

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

На правах рукописи

Артемьева Наталья Олеговна

**ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПИТАНИЮ ПАЦИЕНТОВ
С ТОРПИДНЫМ ТЕЧЕНИЕМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Свечникова Елена Владимировна

Новосибирск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	13
1.1. Определение и патогенез atopического дерматита.	13
1.2 Роль отягощенного семейного анамнеза в развитии atopического дерматита.	15
1.3 Роль антропометрии в диагностике atopического дерматита.	17
1.4 Подход к классификации и оценке тяжести состояния у пациентов с торпидным течением atopического дерматита.	18
1.5 Роль мутаций гена филаггрина при atopическом дерматите.	22
1.6 Подходы к подбору питания при atopическом дерматите.	23
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	29
2.1 Характеристика клинического подхода к набору материала.	29
2.2 Дизайн исследования.	33
2.3 Общеклинические обследования.	35
2.3.1 Клинико-генеалогический метод.	35
2.3.2 Методы антропометрических исследований.	37
2.3.3 Методы клинических исследований.	39
2.4 Лабораторные методы диагностики.	43
2.4.1 Специфический иммуноглобулин Е.	43
2.4.2 Метод хроматографии мочи.	46
2.4.3 Генотипирование для выявления мутаций 2282del4, R2447X и R501X в гене филаггрина.	50
2.5 Подходы к подбору диеты пациентам с торпидным течением atopического дерматита.	53
2.5.1 Методика подбора общей диеты.	53
2.5.2 Методология подбора персонифицированной диеты.	57
2.6 Методы статистической обработки данных.	66
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.	68

3.1 Результаты клинико-генеалогического анализа.	70
3.2 Сравнение антропометрических показателей и параметров тяжести течения заболевания среди пациентов с atopическим дерматитом.	72
3.3 Анализ выявленных изменений у пациентов основной группы по данным лабораторных методов диагностики.	82
3.3.1 Анализ соотношения пациентов по патогенетическим вариантам развития торпидного течения atopического дерматита.	82
3.3.2 Оценка эффективности диеты у пациентов с торпидным течением atopического дерматита с повышенным специфическим иммуноглобулином Е.	84
3.3.3 Результаты оценки тяжести течения заболевания в зависимости от характера нарушений обмена веществ по данным хроматографии мочи.	86
3.3.4 Результаты генотипирования мутаций 2282del4, R501X и R2447X в гене филаггрина.	93
3.4 Подбор персонифицированной диеты.	96
3.5 Анализ некоторых факторов риска развития обострений atopического дерматита за период шестимесячного наблюдения.	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	108
ВЫВОДЫ.	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	113
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	134
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Анкета оценки состояния здоровья пациента с atopическим дерматитом.	137
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Оценочный лист шкалы SCORAD.	139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Атопический дерматит – это мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [124].

В настоящее время данная патология занимает от 5 % до 30 % в структуре кожных заболеваний [65]. По данным разных авторов, частота атопического дерматита в России составляет 5,2 % – 15,5 % [2; 11; 28; 30; 38; 42; 79; 96], а в различных популяциях Европы – от 15 % до 20 % [173; 177; 196; 210]. Количество посещений по поводу АД прогрессивно растет с 1997 г. и к настоящему времени увеличилось в три раза [132].

Атопический дерматит чаще дебютирует в возрасте до 6 лет, как одно из первых проявлений атопической болезни, однако, не исключено развитие яркой клинической симптоматики в более позднем возрасте [4]. Течение атопического дерматита разнообразно, с различной частотой и длительностью обострений. Когда процесс приобретает упорное течение с невыраженным эффектом от проводимой терапии и обострениями процесса до 3–4 в год с увеличением их длительности, то процесс становится вялотекущим (торпидным) [74]. Торпидное течение АД приводит больного к эмоциональной и физической дезадаптации, что снижает его качество жизни.

В последнее время большое внимание уделяется персонифицированной (индивидуализированной) медицине. Она представляет собой совокупность методов профилактики патологического состояния, диагностики и лечения, в случае его возникновения, основанных на индивидуальных особенностях пациента, и позволяет рассматривать каждого, как уникальную комбинацию факторов наследственности и приобретенных качеств [82; 100].

От различных клинико-патогенетических вариантов атопического дерматита зависят подходы к его коррекции [115; 148]. В большинстве случаев атопический

дерматит является заболеванием мультифакториальной природы с полигенным типом наследования [71]. Основой его является комбинация генов, работа которых зависит от факторов внешней среды. Атопический дерматит может выступать как обособленное заболевание, а может являться следствием различных нозологий, к примеру, ферментопатий. Симптомы атопического дерматита часто прослеживаются у пациентов с нарушением обмена веществ или ферментопатиями [1; 74]. Другими причинами развития атопического дерматита могут быть дефекты барьерной функции кожи, а также дефекты врождённого иммунитета, либо приобретенные дефекты регуляции иммунитета [5; 17; 20; 88; 89; 90; 97; 150]. Несколько десятилетий назад активно отмечалось, что атопические симптомы связаны с семейным анамнезом. Если идет передача по линии матери риск развития заболевания у ребенка повышается до 60–70 %, по линии отца – 18–22 %, а при наличии атопических заболеваний по двум линиям – 80 % [2; 11; 173]. В конце XX столетия при помощи молекулярно-генетических методов была выявлена связь атопического дерматита с дефектом гена, кодирующего белок филаггрин [32; 157; 203]. Вследствие данного открытия, была выделена моногенная форма заболевания. Учитывая, что гены ответственные за развитие бронхиальной астмы и атопического дерматита, расположены в одних и тех же локусах (5q31-33, 1 lq13 и 13q 12-14), анамнез больного может быть отягощен такими заболеваниями, как атопический риносинусит и бронхиальная астма [14; 15; 22; 93].

В классическом алгоритме лечения атопического дерматита есть указание на то, что больные данным дерматозом должны соблюдать гипоаллергенную диету [16; 170; 196], однако четких критериев подбора диеты детям и взрослым с атопическим дерматитом в рекомендациях различных сообществ не описано. В приказе Минздрава России по оказанию помощи больным с атопическим дерматитом от 28.12.2012 № 1613н рассматривается лечение только с назначением основного варианта стандартной диеты. Встречаются рекомендации по ограничению продуктов со ссылкой на общепринятый перечень гипераллергенных продуктов [16; 63]. Существует вариант применения

стандартной диеты согласно приказу Минздрава России 05.08.2003 № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации», но нет единого алгоритма его подбора. Как правило, пациенты лишь ограничивают себя в приеме пищи из предложенного им списка гипераллергенных продуктов [16].

Учитывая вышесказанное, представляется актуальным проведение исследований, направленных на разработку тактики персонифицированного подхода к питанию пациентов с торпидным течением атопического дерматита, для повышения эффективности лечебных мероприятий у данной категории пациентов.

Степень разработанности темы диссертации

За последние десятилетия опубликовано множество научных работ по тематике АД. Существенный вклад в изучение проблемы АД внесли как зарубежные [145; 177; 187; 193; 196; 204; 220], так и отечественные авторы [10; 32; 49; 52; 66; 67; 71; 75]. К изучению АД проявляют интерес врачи таких специальностей как дерматовенерологи, педиатры, иммунологи и ряд других специалистов. Это объясняется полиморфизмом клинических проявлений атопического дерматита. Работа над изучением этиологии, патогенеза, совершенствование диагностики с атопическим дерматитом продолжается и в настоящее время [12; 147; 212; 214]. Однако, до настоящего времени имеется проблема в том, что, несмотря на применение всех современных методов и подходов к лечению, в большинстве случаев не удаётся добиться продолжительной и качественной ремиссии АД [72; 148; 164; 165; 166]. В отечественном и зарубежном подходах в лечении АД неотъемлемой частью является общая гипоаллергенная диета [71; 82], но нет единого подхода к её подбору. Критерии для подбора персонифицированного питания для этой группы больных вовсе не разработаны. В практической медицине применяется подход проведения провокационных тестов и при доказанной пищевой аллергии исключаются определенные продукты [16]. Однако, это существенно оскудняет

рацион пациента и может привести в дальнейшем к дефициту витаминов, макро и микроэлементов. Таким образом, очевидно, что многие аспекты этого заболевания остаются дискуссионными и требуют решения с использованием современных знаний и технологий. В отечественной и зарубежной литературе не встречается подхода в виде комплексной идентификации патогенетического варианта развития АД, а на основе выявленного патогенеза выбора персонифицированного питания, что и обусловило актуальность данного исследования.

Цель исследования

Разработать и обосновать персонифицированный подход к питанию пациентов с торпидным течением атопического дерматита на основе комплексной идентификации патогенетического варианта развития заболевания.

Задачи исследования

1. Разработать методику комплексной идентификации патогенетического варианта развития торпидного течения атопического дерматита с использованием клинико-генеалогического метода, определения мутаций гена филаггрина, анализа крови на специфический IgE и исследования мочи методом хроматографии.
2. Определить частоту мутации R2447X в гене FLG и вклад мутаций del_4, R501X, и R2447X в гене FLG в развитии торпидного течения атопического дерматита.
3. Сравнить эффективность применения персонифицированной диеты при различных патогенетических вариантах торпидного течения атопического дерматита: при носительстве мутаций в гене FLG, при детекции специфического IgE и при выявлении нарушений обмена веществ.
4. Сравнить риск развития обострений при торпидном течении атопического дерматита на фоне персонифицированного питания и общей гипоаллергенной диеты.

Научная новизна

Впервые определено, что у 18,1 % пациентов с торпидным течением atopического дерматита имеет место моногенная форма заболевания, обусловленная мутациями R501X, del_4 и R2447X в гене филаггрина, а частота встречаемости мутации R2447X в гене FLG составляет 2,9 %.

Впервые установлено, что при торпидном течении atopического дерматита доля пациентов с положительным результатом исследования на наличие специфического IgE составляет 33,1 %.

Впервые показано, что при торпидном течении atopического дерматита в 80,5 % случаев имеют место наследственные нарушения обмена, выявляемые методом хроматографического исследования мочи.

Установлено, что индивидуальный подбор питания способствует снижению относительного риска развития обострений при торпидном течении atopического дерматита в 2,3 раза, чем стандартная гипоаллергенная диета; а у детей младше 5 лет – в 4,1 раза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые был разработан и обоснован способ идентификации патогенетического варианта развития торпидного течения atopического дерматита с использованием клинико-генеалогического метода, определения мутаций в гене филаггрина, анализа крови на специфический IgE и исследования мочи методом хроматографии, что позволяет определить показания для подбора персонализированного питания пациентам с торпидным течением atopического дерматита.

Приведены примеры разработки индивидуальных рекомендаций по питанию при торпидном течении atopического дерматита в зависимости от результатов определения мутаций в гене филаггрина, анализа крови на специфический IgE и исследования мочи методом хроматографии.

Методология и методы диссертационного исследования

Основой методологии диссертационной работы явились данные научных исследований, проведенные как в России, так и за рубежом по патогенезу, клинической картине, лабораторной диагностике и нутритивной коррекции atopического дерматита. В настоящем исследовании применялись следующие методы: клиничко-анамнестический, клиничко-генеалогический, антропометрический, лабораторный и статистический. Лабораторные методы диагностики включали определение уровня IgE методом иммуноферментного анализа и хроматографическое исследование мочи. В ходе молекулярно-генетической части исследования применялись такие методы, как фенол-хлороформная экстракция ДНК, ПЦР с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов.

Положения, выносимые на защиту

1. Для подбора персонифицированной диеты пациентам с торпидным течением atopического дерматита необходима идентификация патогенетического варианта развития торпидного течения atopического дерматита с использованием клиничко-генеалогического метода, определения мутаций гена филаггрина, анализа крови на специфический IgE, исследования мочи методом хроматографии.
2. Общая частота выявленных мутаций R501X, del_4 и R2447X в гене FLG у пациентов с торпидным течением atopического дерматита составляет 18,1 %, а вклад R2447X составляет 2,9 %.
3. При торпидном течении atopического дерматита применение персонифицированной диеты в течение 7–8 недель у носителей мутаций в гене FLG не влияло на динамику индекса SCORAD; у пациентов с повышенным уровнем специфического IgE – приводило к снижению индекса SCORAD лишь за счет достоверно значимого уменьшения суммарной оценки субъективных симптомов, а при признаках нарушения обмена веществ индекс SCORAD снижался за счет достоверно значимого уменьшения показателей распространенности поражения кожи, интенсивности выраженности клинических

симптомов заболевания и суммарной оценки субъективных симптомов.

4. На фоне персонифицированного питания в течение 6-ти месяцев относительный риск развития обострений при торпидном течении атопического дерматита в 2,3 раза меньше, чем на фоне стандартной гипоаллергенной диеты; а у детей младше 5 лет – в 4,1 раза.

Степень достоверности

Степень достоверности результатов диссертационной работы определяется достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, о чём свидетельствуют записи в индивидуальных картах пациентов, представленных на проверку первичной документации. Достоверность результатов настоящего исследования гарантирована формированием контрольной группы пациентов, использованием сертифицированных лабораторных методов диагностики и выбором адекватных методов статистической обработки полученных данных.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 7-м съезде Российского общества медицинских генетиков (Москва, 2015); Международных форумах дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2015, 2016); 18-й и 19-й Сибирских межрегиональных конференциях «Дерматовенерология Сибири: наука и практика» (Новосибирск, 2014, 2015).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Кожные и венерические болезни» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2019).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках темы «Клинико-патогенетическая характеристика наследственных, демиелинизирующих и сосудистых заболеваний центральной нервной системы, методы профилактики и лечения дегенеративных заболеваний нервной системы, в том числе,

сопровождающихся когнитивными нарушениями», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910169-8.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования, а именно, предложенный алгоритм подбора индивидуальной диеты для пациентов с торпидным течением атопического дерматита с учётом его патогенетического варианта развития используется в практической работе и предлагается в лечебном процессе при оказании медицинской помощи пациентам с атопическим дерматитом ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии» (г. Москва), в ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (г. Новосибирск), а также результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 224 источниками, из которых 81 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 33 таблиц и 4 рисунков.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ литературы отечественных и зарубежных авторов, осуществлено формирование рабочей гипотезы, разработан дизайн исследования; осуществлен отбор пациентов, сбор жалоб и анамнеза; самостоятельно проведен клинический осмотр пациентов, антропометрические исследования, анализ и интерпретация результатов проведенных исследований, а также подбор персонифицированного питания и общей гипоаллергенной диеты пациентам с торпидным течением атопического дерматита. Написание всех глав, статистическая обработка и оценка результатов настоящего исследования также проводились автором самостоятельно.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение и патогенез атопического дерматита

Кожа, как самый крупный орган человека, является отражением внутренних процессов, протекающих в организме. Известно, что среди аллергодерматозов, по данным ВОЗ, на первый план по частоте встречаемости выходит АД, который занимает в структуре популяции от 5 до 30 %. Первые описания этого заболевания встречались еще в 1607 году [96] под названием «почесуха» [65]. Этот термин в полной степени отражал субъективные ощущения пациента в период обострения заболевания. Как отдельная нозология АД был выделен из группы аллергических заболеваний еще в конце XIX в. Понятие «атопия» (от греч. *atopos* – необычный, чуждый) впервые введен А. Ф. Соса в 1923 г. для определения наследственных форм повышенной чувствительности организма к различным воздействиям внешней среды [107]. Заболевание по описанию проявлялось в грудном возрасте «детской сыпью» в виде «инфантильных эритем» и в дальнейшем переходило в хроническую форму или в период длительной ремиссии [29; 31; 105; 139; 158; 152].

С изучением определений заболевания – «диатезическое пруриго Бенъе» в исследованиях было подчеркнуто клиническое сходство с нейродермитом [119]. После этого обсуждения на французском дерматологическом обществе появилось новое. В России АД рассматривали в рамках кожных проявлений детских диатезов, причиной которых являлись аномалии конституции [76; 98]. Позже АД был отнесен в разряд аллергических заболеваний [109; 161; 162]. В 1935 году появилось само определение понятия «атопический дерматит» [49]. Однако если раньше эта болезнь считалась редкой, то с 40–50-х годов прошлого столетия АД считается во многих странах одним из самых частых дерматозов [101; 108]. Как известно, для АД характерна генетическая гетерогенность. Известно много форм с учетом возраста и тяжести клинических проявлений, которые можно спутать с кожными изменениями на фоне ферментопатии [1; 71].

В 1979 году J. Hanifin и W. Lobitz, а позднее, в 1980 году J. Hanifin и J. Rajka разработали и предложили диагностические критерии АД, которые нашли всеобщее признание и широко распространены во всем мире [123; 131]. В последующем эти критерии расширялись и совершенствовались рядом исследователей. С появлением узкопрофильных специальностей в медицине, встает вопрос о мультидисциплинарном подходе к лечению и диагностике АД с целью выработки единого алгоритма [66; 74; 185; 180; 191; 224]. Существуют значительные отличия в диагностике и терапии АД дерматологами и педиатрами в различных странах, которые в свою очередь стремятся выработать единый подход к данной проблеме [144; 154; 160; 169; 175; 181; 199; 205;].

В 2001 году Европейская академия аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) и Американская академия аллергии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, AAAAI) создали команды экспертов и поручили им вывести единый алгоритм, который бы служил руководством для практической деятельности [151; 200; 217]. Были разработаны алгоритмы, но они решили только часть проблемы АД [33; 41; 55; 83; 133; 137].

В 70-е годы XX века была описана ассоциация целиакии с АД [73; 153]. Это исследование показало, что АД может быть не только самостоятельным заболеванием, но и сочетаться с другой патологией, в частности ферментопатиями. Это повело за собой новое направление в изучении этиологии данного заболевания.

Через несколько лет появились публикации о проведении итальянскими учеными эпидемиологического исследования. Оно заключалось в проведении массового скрининга у больных с использованием биохимического анализа на наличие антиглиадиновых антител, с последующей эндоскопической биопсией с гистологически подтверждённой атрофией ворсинок в 12-пёрстной кишке [25; 24; 136; 99; 152]. В результате было установлено, что примерно в двух третях случаев отсутствуют характерные симптомы целиакии [73; 113; 153].

Среди детей больных АД часто встречаются и другие виды мальабсорбции,

так в Литве частота мальабсорбции лактозы достигает 41 %, мальабсорбции глюкозы-галактозы 12 % [73; 108]. Это в большинстве своём наследственные аутомно-рецессивные заболевания обмена веществ. Поэтому при нарушении или недостатке работы ферментативной системы организма АД встречается более часто.

Многочисленные данные, полученные в эпидемиологических исследованиях, свидетельствовали о генетической предрасположенности. В 80–90-х годах XX века были проведены многочисленные исследования в целях поиска генов кандидатов с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) [32]. Была установлена связь между мутациями в гене FLG и степенью проявления, течения АД, а также его лечения [203].

На сегодняшний момент опубликовано множество трудов, посвященных изучению атопического дерматита. Только на сайте PubMed размещено более 24 000 публикаций, что свидетельствует о повышенном интересе к исследованию данной проблемы. Направление в поиске персонифицированного подхода сформулировал Кристиан Барнард (1922–2001), хирург давший старт кардио-трансплантологии: «Обычно врач имеет дело со стандартной ситуацией. Когда неясно, почему именно этот человек заболел именно этим заболеванием, и оно протекает, так, а не иначе – мы ступаем на путь медицинской генетики».

1.2 Роль отягощенного семейного анамнеза в развитии атопического дерматита

Самостоятельность этой нозологии обосновал Е. Besnier при помощи клинко-генеалогического метода. Этот метод еще не был введен в практику, однако, уже тогда пришла идея сравнить семьи со сходными клиническими симптомами и выделить основные формы болезни. По итогам своей работы. Е. Besnier представил демонстрацию под названием «дерматит полиморфный, пруригинозный, хронический, обостряющийся, с зимними пароксизмами, в преимущественно экзематозно-лихеноидной форме» [62; 68; 115].

В 2009 году в 8 странах Евросоюза были проведены исследования среди лиц, имеющих повышенную сухость кожи. Выборка составила 4 500 человек в возрастной группе старше 15 лет. 40 % людей указали на наличие АД в детском возрасте [67; 68; 94; 95; 116], а 20 % отметили отягощенный семейный анамнез.

Классики отечественной терапии Мудров М. Я., Боткин С. П., Образцов В. П. всегда учитывали семейную предрасположенность к болезням. Однако, научную основу и мощный стимул для развития клинико-генеалогического метода появился в начале XX века, когда были «переоткрыты» законы Менделя и доказана их универсальность. Английский врач Гаррод А. Е. (1857–1936) – основатель биохимической генетики – при анализе семейных данных по алкаптонурии отметил, что эта наследственная болезнь обмена веществ расщепляется в потомстве согласно закону Менделя, как рецессивный признак [19].

Клинико-генеалогический метод получил свое развитие в работах известного советского клинициста С. Н. Давиденкова (1880–1961), который анализировал различные клинические формы и особенности течения болезней нервной системы в семьях, и объяснил причины огромного клинического полиморфизма неврологических заболеваний.

В рекомендациях для практикующих врачей под редакцией Ю. В. Сергеева еще в 2003 г. указано, что лица, имеющие семейный анамнез аллергических заболеваний, должны быть тщательно обследованы [104].

При метаанализе различных литературных источников с применением клинико-генеалогического метода, риск развития АД наибольший у детей, в семье которых оба родителя страдают каким-либо аллергическим заболеванием. Отмечено, что у 81 % детей, если больны оба родителя, у 59 %, если АД болен один из родителей, а другой имеет признаки атопического заболевания дыхательных путей и у 56 %, если болен только один из родителей [66; 72]. Вероятность развития АД у ребенка выше, если атопическим заболеванием страдает мать [72]. Эпидемиологические исследования больных аллергией в России показывают, что наличие аллергических заболеваний более двух

поколений родственников, доводит вероятность проявления аллергии у ребенка почти до 100 % [66].

Клинико-генеалогический метод включает 3 этапа: 1-й этап – клиническое обследование, которое начинается с оценки фенотипа, вошедшего на прием пациента, и его поведения. Далее проводится опрос, оценивается общее состояние и знакомство с медицинской документацией пациента. На 2-м этапе составление самой родословной, а на 3-м этапе – её генетический анализ [18; 19]. Поэтому он является универсальным для всех врачей-специалистов, обладает достаточной информативностью при малых затратах времени.

1.3 Роль антропометрии в диагностике атопического дерматита

Антропометрия происходит от греч. *Anthropos* – человек, *metreo* – мерю. Этот метод изучения человека, основывается на измерении морфологических и функциональных признаков тела. Вместе с антропометрией проводился осмотр тела, и фиксировались признаки, которые не поддавались стандартному измерению. Данный метод использовался для решения вопроса физического развития пациента и его соответствия с возрастной нормой. Производилось измерение массы тела, роста и расчет индекса массы тела [76; 98].

Тип конституции является predisposing фактором развития множества заболеваний. При анализе литературы, научных работ, в которых изучалась связь соматотипов с развитием АД, связи обнаружено не было, хотя при астении процессы роста в организме замедлены, поэтому их соматотип можно расценивать как маркер замедленного метаболизма, вследствие длительного роста и развития. При гиперстении, наоборот, скорость метаболизма ускорена. Рядом авторов установлены корреляции между соматотипом и его предрасположенности к определенным болезням [76; 98], например, сердечно-сосудистые заболевания или болезни нервной системы. Учитывая, что АД ассоциирован с пищевыми аллергенами [109; 145; 155; 219], это является актуальным и для АД.

Существует множественное количество вариаций соматотипирования.

Одной из наиболее применяемой в медицинской практике классификацией является разработанная М. В. Черноруцким. Она предназначена для обозначения конституциональных типов. В соответствии с ней выделяют три основных варианта: 1) нормостенический тип, характеризующийся пропорциональными размерами тела; 2) астенический тип, который отличается слабым развитием мышечной массы, преобладанием продольных размеров тела, длины конечностей над длиной туловища; 3) гиперстенический тип, отличающийся преобладанием поперечных размеров тела.

Основными параметрами, которые измеряют у пациента при исследовании антропометрических показателей, являются измерение роста (см), веса (кг), объема талии, бедер.

Для оценки соотношения роста и веса используется индекс массы тела.

ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$ – индекс массы тела (прогностический индекс Кетле), который отображает соотношение массы тела к росту в квадратных метрах. Данный индекс позволяет оценить имеет ли пациент отклонения от норм веса [45].

Формы телосложения человека генетически запрограммированы, однако, роль в модификации веса также принадлежит средовым факторам, включающим образ жизни, характер питания, вредные привычки и прочие аспекты. Оценка избытка, либо недостатка питания рассчитывается математически на основании возраста, пола, роста, веса и индекса массы тела [45; 76].

1.4 Подход к классификации и оценке тяжести состояния у пациентов с торпидным течением атопического дерматита

Клинический полиморфизм АД многогранен, а каждому возрастному периоду свойственны свои клинико-морфологические особенности, что проявляется в возрастной трансформации элементов сыпи [126; 131; 140].

При анализе литературных источников, общепринятой классификации АД нет [42; 65; 123].

Спектр клинических проявлений АД весьма многообразен, как по

сочетанию различных признаков у каждого больного, так и по их выраженности [4; 38; 47; 65; 123; 174]. Еще в 1980 году Rajka и Hanifin разработали и внедрили в практику основные диагностические признаки АД [47]. Они поделили признаки на обязательные и вспомогательные, где обязательные признаки: зуд; «сгибательная» или «складчатая» лихенизация у взрослых, поражение лица и разгибательных поверхностей конечностей у грудных детей; начало в раннем возрасте; сезонность, а для установления диагноза АД необходимо наличие всех четырех обязательных признаков и трех-четырех вспомогательных критериев. Вспомогательные признаки: семейный атопический анамнез, психоэмоциональная зависимость, пищевая аллергия, общая сухость кожных покровов, периорбитальная гиперпигментация, склонность к кожным инфекциям, складка Моргана, эозинофилия крови, повышенный уровень IgE в крови, белый дермографизм, передняя субкапсулярная катаракта.

Российские ученые Кочергин Н. Г. и Потеев И. С. в 1999 г. [124] предложили классификацию АД по возрасту, тяжести и степени выраженности:

- по возрасту:
 - 1) младенческая,
 - 2) детская,
 - 3) подростково-взрослая;
- по степени тяжести:
 - 1) I ст. (легкое течение),
 - 2) II ст. (среднетяжелое течение),
 - 3) III ст. (тяжелое течение);
- по степени выраженности:
 - 1) острый период,
 - 2) подострый период,
 - 3) ремиссия.

В 2002 г. Сергеев Ю. В. в руководстве для врачей предложил клинико-морфологическую классификацию АД [104]:

- 1) экссудативная (дети грудного возраста);

- 2) эритематозно-сквамозная (у детей до 3 лет);
- 3) эритематозно-сквамозная с лихенификацией (у детей от 3-х лет);
- 4) лихеноидная (подростки);
- 5) пруригинозная (чаще встречается среди взрослых).

В Российском национальном согласительном документе по АД под общей редакцией акад. РАМН Р. М. Хаитова и чл.-корр. РАМН, проф. А. А. Кубановой от 2004 года изложены основные периоды течения заболевания и их зависимость от алиментарных факторов. В младенческом периоде (с 2–3 месяцев жизни) – преобладание экссудативной формы заболевания с зависимостью от алиментарных факторов [43; 93]. В детском периоде – высыпания представлены воспалительными милиарными или лентикулярными папулами, везикулами и эритематозно-сквамозными элементами. Локализация проявлений разнообразна: кожа верхних и нижних конечностей, запястья, локтевые, подколенные сгибы [126]. В подростковом (взрослом) периоде – высыпания в виде эритемы, папул, шелушения, лихенификации, инфильтрации, трещин, эскориаций располагающихся на сгибательных поверхностях [38; 93; 140].

В практической деятельности принято выделять АД легкой, средней и тяжелой степени, однако для объективной оценки степени тяжести кожного процесса и динамики течения заболевания могут быть использованы полуколичественные шкалы SCORAD, EASI, IGA [123]. Но в практической медицине наибольшую популярность имеет шкала SCORAD (scoring atopic dermatitis), предложенная в 1994 г. европейской рабочей группой по АД [67; 68; 111; 215].

Шкала SCORAD учитывает следующие показатели:

А – распространенность кожных поражений,

В – интенсивность клинических проявлений,

С – субъективные симптомы.

Расчет площади поражения кожи (А) проводится по правилу «девяток»: голова и шея – 9 %, передняя и задняя поверхность туловища – по 18 %, верхние конечности – по 9 %, нижние конечности – по 18 %, область промежности и

половые органы – 1 %.

Интенсивность клинических проявлений (В) оценивается по шести симптомам:

- 1) эритема (гиперемия);
- 2) отек/папулообразование;
- 3) мокнутие/корки;
- 4) эксфолиации;
- 5) лихенификация/шелушение;
- 6) общая сухость кожи.

Выраженность каждого признака оценивается от 0 до 3 баллов: 0 – отсутствие, 1 – слабо выражен, 2 – умеренно выражен, 3 – выражен резко.

Оценка субъективных симптомов (С) – интенсивность кожного зуда и степень нарушения сна оцениваются по 10-балльной шкале (детьми старше 7 лет или родителями за последние 3 дня и/или ночи).

Итоговая величина индекса SCORAD рассчитывается по формуле:

$$\text{SCORAD} = A / 5 + 7B / 2 + C [123]$$

Выбрана оценочная шкала по рекомендациям практического руководства аллергологов и иммунологов, так как широко позволяет оценить степень вариативности клинических проявлений данного заболевания.

Значения индекса могут варьировать от 0 (нет заболевания) до 103 (тяжелое течение АД).

Атопический дерматит проявляется обычно с первого года жизни, хотя возможно и более позднее его проявление. Можно выделить три типа течения АД:

- 1) выздоровление до 2 лет (встречается наиболее часто);
- 2) выраженная манифестация до 2 лет с последующими ремиссиями;
- 3) непрерывное течение.

Атопический дерматит протекает хронически с периодами ремиссии в зависимости от тяжести течения заболевания и ответа организма на лечебные

мероприятия производимые пациентом [11; 87; 117; 174; 182; 184]. Клинические проявления зависят от возраста больных. Ремиссии при данном заболевании, при корректном подборе лечения, длительные, однако, отмечены и клинические случаи без периодов стихания кожного процесса при нарушении рекомендаций, которые были назначены пациенту [84; 85; 112; 123]. В младенческой стадии отмечаются кожные изменения по типу экссудации в области лица, разгибательных поверхностях конечностей, туловище. Процесс в младенчестве чаще протекает остро и связан с алиментарными раздражителями (введение прикорма). У пациентов отмечается сильный кожный зуд [11; 13]. Для кожной картины характерны эритематозные изменения, также могут образовываться папулы, везикулы, трещины, мокнутие, корки. К концу второго года появляются папулы и участки лихенификации. В дальнейшем воспалительный кожный процесс стихает, либо меняется морфология элементов, расположенных на определенных участках кожи. Далее процесс уже соответствует детской форме заболевания. Этот период соответствует возрасту от 3 лет до пубертатного периода [79]. Обострения при этой форме наблюдаются весной и осенью. Здесь характерна сезонность обострений [56; 141]. С возрастом экссудативные явления уменьшаются, преобладают пруригинозные папулы, экскориации, склонность к лихенификации. Третий возрастной период (взрослая стадия) характеризуется меньшей склонностью к островоспалительным реакциям и менее заметной реакцией на аллергические раздражители [17; 57; 149]. При всех возрастных формах отмечено влияние алиментарного фактора на периоды обострения и ремиссию заболевания.

С учетом проведенного литературного поиска шкала SCORAD наиболее подходит для достижения поставленной цели в данном исследовании.

1.5 Роль мутаций гена филаггрина при атопическом дерматите

Согласно современным представлениям, в основе патогенеза АД лежит измененная реактивность организма, обусловленная иммунологическими и

неиммунологическими механизмами, на фоне генетической предрасположенности. Реализации генетической предрасположенности способствуют различные триггерные факторы, как аллергенной, так и неаллергенной природы [4; 8; 36; 37; 44; 46; 58; 59; 61; 95; 118]. Как известно, ген филаггрина отвечает за формирование эпидермального слоя кожи. Мутации в гене филаггрина приводят к нарушению экспрессии этого белка и функции кожного барьера как фактора, запускающего аллергический процесс [23; 115; 172; 213; 224]. Ген, кодирующий филаггрин, находится на длинном плече 1-й хромосомы (1q21). Исследования по изучению частоты мутаций в гене филаггрина проведено во многих странах Европы (Англия, Германия и др.), в Японии, Китае, Украине и в Америке, по результатам которых была выявлена взаимосвязь данной мутаций с АД [157; 186; 187; 201; 203; 221].

Изменения экспрессии гена филаггрина обнаружены не только при АД, но и при любых других заболеваниях с нарушением кератинизации. К примеру, вульгарный ихтиоз ассоциирован с мутациями R501X и 2282del4 [74]. Была доказана целесообразность выполнения генотипирования для выявления мутаций 2282del4 и R501X в гене филаггрина при АД с целью внесения изменений в план ведения пациентов – носителей этих мутаций. Генотипирование может быть использовано для выявления детей (в семьях больных), предрасположенных к развитию АД и проведения первичной профилактики [74; 221]. В России частота мутации R2447X при торпидном течении АД ранее не изучалась, в Новосибирске в 2014 году Комова Е. Г. и соавторы оценили частоту ряда мутаций у детей с АД [187].

1.6 Подходы к подбору питания при atopическом дерматите

В классическом алгоритме его лечения есть рекомендация для пациента соблюдать гипоаллергенное питание или основной вариант стандартной диеты согласно приказу Минздрава России от 05.08.2003 № 330. Однако, нет алгоритма подбора этого питания, как правило, пациенты ограничивают себя в приеме

списка предложенных им гипераллергенных продуктов [16]. Четких критериев подбора диеты детям и взрослым с АД в рекомендациях различных сообществ не описано [91; 120; 121; 122].

Роль алиментарного фактора в развитии заболевания подчеркивали многие авторы, однако, единого алгоритма подбора питания не описано. Встречаются рекомендации пациентов по ограничению, ссылаясь на общепринятый перечень гипераллергенных продуктов [16; 63; 149; 159; 157]. Но подобные ограничения значительно снижают качество жизни пациентов, и следует отметить, что не все продукты этого списка одинаково негативно влияют на пациента.

При составлении элиминационного рациона детям в возрасте старше одного года по рекомендации союза педиатров в качестве основы используют неспецифическую гипоаллергенную диету № 5 [16; 26; 46; 48]. Учитывая высокую частоту патологии органов пищеварения у детей с аллергическими заболеваниями, она разработана на основе диеты, предназначенной для детей с заболеваниями печени и желчевыводящей системы, в основе которой заложен принцип механического щажения. При сенсibilизации к нескольким пищевым белкам составляется гипоаллергенный рацион. При наличии сенсibilизации к грибковым аллергенам необходимо исключить из питания продукты, приготовленные на основе дрожжевого брожения, а также ферментированные продукты [14; 16].

В случаях тяжелого течения АД, сопровождающегося интенсивным зудом, ярко-выраженными кожными изменениями, занимающими обширную площадь ее поверхности и множественной пищевой сенсibilизацией, не всегда представляется возможным создание полноценного рациона только за счет только продуктов питания. В таких случаях используются специализированные лечебные продукты на основе высокогидролизованного белка или аминокислотные смеси, которые профилактруют таким пациентам развитие состояния дефицита витаминов и микроэлементов, а также восполняет белок в питании. Возможно также применение смесей на основе изолята соевого белка [131].

В литературе описан ротационный подбор питания пациентам с

множественной пищевой гиперчувствительностью при отсутствии IgE-сенсibilизации, когда продукты, которые пациент переносит, вводят в рацион раз в 4 дня. При подборе питания рекомендуется проводить мониторинг за состоянием пациента после употребления пищевых продуктов, дающих перекрестные аллергические реакции [99; 121; 198].

Многие авторы указывают, что при подборе терапии пациенту необходимо в обязательном порядке определить триггерный механизм, обуславливающий развитие заболевания. При определении аллергена, обязательна его пожизненная элиминация даже в период ремиссии заболевания [130; 207].

Некоторые исследователи считают, что одним из факторов, играющих роль в развитии АД, также является дефицит незаменимых жирных кислот кожи [93].

Учеными в одном исследовании было обнаружено, что высокие показатели дефицита витамина D у детей часто встречается на фоне бронхиальной астмы и других заболеваний атопической природы. Другие исследования показали, что средние сывороточные уровни витамина D значительно выше у пациентов с легкой формой АД, по сравнению с пациентами с умеренным и тяжелым течением заболевания [100].

Последние научные данные характеризуют АД как наследственную предрасположенность иммунной системы к реакциям гиперчувствительности, реализуемым иммуноглобулинами E (IgE) в отношении антигенов, или аллергенов, поступающих в организм из продуктов питания или окружающей среды [206].

Важен персонифицированный подбор пациентам гипоаллергенных продуктов с учетом метаболических особенностей и энергетических потребностей. Ведь продукты, входящие в рацион, могут выступать не только в качестве аллергенов, но и как неаллергенные триггеры раздражения и зуда кожи. В первую очередь это касается фруктов и овощей, например, таких, как томаты или цитрусовые. Чувствительность к этим продуктам индивидуальна и нет необходимости убирать их из рациона всех пациентов, если аллергической реакции на данные продукты у них не прослеживается. По большей части,

пациенты отмечают усиление зуда кожи и обострение дерматита на томаты, апельсины, грейпфруты и землянику [54; 109; 111]. Эти продукты, не являясь первичными аллергенами у конкретного больного, могут вызывать зуд из-за наличия в их составе каротина, органических кислот и других природных веществ, которые являются раздражителями [140; 172]. Данные продукты не обязательно убирать из рациона, достаточно отследить индивидуальную реакцию на конкретный продукт и убрать его из питания, а также снизить объем продуктов, которые входят в список гипераллергенных [16]. Эти продукты, способные оказать «неспецифическое» раздражающее действие, более тщательно обговариваются с пациентом или его родителем уже на первом приеме, еще до получения информации об аллергенности того или иного продукта. Какие продукты необходимо исключать из пищевого рациона больных с АД и почему, решает каждый врач, основываясь на данных анамнеза и при помощи аллергопроб [142; 143; 162]. Все назначения по диете делаются практически без учета способности организма перерабатывать и усваивать те или иные продукты. Какие продукты необходимо исключать из пищевого рациона больных с АД и почему, решает каждый врач, основываясь на данных анамнеза и при помощи аллергопроб [135; 141; 142; 167].

При употреблении пищи организм забирает всё необходимое для своей жизнедеятельности, а чтобы не было отравления организма, от остатков неиспользованного он избавляется через выделительную систему. В неё входят: мочевая система (мочевой пузырь и почки), кишечник, желчный пузырь, потовые железы на коже. Некоторые врачи перед назначением диеты иногда назначают копрограмму, но кал представляет собой окончательный продукт переработки пищи. Формирование кала осуществляется в процессе перемещения пищи по всему пищеварительному тракту, поэтому по его качеству можно судить о состоянии органов пищеварения и является малоинформативным для коррекции диеты при АД. В трудах различного уровня практически не рассматривается моча как биологическая жидкость, которая содержит различные химические элементы, которые выводятся, как неиспользованные продукты жизнедеятельности.

Единой общепринятой схемы подбора питания для пациентов нет. Необходимо ограничение таких продуктов как: пшеница, рожь, гречка, кукуруза, жирная свинина, баранина, конина, кролик, индейка, некоторые ягоды и фрукты: бананы, персики, абрикосы, смородина (красная и черная), арбуз, клюква, брусника. Овощи: картофель, горох, зеленый перец, бобовые [123; 124].

При АД рекомендована элиминация продуктов, содержащих экстрактивные вещества. Экстрактивные вещества – это органические небелковые азотистые и безазотистые соединения, извлекаемые водой из животных и растительных тканей. Поэтому из питания пациентов рекомендовано исключать наваристые первичные бульоны, к употреблению рекомендованы супы на вторичном бульоне и овощные супы [16; 21; 82; 109].

Существуют руководства по нормам различного содержания элементов в моче в норме [1; 71]. Гиперэкскреция в моче химических продуктов может свидетельствовать как о нарушении того или иного типа обмена веществ в организме, так и о недостаточности ферментативной функции организма для переработки продуктов питания. Например, фруктоза повышается в моче при повышенном употреблении фруктов, меда, сиропов, сахарозы; при эссенциальной фруктозурии, наследственном нарушении толерантности к фруктозе, печеночной недостаточности [63; 64; 78]. Повышение лактозы может свидетельствовать о нарушении абсорбции углеводов, вызванным дефицитом лактазы слизистой тонкой кишки. Данные изменения можно обнаружить в моче с помощью тонкослойной хроматографии сахаров мочи.

В практике врача часто возникает необходимость предварительного выделения анализируемых веществ, отделения их от других компонентов, находящихся в исследуемом биологическом материале. Для этих целей чаще всего используются такие физико-химические методы, как электрофорез и хроматография. Хроматография – это физико-химический метод разделения компонентов жидких или газообразных смесей, основанный на распределении их между двумя несмешивающимися фазами, одна из которых неподвижна (стационарна), другая – подвижна и непрерывно протекает через неподвижную

фазу [110; 138; 194].

Хроматографическое исследование мочи используется для разделения жидких и газообразных, органических и неорганических соединений различного состава в широком интервале концентрации и позволяет проанализировать, какие компоненты выводятся и в каких количествах: норма, превышение нормы или появление веществ, которых в норме не должно быть в моче. Был выбран метод препаративной хроматографии, так как он используется для анализа состава сложных смесей, которой является моча, и выделенные из нее индивидуальные вещества [1]. Стандартные методы подробно описаны в справочном пособии К. Д. Краснопольской в 2005 году [53; 110].

Все назначения по диете делаются практически без учета способности организма перерабатывать и усваивать те или иные продукты. Пациентам даются общие рекомендации по питанию без учета индивидуальных способностей организма. Хроматография мочи редко используется при диагностике для подбора питания пациентов, зачастую подбор питания и элиминация триггерного фактора ограничивается лишь анализом на аллергопробы и в ближайшие годы была доказана актуальность обнаружения мутаций гена филлагрина. Для комплексного обследования рекомендовано использование всех трех вышеперечисленных методов.

Литературный поиск в российских и зарубежных источниках методологии подбора индивидуального питания при торпидном течении АД не принес результатов. Связь с относительным риском развития обострений при торпидном течении АД с учетом анализа крови на специфический иммуноглобулин Е, исследованиях мочи методом хроматографии и у носителей мутаций 2282del4, R501X и R2447X в гене филлагрина тоже не обнаружено.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика клинического подхода к набору материала

Материал для исследования был набран на территории Новосибирской области с 2013 года по 2018 год. Базами для набора материала послужили: клинический диагностический центр Государственного бюджетного учреждения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1» (ГБУЗ НСО «ГКБ № 1») и Клиника «Медицинский консультативный центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России). Исследование мочи методом хроматографии выполнялось в лаборатории селективного скрининга, определение специфического иммуноглобулина Е (IgE) выполнялось в клинической лаборатории диагностического центра ГБУЗ НСО «ГКБ № 1». Определение мутаций гена филаггрина проводилось в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН).

Исследование одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Объектом для исследования послужили пациенты, страдающие АД без ответа на стандартную терапию в течение более 6 месяцев. Длительность процесса и плохой клинический ответ на проводимую терапию, позволили расценивать это как торпидное течение АД.

Выполнение научно-исследовательской работы состояло из нескольких этапов:

- 1) подготовка к исследованию;
- 2) набор материала;
- 3) проведение статистической обработки материала;
- 4) анализ полученных данных и оценка результатов;
- 5) подбор питания в соответствии с данными диагностики и сравнение индекса SCORAD пациентов до и после подбора персонифицированного питания в основной группе и по результатам соблюдения общих рекомендаций группы сравнения.

В исследование предлагалось вступить всем страдающим торпидным течением АД с учетом мотивации пациента или его законного представителя на улучшение процесса. Вступило в исследование 1 268 больных с торпидным течением АД.

Всем вступившим в исследование были разъяснены его цель, время проведения, отличие от стандартов лечения АД (Федеральные клинические рекомендации по ведению больных АД, утвержденных Российским обществом дерматовенерологов и косметологов в 2013 г., клинические рекомендации по лечению АД у детей 2016 г., разработанные профессиональными ассоциациями: Союз педиатров России, Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов и Российским обществом дерматовенерологов и косметологов). После разъяснения и получения устного согласия на вступление в исследование, было предложено заполнить добровольное информированное согласие в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», статьей 20. «Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и на отказ от медицинского вмешательства». В соответствии с пунктом 1 статьи 20 настоящего Федерального закона установлено, что необходимым предварительным условием медицинского вмешательства является дача информированного добровольного согласия гражданина или его законного

представителя на медицинское вмешательство, на основании предоставленной медицинским работником в доступной форме полной информации о целях, методах оказания медицинской помощи, связанных с ними риске, возможных вариантах медицинского вмешательства, о его последствиях, а также о предполагаемых результатах оказания медицинской помощи. Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство заполнялось лично или одним из родителей, или иным законным представителем в отношении лица, не достигшего возраста, установленного частью 5 статьи 47 и частью 2 статьи 54 настоящего Федерального закона.

Критериями отбора пациентов в группу для исследования явилось наличие документально подтвержденного диагноза АД легкой и средней степени тяжести сроком не менее 6 месяцев, с зафиксированными в медицинской документации обращениями более 3-х раз, установленным малым ответом на проводимую терапию. Эффективность проводимой ранее терапии оценивалась в соответствии с Российским национальным согласительным документом по АД [124]. Для этого проводился сбор жалоб, анамнеза жизни и анамнеза заболевания, семейного анамнеза, а также оценивались количество обострений за год и их продолжительность, давность заболевания, частота обострений и их продолжительность.

Критериями исключения из исследования были:

- 1) тяжелое течение АД;
- 2) возраст пациента до года;
- 3) диагноз поставлен менее 6 месяцев назад;
- 4) количество обострений в год менее 3-х;
- 5) беременные и кормящие женщины;
- 6) вступившие в исследование, но не пришедшие на промежуточный или окончательный осмотры;
- 7) выявленная патология, при которой АД является симптомом синдрома или заболевания.

На подготовительном этапе были разработаны анкеты (Приложение А) для

сбора максимально детального анамнеза и основных физических параметров пациента с АД (пол, возраст, антропометрические данные: рост, вес, скорость основного и базового обменов и т. д.). Она заполнялась медицинской сестрой перед приемом или в некоторых случаях самим пациентом или его законным представителем (см. Приложение А).

На первом приеме проводилась беседа с пациентом или его законным представителем, общий осмотр, изучение документации, анамнеза и течения АД, сбор семейного анамнеза с использованием клинико-генеалогического метода, производилась фотофиксация состояния (только с дополнительного согласия).

Всем 1 268 больным с торпидным течением АД, вступившим в исследование, диагноз АД выставлялся на первом приеме при наличии 3 основных и 3 дополнительных критериев:

- зуд;
- возрастные изменения характерных поражений кожи;
- хроническое рецидивирующее течение;
- наличие атопических заболеваний у пациента или его родственников;
- начало в раннем возрасте;
- сезонность обострений (ухудшение в холодное время года и улучшение летом);
- обострение процесса под влиянием провоцирующих факторов (пищевые продукты, эмоциональный стресс и т. д.);
- сухость кожи;
- белый дермографизм;
- склонность к кожным инфекциям;
- хейлит;
- симптом Dennie – Morgan (дополнительная складка нижнего века);
- гиперпигментация кожи периорбитальной области.

Для общего понимания этиологии и оценки общего состояния здоровья, тяжести течения патологического процесса у конкретного пациента и его индивидуальных физиологических особенностей были проведены

общеклинические методики:

- клинико-генеалогический метод;
- антропометрические исследования;
- общий осмотр;
- оценка клинических проявлений АД с расчетом индекса SCORAD.

2.2 Дизайн исследования

За 6 лет набора материала вступить в группу было предложено 1 268 больным с торпидным течением АД, но для анализа полученных результатов было включено только 605 пациентов.

В соответствии с целью исследования и поставленными для ее решения задачами из 605 пациентов были сформированы 2 группы:

1-я группа – основная, пациенты с торпидным течением АД ($n = 308$), которым была проведена дополнительная диагностика;

2-я группа – сравнения пациенты с торпидным течением АД ($n = 297$), которые отказались от дополнительной диагностики или выполнили только часть из них.

Среди пациентов основной и группы сравнения возрастной интервал пациентов составил от 1 года до 47 лет.

В основной группе пациентам с торпидным течением АД, составившей 308 человек, были проведены дополнительные методы диагностики:

- анализ крови на специфический иммуноглобулин E (IgE);
- исследование мочи методом хроматографии;
- определение мутаций гена филагтрина.

В проекте исследования предполагалось три этапа.

Первый этап: на 1-м приеме, который проходил в 2 обращения для пациентов основной группы и 1 обращение для пациентов группы сравнения. При 1 обращении состояние больного оценивалось по разработанным критериям исследования. Пациентам группы сравнения было проведено назначение общего

гипоаллергенного питания и даны рекомендации по питанию с учетом антропологических данных и возраста с соблюдением общих рекомендаций по лечению. Больным основной группы предлагалось пройти обследование. При 2-м обращении учитывались полученные изменения после проведения анализа крови на специфический иммуноглобулин Е и исследования мочи методом хроматографии. Результат наличия мутаций гена филаггрина фиксировался, но не влиял на формирование питания. Проводилась оценка характера употребляемой пищи и физиологических потребностей больного, был проведен персонифицированный расчет рациона питания с учетом его гипоаллергенности. Расчеты производились по таблицам для определения базового обмена и суточного расхода энергии пациентов от 1 года до 17 лет и от 18 до 47 лет.

На втором этапе: пациент должен был выполнять рекомендации на протяжении 7–8 недель. На 2-м приеме, который проходил в 2 обращения для пациентов основной группы и 1 обращения для пациентов группы сравнения, осуществлялась оценка вклада питания в терапию при помощи сравнения индекса SCORAD до и после начала питания. Больным из основной группы было предложено пройти исследование мочи методом хроматографии. При 2-м обращении по полученным результатам принималось решение о коррекции диеты или ее оставлении.

На третьем этапе: должен был выполнять рекомендации на протяжении 4 месяцев, исследуемый мог обращаться по мере необходимости. По их истечению он должен был явиться на 3-й прием, который проходил в 2 обращения для пациентов основной группы и 1 обращения для пациентов группы сравнения. Проводились мониторинг течения заболевания и оценка наличия или отсутствия обострений за весь период исследования. Для пациентов группы сравнения осуществлялось закрытие его участия в исследовании. Пациентам основной группы предлагалось пройти исследование мочи методом хроматографии. При 2-м обращении оценивался результат анализа и прекращения участия пациента в исследовании.

2.3 Общеклинические обследования

2.3.1 Клинико-генеалогический метод

Метод оценки распространенности заболевания среди родственников пробанда (пробанд, обследуемый человек, на которого составляется родословная).

При наличии заполненного пункта в анкете семейный анамнез (см. Приложение А), где больной указал наличие у родственников первой степени родства (родителей, братьев, сестёр, бабушек, дедушек, детей) таких заболеваний, как АД, вульгарный ихтиоз, бронхиальная астма, аллергические реакции использовался клинико-генеалогический метод. Он является доступным, простым и одновременно высоко информативным методом, а также не требующим никаких материальных затрат и аппаратуры. Клинико-генеалогический метод позволил выявлять наследственный характер заболеваний, связанных с поражением иммунной системы и/или возможно нарушения, связанные с работой гена филагтрина. Помимо этого, определялся носительство мутантного гена тем или иным членом семьи, а также пенетрантность гена в родословной. Иногда анализ затруднялся из-за недостаточного количества информации, так как в семье было небольшое количество родственников, либо из-за прерывания связей между поколениями, родственниками, либо по морально-этическим причинам. Используя клинико-генеалогический метод, можно выделить родственников пробанда, нуждающихся в проведении лечебно-профилактических мероприятий, а также отследить семейный характер наследования АД. Особое внимание следует обратить на профилактику, которая должна проводиться у лиц, еще не имеющих клинических проявлений болезни, но имеющих риски развития по данному заболеванию. Клинико-генеалогический метод включает 2 этапа: 1 этап – составление родословной; 2 этап – генетический анализ родословной.

Первый этап – составление родословной, начинался с графического изображения с использованием общепринятых условных обозначений – символов, что позволяет яснее представить генетическую информацию, чем письменное

перечисление родственников и их заболеваний.

При составлении родословной были соблюдены следующие правила:

- 1) нумерация поколений в родословной производится римскими цифрами, сверху вниз, по левому краю листа;
- 2) нумерация членов одного поколения производится арабскими цифрами по горизонтали;
- 3) дети одной родительской пары называются sibсами (братья, сестры) и располагаются в поколении строго в порядке появления (старший, средний, младший);
- 4) возраст живых обозначается годом рождения, умерших – возрастом смерти.

Заболевания в родословной обозначались произвольно, с обозначением соответствующего символа или штриховкой, иногда использовались буквенные обозначения. Каждая нозология обозначалась отдельно, (например: atopический дерматит – АД). Для удобства анализа родословной условные обозначения расшифровывались после графического изображения родословной.

Далее на каждого члена семьи, используемого для анализа, составлялась легенда. Легенда начиналась с обозначения поколения и порядкового номера данного человека в поколении. Далее отмечалось заболевание, с какого возраста оно началось, течение, осложнения, проводимая терапия, ее эффективность, итог заболевания. Лица без патологии в легенде не описывались.

После сбора основных данных о родословной пробанда наступал 2 этап – генетический анализ родословной:

- 1) устанавливался тип наследования и по какой линии, материнской или отцовской, происходила передача заболевания;
- 2) определялась возможность активного вызова родственника с предполагаемым диагнозами АД, вульгарный ихтиоз. При невозможности личного приема пробанду предлагалось принести медицинский документ, подтверждающий наличие у родственника заболевания. При выявлении родственника с перечисленными заболеваниями, при их согласии, им

предлагалось дообследование.

3) определялся клинический прогноз для пробанда и его родственников с учетом особенностей и генетической характеристики заболевания;

4) разрабатывался план лечения и профилактики обострений с учетом индивидуальных и семейных особенностей заболевания.

При понимании, что если, скорее всего, АД и вульгарный ихтиоз в семейных случаях носят моногенный характер, то бронхиальная астма и возникновение аллергических реакций развиваются по мультифакториальному сценарию заболевания. Анализ родословных при мультифакториальных заболеваниях основан не на законах Менделя, как при моногенных признаках, а на эмпирически полученных данных. В результате многолетних наблюдений были выявлены следующие особенности, характерные для этих форм патологии:

1) вероятность заболевания зависит от степени родства с пораженным членом семьи, то есть от числа общих генов;

2) число больных родственников в семье определяет прогноз для пробанда;

3) генетический прогноз зависит от степени тяжести заболевания пораженного родственника, так как степень тяжести при мультифакториальных заболеваниях определяется суммарным действием нескольких генов. Так человек, получивший несколько генов, от которых зависит АД, будет иметь более тяжелую форму заболевания и большую вероятность передачи потомству;

4) вероятность возникновения заболевания увеличивается в семье, в которой больной родственник, относится к редко поражаемому полу.

2.3.2 Методы антропометрических исследований

В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений пищевого статуса, разработанными Национальной ассоциацией клинического питания в 2013 г. для оценки пищевого статуса наряду с ИМТ рассчитывалась окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), вычислялось

соотношение ОТ/ОБ – это один из показателей, отражающий риск алиментарно-зависимого ожирения. Увеличение окружности талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин является фактором повышенного риска сопутствующих заболеваний даже при нормальных значениях ИМТ. Коэффициент ОТ/ОБ у мужчин более 1,0 и коэффициент ОТ/ОБ у женщин более 0,85 свидетельствуют об избыточном накоплении жировой ткани в абдоминальной области [45; 76]. Абдоминальное ожирение является самостоятельным фактором риска развития СД2 типа, ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии. У детей и подростков в возрасте от 2 до 18 лет данные индекса в значительной степени зависят от возраста и имеют разное таксономическое значение. Оценка ИМТ у детей проводится в перцентилях по отношению ИМТ и кривой роста для возраста и пола.

В представленном исследовании использованы определения фактической, рекомендуемой массы тела и массо-ростового показателя – индекса массы тела (далее ИМТ).

Расчёт ИМТ для каждого пациента с АД проводился по стандартной формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{МТ (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$$

Индекс массы тела менее 18,5 кг/м² оценивается как дефицит массы тела. Нормальная величина ИМТ находится в пределах 18,5–24,4 кг/м². Индекс массы тела 24,5–29,9 кг/м² характерен для избыточной массы тела. Об ожирении говорит ИМТ более 30 кг/м².

Классификация массы тела в зависимости от ИМТ в соответствии с рекомендациями ВОЗ от 2003 года представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Классификация массы тела в зависимости от ИМТ и риск сопутствующих заболеваний

Классификация массы тела	Риск сопутствующих заболеваний	ИМТ, кг/м ²
Недостаточная масса тела	менее 18,5	Низкий (но повышается вероятность других клинических осложнений)
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Средний
Избыточная масса тела	25,0–29,9	Умеренно повышенный
Ожирение I степени	30,0–34,9	Значительно повышенный
Ожирение II степени	35,0–39,9	Сильно повышенный
Ожирение III степени (тяжелое морбидное ожирение)	40,0 и более	Резко повышенный

Для оценки пищевого статуса характер питания является важнейшим этапом для оценки адекватности питания, выяснения роли алиментарного фактора в развитии и прогрессировании хронических неинфекционных заболеваний.

2.3.3 Методы клинических исследований

Учитывая, что торпидное течение АД у пациентов, взятых в исследование, протекающее с периодами обострений и ремиссий, постоянно сопровождалось сухостью, повышенным раздражением кожи и сильным зудом, оно доставляло не только физический, но и психологический дискомфорт пациентам, снижая качество их жизни.

Для оценки клинических проявлений АД у больных с торпидным течением использовался расчет индекса SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), разработанный в 1993 году Европейской рабочей группой по АД в Женеве. Из-за детальности описания признаков как объективных, так и субъективных появляется возможность более четко устанавливать степень выраженности

клинического процесса, а также позволяет объективно оценивать эффективность проводимого лечения.

В исследовании производилась оценка тяжести АД с помощью расчета индекса SCORAD (scoring of atopic dermatitis – шкала АД), которая включает оценку распространенности кожного процесса – А, интенсивность клинических проявлений – В и субъективные симптомы – С (нарушение сна и интенсивность кожного зуда).

Этапы оценки тяжести АД.

I этап. Определение и оценка признаков интенсивности (объективные симптомы): 1) эритема (гиперемия), 2) отек/папулообразование, 3) мокнутие/корки, 4) экскориация, 5) лихенификация, 6) сухость.

Каждый признак оценивался от 0 до 3 баллов (0 – отсутствие, 1 – легкий, 2 – средний, 3 – тяжелый). Полубалльные оценки не применялись. Оценки в баллах выставлялись в специальной оценочной таблице (Приложение А), затем общий индекс SCORAD рассчитывался по формуле, приведенной ниже. Область, выбранная для оценки, представляла у данного больного каждый признак со средней интенсивностью, тем самым, исключая область: мишень или область наибольшего поражения. Однако, одна и та же область могла быть выбрана для 2 и более признаков. Например, одна и та же область служила для оценки, как экскориаций, так и эритемы. С другой стороны, сухость может быть выражена на областях, не имеющих острых высыпаний или лихенификаций. Оценка эритемы или красноты на светлой коже, как правило, не представляла проблемы. При невозможности оценить в баллах это указывалось в оценочной таблице в сносках. При пальпации определялись инфильтрация/отек кожи, которые могли встречаться, как в очагах экскориаций, так и при хронических высыпаниях в период обострения. Мокнутие/корки, как признак, применялось к экссудативным поражениям, возникающим в результате отека и везикуляции. Количественный аспект экссудации мог быть определен при клиническом осмотре и опросе родителей. Экскориации, как признак, являлись объективным маркером зуда, более заметным на нелихенифицированных очагах поражения. Для каждого балла

оценивалось количество и интенсивность следов расчесов. Лихенификация как признак аналогичен эпидермальному утолщению в хронических очагах. Сильно выраженные кожные складки разделяют блестящие ромбовидные области, цвет – серовато-коричневатый. Лихенификациям подвержены пруригинозные очаги и крупные складчатые поражения, что чаще наблюдается у больных старше 2 лет. Сухость, по мере возможности, оценивалась в областях, удаленных от очагов воспаления и без предварительной аппликации смягчающих или увлажняющих средств, также по 3-балльной шкале. Чешуйки от заживших воспалительных очагов не принимались во внимание. С помощью пальпации оценивался тургор кожи. Обязательно указывалось, есть ли сопутствующий вульгарный ихтиоз (под основными сносками на оценочном листе). Наличие трещин, как правило, было связано с выраженной сухостью на конечностях.

II этап. Расчет площади поражения кожных покровов. Площадь поражения оценивалась у детей по правилу «девяток». Очаги, принимаемые во внимание, имели только воспалительное поражение, но не сухость. Одна ладонь больного составляет 1 % всей кожной поверхности. Для удобства подсчета использовался оценочный лист шкалы SCORAD (Приложение Б).

III этап. Оценка субъективных признаков.

Субъективные признаки включают зуд и нарушение сна. Больной (обычно старше 7 лет) или его (ее) родители отвечали полно на вопросы по этой теме. Они указывали по 10-балльной шкале оценочной формы пункт, соответствующий среднему значению за последние 3 дня/ночи. Интенсивность зуда и степень нарушения сна оценивалось именно по 10-балльной шкале (от 0 до 10). Зуд оценивался по десятибалльной субъективной шкале.

Незначительный зуд – возникающий периодически и не являющийся мучительным и доминирующим симптомом заболевания (0–1–2 балла). Умеренный зуд, беспокоящий больных практически постоянно, имеющий чаще всего локализованный характер и редко нарушающий ночной сон (3–6 баллов).

Интенсивный, постоянный зуд – вызывающий психоэмоциональное перенапряжение и бессонницу (7–10 баллов).

IV этап. Расчет величины индекса SCORAD.

Все полученные баллы выставлялись в оценочный лист. Индекс SCORAD рассчитывался по формуле:

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

где А – распространённость (площадь поражения кожи);

В – интенсивность выраженности клинических симптомов;

С – сумма баллов субъективных симптомов.

Значения индекса варьируют от 0 (нет проявлений заболевания) до 103 баллов (при максимально тяжёлом течении АД).

Тяжесть течения:

- за легкое течение – значение индекса от 0 до 20 баллов,
- за среднетяжелое течение – от 20 до 40 баллов,
- за тяжелое – от 40 баллов и выше.

В исследование вошли больные с легким и среднетяжелым течением кожного процесса, что соответствовало величине индекса от 0 до 40 и от 40 до 60 баллов соответственно.

Критерием клинической эффективности назначенного лечения являлось уменьшение индекса SCORAD:

- на 80 % и более от исходного показателя – клиническая ремиссия;
- на 50–80 % – значительное улучшение;
- на 30–50 % – улучшение;
- менее 30 % – расценивалось как отсутствие эффекта от проводимой терапии.

Индекс SCORAD оценивался дважды: на первом приёме и на вторичном приеме через 7–8 недель основного лечения и персонифицированной нутритивной поддержки у пациентов основной группы. И для пациентов группы сравнения на первичном и повторном приемах в те же сроки, но с оценкой назначенного основного лечения и гипоаллергенного питания.

2.4 Лабораторные методы диагностики

Лабораторные методы диагностики были применены к основной группе пациентов с торпидным течением АД. На первом приеме, после определения пациента в основную группу, ему выдавались направления для прохождения:

- анализ крови на специфический иммуноглобулин Е;
- исследование мочи методом хроматографии;
- определение мутаций гена филаггрина.

2.4.1 Специфический иммуноглобулин Е

Для выявления основных аллергенов исследовался аллергологический профиль больных. Основным показателем был взят специфический иммуноглобулин Е. Это разновидность антител, вырабатываемых плазматическими клетками в ответ на внедрение в организм определённого антигена, которыми могут быть аллергены, вызывающие аллергические реакции. Показатели специфического иммуноглобулина Е у больных, страдающих аллергией, резко повышаются. Аллергены могут быть бытовыми, пылевыми, пищевыми и др., и без обследования трудно или невозможно их выявить.

Метод иммуноферментного анализа является современным методом лабораторного исследования крови на присутствие в ней антител. Определение специфического иммуноглобулина Е (IgE) по стандартной методике твердофазный ИФА. В качестве твердой фазы использовались полистироловые планшеты с сорбированными на них антигенами или антителами на реагентах собственного производства фирмы ООО «ХЕМА».

Подготовка к прохождению анализа различалась для больных до 15 лет и после. Пациентам детского возраста особая подготовка не требовалась. Взрослым пациентам за три дня до забора крови были даны рекомендации: избегать физических и эмоциональных нагрузок, минимум за час до анализа избегать пассивного и особенно активного курения.

Определение специфического иммуноглобулина Е проводился для исключения у пациентов с торпидным течением АД алиментарной, либо бытовой причины развития атопии.

Определение антител проводилось по стандарту в несколько этапов:

- 1) исследуемую жидкость вносят в лунки планшета с сорбированным на них антигеном;
- 2) во время инкубации антитела связываются с антигеном;
- 3) планшет отмывают от несвязавшихся антител и добавляют антитела к иммуноглобулинам (вторые антитела), меченым ферментом;
- 4) планшет вновь отмывают, добавляют субстрат фермента и хромоген (вещество, меняющее окраску в процессе химической реакции);
- 5) под действием продукта ферментативной реакции хромоген меняет окраску. Чем больше меченных ферментом вторых антител связывается с комплексами антиген-антитело, тем выше активность фермента и интенсивность окраски раствора.

Концентрацию антител в пробе определяют спектрофотометрически – по оптической плотности окрашенного раствора. Такой же подход применяется для определения антигена в пробе. В этом случае используются планшеты с сорбированными антителами к исследуемому антигену, меченные ферментом вторые антитела также направлены к этому антигену. Твердофазный ИФА применяют для количественной оценки антител и антигенов. По чувствительности он сопоставим с РИА, но более прост, дешев и не требует применения радиоактивных изотопов.

Перечень сканируемых аллергенов у больных с АД:

- 1) бытовые:
 - D1 – dermat. pteronyssinus,
 - D2 – dermat. farinae,
 - H1 – домашняя пыль,
 - E1 – кошка,
 - E2 – собака,

- E85 – перо подушки (курица),
- Mm1 – смесь плесневых аллергенов(m1,m2, m3, m4, m6),
- Em1 – (e70, e85, e86),
- Dm1 – (d1, d2, e1,e2);

2) пыльцевые:

- Wm – смесь сорных трав (w1, w6, w7, w8, w9),
- T3 – береза,
- T14 – тополь,
- W6 – полынь обыкновенная,
- W9 – подорожник;

3) пищевые:

- Fm1 – смесь аллергенов детского питания (f1, f2, f3, f4, f14, f25, f75) – яичный белок, молоко, рыба, пшеница, соя, бобы, томаты, яичный желток,
- F1 – яичный белок,
- f75 – яичный желток,
- f2 – молоко коровье,
- f4 – пшеница,
- F5 – рожь,
- F9 – рис,
- F11 – гречка,
- F26 – свинина,
- F27 – говядина,
- F83 – мясо курицы,
- F3 – треска,
- F41 – лосось/ семга,
- F25 – томат,
- F31 – морковь,
- F35 – картофель,
- F49 – яблоко,
- F33 – апельсин,

- F44 – клубника/земляника,
- F221 – кофе,
- F79 – глютен,
- F7 – овес.

2.4.2 Метод хроматографии мочи

В настоящей работе используется объективный метод хроматографии мочи на основе стандартного скрининга мочи на наследственные болезни обмена, входящий в арсенал медико-генетической службы ещё с конца прошлого века (Приказ Минздрава России от 30.12.1993 № 316) [1]. Использовались качественные, полуколичественные тесты и хроматографические методы исследования. Обнаруженное отклонение экскретируемого вещества от нормы, но не заходящее в цифры патологических, позволяет модифицировать рацион персонифицированного питания.

Баланс веществ, поступающих в организм человека, обусловлен процессом пищеварения, которое включает переваривание и всасывание нутриентов, их переработку и включение в обменные процессы, а также процессами экскреции из организма. Для обнаружения экскретируемых метаболитов в исследовании был использован метод хроматографии мочи, состоявший из 15 качественных и полуколичественных тестов, хроматографией 12 аминокислот и 6 сахаров, а также электрофорез 4 гликозаминогликанов.

Исследуемый материал: сбор случайной порции мочи (не менее 100 мл) в чистую емкость. Подготовка пробы: после поступления в лабораторию моча замораживалась и выдерживалась в течение 3 часов. После размораживания мочи исследование проводится в 2 этапа.

На первом этапе проводятся качественные и полуколичественные тесты, представленные в таблице 3, позволяющие выявить отклонения в основных циклах обмена веществ, которые делятся на органические, неорганические вещества и кофакторы. Органические вещества, входящие в состав человеческого организма, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Органические вещества, входящие в состав человеческого организма

Тип молекулы	Название формы мономера	Название формы полимера	Примеры форм полимера
Аминокислоты	Аминокислоты	Белки (полипептиды)	Фибриллярные белки и глобулярные белки
Углеводы	Моносахариды	Полисахариды	Крахмал, гликоген, целлюлоза
Нуклеиновые кислоты	Нуклеотиды	Полинуклеотиды	ДНК и РНК

При анализе соотношения аминокислот и углеводов, выявленных с помощью хроматографии мочи, можно скорректировать персонифицированную диету пациента. Оценка нуклеиновых кислот не проводилась, так как это не входит в возможности данного метода.

Таблица 3 – Проводимые качественные и полуколичественные тесты

№	Качественные и полуколичественные тесты
1.	Йод-азидная проба на цистин
2.	Проба Бенедикта (на редуцирующие вещества)
3.	Проба Селеванова (на фруктозу)
4.	Проба Сулковича (на кальций)
5.	Проба на гипераминоацидурию
6.	Проба на пролин
7.	Проба на кетокислоты
8.	Проба с FeCl_3
9.	Тест на гомогентизиновую кислоту
10.	Тест на ксантуреновую кислоту
11.	Тест на медь
12.	Рн мочи
13.	Гликозаминогликаны (количественные)
14.	Креатинин
15.	Тест с ЦТАБ

Для выявления патологии, при которой АД является симптомом синдрома

или заболевания, проводился тест с хлоридом железа (FeCl_3) и оценивается по окраске мочи: зеленая – кетонурия, фенилкетонурия, тирозинемия; сине-зеленая окраска гомогентизинурия; серо-зеленая окраска – болезнь кленового сиропа; серая (черная) окраска – меланома. С помощью теста с ЦТАБ выявлялись заболевания почек с мукопротеинурией, выраженном разрушении соединительной ткани (особенно при рахите, синдроме мальабсорбции с остеомалацией, при синдроме Марфана и т. д.). Для оценки состояния почек и мышечной системы в моче оценивался уровень креатинина, а для исключения алкаптоурии или токсического действия при приеме таких препаратов как салицилаты, фенотиазины, леводопы, аскорбиновой кислоты. Проводился тест на гомогентизиновую кислоту. Тест на медь проводился для выявления болезни Вильсона – Коновалова или билиарного цирроза.

При появлении пролина в моче учитывалось, что это гетероциклическая аминокислота, участвующая в синтезе коллагена и способствующая поддержанию нормального состояния соединительной ткани, поэтому она встречалась практически у всех пациентов.

Появление осадка зеленого цвета при тесте на ксантуреновую кислоту свидетельствовало о нарушении метаболизма триптофана, который часто встречается при аллергодерматозах.

Повышение в пробе Бенедикта на редуцирующие вещества в моче свидетельствуют о нарушении углеводного обмена. В результате проводилась детальная хроматография сахаров для выяснения того, какие сахара не усваиваются.

После проведения качественных и полуколичественных тестов проводится второй этап скрининга методом хроматографии мочи на содержание в ней аминокислот и сахаров, которые указаны в таблице 4.

Таблица 4 – Хроматография аминокислот и сахаров

№	Аминокислоты	Сахара
1.	Аланин	Галактоза
2.	Аспарагин	Глюкоза
3.	Валин	Глюкуроновая кислота
4.	Гистидин	Ксилоза
5.	Глицин	Лактоза
6.	Глютаминовая кислота	Фруктоза
7.	Лизин	—
8.	Метионин	—
9.	Пролин	—
10.	Тирозин	—
11.	Цистин	—
12.	Фенилаланин	—

Для пациентов с выявленными изменениями сахаров, как в качественных и полуколичественных тестах, так и при хроматографии для исключения сахарного диабета, было рекомендовано дополнительно провести анализ крови на определение уровня глюкозы натощак, и для оценки длительности изменения уровня сахара в крови уровень гликированного гемоглобина.

После проведения хроматографии мочи на содержание в ней аминокислот проводится взвешивание выделенных гликозаминогликанов, представленных в таблице 5 методом электрофореза.

Таблица 5– Электрофорез гликозаминогликанов

№	Гликозаминогликаны
1	Гепарансульфат
2	Дермантан сульфат
3	Кератансульфат
4	Хондроитинсульфат

2.4.3 Генотипирование для выявления мутаций 2282del4, R2447X и R501X в гене филаггрина

Генотипирование в семьях больных с мутациями было использовано для выявления носителей мутаций гена филаггрина.

Подготовка препаратов ДНК

Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции [71]. К образцу крови добавляли 5-6 объемов буфера А (10 мМ трис-НСl, рН = 7,5; 10 мМ NaCl; 3 мМ MgCl₂) и растирали сгустки в гомогенизаторе. Осадки, полученные центрифугированием при 2 500 г, промывали дважды буфером А и ресуспендировали в 0,5 мл буфера В (10 мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50 мМ трис-НСl, рН = 8,5). После добавления SDS до 0,5 % и протеиназы К до 200 мкг/мл смесь инкубировали 2 часа при 65 °С, или в течение ночи при 37 °С. Депротеинизацию проводили последовательно водонасыщенным фенолом, смесью фенол-хлороформ (1 : 1) и хлороформом. Осаждение ДНК проводили добавлением изопропилового спирта. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге «Eppendorf» в течение 10 минут, промывали 70 % этанолом, растворяли в воде и доводили концентрацию ДНК до 0,5 мкг/мкл.

Генотипирование мутации 2282del4 (rs558269137) в гене филаггрина FLG

Анализ на наличие мутации 2282del4 (rs558269137) в первом повторе экзона 3 гена филаггрина выполнялся при помощи ПЦР с фланкирующими исследуемый район праймерами:

5'- TGGTA-GTCAG-GCCAC-TGACA-GTG -3' – прямой праймер

5'- GGTGA-CCAGC-CTGTC-CATGG -3' – обратный праймер

Условия ПЦР (31 цикл): денатурация 30 сек при 95 °С; отжиг 30 сек при 64 °С; синтез 30 сек при 72 °С. Реакционная смесь объемом 12,5 мкл содержала: 75 мМ Tris-НСl, рН = 9,0; 20 мМ (NH₄)₂SO₄; 0,01 % Tween-20; 1 мкл тотальной ДНК; по 0,5 мкМ каждого праймера; 1,25 мМ MgCl₂; 0,5 мМ каждого из dNTP; 0,5 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы («СибЭнзим», г. Новосибирск). Результаты ПЦР

анализировали электрофорезом в 8 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием.

В случае гомозиготного генотипа по отсутствию делеции (частая гомозигота) образуется продукт длиной 83 п. н., а в случае гомозиготы по делеции (мутантной гомозиготы) – продукт длиной 79 п. н. Гетерозигота характеризуется двумя фрагментами по 83 и 79 п. н. соответственно.

Генотипирование мутации R501X (rs61816761) в гене FLG

Анализ на наличие мутации R501X (rs61816761) вблизи начала первого повтора в экзоне 3 гена филаггрина проводился с помощью ПЦР с последующим ПДРФ-анализом. Для этого использовали эндонуклеазу рестрикции RsaI («СибЭнзим», г. Новосибирск). Праймеры с введенным сайтом рестрикции для амплификации нужного фрагмента ДНК длиной 129 п. н. включали:

5'- TCGCA-CCACG-AGCAG-GTA -3' – прямой праймер

5'- ATTTA-CCGAT-TGCTC-GTGG -3' – обратный праймер

Подбор структуры праймеров проводили с помощью компьютерной программы Vector NTI5.2. Условия ПЦР (33 цикла): денатурация 30 сек при 95 °С; отжиг 30 сек при 62 °С; синтез 30 сек при 72 °С. Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 75 мМ Tris-HCl, pH = 9,0; 20 мМ (NH₄)₂SO₄; 0,01 % Tween-20; 1 мкл тотальной ДНК; по 1 мкМ каждого праймера; 2,5 мМ MgCl₂; 1 мМ каждого из dNTP; 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы («СибЭнзим», г. Новосибирск). Рестрикция проводилась в стандартных условиях с 5 ед. акт. Рестриктазы RsaI при 37 °С в течение 12 часов.

Результаты рестрикции анализировали электрофорезом в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием.

За счёт наличия в амплифицируемом участке ДНК сайта рестрикции от продукта амплификации размером 129 п. н. отрезается фрагмент размером около 20 п. н. В случае гетерозиготы по мутации R501X образуется три фрагмента длиной 129, 109 и 20 п. н., а в случае распространённой гомозиготы – два фрагмента длиной 109 и 20 п. н. (фрагмент 20 п. н. не виден вследствие низкой молекулярной массы).

Генотипирование мутации R2447X (rs138726443) в гене FLG

Анализ на наличие мутации R2447X (rs138726443) вблизи начала первого повтора в экзоне 3 гена филаггрина проводился с помощью ПЦР с последующим ПДРФ-анализом. Для этого использовали эндонуклеазу рестрикции RsaI («СибЭнзим», г. Новосибирск). Праймеры с введенным сайтом рестрикции для амплификации нужного фрагмента ДНК длиной 179 п. н. включали:

5'- CTAGG-ATCCC-ACCAC-AAGCA-GGTA -3' – прямой праймер

5'- TGGGA-TGTGG-TGTGG-CTGTG -3' – обратный праймер

Подбор структуры праймеров проводили с помощью компьютерной программы Vector NTI5.2. Условия ПЦР (33 цикла): денатурация 30 сек при 95 °С; отжиг 30 сек при 62 °С; синтез 30 сек при 72 °С. Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 75 мМ Tris-HCl, pH = 9,0; 20 мМ (NH₄)₂SO₄; 0,01 % Tween-20; 1 мкл тотальной ДНК; по 1 мкМ каждого праймера; 2,5 мМ MgCl₂; 1 мМ каждого из dNTP; 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы («СибЭнзим», г. Новосибирск). Рестрикция проводилась в стандартных условиях с 5 ед. акт. Рестриктазы RsaI при 37 °С в течение 12 часов.

Результаты рестрикции анализировали электрофорезом в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием.

За счёт наличия в амплифицируемом участке ДНК сайта рестрикции от продукта амплификации размером 179 п. н. отрезается фрагмент размером около 20 п. н. В случае гетерозиготы по мутации R2447X образуется три фрагмента длиной 179, 159 и 20 п. н., а в случае распространённой гомозиготы – два фрагмента длиной 159 и 20 п. н. (фрагмент 20 п. н. не виден вследствие низкой молекулярной массы).

Для верификации методик генотипирования часть образцов была секвенирована на автоматическом секвенаторе ABI Prism 310 (фирма Perkin Elmer, США) по протоколу фирмы-изготовителя.

2.5 Подходы к подбору диеты пациентам с торпидным течением атопического дерматита.

Для оценки пищевого статуса определялся характер питания для расчетов потребления пищевых веществ и затраты энергии у пациентов, а также оценки адекватности их питания, выяснения роли алиментарного фактора в развитии торпидного течения АД.

2.5.1 Методика подбора общей диеты

На первом этапе для подбора диеты всем 605, находящимся в основной и в группе сравнения пациентам, проводились антропометрические исследования и рассчитывались по формуле ИМТ среди возрастной категории старше 18 лет и по специальным расчетным таблицам у пациентов от года до 18 лет. В зависимости от полученного результата: дефицит ИМТ (менее $18,5 \text{ кг/м}^2$), нормальный ИМТ ($18,5\text{--}24,4 \text{ кг/м}^2$), избыточный ИМТ ($24,5\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$) или при ожирении ИМТ (более 30 кг/м^2) [76], а также пол, физическая активность пациента, сопутствующие хронические заболевания.

На втором этапе для подбора диеты у группы сравнения, составившей 297 пациентов с торпидным течением АД, которым не проводилась диагностика и подбор персонифицированного питания, была предложена программа общей и гипоаллергенной диеты по потребности питания в соответствии с Методическими рекомендациями: «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» МР 2.3.1.2432-08, утвержденными руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, от 18.12.2008. Расчет калоража питания за счет соотношения белков, жиров и углеводов для пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет и для больных старше 18 лет проводился с целью подбора общего питания. Для его расчета у детей старше года, но до 18 лет была использована таблица 6 [69]. В соответствии с

рекомендациями, потребности пациентов были разделены на возрастные группы: 1) преддошкольный возраст (от 1 года до 3 лет); 2) дошкольный возраст (от 3 до 7 лет); 3) школьный возраст: младший (от 7 до 11 лет), средний (от 11 до 14 лет); 4) подростковый возраст (от 14 до 18 лет).

Таблица 6 – Расчет калорийности питания за счет соотношения белков, жиров и углеводов для пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет с целью подбора питания

Возраст	Энергия, ккал	Белок, грамм в день	Жиры, грамм в день	Углеводы, грамм в день
1–2 года	1 200	36	40	174
2–3 года	1 400	42	47	203
3–7 лет	1 800	54	60	261
7–11 лет	2 100	63	70	305
11–14 лет мальчики	2 500	75	83	363
11–14 лет девочки	2 300	69	77	334
14–18 лет юноши	2 900	87	97	421
14–18 лет девушки	2 500	76	83	363

Физиологические потребности в энергии для детей старше 1 года составляли 1 200 до 2 900 ккал/сутки.

Физиологические потребности в энергии для взрослых – от 2 100 до 4 200 ккал/сутки для мужчин и от 1 800 до 3 050 ккал/сутки для женщин. Средние величины основного обмена взрослого населения России (ккал/сутки) указаны в таблице 7 [69].

Таблица 7 – Средние величины основного обмена взрослого населения России (ккал/сутки)

Мужчины (основной обмен)				Женщины (основной обмен)			
Масса тела, кг	18–29 лет	30–39 лет	40–59 лет	Масса тела, кг	18–29 лет	30–39 лет	40–59 лет
50	1 450	1 370	1 280	40	1 080	1 050	1 020
55	1 520	1 430	1 350	45	1 150	1 120	1 080
60	1 590	1 500	1 410	50	1 230	1 190	1 160
65	1 670	1 570	1 480	55	1 300	1 260	1 220
70	1 750	1 650	1 550	60	1 380	1 340	1 300
75	1 830	1 720	1 620	65	1 450	1 410	1 370
80	1 920	1 810	1 700	70	1 530	1 490	1 440
85	2 010	1 900	1 780	75	1 600	1 550	1 510
90	2 110	1 990	1 870	80	1 680	1 630	1 580

При составлении элиминационного рациона детям в возрасте старше одного года по рекомендации союза педиатров в качестве основы использовалась неспецифическая гипоаллергенная диета № 5 [71].

Учитывая, что пищевые аллергены чаще всего белковой природы [176; 178; 189], но могут быть и любыми другими веществами, стимулирующими выработку IgE или клеточный иммунный ответ, из рациона питания исключались продукты, наиболее часто вызывающие аллергические реакции: коровье молоко, куриное яйцо, арахис, орехи, рыба, морепродукты, пшеница и соя [16]. Также, по возможности, рекомендовалось убрать из рациона пищевые добавки и другие химические вещества, содержащиеся в продуктах:

- полученные из растений, насекомых или животных: аннато (E160b), кармин (E120), шафран, эритритол (ERT), гуаровую камедь (E412), каррагинан, желатин, пектин (ПВ);
- сульфиты и их производные;
- салицилаты;

- бензойная кислота (E210) и ее производные (E211–E219);
- тартразин (E102).

Учитывая частую сенсibilизацию к грибковым аллергенам, исключались продукты, приготовленные на основе дрожжевого брожения: дрожжевой хлеб, квас, а также ферментированные продукты: квашеные овощи, сыры, кислый кефир, чайный гриб.

Таблица 8 – Список продуктов питания, разрешенных и запрещенных к употреблению у пациентов с АД

Гипераллергенные продукты	Гипоаллергенные продукты
морепродукты, черная и красная икра, большинство сортов рыбы (сельдь, лосось, сардины, тунец).	натуральные йогурты без пищевых добавок, кефир, ряженка, творог.
молочные продукты, сыры, яйца.	нежирная говядина, свинина, курица
копчености (мясо, рыба сосиски, сардельки, колбаса)	треска, морской окунь, некоторые другие сорта рыбы
маринованные и консервированные продукты	печень, язык, почки
красные овощи: помидоры, морковь, красный перец, свекла	рисовые, гречневые, кукурузные хлебцы
красные и оранжевые фрукты и ягоды: ананасы, дыня, красные яблоки, клубника, малина, земляника, черника, вишня, виноград, хурма, гранаты, слива и т. д.	зелень и овощи: капуста белокочанная, цветная и брюссельская, огурцы, зеленый салат, брокколи, шпинат, петрушка, укроп, кабачки, брюква, репа, патиссоны
приправы, специи, соусы	сушеные яблоки и груши, чернослив
цитрусовые фрукты	отвар шиповника
баклажаны, квашеная капуста, щавель, сельдерей	овсяная, перловая, рисовая и манная крупа
газированные и фруктовые воды	некрепкий чай, компоты из яблок и груш

Продолжение таблицы 8

Гипераллергенные продукты	Гипоаллергенные продукты
курага, изюм, инжир, финики	минеральная вода без газа
мед, орехи	—
ароматизированная жевательная резинка и йогурт	оливковое, подсолнечное, сливочное масло
карамель, мармелад, шоколад, кофе, какао	зеленые яблоки, белая смородина, крыжовник, белая черешня, груши
все сорта грибов	—

Для удобства всем пациентам выдавалась распечатка таблицы 8 с представленными в ней гипераллергенными и гипоаллергенными продуктами.

2.5.2 Методология подбора персонифицированной диеты

На втором этапе для подбора диеты у основной группы, учитывалось, что диета в данном исследовании являлась предметом для изучения и подбиралась индивидуально. При этом учитывался определенный ИМТ. От 1 года до 18 лет с целью подбора персонифицированного питания проводился расчет калорийности за счет соотношения белков, жиров и углеводов, который указан в таблице 8.

Для пациентов в возрасте старше 18 лет был посчитан основной обмен для дальнейшего расчета питания по формуле Харриса – Бенедикта (для расчета базового основного обмена пациента старше 18 лет) [16]:

- для мужчин:

$$66,5 + (13,75 \times \text{вес в кг}) + (5,003 \times \text{рост в см}) - (6,775 \times \text{возраст});$$

- для женщин:

$$655,1 + (9,563 \times \text{вес в кг}) + (1,85 \times \text{рост в см}) - (4,676 \times \text{возраст}).$$

После, с целью подбора персонифицированного питания, проводился расчет суточного расхода энергии у пациентов старше 18 лет в зависимости от уровня

физической активности с учетом базового обмена веществ (БОВ), который представлен в таблице 9.

Таблица 9 – Расчет суточного расхода энергии у пациентов старше 18 лет в зависимости от уровня физической активности

Уровень физической активности	Суточный расход энергии
Минимальные нагрузки (сидячая работа)	$\text{БОВ} \times 1,2$
Необременительные тренировки 3 раза в неделю	$\text{БОВ} \times 1,375$
Тренировки 5 раз в неделю (работа средней тяжести)	$\text{БОВ} \times 1,4625$
Интенсивные тренировки 5 раз в неделю	$\text{БОВ} \times 1,550$
Ежедневные тренировки	$\text{БОВ} \times 1,6375$
Ежедневные интенсивные тренировки или занятия 2 раза в день	$\text{БОВ} \times 1,725$
Тяжелая физическая работа или интенсивные тренировки 2 раза в день	$\text{БОВ} \times 1,9$

При подборе пищевой терапии пациенту в обязательном порядке определялся триггерный механизм, обуславливающий развитие заболевания. Поэтому на третьем этапе для подбора диеты у основной группы учитывались результаты анализа крови на специфический иммуноглобулин Е. При наличии выявленного аллергена из рациона питания исключались продукты, которые могут его содержать. Также аллерген может появляться в крови после метаболического превращения в виде метаболита. Пациентам с множественной пищевой гиперчувствительностью при отсутствии IgE-сенсibilизации, вводился ротационный подбор питания (когда продукты, которые пациент переносит, вводились в рацион раз в 4 дня). За состоянием пациентов, употребляющих пищевые продукты, дающие перекрестные аллергические реакции, устанавливался мониторинг. При сенсibilизации к нескольким пищевым белкам составлялся персонифицированный гипоаллергенный рацион. При наличии сенсibilизации к грибковым аллергенам исключались из питания продукты, приготовленные на основе дрожжевого брожения (дрожжевой хлеб, квас), а также ферментированные продукты. Так как многие продукты питания имеют

перекрестные реакции, пациентам необходимо было исключить их в соответствии с перечнем, указанным в таблице 10.

Таблица 10 – Перекрестные реакции между основными не пищевыми аллергенами и пищевыми продуктами

Аллерген	Перекрестная реакция с продуктами питания
Пыльца березы	Яблоко, груша, морковь, вишня, слива, персики, укроп, грецкие орехи, миндаль, картофель, шпинат, арахис, сельдерей, киви, анис, фенхель, кориандр, тмин
Пыльца полыни	Сельдерей, картофель, морковь, фенхель, укроп, красный перец, кориандр, тмин, ромашка, анис
Пыльца	Подсолнечное масло, халва, майонез, горчица подсолнечника
Пыльца лебеды	Банан, дыня, персик (редко: нектарин, спаржа, киви, картофель, маслины, лук)
Латекс	Ананас, авокадо, банан, каштан, папайя, инжир, шпинат, картофель, помидоры, киви
Пыльца сорных	Мед Луговых трав
Пыльца сложноцветных	Подсолнечное масло, семечки, халва, арбуз, дыня, артишоки, цикорий, эстрагон, мед и продукты пчеловодства.
Пыльца амброзии	Дыня, банан, мед, семена подсолнечника, халва
Пух, перо	Мясо и яйца птиц
Шерсть кошки	Мясо кролика
Шерсть овцы	Баранина, овечий сыр
Шерсть лошади	Конина
Дафния	Рыба и морепродукты
Грибковые аллергены	Кефир, плесневые сорта сыров, изделия из дрожжевого теста, квас
Инсектные аллергены	Продукты пчеловодства
Аспирин, амидопирин	Персики, абрикосы, слива, клубника, малина, вишня, виноград, картофель

Помимо этого, пациенту объяснялась значимость обязательной пожизненной элиминация выявленного аллергена/аллергенов, даже в период

ремиссии заболевания.

На четвертом этапе для подбора диеты у основной группы проводился анализ полученных результатов исследования мочи методом хроматографии.

Все пробы были разделены на 3 типа нарушений усвоения продуктов питания: белков, углеводов и микро/макроэлементов.

При анализе каждый измененный показатель оценивался в соотношении с другими переменными, полученными в результате проведения хроматографии аминокислот и сахаров и электрофорезом гликозаминогликанов.

Нарушение усвоения белков:

1) Качественные и полуколичественные тесты:

- йод-азидная проба на Цистин–гиперэкскреция цистина выявляется при высокобелковом питании (животный белок) и/или избытке натрия в рационе. Учитывая, что экскреция цистина повышается при избыточном употреблении соли, ее потребление снижалось до 5 г в сутки;

- определение количественных гликозаминогликанов (ГАГ) являлось важным показателем, так как они в составе протеогликанов входят в состав межклеточного вещества соединительной ткани, содержатся в костях, синовиальной жидкости, стекловидном теле и роговице глаза. Вместе с волокнами коллагена и эластина, протеогликаны образуют соединительнотканый матрикс (основное вещество). При подборе рациона учитывался уровень ГАГ, так как повышение ГАГ может свидетельствовать о ферментативной недостаточности у детей при употреблении продуктов, состоящих из чужеродных животных белков. Из анамнеза детей с повышенным уровнем ГАГ, кожные высыпания появились через несколько недель после введения прикорма мясными продуктами;

- гипераминоацидурия может свидетельствовать о снижении уровня витамина D и B6 в организме больного с АД. Иногда этот показатель фиксируется при непереносимости фруктозы.

Препараты для профилактики дефицита витамина D, рекомендованные Российской ассоциацией эндокринологов ФГБУ «Эндокринологический научный

центр» Минздрава России, оформленные в клинические рекомендации «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика» от 2015 года являются колекальциферол (D3) и эргокальциферол (D2). Рекомендуемые дозировки для профилактики дефицита витамина D в сутки в возрасте от 1 года до 18 лет по 600–1 000 МЕ ежедневно, а в возрасте 18–50 лет 600–800 МЕ. Рекомендовались и естественные пищевые источники витамина D (D2 или D3): рыбий жир 400–1 000 МЕ на 1 столовую ложку, при отсутствии специфического иммуноглобулина E и отсутствия нарушений в аминокислотах, выявленных при хроматографии (сливочное масло, молоко, дикий лосось, сельдь, сом, консервированные сардины, макрель, тунец и грибы).

Витамин B6 для детей от 1 года до 3 лет – 0,9 мг, от 4–6 лет – 1,3 мг, в 7–10 лет – 1,6 мг, после 10 лет – 2,2 мг в сутки в соответствии с инструкцией к препарату.

2) При увеличении той или иной аминокислоты, выявленной при хроматографии аминокислот, исключались продукты с повышенным её содержанием (таблица 11).

Таблица 11 – Аминокислоты, их свойства, дополнительные функции и продукты их содержащие

Аминокислота	Свойства и дополнительные функции	Продукты, содержащие аминокислоту
Аланин	регулирует обмен углеводов	мясо, рыба, авокадо, овес
Аспарагин	участвует в реакциях цикла мочевины и переаминирования, биосинтезе пуринов и пиримидинов	молочные продукты, сыворотки, курица, говядина, рыба, яйца, спаржа, морепродукты, бобовые, картофель, орехи, соевые бобы, цельные зерна
Валин	поддержание азотистого баланса и обеспечение энергетического баланса организма, нарушение обмена приводит к задержке речевого, психического и физического развития	содержится в мясе, молочных продуктах, хлебе, соевом белке, орехах
Гистидин	Является предшественником гистамина, в терапевтической дозе улучшает состояние кожного барьера	пшеница, рожь, рис
Глицин	входит в состав гемоглобина, цитохромов, нейротрансмиттер, улучшает циркуляцию крови сосудов головного мозга	бобы, нут, арахис, грецкий орех, семечки, кунжут, фисташки, базилик, овес, мясо, печень животных и рыб, яйца, нежирный творог, продукты с содержанием желатина холодец и мармелад
Глутаминовая кислота	Регулирует деятельность нервной системы, является предшественником ГАМК	петрушка, шпинат
Лизин	снижению содержания гемоглобина в крови, задержке роста	в составе практически всех животных белков

Продолжение таблицы 11

Аминокислота	Свойства и дополнительные функции	Продукты, содержащие аминокислоту
Метионин	витаминный обмен витамин В12, фолиевая кислота является донором метильных групп	куриное яйцо, молоко, говядина, свинина, кролик, курица, треска, карп, окунь, творог, сыр, горох, фасоль, гречневая каша.
Пролин	участвует в синтезе коллагена, способствует поддержанию нормального состояния соединительной ткани, улучшает структуру кожи	твердый сыр, молоко, горчица, пивные дрожжи, мясо кролика, кускус
Тирозин	участвует в биосинтезе дофамина, адреналина, меланинов, а также гормонов щитовидной железы	в молочных продуктах, семенах тыквы и кунжута, миндальных орехах
Цистин	Предшественник таурина (желчные кислоты). Влияет на рост организма и жировой обмен	свинина, куриное яйцо, курица, лосось, коровье молоко, семечки, грецкие орехи, мука пшеницы, соя, горох, красный перец, чеснок, лук, брюссельская капуста, брокколи
Фенилаланин	участвует в биосинтезе меланинов, адреналина, норадреналина, обеспечению функций щитовидной железы	мясо птицы, свинины, говядины, баранины, тунца, лосось, треска, скумбрия, миндаль, фисташки, кешью, семечки, фасоль, чечевица, твердые сорта сыра, яйца, грибы, бананы, курага

При обнаружении отклонения в пробах было рекомендовано придерживаться рациона питания с содержанием 0,8 г белка на 1 кг массы тела в день с ограничением продуктов богатых белком: яйца, мясо, курица, субпродукты, сыры, сливки. Поэтому рацион больше содержал овощей, зелени, фруктов и злаков. Также рекомендовалось убрать экстрактивные вещества с исключением наваристых первичных бульонов. К употреблению рекомендованы

супы на вторичном бульоне и овощные супы.

Нарушение усвоения углеводов:

1) качественные и полуколичественные тесты:

- показательным является тест на pH мочи. Средние значения 5–6. pH мочи повышается при диете с высоким содержанием фруктов и овощей, особенно цитрусовых, метаболическом алкалозе без истощения запасов калия, снижается при диете с высоким содержанием мясного белка или клюквы, метаболическом ацидозе (диабет), респираторном ацидозе, голодании, тяжелой диарее;

- положительный результат пробы Селиванова на фруктозу наблюдается при эссенциальной фруктозурии, которая присутствует в свободном виде почти во всех сладких ягодах и плодах;

- проба на кетокислоты с 2,4-ДНФГ дает положительный результат при нарушении всасывания метионина, кетонурии алиментарного происхождения. Обычными методами лабораторной диагностики в моче кетоновые тела не обнаруживаются, т. к. их выведение у здоровых людей не превышает 20–50 мг/сутки. Резкое увеличение кетоновых тел в моче (кетонурия) характерно при длительном повышении сахаров, поскольку при этом активируется кетогенез и развивается кетонемия. Кетоновые тела определяются в моче при голодании, кахексии и интоксикациях [1; 53; 54];

2) хроматографией аминокислот, в зависимости увеличения того или иного сахара, исключались продукты с повышенным его содержанием, которые указаны в таблице 12.

Таблица 12– Сахара, их свойства, дополнительные функции и продукты их содержащие

Сахар	Свойства и дополнительные функции	Продукты, содержащие сахар
Галактоза	входит в состав дисахаридов – лактозы и лактулозы	в продуктах в свободном виде не встречается, образует дисахарид с глюкозой – лактозу (молочный сахар)
Глюкоза	основной источник энергии	сахар, сладости, пшеничные изделия, виноград, дыни, бананы, бобы, фасоль, капуста, картофель, морковь
Глюкуроновая кислота	является одним из ключевых компонентов пигментного обмена в печени	наваристые мясные бульоны или холодец из курицы, индейки, свинины
Ксилоза	«древесный сахар» является одним из мономеров полисахарида клеточных стенок	сливы, вишня, виноград, фруктовые соки
Лактоза	поддержание жизнедеятельности бактерий, составляющих нормальную микрофлору кишечника, усвоение витаминов и метаболизм микро-, макроэлементов	в молочных и кисломолочных продуктах: молоко, кефир, йогурты, творог, тан, простокваша и т. д.
Фруктоза	поступает с пищей для превращения в глюкозу и участия в реакциях метаболизма	виноград, картофель, мед, земляника, яблоко, апельсины, бананы, арбуз, груша, черника, вишня

В зависимости от изменения того или иного сахара, из рациона убирались те продукты, которые имеют наибольшее его содержание.

Нарушение усвоения макроэлементов

Для коррекции питания оценивалась только проба Сулковича на содержание кальция. При его повышении в моче возможны состояния с повышенной его реабсорбцией в кишечнике или получением большого количества элемента с пищей. Учитывался факт возможной передозировки

витамина D у людей, увлекающихся самоулучшением.

В случаях течения АД, сопровождающегося интенсивным зудом, ярковыраженными кожными изменениями, занимающими большую площадь ее поверхности и множественной пищевой сенсibilизацией, не всегда представляется возможным создание полноценного рациона только за счет продуктов питания. В таких случаях используются специализированные лечебные продукты на основе высокогидролизованного белка или аминокислотные смеси, которые профилактуют таким пациентам развитие состояния дефицита витаминов и микроэлементов, а также восполняет белок в питании. В некоторых случаях использовались смеси на основе изолята соевого белка [131].

2.6 Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью статистического пакета программ SPSS 11.5 [168]. Первым этапом определяли частоты генотипов изучаемых мутаций в гене FLG в основной группе больных. На следующем шаге анализировались ассоциации носительства мутаций с эндогенными параметрами, факторами риска развития АД, обострениями в период наблюдения. Сравнения уровня таких показателей, как рост, масса тела, индекс массы тела, возраст, индекс SCORAD, площадь поражения кожи по данным осмотра на первичном и вторичном приёмах, интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на первичном и вторичном приёмах, сумма баллов субъективных симптомов при опросе на первичном и вторичном приёмах, у носителей мутаций в гене FLG и лиц без мутаций, у пациентов с обострением и без него в период 6-месячного наблюдения, проводили после проверки нормальности распределения этих показателей по тесту Колмогорова – Смирнова. Если параметр отвечал критериям нормального распределения, то использовался однофакторный дисперсионный анализ. В случае если изучаемый параметр не удовлетворял критериям нормального распределения, сравнение уровня этого параметра в разных подгруппах проводилось с помощью теста Крускала – Уоллиса,

достоверность различий между двумя подгруппами дополнительно проверялась с помощью теста Манна – Уитни для двух независимых выборок. Различия в долеотягощённого семейного анамнеза, частоте обострений между основной группой и группой сравнения проверялись с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырехпольных таблиц для сравнения групп применяли точный двусторонний критерий Фишера. Предварительная оценка относительного риска развития обострений АД в течение периода наблюдения, связанного с отдельными факторами, проводилась в процедуре Crosstabs статистического пакета программ SPSS 11.5. Для выявления независимых факторов риск развития обострений АД был выполнен логистический регрессионный анализ с построением оптимальной модели.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По окончании исследования было решено проанализировать не только мотивированность, но и исполнительность пациентов для понимания их исполнительной способности.

В течение 6 лет больным с торпидным течением АД, обращавшимся за помощью, предлагалось вступить в исследование, которое для них должно было длиться на протяжении 6-ти месяцев. Изначально эти больные (или их законные представители) уже прошли несколько специалистов, получали различные рекомендации и пришли целенаправленно, выражая готовность к приложению усилий для достижения результата. Под критерии отбора для рассмотрения пациента, как потенциального участника, попали и вступили в исследование 1 268 пациентов. Для конечного анализа полученных результатов осталось только 605, это составило 47,7 %. На первом приеме всем 605 больным предлагалось стать участниками основной группы, но только 308 пациентов с торпидным течением АД смогли выполнить поставленные задачи для основной группы. Поэтому, с учетом особенности формирования основной группы и группы сравнения, выборка является высокоселективной. Любопытен тот факт, что пациенты, прошедшие весь предложенный спектр рекомендаций, обратились с просьбой досрочно закончить проект по тем или иным причинам уже к 4 месяцам. Необходимо отметить, что в основную группу попали пациенты, преимущественно с семейной формой торпидного течения АД. Они более охотно давали согласие на более углубленное исследование, включающее лабораторные анализы, были более терпимы и организованы при выполнении рекомендаций по предлагаемой им диете. Видимо, предлагаемый подход обследования и назначения персонифицированной диеты, может работать только у части пациентов с торпидным течением АД и не является универсальным. Можно с высокой достоверностью сказать, что важна не только готовность пациента пройти эту программу, но и возможность её исполнения им.

Группы пациентов были отобраны приблизительно в равном количестве с

целью сравнения эффективности предлагаемых методик. Данные о возрастном и половом составе обследованных больных представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Половая структура основной группы и группы сравнения

Пол	Основная группа (n = 308)		Группа сравнения (n = 297)	
	n	%	N	%
Мужчины	221	71,8	181	60,9
Женщины	87	28,2	116	39,1

В основной группе пациентов лиц мужского пола оказалось несколько больше по отношению к группе сравнения. В структуре обследованных пациентов основной группы из 308 пациентов 221 пациент (71,8 %) – мужского пола и 87 (28,2 %) – женского; в группе сравнения из 297 пациентов – 181 человек мужского пола (60,9 %) и 116 (39,1 %) женского. Группы сопоставимы по полу.

Учитывая, что питание сильно разнится не только по половому принципу, но и по возрастному, было принято решение сопоставить в основной и группе сравнения два этих показателя. Половозрастная структура пациентов в общей группе указана в таблице 14.

Таблица 14 – Половозрастная структура пациентов в общей группе

Возраст	Пол	Количество, n	Число, %
До 5 лет	мужчины	118	64,5
	женщины	65	35,5
От 5 до 18 лет	мужчины	183	68,5
	женщины	84	31,5
Старше 18 лет	мужчины	101	65,2
	женщины	54	34,8

Количество пациентов мужского пола также превалирует над количеством пациентов женского пола в каждой возрастной группе. Такое разделение по

возрасту было сделано с целью сопоставимости групп при дальнейшем расчете питания пациентам с торпидным течением АД.

3.1 Результаты клинико-генеалогического анализа

Клинико-генеалогический метод использовался после получения первичных данных, которые брались из анкеты (см. Приложение А). При наличии заполненного пункта в анкете семейный анамнез, где больной указал наличие у родственников первой и второй степени родства (родителей, братьев, сестёр, бабушек, дедушек, детей) таких заболеваний как АД, вульгарный ихтиоз, бронхиальная астма, аллергические реакции.

В обеих исследуемых группах фиксировалась информация о наличии у пациентов кровных родственников в 3-х поколениях с АД или с ассоциированные с ним заболеваниями. При анализе частоты встречаемостиотягощенного семейного анамнеза среди пациентов основной группы и группы сравнения оказалось, что 2 и более родственников с атопическими заболеваниями в основной группе были у 40,6 % пациентов, тогда как в группе сравнения только у 19,9 % (таблица 15).

Таблица 15 – Отягощенный семейный анамнез среди пациентов основной группы и группы сравнения

Количество родственников с атопией	Группа			
	основная		сравнения	
	n	%	n	%
0	97	31,5 %	150	50,5 %
1	86	27,9 %	88	29,6 %
2 и больше	125	40,6 %	59	19,9 %
Достоверность различий, p	< 0,001			
0	97	31,5 %	150	50,5 %
1 + 2	211	68,5 %	147	49,5 %
Отношение шансов	2,2			

Продолжение таблицы 15

Количество родственников с атопией	Группа			
	основная		сравнения	
	n	%	n	%
95 % ДИ ОШ	1,6–3,1			
Достоверность различий, p	< 0,001			
0	97	43,7 %	150	71,8 %
2 и больше	125	56,3 %	59	28,2 %
Отношение шансов	3,3			
95 % ДИ ОШ	2,2–4,9			
Достоверность различий, p	< 0,001			

С одной стороны, видимо, наличиеотягощённого семейного анамнеза было причиной, по которой пациенты соглашались на углублённое обследование, с другой стороны, наличиеотягощённого семейного анамнеза (1, 2 и более родственников с атопическими заболеваниями) в 2,2 раза повышает отношение шансов найти причину и повысить эффективность лечения. Если же в семейном анамнезе 2 и более больных родственника, то отношение шансов повышается в 3,3 раза (95 % ДИ 2,2–4,9; $p < 0,001$). Наличие семейного анамнеза играло важную роль, как у мужчин, так и у женщин (таблица 16).

Таблица 16 – Отягощенный семейный анамнез среди пациентов мужского и женского пола основной группы и группы сравнения

Количество родственников с атопией у мужчин	Группа			
	основная		сравнения	
	n	%	n	%
0	64	29,0 %	92	50,8 %
1	65	29,4 %	55	30,4 %
2 и больше	92	41,6 %	34	18,8 %
Достоверность различий, p	< 0,001			

Продолжение таблицы 16

Количество родственников с атопией у женщин	Группа			
	основная		сравнения	
	n	%	n	%
0	33	37,9 %	58	50,0 %
1	21	24,1 %	33	28,4 %
2 и больше	33	37,9 %	25	21,6 %
Достоверность различий, p	0,036			

Иногда анализ затруднялся из-за недостаточного количества информации, так как в семье было небольшое количество родственников, либо из-за прерывания связей между поколениями, родственниками, либо по морально-этическим причинам, применение данного метода показало свою эффективность и высокую информативность.

3.2 Сравнение антропометрических показателей и параметров тяжести течения заболевания среди пациентов с атопическим дерматитом

Для сопоставимости групп при дальнейшем расчете питания пациенты с торпидным течением АД в основной группе имели средний возраст $8,61 \pm 9,50$, в группе сравнения – $8,52 \pm 9,56$ ($p = 0,826$). Достоверных различий между группами по параметрам, зафиксированным на первом приёме: возрасту, росту, весу, ИМТ, SCORAD, площади поражения кожи, интенсивности выраженности клинических симптомов при анкетировании, сумме баллов субъективных симптомов, представленных в таблице 17. При анализе ИМТ выявлено, что в исследуемых группах пациенты с торпидным течением АД не имели проблем с избытком или недостатком массы тела.

После получения результатов проводилась оценка и сравнение среднего возраста, ИМТ, индекса SCORAD, зафиксированного на 1-м и на 2-м приёмах, временное расстояние у которых составило 7–8 недель. Параметры, по которым проводилась оценка антропометрических данных, общего осмотра и оценка

клинических проявлений АД с расчетом индекса SCORAD у 605 больных основной и группы сравнения указаны в таблице 17. Средний возраст составил $8,57 \pm 9,525$, ИМТ – $19,0799 \pm 4,38877$, индекс SCORAD при первичном приеме был зарегистрирован в диапазоне ($54,549 \pm 2,8266$) баллов, при повторном приеме – ($15,526 \pm 3,7036$) снижение индекса SCORAD произошло на 39,023, площадь поражения кожи на 12,92, интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании снизилась на 6,78, а сумма баллов субъективных симптомов на 9,54. Достоверность различий по всем параметрам при парном сравнении в общей группе из 605 человек – $< 0,001$. Это показывает, что любая диета, как общая гипоаллергенная, так и персонифицированная высоко достоверно играет положительную роль в лечении торпидного течения АД.

Таблица 17 – Средние показатели у больных основной группы и группы сравнения (n = 605 человек)

Показатель	Среднее	Станд. откл.	Перцентили		
			25	50	75
Возраст	8,57	9,525	2,00	4,00	14,00
Рост	117,14	36,304	90,00	108,00	157,00
Вес	29 500	21 770,858	14 000	17 600,00	52 000
ИМТ	19,0799	4,38877	15,8196	17,9931	21,4536
SCORAD1	54,549	2,8266	52,000	54,000	56,000
SCORAD2	15,526	3,7036	13,000	16,000	19,000
A1	17,71	1,685	17,00	18,00	19,00
A2	4,79	2,774	3,00	4,00	7,00
B1	9,83	1,286	9,00	10,00	11,00
B2	3,05	1,546	2,00	3,00	4,00
C1	14,24	0,686	14,00	14,00	15,00

Продолжение таблицы 17

Показатель	Среднее	Станд. откл.	Перцентили		
			25	50	75
C2	4,70	2,625	2,00	5,00	7,00
Примечания: A1 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на первичном приеме, B1– интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на первичном приеме, C1 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на первичном приеме, A2 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на вторичном приеме, B2– интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на вторичном приеме, C2 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на вторичном приеме.					

При оценке клинических проявлений в основной группе АД у больных с торпидным течением использовался расчет индекса SCORAD коэффициент которого составил от $54,539 \pm 2,8207$. Через 7–8 недель в конце второго этапа выполнения рекомендаций по персонализированной диете он снизился до $12,487 \pm 2,3190$, что составило снижение индекса на 78,1 %, в то время как во второй группе с общей гипоаллергенной диетой снижение индекса произошло на 65,8 %. При исходных сопоставимых значениях индекса SCORAD на первичном приеме у пациентов основной и группы сравнения, показатели снижения индекса через 7–8 недель у пациентов основной группы были снижены на 12,3 % при сопоставлении с результатами группы сравнения. Данное различие позволяет сделать вывод о том, что персонализированная диета является более эффективной по отношению к общей гипоаллергенной.

Таблица 18 – Средние показатели у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатели	Группа	n	Среднее	Станд. отклонен.	Перцентили			p
					25	50	75	
Возраст	Осн	308	8,610	9,506	2,00	4,00	14,00	0,826
	Сравн	297	8,520	9,561	2,00	4,00	14,00	
Рост	Осн	308	117,05	36,874	89,25	108,00	158,75	0,908
	Сравн	297	117,23	35,766	90,00	108,00	156,00	
Вес	Осн	308	29 200	21 684	14 200	17 600	48 900	0,823
	Сравн	297	29 800	21 893	14 000	17 800	53 200	
ИМТ	Осн	308	18,962	4,454	15,860	17,967	20,984	0,436
	Сравн	297	19,201	4,323	15,730	18,108	21,771	
SCORAD1	Осн	308	54,539	2,8207	52,000	54,000	56,000	0,937
	Сравн	297	54,559	2,837	52,000	54,000	56,000	
SCORAD2	Осн	308	12,487	2,319	10,000	13,000	14,000	< 0,001
	Сравн	297	18,677	1,685	17,000	19,000	20,000	
A1	Осн	308	17,70	1,651	17,00	18,00	19,00	0,756
	Сравн	297	17,73	1,723	17,00	18,00	19,00	
A2	Осн	308	2,86	1,350	2,00	3,00	4,00	< 0,001
	Сравн	297	6,78	2,436	5,00	7,00	9,00	
B1	Осн	308	9,86	1,311	9,00	10,00	11,00	0,632
	Сравн	297	9,80	1,262	9,00	10,00	11,00	
B2	Осн	308	2,66	1,572	1,00	2,00	4,00	< 0,001
	Сравн	297	3,45	1,411	2,00	4,00	5,00	
C1	Осн	308	14,25	0,690	14,00	14,00	15,00	0,589
	Сравн	297	14,23	0,683	6,00	7,00	8,00	

Продолжение таблицы 18

Показатели	Группа	n	Среднее	Станд. отклонен.	Перцентили			p
					25	50	75	
C2	Осн.	308	2,45	1,506	1,00	2,00	4,00	< 0,001
	Сравн.	297	7,02	1,030	2,00	2,00	2,00	
Примечания: A1 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на первичном приеме, B1– интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на первичном приеме, C1 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на первичном приеме, A2 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на вторичном приеме, B2 – интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на вторичном приеме, C2 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на вторичном приёме.								

Проводя анализ средних показателей у пациентов основной группы и группы сравнения (таблица 18), было установлено, что при сравнении площади поражения кожи данных осмотра на первичном и вторичном приемах в основной группе уменьшилось на 14,84 %, а в группе сравнения на 10,95 %. Различия между группами по площади поражения кожи на 2-м приёме высоко достоверны ($p < 0,001$, в тесте Манна – Уитни). При исходных равных значениях площади поражения среди пациентов основной группы и группы сравнения, на повторном приеме, улучшение кожной картины произошло на 83,8 % от исходного значения, в группе сравнения – на 61,8 %. Улучшение кожной картины отмечено среди пациентов основной группы после подбора персонифицированного питания. Результат превысил показатели в группе сравнения на 22 %.

Интенсивность клинических проявлений в основной группе от коэффициента на 7,2, а в группе сравнения на 6,35. Интенсивность клинических проявлений среди пациентов основной группы была на 8 % ниже, чем среди пациентов группы сравнения.

Сумма баллов субъективных симптомов, оценивающая интенсивность зуда и качество сна в основной и группе сравнения также снизилась в основной группе на 11,8 и на 7,21 в группе сравнения. Таким образом, подбор

персонифицированного питания у пациентов основной группы, показал результативность в снижении субъективных симптомов на 33,2 % выше, чем среди пациентов группы сравнения на общем гипоаллергенном питании.

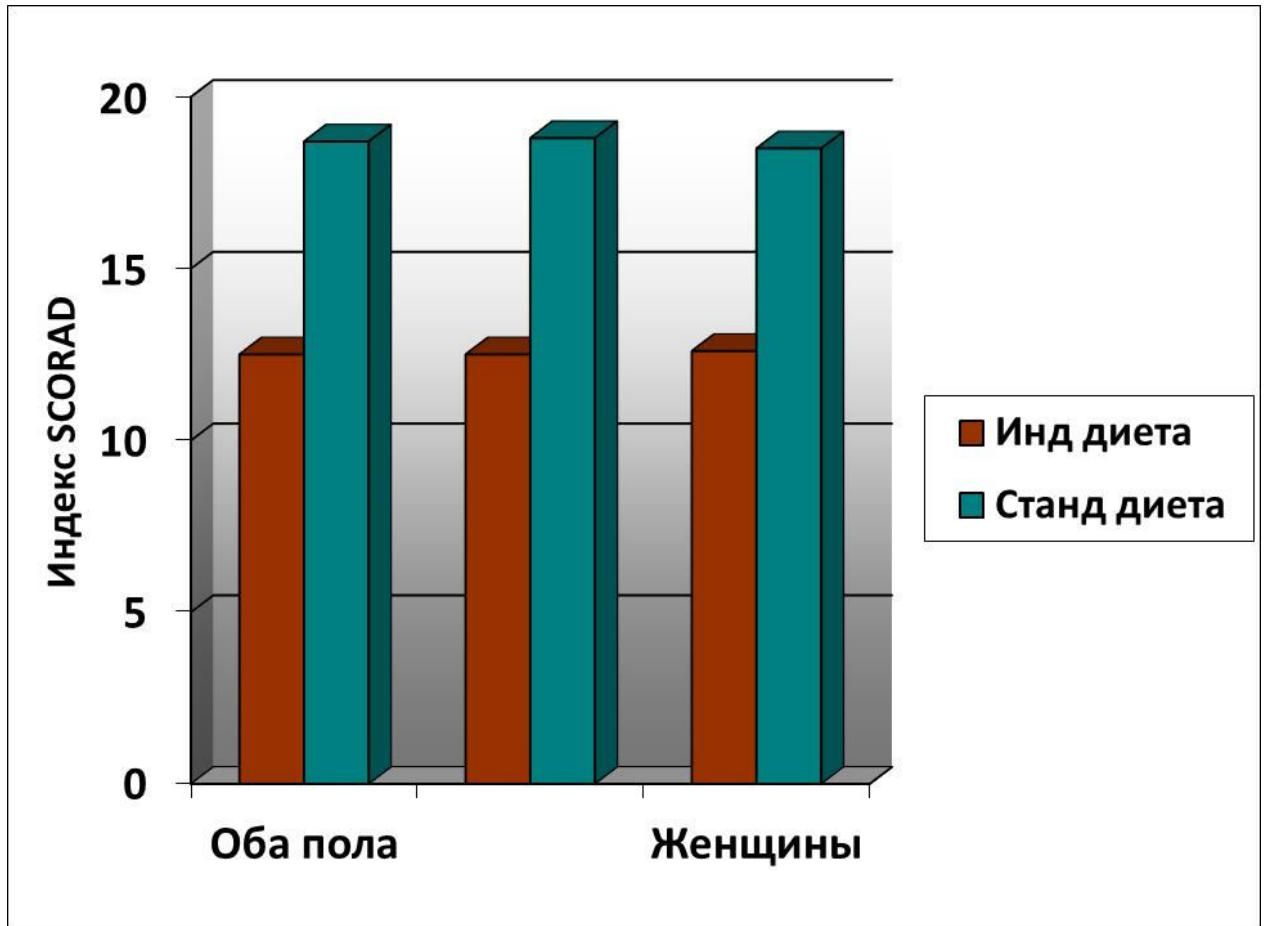


Рисунок 1 – Средние показатели индекса SCORAD на 2-м приёме у пациентов на персонифицированной и стандартной диетах без разделения по полу, у мужчин и женщин отдельно

По всем 4-м параметрам, оцениваемым дважды, на 1-м и 2-м приёмах получены высокодостоверные различия между основной группой и группой сравнения (рисунок 1) ($p < 0,001$, в тесте Манна – Уитни), что свидетельствует о большей эффективности назначения персонифицированной диеты каждому пациенту с торпидным течением АД с учетом его, анализа крови на специфический иммуноглобулин Е, исследование мочи методом хроматографии,

по отношению к пациентам с назначенной общей гипоаллергенной диетой, основанной на антропометрических параметрах и физической активности.

Таблица 19 – Средние показатели у пациентов-мужчин основной группы и группы сравнения

Показатели	Группа	n	Среднее	Станд. отклонен.	Перцентили			p
					25	50	75	
Возраст	Осн.	221	9,00	9,601	3,00	5,00	14,00	0,700
	Сравн.	181	9,29	9,703	3,00	5,00	14,00	
Рост	Осн.	221	120,94	36,936	91,00	111,00	161,00	0,807
	Сравн.	181	9,29	9,703	3,00	5,00	14,00	
Вес	Осн.	221	30 600	21 583,80	15 000	18 200	54 500	0,639
	Сравн.	181	31 700	21 793,01	15 000	18 900	56 500	
ИМТ	Осн.	221	18,66	4,00976	15,830	17,993	20,725	0,589
	Сравн.	181	18,89	4,06294	15,725	17,998	21,490	
SCORAD1	Осн.	221	54,484	2,7922	52,000	54,000	56,000	0,824
	Сравн.	181	54,442	2,8854	52,000	54,000	56,000	
SCORAD2	Осн.	221	12,457	2,3864	10,000	13,000	14,000	< 0,001
	Сравн.	181	18,796	1,6354	18,000	19,000	20,000	
A1	Осн.	221	17,64	1,641	17,00	18,00	19,00	0,157
	Сравн.	181	17,87	1,638	17,00	18,00	19,00	
A2	Осн.	221	2,91	1,362	2,00	3,00	4,00	< 0,001
	Сравн.	181	6,91	2,279	5,00	7,00	9,00	
B1	Осн.	221	9,87	1,330	9,00	10,00	11,00	0,625
	Сравн.	181	9,80	1,245	9,00	10,00	11,00	
B2	Осн.	221	2,74	1,594	1,00	2,00	4,00	< 0,001
	Сравн.	181	3,38	1,466	2,00	4,00	5,00	
C1	Осн.	221	14,24	0,680	14,00	14,00	15,00	0,808
	Сравн.	181	14,22	0,671	14,00	14,00	15,00	

Продолжение таблицы 19

Показатели	Группа	n	Среднее	Станд. отклонен.	Перцентили			p
					25	50	75	
C2	Осн.	221	2,51	1,521	1,00	2,00	4,00	< 0,001
	Сравн.	181	7,02	1,103	6,00	7,00	8,00	
Примечания: A1 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на первичном приеме, B1– интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на первичном приеме, C1 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на первичном приеме, A2 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на вторичном приеме, B2– интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на вторичном приеме, C2 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на вторичном приёме.								

При анализе средних показателей у пациентов мужского пола (таблица 19) в основной группе и группе сравнения на первом приеме и на втором приеме в основной группе уменьшился на 42,027 в то время, как в группе сравнения, он снизился на 35,646. По показателю распространённость (площадь поражения кожи) в основной группе снизилась на 14,73, а в группе сравнения на 10,96. Интенсивность выраженности клинических симптомов в основной группе снизилась на 7,13, а в группе сравнения на 6,42. Сумма баллов субъективных симптомов в основной группе снизилась на 11,73, а в группе сравнения на 7,2. Учитывая, что по всем сравниваемым параметрам получили достоверные различия ($p < 0,001$) можно сделать вывод, что у пациентов мужского пола персонифицированная диета дает достоверно лучший результат, чем общая гипоаллергенная диета.

Таблица 20 – Средние показатели у пациентов-женщин основной группы и группы сравнения

Показатели	Группа	n	Среднее	Станд. отклонен.	Перцентили			p
					25	50	75	
Возраст	Осн.	87	7,64	9,243	2,00	3,00	13,00	0,852
	Сравн.	116	7,32	9,249	2,00	3,00	9,00	
Рост	Осн.	87	107,17	35,019	85,00	92,00	116,00	0,460
	Сравн.	116	109,69	35,585	85,00	100,00	121,75	
Вес	Осн.	87	25 500	21 634	13 700	15 200,0	21 000	0,672
	Сравн.	116	26 800	21 814	12 600	16 000,0	28 400	
ИМТ	Осн.	87	197 255	5,37419	15,917	17,9063	21,4619	0,779
	Сравн.	116	19,673	4,68098	15,777	18,6435	22,7300	
SCORAD1	Осн.	87	54,678	2,9035	52,000	54,000	56,000	0,780
	Сравн.	116	54,741	2,7635	53,250	54,000	56,000	
SCORAD2	Осн.	87	12,563	2,1496	11,000	12,000	14,000	< 0,001
	Сравн.	116	18,491	1,7520	17,000	18,000	20,000	
A1	Осн.	87	17,84	1,677	17,00	18,00	19,00	0,201
	Сравн.	116	17,52	1,834	15,25	17,00	19,00	
A2	Осн.	87	2,72	1,318	2,00	3,00	4,00	< 0,001
	Сравн.	116	6,59	2,661	4,00	7,00	9,00	
B1	Осн.	87	9,83	1,269	9,00	10,00	11,00	0,918
	Сравн.	116	9,80	1,294	9,00	10,00	11,00	
B2	Осн.	87	2,47	1,508	1,00	2,00	4,00	< 0,001
	Сравн.	116	3,57	1,320	3,00	4,00	5,00	
C1	Осн.	87	14,30	0,717	14,00	14,00	15,00	0,470
	Сравн.	116	14,23	0,702	14,00	14,00	15,00	

Продолжение таблицы 20

Показатели	Группа	n	Среднее	Станд. отклонен.	Перцентили			p
					25	50	75	
C2	Осн.	87	2,32	1,467	1,00	2,00	4,00	< 0,001
	Сравн.	116	7,03	0,909	6,00	7,00	8,00	
Примечания: A1 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на первичном приеме, B1– интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на первичном приеме, C1 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на первичном приеме, A2 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на вторичном приеме, B2 – интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на вторичном приеме, C2 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на вторичном приёме.								

При анализе средних показателей у пациентов женского пола (таблица 20) в основной и группе сравнения индекс SCORAD уменьшился на втором приеме по сравнению с первым приемом в основной группе на 42,115, а в группе сравнения на 36,25. Это является высокодостоверным различием ($p < 0,001$)

По другим показателям: уменьшение на втором приеме, по сравнению с первым приемом, по распространённости (площадь поражения кожи) по данным осмотра в основной группе уменьшился на 15,12, а в группе сравнения он снизился на 10,93. Интенсивность выраженности клинических симптомов в основной группе снизилась на 7,13, а в группе сравнения на 6,23. Сумма баллов субъективных симптомов в основной группе снизилась на 11,98, а в группе сравнения на 7,2. Это является высокодостоверным различием ($p < 0,001$) по всем показателям.

С учетом проведенного анализа можно сделать заключение: так как разница в эффективности диет между пациентами с торпидным течением у пациентов с АД как в основной, так и в группе сравнения по половому признаку не зафиксирована, то данный параметр при назначении диеты можно не учитывать.

3.3 Анализ выявленных изменений у пациентов основной группы по данным лабораторных методов диагностики

Анализ выявленных изменений у пациентов основной группы по данным лабораторных методов диагностики проводился по всем патогенетическим вариантам, выявленным с помощью анализа крови на специфический IgE, исследование мочи методом хроматографии и определении мутаций гена филагтрина.

3.3.1 Анализ соотношения пациентов по патогенетическим вариантам развития торпидного течения атопического дерматита

После проведенных исследований и анализа полученных результатов, у 308 человек с торпидным течением АД, пациенты поделились на тех, у кого было выявлено отклонение по показателям одного из проведенных исследований, а у кого имелось их сочетание. Количество пациентов с выявленными изменениями по результатам дополнительной диагностики среди больных основной группы, а также изменения в монопризнаке, представлено в таблице 21.

Таблица 21 – Количество пациентов с выявленными изменениями по результатам дополнительной диагностики среди больных основной группы (n = 308)

Название исследования	n	%
Количество пациентов с отдельными изменениями		
Хроматография мочи	249	80,5 %
ДНК диагностика мутаций в гене филагтрина	56	18,1
ИФА аллерген-специфический IgE в сыворотке крови	102	33,1
Количество пациентов с сочетанными изменениями		
Сочетание IgE и мутаций в гене FLG	14	4,5
Сочетание IgE и Хроматография мочи	74	24,0
Сочетание мутаций в гене FLG и Хроматография мочи	36	11,7
Сочетание 3-х нарушений	10	3,3

Продолжение таблицы 21

Название исследования	n	%
Количество пациентов с изменениями в виде монопризнака		
Хроматография мочи	149	48,4 %
ИФА аллерген-специфический IgE в сыворотке крови	24	7,8
ДНК диагностика мутаций в гене филагтрина	16	5,2
Без выявленных нарушений	15	4,9

По результатам всех 3-х дополнительных методов диагностики было обнаружено, что 80,5 % (n = 249 человек) были с изменениями по данным скрининга на наследственные нарушения обмена (хроматография мочи), 18,1 % (n = 56 человек) с обнаруженными мутациями в гене филагтрина и 33,1 % (n = 102 человека) с положительным результатом по данным исследования аллерген-специфического IgE в сыворотке крови. Только у 4,9 % не было выявлено никаких отклонений. Из этого следует, что, предложенные методы диагностики, позволяют выявить патогенетический механизм развития торпидного течения АД у 95,1 % пациентов.

У 249 пациентов было зафиксировано отклонений, выявленных по результатам хроматографии мочи, что составляет 80,5 % от всей группы. Вторым по количеству больных с патологическим значением стал анализ ИФА аллерген-специфический IgE в сыворотке крови – 102 человека, что составило 33,1 %. Хотя сочетание по IgE и отклонениям в анализе хроматографии мочи было у 74 вошедших в исследование и встречалось в 24,0 %. При ДНК диагностике мутаций в гене филагтрина выявлено у 56 больных, что составило 18,1 %, это подтверждает тот факт, что моногенная форма АД широко представлена среди пациентов с торпидным течением АД. Хотя нельзя отрицать тот факт, что в основную группу, по результатам клинико-генеалогического метода, вошли 125 человек с отягощенным семейным анамнезом, что составляет 40,6 %, в то время как в группе сравнения их оказалось только 59, что составило 19,9 %. Сочетание изменения IgE и мутаций в гене FLG было выявлено только у 4,5 % хотя по монопризнаку аллерген-специфический IgE составил 33,1 %, а мутаций в

гене FLG выявлено у 18,1 %. Выявленных отклонений по измененным показателям в качестве монопризнака при хроматографии мочи было у 149 пациентов, что составило 48,4 %. На втором месте по выявляемости, как единственный признак, находится метод ИФА аллерген-специфический IgE в сыворотке крови специфические нарушения найдены у 24, что составило 7,8 %, ДНК диагностика мутаций в гене филаггрина как монопризнак занимает третье место 16 человек – 5,2 %.

Таким образом, можно констатировать, что комплекс анализов: кровь на специфический IgE, исследование мочи методом хроматографии и определение мутаций гена филаггрина, являются актуальными и могут быть использованы в практике врача дерматовенеролога, так как дают возможность понимания этиологического возникновения торпидного течения АД и, как следствие выработать тактику лечения пациента.

3.3.2 Оценка эффективности диеты у пациентов с торпидным течением atopического дерматита с повышенным специфическим иммуноглобулином E

Пациентов с выявленными отклонениями специфического иммуноглобулина E в сыворотке крови, как монопризнак, выявлено у 24 больных с торпидным течением АД, что составляет от общей группы 7,8 %, а в сочетании с другими отклонениями, выявленными методом хроматографии мочи и при определении мутаций гена филаггрина– 102 человека, что составляет 33,1 %, то оценивать вклад специфического иммуноглобулина E в развитие торпидного течения АД не представляется возможным из-за малого количества больных. Оценивалась эффективность персонифицированной диеты и общая гипоаллергенная диета между пациентами до и после назначения питания у 206 пациентов с повышением специфического IgE и 102 больных без него (таблица 22).

Таблица 22 – Параметры тяжести течения заболевания до и после назначения питания у пациентов с повышением специфического IgE и без него

Параметр	Группа	n	Среднее	Станд. отклонен.	Перцентили			p
					25	50	75	
SCORAD1	Норм	206	54,46	2,8706	52,000	54,000	56,000	0,503
	IgE	102	54,68	2,7250	52,000	54,000	56,000	
SCORAD2	Норм	206	12,51	2,2819	11,000	13,000	14,000	0,965
	IgE	102	12,45	2,4031	10,000	13,000	14,000	
A1	Норм	206	17,71	1,648	17,00	18,00	19,00	0,891
	IgE	102	17,68	1,666	17,00	18,00	19,00	
A2	Норм	206	2,89	1,346	2,00	3,00	4,00	0,497
	IgE	102	2,78	1,362	2,00	3,00	4,00	
B1	Норм	206	9,90	1,362	9,00	10,00	11,00	0,445
	IgE	102	9,76	1,204	9,00	10,00	10,25	
B2	Норм	206	2,64	1,601	1,00	2,00	4,00	0,609
	IgE	102	2,71	1,519	1,00	2,00	4,00	
C1	Норм	206	14,23	1,692	14,00	14,00	15,00	0,356
	IgE	102	14,30	1,686	14,00	14,00	15,00	
C2	Норм	206	2,32	1,433	1,00	2,00	4,00	0,045*
	IgE	102	2,73	1,618	1,00	2,00	4,00	
Примечания: A1 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на первичном приеме, B1– интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на первичном приеме, C1 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на первичном приеме, A2 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на вторичном приеме, B2 – интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на вторичном приеме, C2 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на вторичном приёме, IgE – повышение специфического IgE.								

При анализе средних показателей индекса SCORAD у пациентов с повышением специфического IgE до назначения персонифицированной диеты, уменьшился на втором приеме, по сравнению с первым приемом на 42,23, а в группе без повышенного специфического IgE на 41,95.

По другим показателям: уменьшение на втором приеме, по сравнению с

первым приемом, по распространённости (площадь поражения кожи) по данным осмотра у пациентов с повышением специфического IgE уменьшился на 14,9, а в группе без повышенного специфического IgE на 14,82. Интенсивность выраженности клинических симптомов у пациентов с повышенным специфическим IgE снизилась на 7,26, а у пациентов без повышенного специфического IgE на 7,21. Сумма баллов субъективных симптомов у пациентов с повышенным специфическим IgE снизилась на 11,57, а у пациентов без повышенного специфического IgE на 11,91, что является достоверными различием ($p = 0,045$).

Таким образом, подбор персонифицированной диеты с учетом выявленного специфического IgE у пациентов с торпидным течением АД, позволяет снизить субъективные симптомы у пациентов при повышенном специфическим IgE.

3.3.3 Результаты оценки тяжести течения заболевания в зависимости от характера нарушений обмена веществ по данным хроматографии мочи

Пациенты, имеющие различные отклонения по результатам хроматографии мочи составляют 80,5 % от основной группы. Пациентов с выявленными изменениями методом хроматографии мочи как монопризнак – 149 человек, что составляет 48,4 %. У 100 пациентов имелись изменения в сочетании с отклонения выявленными при анализе крови на специфический иммуноглобулин E и при определении мутаций гена филагтрина. Изменения, выявляемые методом хроматографии мочи, многогранны, а при подборе персонифицированной диеты подбор продуктов питания основывался на полученных отклонениях. Поэтому сравнение проводилось между 249 пациентов, имевших отклонения в анализе хроматографии мочи и 59 пациентами, не имевших отклонения в анализе хроматографии мочи только по площади поражения кожных покровов (таблица 23).

Таблица 23 – Площадь поражения кожных покровов у пациентов с изменениями по данным хроматографии мочи на первичном приеме (n = 308)

Площадь поражения кожи	Изменения по хроматографии мочи			
	нет (n = 59)		есть (n = 249)	
	n	%	n	%
15 %	18	30,5	37	14,9
16 %	2	3,4	3	1,2
17 %	15	25,4	63	25,3
18 %	10	16,9	56	22,5
19 %	5	8,5	43	17,3
20 %	9	15,3	47	18,9
Достоверность различий, p	0,045			

По данным исследования, среди пациентов с изменениями по результатам проведенных исследований в рамках хроматографии мочи чаще встречалась большая площадь поражения в соотношении с пациентами без изменений по хроматографии мочи ($p = 0,045$). Наименьшая площадь поражения была у 30,5 % пациентов без метаболических нарушений и у 14,9 % пациентов с метаболическими нарушениями по результатам анализа хроматографии мочи. Таким образом, установлена обратная зависимость между большим процентом поражения кожи у пациентов с выявленными метаболическими нарушениями и низким процентом поражения кожи у пациентов без выявленных нарушений.

В ходе дальнейшего анализа для оценки эффективности персонализированной диеты среди пациентов основной группы они были разделены на тех, у кого выявлены отклонения по результатам хроматографии мочи и тех, у кого не выявлены отклонения по результатам хроматографии мочи в виде нарушения обмена аминокислот, углеводного обмена и с гиперэкскрецией макроэлементов.

Для сравнения по параметрам тяжести торпидного течения АД до назначения персонализированной диеты на первом приеме и после через 7–8 недель её применения оцененная на 2-м приеме, у пациентов с изменениями

обмена аминокислот и у пациентов без изменений (таблица 24).

Таблица 24 – Параметры тяжести течения заболевания до и после назначения персонифицированной диеты у пациентов с изменениями обмена аминокислот и без них

Параметр	Группа	n	Среднее	Станд. отклонен.	Перцентили			p
					25	50	75	
SCORAD1	Норм	159	54,774	2,8327	52,000	54,000	56,000	0,126
	Нар а/к	149	54,289	2,7955	52,000	54,000	56,000	
SCORAD2	Норм	159	12,509	2,2526	11,000	13,000	14,000	0,838
	Нар а/к	149	12,463	2,3952	10,000	13,000	14,000	
A1	Норм	159	17,50	1,702	17,00	17,00	19,00	0,028*
	Нар а/к	149	17,91	1,572	17,00	18,00	19,00	
A2	Норм	159	2,76	1,338	1,00	3,00	4,00	0,204
	Нар а/к	149	2,96	1,360	2,00	3,00	4,00	
B1	Норм	159	9,77	1,312	9,00	10,00	11,00	0,240
	Нар а/к	149	9,95	1,309	9,00	10,00	11,00	
B2	Норм	159	2,64	1,460	1,00	2,00	4,00	0,871
	Нар а/к	149	2,64	1,517	1,00	2,00	4,00	
C1	Норм	159	14,26	0,698	14,00	14,00	15,00	0,737
	Нар а/к	149	14,24	0,684	14,00	14,00	15,00	
C2	Норм	159	2,34	1,496	1,00	2,00	4,00	0,141
	Нар а/к	149	2,58	1,512	1,00	2,00	4,00	
Примечания: A1 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на первичном приеме, B1– интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на первичном приеме, C1 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на первичном приеме, A2 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на вторичном приеме, B2– интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на вторичном приеме, C2 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на вторичном приёме, Нар а/к – нарушения обмена аминокислот.								

При анализе средних показателей между 149 пациентами с обнаруженными изменениями обмена аминокислот и 159 пациентами без обнаруженного

изменения обмена аминокислот, соблюдавших персонифицированную диету, на втором приеме по сравнению с первым приемом:

- индекс SCORAD у пациентов с обнаруженными изменениями обмена аминокислот уменьшился на 41,826, а у пациентов без изменений обмена аминокислот уменьшился на 42,265;
- по показателям интенсивности выраженности клинических симптомов при анкетировании, сумма баллов субъективных симптомов при опросе на приеме у пациентов с обнаруженными изменениями обмена аминокислот уменьшился на 14,95, а у пациентов без обнаруженных изменений обмена аминокислот уменьшился на 14,74. Различия выявить по этому показателю не удалось. Это свидетельствует о равной эффективности диеты между сравниваемыми группами;
- при сравнении по распространённости (площадь поражения кожи) по данным осмотра у пациентов с обнаруженными изменениями обмена аминокислот и без, были выявлены достоверные различия (рисунок 2).

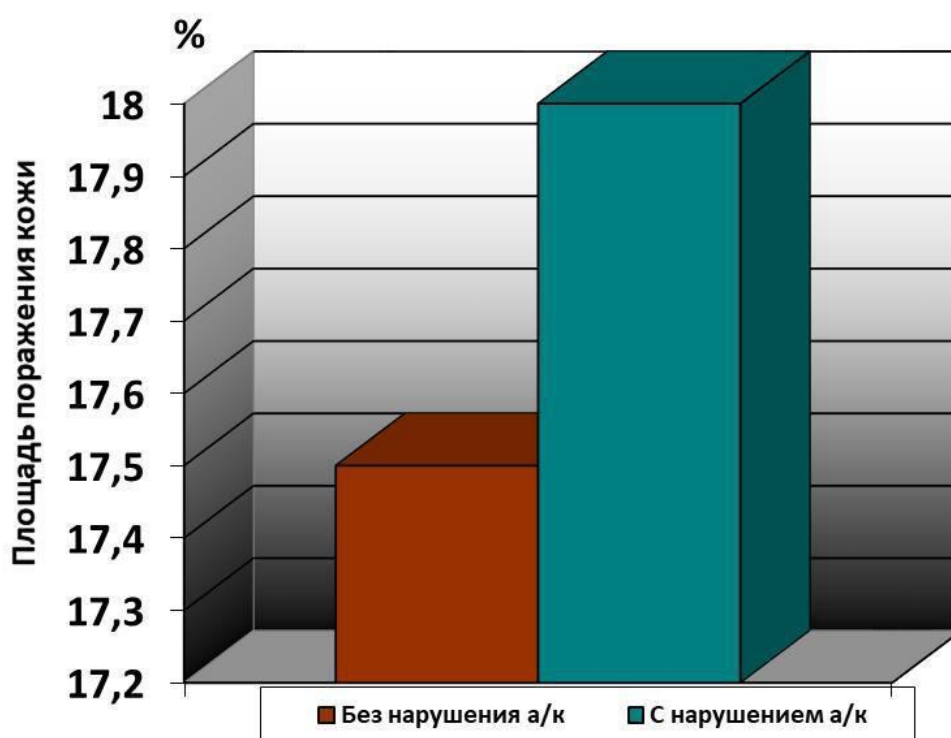


Рисунок 2 – Площадь поражения кожи на первичном приёме у пациентов с нарушением обмена аминокислот по данным хроматографии мочи и без него, $p = 0,028$ ($n = 308$)

У пациентов с выявленными нарушениями обмена аминокислот по данным осмотра на первичном приеме площадь поражения кожи оказалась достоверно больше ($p = 0,028$).

Для сравнения по параметрам тяжести торпидного течения АД до назначения персонифицированной диеты на первом приеме и после через 7–8 недель её применения, оцененная на 2-м приеме, у 152 пациентов с изменениями углеводного обмена и у 156 пациентов без него (таблица 25).

Таблица 25 – Параметры тяжести течения заболевания до и после назначения персонифицированной диеты у пациентов с изменениями углеводного обмена и без них.

Параметр	Группа	n	Среднее	Станд. отклонен.	Перцентили			p
					25	50	75	
SCORAD1	Норм	156	54,45	2,8200	52,000	54,000	56,000	0,485
	Нар угл	152	54,63	2,8277	52,000	54,000	56,000	
SCORAD2	Норм	156	12,19	2,4480	9,250	12,000	14,000	0,035*
	Нар угл	152	12,78	2,1467	12,000	13,000	14,000	
A1	Норм	156	17,67	1,701	17,00	18,00	19,00	0,814
	Нар угл	152	17,73	1,603	17,00	18,00	19,00	
A2	Норм	156	2,85	1,378	1,25	3,00	4,00	0,883
	Нар угл	152	2,87	1,326	2,00	3,00	4,00	
B1	Норм	156	9,90	1,316	9,00	10,00	11,00	0,612
	Нар угл	152	9,82	1,309	9,00	10,00	11,00	
B2	Норм	156	2,68	1,537	1,00	2,00	4,00	0,754
	Нар угл	152	2,60	1,434	1,00	2,00	4,00	
C1	Норм	156	14,25	,687	14,00	14,00	15,00	0,913
	Нар угл	152	14,26	0,695	14,00	14,00	15,00	

Продолжение таблицы 25

Параметр	Группа	n	Среднее	Станд. отклонен.	Перцентили			p
					25	50	75	
C2	Норм	156	2,70	1,492	1,00	2,00	4,00	0,002*
	Нар угл	152	2,20	1,484	1,00	1,00	3,00	
Примечания: A1 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на первичном приеме, B1– интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на первичном приеме, C1 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на первичном приеме, A2 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на вторичном приеме, B2– интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на вторичном приеме, C2 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на вторичном приеме, Нар угл – нарушения обмена углеводов.								

У пациентов с нарушениями обмена углеводов индекс SCORAD на 2-ом приеме оказался достоверно больше, чем у пациентов без нарушения обмена углеводов ($p = 0,035$), хотя сумма баллов субъективных симптомов при опросе на 2-ом приеме была меньше ($p = 0,002$). Других значимых отличий не обнаружено. Вероятно, изменения обмена углеводов несколько хуже поддаются коррекции назначением персонализированной диеты, чем изменения обмена аминокислот у пациентов, с которыми таких изменений обнаружено не было.

Дальнейший анализ проводился для сравнения по параметрам тяжести торпидного течения АД до назначения персонализированной диеты на первом приеме и после через 7–8 недель её применения среди пациентов из основной группы с наличием и отсутствием изменений обмена макроэлементов (гиперэкскреция) выявленных методом хроматографии мочи. Оценка показателей проводилась на 2-м приеме между 58 пациентов с изменениями обмена макроэлементов и 250 пациентами без изменения обмена макроэлементов. Сравнения по параметрам тяжести течения заболевания до и после назначения персонализированной диеты изложены в таблице 26.

Таблица 26 – Параметры тяжести течения заболевания до и после назначения персонафицированной диеты у пациентов с гиперэкскрецией макроэлементов и без неё

Параметр	Группа	n	Среднее	Станд. отклонен.	Перцентили			p
					25	50	75	
SCORAD1	Норм	250	54,61	2,8082	52,000	54,000	56,000	0,399
	Нар мэ	58	54,24	2,8795	52,000	54,000	56,000	
SCORAD2	Норм	250	12,37	2,3577	10,000	13,000	14,000	0,152
	Нар мэ	58	13,00	2,0859	12,000	13,000	14,000	
A1	Норм	250	17,62	1,654	17,00	18,00	19,00	0,067
	Нар мэ	58	18,03	1,611	17,00	18,00	20,00	
A2	Норм	250	2,89	1,347	2,00	3,00	4,00	0,355
	Нар мэ	58	2,71	1,364	1,00	3,00	4,00	
B1	Норм	250	9,84	1,311	9,00	10,00	11,00	0,522
	Нар мэ	58	9,95	1,317	9,00	10,00	11,00	
B2	Норм	250	2,75	1,492	1,00	2,00	4,00	0,005*
	Нар мэ	58	2,16	1,361	1,00	2,00	3,00	
C1	Норм	250	14,30	0,677	14,00	14,00	15,00	0,028*
	Нар мэ	58	14,07	0,722	14,00	14,00	15,00	
C2	Норм	250	2,47	1,503	1,00	2,00	4,00	0,656
	Нар мэ	58	2,38	1,531	1,00	2,00	4,00	
Примечания: A1 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на первичном приеме, B1– интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на первичном приеме, C1 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на первичном приеме, A2 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на вторичном приеме, B2 – интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на вторичном приеме, C2 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на вторичном приёме, Нар мэ – нарушения обмена макроэлементов (гиперэкскреция).								

У пациентов с гиперэкскрецией макроэлементов были меньше сумма баллов субъективных симптомов при опросе на 1-ом приёме ($p = 0,028$) и интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на 2-ом приеме ($p = 0,005$), чем у пациентов без нарушения обмена макроэлементов. Других значимых отличий не обнаружено.

Таким образом, можно сделать вывод о целесообразности назначения метода хроматографии мочи пациентам с торпидным течением АД, для идентификации нарушений обмена аминокислот, углеводного обмена и гиперэкскреции макроэлементов и учитывать это при подборе персонифицированной диеты или подбора продуктов питания.

3.3.4 Результаты генотипирования мутаций 2282del4, R501X и R2447X в гене филагтрина

Обследование пациентов основной группы в количестве 308 человек на мутации 3 выше указанных мутаций в гене филагтрина выявило 56 пациентов, у которых выявлена хотя бы одна мутация в гетерозиготном состоянии. Это составило 18,2 % от исследуемой группы. Мутация Flg_del_4 в гетерозиготной форме обнаружена у 38 человек, гомозиготная мутация обнаружена у 3-х человек. Мутация Flg_R501X обнаружена у 6-ти человек, Flg_R2447X – у 9-ти обследуемых с АД (таблица 27).

Таблица 27 – Частоты мутаций в гене FLG среди пациентов основной группы (n = 308 человек)

Flg_del_4		
Нет мутации II	ID	DD
n = 267 человек	n = 38 человек	n = 3 человека
86,7 %	12,3 %	1 %
Flg_R501X		
Нет мутации	Мутация R501X	
n = 302 человек	n = 6 человек	
98,1 %	1,9 %	
Flg_R2447X		
Нет мутации	Мутация R2447X	
n = 299человек	n = 9 человек	
97,1 %	2,9 %	
Примечания: II – гомозигота по инсерции; ID – гетерозигота; DD – гомозигота по делецииR501X и R2447X – гетерозиготы по мутации в виде замены аргинина на стоп-кодон.		

Учитывая, что мутация в Flg_R2447X впервые исследовалась на территории НСО и была выявлена у 9-ти обследуемых с АД, можно сделать вывод, что данная мутация вносит вклад 2,9 % в развитие заболевания у пациентов с торпидной формой АД.

Частоты носительства мутаций 2282del4, R501X и R2447X среди больных АД с торпидным течением, % представлены на рисунке 3.

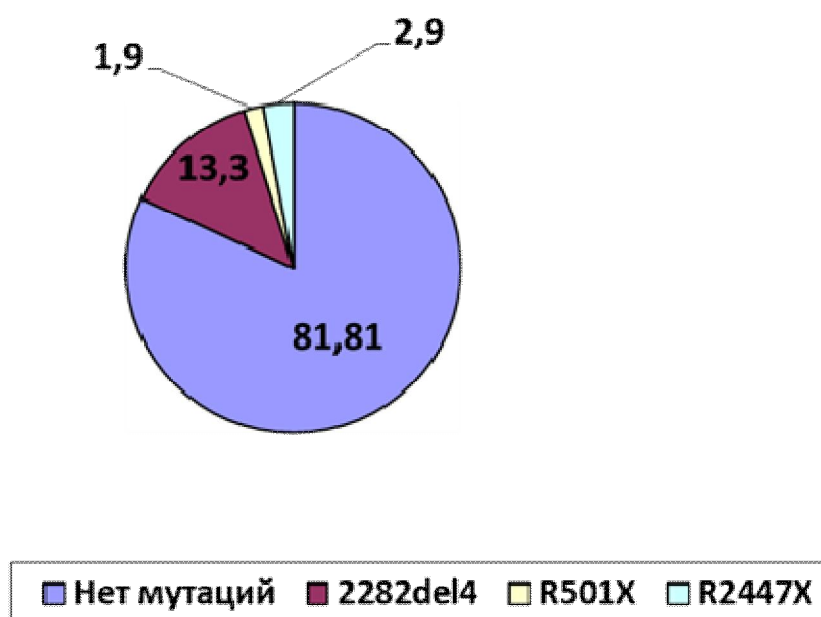


Рисунок 3 – Частоты носительства мутаций 2282del4, R501X и R2447X среди больных атопическим дерматитом с торпидным течением, % (n = 308)

Пациентов с выявленной мутацией как монопризнак 16 человек, что составляет 5,2 %, выявить вклад диеты в данном случае не представляется возможным, поэтому у этой категории пациентов оценивалась динамика в совокупности персонифицированной диеты и постоянного применения эмолентов. Параметры тяжести течения заболевания до и после назначения питания с эмолентами у всех 56 пациентов с носительством мутаций в гене FLG и без него, по сравнению с пациентами внутри основной группы не без мутаций в гене FLG, указаны в таблице 28.

Таблица 28 – Сравнительная характеристика течения заболевания до и после назначения персонализированной диеты и эмолентов у пациентов с носительством мутаций в гене FLG и без него

Параметр	Группа	n	Среднее	Станд. отклонен.	Перцентили			p
					25	50	75	
SCORAD1	Норм	252	54,54	2,7386	52,000	54,000	56,000	0,821
	FLG	56	54,52	3,1908	52,000	54,000	57,500	
SCORAD2	Норм	252	12,49	2,3183	10,000	13,000	14,000	0,934
	FLG	56	12,46	2,3430	10,000	12,000	14,000	
A1	Норм	252	17,67	1,607	17,00	18,00	19,00	0,409
	FLG	56	17,84	1,847	17,00	18,00	20,00	
A2	Норм	252	2,85	1,343	2,00	3,00	4,00	0,714
	FLG	56	2,91	1,392	1,00	3,00	4,00	
B1	Норм	252	9,87	1,286	9,00	10,00	11,00	0,692
	FLG	56	9,82	1,428	9,00	9,50	11,00	
B2	Норм	252	2,67	1,601	1,00	2,00	4,00	0,892
	FLG	56	2,62	1,447	1,00	2,50	4,00	
C1	Норм	252	14,25	0,691	14,00	14,00	15,00	0,965
	FLG	56	14,25	0,694	14,00	14,00	15,00	
C2	Норм	252	2,42	1,485	1,00	2,00	4,00	0,657
	FLG	56	2,59	1,604	1,00	2,00	4,00	
Примечания: A1 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на первичном приеме, B1– интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на первичном приеме, C1 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на первичном приеме, A2 – распространённость (площадь поражения кожи) по данным осмотра на вторичном приеме, B2 – интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании на вторичном приеме, C2 – сумма баллов субъективных симптомов при опросе на вторичном приёме, FLG – носители мутаций в гене FLG.								

Расчет индекса SCORAD у 252 человек основной группы без мутаций в гене FLG на втором приеме после соблюдения диетотерапии снизился, по сравнению с первым приемом на 42,05, а у 56 человек из основной группы с мутацией в гене FLG после соблюдения диетотерапии снизился, по сравнению с первым приемом, на 42,06 не выявлено.

По другим параметрам оценки распространённости (площадь поражения кожи) по данным осмотра на первичном приеме, интенсивности выраженности клинических симптомов при анкетировании на первичном приеме, сумме баллов субъективных симптомов при опросе на первичном приеме отличий внутри основной группы среди пациентов с мутацией в гене FLG и без неё, также зафиксировано не было.

Таким образом, можно установить, что наличие мутации/мутаций в гене FLG у пациентов с торпидным течением АД не вносят вклад в динамику улучшения течения процесса при применении персонифицированной диеты.

3.4. Подбор персонифицированной диеты

Исследование предполагало подбор питания по следующему алгоритму для пациентов основной группы:

I этап – обследование:

- 1) использование клинического и клинико-генеалогического метода (сбор жалоб, анамнеза пациента, составление родословной, осмотр пробанда, сбор семейного анамнеза и осмотр родственников, оценка тяжести по шкале SCORAD);
- 2) исключение/подтверждение носительства частых мутаций в гене филаггрина (FLG);
- 3) использование метода оценки аллергопроб на основе анализа специфического IgE;
- 4) оценка нарушений обмена веществ с помощью хроматографического анализа мочи;
- 5) подбор персонифицированной диеты пациентам с изменениями по результатам хроматографического анализа мочи и обнаружения специфического IgE;

II этап – подбор питания по данным проведенного обследования

Подбор персонифицированной диеты с расчетом кбжу согласно весу, росту, возрасту и полу пациента.

III этап – наблюдение

(повторный прием через 7–8 недель и через 6 месяцев) и оценка рецидивов.

На втором этапе для подбора диеты у основной группы учитывались множество показателей, полученных в результате проведения клинико-генеалогического метода, антропометрических исследований, общего осмотра, оценки клинических проявлений АД с расчетом индекса SCORAD, анализа крови на специфический иммуноглобулин Е, исследования мочи методом хроматографии, определение мутаций гена филаггрина. Причем каждый из перечисленных методов включал в себя около 10 параметров. Это создает иллюзию нагромождения параметров и невозможности их совместить. Для этого приводится пример подбора персонифицированного питания ребенку от 1 года до 18 лет.

Пример 1

Пациент, 3 года, приведен на прием матерью, с жалобами на сухость и шелушение кожи ребенка. Из анамнеза было выяснено, что ребенок рожден в срок, 40 недель, при рождении кожные покровы без патологии. Ребенок находился на грудном вскармливании до 4 месяцев. На 4 месяц в рацион ребенка были добавлены овощи, на 5 месяце – фрукты. Первые изменения кожи появились на первом месяце жизни на коже щек, мама ребенка отмечала также наличие корочек периоральной области. На четвертом месяце был введен прикорм и отменено кормление грудью, в результате отмены отмечался регресс клинических проявлений. В 6,5 месяцев на коже ягодиц появились участки сухости кожи с характерными четкими границами. В 8 месяцев процесс принял распространенную форму и был отмечен на коже лица и туловища. В возрасте 1 месяц ребенку был выставлен атопический дерматит, до 3 лет отмечались периодические (более 4 раз в год) затяжные обострения. Лечение заключалось в применении наружной терапии (топические стероиды, нестероидные противовоспалительные средства), элиминационной диетотерапии, системной терапии (антигистаминные препараты, энтеросорбенты, при необходимости антибактериальная терапия). Со слов матери ребенка семейный анамнез по

атопическому дерматиту не отягощен. При осмотре ребенка: физическое развитие в пределах возрастной нормы, нормостенический тип телосложения, вес 13,4 кг, рост 97 см. Кожный процесс носит распространенный характер.

При осмотре: площадь поражения кожи равна 15 %. Оценка объективных симптомов: эритема – 2 балла, отек и образование папул – 2 балла, мокнутие – 2 балла, экскориации – 1 балл, лихенификация – 1 балл, сухость – 2 балла. Итого: общий балл интенсивности объективных симптомов равен 10 баллам. Оценка субъективных симптомов: зуд – 6 баллов, степень нарушения сна – 8 баллов. Итого: общий балл субъективных симптомов равен 14 баллам.

Расчет индекса SCORAD проводится по формуле:

$$A / 5 + 7B / 2 + C,$$

где А – распространённость (площадь поражения кожи),

В – интенсивность выраженности клинических симптомов,

С – сумма баллов субъективных симптомов.

Индекс SCORAD пациента $B = 15 / 5 + 7 \times 10 / 2 + 14 = 52$ балла.

Степень тяжести по шкале SCORAD = 52

1) По данным диагностики на поиск специфического IgE выявлен F1 – яичный белок, f75 – яичный желток, f2 – молоко коровье.

Из рациона необходимо исключить данные продукты.

2) По данным хроматографии мочи: повышенное содержание фруктозы, обнаружение кетокислот, аланин, аспарагин, глицин.

Результат показывает сочетанное метаболическое отклонение, затрагивающее аминокислотный и углеводные обмены.

Гиперэкскреция с мочой глицина свидетельствует о нарушении детоксикационной функции печени, либо может наблюдаться при повышенном приеме растительной пищи. В организме глицин находится в связанном состоянии с бензойной кислотой в виде гиппуровой кислоты. Увеличение содержания фруктозы свидетельствует о повышенном приеме пациентом

продуктов, содержащих углеводы. Кетоновые тела в моче у детей свидетельствуют о нарушенном метаболическом статусе. С мочой они выводятся в повышенном количестве при недостатке в питании энергетически значимых компонентов, при соблюдении низкокалорийной диеты и голодании. Исходя из функций экскретируемых веществ в нашем организме, учитывая детальный анализ скрининга мочи, можно прийти к выводу, что в рационе данного пациента содержится избыточное количество растительной и углеводной пищи, и не хватает животных белков. Такое питание недостаточно восполняет энергетические ресурсы растущего организма ребенка и негативно сказывается на общем состоянии ребенка. В данном случае в рацион пациента необходимо ввести мясную продукцию. Анализ биохимии крови, который был назначен в качестве дообследования, при этом показал высокий уровень гликированного гемоглобина, глюкозы натощак и низкий уровень с-пептида, что говорит о нарушении углеводного обмена.

3) Мутаций в гене филаггрина обнаружено не было.

Такому пациенту, с учетом возраста было подобрано рациональное питание с учетом кбжу, обозначенной в таблице 8, в рацион введена гипоаллергенная адаптивная смесь с полным гидролизатом белка на 2 мес., назначен витамин D (с учетом дефицита).

Таблица 29 – Сбалансированное питание с учетом кбжу пациента В.

Энергия, Ккал	Белок, грамм в день	Жиры, грамм в день	Углеводы, грамм в день
1 400	42	47	203

Рацион составлен с использованием стандартных таблиц продуктов питания рекомендованных в данном возрасте.

Через 7 недель, на повторном приеме индекс SCORAD = 12. Пациент перешел в стабильную ремиссию по АД.

Пример 2.

На клинический прием обратился мужчина, 19 лет, с жалобами на экзематозные высыпания на разгибательных поверхностях конечностей в виде везикул с экссудацией, сухость кожи со слабовыраженным фолликулярным гиперкератозом, шелушение на предплечьях и голених. Диагноз в амбулаторной карте: атопический дерматит. При сборе анамнеза выяснилось, что первые клинические признаки в виде сухости кожных покровов в области предплечий и голених, появились в 1,5 года. Велось наблюдение врача дерматолога по месту жительства. Из консультации дерматолога в амбулаторной карте: жалобы на зуд кожных покровов различной интенсивности, выраженную сухость кожи, начало заболевания связывает с введением новых продуктов в питание. В семейном анамнезе: мать пробанда в детском возрасте наблюдалась с экземой (документального подтверждения нет), при осмотре матери данных о АД не выявлено. При осмотре пациента: рост 168 см, вес 61 кг, что соответствует возрастной норме физического развития.

При осмотре: площадь поражения кожи равна 20 %. Оценка объективных симптомов: эритема – 2 балла, отек и образование папул – 2 балла, мокнутие – 2 балла, эксфолиации – 2 балла, лихенификация – 2 балла, сухость – 2 балла. Итого: общий балл интенсивности объективных симптомов равен 12 баллам. Оценка субъективных симптомов: зуд – 7 баллов, степень нарушения сна – 6 баллов. Итого: общий балл субъективных симптомов равен 13 баллам.

Расчет индекса SCORAD проводится по формуле:

$$A / 5 + 7B / 2 + C,$$

где А – распространённость (площадь поражения кожи),

В – интенсивность выраженности клинических симптомов,

С – сумма баллов субъективных симптомов.

Индекс SCORAD пациента $M = 20 / 5 + 7 \times 12 / 2 + 13 = 59$ баллов.

Индекс массы тела рассчитывается по формуле $ИМТ = МТ \text{ (кг)} / \text{рост} \text{ (м}^2\text{)}$.

ИМТ пациента = $61 / 168 \times 168 = 21,6$, что укладывается в показатели, соответствующие норме.

По данным дополнительных методов лабораторной диагностики:

1) В анализе крови на специфический иммуноглобулин Е патологических изменений не выявлено.

2) По данным хроматографии мочи: обнаружены незначительное повышение ХС, а также – галактоза, глюкоза, лактоза, ксилоза, фруктоза и олигосахара. При выявлении отклонений в цикле сахаров целенаправленно, более подробно собирается анамнез питания. Выяснилось, что пациент находился в основном на питании, содержащем продукты, состоящие из углеводов с минимальным содержанием белка.

3) Мутаций в гене филаггрина обнаружено не было.

Для расчета базового основного обмена пациента используется Формула Харриса – Бенедикта (для пациентов старше 18 лет) с учетом мужского пола пациента:

$$66,5 + (13,75 \times \text{вес в кг}) + (5,003 \times \text{рост в см}) - (6,775 \times \text{возраст})$$

$$\text{Для пациента М: } 66,5 + (13,75 \times 61) + (5,003 \times 168) - (6,775 \times 19) = 1\,617$$

С учетом коэффициента физической активности на сидячий образ жизни у данного пациента – коэффициент составляет 1,2.

$$1\,617 \times 1,2 = 1\,940 - \text{уровень суточного метаболизма.}$$

Для пациента было рекомендовано сбалансированное питание 1,2 г белка на 1 кг веса, 1,3 г жира на 1 кг веса, 3,8 г углеводов на 1 кг веса, количество углеводов редуцировано в сравнении с основным вариантом стандартной диеты [16]. С учетом суточных потребностей, пациенту было назначено 1 940 ккал в сутки с учетом индивидуальных особенностей. С учетом посчитанного рациона, составленного с использованием стандартных таблиц продуктов питания [69].

3.5 Анализ некоторых факторов риска развития обострений атопического дерматита за период шестимесячного наблюдения

Обострения АД фиксировались в течение 6 месяцев наблюдения в обеих группах, всего таких случаев было 67 (11,1 % от 605 человек). В основной группе обострения зафиксированы у 22 человек (7,1 %), в группе сравнения – у 45 человек (15,2 %), достоверность различий, $p = 0,002$. Относительный риск развития обострения АД на фоне персонифицированной коррекции диеты в 2,3 раза меньше, чем на стандартной гипоаллергенной диете (95 % ДИ ОР 1,4–4,0).

При разделении по полу различия остаются значимыми у мужчин (ОР = 2,2; 95 % ДИ ОР 1,1–4,3; $p = 0,028$), у женщин они не достигают уровня значимости из-за меньшего размера группы (таблица 30). Об этом свидетельствует доля обострений у женщин в основной группе (8,0 %), по сравнению с 17,2 % в группе на гипоаллергенной диете.

Таблица 30 – Частота обострений в течение 6 месяцев наблюдения в основной группе и группе сравнения в целом, отдельно у мужчин и женщин

Обострение	Группа			
	основная		сравнения	
	n	%	n	%
Нет	286	92,9	252	84,8
Да	22	7,1	45	15,2
Достоверность различий, p	0,002			
Относительный риск	2,3			
95 % ДИ ОР	1,4–4,0			
Мужчины	n	%	n	%
Нет	206	93,2	156	86,2
Да	15	6,8	25	13,8
Достоверность различий, p	0,028			
Относительный риск	2,2			
95 % ДИ ОР	1,1–4,3			

Продолжение таблицы 30

Обострение	Группа			
	основная		сравнения	
	n	%	n	%
Женщины	n	%	n	%
Нет	80	92,0	96	82,8
Да	7	8,0	20	17,2
Достоверность различий, p	0,063			
Относительный риск	2,4			
95 % ДИ ОР	0,96–5,9			

При разделении на возрастные подгруппы наиболее значимые различия получены у детей до 5 лет ($p = 0,006$). Персонифицированная коррекция диеты у детей до 5 лет в 4,1 раза уменьшает риск развития обострения АД в течение 6-ти месяцев наблюдения (таблица 31). Процент обострений меньше на индивидуальной диете (основная группа), по сравнению со стандартной гипоаллергенной диетой (группа сравнения) и в других возрастных подгруппах (8,1 % и 14,1 %; 7,5 % и 12,7 %, соответственно), но различия не достигают уровня статистической значимости в связи с относительно небольшим размером подгрупп.

Таблица 31 – Частота обострений в течение периода наблюдения в основной группе и группе сравнения в возрастных подгруппах

Обострение	Группа			
	основная		сравнения	
	n	%	n	%
До 5 лет				
Нет	88	94,6	73	81,1
Да	5	5,4	17	18,9
Достоверность различий, p	0,006*			
Относительный риск	4,1			
95 % ДИ ОР	1,4–11,7			

Продолжение таблицы 31

Обострение	Группа			
	основная		сравнения	
	n	%	n	%
От 5 до 18 лет				
Нет	124	91,9	110	85,9
Да	11	8,1	18	14,1
Достоверность различий, p	0,168			
Относительный риск	1,9			
95 % ДИ ОР	0,8–4,1			
Старше 18 лет				
Нет	74	92,5	69	87,3
Да	6	7,5	10	12,7
Достоверность различий, p	0,305			
Относительный риск	1,8			
95 % ДИ ОР	0,6–5,2			

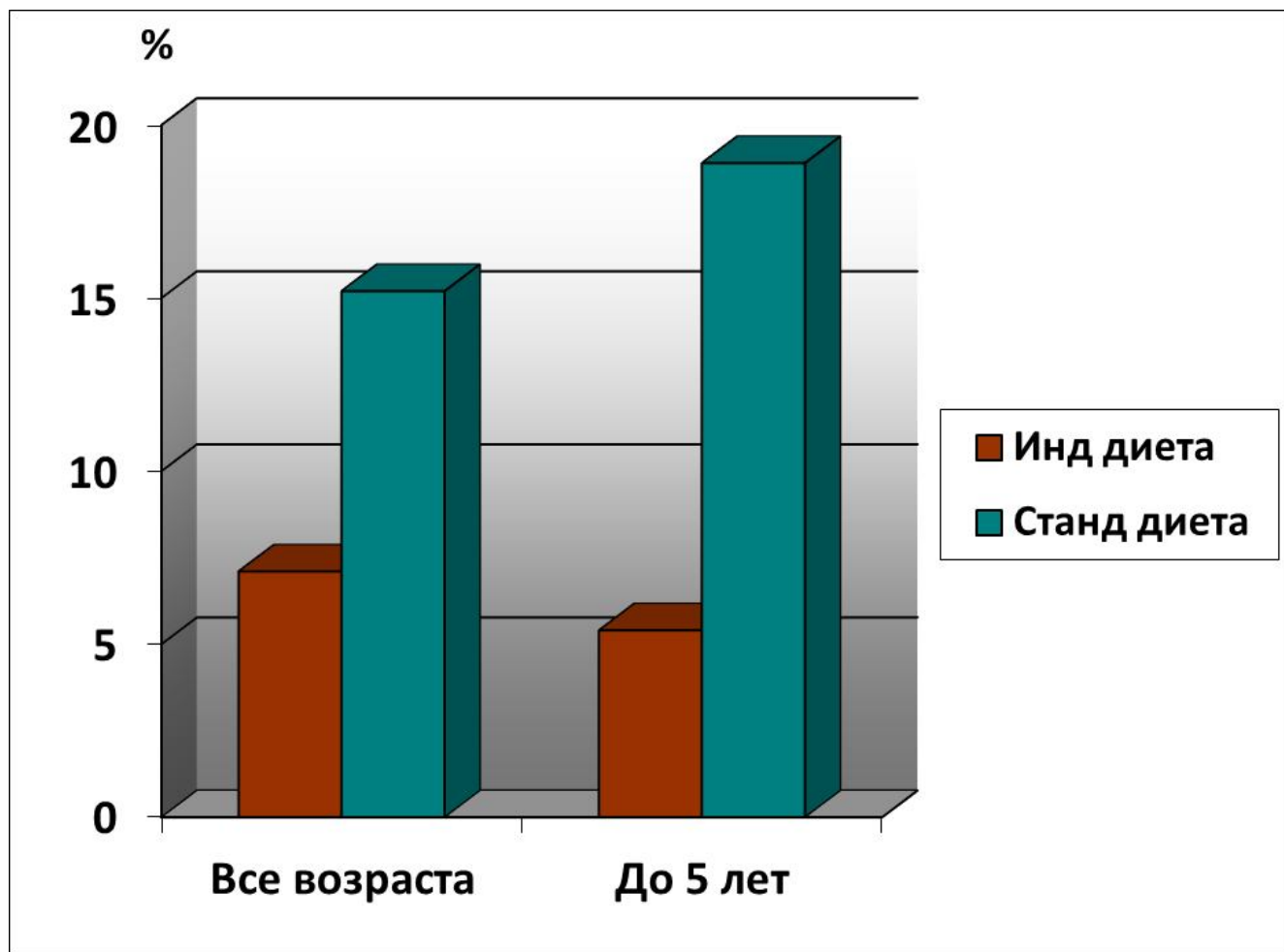


Рисунок 4 – Частота обострений в течение периода наблюдения у пациентов на персонифицированной и стандартной диетах без разделения по возрасту и у детей до 5 лет

На следующем этапе анализа было выполнено сравнение параметров, зафиксированных на первом приёме: рост, вес, ИМТ, SCORAD, площадь поражения кожи, интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании, сумма баллов субъективных симптомов у лиц с обострениями и без них, с помощью теста Манна – Уитни. Значимых отличий не обнаружено. ИМТ был выше у лиц с обострением АД в течение периода наблюдения (различия не достигают уровня достоверности, $p = 0,112$) (таблица 32).

Таблица 32 – ИМТ у пациентов с обострениями и без в течение периода наблюдения

Параметр	Группа	n	Среднее	Станд. отклонен.	Перцентили			p
					25	50	75	
ИМТ	Безоб	538	18,93	4,23	15,73	17,99	21,41	0,112
	С обост.	67	20,26	5,41	16,32	18,38	22,77	

Для выявления независимых факторов риска развития обострений АД был выполнен логистический регрессионный анализ; сначала унивариантный, потом с построением оптимальной модели. В модель были включены: возраст, пол, семейный анамнез, группа (основная, сравнения) и параметры, зафиксированные на первом приёме: рост, вес, ИМТ, SCORAD, площадь поражения кожи, интенсивность выраженности клинических симптомов при анкетировании, сумма баллов субъективных симптомов. В итоговую модель вошли ИМТ и принадлежность к группе сравнения (таблица 33).

Таблица 33 – Регрессионная модель для оценки риска обострений в течение 6 месяцев у пациентов с торпидным АД

Параметр	β -коэффициент	χ^2 Вальда	P	OR	95 % ДИ
Индекс массы тела	0,061	5,122	0,024	1,063	1,008–1,120
Группа сравнения	0,838	9,264	0,002	2,312	1,348–3,966
Примечание: OR– относительный риск, 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал.					

При анализе внутри основной группы с включением в модель попеременно: наличие/отсутствие мутаций в гене FLG, IgE, нарушение обмена аминокислот, углеводов, макроэлементов, сочетания нарушений обмена, оказалось, что наиболее значимо повышает риск развития обострения на фоне персонафицированной подобранной диеты наличие у пациента в течение 6 месяцев наблюдения, сочетания нарушения обмена аминокислот и углеводов (OR = 6,8; 95 % ДИ 2,7–17,0; $p < 0,001$). Из 22 случаев обострений 12 (54,5 %)

зафиксированы в группе с сочетанием нарушения обмена аминокислот и углеводов. Кроме того, обнаружено повышение уровня креатинина в моче (мМоль/сут) у пациентов с обострением АД ($11,7 \pm 3,1$), по сравнению с теми, у кого за 6 месяцев обострений АД не было ($5,6 \pm 0,4$; $p = 0,010$). Обратная зависимость показана для гликозаминогликанов (мг/мМоль) – снижение у пациентов с обострениями ($p = 0,036$). Эта разнонаправленность объясняется наличием обратной корреляции между уровнями креатинина и гликозаминогликанов мочи ($r = -0,471$; $p < 0,001$). Прямая слабая корреляция обнаружена между уровнем гликозаминогликанов и площадью поражения кожи на втором приёме ($r = 0,189$; $p = 0,037$). SCORAD на втором приёме показал обратную слабую корреляцию с pH мочи ($r = -0,114$; $p = 0,045$).

Таким образом, персонифицированный подбор питания способствовал снижению относительного риска развития обострений при торпидном течении атопического дерматита в 2,3 раза, чем стандартная гипоаллергенная диета, а у детей младше 5 лет – в 4,1 раза и может применяться врачами дерматовенерологами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате разработки и обоснования персонифицированного подхода к питанию пациентов с торпидным течением атопического дерматита на основе комплексной идентификации патогенетического варианта развития заболевания установлено:

Подбор персонифицированного питания у пациентов основной группы показал результативность в снижении субъективных симптомов на 33,2 % выше, чем среди пациентов группы сравнения на общем гипоаллергенном питании.

Назначаемый в исследовании комплекс анализов: кровь на специфический IgE, исследование мочи методом хроматографии и определение мутаций гена филаггрина могут быть использованы в практике врача дерматовенеролога, так как дают возможность понимания этиологического возникновения торпидного течения АД для выработки тактики дальнейшего лечения пациента.

Подбор персонифицированной диеты с учетом выявленного специфического IgE у пациентов с торпидным течением АД позволяет снизить субъективные симптомы у пациентов при повышенном специфическом IgE.

Установлена обратная зависимость между большим процентом поражения кожи у пациентов с выявленными метаболическими нарушениями и низким процентом поражения кожи у пациентов без выявленных нарушений.

Подтверждена целесообразность назначения метода хроматографии мочи пациентам с торпидным течением АД, для идентификации нарушений обмена аминокислот, углеводного обмена и гиперэкскреции макроэлементов и учитывать это при подборе персонифицированной диеты или подборе продуктов питания.

Подтверждено, что наличие мутации/мутаций в гене FLG у пациентов с торпидным течением АД не вносят вклад в динамику улучшения течения процесса при применении персонифицированной диеты.

Персонифицированный подбор питания способствовал снижению относительного риска развития обострений при торпидном течении атопического дерматита в 2,3 раза, по сравнению со стандартной гипоаллергенной диетой, а

среди детей младше 5 лет – в 4,1 раза и может применяться врачами дерматовенерологами.

Полученные в результате исследования статистически достоверные данные убедительно доказывают актуальность подбора персонифицированного питания у пациентов с торпидным течением атопического дерматита.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная методика с использованием клинико-генеалогического метода, определения мутаций гена филаггрина, анализа крови на специфический IgE и исследования мочи методом хроматографии позволила идентифицировать патогенетический вариант развития торпидного течения atopического дерматита в 95,1 % случаев.

2. Частота мутации R2447X в гене FLG у пациентов с торпидным течением atopического дерматита составила 2,9 %, а вклад мутаций del_4, R501X, и R2447X в гене FLG в развитие торпидного течения atopического дерматита – 18,1 %.

3. Соблюдение персонифицированной диеты в течение 7–8 недель не влияло на динамику индекса SCORAD у носителей мутаций в гене FLG; у пациентов с повышенным уровнем специфического IgE – приводило к снижению индекса SCORAD за счет достоверного уменьшения суммарной оценки субъективных симптомов, а при признаках нарушения обмена веществ индекс SCORAD снижался за счет достоверного снижения показателей распространенности поражения кожи, интенсивности выраженности клинических симптомов заболевания и суммарной оценки субъективных симптомов.

4. Персонифицированный подбор питания способствовал снижению относительного риска развития обострений при торпидном течении atopического дерматита в 2,3 раза, чем стандартная гипоаллергенная диета (95 % ДИ ОР 1,4–4,0; $p = 0,002$), а у детей младше 5 лет – в 4,1 раза (95 % ДИ ОР 1,4–11,7; $p = 0,006$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При подборе рационального питания пациенту с торпидным течением атопического дерматита рекомендуется ориентироваться на результаты комплексного обследования с использованием клинико-генеалогического метода, определения мутаций в гене филаггрина, анализа крови на специфический IgE и исследование мочи методом хроматографии:

Мутации в гене филаггрина	Специфический IgE	«+» результаты хроматографии мочи	Рекомендации
обнаружены	не обнаружен	не обнаружен	общая гипоаллергенная диета
обнаружены	обнаружен	не обнаружен	общая гипоаллергенная диета
обнаружены	обнаружен	обнаружен	персонализированное питание
не обнаружены	обнаружен	обнаружен	персонализированное питание
не обнаружены	не обнаружен	обнаружен	персонализированное питание

2. При подборе персонализированного питания пациентов с торпидным течением атопического дерматита рекомендуется руководствоваться результатам оценки характера метаболических отклонений по результатам хроматографического анализа мочи.

3. Для снижения риска развития обострений атопического дерматита рекомендуется персонализированную диету соблюдать на протяжении длительного времени (не менее 6 месяцев).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
АД	Атопический дерматит
ГАГ	Гликозаминогликаны
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
МКБ	Международная классификация болезней
НБО	Наследственные болезни обмена
ХС	Хондроитинсульфат
aCGH	сравнительная геномная гибридизация на чипах (Array-based Comparative Genomic Hybridization)
CNV	вариации числа копий (copy number variation)
FLG	ген филаггрина (filaggrin)
GWAS	полногеномное ассоциативное исследование (Genome Wide Association Study)
РМАПО	Российская медицинская академия последипломного образования
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
SCORAD	Scoring of Atopic Dermatitis
Кбжу	Килокалории, белки, жиры, углеводы
VNTR	различное число tandemных повторов (Variable Number Tandem Repeat)
MONICA	Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases
IL1RN	ген антагониста рецептора интерлейкина
TEWL	трансэпидермальная потеря воды (transepidermal waterloss)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазов, Б. В. Практическое руководство по хроматографии / Б. В. Айвазов. – М. : Высшая школа, 1968. – 280 с.
2. Алискандиев, А. М. Местные природные факторы в реабилитации детей с атопическим дерматитом / А. М. Алискандиев, З. Г. Багамаева // Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2004. – С.23–24.
3. Алискандиев, А. М. Наружная терапия атопического дерматита у детей раннего возраста. / А. М. Алискандиев, З. Г. Багамаева // Второй Российский конгресс «Современные проблемы в педиатрии и детской хирургии». – М., 2003. – С. 11.
4. Анализ аллергенспецифических IgE у больных атопическим дерматитом в Москве / Е. В. Матушевская [и др.] //Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – №2. – С. 4–8.
5. Астафьев, В. А. Иммунологические проявления и осложнения гельминтозов / В. А. Астафьев. – М., 1987. – 124 с.
6. Атопический дерматит / К. Н Суворова [и др.]. – Саратов: Издательство Саратовского университета, 1989. – С. 168.
7. Атопический дерматит / К. Н Суворова [и др.]. – Саратов, 1989. – С. 141–152.
8. Атопический дерматит у детей : руководство для врачей / Н. Г. Короткий [и др.]. – Тверь : Триада, 2003. – 238 с.
9. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа (избранные главы). – М., 2000. – 75 с.
10. Атопический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии. Рекомендации для врачей / под ред. Ю. В. Сергеева – М.: Медицина для всех, 2005. – 64 с.
11. Атопический дерматит: подходы к профилактике и наружной терапии / под ред. проф. Ю. В. Сергеева. – М., 2006. – 64 с.

12. Атопический дерматит: рекомендации для практикующих врачей / под общ. ред. Р. М. Хаитова и А. А. Кубановой. – М., 2003. – 192 с.
13. Балаболкин, И. И. Атопический дерматит у детей / И. И. Балаболкин, В. И. Гребенюк. – М.: Медицина, 1999. – 238 с.
14. Балаболкин, И. И. Атопия и аллергические заболевания у детей / И. И. Балаболкин // Педиатрия. – 2003. – № 6. – С. 1–4.
15. Балаболкин, И. И. Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунодерматологии / И. И. Балаболкин // Сборник трудов 2-го национального конгресса РААКИ. – М., 1998. – С. 113–119.
16. Барановский, Ю. А. Диетология / Ю. А. Барановский. – 4-е изд. / под ред. А. Ю. Барановского. – СПб.: Питер, 2012. – 1024 с.
17. Бородай, Я. А. Клинико-иммунологические особенности аллергических дерматозов / Я. А. Бородай // Вестник, дерматологии. – 1998. – № 6. – С. 20–22.
18. Бочков, Н. П. Клиническая генетика: учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина. – 4-е изд., доп. и перераб. / под ред. Н. П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 592 с.
19. Бочков, Н. П. Клиническая генетика. Учебник / Н. П. Бочков. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Гэотар-Мед, 2001. – 448 с.
20. Булина, О. В. Параметры цитокинового звена иммунитета у детей старшего возраста при атопическом дерматите / О. В. Булина, И. А. Горланов, Н. М. Калинина // Аллергология. – 2004. – № 1. – С. 27–30.
21. Бутов, Ю. С. Атопический дерматит: вопросы этиологии, патогенеза, методы диагностики, профилактики и лечения / Ю. С. Бутов, О. А. Подолич // РМЖ. – 2002. – Том 10, № 4. – С. 176–181.
22. Влияние бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита на качество жизни детей / А. А. Джумагазаев [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2009 – № 2(6). – С. 40–42.
23. Воробьев, А. А. Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии / А. А. Воробьев, Ю. В. Несвижский. – М.,

1997. – С. 137–141.

24. Воронина, В. Р. Клинические особенности пиодермии у детей, больных атопическим дерматитом / В. Р. Воронина, Е. С. Феденко, А. Н. Пампура / Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии»: материалы конгр. – М., 2004. – С.26.

25. Воронина, В. Р. Микробиоценоз кожи у детей, больных атопическим дерматитом / В. Р. Воронина, М. А. Илясова, А. Н. Пампура // Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» : материалы конгр. – М., 2004. – С.25–26.

26. Воронцов, И. М. Болезни, связанные с пищевой сенсibilизацией у детей / И. М. Воронцов, О. А. Маталыгина. – Л. : Медицина, 1986. – 270 с.

27. Гаврилов, С. М. Стандартизированные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей (Адаптация программы «Международное исследование астмы и аллергии «ISAAC в России»): пособие для врачей / С. М. Гаврилов. – М., 1998. – С. 30.

28. Глушко, Е. В. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей Ставропольского края: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Глушко Елена Викторовна ; Ставроп. гос. с.-х. акад. – Ставрополь, 2009. – 22 с.

29. Гомберг, М. А. Атопический дерматит / М. А. Гомберг, А. М. Соловьев, В. А. Аковбян // РМЖ. – 1998. – Том 6, № 20. – С. 1328–35.

30. Григорьева, В. В. Распространенность аллергических заболеваний в Краснодарском крае / В. В. Григорьева, Р. А. Ханферян, Т. В. Сундатова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 3-4. – С. 23–27.

31. Гущин, И. С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль / И. С. Гущин. – Москва : "Формарус принт", 1998. – 98 с.

32. Делеция 2282del4 в гене филагтрина в популяции жителей Новосибирска и у больных вульгарным ихтиозом / В. Н. Максимов [идр.] // Медицинская генетика. – 2007. – № 8. – С.21–23.

33. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – М. : МИА., 2003. – 603 с.

34. Зверькова, Ф. А. Болезни кожи у детей / Ф. А. Зверькова. – СПб.: Сотис, 1994. – С.236.
35. Зверькова, Ф. А. Об атопическом дерматите / Ф. А. Зверькова // Вести дерматол. – 1989. – № 2. – С. 27–29.
36. Изменение биоценоза кишечника при атопическом дерматите у детей/ Л. И. Дзюбич [и др.] // Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2004. – С.28.
37. К вопросу о патогенезе атопического дерматита/ Н. Г. Короткий [и др.] // Вестник постдипломного образования. – М., 1999. – № 2. – С. 12–13.
38. Камалтынова, Е. М. Распространенность, клинико-аллергологическая характеристика аллергических заболеваний у детей г. Томска и Томской области: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.08 / Камалтынова Елена Михайловна ; СибГМУ Минздрава России. – Томск, 2013. – 24 с.
39. Клинико-патогенетическая классификация атопического дерматита у детей/ Н. Г. Короткий [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – №1. – С.26–29.
40. Клинико-патогенетические аспекты функциональных нарушений кишечника у детей с атопическим дерматитом/ М. Ю. Денисов [и др.] // Аллергология. – 2000. – № 1. – С.6–9.
41. Клиническая иммунология. Руководство для врачей/ под ред. акад. РАМН Е. И. Соколова. – М. : Медицина, 1998. – С. 239–243.
42. Клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом / под ред. А. А. Кубановой. – М. : ДЭКС-ПРЕСС, 2010. – 40 с.
43. Клыкова, Т. В. Раннее выявление аллергических заболеваний среди школьников города Казани / Т. В. Клыкова, Р. С. Фассахов, И. Д. Решетникова // Практическая медицина. – 2010. – № 2(41). – С. 149–151.
44. Кожевникова, Т. Н. Распространенность симптомов атопических заболеваний у детей в условиях промышленного города / Т. Н. Кожевникова, В. Г. Сапожников, М. А. Томаева // Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2004. – С.31.

45. Колесников, Л. Л. Интеграция наук о человеке (интегративная антропология) и роль в ней морфологических подходов / Л. Л. Колесников, Н. А. Корнетов, Б. А. Никитюк // Российские морфологические ведомости. – 1993. – № 2 (3-4). – С.11–12.
46. Кондюрина, Е. Г. Атопический дерматит у детей: современные эпидемиологические тенденции / Е. Г. Кондюрина, Т. А. Филатова, Т. Н. Елкина // Бюлл. СО РАМН. – 2004. – № 1(111). – С. 39–45.
47. Коростовцев, Д. С. К вопросу о диагнозе «Атопический дерматит» и методологических проблемах его изучения / Д. С. Коростовцев // Педиатрия. – 2003. – № 6. – С.140.
48. Короткий, Н. Г. Современные аспекты патогенеза и лечения атопического дерматита у детей / Н. Г. Короткий, А. А. Тихомиров // Сборник научных трудов «Болезни кожи, инфекции, передаваемые половым путем» – Иркутск, 2001. – С.62–67.
49. Кочергин, Н. Г. Атопический дерматит / Н. Г. Кочергин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1998. – № 5. – С. 59–65.
50. Кочергин, Н. Г. Циклоспорин А при атопическом дерматите / Н. Г. Кочергин, В. В. Чикин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1998. – №2. – С.27–32.
51. Кочергин, Н. Г. Циклоспорин А при атопическом дерматите (механизмы иммуносупрессии и клиническая эффективность) / Н. Г. Кочергин, И. С. Потекаев. – М., 1999. – С.59–65.
52. Кочергин, Н. Г. Место препаратов Cu-Zn в наружной терапии атопических поражений кожи / Н. Г. Кочергин // Лечащий врач. – 2005. – №3. – С. 74–45.
53. Краснопольская, К. Д. Наследственные болезни обмена веществ / К. Д. Краснопольская. – М., 2005. – 290 с.
54. Краснопольская, К. Д. Справочное пособие для врачей / К. Д. Краснопольская. – М.: РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005. – 364 с.

55. Крем Элидел в практике детского аллерголога / Н. К. Карташова [и др.] // Второй Российский конгресс «Современные проблемы в педиатрии и детской хирургии». – М., 2003. – 16 с.
56. Куваева, И. Б. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей / И. Б. Куваева, К. С. Ладодо. – М., 1991. – 240 с.
57. Кудрявцева, Е. В. Локоид и современные подходы к наружной терапии атопического дерматита / Е. В. Кудрявцева, А. В. Караулов // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 4. – С. 57–62.
58. Кунгуров, Н. В. Особенности клеточного инфильтрата в дерме у больных с различными типами течения атопического дерматита / Н. В. Кунгуров, С. В. Сазонов, М. М. Кохан // Вестник дерматологии. – 2000. – №5. – С. 40–46.
59. Кунгуров, Н. В. Особенности типов течения атопического дерматита / Н. В. Кунгуров // Вестник дерматологии. – 2000. – №1. – С. 19–21.
60. Лабораторное руководство по хроматографическим и смежным методам : ч.1 / ред. О. Микеш ; пер. с англ. А. Ю. Кошевника, С. А. Орловского под ред. В. Г. Березкина. – М.: Мир, 1982. – С.381.
61. Лолора, Г.-младший Клиническая иммунология и аллергология / Г. Лолора-младший, Т. Фишер, Д. Адельман // Москва : Практика, 2000. – С.806.
62. Ломакина, Е. А. Роль барьерной функции кожи в патогенезе некоторых дерматозов / Е. А. Ломакина // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2009. – № 2. – С. 87–90.
63. Лыкова, Е. А. Нарушения микрофлоры кишечника и иммунитета у детей с аллергическими дерматитами и их коррекция / Е. А. Лыкова, А. О. Мурашова, В. М. Бондаренко // Российский педиатрический журнал. – № 26 – 2000. – С. 20–24.
64. Мазурин, А. В. Гастроудоденальная патология у детей / А. В. Мазурин // Педиатрия. – 1976. – №3. – С.7–12.
65. Маланичева, Т. Г. Комплексный подход к терапии осложненных форм атопического дерматита / Т. Г. Маланичева, Д. В. Саломыков, Н. И. Глушко //

Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2004. – С.34.

66. Матушевская, Е. В. Атопический дерматит. Этиология и патогенез, подходы к терапии / Е. В. Матушевская, Е. В. Смирщевская. – М.: Акрихин, 2006. – 28 с.

67. Мачарадзе, Д. Ш. Атопический дерматит. Новый подход в терапии – топический иммуномодулятор / Д. Ш. Мачарадзе, М. П. Костинов // Лечащий врач – 2003. – № 4. – С. 52–56.

68. Мачарадзе, Д. Ш. Факторы риска развития атопического дерматита у детей с позиций доказательной медицины / Д. Ш. Мачарадзе // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – №3. – С. 53–60.

69. Методические рекомендации: «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» МР 2.3.1.2432-08, утвержденными руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, от 18 декабря 2008 г. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. – 38 с.

70. Мотовилова, Н. Н. Функционально-морфологическое состояние дистальных отделов толстого кишечника у больных атопическим дерматитом / Н. Н. Мотовилова, С. В. Рукина, Н. М. Мохова // 6-й Всероссийский съезд дерматовенерологов: тезисы. – М., 1989. – ч.2. – С.28–29.

71. Намазова-Баранова, Л. С. Аллергия у детей: от теории к практике / Л. С. Намазова-Баранова. – М.: Союз педиатров России, 2010-2011. – 668 с.

72. Наружная терапия и уход за кожей при атопическом дерматите у детей. Практическое руководство для врачей /под ред. проф. Л. Ф. Казначеевой. – 2-е изд. – Новосибирск, 2003. – 24 с.

73. Нарушения пищеварения и всасывания в желудочно-кишечном тракте: новый аспект патогенеза нейродермита у детей / Н. А. Торопова [и др.] // Всесоюзный съезд дерматовенерологов. 7-й: тезисы. – М., 1979. – С.235–236.

74. Наследственность и атопический дерматит / Ю. В. Максимова [и др.]

// Медицина и образование в Сибири – 2013. – № 6. – С. 62.

75. Нечаева, Н. И. Распространенность, факторы риска и организационные принципы оказания медицинской помощи детям, страдающим аллергодерматозами : автореф. дисс. ... к. м. н. : 14.00.09 / Нечаева Н. И. ; НГМИ. – Новосибирск, 1999. – 20с.

76. Никитюк, Б. А. Факторы роста и морфо-функционального созревания организма / Б. А. Никитюк. – М. : Наука, 1978. – 123с.

77. О профилактике и лечении аллергодерматозов / С. М. Федоров[и др.] // Вестн. дерматол. – 1995. – № 4. – С. 11–13.

78. Об оптимизации терапии больных атопическим дерматитом детей и взрослых/ Н. В. Кунгуров [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2004. – №3. – С. 23–29.

79. Огородова, Л. М. Атопический дерматит у детей: зона клинического контроля / Л. М. Огородова, Е. В. Деева, И. А. Деев / Вопросы современной педиатрии. – 2007. – № 6, том 6. – С. 64–69.

80. Оптимизация наружной терапии больных атопическим дерматитом детей и подростков / Н. В. Кунгуров [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2004. – №3. – С.30–34.

81. Опыт применения крема Элидел в терапии атопического дерматита у детей и взрослых / Н. В. Кунгуров [и др.] // РМЖ. – 2004. –Том 12, №4. – С. 171–174.

82. Основы здорового питания пособие по общей нутрициологии/ А. В. Скальный [и др.]. – Оренбург: ГОУОГУ, 2005. – 117 с.

83. Патогенетическое обоснование наружной терапии атопического дерматита у детей/ Л. Ф. Казначеева [и др.] //Российский аллергологический журнал. – 2004. – №2. –С.95–98.

84. Пащенко, Н. А. Пример интегративного подхода к лечению больной с атопическим дерматитом / Н. А. Пащенко, М. В. Елисеева, О. Ю. Бабкина// Новые С.-Петерб. Врачеб. Ведомости. – 2005. – № 1. – С. 88–92.

85. Пирогова, З. И. Диарейный синдром при атопическом дерматите /

З. И. Пирогова, В. Г. Корнешова // Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2004. – С. 36.

86. Покровский, В. И. Роль инфекционного фактора в патологии желудочно-кишечного тракта / В. И. Покровский // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1997. – № 3. – С. 3–5.

87. Пыцкий, В. И. Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий, Н. В. Адрианова, А. Р. Артомасова. – М.: Триада Х, 1999. – С. 233–240.

88. Пыцкий, В. И. Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий, Н. В. Адрианова, А. Р. Артомасова. – М.: Триада Х, 1999. – 470 с.

89. Пыцкий, В. И. Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий, Н. В. Адрианова, А. Р. Артомасова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1991. – 368 с.

90. Пыцкий, В. И. Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий, Н. В. Адрианова, А. Р. Артомасова. – М.: Медицина, 1984. – С. 339–350.

91. Рагимов, А. А. Оппортунистическая инфекция криптоспоридиями и разработка регламента лабораторной диагностики: дис. ... канд. мед. наук : 03.00.19 / Рагимов Абидин Айдын оглы; Ин-т мед. паразитологии и тропич. медицины им. Е. И. Марциновского. – Москва 1992. – 17 с.

92. Распространенность симптомов аллергических заболеваний кожи среди школьников Владивостока: стандартизованное эпидемиологическое исследование ISAAC/ Е. В. Просекова [и др.] // Pacific Medical Journal. – 2003. – № 4. – С. 53–55.

93. Распространенность симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита и аллергодерматозов у детей по критериям ISAAC / Р. М. Хаитов [и др.] // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 1998. – № 9. – С. 58–69.

94. Ревякина, В. А. Атопический дерматит у детей: дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Ревякина Вера Афанасьевна. – М., 1993. – 32 с.

95. Ревякина, В. А. Атопический дерматит: роль цитокинов в механизмах развития / В. А. Ревякина, Д. С. Коростовцев, Н. Д. Дигилова // Аллергология. – 2000. – № 1. – С. 40–47.

96. Ревякина, В. А. Научно-практическая программа Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика / В. А. Ревякина, Г. И. Смирнова // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 30–32.
97. Репецкая, М. Н. Аллергодерматозы у детей проживающих в зонах влияния неблагоприятных экологических факторов в Перми / М. Н. Репецкая // Российский педиатрический журнал. – 2002. – №5. – С. 12–15.
98. Рогинский, Я. Я. Антропология. Учебник для студентов ун-тов / Я. Я. Рогинский, М. Г. Левин. – 3 изд. – М., Высшая школа, 1978. – 528 с.
99. Роль дисбактериоза кишечника в формировании атопического дерматита / Р. В. Федоров [и др.] // 6-й Всероссийский съезд дерматовенерологов: тезисы. – М., 1989. – ч.2. – С.295–296.
100. Российская ассоциация эндокринологов ФГБУ «Эндокринологический научный центр». Министерства здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. – Москва, 2015.
101. Румянцева, Е. Е. Динамика содержания половых гормонов в крови у больных атопическим дерматитом в процессе его терапии / Е. Е. Румянцева // Вестник дерматологии и венерологии. – 1988. – № 4. – С. 5–19.
102. Самсыгина, Г. А. Проблемы терапии атопического дерматита у грудных детей / Г. А. Самсыгина // Лечащий врач. – №3. – 2005. – С.132.
103. Сенцова, Т. Б. Состояние гуморального иммунитета и интерлейкинового статуса при атопическом дерматите у детей / Т. Б. Сенцова, В. А. Ревякина, Н. Д. Дигиова // Российский педиатрический журнал. – 2002. – № 5. – С.8.
104. Сергеев, Ю. В. Атопический дерматит. Руководство для врачей / Ю. В. Сергеев. – Москва : Медицина для всех, 2002. – С. 182.
105. Сергеев, Ю. В. Атопический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии. Рекомендации для врачей / Ю. В. Сергеев. – Москва : Медицина для всех, 2005. – С. 64.

106. Скрипкин, Ю. К. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей : Т. 2 / Ю. К. Скрипкин. – М., 1995. – С. 88–96.
107. Смирнова, Г. И. Современные технологии местного лечения атопического дерматита у детей / Г. И. Смирнова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – №3. – С.75–82.
108. Смолкин, Ю. С. Механизмы развития атопического дерматита у детей / Ю. С. Смолкин, А. А. Чебуркин, В. А. Ревякина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – №3. – С.25–29.
109. Современные технологии реабилитации детей с аллергодерматозами. Практическое руководство для врачей / под ред. проф. Л. Ф. Казначеевой. – 2-е изд. – Новосибирск, 2000. – 196с.
110. Столяров, Б. В. Практическая газовая и жидкостная хроматография / Б. В. Столяров, И. М. Савинов, А. Г. Витенберг. – Учебное пособие, 1998. – 610 с.
111. Суворова, К. Н. Атопический дерматит Ч. 1. / К. Н. Суворова, И. А. Горланов // VII Российский съезд дерматологов и венерологов : тезисы докл. – Казань, 1996. – С. 66–67.
112. Суворова, К. Н. Атопический дерматит: иммунопатогенез и стратегия иммунотерапии / К. Н. Суворова // РМЖ. – 1998. – Том 6, № 6. – С. 363–367.
113. Суховатых, Е. Н. Клинико-эндоскопическая характеристика гастродуоденальной патологии у детей с аллергическими заболеваниями кожи / Е. Н. Суховатых, Т. П. Дюбкова, Т. Г. Пуляева // Педиатрия. – 1994. – № 1. – С. 23–26.
114. Титов, Л. П. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей с сопутствующей аллергической патологией / Л. П. Титов, Е. Ю. Кирильчик // Иммунология. – 2000. – №3. – С.29–33.
115. Тихомиров, А. А. Диагностика различных клинико-патогенетических вариантов атопического дерматита у детей и дифференцированные патогенетически обоснованные методы их лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Тихомиров Александр Александрович ; РГМУ. – М., 1999. – 34 с.
116. Торопова, Н. П. Атопический дерматит и лямблиоз у детей /

Н. П. Торопова, Н. А. Сафропова, Р. Я. Бахтилина // Вестн. педиатра (Екатеринбург). – 1996. – № 1. – С. 89–97.

117. Торопова, Н. П. Атопический дерматит у детей / Н. А. Торопова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – № 6. – 2003. – С. 103–107.

118. Торопова, Н. П. Паразитарная фауна кишечника у детей, страдающих атоническим дерматитом. Аспекты диагностики и патогенеза (сообщение I) / Н. П. Торопова, Н. Л. Сафронова, Л. М. Гордеева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1998. – № 2. – С. 27–32.

119. Торопова, Н. П. Экзема и нейродермит у детей / Н. П. Торопова, О. А. Синявская. – Екатеринбург, 1993. – С. 447.

120. Трофимова, И. Б. Новое в патогенезе и лечении атопического дерматита / И. Б. Трофимова, Л. А. Мишуриц, В. С. Гевондян // Вестник дерматологии и венерологии. – № 2. – 2001. – С. 9–13.

121. Феденко, Е. С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии / Е. С. Феденко // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 176–183.

122. Феденко, Е. С. Факторы риска атопического дерматита / Е. С. Феденко // Лечащий врач. – 2002. – № 4. – С. 14–19.

123. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита. – Москва, 2013. – 27 с.

124. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – 5-е изд., перераб. и доп. – М. : Деловой экспресс, 2016. – 768 с.

125. Федоров, С. М. Атопический дерматит / С. М. Федоров, М. Н. Шеклакова, И. Я. Пинсон // РМЖ. – 2001. – Том 9, № 3-4. – С. 153–157.

126. Федоскова, Т. Г. Вопросы, наиболее часто задаваемые врачам различных специальностей специалисту-аллергологу / Т. Г. Федоскова // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 232–238.

127. Федько, Н. А. Экологическая эпидемиология аллергических

заболеваний у детей Ставрополья / Н. А. Федько, И. В. Бродрова // Российский педиатрический журнал. – 2000. – №3. – С. 63–66.

128. Филатова, Т. А. Парлазин в лечении атопического дерматита у детей / Т. А. Филатова, В. А. Ревякина, Е. Г. Кондюрина // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4. – № 2. – С. 109–112.

129. Фриммель, Х. Основы иммунологии / Х. Фриммель, И. Брок. – М: Мир, 1986. – С. 28–39.

130. Хаитов, Р. М. Иммунология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. – М. : Медицина, 2000.– С. 432.

131. Хаитов, Р. М. Клиническая аллергология / Р. М. Хаитов. – Москва : МЕДпресс-информ, 2002. – С. 54–77, 314–342.

132. Хёгер, Петер Г. Детская дерматология / Петер Г. Хёгер ; пер. с нем. под ред. А. А. Кубановой, А. Н. Львова. – М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – С.648.

133. Хёгер, Петер Г. Детская дерматология / Петер Г. Хёгер ; пер. с нем. под ред. А. А. Кубановой, А. Н. Львова. – М. : Изд-во Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – С. 648.

134. Хроматография: Практическое приложение метода: ч.1 / ред. Э. Хефман ; пер. с англ. А. В. Родионова под ред. В. Г. Березкина. – М.: Мир, 1986. – С.156.

135. Цветкова, Л. Н. Атопический дерматит и состояние кишечника у детей / Л. Н. Цветкова, Э. И. Алиева, М. А. Кукушкина Атопический дерматит и состояние кишечника у детей // Лечащий врач. – 2000. – №4. – С. 16.

136. Цитокины в кроветворении, иммуногенезе и воспалении / Е. Б. Жибурт [и др.] // TerraMedica. – 1996. – №3. – С.38–41.

137. Шамов, Б. А. Элидел современная альтернатива наружным кортикостероидам в терапии атопического дерматита / Б. А. Шамов // РМЖ спец. выпуск «Мать и дитя». – 2003. – С. 932–934.

138. Шаршунова, М. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии : в 2-х ч., Ч. 1 / М. Шаршунова, В. Шварц, Ч. Михалец ;

пер. со словацкого А. П. Сергеева. – М. : Мир, 1980. – 612 с.

139. Ширшиков, А. А. Реабилитация детей с хроническими дерматозами / А. А. Ширшиков, А. М. Градинаров, А. А. Поздеева // Тезисы докладов респ. конф. – Екатеринбург – Сочи, 1997 – С. 162–163.

140. Шит, С. М. Атопический дерматит у детей раннего возраста / С. М. Шит // Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» : материалы конгр. – М., 2004. – С. 42.

141. Шмаков, П. Ю. Распространенность аллергической патологии в детском возрасте в условиях техногенного загрязнения / П. Ю. Шмаков, Ю. В. Шмаков, О. Е. Коновалов // Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» : материалы конгр. – М., 2004. – С. 43.

142. Шмидгаль, В. М. Особенности местного иммунитета кожи при бронхиальной астме и атопическом дерматите у детей : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Шмидгаль В. М. ; СибГМУ. – Томск, 1999. – С. 125.

143. Ярилин, А. А. Основы иммунологии / А. А. Ярилин. – М. : Медицина, 1999. – 607 с.

144. A comparison of physical therapy, chiropractic manipulation, and provision of an educational booklet for the treatment of patients with low back pain/ D. C. Cherkin [et al.] // N Engl J Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 1021–9.

145. A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life/ E. Draaisma [et al.] // Pediatr Allergy Immunol. – 2015. – Vol. 26. – P. 359–366.

146. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology / M. Grassberger [et al.] // Br. J. Dermatol. – 1999. – Vol. 141. – P. 264–273.

147. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis / M. Grewe [et al.] // Immunol, today. – 1998. – Vol. 19. – P. 359–361.

148. Abeck, D. Optimal management of atopic dermatitis / D. Abeck, K. Strom // Am. Clin. Dermatol. – 2000. – Vol. 1. – P. 41–46.

149. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity

reactions to foods, drugs, and insects // The Journal of Allergy and Clinical Immunology Online. – 2005. – Vol. 116. – P. 1.

150. Allergen presentation by epidermal Langerhans cells from with atopic dermatitis is mediated by IgE/ G. C. Mudde [et al.] // Immunology. – 1990. – Vol. 69. – P. 335.

151. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma//The Journal of Allergy and Clinical Immunology Online. – 2001. – № 2. – Vol. 108. – P. 5.

152. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life / B. Bjorksten[et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2001. –№ 108. – P. 516–520.

153. Allergy prevalence in adult celiac disease / C. Ciacci [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2004. – Vol. 113. – P. 1199–1203.

154. An evaluation of the antipityrosporum properties of zinc pyrithione on hair and skin/ J. A. Box [et al.] // Pharm. Acta, Helv. – 1980. – Vol. 55. – P. 120–124.

155. Analysis of the prevalence of and risk factors for atopic dermatitis using an ISAAC questionnaire in 8,750 Korean children / J. O. Baek [et al.] // Int Arch Allergy Immunol. – 2013. – № 162. – P. 79–85.

156. Asher, M. I. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee / M. I. Asher, S. K. Weiland // Clin Exp Allergy. – 1998. – № 28(5). – P. 52–66.

157. Association between Loss-of-Function Mutations in the Filaggrin Gene and Self-Reported Food Allergy and Alcohol Sensitivity/ A. Linneberg [et al.] // Int Arch Allergy Immunol. – 2013. – Vol. – 161(3). – P. 234–42.

158. Atherton, D. Topical corticosteroids in atopic dermatitis / D. Atherton // BMJ. – 2003. – V.327. – P.942–943.

159. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions/ A. W. Burks [et al.] // J Pediatr. – 1998. –Vol. 132. – P. 132–6.

160. Atopic dermatitis in 5-6-year-old Swedish children: cumulative incidence, point prevalence, and severity scoring / A. Broberg[et al.] // Allergy. – 2000. – Vol. 55(11). – P. 1025–1029.

161. Augustin, M. Lebensqualität und Ökonomie bei allergischen

Hauterkrankungen / M. Augustin, I. Zschoke //Allergologie. –2001. – №9. – P.433–442.

162. Bach, J. F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases / J. F. Bach // N Engl J Med. – 2002. – № 347. – P. 911–920.

163. Bellanti, J. A. Cytokines and allergic diseases: clinical aspects / J. A. Bellanti // Allergy Asthma Proc. – 1998. – Vol. 19 (6). – P. 337–341.

164. Bernard, L. A. Topical immuno modulators for atopic dermatitis / L. A. Bernard, L. F. Eichenfield // Curr. Opin. Pediatr. – 2002. – V.14. –P.414–418.

165. Bieber, T. Topical tacrolimus (FK 506): a new milestone in the management of atopic dermatitis / T. Bieber // J Allergy Clin Immunol. – 1998. – № 102. – P. 555–7.

166. Billich, A. Pimecrolimus permeates less through the skin than corticosteroids and tacrolimus / A. Billich, H. Aschauer, A. Stuetz // J. Invest. Dermatol. – 2002. – Vol. 119. – P.346.

167. Bjorksten, B. Perinatal events in relation to sensitization in the human / B. Bjorksten // Am J Respir Crit Care Med. – 2000. – № 162. – P. S105–S107.

168. Bland, J. M. Statistics notes. The odds ratio. / J. M. Bland, D. G. Altman // BMJ. - 2000. – Vol. 320, № 7247. – P. 1468.

169. Bode, H. H. Dwarfism following long-term therapy / H. H. Bode // JAMA. – 1980. – Vol.244. – P.813–814.

170. Bos, J. D. Atopic dermatitis / J. D. Bos, J. H. Smitt Sillevius // J. Eur. Acad.Dermatol. Venerol. – 1996. – Vol. 7. – P. 101–114.

171. Byrom, N. Immune status in atopic eczema: a survey / N. Byrom, D. Timlin // Br J Dermatol. – 1979. –Vol. 100. – P. 499.

172. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis // Journal of the American Academy of Dermatology (JAAD) Online. – 2001. – Vol. 44, № 1. – P. 2.

173. Chia, B. Primary localized cutaneous amyloidosis: association with atopic dermatitis / B. Chia, A. Tan, H. L. Tey // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2013. – Vol. 12. – P. 810–813.

174. Clinical Guidelines on Management of Atopic Dermatitis in Children /

T. N. H. Leung [et al.] // J Paediatr (new series). – 2013. – Vol. 18. – P. 96–104.

175. Competing functions encoded in the allergy-associated F(c) epsilon RI beta gene/ E. Donnadieu [et al.]. // Immunity. – 2003. – Vol. 18. – P. 665–674.

176. Cookson, W. O. Genetic aspects of atopic allergy / W. O. Cookson // Allergy. – 1998. – Vol. 53. – P. 9–14.

177. Cooper, B. T. Coeliac disease and immunological disorders / B. T. Cooper, G. K. Holmes, W. T. Cooke // Br Med J. – 1978. – № 1(6112). – P. 537–9.

178. Coorson, W. O. Atopy and asthma / W. O. Coorson, C. M. Genetics // Allergol. Intern'. – 1996. – Vol. 45. – P. 3.

179. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing/ M. Kalliomaki[et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2001. – Vol. 107. – P. 129–134.

180. Eder, W. Hygiene hypothesis and endotoxin: what is the evidence? / W. Eder, E. von Mutius // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2004. – Vol. 4. – P. 113–117.

181. Eichenfield, L. F. Elidel (pimecrolimus) cream 1 %: a nonsteroidal topical agent for the treatment of atopic dermatitis / L. F. Eichenfield, L. Beck // J Allergy Clin Immunol. – 2003. – Vol. 111. – P. 1153–1168.

182. Ellis, C. International Consensus Conference on Atopic dermatitis II (ICCAD II). Clinical Update and current treatment strategies / C. Ellis, T. Luger // Br. J. Dermatol. – 2003. – Vol. 148. – P. 3–10.

183. Ermolayeva, E. Mechanism of pyrithione-induced membrane depolarization in *Neurospora crassa*. application Environ / E. Ermolayeva, D. Sanders // Microbiol. – 1995. – Vol. 61. – P. 3385–3390.

184. European Study Group Graeber M Hedgecock S et SDZ ASN 981 cream: an emerging new drug for treatment of atopic dermatitis / European Study Group // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. – 1998. – Vol. 11 (Suppl. 2). – P. 198.

185. Expression of fractalkine and its receptor, CX3CR1, in atopic dermatitis: possible contribution to skin inflammation/ T. Echigo [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2004. – Vol. 113. – P. 940–948.

186. Feeding filaggrin: effects of l-histidine supplementation in atopic dermatitis./

Siao Pei Tan[et al.]//Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. – 2017. – Vol. 10. – P. 403–411.

187. Filaggrin mutations in a Western siberian population and their association with atopic dermatitis in children / E. G. Komova [et al.] // Genet Test Mol Biomarkers. – 2014. – Vol. 18, № 12. – P. 791-796.

188. Fleischer, A. B. Jr. Atopic dermatitis: perspectives on a manageable disease / A. B. Jr. Fleischer // PostgradMed. – 1999. –Vol. 106(4). – P. 49–55.

189. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis / S. Dold[et al.] //Arch Dis Child. – 1992. – Vol. 67. – P. 1018–22.

190. Hamid, Q. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis / Q. Hamid, M. Boguniewicz, D. Y. M. Leung // J. Clin. Invest. – 1994. –Vol. 94. – P. 870–876.

191. Hanifin, J. M. Biochemical and immunologic mechanisms in atopic dermatitis: new targets for emerging therapies / J. M. Hanifin, S. Chan // J Am Acad Dermatol.– 1999. – Vol. 41(1). – P. 72–7.

192. Hanifin, J. M.Diagnosis and treatment of atopic dermatitis / J. M. Hanifin, Sai C. Chan // Dermatol Ther. – 1996. –№ 1. – P. 9–18.

193. Hanifin, Y Diagnosis and treatment of atopic dermatitis / Y. Hanifin, S. C. Chan // Dermatol. Ther. – 1996. – Vol. 1. – P. 9–18.

194. Heftman, E. Chromatography: A Laboratory Handbook of Chromatographic and Electrophoretic Methods /E. Heftman. – 3rd ed. – Van Nostrand, 1975.– P.393.

195. Hill, C. J.Adverse effects from topical steroids /C. J. Hill, A. Jr. Rosenberg // Cutis. – 1978. – Vol.21. – P.624–628.

196. Hoare, C. Systematic review of treatments for atopic eczema / C. Hoare, A. Li Wan Po, H. Williams // Health Technol Assess. – 2000. – № 4. – P. 1–19.

197. Holt, P. O. Development of long term tolerance versus sensitization to environmental allergens during the perinatal period / P. O. Holt, C. Macaubas // Curr Opin Immunol. – 1997. – Vol. 9. – P. 782–787.

198. How atopic is atopic dermatitis/ C. Flohr[et al.] // J Allergy Clin Immunol.

– 2004. – Vol. 114. – P. 150–158.

199. Interleukin-1 is released at sites of human cutaneous allergic reactions / B. S. Bochner [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 1990. – Vol. 86. – P. 830–839.

200. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods/ M. I. Asher[et al.] // *Eur Respir J.* – 1995. – № 8. – P. 483–491.

201. Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect / S. J. Brown [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2012. – Vol. 132, № 1. – P. 98–104.

202. K. loss of function mutations in the gene filaggrin associated with psoriasis in Chinese population / Z. Hu [et al.] // *Hum. Zhenya.* – 2012. – Vol. 131. – P. 1269–1274.

203. Lethal, neonatal ichthyosis with increased proteolytic processing of Filaggrin in a mouse model of the syndrome Netherton/ D. R. Hewett[et al.]// *Hum. Molec. Zhenya.* – 2005. – Vol. 14. – P. 335–346.

204. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q/ W. O. Cookson [et al.] // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340. – P. 381–384.

205. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years / F. Buchvald [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 115, № 6. – P. 1130–1136.

206. Mohajeri, S. Review of Evidence for Dietary Influences on Atopic Dermatitis / S. Mohajeri, S. Newman // *Skin Therapy Lett.* – 2014. – Vol. 19. – P. 5–7.

207. Occurrence and clinical features of sensitization to *Pityrosporum orbiculare* and other allergens in children with atopic dermatitis/ L. Lindgren[et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 1995. – Vol. 75. – P. 300–4.

208. Pimecrolimus (SDZ ASM 81) cream 1 % is safe in the long-term management of atopic dermatitis / M. Boguniewicz [et al.]// *Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* – 2001. – Vol. 15 (Suppl. 2). – P.110.

209. Prevalence and co-occurrence of parentally reported possible asthma and allergic manifestations in pre-school children/ K. Bröms [et al.] // *BMC Public Health.* – 2013. –Vol. 13. – P. 764.

210. Prevalence and risk factors for atopic dermatitis: a cross-sectional study of 6,453 Korean preschool children/ W. J. Choi [et al.] // *Acta DermVenereol.* – 2012. –

Vol. 92(5). – P. 467–71.

211. Prevalence of Atopic Dermatitis in Chinese Children aged 1-7 ys/ Y. Guo[et al.]// Scientific Reports. – 2016. –Vol. 19(6). – P. 29751, P.139.

212. Prevalence of atopic dermatitis in infants by domestic water hardness and season of birth: Cohort study/ K. A. Engebretsen [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2017. – Vol. 139(5). – P. 1568–1574.

213. Prevalence of childhood atopic dermatitis: an urban and rural community-based study in Shanghai, China/F. Xu [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7(5). – P. e36174.

214. Schlichte, M. J. Diet and eczema: a review of dietary supplements for the treatment of atopic dermatitis / M. J. Schlichte, A. Vandersall, R. Katta // Dermatol Pract Concept.– 2016. – № 6(3). – P. 23–9.

215. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: THE SCORAD INDEX. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis //Dermatology. – 1993. – Vol. 186. – P. 23–31.

216. Sicherer, Scott H. M.D. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects / Scott H. Sicherer, Y. M. Leung Donald // The Journal of Allergy and Clinical Immunology Online. – 2005. – Vol. 116. – P. 1.

217. Skin-homing, CLA+ memory T cells are activated in atopic dermatitis and regulate IgE by an IL-13-dominated cytokine pattern: IgG4 counterregulation by CLA-memory T cells / M. Akdis[et al.] // J Immunol. – 1997. –Vol. 159. – P. 4611–9.

218. Th2-polarisedimmunological memory to inhalant allergens in atopics is establishedduring infancy and early childhood / A. Yabuhara [et al.] // Clin Exp Allergy. – 1997. – Vol. 27. – P. 1261–1269.

219. The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema/ M. C. Mihm[et al.] // J InvestDermatol. – 1976. – Vol. 67. – P. 305–12.

220. Tryptoph Metabolism in Allergic Disorders / J. M. Gostner [et al.] // Int Arch Allergy Immunol.– 2016. –Vol. 169 (4). – P. 203–15.

221. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with

ichthyosisvulgaris and atopic dermatitis / T. Nomura [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2007. – Vol.119. – P.434–440.

222. Wollenberg, A. Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions / A. Wollenberg, T. Bieber // Allergy. – 2000. – Vol. 55. – P. 205–213.

223. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Astma and Allergies in Childhood / H. Williams [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 103. – P. 125–138.

224. Zeiger, R. S. Secondary prevention of allergic disease: an adjunct to primary prevention / R. S. Zeiger // Pediatr Allergy Immunol. – 1995. – Vol. 6. – P. 127–38.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Средние показатели индекса SCORAD на 2-м приёме у пациентов на персонифицированной и стандартной диетах без разделения по полу, у мужчин и женщин отдельно. С. 77
2. Рисунок 2 – Площадь поражения кожи на первичном приёме у пациентов с нарушением обмена аминокислот по данным хроматографии мочи и без него, $p = 0,028$ ($n = 308$) С. 89
3. Рисунок 3 – Частоты носительства мутаций 2282del4, R501X и R2447X среди больных атопическим дерматитом с торпидным течением, % ($n = 308$) С. 94
4. Рисунок 4 – Частота обострений в течение периода наблюдения у пациентов на персонифицированной и стандартной диетах без разделения по возрасту и у детей до 5 лет. С. 105
5. Таблица 1 – Классификация массы тела в зависимости от ИМТ и риск сопутствующих заболеваний. С. 39
6. Таблица 2 – Органические вещества, входящие в состав человеческого организма. С. 47
7. Таблица 3 – Проводимые качественные и полуколичественные тесты. С. 47
8. Таблица 4 – Хроматография аминокислот и сахаров. С. 49
9. Таблица 5 – Электрофорез гликозаминогликанов. С. 49
10. Таблица 6 – Расчет калорийности питания за счет соотношения белков, жиров и углеводов для пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет с целью подбора питания. С. 54
11. Таблица 7 – Средние величины основного обмена взрослого населения России (ккал/сутки). С. 55
12. Таблица 8 – Список продуктов питания, разрешенных и запрещенных к употреблению у пациентов с АД. С. 56
13. Таблица 9 – Расчет суточного расхода энергии у пациентов старше

	18 лет в зависимости от уровня физической активности.	С. 58
14.	Таблица 10 – Перекрестные реакции между основными не пищевыми аллергенами и пищевыми продуктами.	С. 59
15.	Таблица 11 – Аминокислоты, их свойства, дополнительные функции и продукты их содержащие.	С. 62
16.	Таблица 12 – Сахара, их свойства, дополнительные функции и продукты их содержащие.	С. 65
17.	Таблица 13 – Половая структура основной группы и группы сравнения.	С. 69
18.	Таблица 14 – Половозрастная структура пациентов в общей группе.	С. 69
19.	Таблица 15 – Отягощенный семейный анамнез среди пациентов основной группы и группы сравнения.	С. 70
20.	Таблица 16 – Отягощенный семейный анамнез среди пациентов мужского и женского пола основной группы и группы сравнения. .	С. 71
21.	Таблица 17 – Средние показатели у больных основной группы и группы сравнения (n = 605 человек)	С. 73
22.	Таблица 18 – Средние показатели у пациентов основной группы и группы сравнения.	С. 75
23.	Таблица 19 – Средние показатели у пациентов-мужчин основной группы и группы сравнения.	С. 78
24.	Таблица 20 – Средние показатели у пациентов-женщин основной группы и группы сравнения.	С. 80
25.	Таблица 21 – Количество пациентов с выявленными изменениями по результатам дополнительной диагностики среди больных основной группы.	С. 82
26.	Таблица 22 – Параметры тяжести течения заболевания до и после назначения питания у пациентов с повышением специфического IgE и без него.	С. 85
27.	Таблица 23 – Площадь поражения кожных покровов у пациентов с изменениями по данным хроматографии мочи на первичном	

	приеме (n = 308).	C. 87
28.	Таблица 24 – Параметры тяжести течения заболевания до и после назначения персонифицированной диеты у пациентов с изменениями обмена аминокислот и без них.	C. 88
29.	Таблица 25 – Параметры тяжести течения заболевания до и после назначения персонифицированной диеты у пациентов с изменениями углеводного обмена и без них.	C. 90
30.	Таблица 26 – Параметры тяжести течения заболевания до и после назначения персонифицированной диеты у пациентов с гиперэкскрецией макроэлементов и без неё.	C. 92
31.	Таблица 27 – Частоты мутаций в гене FLG среди пациентов основной группы (n = 308 человек)	C. 93
32.	Таблица 28 – Сравнительная характеристика течения заболевания до и после назначения персонифицированной диеты и эмоленов у пациентов с носительством мутаций в гене FLG и без него.	C. 95
33.	Таблица 29 – Сбалансированное питание с учетом кбжу пациента В.	C. 99
34.	Таблица 30 – Частота обострений в течение 6 месяцев наблюдения в основной группе и группе сравнения в целом, отдельно у мужчин и женщин.	C. 102
35.	Таблица 31 – Частота обострений в течение периода наблюдения в основной группе и группе сравнения в возрастных подгруппах. . . .	C. 103
36.	Таблица 32 – ИМТ у пациентов с обострениями и без в течение периода наблюдения.	C. 106
37.	Таблица 33 – Регрессионная модель для оценки риска обострений в течение 6 месяцев у пациентов с торпидным АД.	C.106

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Анкета оценки состояния здоровья пациента с атопическим дерматитом

Идентификационный номер _____ Дата осмотра _____

ФИО _____ Дата рождения _____ пол: муж. жен. Род
занятий _____ Домашний адрес _____ Телефон _____ E-mail _____

Рост _____ Вес _____ ИМТ _____

Диагноз основной _____ Диагноз сопутств. _____

Возраст первых проявлений АД _____ Провоц. факторы, вызывающие
обострение АД _____Чистый период (в годах), когда кожный процесс регрессировал, кожа полностью
очистилась на длительный период _____Форма заболевания: эритематозно-сквамозная, лихеноидная, эритематозно-
сквамозная с лихенификацией, пруригинозная _____

Распространенность: локализованный, распространенный, диффузный _____

Площадь поражения, высчитанная по правилу "девятки", где за единицу принята
площадь ладонной поверхности кисти (лист SCORAD). Общая сумма может
составить от 0 баллов (отсутствие кожных поражений) и 100 баллов при
тотальном (максимальном) поражении кожи _____ Кол-во
обострений за 12 месяцев _____

Выраженность зуда по шкале от 0 до 10 (лист SCORAD) _____

Сезонность: да (1), нет (0), период, когда наблюдается обострение _____

Тенденция кожного процесса в последнее время: увеличение площади и
утяжеление тяжести заболевания (1), уменьшение площади и тяжести заболевания
(2), одинаковое течение (3)

Наличие шелушения: без особенностей (даже субъективных ощущений сухости нет) (1); наличие только сухости (субъективное ощущение пациента) (2), мелкопластинчатое шелушение (визуально) (3)

Излюбленная локализация очагов в последнее время _____

Характеристика ремиссии (как протекала в последнее время ремиссия): только сухость (1), сухость и мелкопластинчатое шелушение (2), один очаг лихенификации (3), более одного очага лихенификации (4), незначительное улучшение по сравнению с обострением (5)

Семейный анамнез: родители, братья, сёстры, бабушки, дедушки – атопический дерматит, вульгарный ихтиоз, бронхиальная астма, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит, умственная отсталость, мёртворождения, бесплодие и др.

Аллергические заболевания у пациента: круглогодичный аллергический ринит, поллиноз, бронхиальная астма, риноконъюнктивальный синдром, аллергический конъюнктивит

Осложнение гнойничковой инфекцией в анамнезе: да (1), нет (0)

Аллергопробы – не проведены, отрицат., положительные. Спектр сенсibilизации: бытовые, эпидермальные, пыльцевые, пищевые, грибковые аллергены.

Общий IgE _____, специфический IgE _____, к чему _____

Результат хроматографии аминокислот и углеводов мочи (приложить копию): норма, отклонение от нормы Лечение (реакция на препараты: эффект ниже ожидаемого, побочные эффекты, сверхчувствительность)

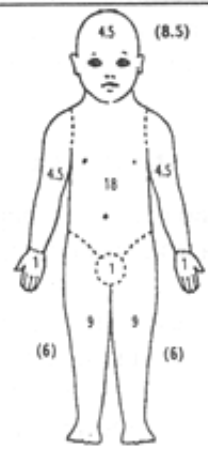
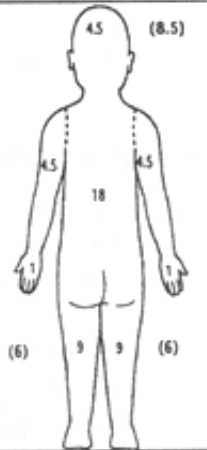
Мутации в гене филаггрина _____

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Оценочный лист шкалы SCORAD

SCORAD		EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS
Фамилия	Имя	Лечебное учреждение:
Дата рождения		Ф.И.О. врача:
Дата обследования		

A: Распространенность	укажите площадь поражения
------------------------------	--

B: Интенсивность		C: Субъективные симптомы	зуд + нарушение сна
-------------------------	--	---------------------------------	--

Критерий	Выраженность	Способ расчета
Эритема		Выраженность признака:
Отек/папулезные элементы		0 отсутствует
Корки/мокнущие		1 слабо
Экскориации		2 умеренно
Лихенификация		3 сильно
Сухость кожи*		* Сухость кожи оценивается вне очагов островоспалительных изменений и участков лихенификации

C: Объективная оценка симптомов	/ 83
SCORAD	
A/5+7B/2 + C	/ 103

Визуальная аналоговая шкала (средний показатель за последние 3 дня и/или ночи)	Зуд (от 0 до 10)	0 10
	Нарушение сна (от 0 до 10)	0 10

Рис. 1. Оценочный лист шкалы SCORAD.