Г.Д., Бабенкова Л.И., Орлова Н.А. Математическая модель прогноза развития атопического дерматита у детей. Москва, Российский аллергологический журнал. 2016, №2, с.27-31.

35. Мазитова Л. П. Аллергические заболевания кожи в детском возрасте. Москва, Лечащий врач. 2006, №01. www.lvrach.ru/2006/01/4533294/.
36. Манина И.В., Сергеев А.Ю., Григорьева И.Н., Кудрявцева Е.В. Иммунопатология и биохимические основы терапии атопических состояний. Москва, Лечащий врач. 2012, №4. www.lvrach.ru/2012/04/15435389/.
37. Мачарадзе Д.Ш. Наиболее часто встречающиеся дерматиты у детей: особенности диагностики и терапии. Москва, Лечащий врач. 2007, №7. www.lvrach.ru/2007/07/4535463/.
38. Михайленко А.А., Базанов Г.А. Аллергия и аллергические заболевания. Москва, 2009, с.207-208.
39. Мунблит Д.Б., Борушко А.И., Тренева М.С., Пампура А.Н. Иммунологический состав грудного молока и аллергические заболевания: естественный путь к профилактике? Москва, Педиатрия. 2016, том 95, №4, с.104-107.
40. Нагуа С., Гершвин Э. Секреты аллергологии и иммунологии. Москва, 2004, с.15.
41. Нагуа С., Гершвин Э. Секреты аллергологии и иммунологии. Москва, 2004, с.133-134.
42. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Сурков А.Г. Атопический дерматит. Москва, Лечащий врач. 2006, №4. www.lvrach.ru/2006/04/4533744/.
43. Новик Г. А. Атопический дерматит у детей. Москва, Лечащий врач. 2009, №04. lvrach.ru/2009/04/7619103/.
44. Олс Р., Едер М. Гематология, иммунология и инфекционные болезни. Москва, 2013, с.192.
45. Ольшамовская А. О., Бабкин А.В., Грашин Р.А. и др. Биохимические показатели крови, коррелирующие с тяжестью течения атопического дерматита. Российский журнал кожных и венерических болезней. Москва, 2012, №1, с. 35-37.
46. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей. Санкт-Петербург, 2001, с.35.

47. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей. Санкт-Петербург, 2001, с.352.
48. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринберг П.А. Аллергические болезни. Диагностика и лечение. Москва, 2000, с.299.
49. Педиатрия. Национальное руководство, том 2. Москва, 2009, с.34.
50. Педиатрия. Национальное руководство, том 2. Москва, 2009, с.36-37.
51. Полушкина Н. Диагностический справочник иммунолога. Москва, 2010, с.19.
52. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. Москва, 1991, с.346.
53. Ревякина В.А. Атопические заболевания у детей на современном этапе. Москва, Лечащий врач. 2002, №4. www.lvrach.ru/2002/04/4529358/.
54. Ревякина В.А. Опыт применения энтеросорбентов в комплексном лечении атопического дерматита у детей. Москва, Лечащий врач. 2011, №4. www.lvrach.ru/2011/04/15435170/.
55. Ревякина В. А., Филатова Т. А. От атопического дерматита до бронхиальной астмы у детей. Москва, Лечащий врач. 2006, №01, с.16-20. www.lvrach.ru/2006/01/4533297/.
56. Римарчук Г. В., Васечкина Л. И., Тюрина Т. К., Кривоусова В. В. Иммунонаправленная терапия детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения. Москва, Лечащий врач. 2009, №06. lvrach.ru/2009/06/9807536/.
57. Сергеев Ю.В. Атопический Дерматит. Москва, 2002, с.8.
58. Сергеев Ю.В. Атопический Дерматит. Москва, 2002, с.44.
59. Сетдикова Н. Х. Диагностика и лечение врожденных иммунодефицитов. Москва, Лечащий врач. 2006, №01. lvrach.ru/2006/01/4533300/.
60. Сидоренко И.В. Организация и проведение аллергошкол в Москве. Москва, Лечащий врач. 2002, №4. lvrach.ru/2002/04/4529335/.
61. Сизякина Л.П., Пенечко Е.М., Диденко И.В. Влияние синдрома вторичной иммунной недостаточности на течение атопического дерматита у детей. Москва, Российский аллергологический журнал. 2016, №3, с.30-34.

62. Скепьян Н.А. Аллергические болезни. Минск, 2000, с.208.
63. Смирнова Г.И. Аллергодерматозы у детей. Москва, 1998, с.300.
64. Смирнова Г.И. Энтеросорбция в лечении атопического дерматита у детей. Москва, Лечащий врач. 2009, №01. lvrach.ru/2009/01/5897256/.
65. Снарская Е.С. Некоторые клинико-иммунологические аспекты патогенеза атопического дерматита и роль толл-подобных рецепторов. Москва, Лечащий врач. 2012, №4. lvrach.ru/2012/04/15435414/.
66. Соколов Е.И. Клиническая иммунология. Москва, 1998, с.209-210.
67. Тренева М.С., Варламова Е.Е. Возможности прогнозирования риска развития атопического дерматита в раннем возрасте по данным аллергологического анамнеза трех поколений родственников. Москва, Педиатрия. 2017, том 96, №2, с.47-51.
68. Феденко Е.С. Факторы риска развития атопического дерматита. Москва, Лечащий врач. 2002, №4. lvrach.ru/2002/04/4529338/.
69. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты. Санкт-Петербург, 1998, с.41.
70. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Москва, 2000, с.337.
71. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Москва, 2009, с.436.
72. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Москва, 2009, с.437-441.
73. Хегер П.Г. Детская дерматология: дифференциальная диагностика и лечение у детей и подростков. Москва, 2013, с.162-174.
74. Цветкова Л. Н., Алиева Э. И., Кукушкина М. А. Атопический дерматит и состояние кишечника у детей. Москва, Лечащий врач. 2000, №04. lvrach.ru/2000/04/4525921/.
75. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. Патоморфология болезней кожи. Москва, 2003, с.108.
76. Цинкернагель Р. Основы иммунологии. Москва, 2008, с.101-111.

77. Шабалов Н.П. Детские болезни, том 1. Санкт-Петербург, 2008, с.528.
78. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. Санкт-Петербург, 2000, с.123-148.
79. Щербина А.Ю., Пашанов Е.Д. Иммунология детского возраста. Москва, 2006, с.377.
80. Ярилин А.А. Иммунология. Москва, 2010, с.52-57.
81. Aage S., Kiraly N., Da Costa K., Byberg S., Bjerregaard-Andersen M., Fisker A., Aaby P., Benn C. Neonatal vitamin A supplementation associated with increased atopy in girls. *Allergy*, vol.70, №8, 2015, p.985.
82. Agrawal R., Wisniewski J.A., Woodfolk J.A. The role of regulatory T-cells in atopic dermatitis. *Curr.Probl.Dermatol.* vol. 41, 2011, pp.112-124. Epub. 2011 May 12. PMID: 21576952.
83. Ahrens B., Staab D. Extended implementation of educational programs for atopic dermatitis in childhood. *Pediatric allergy and immunology*, vol.26, №3, 2015, p.190.
84. Akdis C.A., Agache I. Global atlas of allergy. EAACI, 2014, pp.203-205.
85. Alendar F., Correlation between clinical symptoms of atopic dermatitis in children and serum IgE level. *Clinical center of University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, Med Arh.* vol. 65, 2011, №3, pp.168-169. PMID: 21776880.
86. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic Infant Formulas. *Pediatrics*, 2000, Vol. 106, №2, pp.346-349.
87. Angelova-Fischer I., Mannheimer A.C., Hinder A., Ruether A., Franke A., Neubert R.H., Fischer T.W., Zillikens D. Distinct barrier integrity phenotypes in filaggrin-related atopic eczema following sequential tape stripping and lipid profiling. *Exp. Dermatol.* vol. 20, 2011, №4, pp.351-356. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01259.x. PMID: 21410766.
88. Bach J. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *The New England Journal of Medicine.* 2002, vol. 347, №12, pp.911-920.

89. Barbara J. Bain, Imelda Bates, Michael A. Laffan, S. Mitchell Lewis. Dacie and Lewis Practical Haematology. 2011. ISBN-1 3: 97 80702034084.
90. Benn Ch.S., Wohlfahrt J., Aaby P., Westergaard T., Benfeldt E., Michaelsen K.F., Björkstén B, Melbye M. Breastfeeding and Risk of Atopic Dermatitis, by Parental History of Allergy, during the First 18 Months of Life. American Journal of Epidemiology. 2004, vol. 160, №3, pp.217-223.
91. Bieber T. The New England Journal of Medicine. Atopic dermatitis. 2008, vol. 358, №14, pp.1483-1494.
92. Boguniewicz M., Leung D.Y., Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. Immunol Rev. 2011, vol. 242, №1, pp.233-246. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01027.x. PMCID: PMC3122139 [Available on 2012/7/1]; PMID: 21682749.
93. Candela M., Rampelli S., Turroni S., Severgnini M., Consolandi C., De Bellis G., Masetti R., Ricci G., Pession A., Brigidi P. Unbalance of intestinal microbiota in atopic children. BMC Microbiology. 2012, №12, p.95.
94. Carlsen B.C., Thyssen J.P., Menné T., Meldgaard M., Linneberg A., Nielsen N.H., Szecsi P.B., Stender S., Johansen J.D.. Association between filaggrin null mutations and concomitant atopic dermatitis and contact allergy. Clin. Exp. Dermatol. 2011, vol. 36, №5, pp.467-472. doi: 10.1111/j.1365-2230.2010.03994.x. Epub. 2011 Mar 11. PMID: 21434976.
95. Chen H., Common J.E., Haines R.L., Balakrishnan A., Brown S.J., Goh C.S., Cordell H.J., Sandilands A., Campbell L.E., Kroboth K., Irvine A.D., Goh D.L., Tang M.B., van Bever H.P., Giam Y.C., McLean W.H., Lane E.B. Wide spectrum of filaggrin-null mutations in atopic dermatitis highlights differences between Singaporean Chinese and European populations. Br. J. Dermatol. 2011, vol. 165, №1, pp.106-114. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10331.x. PMID: 21428977.
96. Chiu C.-Y., Huang S.-Y., Peng Y.-C., Tsai M.-H., Hua M.-C., Yao T.-C., Yeh K.-W., Huang J.-L. Maternal vitamin D levels are inversely related to allergic

- sensitization and atopic diseases in early childhood. *Pediatric allergy and immunology*, vol.26, №4, 2015, p.337.
97. Draaisma E., Garcia-Marcos L., Mallol J., Sole D., Perez-Fernandez V., Brand P., EISL Study Group. A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life. *Pediatric allergy and immunology*, vol.26, №4, 2015, p.359.
98. Eyerich S., Onken A.T., Weidinger S., Franke A., Nasorri F., Pennino D., Grosber M., PfabF., Schmidt-Weber C.B., Mempel M., Hein R., Ring J., Cavani A., Eyerich K. Mutual antagonism of T-cells causing psoriasis and atopic eczema. *N. Engl. J. Med.* 2011, vol. 365, №3, pp.231-238. PMID: 21774711.
99. Ferran M., Santamaria-Babi L.F. Pathological mechanisms of skin homing T-Cells in atopic dermatitis. *WAO Journal*, №3, 2010, pp.44-47.
100. Fieten K., Weststrate A., Zuuren E., Bruijnzeel-Koomen C., Pasmans S. Alpine climate treatment of atopic dermatitis: a systematic review. *Allergy*, vol.70, №1, 2015, p.12.
101. Fiocchi A., Burks W., Bahna S.L., Bielory L., Boyle R.J., Cocco R., Dreborg S., Goodman R., Kuitunen M., Haahtela T., Heine R.G., Lack G., Osborn D.A., Sampson H., Tannock G.W., Lee B.W. Clinical use of probiotics in pediatric allergy: A World Allergy Organization Position Paper. *World Allergy Organization Journal*. 2012, №5, pp.148-167.
102. Flohr C., Yeo L., Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr.Probl.Dermatol.* 2011, vol. 41, №1, p.34. Epub. 2011 May 12. PMID: 21576944.
103. Garcia-Aymerich J., Benet M., Saeys Y., Pinart M., Basagana X., Smit H., Siroux V., Just J., Momas I., Ranciere F., Keil T., Hohmann C., Lau S., Wahn U., Heinrich J., Tischer C., Fantini M., Lenzi J., Porta D., Koppelman G., Postma D., Berdel D., Koletzko S., Kerkhof M., Gehring U., Wickman M., Melen E., Hallberg J., Bindeslev-Jensen C., Eller E., Kull I., Carlsen K., Carlsen K.-H., Lambrecht B., Kogevinas M., Sunyer J., Kauffmann F. Phenotyping asthma,

- rhinitis and eczema in MeDALL population-based birth cohorts: an allergic comorbidity cluster. *Allergy*, vol.70, №8, 2015, p.973.
104. Gawkrödger D.J. *Dermatology*. 2003, pp.2-13, 32-33.
105. Gerd-Rüdiger Burmester, Antonio Pezzutto, Timo Ulrichs, Alexandra Aicher, Jürgen Wirth. *Color Atlas of Immunology*. 2003. ISBN 3-13-126741-0 (GTV), ISBN 0-86577-964-3 (TNY).
106. Gordon B.R. The allergic march: can we prevent allergies and asthma? *Otolaryngol.Clin. North Am.* 2011, vol. 44, №3, pp.765-777, xi. PMID: 21621060.
107. Gough H., Grabenhenrich L., Reich A., Eckers N., Nitsche O., Schramm D., Beschorner J., Hoffmann U., Schuster A., Bauer C.-P., Forster J., Zepp F., Lee Y., Bergmann R., Bergmann K., Wahn U., Lau S., Keil T. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatric allergy and immunology*. vol.26, №5, 2015, p.431.
108. Guttman-Yassky E., Lowes M.A., Fuentes-Duculan J., Zaba L.C., Cardinale I., Nogales K.E., Khatcherian A., Novitskaya I., Carucci J.A., Bergman R., Krueger J.G. Low Expression of the IL-23/Th17 Pathway in Atopic Dermatitis Compared to Psoriasis. *The Journal of Immunology*. 2008, vol. 181, pp.7420–7427.
109. Guttman-Yassky E., Nogales K.E., Krueger J.G. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011, vol. 127, №5, pp.1110-1118. Epub. 2011 Mar 8. PMID: 21388665.
110. Guttman-Yassky E., Nogales K.E., Krueger J.G. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011, vol. 127, №6, pp.1420-1432. Epub. 2011 Mar 21. PMID: 21419481.
111. Haahtela T., Holgate S., Pawankar R., Akdis C.A., Benjaponpitak S., Caraballo L., Demain J., Portnoy J., von Hertzen L., WAO special committee on climate change. *World Allergy Organization Journal*, 2013, №6, p.3.

112. Hamid F., Wiria A.E., Wammes L.J., Kaisar M.M., Lell B., Ariawan I., Uh H.W., Wibowo H., Djuardi Y., Wahyuni S., Schot R., Verweij J.J., van Ree R., May L., Sartono E., Yazdanbakhsh M., Supali T. A longitudinal study of allergy and intestinal helminth infections in semi urban and rural areas of Flores, Indonesia (ImmunoSPIN Study). *BMC Infect. Dis.* 2011, №11, p.83. PMCID: PMC3090332, PMID: 21457539.
113. Irvine A.D., Irwin McLean W.H., Leung D.Y.M. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *The New England Journal of Medicine.* 2011, vol.365, №14, pp.1315-1327.
114. Irvine A.D., Hoeger P.H., Yan A.C. Harper's textbook of pediatric dermatology. 2011, vol.1, pp.234-390.
115. James E.A., Kwok W.W. Autoreactive CD4(+) T-cells in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011, vol. 128, №1, pp.100-101. Epub. 2011 May 26. PMID: 21620451.
116. Kamsteeg M., Bergers M., de Boer R., Zeeuwen P.L., Hato S.V., Schalkwijk J., Tjabringa G.S. Type 2 helper T-cell cytokines induce morphologic and molecular characteristics of atopic dermatitis in human skin equivalent. *Am. J. Pathol.* 2011, vol. 178, №5, pp.2091-2099. PMCID: PMC3081201 [Available on 2012/5/1], PMID: 21514424.
117. Karpa K.D., Paul I.M., Leckie A., Shung S., Carkaci-Salli N., Vrana K.E., Mauger D., Fausnight T., Poger J. *Nutrition Journal.* 2012, №11, p.87.
118. Katayama I., Kohno Y., Akiyama K., Ikezawa Z., Kondo N., Tamaki K., Kouro O.; Japanese Society of Allergology. Japanese guideline for atopic dermatitis. *Allergol. Int.* 2011, vol. 60, №2, pp.205-220. doi: 10.2332/allergolint.11-RAI-0333. PMID: 21636967.
119. Kawasaki H., Kubo A., Sasaki T, Amagai M. Loss-of-function mutations по признаку the filaggrin gene and atopic dermatitis. *Curr.Probl.Dermatol.*2011, №41, pp.35-46. Epub. 2011 May 12. PMID: 21576945.
120. Kim B.S., Kim J.Y., Lim H.J., Lee W.J., Lee S.J., Kim J.M., Kim M.B., Jang H.S., Kwon K.S., Kim do W. Colonizing features of *Staphylococcus aureus* in

- early childhood atopic dermatitis and in mothers: a cross-sectional comparative study done at four kindergartens in Daegu, South Korea. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2011, vol. 106, №4, pp.323-329. Epub.2011 Jan 14. PMID: 21457881.
121. Krueger J., Clark J., Suarez-Farinas M., Fuentes-Duculan J., Cueto I., Wang C., Tan H., Wolk R., Rottinghaus S., Whitley M., Valdez H., von Schack D., O'Neil S., Reddy P., Tatulych S. Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis: A randomized phase 2 study. Decatur, Illinois, *The journal of allergy and clinical immunology.* 2016, vol. 137, №4, pp.1079-1090.
122. Kuo C.L., Chen T.L., Liao C.C., Yeh C.C., Chou C.L., Lee W.R., Lin J.G., Shih C.C. Birth month and risk of atopic dermatitis: a nation wide population-based study. *Allergy.* 2016, vol.71, №6, pp. 1626-1631.
123. Kusunoki T., Asai K., Harazaki M., Korematsu S., Hosoi S. Month of birth and prevalence of atopic dermatitis in schoolchildren: dry skin in early infancy as a possible etiologic factor. *J. Allergy Clin. Immunology,* vol.103, №6, 1999, pp.1148-1152.
124. Kwon J., Kim E., Chang M.-H., Park E., Hong Y.-C., Ha M., Park H., Kim Y., Park C., Ha E.-H. Indoor total volatile organic compounds exposure at 6 months followed by atopic dermatitis at 3 years in children. *Pediatric allergy and immunology.* 2015, vol.26, №4, p.352.
125. Lee C.H., Yu H.S. Biomarkers for itch and disease severity in atopic dermatitis. *Curr.Probl.Dermatol.* 2011, №41, pp.136-148. Epub. 2011 May 12. PMID: 21576954.
126. Lee M., Bever H. The role of antiseptic agents in atopic dermatitis. *Asia Pacific allergy.* 2014, vol.4, №4, pp.230-240.
127. Lien T.Y., Goldman R.D. Breastfeeding and maternal diet in atopic dermatitis. *Canadian Family Physician.* 2011, December, vol.57, pp.1403-1405.
128. Liu L., Wang H., Xenakis J., Spencer L. Notch signaling mediates granulocyte-macrophage colony-stimulating factor priming-induced

- transendothelial migration of human eosinophils. *Allergy*. 2015, vol. 70, №7, p.805.
129. Liu X., Olsen J., Agerbo E., Yuan W., Wu C., Li J. Maternal preeclampsia and childhood asthma in the offspring. *Pediatric allergy and immunology*. 2015, vol.26, №2, p.181.
130. Ma Y.-N., Qian Z., Wang J., Rodemich E., Lee Y., Lv X.-F., Liu Y.-Q., Zhao Y., Huang M.-M., Liu Y., Sun J., He Q.-C., Dong G.-H. Environmental tobacco smoke exposure, urine CC-16 levels, and asthma outcomes among Chinese children. *Allergy*. 2015, vol.70, №3, p.295.
131. Marlow G., Han D., Wickens K., Stanley T., Crane J., Mitchell E., Dekker J., Barthow C., Fitzharris P., Ferguson L., Morgan A. Differential effects of two probiotics on the risks of eczema and atopy associated with single nucleotide polymorphisms to Toll-like receptors. *Pediatric allergy and immunology*. 2015, vol. 26, №3, p.262.
132. Mackay I.R., Rosen F.S. Allergy and allergic diseases; first of two parts. *The New England Journal of Medicine*. 2001, vol. 344, №1, pp.30-37.
133. Magdelijns F.J., Mommers M., Penders J., Smits L., Thijs C., Folic acid use in pregnancy and the development of atopy, asthma, and lung function in childhood. *Pediatrics*. 2011, vol. 128, №1, pp.135-144. Epub 2011 Jun 20. PMID: 21690114.
134. Michail S. The role of Probiotics in allergic diseases. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2009, №5, p.5. Apr; 20(4):326-30. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01225.x.PMID: 21410762.
135. Mortz C., Andersen K., Dellgren C., Barington T., Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015, vol.70, №7, p.836.
136. Nabulsi M., Hamadeh H., Tamim H., Kabakian T., Charafeddine L., Yehya N., Sinno D., Sidani S. A complex breastfeeding promotion and support intervention in a developing country: study protocol for a randomized clinical trial. *BMC Public Health*. 2014, №14, p.36.

137. Nilsson N., Sjolander S., Baar A., Berthold M., Pahr S., Vrtala S., Valenta R., Morita E., Hedlin G., Borres M., Nilsson C. Wheat allergy in children evaluated with challenge and IgE antibodies to wheat components. *Pediatric allergy and immunology*. 2015, vol.26, №2, p.119.
138. Novak N., Bieber T. FcεRI-Toll-like receptor interaction in atopic dermatitis. *Curr.Probl.Dermatol*. 2011, № 41, pp.47-53. Epub. 2011 May 12. PMID: 21576946.
139. Nylund L., Nermes M., Isolauri E., Salminen S., de Vos W., Satokari R. Severity of atopic diseases inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy*. 2015, vol.70, №2, p.241.
140. Oranje A.P. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score. *Curr. Probl.Dermatol*. 2011, №41, pp.149-155. Epub. 2011 May 12. PMID: 21576955.
141. Pastor-Vargas C., Maroto A., Diaz-Perales A., Villaba M., Diaz N., Vivanco F., Cuesta-Herranz J. Sensitive detection of major food allergens in breast milk: first gateway for allergenic contact during breastfeeding. *Allergy*. 2015, vol.70, №8, p.1024.
142. Prescott S.L., Pawankar R., Allen K.J., Campbell D.E., Sinn J.K., Fiocchi A., Ebisawa M., Sampson H.A., Beyer K., Lee B.W. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organization Journal*. 2013, №7, p.21.
143. Reginald K., Westritschnig K., Linhart B., Focke-Tejkl M., Jahn-Schmid B., Eckl-Dorna J., Heratizadeh A., Stöcklinger A., Balic N., Spitzauer S., Niederberger V., Werfel T., Thalhamer J., Weidinger S., Novak N., Ollert M., Hirschl A.M., Valenta R. Staphylococcus aureus fibronectin-binding protein specifically binds IgE from patients with atopic dermatitis and requires antigen presentation for cellular immune responses. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011, vol. 128, №1, pp82-91. e8. Epub.2011 Apr 21. PMID: 21513970.

144. Reitamo S., Luger T., Steinhoff M. Textbook of atopic dermatitis – Informa. 2008, 569p.
145. Ring J., Alomar A., Bieber T., Deleuran M., Fink-Wagner F. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I. JEADV. 2012, №26, pp.1045-1060.
146. Risch A.C. Breastfeeding and Atopic Dermatitis. American Academy of Pediatrics. Pediatrics. 2012, vol. 130, №2, p.461.
147. Rodríguez-Orozco A.R., Kanán-Cedeño E.G., Guillén Martínez E., Campos Garibay M.J. Family functioning and illness perception of parents of children with atopic dermatitis, living without skin symptoms, but with psychosomatic symptoms. Iran J. Allergy Asthma Immunol. 2011, vol. 10, №1, pp.61-65. PMID: 21358017.
148. Ruokolainen L., von Hertzen L., Fyhrquist N., Laatikainen T., Lehtomaki J., Auvinen P., Karvonen A., Hyvarinen A., Tillmann V., Niemela O., Knip M., Haahtela T., Pekkanen J., Hanski I. Green areas around homes reduce atopic sensitization in children. Allergy. 2015, vol.70, №2, p.195.
149. Savilahti E., Kukkonen K., Kuitunen M. Probiotics in the treatment and prevention of allergy in children. World Allergy Organization Journal. 2009, №2, pp.69-76.
150. Schitteck B. The antimicrobial skin barrier in patients with atopic dermatitis. Curr Probl Dermatol. 2011, №41, pp.54-67. Epub 2011 May 12. PMID: 21576947.
151. Shafiei A., Moin M., Pourpak Z., Gharagozlou M., Aghamohamadi A., Sajedi V., Soheili H., Sotoodeh S., Movahedi M. Synbiotics could not reduce the scoring of childhood atopic dermatitis (SCORAD): a randomized double blind placebo-controlled trial. Iran J. Allergy Asthma Immunol. 2011, vol. 10, №1, pp.21-28. PMID: 21358011.
152. Smit L., Lenters V., Hoyer B., Lindh C., Pedersen H., Liermontova I., Jonsson B., Piersma A., Bonde J., Toft G., Vermeulen R., Heederik D. Prenatal exposure

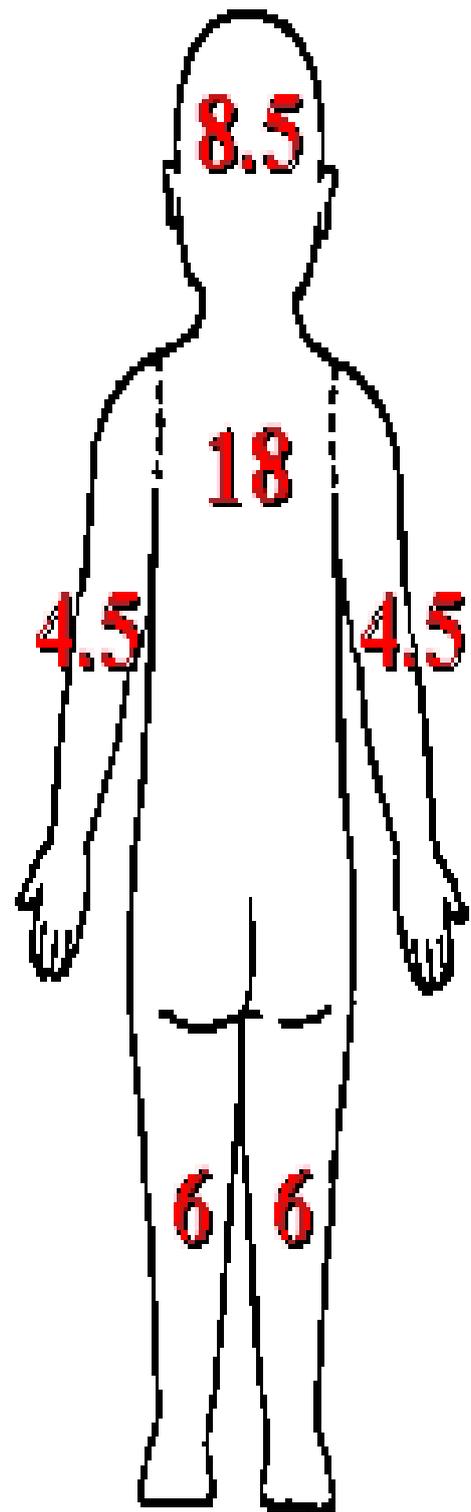
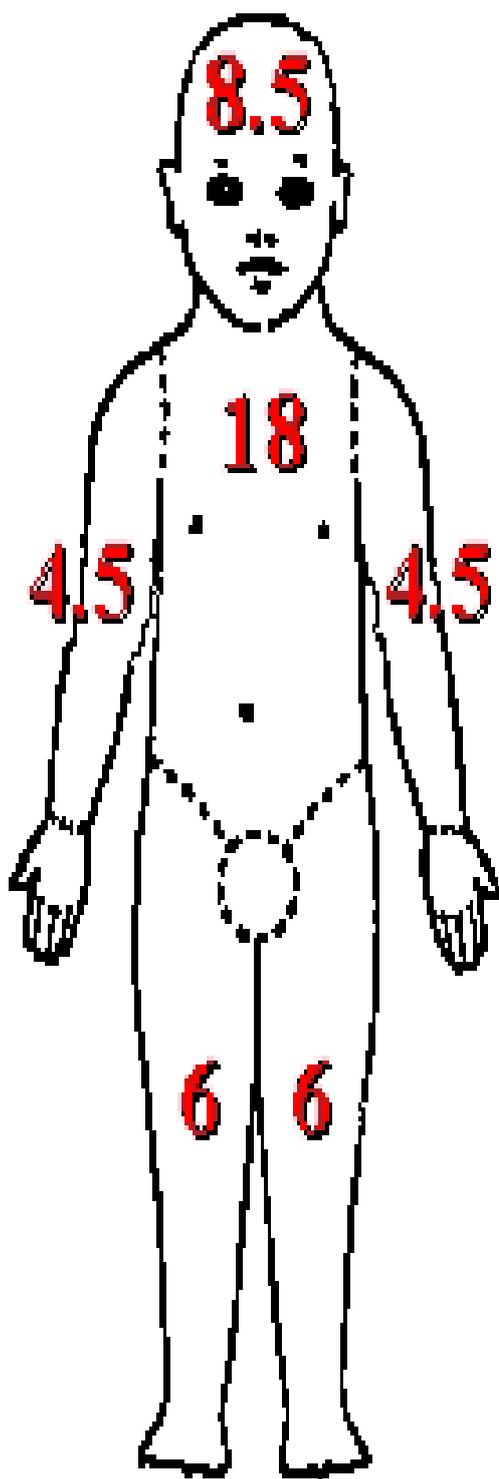
- to environmental chemical contaminants and asthma and eczema in school-age children. *Allergy*. 2015, vol.70, №6, p.653.
153. Sozanka B., Pearce N., Blaszczyk M., Boznanski A., Cullinan P. Changes in atopy prevalence and sibship effect in rural population at all ages. *Allergy*. 2015, vol.70, №6, p.661.
154. Spergel J.M. Nonimmunoglobulin E-mediated immune reactions to foods. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2006, vol.2, №2, pp.78-85.
155. Suárez-Fariñas M., Tintle S.J., Shemer A., Chiricozzi A., Nograles K., Cardinale I., Duan S., Bowcock A.M., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011, vol. 127, №4, pp.954-964. e1-4. PMID: PMC3128983 [Available on 2012/4/1], PMID: 21388663.
156. Sugarman J.L., Hersh A.L., Okamura T., Howard R., Frieden I.J. A retrospective review of streptococcal infections in pediatric atopic dermatitis. *Pediatr.Dermatol.* 2011, vol. 28, №3, pp.230-234. doi: 10.1111/j.1525-1470.2010.01377.x. Epub. 2011 Apr 26. PMID: 21517950.
157. Sun L.D., Xiao F.L., Li Y., Zhou W.M., Tang H.Y., Tang X.F., Zhang H., Schaarschmidt H., Zuo X.B., Foelster-Holst R., He S.M., Shi M., Liu Q., Lv Y.M., Chen X.L., Zhu K.J., Guo Y.F., Hu D.Y., Li M., Li M., Zhang Y.H., Zhang X., Tang J.P., Guo B.R., Wang H., Liu Y., Zou X.Y., Zhou F.S., Liu X.Y., Chen G., Ma L., Zhang S.M., Jiang A.P., Zheng X.D., Gao X.H., Li P., Tu C.X., Yin X.Y., Han X.P., Ren Y.Q., Song S.P., Lu Z.Y., Zhang X.L., Cui Y., Chang J., Gao M., Luo X.Y., Wang P.G., Dai X., Su W., Li H., Shen C.P., Liu S.X., Feng X.B., Yang C.J., Lin G.S., Wang Z.X., Huang J.Q., Fan X., Wang Y., Bao Y.X., Yang S., Liu J.J., Franke A., Weidinger S., Yao Z.R., Zhang X.J. Genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Chinese Han population. *Nat. Genet.* 2011, vol. 43, №7, pp.690-694. doi: 10.1038/ng.851. PMID: 21666691.

158. Tamari M., Tanaka S., Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases. *Allergology International*. 2013, vol. 62, №1, pp.21-23.
159. Tsakok T., Marrs T., Mohsin M., Baron S., du Toit G., Till S., Flohr C. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. Decatur, Illinois, *The journal of allergy and clinical immunology*. 2016, vol. 137, №4, pp.1071-1078.
160. Tozzi A.E., Armenio L., Bernardini R., Boner A., Calvani M., Cardinale F., Cavagni G., Dondi A., Duse M., Fiocchi A., Marseglia G.L., del Giudice M.M., Muraro A., Pajno G.B., Paravati F., Peroni D., Tripodi S., Ugazio A.G., Indinnimeo L. Pediatric allergy and immunology in Italy. *Pediatr.Allergy Immunol*. 2011, vol. 22, №3, pp.267-276. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01157.x. PMID: 21457333.
161. Tsutsui H., Mizutani H., Nakanishi K. Contribution of interleukin 18 to the development of infection-associated atopic dermatitis. *Curr.Probl.Dermatol*.2011, №41, pp.93-103. Epub. 2011 May 12. PMID: 21576950.
162. Van Bever H.P., Llanora G. Features of childhood atopic dermatitis. *Asian Pac. J. Allergy Immunol*. 2011, vol. 29, №1, pp.15-24. PMID: 21560484.
163. Van Bever H.P., Samuel S.T., Lee B.W. Halting the Allergic March. *WAO journal*. 2008, vol. 1, №4, pp.57-62.
164. Van Onselen J., Itching to get over it. *J. Fam. Health Care*. 2011, vol. 21, №3, pp.12-14, 16. PMID: 21877391.
165. Wang I.J., Hsieh W.S., Chen C.Y., Fletcher T., Lien G.W., Chiang H.L., Chiang C.F., Wu T.N., Chen P.C. The effect of prenatal perfluorinated chemicals exposures on pediatric atopy. *Environ. Res*. 2011, vol. 111, №6, pp.785-791. Epub. 2011 May 23. PMID: 21601844.
166. Watson W., Kapur S. Atopic dermatitis. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2011, №7 (Suppl. 1):S4. DOI: 10.1186/1710-1492-7-S1-S4.
167. Weiss S.T. Eat dirt-the hygiene hypothesis and allergic diseases. *The New England Journal of Medicine*. 2002, vol. 347, №12, pp.930-931.

168. Wen H.-J., Chiang T.-L., Lin S.-J., Guo Y. Predicting risk for childhood asthma by pre-pregnancy, perinatal and postnatal factors. *Pediatric allergy and immunology*. 2015, vol.26, №3, p.272.
169. Wu K., Higashi N., Hansen E.R., Lund M., Bang K., Thestrup-Pedersen K. Telomerase Activity Is Increased and Telomere Length Shortened in T Cells from Blood of Patients with Atopic Dermatitis and Psoriasis. *The Journal of Immunology*. 2000, vol. 165, №8, pp.4742-4747.
170. Wu K.G., Li T.H., Chen C.J., Cheng H.I., Wang T.Y. Correlations of serum Interleukin-16, total IgE, eosinophil cationic protein and total eosinophil counts with disease activity in children with atopic dermatitis. *Int. J. Immunopathol Pharmacol*. 2011, vol. 24, №1, pp.15-23. PMID: 21496383.
171. Yamanaka K., Mizutani H. The role of cytokines/chemokines in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr.Probl.Dermatol*. 2011; №41, pp.80-92. Epub. 2011 May 12. PMID: 21576949.
172. Zhang B., Alysandratos K.D., Angelidou A., Asadi S., Sismanopoulos N., Delivanis D.A., Weng Z., Miniati A., Vasiadi M., Katsarou-Katsari A., Miao B., Leeman S.E., Kalogeromitros D., Theoharides T.C. Human mast cell degranulation and preformed TNF secretion require mitochondrial translocation to exocytosis sites: relevance to atopic dermatitis. *Journal Allergy Clin. Immunol*. 2011, vol. 127, №6, pp.1522-1531.e8. Epub. 2011 Mar 31. PMID: 21453958.
173. Zhao J., Liu J., Denney J., Li C., Li F., Chang F., Chen M., Yin D. TLR2 involved in naïve CD4⁺ T Cells rescues stress-induced immune suppression by regulating Th1/Th2 and Th17. Karger publishers, *Neuroimmunomodulation*. 2015, vol. 22, №5, pp.328-336.

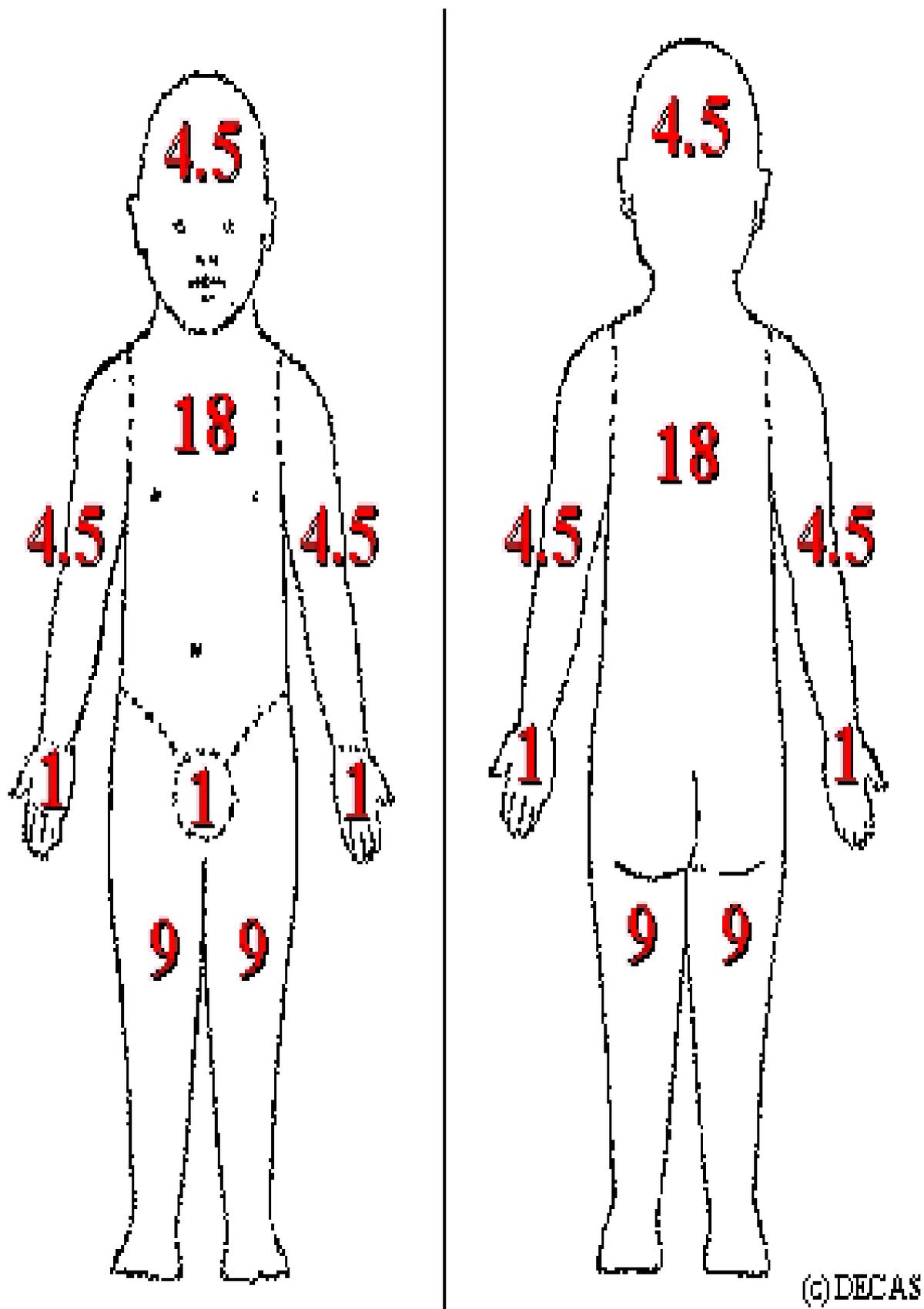
ПРИЛОЖЕНИЯ

Рис. 1. Оценка степени тяжести атопического дерматита у детей до 2-х лет



(c) DECAS

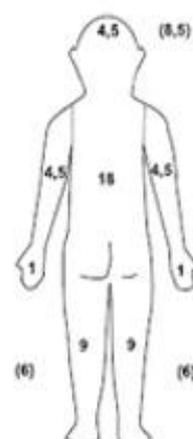
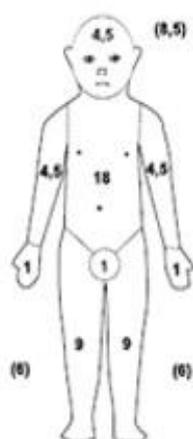
Рис. 2. Оценка степени тяжести атопического дерматита у детей после 2-х лет



Пример опросника шкалы SCORAD

SCORAD European task force on atopic dermatitis

Фамилия	Имя	Лечебное учреждение:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Дата рождения	<input type="text"/>	ФИО врача:
Дата обследования	<input type="text"/>	



A: Распространенность укажите площадь поражения

B: Интенсивность

C: Субъективные симптомы
зуд + нарушение сна

Критерий	Выраженность	Способ расчета
Эритема		Выраженность признака 0 — отсутствует 1 — слабая 2 — умеренная 3 — сильная * Сухость кожи оценивается вне очагов остроэритематозных элементов и участков лихенификации.
Отек / папулезные элементы		
Корки / мокнутие		
Экскориации		
Лихенификация		
Сухость кожи *		

C: Субъективная оценка симптомов
A/5+7B/2

SCORAD
A/5+7B/2

Визуальная аналоговая шкала (средний показатель за последние 3 дня и/или ночи)

Зуд (от 0 до 10)

Нарушение сна (от 0 до 10)

Рис. 3. Распределение группы госпитализированных пациентов с тяжелым течением атопического дерматита

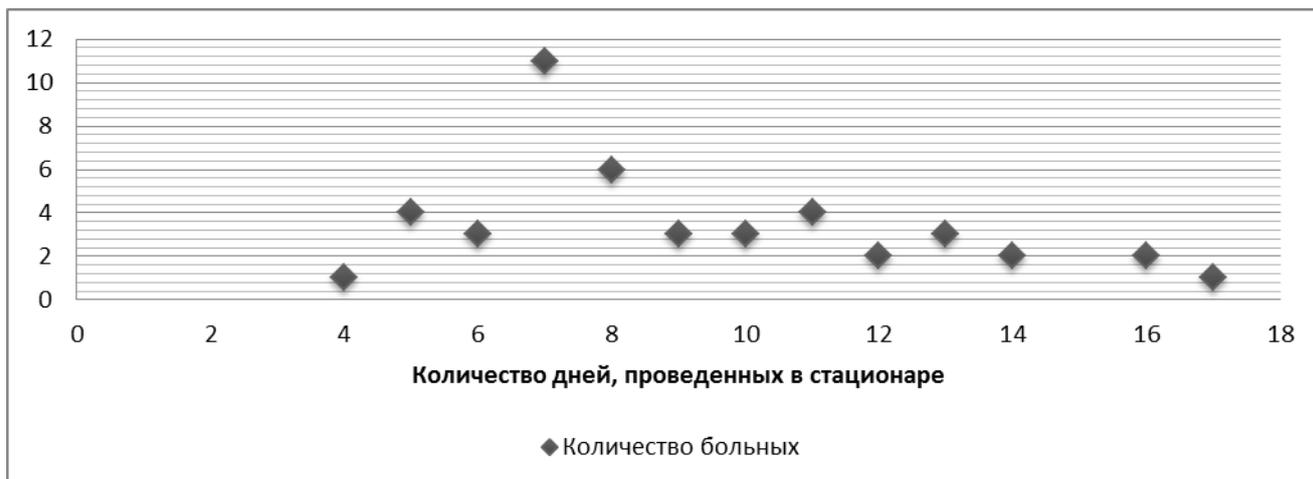


Рис. 4. Распределение группы госпитализированных пациентов со средней тяжестью течения атопического дерматита

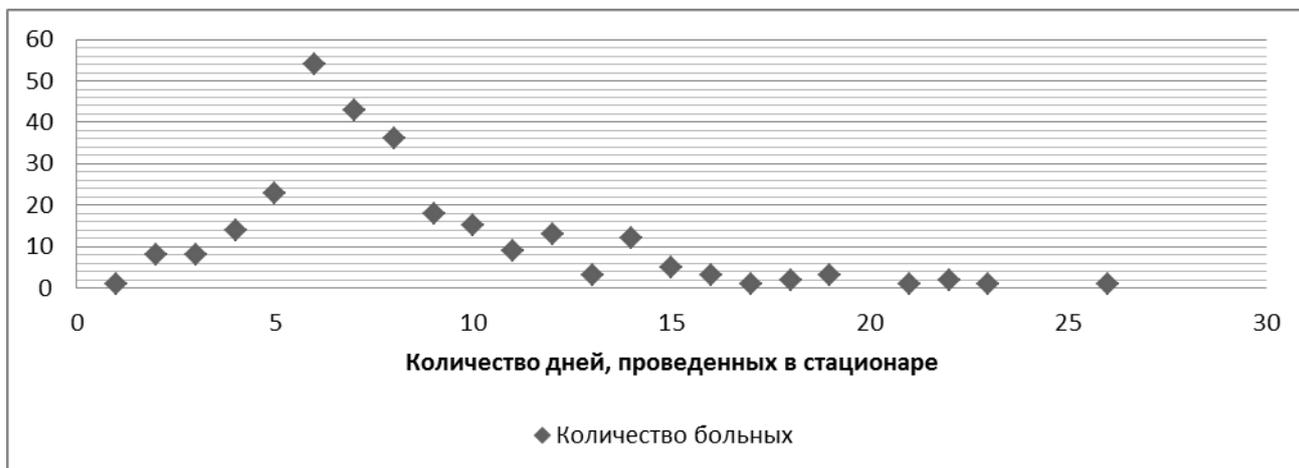


Рис.5. Распределение группы госпитализированных пациентов с легким течением атопического дерматита

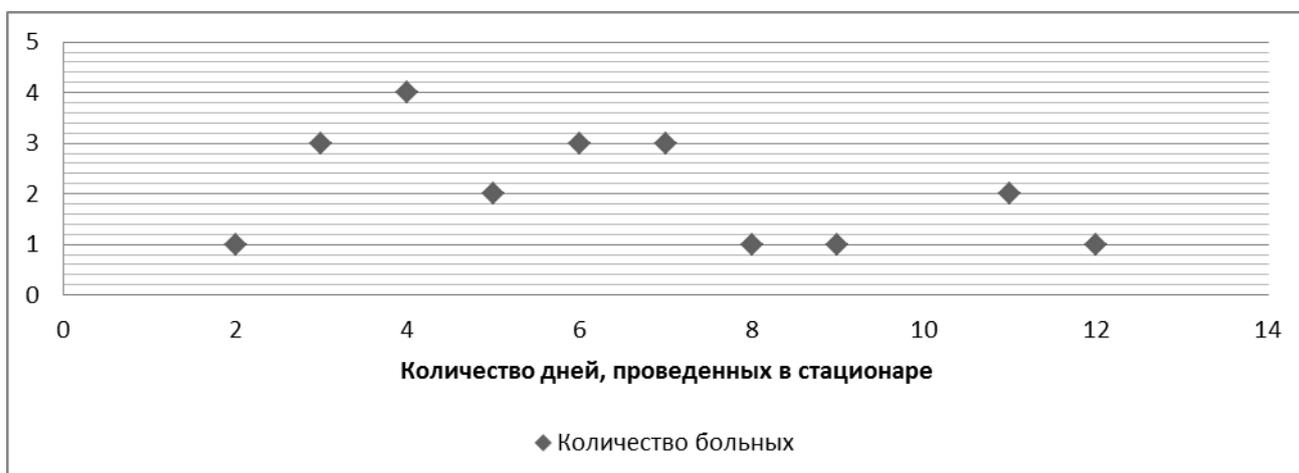


График 1. Количество госпитализированных больных с диагнозом атопический дерматит за 2008 год



График 2. Количество госпитализированных больных с диагнозом атопический дерматит за 2009 год



График 3. Количество госпитализированных больных с диагнозом атопический дерматит за 2010 год



График 4. Количество госпитализированных больных с диагнозом атопический дерматит за 2011 год



График 5. Количество госпитализированных больных с диагнозом атопический дерматит за 2012 год



Графическое изображение случаев госпитализации за 5-летний период по месяцам

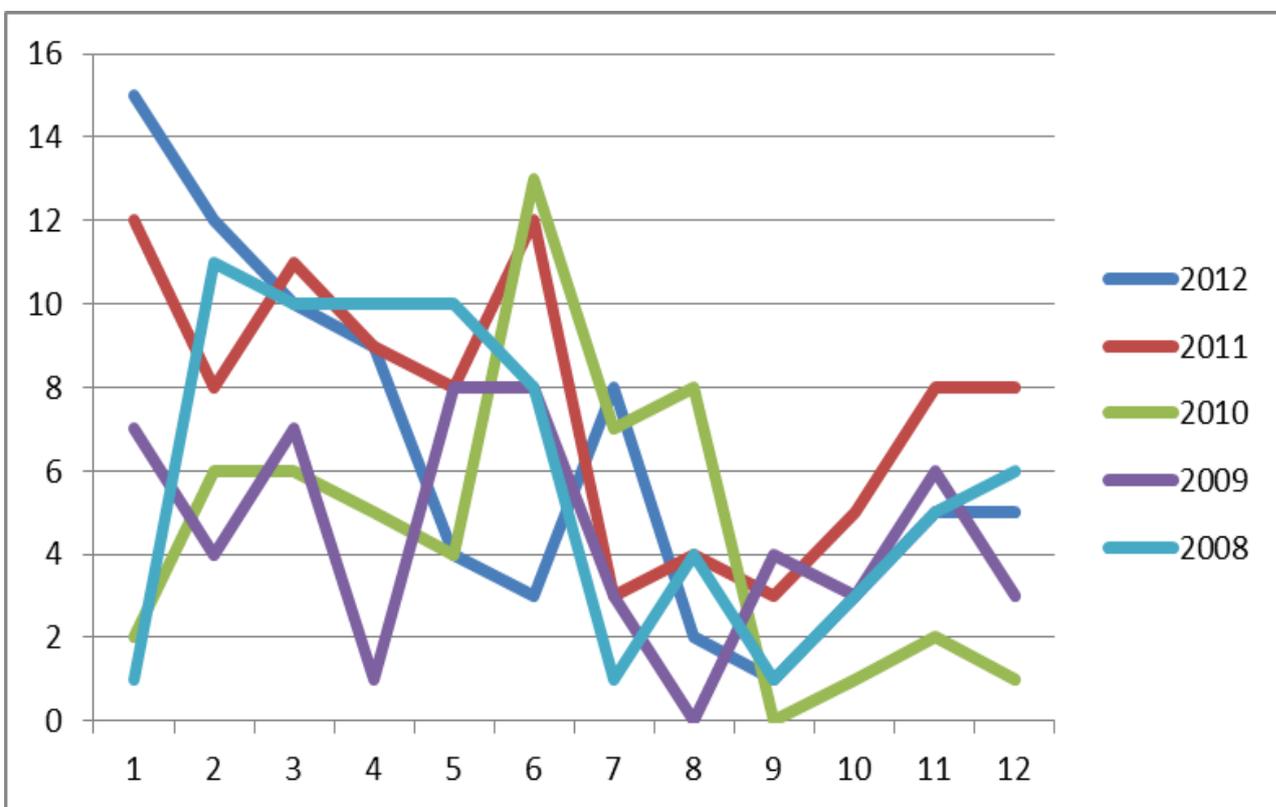


Таблица 1

Сравнительный анализ уровня цветового показателя крови при разной степени тяжести проявления atopического дерматита

Степень тяжести заболевания		Цветовой показатель		Итого
		низкий	норма	
легкая	n	19	2	21
	% по признаку степень тяжести заболевания	90.5	9.5	100.0
	% по признаку цветовой показатель	5.9	16.7	6.2
	% от общего рез.	5.7	0.6	6.2
средняя	n	263	8	271
	% по признаку степень тяжести заболевания	97.0	3.0	100.0
	% по признаку цветовой показатель	81.2	66.7	80.7
	% от общего рез.	78.3	2.4	80.7
тяжелая	n	42	2	44
	% по признаку степень тяжести заболевания	95.5	4.5	100.0
	% по признаку цветовой показатель	13.0	16.7	13.1
	% от общего рез.	12.5	0.6	13.1
Итого	n	324	12	336
	% по признаку степень тяжести заболевания	96.4	3.6	100.0
	% по признаку цветовой показатель	100.0	100.0	100.0
	% от общего рез.	96.4	3.6	100.0

Анализ данных IgA в сравнении со степенью тяжести атопического дерматита

Степень тяжести заболевания		Иммуноглобулин А (IgA)			Итого
		Норма	Низкий уровень	Высокий уровень	
средняя	n	4	10	2	16
	% по признаку степень тяжести заболевания	25.0	62.5	12.5	100.0
	% по признаку IgA	100.0	83.3	66.7	84.2
	% от общего результата	21.1	52.6	10.5	84.2
тяжелая	n	0	2	1	3
	% по признаку степень тяжести заболевания	0.0	66.7	33.3	100.0
	% по признаку IgA	0.0	16.7	33.3	15.8
	% от общего результата	0.0	10.5	5.3	15.8
Итого	n	4	12	3	19
	% по признаку степень тяжести заболевания	21.1	63.2	15.8	100.0
	% по признаку IgA	100.0	100.0	100.0	100.0
	% от общего результата	21.1	63.2	15.8	100.0

Таблица 3

Анализ данных IgM в сравнении со степенью тяжести атопического дерматита

Степень тяжести заболевания		Иммуноглобулин М (IgM)			Итого
		Норма	Низкий уровень	Высокий уровень	
средняя	п	5	3	8	16
	% по признаку степень тяжести заболевания	31.2	18.8	50.0	100.0
	% по признаку IgM	83.3	75.0	88.9	84.2
	% от общего результата	26.3	15.8	42.1	84.2
тяжелая	п	1	1	1	3
	% по признаку степень тяжести заболевания	33.3	33.3	33.3	100.0
	% по признаку IgM	16.7	25.0	11.1	15.8
	% от общего результата	5.3	5.3	5.3	15.8
Итого	п	6	4	9	19
	% по признаку степень тяжести заболевания	31.6	21.1	47.4	100.0
	% по признаку IgM	100.0	100.0	100.0	100.0
	% от общего рез.	31.6	21.1	47.4	100.0

Анализ данных IgG в сравнении со степенью тяжести атопического дерматита

Степень тяжести заболевания		Иммуноглобулин G (IgG)			Итого
		Норма	Низкий уровень	Высокий уровень	
средняя	n	3	4	9	16
	% по признаку степень тяжести заболевания	18.8	25.0	56.2	100.0
	% по признаку IgG	100.0	80.0	81.8	84.2
	% от общего результата	15.8	21.1	47.4	84.2
тяжелая	n	0	1	2	3
	% по признаку степень тяжести заболевания	0.0	33.3	66.7	100.0
	% по признаку IgG	0.0	20.0	18.2	15.8
	% от общего результата	0.0	5.3	10.5	15.8
Итого	n	3	5	11	19
	% по признаку степень тяжести заболевания	15.8	26.3	57.9	100.0
	% по признаку IgG	100.0	100.0	100.0	100.0
	% от общего результата	15.8	26.3	57.9	100.0