

БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ХАНТЫ-МАНСКИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА – ЮГРЫ
«СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Васильева Екатерина Александровна

**КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ, ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРОБИОТИЧЕСКИМИ
ПРЕПАРАТАМИ**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
Русак Юрий Эдуардович

Сургут – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	13
1.1 Влияние климатогеографических факторов на клиническое течениеаллергодерматозов.	13
1.2 Факторы врожденного иммунитета кишечника, кожных покровов и слизистых оболочек в норме и при патологии, микробиологические параметры обсемененности кожи.	18
1.3 Значение бактерионосительства в семье на течение аллергодерматозов у детей.	26
1.4 Современные аспекты лечения и применения пробиотиков в комплексной терапии аллергодерматозов.	29
1.5 Резюме.	37
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	39
2.1 Общая характеристика пациентов.	39
2.2 Дизайн исследования.	41
2.2.1 Клинические методы исследования и применяемые оценочные шкалы.	42
2.2.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования.	45
2.2.3 Иммунологические методы.	48
2.2.4 Назначаемое лечение.	48
2.3 Статистическая обработка полученных данных.	51
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	53
3.1 Клиническое течение аллергодерматозов в условиях урбанизированного Севера.	53
3.2 Факторы врожденного иммунитета кишечника, кожных покровов и слизистых оболочек при аллергодерматозах, микробиологические параметры обсемененности кожи.	64

3.2.1 Состояние микробиоты кожных покровов и слизистых оболочек носа и зева, кишечника у больных аллергодерматозами и группы сравнения.	64
3.2.2 Содержание лизоцима и гистамина в слюне у больных с аллергодерматозами.	77
3.3 Влияние бактерионосительства в семье на течение аллергодерматозов у детей.	80
3.4 Применение пробиотических препаратов в комплексном лечении аллергодерматозов.	83
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.	96
ВЫВОДЫ.	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	114
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	141
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Патент на изобретение № 2393214 Иммунобиологическое противоаллергическое средство (варианты), штамм <i>Lactobacillus acidophilus nkjc</i> , штамм <i>Lactobacillus acidophilus jch</i> , штамм <i>Lactobacillus acidophilus kaа</i>	144
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Патент на изобретение № 2460781 Иммунобиологическое противоаллергическое средство (варианты), штамм <i>Lactobacillus acidophilus</i> , используемый при приготовлении иммунобиологического противоаллергического средства.	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Среди многочисленных кожных заболеваний выделяется группа хронических, тяжелых дерматозов, к которым относятся атопический дерматит (АтД), экзема и ряд других. Аллергические заболевания кожи, манифестирующие с младенческого возраста, занимают одно из ведущих мест по распространенности [6, 94, 139, 149].

Заболеваемость аллергодерматозами в Российской Федерации сохраняется на высоком уровне. За последние десятилетия количество больных АтД увеличилось в 2 раза. Распространенность АтД среди детей составляет 20 %, а среди взрослых 1–3 % [94, 120]. В 2017 г. распространенность АтД среди населения Российской Федерации составила 435 на 100 тыс. человек.

За последние 5 лет в динамике заболеваемости атопическим дерматитом всего населения Российской Федерации прослеживалась незначительная тенденция к снижению, которая составила 6 %, однако высокими остаются показатели распространенности и заболеваемости атопическим дерматитом в детских возрастных группах [52, 94, 123]. Несмотря на незначительное снижение показателей, распространенность атопического дерматита остается довольно высокой, так среди детей в возрасте 0–14 лет в 2020 г. достигает 1 424, заболеваемость – 660 на 100 тыс. соответствующего населения (в 2019 г. – 1 614 и 766 соответственно). В возрастной группе 15–17 лет высокая распространенность атопического дерматита также сохраняется в 2019 году, составляя 1 101 на 100 тыс., а в 2020 г. – 1 021 на 100 тыс. населения. Среди взрослого населения Российской Федерации распространенность атопического дерматита составила в 2020 г. 122,2, заболеваемость – 40,6 на 100 тыс. соответствующего населения (в 2019 г. 137,3 и 49,0 на 100 тыс. населения соответственно) [52].

Самые высокие показатели распространенности АтД и экземы наблюдаются среди детей, особенно в регионах с неблагоприятной экологической обстановкой. В Ханты-Мансийском автономном округе частота выявления АтД составила

248,7 на 100 тыс. населения в 2017 году, что стало самым высоким показателем в Уральском федеральном округе [94]. Среди детского населения намечается динамика незначительного снижения заболеваемости АТД. Однако в округе отмечается рост числа больных АТД среди взрослого населения, в 2017 году – 56,0 на 100 тыс. населения, по сравнению с 2016 годом – 33,0 на 100 тыс. населения. Количество больных экземой в Ханты-Мансийском автономном округе среди детей от 0–14 лет составила 1 866,5 на 100 тыс. населения в 2017 году, по сравнению с 2016 годом – 1 329,8 на 100 тыс. населения и является самым высоким показателем по Российской Федерации. Экзема среди взрослого населения также имеет тенденцию к росту, в 2016 году показатель составил 618,0 на 100 тыс. населения, в 2017 году – 755,0 на 100 тыс. населения [6, 94].

Наблюдаемая повсеместно неблагоприятная динамика роста этой группы заболеваний, нарастание тяжести течения делают проблему аллергодерматозов одной из самых актуальных в дерматологии. Поскольку самая высокая заболеваемость и распространенность аллергодерматозов отмечается в регионах с экологически неблагоприятной обстановкой и зависит как от характера аллергенного окружения, так и от климатогеографических особенностей, появляется необходимость постоянного регионального мониторинга и контроля аллергологической заболеваемости.

Дебют аллергодерматозов в 60 % случаев приходится на ранний детский возраст, имеет тенденцию к хроническому течению, оказывая неблагоприятное воздействие на физическое и психоэмоциональное развитие ребенка, отражаясь на качестве жизни как больного, так и его семьи. Аллергодерматозы имеют особое социальное значение, поэтому изучению патогенеза, лечению и профилактике уделяется большое внимание в России и за рубежом [37, 29, 43, 117, 139, 152, 163].

Степень разработанности темы диссертации

Несмотря на всестороннее изучение аллергодерматозов, таких как АТД и экзема, в настоящее время не сформирована единая концепция механизмов их

развития. Патогенез аллергодерматозов включает в себя сложное взаимодействие многих факторов: наследственная предрасположенность, функциональные нарушения кожного барьера, дисфункции иммунитета, влияние неблагоприятных факторов окружающей среды [28, 39, 70, 152, 190].

В зарубежной и отечественной литературе описаны исследования применения пробиотических препаратов в целях профилактики развития АТД и экземы у детей при отягощённом семейном аллергоанамнезе. Однако возможности применения пробиотиков в комплексном лечении АТД и экземы описаны скудно и представляют собой обширную область для исследований. Несомненно, пробиотики оказывают благотворное влияние на желудочно-кишечный тракт, способствуют усвоению питательных веществ и нормализации специфического и неспецифического иммунного ответа. Ряд клинических исследований демонстрируют положительные эффекты назначения пробиотиков не менее 8 недель в лечении аллергодерматозов [192, 215]. В клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Союза педиатров России «Атопический дерматит» (2021 г.) для первичной профилактики атопического дерматита рекомендуется назначение пробиотиков, содержащих лактобактерии, беременным и новорожденным из групп риска. Однако в доступной литературе недостаточно данных о конкретных штаммах, необходимой дозировке, оптимальном времени для начала лечения и продолжительности приема, необходимых для достижения положительного эффекта.

В настоящее время недостаточно изучено клиническое течение аллергодерматозов и изменения микробиома кожи в неблагоприятных климатических условиях. В литературе не описаны данные о влиянии микробиоценоза семьи на течение аллергических заболеваний кожи у ребенка. Отсутствие данных затрудняет диагностику, лечение и адекватные методы профилактики аллергодерматозов с хроническим течением, что и обусловило актуальность работы.

Цель исследования

Оценить клинические и микробиологические характеристики атопического дерматита и экземы в условиях урбанизированного Севера и обосновать применение в комплексной терапии пробиотических препаратов для повышения эффективности лечения.

Задачи исследования

1. Изучить клиническое течение атопического дерматита и экземы в условиях урбанизированного Севера.
2. Дать оценку видовому и количественному составу микробиоты кожных покровов, слизистых оболочек носа и зева, кишечника у больных атопическим дерматитом и экземой.
3. Оценить уровень лизоцима и гистамина в слюне у пациентов с атопическим дерматитом и экземой, определить взаимосвязь с тяжестью течения кожного процесса.
4. Определить значение бактерионосительства на слизистых оболочках верхних дыхательных путей в семье на течение атопического дерматита у детей.
5. Обосновать включение в комплексную терапию больных атопическим дерматитом и экземой пробиотических препаратов и оценить их эффективность по качеству жизни, клиническим, иммунологическим и микробиологическим показателям.

Научная новизна

Впервые установлено, что у пациентов, проживающих в условиях урбанизированного Севера, частота среднетяжелого и тяжелого течения экземы составляет 81,8 %, атопического дерматита у взрослых – 82,4 %, атопического дерматита у детей – 75,8 %. У детей младшего возраста доминирует эритематозно-сквамозная форма атопического дерматита.

У больных атопическим дерматитом и экземой определена высокая степень обсемененности кожи и слизистых оболочек носа и зева *Staphylococcus spp.*, с

преобладанием *S. aureus* и *S. epidermidis* Нly+ в данных биотопах (более 50 %). Установлена прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести аллергодерматозов и степенью нарушения эубиоза кишечника ($r = 0,71$), что обусловлено уменьшением количества лактобацилл в 92,5 % случаев и увеличением количества *E. coli* с гемолитической активностью в 49,7 % случаев.

Впервые выявлено, что атопический дерматит и экзема характеризуются увеличением уровня гистамина и снижением лизоцима в слюне, что свидетельствует о значительных нарушениях в системе врожденного иммунитета. Уровень гистамина в слюне и тяжесть течения кожного процесса находятся в сильной прямой корреляционной зависимости ($r_p = 0,93$).

Впервые показано, что выделение со слизистых оболочек *S. aureus* и *S. epidermidis* Нly+ КОЕ lg3 у членов семьи оказывает влияние на клиническое течение атопического дерматита у детей. Тяжелая форма АтД у детей протекает на фоне выделения со слизистых оболочек у членов семьи *S. aureus* КОЕ lg3 в $(80,9 \pm 8,6)$ % и *S. epidermidis* Нly+ КОЕ lg3 $(19,1 \pm 8,6)$ % случаев.

Впервые доказано, что через 12 месяцев после начала применения пробиотических препаратов в комплексном лечении атопического дерматита и экземы длительность обострений сократилась в среднем на 7 дней, уменьшилась степень тяжести по индексу SCORAD в 1,5 и более раз, повысилось качество жизни по уровню ДИКЖ в 2 и более раза.

Впервые получены данные о том, что через 12 месяцев после начала применения пробиотических препаратов в комплексном лечении атопического дерматита и экземы у пациентов уменьшилась обсемененность кожи и слизистых оболочек верхних дыхательных путей *S. aureus* и *S. epidermidis* Нly+ в 2 и более раза, уровень гистамина в слюне снизился в 2 и более раз, уровень лизоцима в слюне повысился в 1,5 и более раз.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенных исследований, выявившие прямую корреляционную зависимость между степенью тяжести АтД и степенью

нарушения эубиоза кишечника ($r = 0,71$), обусловленную в большинстве случаев уменьшением количества лактобацилл и увеличением количества *E. coli* с гемолитической активностью, диктуют необходимость коррекции микробиоты кишечника с использованием в комплексном лечении пробиотических препаратов.

Разработаны и апробированы диагностические критерии нарушений состояния факторов неспецифической защиты (уровень лизоцима и гистамина), которые могут быть рекомендованы для оценки тяжести течения заболевания и эффективности проводимой терапии у пациентов с атопическим дерматитом и экземой.

Показана значимость бактерионосительства на слизистых оболочках верхних дыхательных путей в семье на течение атопического дерматита у детей.

Обоснован методический прием персонифицированного применения пробиотических препаратов для повышения эффективности комплексного лечения аллергодерматозов.

Показана целесообразность назначения пробиотических препаратов детям с атопическим дерматитом и членам их семьи.

Методология и методы диссертационного исследования

Для достижения поставленной цели и сформулированных задач проанализированы данные научной литературы отечественных и зарубежных исследований, освещающие вопросы этиологии и патогенеза, особенностей клинической картины, лабораторной диагностики и эффективности терапии АД и экземы.

В исследовании использованы клинические, лабораторные и статистические методы. Лабораторные методы исследования включали бактериологические – для идентификации микробиоты, и биохимические – для определения концентрации гистамина и лизоцима в слюне количественным иммуноферментным методом (ИФА).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с

использованием параметрических и непараметрических методов. Различия считались достоверными при уровне вероятности более 95 % ($p < 0,05$).

Положения, выносимые на защиту

1. Атопический дерматит и экзема в условиях урбанизированного Севера характеризуются среднетяжелым и тяжелым течением, резистентностью к стандартной терапии и распространенным поражением кожных покровов; сопровождаются высокой степенью обсемененности кожи и слизистых оболочек *Staphylococcus spp.* с преимущественным преобладанием *S. aureus* и *S. epidermidis* Нлу+ в данных биотопах, а также выраженными нарушениями микробиоты кишечника с уменьшением лактобацилл и значительным увеличением *E. coli* с гемолитической активностью.

2. У пациентов с атопическим дерматитом и экземой уровень гистамина в слюне повышен и прямо коррелирует с тяжестью дерматоза, а уровень лизоцима – снижен.

3. Бактерионосительство на слизистых оболочках *S. aureus* и *S. epidermidis* Нлу+ со стороны членов семьи формирует неблагоприятное эпидемиологическое окружение, утяжеляя течение атопического дерматита у ребенка.

4. Пробиотические препараты в комплексном лечении атопического дерматита и экземы уменьшают длительность обострений и степень тяжести дерматоза, улучшают качество жизни, нормализуют показатели неспецифической резистентности организма.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов исследования определяется достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, формированием контрольных групп, использованием сертифицированных лабораторных методов диагностики и применением современных методов статистического анализа данных.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: 3-й Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2017); 3-й Всероссийской научно-практической конференции «Север России: стратегии и перспективы развития» (Сургут, 2017); 2-й Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере» (Сургут, 2017); 4-й Всероссийской конференции молодых ученых «Наука и инновации XXI века» (Сургут, 2017); 3-й Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере» (Сургут, 2018); 5-й Всероссийской конференции молодых ученых «Наука и инновации XXI века» (Сургут, 2018). Победитель программы «УМНИК-2017», при поддержке Фонда содействия инновациям в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. Научно-исследовательская работа «Разработка и производство пробиотиков для персонализированной коррекции дисбактериоза кишечника и профилактики заболеваний, обусловленных дисбактериозом».

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры многопрофильной клинической подготовки медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет» (Сургут, 2023).

Внедрение результатов исследования

Разработанные в диссертации положения используются при оказании медицинской помощи пациентам с АТД и экземой на клинической базе БУ ВО «Сургутский государственный университет» в Обществе с ограниченной ответственностью учреждении здравоохранения лечебно-диагностическом центре «Наджа-Мед» (ООО УЗ ЛДЦ «Наджа-Мед»). Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедре многопрофильной клинической подготовки БУ ВО «Сургутский государственный университет».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 8 статей в научных журналах и изданиях, включенных 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, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (GeoRef).

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстрированного материала и приложений. Список литературы представлен 216 источниками, из которых 83 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 17 таблиц и 23 рисунков.

Личный вклад автора

Автором лично проведен анализ научной литературы отечественных и зарубежных авторов, составлен план исследования, осуществлен отбор пациентов, сбор жалоб, анамнеза и клинический осмотр. Проведен анализ результатов обследования 99 больных с атопическим дерматитом и экземой, а также членов их семей; выделены группы исследования, а также проведен персонифицированный подбор пробиотических препаратов. На основании проведенных исследований и полученных результатов обоснованы выводы диссертации и сформулированы практические рекомендации.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Влияние климатогеографических факторов на клиническое течение аллергодерматозов

Аллергодерматозы являются мультифакторными заболеваниями, в основе их развития лежат комплексные взаимодействия эндогенных и экзогенных факторов, способствующих развитию хронического воспаления и сенсibilизации организма [16, 26, 66, 140, 184, 196]. Основными экзогенными факторами в развитии аллергодерматозов являются климатогеографические факторы, включающие в себя низкие и высокие температуры воздуха, уровень влажности, дефицит ультрафиолетовых лучей, общие и локальные переохлаждения и др. Неблагоприятные климатические условия оказывают отрицательное влияние на общее состояние организма в целом [28, 54, 133, 164]. В результате этого воздействия формируются условия для появления повышенной активности и агрессивности инфекционных агентов [8, 29, 171, 195].

Проблема аллергодерматозов является крайне актуальной на сегодняшний день, наблюдается выраженный рост заболеваемости во всем мире. В структуре хронических дерматозов атопический дерматит (АтД) и экзема занимают лидирующие позиции, популяционная частота заболеваний составляет 20 % и 40 % соответственно [120, 149]. В Российской Федерации ведется учет количества больных АтД, так распространенность АтД среди взрослого населения составляет от 1 до 3 %, а среди детей достигает 20 % [94, 120]. Несмотря на высокую частоту встречаемости экземы, точные данные о её распространенности отсутствуют.

Согласно данным Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, заболеваемость АтД всего населения страны имеет тенденцию к незначительному снижению, но, как и прежде, остается на высоком уровне. В 2017 году заболеваемость по России среди

всего населения составила 196,5 на 100 тыс. населения. Особенно высокие показатели отмечаются в регионах с неблагоприятными климатическими условиями, к которым относится Ханты-Мансийский автономный округ. Заболеваемость АтД составила 248,7 на 100 тыс. населения в 2017 году, что стало самым высоким показателем в Уральском Федеральном округе. Среди детского населения от 0–14 лет также отмечена незначительная тенденция к снижению заболеваемости и распространенности как в целом по стране, так и в нашем регионе. Однако в Ханты-Мансийском автономном округе отмечено повышение количества больных АтД среди детей от 15 до 17 лет: в 2016 году зарегистрировано 350,7 случая на 100 тыс. населения, а в 2017 году – 396,6 на 100 тыс. населения. В округе отмечается рост заболеваемости АтД среди взрослого населения: в 2017 году – 56,0 случаев на 100 тыс. населения, по сравнению с 2016 годом – 33,0 на 100 тыс. населения [94].

Заболеваемость экземой растет в целом по стране и в нашем округе, как среди детского населения, так и среди взрослых. В Ханты-Мансийском автономном округе заболеваемость экземой среди детей от 0 до 14 лет составила 1 866,5 на 100 тыс. населения в 2017 году, по сравнению с 2016 годом – 1 329,8 на 100 тыс. населения и является самым высоким показателем по Российской Федерации. Заболеваемость экземой среди взрослого населения также имеет тенденцию к росту. В 2016 году показатель составил 618,0 на 100 тыс. населения, в 2017 году – 755,0 на 100 тыс. населения [56, 81, 94].

По данным литературы выявляемость аллергодерматозов среди населения постоянно проживающего в неблагоприятных климатических условиях значительно выше, чем в центральных и южных областях Российской Федерации [28, 33, 46, 103].

Важно отметить многочисленные неблагоприятные экологические факторы Ханты-Мансийского автономного округа, которые оказывают непосредственное воздействие на кожные покровы и способствуют развитию и торпидному течению аллергодерматозов. К ним можно отнести продолжительный зимний период, низкую влажность воздуха в помещениях, высокий электростатический

потенциал, крайне низкий уровень аэроионизации, дефицит ультрафиолетовых лучей, недостаток витаминов, микроэлементов и кислорода в организме, резкие перепады температур, давления, влажности и освещенности, жизнь в замкнутом пространстве, повышенный электромагнитный фон, гипокинезия, перепады температур при выходе из помещения, общие и локальные переохлаждения и прочие факторы (неблагоприятная экологическая обстановка, профессиональные вредности) [29, 54].

Перечисленные факторы играют существенную роль в развитии и поддержании хронического воспаления, способствуют нарушению барьерных функций кожи и способствуют персистенции условно-патогенных микроорганизмов. В современной литературе описано и доказано наличие стойких дисбиотических нарушений у лиц, проживающих в неблагоприятных климатических условиях, которые включают в себя не только изменение микробиоценоза кожных покровов и слизистых оболочек, но и микробиоты кишечника [15, 55, 101, 212, 216].

По данным отечественной литературы, АД у детей, живущих в климатических и экологических условиях города Якутска, распространенность составляет 7,7 % и характеризуется ранним дебютом, распространенностью кожного процесса, который приобретает тяжелое течение и, как правило, протекает в сочетании с другими аллергопатологиями, отличается резистентностью к проводимой терапии [29].

Атопический дерматит в неблагоприятных климатических условиях чаще сопровождается различными осложнениями в виде присоединения вторичной инфекции, бактериальной, вирусной или микотической этиологии [29, 46, 206]. Наиболее часто отмечены бактериальные осложнения, проявляющиеся в виде различных форм пиодермитов [28, 33, 111, 194, 216]. Отмечаются осложнения со стороны органа зрения в раннем детском возрасте [48, 156].

По данным зарубежной литературы, клинические проявления аллергодерматозов чаще возникают на тех участках кожного покрова, которые подвержены воздействию неблагоприятных окружающих факторов, в том числе

низких температур и ветра, особенно у лиц, имеющих мутацию в гене филаггрина. Отмечено более тяжелое течение АтД в зимнее время года у японских детей [139, 200].

Исследования, проведенные в США, показали увеличение числа больных АтД в зимнее время года, по сравнению с летними месяцами. Более высокая распространенность аллергодерматозов отмечена в регионах со сниженным воздействием ультрафиолета и неблагоприятными климатическими условиями, такими как низкие температуры воздуха и влажности. Отмечена корреляция между распространенностью аллергодерматозов, уровнем атмосферных осадков и влажностью окружающей среды [164, 216]. Показана высокая распространенность АтД у детей рожденных осенью и зимой в отличие от детей рожденных в летнее и весеннее время года [134, 139]. Подобные показатели были опубликованы в различных странах: Индии, Финляндии, Австралии, США, Японии и Китае [156, 170, 175, 180].

Доказано, что климатические факторы оказывают непосредственное влияние на микробиом кожи в исследовании проведенном в 2019 году с участием 84 детей с верифицированным диагнозом АтД. Выявлено положительное влияние альпийского и умеренно-морского климата на течение дерматоза, связанное со снижением обсемененности кожных покровов *S. aureus* [28, 135, 216].

Однако в ряде исследований описаны противоположные факты, согласно которым высокая влажность и температура воздуха также оказывают неблагоприятное влияние на течение аллергодерматозов. Данные факторы способствуют усиленному потоотделению и, как следствие, дополнительному раздражению кожных покровов [28, 46, 103].

Отмечены особенности течения АтД в жарких климатических условиях, например, в Таджикистане. Отличительной особенностью является легкое течение кожного процесса и преобладание экссудативных форм дерматоза, в то время как в северных широтах преобладают клинические формы, характеризующиеся лихенификацией. Выявлена зависимость наступления ремиссии от времени года, при повышении температуры окружающей среды в

весеннее и летнее время, отмечено наступление периода ремиссии у больных детей с АтД [46, 47, 103].

Проводимое в течение 8 лет в США исследование PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) продемонстрировало, что повышенная инсоляция и высокая температура окружающей среды коррелировали с тяжелым течением АтД. Доказана сильная корреляционная зависимость между сухим климатом и развитием АтД, особенно в первые месяцы жизни ребенка [28, 206].

Необходимо отметить, что в зарубежной литературе не выделяют экзему в самостоятельную нозологию, а объединяют в одно заболевание с АтД, нередко используется термин «атопическая экзема», ввиду общности этиологических и патогенетических механизмов [49, 155, 183, 191]. Особенности клинического течения экземы зависят от ее формы и стадии процесса и характеризуются полиморфизмом высыпных элементов. Течение детской экземы нередко носит рецидивирующий характер со склонностью к хроническому течению процесса и трансформацией в АтД, что подтверждает общность этиологии и патогенеза этих заболеваний [3, 10, 182]. По данным современной отечественной литературы климатогеографические неблагоприятные факторы оказывают влияние на течение различных видов экзем. Например, в Северных широтах экзема имеет более торпидное течение, характеризуется распространенным кожным процессом с частыми рецидивами и резистентностью к традиционной терапии по сравнению с жителями центральных и южных регионов России [33, 73].

Важно отметить, что одним из эффективных методов в лечении аллергодерматозов является климатотерапия, в частности, увеличение интенсивности ультрафиолетового излучения. Отмечено улучшение клинического течения и снижение степени тяжести аллергодерматозов на фоне климатотерапии, лабораторно подтверждено снижением уровня эозинофилов в крови и увеличением числа CD8⁺ Т-клеток и Th2-клеток [28, 214], что подтверждает положительный эффект фототерапии в лечении аллергодерматозов. Доказано, что лучи UVA/UVB обладают иммуносупрессивными свойствами и оказывают подавляющее действие на факторы патогенности *S. aureus*. Кроме того,

ультрафиолетовые лучи способствуют выработке витамина D и, как следствие, приводят к уменьшению клеточно-опосредованного иммунного ответа за счет усиления выработки регуляторных Т-клеток [28, 87, 159, 161].

Несмотря на длительное и разностороннее изучение АТД и экземы, в настоящее время не имеется общепризнанных патогенетических концепций развития аллергодерматозов, по этой причине не существует единых классификаций данных заболеваний. Среди пациентов и их семей аллергические заболевания кожи оказывают значительное влияние на качество жизни, приводят к социальной дезадаптации и представляют собой существенное экономическое бремя. Поэтому аллергодерматозы являются социально-значимой проблемой и требуют более пристального изучения и совершенствования методов лечения и профилактики.

1.2 Факторы врожденного иммунитета кишечника, кожных покровов и слизистых оболочек в норме и при патологии, микробиологические параметры обсемененности кожи

Система врожденного иммунитета включает в себя физиологические барьеры, такие как кожные покровы, слизистые оболочки верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, обеспечивая основные иммунологические механизмы защиты организма [69, 77, 179]. Микробиота человека играет ведущую роль не только в поддержании кишечного гомеостаза посредством взаимодействия между микроорганизмами и врожденной иммунной системой, но и в опосредованном развитии адаптивного иммунитета [50, 192].

Микробиота кишечника продуцирует выработку слизи и муцина в слизистой оболочке, обеспечивая первую линию защиты против патогенных бактерий, при этом играет основную роль в секреции IgA, основной функцией которого является защита слизистой оболочки от условно-патогенных бактерий [51, 104, 197]. Формированию адаптивного иммунитета требуется время и воздействие определенных антигенов, основную роль в котором играют В- и

Т-лимфоциты. Особую роль отводят Т-хелперам (Th) в зависимости от продуцируемых цитокинов выделяют Th1, Th2 и Treg (регуляторные) клетки [45, 134, 160, 197]. В основе воспалительного механизма иммунной защиты лежит высвобождение Th1 интерлейкинов, что способствует активации макрофагов и пролиферации Т-лимфоцитов, а Th2 стимулируют выработку интерлейкинов, влияющих на гиперпродукцию эозинофилов. Гиперпродукция цитокинов способствует развитию гиперчувствительности замедленного типа, что приводит к развитию аллергических реакций. Регуляторные (Treg) участвуют в формировании устойчивости к бактериальным или пищевым антигенам [50, 117, 134, 197]. Основными факторами, стимулирующими активную дифференциацию Т-лимфоцитов, являются пищевые и бактериальные антигены, находящиеся в просвете кишечника.

У новорожденных детей преобладает Th2 иммунный ответ, однако если после рождения происходит дисбаланс микробиоты и иммунная система подвергается длительному воздействию аллергенов, поддерживается данный вид ответа. В результате колонизации кишечника и сохранения микробного баланса тип иммунного ответа сдвигается в сторону Th1, что способствует адекватному ответу организма на аллерген и, как следствие, снижается риск развития аллергических реакций [58, 77, 99, 122].

В-лимфоциты осуществляют роль распознавания антигенов и продукцию антител, ведущую роль в данном процессе отводят IgA, основная функция которого заключается в защите слизистой оболочки кишечника от патогенных микроорганизмов [107, 207].

У детей выявлена высокая продукция гистамина еще до появления клинических признаков атопического дерматита, что может быть связано с нарушением эубиоза кишечника. Однако, желудочно-кишечный тракт является главным депо гистамина в организме и влияние нарушения микробиоты кишечника на уровень гистамина и его высвобождение не изучалось [112].

Лизоцим – фермент, один из важных факторов неспецифической защиты организма, участвующий в регуляторных механизмах местного иммунного

ответа. Лизоцим продуцируется клетками эпителия и макрофагами слизистых оболочек, в первую очередь желудочно-кишечного тракта. В большом количестве лизоцим содержится в биологических жидкостях организма: слюне, слизи носоглотки, слезной жидкости, грудном молоке и др. Лизоцим способен разрушать пептидогликановый слой клеточных стенок бактерий, контактируя с комплементом, способствует лизису устойчивых бактерий, стимулирует фагоцитоз и нейтрализует некоторые бактериальные токсины [54, 57, 114].

В желудочно-кишечном тракте лизоцим присутствует постоянно, оказывая антибактериальную активность, которая усиливается при взаимодействии с другими факторами неспецифической защиты (иммуноглобулинами, пищеварительными ферментами и др.) Доказано, что при снижении уровня лизоцима в пищеварительном тракте создаются условия для активации условно-патогенных микроорганизмов и нарушение процессов пищеварения [77, 134].

Учитывая ведущую роль лизоцима в системе неспецифического иммунитета, а также подверженность воздействию факторов внешней и внутренней среды, определение содержания лизоцима при различных патологических состояниях крайне необходимо. Определение уровня лизоцима в биологических жидкостях позволяет оценить активность воспалительного процесса и состояние иммунобиологической реактивности организма [57, 77].

Микробиом желудочно-кишечного тракта человека является динамичным и определяется множеством факторов, включая процессы роста, изменения параметров внешней среды и особенностей питания. Формирование микробиома кишечника человека начинается еще внутриутробно, активно заселяется сразу после рождения и продолжается в течение длительного времени [62, 110, 136].

У новорожденных в первые дни жизни микробиом кишечника представлен микрококками, стафилококками, энтерококками и клостридиями. Немного позже появляются энтеробактерии (в первую очередь кишечные палочки), бифидобактерии и лактобациллы. В течение первых недель жизни микробиом кишечника меняется, увеличивается количество бифидобактерий и лактобацилл,

что связано с биологическими и иммунологическими свойствами женского молока, которое обуславливает становление в кишечнике благоприятного для ребенка физиологического микробиома [104, 197].

Большое влияние на становление микробиоты кишечника оказывает вид вскармливания. Более разнообразный микробиом отмечен у детей, находящихся на искусственном вскармливании, и содержит в одинаковом количестве бактериоды и бифидобактерии [52, 77]. Уровень лактобактерий у таких детей несколько выше, чем на грудном вскармливании, и составляет 10^8 КОЕ/г и 10^6 – 10^7 КОЕ/г соответственно [62, 176]. Кишечная микробиота новорожденного достаточно разнообразна, помимо бифидобактерий довольно часто (60–70 % случаев) встречаются стафилококки, *Candida* (40–45 %), энтеробактерии, эшерихии, энтерококки, протеи и другие. Нормальное количество бифидобактерий у детей – 10^{10} – 10^{11} КОЕ/г, несколько выше, чем у взрослых – 10^9 – 10^{10} КОЕ/г.

По мере взросления ребенка претерпевает изменения кишечная микробиота; к 2 годам состав микробиома желудочно-кишечного тракта сопоставим со взрослым. Отдельные виды биотопов претерпевают серьезные изменения. Микробиота кишечника взрослого человека представлена анаэробами и состоит из бактериодов, бифидобактерий, эубактерий, клостридий, стрептококков, кишечной палочки и лактобацилл. Одним из ведущих патогенетических факторов в развитии аллергодерматозов является состояние желудочно-кишечного тракта, играющего ведущую роль в обеспечении гомеостаза организма [36, 76, 134].

В научной литературе имеется значительное количество исследований о влиянии состояния желудочно-кишечного тракта и микробиома кишечника на формирование и течение различных аллергических заболеваний [15, 36, 52, 97, 134, 168]. При изучении микробиоты кишечника у детей, имеющих атопические заболевания, выявлено, что преобладающими микроорганизмами являются клостридии, а количество бифидо- и лактобактерий значительно меньше, чем у детей, не страдающих атопическими заболеваниями. Качественные нарушения микробиоты кишечника и уменьшение видового разнообразия у детей с первых

дней жизни повышают риск развития атопии, поскольку воздействия на неё в критические периоды онтогенеза создают предпосылки нарушения созревания иммунной системы кишечника. Эти исследования свидетельствуют о том, что имеется тесная связь между составом кишечной микробиоты и зрелостью иммунного ответа у детей [172, 186]. Микробный состав кишечника у детей с АтД характеризуется существенным уменьшением разнообразия симбионтных микроорганизмов и замещением нормальной микробиоты, условно-патогенными и патогенными микроорганизмами [58, 77, 153, 172]. Наличие патогенных микроорганизмов вызывает аутоенсибилизацию с развитием аллергических реакций. В результате дисбаланса микробиоты кишечника, особенно уменьшения количества бифидобактерий, создаются условия для реализации пищевой сенсибилизации за счет нарушения процессов пищеварения и всасывания, происходит повышенное проникновение макромолекул пищи через клетки эпителиального барьера кишечника [45, 172]. Развитию и тяжелому течению АтД способствуют липополисахариды грамотрицательных микроорганизмов кишечника и штаммы *S. aureus*, вырабатывающие токсины, которые усиливают сенсибилизацию [76, 160].

Данные факторы способствуют дисбалансу Th2 и Th1 лимфоцитов с преобладанием Th2-клеточного ответа, гиперпродукции специфических IgE-антител и последующему выбросу гистамина из тучных клеток. Торможение колонизации кишечного тракта способствует развитию аллергодерматозов и поддерживает торпидное состояние кожного процесса в результате измененного ответа Т-хелперов [72, 79, 143, 205]. Дефицит лактобактерий в кишечнике приводит к повышенной обсемененности и колонизации кожных покровов *S. epidermidis* и *S. aureus*, которые являются одними из главных факторов в поддержании хронического воспаления на коже [8, 24, 38, 142, 162].

Атопический дерматит и экзема признаны мультифакторными заболеваниями, в которых ведущую роль отводят генетическому наследованию, нарушению эпидермального барьера и нейровегетативной дисфункции [13, 60, 159, 200]. Генетическая предрасположенность (дефекты кожного барьера, а также

нарушение врожденного и приобретенного иммунитета), дисфункции желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы и триггерные факторы играют важную роль как при возникновении аллергодерматозов, так и при их обострениях. В последние годы особое внимание в изучении развития аллергодерматозов уделялось мутациям с потерей функции филаггрина [67, 88, 200]. Филаггрин является структурным белком в дифференцированных кератиноцитах. Мутации при потере функции в филаггрине приводят к дефектам кожного барьера, снижению бактериальной защиты и повышению pH кожи. Дефекты этих белков способствуют проникновению аллергенов и микроорганизмов в кожу. Мутации филаггринов связаны с повышенным риском развития АтД [67]. Около 25 % пациентов с АтД имеют такие мутации. Тем не менее, значительное количество пациентов с АтД не имеют мутаций филаггринов. Описана и обратная ситуация, при которой приблизительно у 40 % людей с мутациями не развивается АтД [60, 200]. Хотя патофизиология АтД и экземы до конца не изучена, многочисленные исследования показали, что дисфункция кожного барьера и нарушение регуляции иммунитета способствуют развитию и поддержанию хронического воспаления на коже. Эпидермис играет ключевую роль в качестве физического и функционального барьера, а дефекты кожного барьера являются наиболее значимыми патологическими признаками кожи при аллергодерматозах [2, 24, 107, 211]. В последнее время новое понимание патофизиологии развития АтД было сфокусировано на важной роли аномалий в слоях эпидермиса, а также нейроиммунных взаимодействий и микробного дисбиоза [5, 115, 166, 201].

Основным источником первичной колонизации кожи новорожденных являются родовые пути матери. Формирование нормальной микробиоты организма новорожденного начинается после рождения и формируется в течение первого года жизни. В первые сутки жизни с кожи новорожденного чаще выделяются *S. epidermidis*, *St. hominis*, *St. haemolyticusa*, также *S. aureus*. Другие микроорганизмы (коринебактерии, кишечная палочка, энтерококки, лактобактерии) на коже появляются позже в незначительных количествах [75,

177]. Выявление у новорожденных *C. albicans* на коже означает наличие патологического процесса. Видовой состав аэробных микроорганизмов кожи наиболее вариабелен у новорожденных [41, 78, 195]. Состояние аутомикробиома кожи новорожденных отличается более высокой степенью колонизации и высоким удельным весом условно-патогенных микроорганизмов, что связано с низкой резистентностью организма и физиологически обусловлено. На количественные показатели микробиоценоза кожи новорожденных существенно влияют патологические отклонения у матери во время беременности и родов. Однако способ родоразрешения играет незначительную роль в колонизации кожи и не влияет на риск развития аллергодерматозов в будущем [127, 195]. Формирование микробиома слизистых оболочек верхних дыхательных путей оценивается степенью колонизации слизистой носа стафилококками. Частота носительства стафилококков на слизистой оболочке носа у новорожденных колеблется в пределах 7–15 %, из них у 3 % обнаруживается золотистый стафилококк. Колонизация золотистого стафилококка на коже происходит раньше, чем на слизистой оболочке носа [41, 75, 210].

В возрасте 3–12 лет увеличивается носительство на коже дифтероидов, однако коагулазоотрицательные стафилококки преобладают в микробиоме кожи этого возраста. В незначительных количествах на коже могут выявляться золотистый стафилококк, альфа-гемолитические стрептококки, спорообразующие бактерии, микрококки [8, 105, 142]. Также нередко выделяются кишечные бактерии в небольшом количестве: кишечная палочка и протей. Аэробы и пропионбактерии выявляются на коже детей в возрасте до 5 лет в больших количествах, чем в возрасте 5–10 лет [75, 191]. Вследствие высокой концентрации на коже у детей жирных кислот стрептококки выживают в течение более длительного времени, чем у взрослых. Носительство золотистого стафилококка и пневмококков на слизистой оболочке носа у детей развивается чаще, чем у взрослых [22, 132].

До 15 лет сохраняется тенденция количественного увеличения анаэробных и аэробных микроорганизмов. В то же время, видовой состав становится более

бедным, выделяются коагулазоотрицательные стафилококки и коринебактерии. Факторы, действующие на коже и формирующие микробиом до ее нормального состава у взрослых, не активизируются до окончания пубертатного периода. Сальный секрет с его высоким содержанием жирных кислот является одним из основных факторов, оказывающих стабилизирующее действие на состав нормального микробиома [75, 166]. Как по количественным, так и по качественным показателям состояние микробиоты кожи у взрослых и пожилых лиц более стабильно и в основном представлено кокками и коринебактериями. Носительство *S. aureus* на слизистой оболочке носа у взрослых отмечается реже, чем у детей, при этом носительство может наблюдаться в подмышечных впадинах и на коже промежности [75, 127, 147]. У взрослых лиц в возрасте старше 65 лет встречаемость стрептококков возрастает вместе с кокками и коринебактериями и составляет основные компоненты микробиома [75, 172]. Наиболее информативными критериями нормального микробиоценоза кожи являются удельный вес гемолитических колоний на коже, отсутствие золотистого стафилококка и грамотрицательных бактерий (энтеробактерии, синегнойная палочка) [4, 30, 37, 148, 169].

В недавних исследованиях было установлено, что специфические штаммы *S. aureus* или *S. epidermidis* могут отличаться по экспрессии вирулентных или защитных факторов (например, протеаз или антимикробных пептидов), которые могут играть важную роль в патогенезе аллергодерматозов [64, 78, 135, 168, 207].

Кожа пациентов с аллергодерматозами страдает снижением бактериального разнообразия, связанного с увеличением количества стафилококков, коринебактерий и уменьшением количества *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium* во время обострений [202]. Больше бактериальное разнообразие с увеличением численности видов *Staphylococcus epidermidis* и *Streptococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium* наблюдается после лечения аллергодерматозов [27, 39, 107, 210]. Исследование микробиоты кожи при аллергодерматозах на уровне видов показало более высокую распространенность *S. aureus* у пациентов с тяжелым течением

заболевания и обилием *S. epidermidis* с гемолитической активностью, нежели у пациентов с легким течением заболевания [63, 71, 98, 116, 207].

В результате иммунологической дисфункции в клетках кожи происходит активная выработка медиаторов воспаления гистамина и других не гистаминовых медиаторов: протеаз, цитокинов, факторов роста, хемокинов, белков, вырабатываемых эозинофилами и других. Также активный выход медиаторов воспаления, в частности гистамина, провоцируют токсины грамотрицательных микроорганизмов [39, 54, 108, 147]. В свою очередь активное высвобождение этих биологически активных веществ способствует поддержанию хронического воспаления на коже и формирует яркую клиническую симптоматику [23, 148, 177, 202]. Доказано, что у детей с АД в период обострения кожного процесса нарушаются процессы противомикробной резистентности, играющие основную роль в становлении неспецифического иммунитета [114, 154, 169].

В настоящее время зарубежные и отечественные исследователи полагают, что незаслуженно мало уделялось внимания микробиоте кожных покровов, слизистых оболочек и кишечника в патогенезе развития аллергодерматозов.

1.3 Значение бактерионосительства в семье на течение аллергодерматозов у детей

Стафилококки являются ведущим этиологическим фактором различных заболеваний. Крайне актуальным вопросом в современной медицине является проблема стафилококковых инфекций, которые обусловлены *S. aureus* [15, 58, 132]. А также влияние *S. aureus* на развитие и течение кожных заболеваний, в том числе аллергодерматозов [7, 8, 74, 187].

Основными источниками стафилококковой инфекции являются больные, а также бессимптомные бактерионосители. Ведущим фактором в развитии бессимптомного бактерионосительства стафилококков является изменение количественного и качественного состава нормального микробиома слизистых оболочек верхних дыхательных путей [27, 64, 80]. В свою очередь, увеличение

количества золотистого стафилококка приводит к уменьшению видового разнообразия, приводя к увеличению длительности бактерионосительства. Выделено несколько типов бактерионосительства: транзитное – при однократном выявлении *S. aureus* и резидентное – при многократном выделении золотистых стафилококков от обследуемого. Важным фактором для формирования резидентного носительства является устойчивость микроорганизмов к санационным факторам организма [98, 132]. В результате бессимптомного бактерионосительства происходит нарушение механизмов защиты организма, создаются условия для резидентного персистирования микроорганизма. При длительном резидентном носительстве повышается антилизоцимная активность патогенов [34, 119].

Основное клиническое значение бактерионосительства обусловлено возможностью персистенции стафилококков во внутреннюю среду организма с кожи и слизистых оболочек [105, 140]. В настоящее время доказана взаимосвязь между воспалительными процессами верхних дыхательных путей и длительным бактерионосительством патогенных стафилококков [64]. Постоянная бактериальная обсемененность носоглотки стафилококком способствует сенсibilизации, которая утяжеляет течение аллергического заболевания, снижает эффективность гипосенсibilизирующей терапии. Доказана роль бактерионосительства *S. aureus* в возникновении раневых инфекций у больных, которая реализуется через аутоинфицирование. Помимо передних отделов носа колонизации могут подвергаться и другие локализации: зев, область промежности и подмышек [14, 38, 80, 107].

Наиболее восприимчивы к активной колонизации *S. aureus* дети до 2 лет, лица с иммунодефицитными состояниями, пожилые лица, пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, метаболическими и эндокринными нарушениями [9, 41, 127].

Одним из ведущих триггерных факторов, выявляемых у пациентов с аллергодерматозами, является *S. aureus*, который активно колонизирует очаги при

АтД и экземе, продуцирует внеклеточные протеазы, которые вызывают разрушение кожного барьера и, таким образом, способствуют быстрой абсорбции аллергенов и приводит к специфической сенсибилизации [92, 115]. Наиболее значима контаминация кожных покровов *S. aureus*, даже при отсутствии клинических проявлений. Доказано, что степень стафилококковой колонизации в период обострений выше и коррелирует с тяжестью течения процесса [105, 107, 193]. В патологических очагах степень колонизации *S. aureus* гораздо выше, чем на видимо здоровой коже. *S. aureus* активирует провоспалительные цитокины и стимулирует дегрануляцию тучных клеток, что приводит к воспалению кожи [129, 171]. Стафилококковый альфа-токсин – цитолитический секретируемый фактор – вызывает гибель клеток в кератиноцитах, которая дополнительно усиливается в присутствии цитокинов Th2. Помимо выработки токсинов, *S. aureus* секретирует большое количество протеаз, которые являются важными факторами вирулентности. Таким образом, протеазы ухудшают барьерную функцию кожи, увеличивая потерю воды и увеличивая воздействие внешних антигенов [71, 92].

Наряду с возрастанием значимости грамположительных микроорганизмов в структуре инфекционных заболеваний за последние два десятилетия, лечение стафилококковых инфекций представляет серьезную проблему, что связано с формированием и распространением в популяции стафилококков явления антибиотикорезистентности [27, 132]. Большое значение имеет генетическая предрасположенность и семейный анамнез, который нередко не учитывается при профилактике аллергических заболеваний кожи. Крайне важно учитывать образ жизни родителей, здоровье матери во время беременности, течение беременности, метод родоразрешения, нарушение диеты матерью при грудном вскармливании ребенка, вскармливание ребенка, неправильное питание в периоде роста ребенка, состояние его здоровья, частоту заболеваемости респираторными инфекциями, наличие очагов хронической инфекции и хронических заболеваний органов и систем. Предупреждение аллергических заболеваний должно начинаться до рождения ребенка с профилактики болезней у беременной женщины [37, 70, 189,

201]. В литературе описано множество факторов риска в развитии аллергодерматозов, помимо отягощенного аллергоанамнеза, которые могут вызвать нарушения формирования нормального микробиома организма. К ним относят рождение ребенка путем кесарева сечения, недоношенность, отказ от естественного вскармливания, длительное пребывание в родильном доме [9, 199].

Нередко при аллергодерматозах отмечается присоединение вторичной инфекции, по-видимому, за счет большой обсемененности в коллективах и семьях. Однако в современной литературе не описано влияние микроорганизмов окружающей среды на течение аллергодерматозов.

1.4 Современные аспекты лечения и применения пробиотиков в комплексной терапии аллергодерматозов

В настоящее время не разработаны методы лечения, которые позволят полностью излечить пациентов от аллергических кожных заболеваний. Предлагаемые методы и схемы лечения позволяют удлинить периоды ремиссии и смягчить течение заболевания. Для пациентов с аллергодерматозами лечение должно быть комплексным, с учетом возможного воздействия на этиологические и патогенетические факторы, проводиться с учетом формы и тяжести течения процесса. Комплексные мероприятия включают в себя предупреждение и исключение возможных триггерных факторов, применение топической терапии, системные препараты, физиотерапевтические методы и санаторно-курортное лечение [19, 27, 53, 102, 149].

В первую очередь необходимо исключить провоцирующие неспецифические факторы. Рекомендовано соблюдение пациентом гипоаллергенного быта. В Европейских рекомендациях 2018 года представлены результаты исследования, в которых доказано влияние табачного дыма и выхлопных газов на тяжесть течения аллергодерматозов [214]. Рекомендовано исключение возможных специфических аллергенов: клещей домашней пыли, пыльцы растений, эпителия животных [32, 61, 121, 165]. Крайне важно уделять

внимание одежде, которую носит пациент: вещи должны быть мягкими и гладкими, одежда не должна быть слишком тесной, облегающей. Необходимо исключение контакта с химическими веществами: моющие средства, стиральные порошки, парфюмерия, декоративная косметика [121, 137, 146, 213].

Алиментарный фактор, особенно у детей младшего возраста, является пусковым в развитии аллергодерматозов. При наличии аллергических реакций на пищевые продукты необходимо соблюдение гипоаллергенной диеты. Следует провести аллергологическое обследование, поскольку спектр аллергенных продуктов у каждого пациента индивидуален, возможны также перекрестные реакции [167, 181, 198, 209].

В настоящее время остается дискуссионным вопрос о введении «окна возможностей» в педиатрическую практику. Метод основан на кормлении ребенка разнообразной пищей в период от 4 до 6 месяцев. Выявлена зависимость между ранним введением в прикорм разнообразных продуктов в первый год жизни и снижением риска развития в последующем аллергических заболеваний кожи [145, 150].

Необходимо также учитывать коморбидность у пациентов с аллергодерматозами, нередко при обострении хронических заболеваний происходит обострение кожного процесса [18, 96, 194]. Выявлена прямая взаимосвязь заболеваний гепатобилиарной системы и тяжестью течения аллергодерматозов [26, 128].

Поддержание барьерной функции кожи является важной терапевтической целью и приоритетом алгоритмов лечения наиболее известных научных обществ во всем мире. При любых формах АТД и экземы, вне зависимости от тяжести течения, базисной терапией являются увлажняющие и смягчающие средства для наружного применения [40, 131, 123, 151]. Эмоленты подбираются индивидуально, учитывая предпочтения пациента, особенности кожи и окружающей среды, течения кожного процесса [93, 203]. Применение увлажнителей должно быть постоянным и достаточным для достижения необходимого эффекта [81, 120].

В настоящее время принят ступенчатый подход к терапии АтД (Рисунок 1) с учетом тяжести течения кожного процесса. Каждая последующая ступень не является самостоятельной, а используется как дополнение к предыдущей ступени [43, 120, 121].

Тяжелая степень: SCORAD > 40 / упорное течение АтД (непрерывное обострение)	Системная иммуносупрессивная терапия: системные ГКС (коротким циклом), циклоспорин
Среднетяжелая степень: SCORAD 15-40 /рецидивирующий АтД	Седативные антигистаминные препараты, УФ терапия (УФВ, УФА1), коррекция психосоматического состояния, климатотерапия
Легкая степень: SCORAD < 15 / транзиторный АтД	тГКС или топические блокаторы кальциневрина
Базисная терапия	Обучающие программы, эмоленты, масла для ванн, элиминационная диета у пациентов, склонных к пищевой аллергии, устранение аллергенов (в случае их выявления при аллергологическом исследовании)

Рисунок 1 – Ступенчатый подход к лечению АтД [119]

В комплексном лечении аллергодерматозов ведущую роль играет топическая терапия. Выбор лекарственной формы обусловлен степенью, стадией и выраженностью, а также распространенностью патологического кожного процесса [19, 95, 121, 126]. Основной группой препаратов для местного применения при лечении АтД и экземы являются топические кортикостероиды [124, 130, 158]. При присоединении вторичного инфицирования целесообразно назначение топических комбинированных препаратов, содержащих ГКС и антибактериальное средство [82, 113, 121]. В настоящее время для лечения АтД и экземы активно применяются топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), они являются альтернативой тГКС, особенно для детей раннего возраста, при

неэффективности применения тГКС и отсутствии вторичного инфицирования [90, 121].

Пероральные антигистаминные препараты блокируют эффекты стимуляции H₁-рецепторов (вазодилатация, эритема, отек). Тем не менее, необходимость назначения антигистаминных препаратов каждому пациенту находится в процессе обсуждения экспертным сообществом. Патогенез зуда очень сложен и связан не только с выделением гистамина, но и с выработкой других медиаторов, поэтому нередко антигистаминные препараты второго поколения недостаточно эффективно уменьшают зуд [102, 141, 161].

Системные иммунодепрессанты – приемлемый вариант для тяжелых, распространенных и рефрактерных форм аллергодерматозов. В зарубежной и отечественной литературе рекомендовано назначение циклоспорина, а также азатиоприна и метотрексата. Тем не менее, в клинических исследованиях был обнаружен быстрый рецидив заболевания в течение 8 недель после прекращения лечения перечисленными препаратами, при этом клинические показатели вернулись к уровням до лечения [1, 121, 182].

Фототерапия у пациентов с АтД может рассматриваться в качестве второй линии лечения в случае недостаточного эффекта от базового ухода и препаратов первой линии (тГКС и ТИК) [120]. Однако у детей методы фототерапии могут использоваться ограниченно, узкополосная фототерапия назначается детям старше 7 лет. У взрослых необходимо учитывать сопутствующие заболевания и противопоказания для фототерапии.

Одним из актуальных направлений настоящего времени является профилактика развития аллергических заболеваний. Исследования направлены на предупреждения развития атопических заболеваний у детей при отягощенном аллергоанамнезе у родителей, а также на снижение тяжести клинических проявлений уже имеющегося заболевания. Отдельное направление исследований сфокусировано на изучении влияния пробиотиков на организм человека, в частности, на течение аллергических заболеваний.

Пробиотики – это живые микроорганизмы, приносящие пользу здоровью

хозяина при введении в адекватных количествах [59, 68, 110, 144]. Наиболее известными микроорганизмами, используемыми в качестве пробиотиков, являются бактерии семейства *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Streptococcus*. Могут использоваться также не бактериальные микроорганизмы, например, дрожжи *Saccharomyces boulardii*. Бактерии *Lactobacillus* и *Bifidobacteria* относятся к нормальной кишечной микробиоте человека [31, 65, 86, 125].

Неблагоприятные условия, воздействующие на детский организм на этапе формирования колонизации комменсальными микроорганизмами, впоследствии обуславливают нарушение эубиоза кишечника. Наличие патогенных микроорганизмов вызывает аутоенсибилизацию с развитием аллергических реакций, которая реализуется за счет проникновения макромолекул пищи через клетки эпителиального барьера кишечника в результате уменьшения числа бифидобактерий [62, 104, 178]. Помимо этого, определенные штаммы *S. aureus* способны вырабатывать токсины, которые усиливают сенсибилизацию организма [45, 177]. Механизмы действия пробиотиков на организм весьма разнообразны, включают в себя иммунологические и не иммунологические варианты.

Иммунные механизмы связаны с активацией макрофагов для последующей презентации В-лимфоцитам, модулируют содержание цитокинов и способствуют уменьшению восприимчивости к пищевым аллергенам, обусловленным секреторными IgA за счет нормализации микробиоты, и регуляторными Т-клетками кишечника. В недавних исследованиях выявлен данный механизм иммунного ответа IgA на микробиом кишечника младенцев, предшествующий развитию аллергии у детей в возрасте до 7 лет [110, 158, 188].

Пробиотики способствуют подавлению опосредованного Т-хелперного ответа и нормализации соотношения Т-хелперов, ингибируя цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-13) и стимулируют фагоцитоз. Пробиотики способствуют секреции ИЛ-10, уменьшают выработку провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли- α . Новый механизм, предложенный для подтверждения эффективности пробиотиков, заключается в ингибировании дифференцировки зрелых дендритных клеток и превращения Т-клеток в Th2 и уменьшением числа

T-хелперов 1 типа (Th1) и соотношения Th1/Th2 [55, 125, 138, 185, 187]. Кроме этого, было отмечено значительное снижение количества стафилококков в кишечнике при применении пробиотиков [31, 44, 174, 168]. Бактерии рода *Lactobacillus* обладают способностью к продукции лизоцима, который, в свою очередь, способен стимулировать фагоцитоз, нейтрализовать некоторые токсины и, как следствие, оказывать бактерицидный и противовоспалительный эффект [75, 91, 178, 208]. К не иммунным эффектам пробиотиков относят нормализацию рН, тем самым оказывают неблагоприятные условия для развития патогенных бактерий, тормозят рост патогенной микробиоты за счет продукции бактериоцинов и способствуют продукции муцина [40, 54, 173, 168].

В зарубежной литературе широко описаны исследования пробиотических препаратов, проведенные в целях профилактики развития АТД и экземы. В мета-анализе Relucchi et al., продемонстрирована положительная роль введения пробиотиков в диету матери во время беременности для профилактики развития АТД у детей (1 619 пациентов получавших пробиотики и 1 475 плацебо) [160, 185].

В другом мета-анализе, проведенном Doege et al. и включавшем семь рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, показано, что добавление лактобацилл во время беременности предупреждало развитие АТД у детей в возрасте от 2 до 7 лет, тогда как другие виды пробиотических бактерий не показали положительного эффекта [168, 188]. В исследовании, проведенном в 2018 году с участием 4 076 человек, получавших пробиотики, и 3 700 человек в контрольной группе, подтверждено снижение частоты развития АТД у детей до 5 лет при введении пробиотиков в диету матери на последнем триместре беременности и в период лактации [189]. По данным нескольких исследований, введение пробиотиков в питание матери во время беременности снижает риск развития АТД на 19–21 % [118, 155, 160]. В настоящее время рекомендовано назначение пробиотиков в последние недели беременности женщинам с отягощенным аллергоanamнезом и новорожденным детям в течение первых месяцев жизни, у которых имеется предрасположенность

к развитию атопии [49, 120, 121].

Клиническими исследованиями как отечественных, так и зарубежных ученых доказано, что пробиотики оказывают выраженную антагонистическую активность в отношении патогенных микроорганизмов и, как следствие, играют весомую роль в поддержании колонизационного гомеостаза кишечника [44, 54, 110, 158, 160].

Изучается влияние пробиотиков на течение АтД и экземы. В ряде исследований было отмечено улучшение показателей SCORAD у детей с АтД в возрасте от 1 до 18 лет, получавших пробиотики с использованием только бактерий *Lactobacillus* [160, 185]. Отмечено значительное улучшение показателей SCORAD при использовании пробиотиков с различными штаммами (*Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* и *Lactobacillus salivarius*) [86, 173, 185]. Эти данные подтверждают результаты ранее опубликованных исследований [44, 138, 161, 193]. Кроме того, зарубежные исследования показали, что пробиотические препараты способны влиять на состав кишечной микробиоты и могут оказывать иммуномодулирующее действие. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном перекрестном исследовании Roessler et al. продемонстрировали, что при использовании комбинированных пробиотиков *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* в течение 8 недель, показатели индекса SCORAD имели тенденцию к снижению [138, 193]. Отмечено, что после приема пробиотиков у пациентов с АтД увеличивалось количество *L. Paracasei* и *B. Lactis* в кишечнике [125, 160, 174]. В другом исследовании прием пробиотиков с использованием штамма *L. Salivarius* в течение 16 недель 36 пациентами со средней и тяжелой формами АтД был ассоциирован со значительным снижением индекса SCORAD и уменьшением числа Т-хелперов 1 типа (Th1) и соотношения Th1/Th2. Кроме этого, было отмечено значительное снижение количества стафилококков в кишечнике [160, 185].

Кокрейновский обзор по эффективности применения пробиотиков в лечении экземы не однозначен. Проанализировано 39 рандомизированных

контролируемых испытаний с участием 2 599 пациентов. Исследования проведены в разных странах в Европе, Азии, Австралии и Новой Зеландии в условиях медицинских учреждений. В данные исследования были включены пациенты различного возраста, преимущественно дети, любого пола, степень тяжести течения экземы варьировала от легкой до тяжелой. Пероральный прием пробиотиков в различных концентрациях и дозах сравнивали с плацебо или другими видами стандартного лечения без пробиотиков, длительность приема составляла от 4 недель до 6 месяцев и не включала в себя профилактический прием пробиотиков. В исследованиях применялись пробиотики видов *Lactobacillus* и *Bifidobacteria*. Отмечено, что лечение пробиотиками характеризуется низкими рисками развития побочных эффектов, которые могут включать в себя расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, которые являются минимальными [65, 86, 144, 160, 173].

В результате проведенных исследований выявлено, что пробиотики незначительно уменьшают симптомы экземы, такие как зуд и нарушение сна. Отмечено, что пробиотики снижают тяжесть течения экземы, однако в данных исследованиях не было проведено оценки качества жизни. Также неоднородность исследований связана с тем, что дозы пробиотиков не стандартизированы и длительность применения различна [35, 68, 91, 168].

При анализе 17 крупных исследований профилактического приема пробиотиков при IgE зависимой экземе, содержащих одиночные штаммы лактобацилл и бифидобактерий, а также их комбинации с участием 4 755 детей, показали снижение риска развития экземы по сравнению с плацебо. При этом отмечена большая эффективность при использовании комбинации пробиотиков [144, 160, 168].

Возможность применения пробиотиков для профилактики и в комплексном лечении АД и экземы представляет собой обширную область для исследований. Несомненно, пробиотики оказывают благотворное влияние на желудочно-кишечный тракт, способствуют усвоению питательных веществ и нормализации специфического и неспецифического иммунного ответа. Однако в

научной литературе недостаточно данных о конкретных штаммах, необходимой дозировке, оптимальном времени для начала лечения и продолжительности приема, необходимой для достижения положительного эффекта. Целый ряд контролируемых клинических исследований и мета-анализов демонстрирует пользу назначения пробиотиков не менее 8 недель в лечении аллергодерматозов [158, 168]. Но до сих пор не разработаны рекомендации по применению пробиотиков в лечении аллергодерматозов.

1.5 Резюме

На основании анализа современной литературы как отечественной, так и зарубежной, можно сделать вывод о том, что заболеваемость и распространенность атопическим дерматитом и экземой сохраняется на высоком уровне, особенно в регионах с неблагоприятными климатическими условиями.

В результате иммунологической дисфункции в клетках кожи при аллергодерматозах происходит активная выработка медиаторов воспаления гистамина и других не гистаминовых медиаторов. Гистамин, по данным экспериментальных и клинических исследований, является одним из наиболее мощных пруритогенов, который способствует развитию «порочного круга» при аллергодерматозах. Однако в литературе мало освещен вопрос об уровне гистамина у пациентов с аллергодерматозами.

В научной литературе представлено значительное количество исследований о влиянии состояния желудочно-кишечного тракта и микробиома кишечника на формирование и течение различных аллергических заболеваний. Повышенной колонизации кожных покровов *S. epidermidis* и *S. aureus*, которые являются одними из главных факторов в поддержании хронического воспаления на коже, чему способствует уменьшение количества лактобацилл в кишечнике. Данные исследования могут являться обоснованием для назначения пробиотиков в комплексном лечении аллергодерматозов.

Одним из ведущих триггерных факторов, выявляемых у пациентов с

аллергодерматозами, является *S. aureus*, который активно колонизирует очаги при atopическом дерматите и экземе, продуцирует внеклеточные протеазы, которые вызывают разрушение кожного барьера и, таким образом, способствуют быстрой абсорбции аллергенов и приводят к специфической сенсибилизации. Наиболее значима контаминация кожных покровов *S. aureus* даже при отсутствии клинических проявлений. Доказано, что степень стафилококковой колонизации в период обострений выше и коррелирует с тяжестью течения процесса. Нередко при аллергодерматозах отмечается присоединение вторичной инфекции, по-видимому, за счет большой обсемененности в коллективах и семьях. Однако в современной литературе не описано влияние микроорганизмов окружающей среды на течение аллергодерматозов.

Во всем мире проводятся исследования об эффективности применения пробиотиков в комплексном лечении аллергодерматозов и профилактике их развития, однако единых рекомендаций в настоящее время не разработано. Недостаточно данных о конкретных штаммах, необходимой дозировке, оптимальном времени для начала лечения и продолжительности необходимой для достижения положительного эффекта.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на базе БУ ВО «Сургутский государственный университет» в научной лаборатории «Фундаментальные проблемы здоровьесбережения коренных народов и пришлого населения Севера» (заведующий лабораторией д-р мед. наук, профессор А. В. Куяров) и на клинической базе БУ ВО «Сургутский государственный университет» в Обществе с ограниченной ответственностью учреждении здравоохранения лечебно-диагностический центр «Наджа-Мед» (ООО УЗ ЛДЦ «Наджа-Мед»).

Исследования проводились в соответствии с этическими биомедицинскими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации и директивах Европейского Сообщества. Все испытуемые были предварительно проинформированы о целях, задачах, методах исследования, о существующей возможности отказаться от дальнейшего участия на любом этапе работы. Их добровольное согласие на участие в исследовании было подтверждено письменно. Исследование было одобрено местным комитетом по этике при высшем учебном заведении Ханты-Мансийского автономного округа – Югры БУ ВО «Сургутский государственный университет» (протокол № 15, от 15.05.2019).

2.1 Общая характеристика пациентов

Под наблюдением находились 99 пациентов и 34 семьи, в которых один из членов семьи страдает АтД. Пациенты были разделены на 3 основные группы. В первую группу (АДД) вошли дети с АтД от 3 до 17 лет ($n = 34$). Отдельно проведены исследования у членов их семей ($n = 74$). Во вторую группу (АДВ) вошли пациенты с АтД в возрасте от 18 лет и старше ($n = 33$). В третью группу (ЭВ) вошли пациенты от 18 лет и старше с экземой ($n = 32$). В группу сравнения (ГС) вошли лица, сопоставимые по возрасту и полу, не имеющие отягощенного аллергоанамнеза и кожных заболеваний ($n = 32$).

Критерии включения:

- 1) пациенты с истинной экземой и АтД в стадии обострения, в возрасте от 3 до 59 лет мужского и женского пола;
- 2) семья, в которой один из членов страдает АтД;
- 3) наличие подписанного информированного согласия пациентов и/или члена семьи на участие в данном исследовании.

Критерии исключения:

- 1) пациенты, не соответствующие критериям включения;
- 2) беременность и кормление грудью;
- 3) пациенты с наличием вторичного инфицирования кожного процесса;
- 4) пациенты с сочетанной кожной патологией;
- 5) топическая противовоспалительная терапия в течение предшествующих 7 дней;
- 6) наличие у пациента сопутствующей патологии в стадии обострения и декомпенсации, онкологических заболеваний;
- 7) наличие гиперчувствительности к любым компонентам препаратов, назначение которых предполагается в исследовании;
- 8) пациенты, получавшие системную иммуносупрессивную терапию или аллерген-специфическую иммунотерапию в предшествующий год;
- 9) пациенты, получавшие системную или топическую терапию антибактериальными препаратами менее 1 месяца, до включения в исследование;
- 10) пациенты, у которых выявлены сопутствующие патологии в острой стадии в ходе исследования;
- 11) индивидуальная непереносимость назначаемых препаратов;
- 12) отказ пациента продолжать участвовать в исследовании.

2.2 Дизайн исследования

Этап 1

Формирование групписследования (n = 205):

- Атопический дерматит (дети, АДД, n = 34)
- Члены семей детей с атопическим дерматитом (n = 74)
 - Атопический дерматит (взрослые, АДВ, n = 33)
 - Экзема (взрослые, ЭВ, n = 32)
 - Группа сравнения (ГС, n = 32)

Этап 2

Анализ микробиоты кишечника, кожных покровов и слизистых оболочек носа и зева (n = 99).

- АДД, n = 34
- АДВ, n = 33
- ЭВ, n = 32

Анализ микробиоты слизистых оболочек носа и зева (n = 106)

- Члены семей детей с атопическим дерматитом (n = 74)
 - Группа сравнения (ГС, n = 32)

Этап 3

Определение лизоцима и гистамина в слюне (n = 131)

- АДД, n = 34
- АДВ, n = 33
- ЭВ, n = 32
- ГС, n = 32

Этап 4

Назначение стандартного лечения.

Персонализированный подбор пробиотических препаратов

АДД _{пр} , n = 17	АДД _{ст} , n = 17	АДВ _{пр} , n = 16	АДВ _{ст} , n = 17	ЭВ _{пр} , n = 16	ЭВ _{ст} , n = 16
-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	------------------------------	------------------------------

Этап 5

Клинико-лабораторная оценка эффективности использования рекомендуемых пробиотических препаратов

АДД _{пр} , n = 17	АДД _{ст} , n = 17	АДВ _{пр} , n = 16	АДВ _{ст} , n = 17	ЭВ _{пр} , n = 16	ЭВ _{ст} , n = 16
-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	------------------------------	------------------------------

2.2.1 Клинические методы исследования и применяемые оценочные шкалы

На первом этапе проводилось формирование групп исследования, клиническое обследование пациентов: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, осмотр, оценка по шкале SCORAD и оценка качества жизни.

Диагноз АТД и экземы выставлялся с учетом жалоб, данных анамнеза, характерной клинической картины, с использованием диагностических критериев J. M. Hanifin и G. Rajka (1979 г.) [81, 120]. Для определения клинических форм аллергодерматозов использовались рабочие классификации, представленные в клинических рекомендациях по атопическому дерматиту и экземе 2021 г.

Тяжесть течения оценивалась по классическим, общепринятым критериям, по количеству обострений за календарный год и эффективности от проводимого лечения. Легкая степень тяжести выставлялась при рецидивах кожного процесса 1-2 раза за год, продолжительностью обострения до 1 месяца и стойким положительным эффектом от проводимой терапии. Среднетяжелое течение характеризовалось обострениями кожного процесса с частотой 3-4 раза за год, кратковременный эффект от проводимого лечения. Тяжелое течение регистрировалось при выраженной распространенности кожного процесса, с ремиссиями не более месяца, нарушением сна и общего состояния из-за выраженного зуда и при неэффективности или малой эффективности от проводимой терапии [81, 120].

Для оценки степени тяжести аллергодерматозов использовалась шкала «SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis)». В Европейских рекомендациях за 2018 г. описана возможность использования оценочной шкалы SCORAD как при АТД, так и при экземе [83, 149, 158].

Шкала наиболее удобна в практическом применении, так как объединяет субъективные ощущения пациента: выраженность зуда и нарушения сна, и объективную оценку кожного процесса. Сумму баллов рассчитывали по формуле: $A / 5 + 7B / 2 + C$ (Рисунок 2).

Легкое течение регистрировалось при сумме баллов до 25, процесс средней тяжести – при сумме баллов от 25 до 50, тяжелый процесс – при сумме баллов больше 50.

A — площадь поражения (оценивается врачом)

Площадь поверхности отдельных участков у детей	Площадь проявлений атопического дерматита на отдельных участках тела	
	Участки тела	Площадь поражения
	Передняя поверхность головы (4,5%)	
	Задняя поверхность головы (4,5%)	
	Передняя поверхность туловища (18%)	
	Задняя поверхность туловища (18%)	
	Гениталии (1%)	
	Передняя поверхность левой руки (4,5%)	
	Задняя поверхность левой руки (4,5%)	
	Передняя поверхность правой руки (4,5%)	
	Задняя поверхность правой руки (4,5%)	
	Передняя поверхность левой ноги (9%)	
	Задняя поверхность левой ноги (9%)	
	Передняя поверхность правой ноги (9%)	
	Задняя поверхность правой ноги (9%)	
Итого		

Показатель A = _____

B — интенсивность клинических проявлений (оценивается врачом)

Оценка клинических проявлений АД

Клинические проявления	Оценка в баллах
Эритема	
Отек или папулезность	
Мокнутье/корки	
Расчесы	
Лихенификация	
Сухость	
Итого	

Способ оценки:

0 = отсутствие проявлений

1 = легкие проявления

2 = умеренные проявления

3 = тяжелые проявления

Показатель B = _____

C — выраженность субъективных симптомов (оценивается пациентом)

Отсутствие зуда → Очень сильный зуд

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Отсутствие нарушений сна → Очень сильное нарушение сна

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Показатель C = _____

Рисунок 2 – Шкала оценки тяжести клинических проявлений SCORAD [121]

Пациентам предлагалось оценить влияние кожного заболевания на качество жизни. Для проведения данной оценки у взрослых использовался опросник «Индекс качества жизни дерматологических больных» (Dermatology Life Quality Index, DLQI, ДИКЖ). Для оценки влияния АтД на качество жизни пациентов детского возраста был использован детский дерматологический индекс качества жизни (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI, ДДИКЖ). Опросники состоят из 10 вопросов, на каждый вопрос больной должен дать ответ, отражающий степень влияния кожного процесса на качество жизни (очень сильно, сильно, незначительно, нет воздействия). Детский опросник адаптирован для использования детьми в возрасте от 4 до 16 лет, заполняется самостоятельно ребенком, либо с помощью родителей (Рисунок 3).

Индекс вычисляется путем суммирования баллов, результаты могут варьировать от 0 до 30 баллов. Оценка значений:

- 0–1 балла – никак не влияет на жизнь пациента;
- 2–5 баллов – небольшое влияние на жизнь пациента;
- 6–10 баллов – умеренное влияние на жизнь пациента;
- 11–20 баллов – очень большое влияние на жизнь пациента;
- 21–30 баллов – чрезвычайно большое влияние на жизнь пациента.

ОПРОСНИК ПО КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ		
Цель этого опросника – оценить, какое влияние оказывало на Вашу жизнь кожное заболевание НА ПРОТЯЖЕНИИ ПОСЛЕДНИХ 7 ДНЕЙ. Пожалуйста, отметьте галочкой ✓ одну ячейку для каждого вопроса.		
1.	На протяжении последних 7 дней насколько сильно беспокоили Вас зуд, чувствительность, болезненность или жжение кожи?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет
2.	На протяжении последних 7 дней насколько сильно Вы чувствовали смущение или неловкость из-за состояния Вашей кожи?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет
3.	На протяжении последних 7 дней насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вашим походам за покупками, уходу за домом или садом?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет
4.	На протяжении последних 7 дней насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор одежды, которую Вы надевали?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет
5.	На протяжении последних 7 дней насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на Вашу социальную жизнь или занятия на досуге?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет
6.	На протяжении последних 7 дней насколько сильно состояние Вашей кожи затрудняло Ваши занятия спортом?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет
7.	На протяжении последних 7 дней лишило ли Вас состояние Вашей кожи возможности работать или учиться ?	Да Нет
	Если «Нет», то в какой степени на протяжении последних 7 дней состояние Вашей кожи было проблемой для Вашей работы или учёбы ?	Сильно Незначительно Совсем нет
8.	На протяжении последних 7 дней насколько сильно состояние Вашей кожи создавало проблемы с Вашим партнером(-шей) или Вашими близкими друзьями или родственниками?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет
9.	На протяжении последних 7 дней насколько сильно состояние Вашей кожи было причиной Ваших каких бы то ни было сексуальных проблем ?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет
10.	На протяжении последних 7 дней насколько сильно лечение Вашего кожного заболевания создавало Вам сложности, например, создавало беспорядок в доме или отнимало время?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет
Пожалуйста, проверьте, ответили ли Вы на КАЖДЫЙ вопрос. Спасибо.		

Рисунок 3 – Индекс качества жизни дерматологических больных [21]

2.2.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования

На 2-м этапе работы у больных атопическим дерматитом и экземой проведены бактериологические исследования и оценка микробиоты кишечника, кожи и слизистых оболочек (носа и глотки). Дополнительно проведено бактериологическое обследование и оценка микробиоты слизистых оболочек носа

и зева у членов семей и группы сравнения.

Микробиологические исследования проводились в соответствии с «Методическими указаниями по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клиничко-диагностических лабораториях (№ 535)». Сбор материала осуществлялся в соответствии с МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории».

Оценка качественного и количественного состава микробиома кожи проводилась методом отпечатков на кровяной агар. Для оценки степени микробной обсемененности использовали классический метод, рассчитывая количество колониеобразующих единиц на квадратный сантиметр кожных покровов (КОЕ). Для посевов использовали специализированные стерильные бакпечатки площадью 4,52 см² (производитель «Медполимер» Санкт-Петербург). Забор осуществлялся путем контакта бакпечатки с кожей, непосредственно в патологическом очаге и с видимо здоровой кожи (область предплечья) в течение 20 секунд, после чего бакпечатку помещали для культивации в термостат. До обследования пациенты в течение недели не использовали никакие топические препараты.

Исследуемый материал со слизистой зева (глотки) забирался сухими стерильными тампонами, натошак или через 3 часа после приема пищи. Не касаясь слизистых полости рта, поочередно обрабатывали тампоном правую миндалину, правую небную дугу, левую миндалину, левую небную дугу, язычок, заднюю стенку глотки.

Материал со слизистой оболочки носа забирался сухими стерильными тампонами. Тампон вводился в ноздрю и вращательными движениями собирался материал с крыльев носа и верхнего угла носового отверстия. Для каждой ноздри использовался отдельный стерильный тампон.

Сразу после забора материала со слизистых оболочек проводился засев на желточно-солевой и кровяной агар в чашках Петри.

Бакпечатки и чашки инкубировались в термостате при температуре +37 °С в

течение 24 и 48 часов. Затем проводился подсчет микробной обсеменённости, проводилась идентификация микроорганизмов. Проводилась оценка количества колоний со слизистых оболочек носа и зева. Показатель плотности колонизаций выражали в lg числа КОЕ/см². При выявлении активного роста колоний более $3lg$ делался вывод о выраженной контаминации слизистых оболочек с выделением микроорганизмов в окружающую среду. Для последующей идентификации микроорганизмов на скошенный агар засеивались отдельные колонии. В дальнейшем проводилась микроскопия окрашенных мазков по методу Грама с целью оценки морфологических структур.

Использовались стандартные методики для определения факторов патогенности, определение уреазы, лецитиназы, плазмокоагулазы, гемолизина и определение протеолитической активности.

Для идентификации использовалась тест-система «API-20 Staph» (Bio Merieux, Франция). Помимо этого, видовую идентификацию проводили с помощью метода «MALDI-TOFMS», основанного на времяпролетной масс-спектрометрии.

Исследование видового состава микробиоты кишечника проводилось в соответствии с ОСТ Минздрава России «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (2003) [89].

Фекалии собирали из предварительно продезинфицированных, тщательно промытых и ополоснутых заварным кипятком, а затем охлажденных на воздухе судна или горшка, сразу после дефекации, в стерильный одноразовый контейнер при помощи вмонтированного в его крышку стерильного шпателя-ложечки. Если фекалии оформленные, в контейнер помещали 3-4 ложечки, если жидкие, заполняли не более чем на 1/3 объема контейнера.

Проводилась идентификация микроорганизмов с помощью метода времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-ToF MS). Анализатор микроорганизмов VITEK MS MALD1-ToF-BioMerieux и базы данных VITEK MS, которая состоит из широкого спектра клинически значимых видов. Идентификация микроорганизмов и расчет коэффициента достоверности (score)

проводился в автоматическом режиме. При этом достоверными считаются результаты при score > 1,7. Уровень достоверности идентификации с полученным значением score 2,0 и выше свидетельствовал о точной видовой идентификации, score от 1,7 до 2,0 – об идентификации до рода, отрицательными считали результаты со score ниже 1,7. Степень нарушения микробиоты кишечника оценивалась по количеству отклонений от параметров эубиоза.

2.2.3 Иммунологические методы

На 3 этапе проводилось определение содержания лизоцима и гистамина в слюне у больных методом иммуноферментного анализа набором Assay Max Human Lysozyme ELISA и набором Histamine ELISA (Labor Diagnostika Nord (LDN) соответственно.

Слюна собиралась пациентом в одноразовые пластмассовые пробирки в объеме 1 мл, проводилось разведение физиологическим раствором в том же объеме, центрифугирование в режиме 1 500 об/мин в течение 10 минут. Для исследования забирали надосадочную жидкость, единицы измерения нг/мл.

Оценка показателей микробной обсемененности в очагах поражения и слизистых оболочках, определение уровня гистамина и лизоцима в слюне проводились до и после лечения.

2.2.4 Назначаемое лечение

Общее лечение всех больных, включенных в исследование, проводили согласно стандартам оказания помощи по данной нозологии и клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов «Экзема» (2021 г.) и клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Союза педиатров России «Атопический дерматит» (2021 г.) с учетом тяжести заболевания (антигистаминные препараты, местная

терапия ГКС или ТИК, эмоленты). С пациентами или их родителями проведена беседа по созданию гипоаллергенного быта и соблюдения персональной гипоаллергенной диеты.

Для оптимизации комплексной терапии аллергодерматозов в целях повышения эффективности лечения и коррекции выявленных нарушений микробиоты проводилось назначение пробиотических препаратов внутрь. Показанием к проведению коррекции микробиоты явились результаты клинических данных и бактериологических исследований.

Коррекция проводилась пробиотическими штаммами культур бактерий рода *Lactobacillus* (из коллекции ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва), хранение на базе научной бактериологической лаборатории «Фундаментальные проблемы здоровьесбережения коренных народов и пришлого населения Севера» (заведующий лабораторией д-р мед. наук, профессор А. В. Куяров), используемых на территории Российской Федерации в качестве заквасочных культур пробиотических препаратов и биологически активных добавок к пище согласно Патентов РФ: *Lactobacillus acidophilus* НКЖС, *Lactobacillus acidophilus* ЖСН, *Lactobacillus acidophilus* КАА, *Lactobacillus acidophilus* ГРК-08 [54, 84, 85].

Предварительно проведен контроль заквасочных культур *Lactobacillus* по характеристикам в соответствии с требованиями «Методические указания 4.2.2602-10. Система предрегистрационного доклинического изучения безопасности препаратов. Отбор. Проверка и хранение производственных штаммов, используемых при производстве пробиотиков».

Основными критериями отбора штаммов являются общепризнанные и ранее рекомендуемые показатели:

- биохимические свойства микроорганизмов: лизоцимная, протеолитическая, диаминооксидазная активность и ферментация углеводов;
- определенные органолептические свойства;
- контролируемость кислотности в пределах 60–100°Т;
- количественное содержание живых микроорганизмов в единице

объема;

- время сквашивания молока;
- определенная антагонистическая активность лактобактерий к

выделенным от пациентов микроорганизмов.

С учетом полученных результатов исследования на 2 и 3 этапах, проведен подбор пробиотических штаммов лактобактерий с учетом антагонизма к выделенной микробиоте пациента.

Схема назначения кисломолочной смеси в виде биологически активной добавки внутрь по 150 мл в сутки утром или вечером. Перед назначением кисломолочных смесей пациентам объяснялась и выдавалась инструкция заквашивания.

Пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от назначенного лечения. Первая подгруппа детей с АтД – АДДст (n = 17) получала стандартную схему лечения. Вторая подгруппа детей с АтД – АДДпр (n = 17) помимо стандартной терапии получала кисломолочную смесь.

По тому же принципу разделена группа взрослых пациентов с АтД и экземой: для подгруппы – ЭВст (n = 16) и АДВст (n = 17) была назначена стандартная терапия, для второй подгруппы – ЭВпр (n = 16) и АДВпр (n = 16) в дополнение к стандартной терапии назначена кисломолочная смесь.

Длительность приема пробиотиков составляла от 3 до 6 месяцев и выбиралась индивидуально. Основывались на клиническом эффекте, бактериологической стабилизации и достижении достоверных отличий от первичных результатов исследования. При назначении пробиотика учитывалась сезонность обострения с учетом изменений выброса гистамина. Также отмечена разная динамика по бактериологическим показателям, что связано с различной индивидуальной резистентностью и различным потенциалом патогенности выделенной микробиоты.

Ранее проведенные лабораторные исследования позволяют обосновать требования качества продукта в домашних условиях, которому соответствуют заквасочные культуры, сохраняющие биологический потенциал в течение

длительного времени при строгих соблюдениях правил заквашивания. Контроль закваски оценивался пациентом по органолептическим свойствам: консистенция, вязкость, однородность и кислотность. Для поддержания биологической активности, заквасочные культуры обновлялись ежемесячно. При нарушении технологии заквашивания или изменения температурного режима патогенные микроорганизмы не присоединяются ввиду высокого антагонистического потенциала данных штаммов лактобацилл [54, 91].

Результаты оценивали клинически и лабораторно через 1, 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии. Клиническая оценка проводилась с помощью шкалы SCORAD, на основании которой определяли наличие рецидива и тяжесть течения кожного процесса, а также оценивали индекс качества жизни дерматологического больного. Клинические результаты подтверждались лабораторными методами, которые проводились до коррекции. А также проводилась оценка степени антагонизма к вновь выделенным микроорганизмам.

После окончания терапии всем больным рекомендовано дальнейшее постоянное применение эмолентов в качестве базового ухода для профилактики обострения заболевания.

2.3 Статистическая обработка полученных данных

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.1, с применением параметрических и непараметрических методов.

При статистическом анализе полученных результатов вероятность (P) вычислялась делением количества событий на число изученных случаев и выражалась в процентах согласно формуле [30]:

$$P = (m / n) 100 \%$$

Для решения задач дифференциальной диагностики и прогнозирования

использован метод последовательной диагностической процедуры А. Вальда [30].

Согласно методу, диагностический коэффициент градации i признака x_i равен:

$$ДК = 10 \lg P(x_i / A) / P(x_i / B)$$

Показатель информативности признака и величину пороговой суммы диагностических коэффициентов определяли с использованием таблиц [30].

Определение средней ошибки выборки для доли проводили по формуле [30]:

$$m = \sqrt{(p - q) / n}$$

где: p – соответствующая доля (в %);

$$q = 100 - p.$$

Тип распределения для выборки определялся по показателям коэффициента вариации, симметрии, эксцесса. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, вычисляли среднее арифметическое (\bar{x}), ошибку средней (m).

Достоверность различия изучаемых параметров анализировали с применением критериев Стьюдента (P_S) и метода χ^2 ($P\chi^2$). Рассчитывались коэффициент линейной корреляции (Пирсон- r) и коэффициент вариации (V), который характеризует относительную меру отклонения измеренных значений от среднеарифметического. Различия считались статистически достоверными при уровне вероятности более 95 % ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клиническое течение аллергодерматозов в условиях урбанизированного Севера

Под наблюдением находились 99 пациентов с диагнозом АтД и экзема, верифицированных согласно общепризнанным критериям. Также обследованы 34 семьи ($n = 74$), в которых один из членов семьи страдает АтД.

Распределение исследуемых по полу представлено в таблице 1.

Распределение исследуемых по возрасту представлено в таблице 2.

Таблица 1 – Характеристика пациентов в исследуемых группах по полу

Группа	n	По полу			
		м		ж	
		абс.	%	абс.	%
АДД	34	18	52,9	16	47,1
АДВ	33	18	54,5	15	45,5
ЭВ	32	15	46,8	17	53,2
Родители	64	31	48,4	33	51,6
Брат/сестра	10	6	60,0	4	40,0

Таблица 2 – Характеристика пациентов в исследуемых группах по возрасту

Группа	n	По возрасту					
		до 17 лет		от 18 до 44 лет		от 45 до 59 лет	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
АДД	34	34	100,0	—	—	—	—
АДВ	33	—	—	25	75,7	8	24,3
ЭВ	32	—	—	23	71,8	9	28,2
Члены семьи	74	10	13,5	51	68,9	13	17,6

В группах взрослых пациентов с АтД и экземой преобладали лица трудоспособного возраста, преимущественно от 18 до 44 лет. Соотношение по

половому признаку примерно равнозначное во всех группах.

У детей с АтД средняя продолжительность заболевания составила ($5,9 \pm 3,7$) года, у взрослых с АтД ($21,6 \pm 9,2$) года, а у лиц с экземой ($4,0 \pm 2,6$) года. У пациентов всех групп кожный процесс был в стадии обострения, с площадью поражения более 10 %.

При первичном обращении пациентов был проанализирован возраст появления первых клинических симптомов АтД и экземы. Показатели возраста начала заболевания представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов в зависимости от возраста начала заболевания

Возраст	АДД, n = 34		АДВ, n = 33		ЭВ, n = 32	
	абс	%	абс	%	абс	%
До 6 мес.	12	35,3	2	6,1	3	9,4
От 6 до 11 мес.	10	29,4	9	27,3	8	25
От 1 года до 2 лет	7	20,6	11	33,3	5	15,6
От 3 до 12 лет	3	8,8	8	24,2	7	21,9
От 13 до 20 лет	1	2,9	3	9,1	10	31,2

Начало АтД взрослые пациенты отмечали в раннем детском возрасте от 1 года до 2 лет, а в группе детей превалировало начало заболевания в младенческом возрасте до 6 месяцев. В группе пациентов с экземой начало заболевания приходилось на более старший возраст (от 13 до 20 лет) в 31,2 % случаев. Появление первых симптомов экземы в раннем детском возрасте до 1 года отмечали 34,4 % пациентов. Из анамнестических данных выявлено, что во всех группах больных первые клинические проявления дерматозов отмечались в раннем детском возрасте (67,7 %).

Одним из критериев оценки тяжести течения процесса является количество обострений за год (в период за последние 12 месяцев до включения в исследование). Показатели количества обострений представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Количество рецидивов в год у пациентов в исследуемых группах

Количество рецидивов	АДД, n = 34		АДВ, n = 33		ЭВ, n = 32	
	абс	%, $x \pm m$	абс	%, $x \pm m$	абс	%, $x \pm m$
1-2 рецидива	15	44,1 \pm 8,5	13	39,4 \pm 8,5	8	25,0 \pm 7,7
3-4 рецидива	17	50,0 \pm 8,6	16	48,5 \pm 8,7	19	59,4 \pm 8,7
5-6 рецидивов	2	5,9 \pm 4,0	4	12,1 \pm 5,7	5	15,6 \pm 6,4

В большинстве случаев во всех группах отмечалось 3-4 рецидива в год: (48,5 \pm 8,7) % случаев – в группе взрослых пациентов с АД, (50,0 \pm 8,6) % случаев – в группе детей с АД, и (59,4 \pm 8,7) % – в группе взрослых с экземой. Легкое течение АД отмечалось у детей чаще, чем у взрослых.

Нередко сопутствующие заболевания утяжеляют течение аллергодерматозов, поэтому важно учитывать наличие сопутствующей патологии и осуществлять не только лечение кожного процесса, но и контролировать общее состояние больного. Показатели частоты встречаемости сопутствующих заболеваний во всех исследуемых группах представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Виды сопутствующих заболеваний у больных аллергодерматозами

Заболевания	АДД, n = 34		АДВ, n = 33		ЭВ, n = 32	
	абс	%, $x \pm m$	абс	%, $x \pm m$	абс	%, $x \pm m$
Заболевания ЖКТ	5	14,7 \pm 6,1	6	18,2 \pm 6,7	7	21,9 \pm 7,3
Аллергические заболевания других органов и систем	9	26,5 \pm 7,6	7	21,2 \pm 7,1	1	3,1 \pm 3,1
Аденоиды, тонзиллит, фарингит	12	35,3 \pm 8,2	8	24,2 \pm 7,4	4	12,5 \pm 5,8
Заболевания сердечно-сосудистой системы	2	5,9 \pm 4,0	3	9,1 \pm 5,0	6	18,8 \pm 6,9
Заболевания дыхательной системы	2	5,9 \pm 4,0	1	3,0 \pm 2,9	2	6,3 \pm 4,3

При опросе больных выявлено, что большая часть пациентов имела очаги хронической инфекции верхних дыхательных путей, такие как фарингиты, тонзиллиты и аденоиды. Данные сопутствующие патологии чаще регистрировались у детей с АД (35,3 % случаев), что было в 3 раза чаще, чем у

пациентов с экземой. Во всех группах значительная доля пациентов отмечала заболевания желудочно-кишечного тракта (21,9 % случаев у пациентов с экземой). Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, чаще это была гипертоническая болезнь, у пациентов с экземой имели место в 18,8 % случаев, что в 3 раза чаще, чем у пациентов с АтД (возможно, ввиду возрастных отличий в группах). Сопутствующие аллергические заболевания других органов и систем, в том числе бронхиальная астма, аллергические риниты и конъюнктивиты, выявлены у 21,2 % пациентов в группе взрослых с АтД и у 26,5 % пациентов в группе детей с АтД.

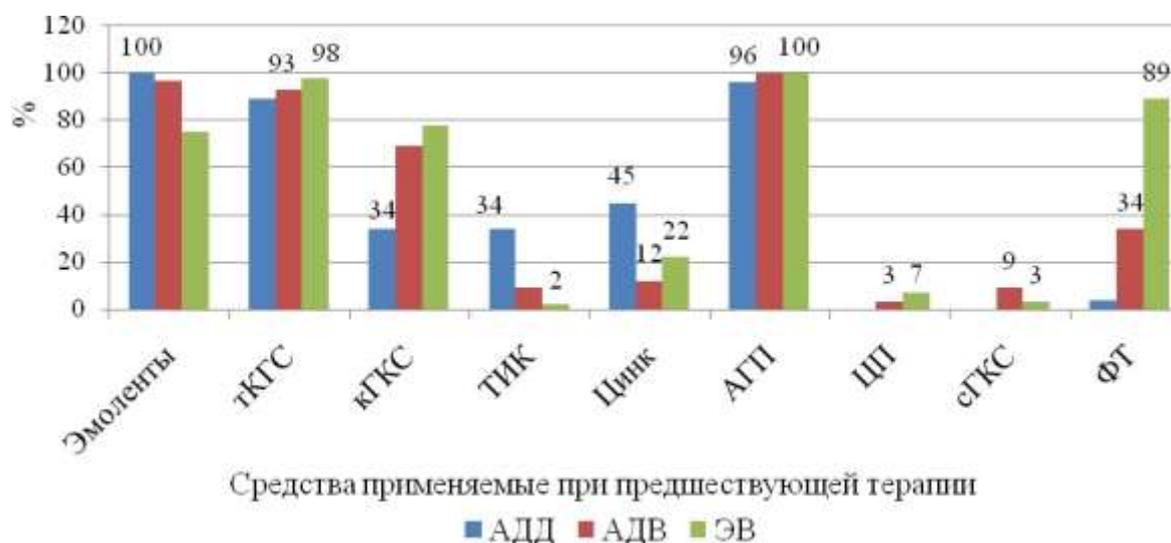
Важно отметить, что в большинстве случаев у наблюдаемых пациентов отмечалась наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям. Семейный отягощенный аллергологический анамнез был выявлен у 76,8 % пациентов, включая аллергические заболевания кожи и других органов и систем (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Наличие отягощенного семейного аллергоанамнеза у пациентов в исследуемых группах, %

Наиболее часто отягощенный аллергологический анамнез отмечался по линии матери – у 31,3 % пациентов. У 23,2 % больных не выявлено аллергологической отягощенности по семейному анамнезу.

Пациенты, длительно страдающие кожными заболеваниями, неоднократно получали различные виды лечения как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. На рисунке 5 представлены группы препаратов, назначаемых пациентам при предшествующей терапии.



Примечания: тГКС – топические глюкокортикостероидные препараты; кГКС – комбинированные топические глюкокортикостероиды; ТИК – топические ингибиторы кальциневрина; АГП – антигистаминные препараты; ЦП – цитостатические препараты; сГКС – системные глюкокортикостероиды; ФТ – физиотерапевтические методы.

Рисунок 5 – Характеристика проведенной предшествующей терапии у пациентов в исследуемых группах, %

Опрошенные пациенты получали стандартную терапию, которая включала в себя различные антигистаминные препараты как первого, так и второго поколения в 100 % случаев. В большинстве случаев препаратами выбора для местной терапии являлись топические глюкокортикостероиды или комбинированные топические глюкокортикостероиды. Значительно реже применялась терапия с использованием цинка пиритиона, топических ингибиторов кальциневрина. Крайне редко, не более 10 % пациентов, назначалась системная терапия цитостатическими препаратами или системными глюкокортикостероидами. Наиболее часто физиотерапевтические методы

применялись в группе пациентов с экземой (89 % случаев). Эмоленты назначались всем пациентам с АД и только 75 % пациентам с экземой.

Как правило, проводимая терапия приносила положительный терапевтический эффект, но периоды ремиссии были кратковременны. У большинства пациентов (41,4 % случаев) ремиссия длилась от 1 до 3 месяцев. Показатели длительности ремиссий после стандартной терапии в исследуемых группах представлены на рисунке 6.

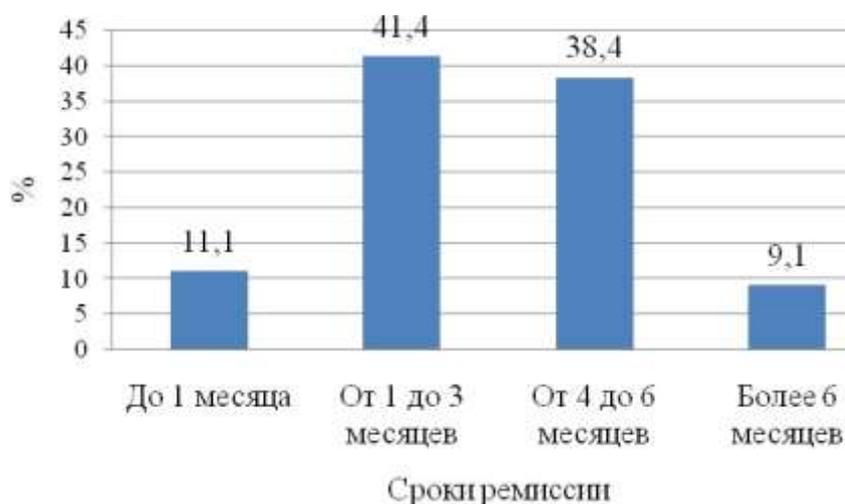


Рисунок 6 – Распределение пациентов исследуемых групп в зависимости от длительности ремиссий после стандартной терапии, %

При опросе пациентов трех групп были установлены возможные причины обострения АД и экземы, которые представлены на рисунке 7.

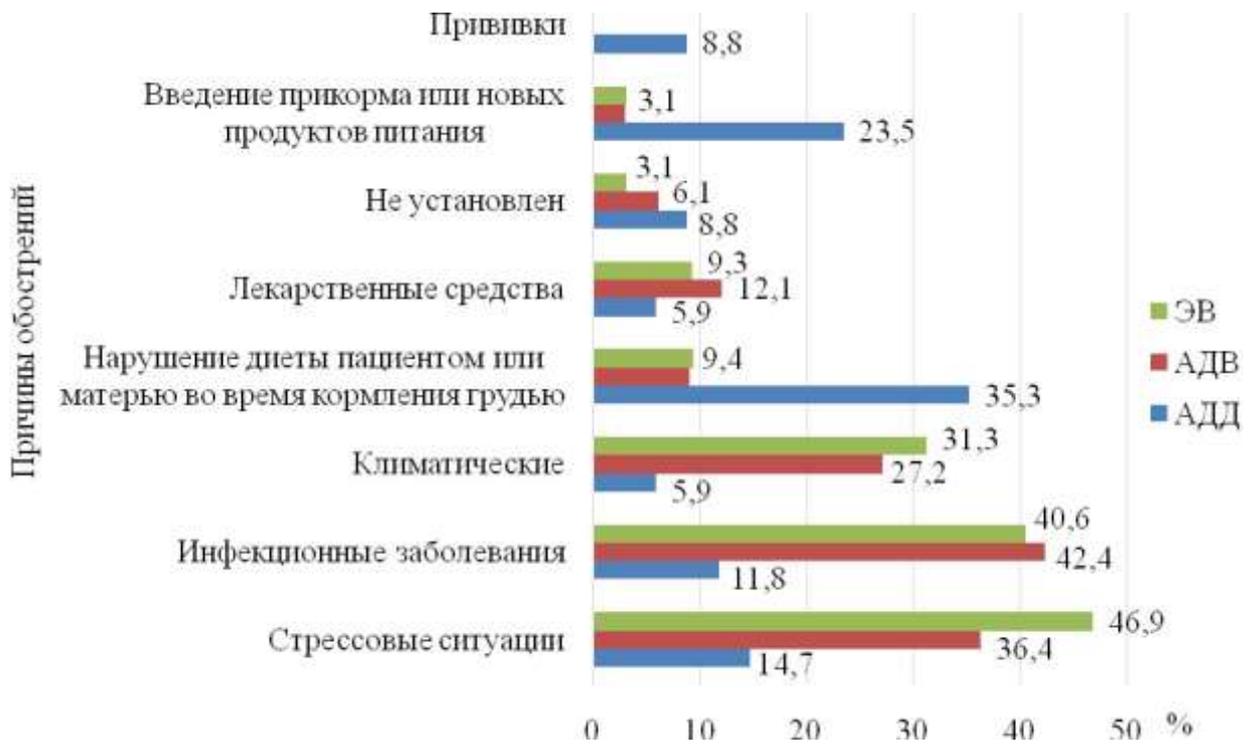


Рисунок 7 – Показатели возможных причин обострения кожного процесса у пациентов в исследуемых группах, %

В группе детей, страдающих АтД, предполагаемой причиной обострений наиболее часто ($35,3 \pm 4,2$) % случаев) являлся алиментарный фактор, нарушение диеты самим пациентом или матерью во время кормления грудью, что было в 4 раза чаще, чем у взрослых пациентов с АтД. Реже причинами становились инфекционные заболевания и стрессовые ситуации – ($11,8 \pm 3,4$) % и ($14,7 \pm 3,3$) % соответственно, в ($8,8 \pm 2,6$) % случаев родители считали причиной обострений АтД у детей профилактические прививки. У взрослых пациентов с АтД наиболее частой причиной возможных обострений кожного процесса были инфекционные заболевания ($42,4 \pm 4,9$) % случаев), а также стрессовые ситуации ($36,4 \pm 4,8$) % случаев). Пациенты с экземой называли причиной обострения кожного процесса стрессовые ситуации в ($46,9 \pm 4,9$) % случаев, инфекционные процессы – в ($40,6 \pm 4,9$) % случаев. При смене времени года обострения отмечали ($31,3 \pm 4,7$) % пациентов с экземой, а нарушение диеты повлияло на течение процесса у ($9,4 \pm 2,9$) % пациентов.

Оценка тяжести кожного процесса проводилась по индексу SCORAD. Баллы индекса SCORAD варьировали в пределах от 11 до 67. Во всех группах у большей части пациентов кожный процесс оценивался как среднетяжелый (Рисунок 8): у 78,8 % взрослых с экземой, у 73,6 % взрослых с АД и у 69,7 % детей с АД.

Легкая степень кожного процесса чаще отмечалась в группе взрослых с АД ($24,2 \pm 7,5$ % случаев), возможно, ввиду ограниченности кожного процесса в старшем возрасте. Тяжелое течение чаще наблюдалось в группе детей с АД (8,8 % случаев), по сравнению со взрослыми пациентами с АД и экземой. Показатели индекса SCORAD у пациентов до лечения в исследуемых группах представлены на рисунке 8.

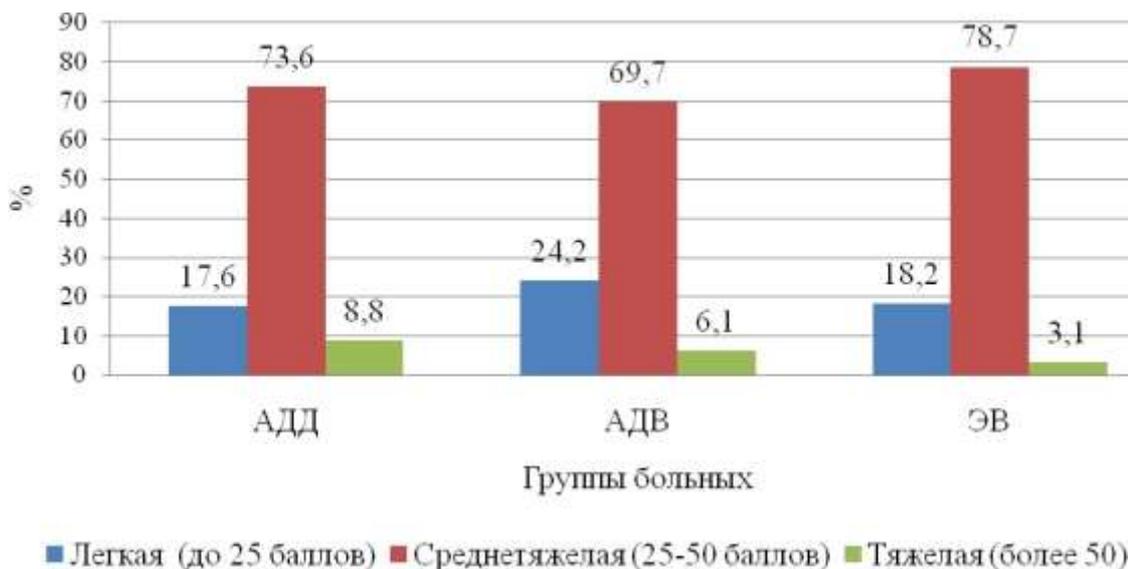


Рисунок 8 – Распределение пациентов исследуемых групп в зависимости от значения индекса SCORAD до лечения, %

Для проведения оценки влияния кожного заболевания на качество жизни использовался опросник «Индекс качества жизни дерматологических больных», который заполнялся пациентом. Показатели индекса качества жизни дерматологических больных до лечения представлены на рисунке 9.

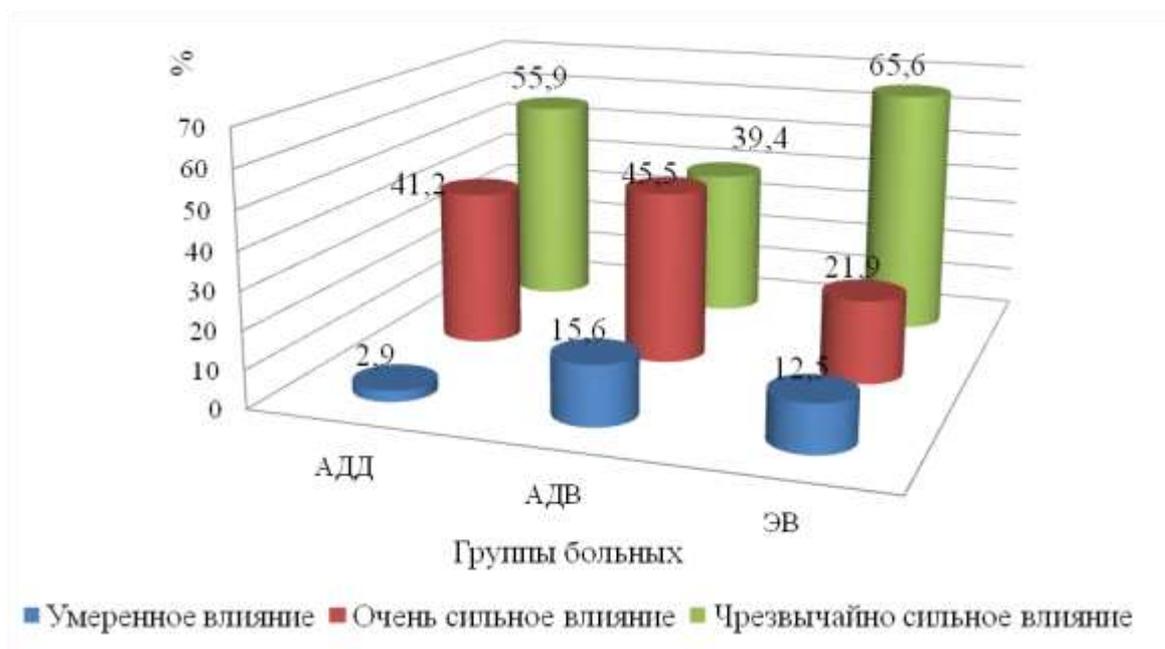


Рисунок 9 – Распределение пациентов исследуемых групп в зависимости от значения индекса качества жизни, %

Чрезвычайно сильное влияние на качество жизни наиболее часто оказывала экзема – у 65,5 % пациентов в данной группе. Для взрослых пациентов с АДД кожный процесс оказывал очень сильное влияние на качество жизни в 45,5 % случаев, тогда как у взрослых с экземой – в 21,9 % случаев.

При осмотре пациентов клиническая картина заболевания у большинства больных носила распространенный характер, с поражением более 10 % кожного покрова. У больных экземой патологический кожный процесс локализовался преимущественно на коже верхних и нижних конечностей, носил симметричный характер, был представлен очагами гиперемии различных размеров и характеризовался полиморфизмом высыпаний. Кожный процесс характеризовался папулами различного размера, трещинами и/или микроэрозиями без отделяемого, без активного мокнутия, присутствовали единичные серозные и геморрагические корочки, обрывки эпидермиса, микровезикулы с прозрачным содержимым, мелкопластинчатое шелушение. Как правило, процесс сопровождался умеренным либо выраженным зудом.

У пациентов с АД патологический кожный процесс носил распространенный характер и характеризовался возрастными особенностями локализации и клинических проявлений. У всех пациентов диагностирован кероз кожи различной степени выраженности. Были выделены клинико-морфологические формы заболевания, представленные в таблице 6.

Таблица 6 – Клинические формы атопического дерматита в исследуемых группах

Клинические формы	АДД, n = 34		АДВ, n = 33	
	абс.	%, $x \pm m$	абс.	%, $x \pm m$
Экссудативная	3	$8,8 \pm 4,9$	—	—
Эритематосквамозная	15	$44,1 \pm 8,5$	1	$3,0 \pm 2,9$
Эритематозно-сквамозная с лихенификацией	9	$26,5 \pm 7,6$	10	$30,3 \pm 7,9$
Лихеноидная	3	$8,8 \pm 4,9$	21	$63,6 \pm 8,4$
Пруригинозная	4	$11,8 \pm 5,5$	1	$3,0 \pm 2,9$

У взрослых пациентов с АД диагностировалась лихеноидная форма в 63,6 % случаев, тогда как у детей – всего в $(8,8 \pm 4,9)$ % случаев. В группе детей с АД преимущественно встречались эритематозно-сквамозная форма АД (44,1 % случаев) и эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией $(26,5 \pm 7,6)$ % случаев). Всех больных беспокоил зуд различной степени выраженности, который оказывал влияние на качество сна и психоэмоциональное состояние пациента и его родственников.

Важно отметить, что экссудативная форма АД встречалась редко, а у детей младшего возраста процесс чаще представлен эритематозно-сквамозными высыпаниями, папулами различного размера, серозными и/или геморрагическими корочками, чешуйками и мелкопластинчатым шелушением.

У детей старшего возраста процесс носил также распространенный характер с особенностями локализации на сгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, периоральной и периорбитальной гиперпигментацией, хейлитами.

Высыпания представлены эритемой, лихенификацией, папулами различного размера, трещинами без отделяемого и множественными эксфолиациями,

мелкопластинчатым шелушением различной выраженности.

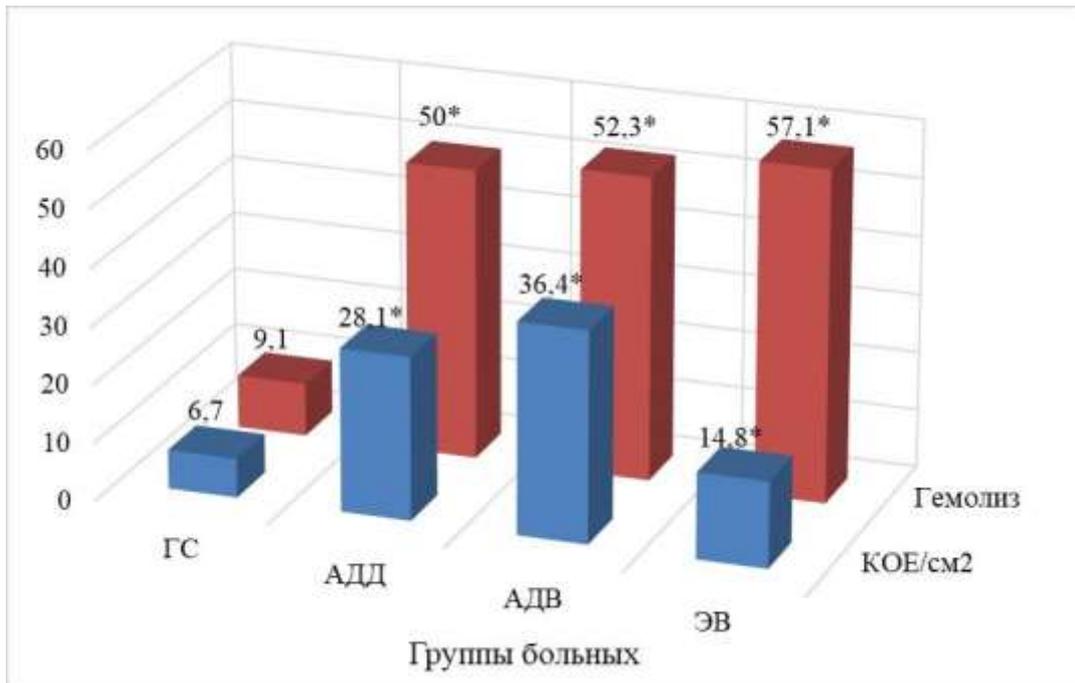
Таким образом, проведенные клинические обследования пациентов позволили установить, что в группе пациентов с экземой манифестация заболевания приходилась преимущественно на старший возраст от 12 до 20 лет, а у детей с АтД – на период первых 6 месяцев жизни. Обострения кожного процесса отмечались 3-4 раза в год во всех группах. Выявлен ряд сопутствующих заболеваний, которые могут иметь влияние на течение кожного процесса. Чаще всего сопутствующие заболевания выявлены у детей с АтД – в 35,3 % случаев. Во всех группах значительная доля пациентов отмечали заболевания желудочно-кишечного тракта, наибольший процент таких пациентов был в группе пациентов с экземой (21,9 % случаев). Наряду с аллергическими заболеваниями кожи значительная часть пациентов страдала аллергическими заболеваниями других органов и систем: 21,2 % взрослых с АтД и 26,5 % детей с АтД. В исследуемых группах наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям отмечалась в 76,8 % случаев, отягощенный аллергоанамнез чаще отмечался по линии матери (31,3 % пациентов). Всем пациентам без исключения назначались антигистаминные препараты различных поколений. Для местной терапии преимущественно использовались топические глюкокортикостероиды. Всем пациентам с АтД назначались эмоленты. Результаты лечения носили не долгосрочный эффект. У 41,4 % пациентов среди всех исследуемых групп обострение кожного процесса отмечалось в течение 1–3 месяцев после окончания терапии. В группе детей с АтД самой частой предполагаемой причиной обострений являлся алиментарный фактор (35,3 % случаев). У взрослых пациентов с АтД и экземой наиболее распространенными причинами обострений были стрессовые ситуации и простудные заболевания. При оценке кожного процесса по шкале SCORAD у большей части пациентов (70 % и более) кожный процесс оценивался как среднетяжелый. Выявлено, что экзема оказывала чрезвычайно сильное влияние на качество жизни у 65,5 % пациентов. У взрослых пациентов с АтД преимущественно диагностировалась лихеноидная форма, а у детей – эритематосквамозная форма. У всех пациентов

диагностирован ксероз кожи и зуд различной степени выраженности, которые оказывали влияние на качество сна и психоэмоциональное состояние пациента. Течение аллергодерматозов в условиях урбанизированного Севера характеризуется частотой обострения кожного процесса 3-4 раза в год во всех исследуемых группах, а также непродолжительным эффектом от проводимой терапии.

3.2 Факторы врожденного иммунитета кишечника, кожных покровов и слизистых оболочек при аллергодерматозах, микробиологические параметры обсемененности кожи

3.2.1 Состояние микробиоты кожных покровов и слизистых оболочек носа и зева, кишечника у больных аллергодерматозами и группы сравнения

Группа сравнения сформирована из лиц, не имеющих кожных заболеваний и отягощенного аллергоанамнеза (ГС, n = 32). В результате проведенных исследований установлено (Рисунок 10), что контаминация кожи *Staphylococcus spp.* в группе сравнения составляла $(6,7 \pm 0,4)$ КОЕ/см².



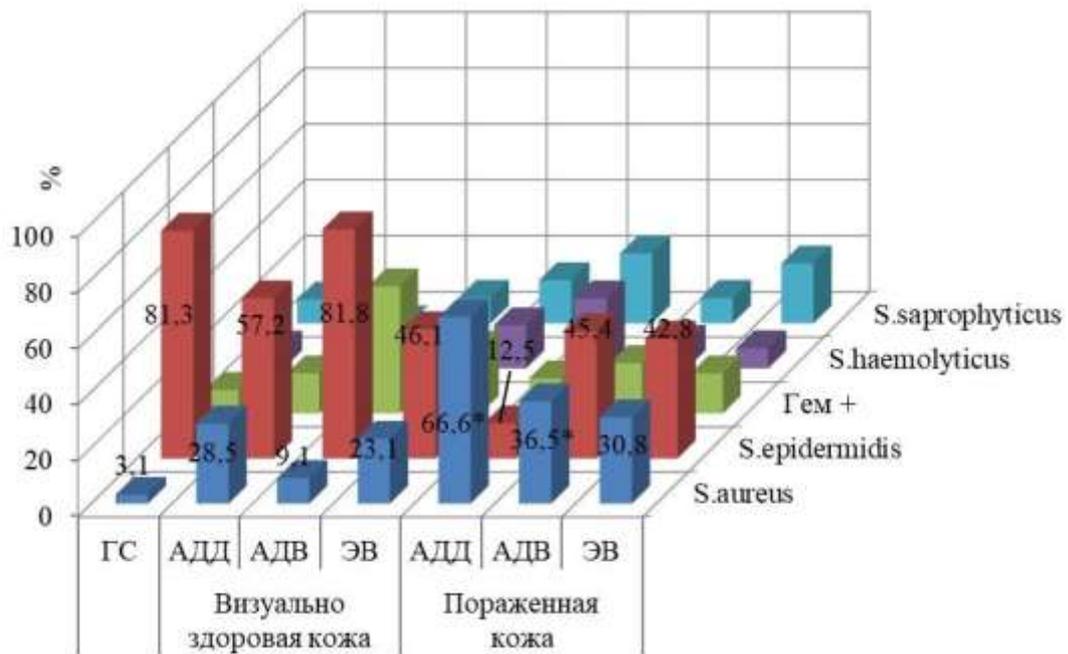
Примечание: * – разница статистически значима по сравнению с ГС, $p < 0,05$.

Рисунок 10 – Показатели обсемененности и гемолитической активности бактерий, выделенных с кожных покровов пациентов в исследуемых группах

В группе детей с АДД контаминация видимо здоровой кожи увеличивалась в 4 раза по сравнению с группой сравнения и составила $(28,1 \pm 0,8)$ КОЕ/см²; $p < 0,05$), половина из выделенных микроорганизмов имели гемолитическую активность. У взрослых пациентов с АДД показатель контаминации кожи был наибольшим из исследуемых групп и составлял $(36,4 \pm 1,2)$ КОЕ/см², что в 5,4 раза превышало уровень контаминации в группе сравнения ($p < 0,05$). Также в группе взрослых с АДД была отмечена высокая частота *Staphylococcus* Нлу+ (52,3 % штаммов) в 5,5 раза больше, чем в группе сравнения. В группах пациентов с экземой уровень контаминации кожи составил $(14,8 \pm 0,7)$ КОЕ/см², что было достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), причем более половины выделенных видов имели гемолитическую активность (57,1 %).

В исследуемых группах проведена оценка видового состава обсемененности кожи на здоровых и пораженных участках и в группе сравнения. Показатели микробиома кожи по видовому составу в патологических очагах и на визуально

здоровой коже представлены на рисунке 11.



Примечание: * – статистически значимая разница в соответствующих показателях по сравнению с группой сравнения, $p < 0,05$.

Рисунок 11 – Показатели микробиома кожи по видовому составу в патологических очагах и на визуально здоровой коже, %

Из представленного рисунка 11 следует, что в патологических очагах выделение *S. aureus* достоверно превышает показатели в группе сравнения, так наибольший процент *S. aureus* был выделен в группе детей с АДД ($66,6 \pm 8,1$ % случаев), что оказалось в 21,5 раза больше, чем в группе сравнения ($3,1 \pm 0,1$ % ($p < 0,05$)). В 11,8 раза больше у взрослых с АДД ($p < 0,05$) и в 9,0 раз больше у пациентов с экземой ($p < 0,05$). В группах больных *S. aureus* выделялся из очагов достоверно чаще, чем с видимо здоровой кожи ($p < 0,05$), что указывает на ведущий фактор бактериального воздействия.

Необходимо отметить, что видимо здоровая кожа подвергается бактериальной контаминации *S. aureus* из патологического очага, так с визуально

здоровой кожи в группах больных выделение *S. aureus* достоверно превышает показатели группы сравнения в 2,9 и более раз.

Представители рода *S. epidermidis* были выделены во всех группах как в очагах, так и на видимо здоровой коже. Группа сравнения характеризуется высокой частотой выделения *S. epidermidis* ($81,3 \pm 8,3$) % и малым количеством гемолитических форм ($8,4 \pm 0,3$) %. На визуально здоровой коже в группах больных отмечено значительное выделение *S. epidermidis*, особенно у взрослых пациентов с АтД ($81,8 \pm 8,3$) %, однако гемолитические формы выделены в 5,4 раза больше ($45,4 \pm 4,3$) % случаев) нежели в группе сравнения.

Применение метода последовательной диагностической процедуры, разработанной А. Вальдом [30], позволяет определить диагностическую значимость частоты выделяемых микроорганизмов в каждой исследуемой группе.

Проведенный расчет диагностической информативности количественных показателей микробиоты кожных покровов позволил установить, что используемый вариант критериев оценки контаминации кожи в исследуемых группах имеет достаточную диагностическую значимость по величине колониеобразующих единиц (КОЕ). Диагностическая информативность показателей микробиоты кожных покровов представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Диагностическая информативность показателей микробиоты кожных покровов

Показатели	АДД, n = 34				АДВ, n = 33				ЭВ, n = 32			
	abc	%	ДК	I	abc	%	ДК	I	abc	%	ДК	I
КОЭ/см ² > 10	20	58,8	13	2,2	29	90,6	15	3,8	27	81,8	15	3,8
Гем ⁺ > 10 %	12	35,3	11	1,3	23	71,9	14	3,3	22	64,7	14	3,3

Так, диагностические коэффициенты (ДК) у бактерионосителей *S. aureus* в группах взрослых с АтД и у лиц с экземой составили 15 баллов, при достаточной информативности ($I > 2,2$). Показатели гемолитической активности составили 11, 14 и 14 баллов в группах детей с АтД, взрослых с АтД и взрослых с экземой,

соответственно, что является значительным ДК, при высоком уровне информативности ($I > 1,3$).

Определение уровня диагностических критериев позволяет установить информативность выделения с кожных покровов представителей рода *Staphylococcus*. Выделение вида *S. aureus* с кожных покровов несет высокую диагностическую значимость по признаку таксономической принадлежности в биоценозе.

Диагностические критерии выявления представителей *Staphylococcus* в биоценозе кожных покровов представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Диагностические критерии выявления представителей *Staphylococcus* в биоценозе кожных покровов пациентов исследуемых групп

Показатели	АДД, n = 34				АДВ, n = 33				ЭВ, n = 32			
	абс	%	ДК	I	абс	%	ДК	I	абс	%	ДК	I
<i>S. aureus</i>	9	26,5	10	1,2	11	45,5	11	1,3	17	53,1	12	3,1
<i>S. epidermidis</i> Нly+	21	61,8	13	1,3	7	21,2	5	1,3	11	34,4	10	1,3
Другие виды	3	8,8	0	0,3	3	9,1	0	0,2	4	12,5	0	0,2

Полученные ДК для исследуемых групп составили 10, 11 и 12 баллов соответственно. Также отмечено, что выделение с кожи *S. epidermidis* Нly+ имеет информативность, диагностические критерии в 13 баллов в группе детей с атопическим дерматитом.

Диагностическая информативность выявления других видов *Staphylococcus* по таксономии находилась в диапазоне диагностической неопределенности, т. е. не являлась информативной. Следовательно, появляется необходимость использования дополнительных критериев для дифференцировки потенциалов патогенности бактерий. Показатели информационной и диагностической значимости показателей ферментных факторов патогенности *S. epidermidis*, выделенных с кожи, представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Информационная и диагностическая значимость показателей ферментных факторов патогенности *S. epidermidis*, выделенных с кожи пациентов в исследуемых группах

Показатели	АДД, n = 34				АДВ, n = 33				ЭВ, n = 32			
	абс	%	ДК	I	абс	%	ДК	I	абс	%	ДК	I
Протеолиз	15	44,1	3	0,45	15	45,5	3	0,39	14	43,8	5	0,8
Уреаза	19	55,8	3	0,54	19	57,6	3	0,43	15	44,1	5	1,3

Расчет информационной и диагностической значимости показателей ферментных факторов патогенности *S. epidermidis*, выделенных с кожи, позволил установить, что признаки протеолитической и уреазной активности, выявляемые у представителей *S. epidermidis*, имеют наибольшую информативность. Диагностические критерии этих признаков составляли 5 баллов, при I более 0,82.

На основании проведенных исследований составлена диагностическая модель критериев обсемененности кожи, представленных в таблице 10.

Таблица 10 – Показатели диагностических критериев контаминации кожи пациентов в исследуемых группах

Показатели контаминации кожи	АДД		АДВ		ЭВ	
	ДК	I	ДК	I	ДК	I
$\text{КОЭ/см}^2 > 10$	13	2,2	15	3,8	15	3,8
$\text{Гем}^+ > 10\%$	11	1,3	14	3,3	14	3,3
<i>S. aureus</i>	10	1,2	11	1,3	12	3,1
<i>S. epidermidis</i> Нly+	13	1,3	5	1,3	10	1,3
Другие	0	0,3	0	0,2	0	0,2
Протеолиз	3	0,45	3	0,39	5	0,8
Уреаза	3	0,54	3	0,43	5	1,3
Сумма ДК	45	—	53	—	56	—

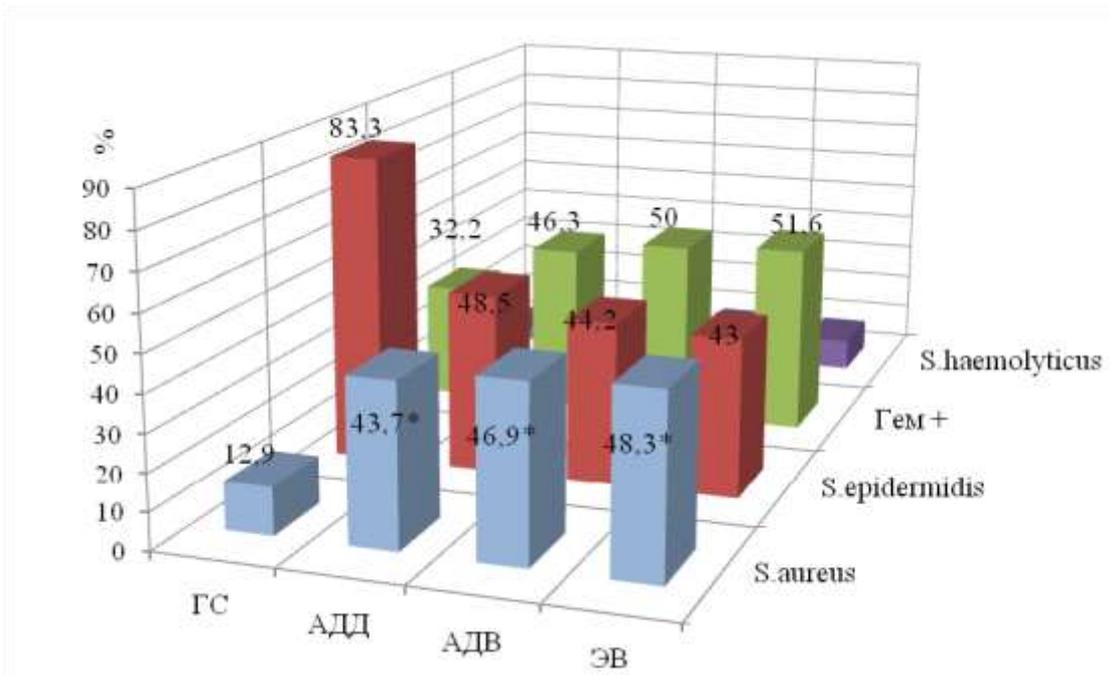
Согласно методическому подходу, пороговые суммы диагностических коэффициентов, достижение которых достаточно для вынесения решения о

биологических возможностях микроорганизмов в развитии и прогнозировании воспалительного процесса, должны быть не менее 13 баллов, что допускает вероятность ошибки не более 5 % ($p < 0,05$) [30]. Полученные результаты исследований позволяют заключить, что фактическую сумму ДК потенциала патогенности штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* Нлу+ следует считать как этиологически значимый фактор в генезе воспалительного процесса в группах больных. Следовательно, оценка потенциала патогенности по методу Вальда при идентификации стафилококков, представленных таксономических родов, с аналогичной суммой ДК даёт основание для прогнозирования потенциала патогенности возбудителя в развитии указанных состояний организма.

Достижение пороговой суммы ДК в 10 баллов предполагает вероятность ошибки в пределах 10 % ($p > 0,05$), что относится к зоне диагностической неопределённости, и поэтому окончательная типизация выделенного штамма возможна при проведении дополнительных дифференцирующих методов [30].

При этом следует учитывать, что достижение пороговой суммы ДК в 20 баллов позволяет провести дифференциальную диагностику с вероятностью ошибки не выше 1 % ($p < 0,01$) и с определённой долей вероятности прогнозировать изменения в организме человека, связанные с колонизацией микроорганизмами рода *Staphylococcus spp.*

Обследование слизистых оболочек верхних дыхательных путей в группе сравнения показало, что группа сравнения характеризовалась высокой частотой встречаемости *S. epidermidis* ($83,3 \pm 6,8$ %), тогда как *S. aureus* выделялся всего в ($12,2 \pm 0,6$) %. Представители рода *S. haemolyticus* встречались крайне редко – в ($3,8 \pm 0,2$) % случаев. Показатели микробиома слизистых оболочек носа в группах представлены на рисунке 12.



Примечание: * – разница статистически значима по сравнению с группой сравнения, $p < 0,05$.

Рисунок 12 – Показатели микробиома слизистых оболочек носа по видовому составу в исследуемых группах, %

При обследовании слизистых оболочек носа *S. aureus* встречался достоверно чаще в исследуемых группах с аллергодерматозами, чем в группе сравнения в 3 и более раз. Во всех группах идентифицирован *S. epidermidis* в значимых количествах, но при этом достоверно реже, чем в группе сравнения. Важно отметить, что во всех группах больных *S. epidermidis* в половине случаев обладал гемолитической активностью достоверно чаще, чем в группе сравнения.

При обследовании слизистой оболочки зева в группах больных выявлено, что частота выделения *S. aureus* значительна и достоверно превышает показатели выделения в группе сравнения в 5 и более раз. *S. aureus* выделялся у пациентов с экземой в $(43,8 \pm 8,8)$ % случаев, и это было чаще, чем в других исследуемых группах. Показатели бактериологического обследования слизистой оболочки зева исследуемых групп представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Показатели микробиоты зева по видовому составу в группах

Группа	n	<i>S. aureus</i>		<i>S. epidermidis</i>		<i>S. epidermidis</i> Hly+		<i>S. haemoliticus</i>		<i>S. saprophyticus</i>	
		абс.	%, $x \pm m$	абс.	%, $x \pm m$	абс.	%, $x \pm m$	абс.	%, $x \pm m$	абс.	%, $x \pm m$
ГС	32	2	6,25 ± 4,3	21	65,6 ± 8,4	6	18,8 ± 6,9	2	6,25 ± 4,3	3	9,4 ± 5,2
АДД	34	12	35,3 ± 8,2	4	11,8 ± 5,5	3	8,8 ± 4,9	3	8,8 ± 4,9	1	2,9 ± 2,9
АДВ	33	11	33,3 ± 8,2	9	27,3 ± 7,8	8	24,2 ± 7,5	2	6,1 ± 4,2	3	9,1 ± 5,0
ЭВ	32	14	43,8 ± 8,8	7	21,9 ± 7,3	4	12,5 ± 5,8	2	6,3 ± 4,3	2	6,3 ± 4,3

S. epidermidis в зеве у пациентов с аллергодерматозами выделялся в 3 раза реже, чем в группе сравнения. Чаще всего *S. epidermidis* выделялся у взрослых пациентов с АтД ($27,3 \pm 7,8$) % случаев). Также у взрослых пациентов с АтД *S. epidermidis* в 2 раза чаще имел гемолитическую активность, нежели в других группах больных.

Представители рода *S. saprophyticus* и *S. haemoliticus* выделялись в незначительном количестве и не отличались достоверно от группы сравнения и между групп больных.

При исследовании микробиома кишечника выявлено, что у всех обследованных пациентов имелись нарушения видового и количественного состава микробиоты различной степени выраженности. Степень нарушения оценивалась по количеству отклонений от параметров эубиоза. Состояние микробиоты кишечника в исследуемых группах представлено на рисунке 13.

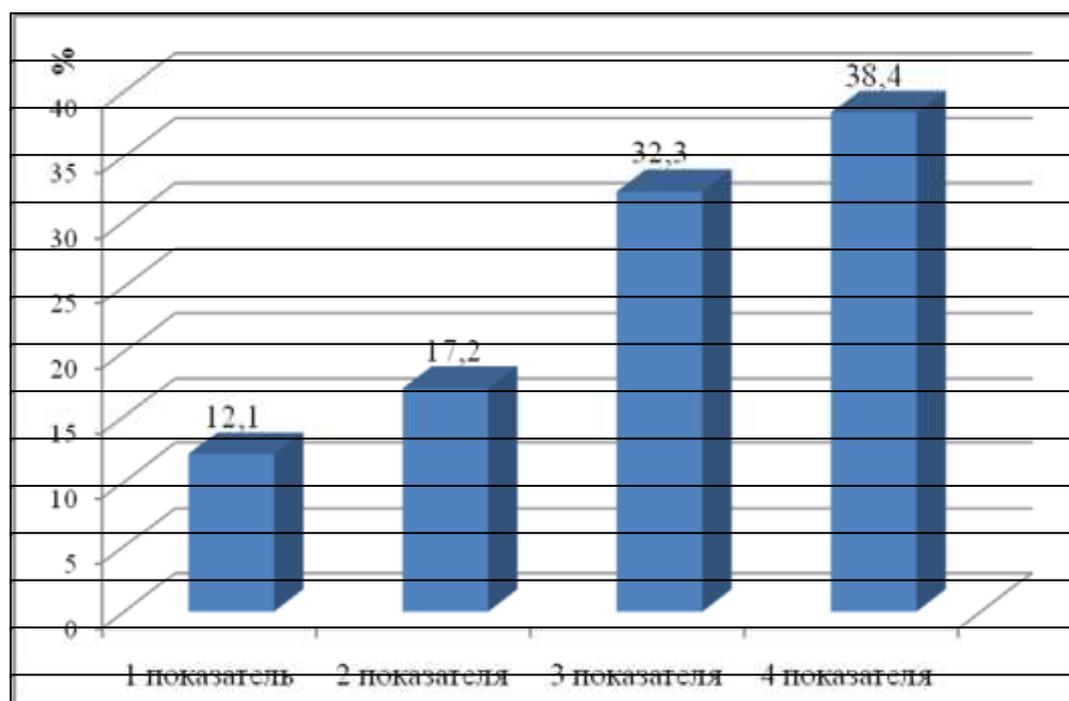


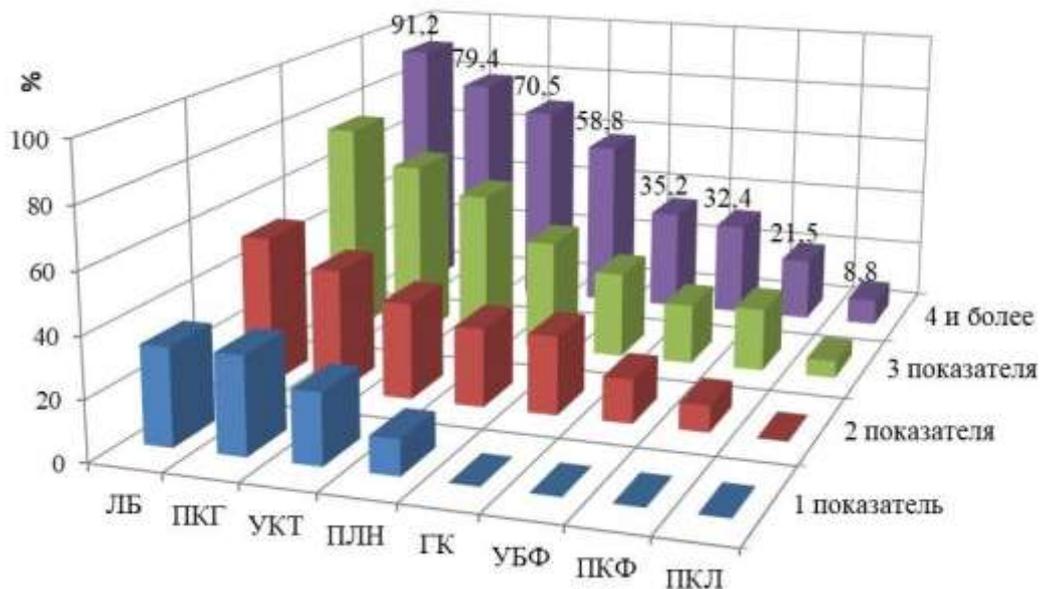
Рисунок 13 – Распределение пациентов исследуемых групп по количеству отклонений от параметров эубиоза, %

Результаты представлены без разделения обследуемых групп, т. к. показатели эубиоза кишечника от 2 до 60 лет идентичны. В результате оценки анализа кала по отклонениям параметров эубиоза выявлено, что у 12,1 % больных выявлены отклонения по одному параметру, тогда как нарушения по четырем и более показателям значительно увеличивались до 38,4 % пациентов ($p < 0,05$).

Показатели по степени нарушения эубиоза кишечника в исследуемых группах имели тенденцию увеличения от атопического дерматита к лицам с экземой ($p > 0,05$).

Нарушение эубиоза коррелировало с тяжестью течения кожного процесса. Нарушение нормальной микробиоты кишечника по трем, четырем и более показателям отмечено у пациентов с тяжелым или среднетяжелым течением кожного процесса, что подтверждалось прямой корреляционной зависимостью ($r_p = 0,71$).

Проводилась оценка видового состава микробиоты кишечника у детей с АД, результаты продемонстрированы на рисунке 14.



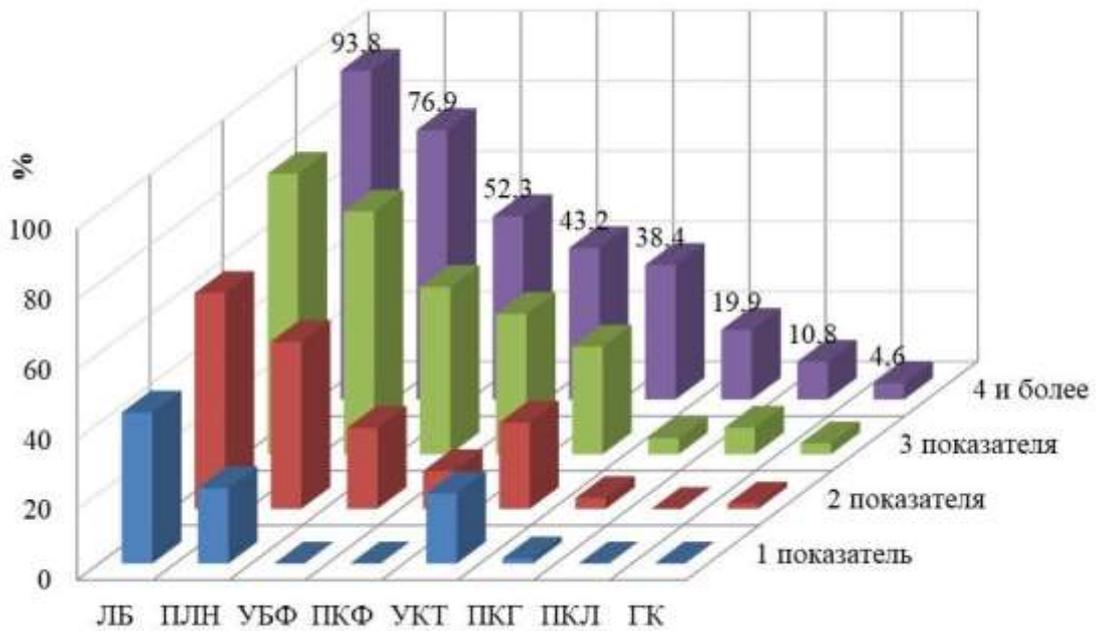
Примечания: ЛБ – уменьшение количества лактобактерий; ПКГ – повышение количества *E. coli* Нly+; УКТ – уменьшение количества типичных *E. coli*; ПКЛ – повышение количества клостридий; ПЛН – повышение количества лактозонегативных *E. coli*lac⁻; ГК – повышение количества грибов рода *Candida*; УБФ – уменьшение количества бифидобактерий; ПКФ – повышение количества кокковых форм микроорганизмов.

Рисунок 14 – Видовой состав микрофлоры кишечника при нарушении эубиоза у детей с атопическим дерматитом, %

Нарушение видового состава кишечной микробиоты по показателям 1 и 2 произошло за счет уменьшения количества лактобацилл и увеличения количества кишечной палочки с гемолитической активностью. Не наблюдалось увеличения количества грибов рода *Candida*, количество бифидобактерий соответствовало норме, а также не наблюдалось увеличения количества кокковых форм микроорганизмов. При более выраженном нарушении микробиоценоза по 3 показателям отмечено увеличение числа случаев с увеличением количества грибов рода *Candida* до 29,4 % и снижение содержания бифидобактерий в 20,5 % случаев.

Тяжелые нарушения эубиоза сопровождались снижением количества лактобацилл в 91,2 % случаев. Отмечено увеличение числа случаев с повышенным содержанием кокковых форм до 21,5 %, клостридий – до 8,8 %, со снижением содержания бифидобактерий – до 32,4 %. Отмечено увеличение количества *E. coli* с гемолитической активностью до 79,4 %, а также снижение количества типичных форм *E. coli* до 70,5 %.

Проводилась оценка видового состава микробиоты кишечника у взрослых пациентов с АтД и экземой, результаты продемонстрированы на рисунке 15.



Примечания: ЛБ – уменьшение количества лактобактерий; ПЛН – повышение количества лактозонегативных *E. colilac*; УБФ – уменьшение количества бифидобактерий; ПКФ – повышение количества кокковых форм микроорганизмов. УКТ – уменьшение количества типичных *E. coli*; ПКГ – повышение количества *E. coli* Нпу+; ПКЛ – повышение количества клостридий; ГК – повышение количества грибов рода *Candida*;

Рисунок 15 – Видовой состав микрофлоры кишечника при нарушении эубиоза у взрослых с аллергодерматозами, %

Нарушение видового состава кишечной микробиоты у взрослых пациентов с аллергодерматозами по 1 и 2 показателям произошло за счет уменьшения количества лактобактерий и типичных *E. coli*, при одновременном увеличении количества лактозонегативных кишечных палочек.

Тяжелые нарушения кишечной микробиоты по 4 показателям сопровождались снижением количества лактобацилл в 93,8 % случаев и бифидобактерий в 52,3 % случаев. Отмечено увеличение количества гемолитических форм *E. coli* до 19,9 %, клостридий до 10,8 %, а также повышение содержания кокковых форм до 43,2 %.

Таким образом, контаминация кожи *Staphylococcus spp.* была достоверно выше у лиц с аллергодерматозами относительно группы сравнения. При обследовании патологических очагов кожи наибольшее значение имела контаминация *S. aureus* и *S. epidermidis* с гемолитической активностью. Наибольший процент *S. aureus* был выделен с очагов в группе детей с АтД. Во всех группах в более 50 % случаев выделенных штаммов *S. epidermidis* имел гемолитическую активность на видимо здоровой коже. Это говорит о том, что на визуально здоровой коже у пациентов с аллергодерматозами штаммы, относящиеся к нормальному микробиому кожи, приобретают факторы патогенности в виде гемолитической активности.

У пациентов с экземой при обследовании слизистых оболочек носа и зева *S. aureus* выявлялся чаще, чем в других группах больных. Во всех группах идентифицирован *S. epidermidis* в значимых количествах и в более 50 % случаев *S. epidermidis* носил гемолитическую активность.

При микробиологическом исследовании микробиома кишечника выявлено, что у всех больных с аллергодерматозами наблюдались нарушения эубиоза, в большей степени по трем и четырем показателям. Установлено снижение количества лактобактерий и типичных форм *E. coli*, увеличение содержания кокковых, *E. coli* с гемолитической активностью и клостридий. Нарушение кишечного эубиоза коррелировало с тяжестью течения кожного процесса.

3.2.2 Содержание лизоцима и гистамина в слюне у больных с аллергодерматозами

До и после лечения оценивали уровень лизоцима и гистамина в слюне в группах пациентов и в группе сравнения. Показатели гистамина и лизоцима, их соотношение до лечения представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Содержание гистамина и лизоцима в слюне у пациентов в исследуемых группах до лечения и в группе сравнения

Группы	n	Лизоцим, мкг/мл	p	Гистамин, нг/мл	p	Отношение лизоцим / гистамин
АДД	31	3,5 ± 0,3*	< 0,05	2,5 ± 0,4*	< 0,05	1,4 ± 0,2*
АДВ	33	3,3 ± 0,3*	< 0,05	2,6 ± 0,4*	< 0,05	1,3 ± 0,2*
ЭВ	32	3,1 ± 0,3*	< 0,05	3,8 ± 0,4* [#]	< 0,05	0,8 ± 0,2* [#]
ГС	32	7,0 ± 0,4	—	1,3 ± 0,2	—	5,4 ± 0,5

Примечание: * – статистически значимая разница по сравнению с соответствующим показателем в группе сравнения, $p < 0,05$, [#] – статистически значимая разница по сравнению с соответствующим показателем в группах АДД и АДВ, $p < 0,05$.

У больных аллергодерматозами наблюдалось снижение содержания лизоцима по сравнению с группой сравнения в 2 раза. У детей с атопическим дерматитом данный показатель составил (3,5 ± 0,3) мкг/мл, у взрослых (3,3 ± 0,3) мкг/мл, а у больных экземой данный показатель был наименьшим из исследуемых групп и составил (3,1 ± 0,3) мкг/мл.

В то же время установлено достоверное повышение содержания гистамина в слюне, особенно в группе больных экземой – до (3,8 ± 0,4) нг/мл, что выше, чем в группе сравнения – (1,3 ± 0,2) нг/мл. У детей с атопическим дерматитом уровень гистамина составил (2,5 ± 0,4) нг/мл, а у взрослых (2,6 ± 0,4) нг/мл, что достоверно выше, нежели в группе сравнения.

Соотношение гистамина и лизоцима в среднем в группе сравнения составило $0,19 \pm 0,02$, причем соотношение в группах больных достоверно изменялось. Так у больных экземой соотношение гистамин / лизоцим в слюне достоверно выше на $1,03 \pm 0,02$, чем в группе сравнения и в других группах больных.

Проводилась оценка зависимости тяжести течения кожного процесса от уровня гистамина в слюне у больных аллергодерматозами. Показатели зависимости уровня гистамина от тяжести течения кожного процесса

представлены на рисунке 16.

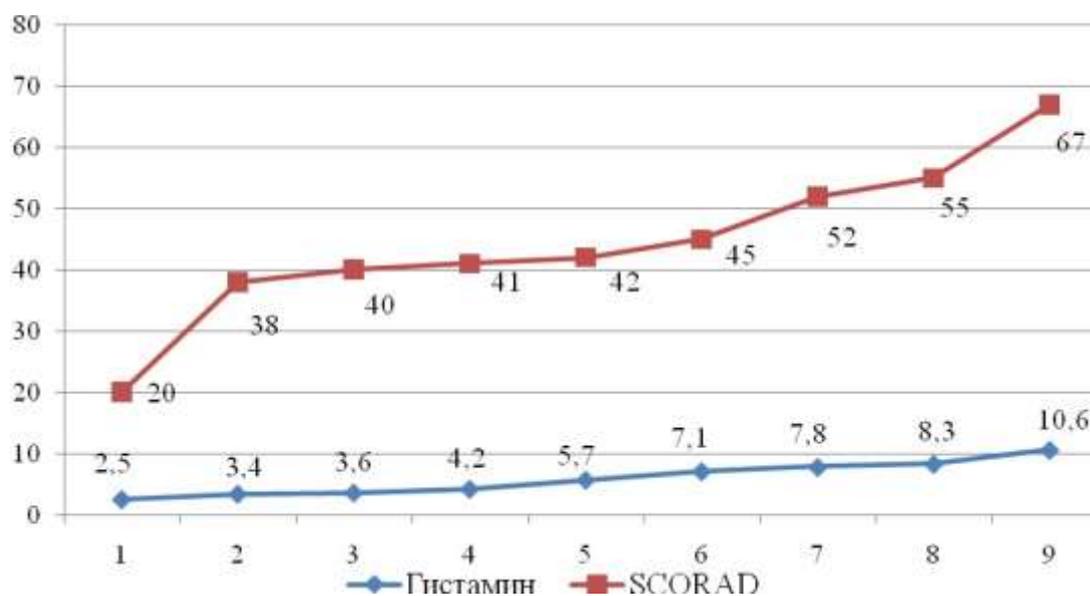


Рисунок 16 – Показатели уровня гистамина и тяжести течения кожного процесса по шкале SCORAD в группах

Выявлена ассоциация между значениями уровня гистамина в слюне и балловой оценкой тяжести течения кожного процесса по шкале SCORAD. Чем выше уровень гистамина в слюне, тем тяжелее течение патологического кожного процесса, что подтверждалось сильной прямой корреляционной зависимостью ($r_p = 0,93$). Самый высокий уровень гистамина 10,6 нг/мл отмечен у пациента, имеющего максимальную сумму баллов по шкале SCORAD.

Таким образом, у пациентов с аллергодерматозами наблюдалось значительное снижение уровня лизоцима и достоверное увеличение содержания гистамина в слюне относительно группы сравнения. Наиболее выраженные изменения отмечены в группе пациентов с экземой. Не установлено достоверного различия между исследуемыми группами по уровню содержания лизоцима и гистамина в слюне. Выявлено, что у пациентов с экземой соотношение гистамина и лизоцима достоверно выше, чем у больных в других группах. Соотношение уровня содержания гистамина как фактора «агрессии» и лизоцима как фактора «защиты», оценивается как индекс агрессии, показывающий уровень дисбаланса в

системе факторов неспецифической резистентности организма.

Выявлена зависимость значений гистамина в слюне и балловой оценкой тяжести течения кожного процесса по шкале SCORAD. Чем выше уровень гистамина в слюне, тем тяжелее течение патологического кожного процесса.

3.3 Влияние бактерионосительства в семье на течение аллергодерматозов у детей

Для оценки влияния бактерионосительства в семье на течение АД у ребенка, проведены бактериологические исследования со слизистых оболочек носа и зева у членов семей (у матерей и отцов, братьев и сестер, $n = 74$). Показатели микробиоты со слизистых оболочек носа и зева у детей с АД и членов их семьи представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Показатели микробиоты носа и зева в группе семей пациентов исследуемых групп

Группа	n	<i>S. aureus</i>		<i>S. epidermidis</i>		<i>S. epidermidis</i> Нly+		<i>S. haemolyticus</i>		<i>S. saprophyticus</i>		Другие виды	
		абс.	%, $x \pm m$	абс.	%, $x \pm m$	абс.	%, $x \pm m$	абс.	%, $x \pm m$	абс.	%, $x \pm m$	абс.	%, $x \pm m$
		Левая половина носа											
Дети АДД	34	22	64,7 ± 8,0	19	55,8 ± 8,5	8	23,5 ± 7,3	4	11,8 ± 5,5	1	2,9 ± 5,1	1	2,9 ± 5,1
Мать	33	9	27,3 ± 7,1	12	36,4 ± 6,7	12	36,4 ± 6,7	2	6,1 ± 4,1	1	3,0 ± 2,9	4	12,1 ± 5,7
Отец	31	13	41,9 ± 7,9	11	35,5 ± 4,1	11	35,5 ± 4,1	1	3,2 ± 3,1	0	0	3	9,7 ± 5,3
Брат/сестра	10	6	60,0 ± 15,5	2	20,0 ± 12,6*	1	10,0 ± 9,5	0	0	2	20,0 ± 12,6	2	20,0 ± 12,6
Правая половина носа													
Дети АДД	34	18	52,9 ± 7,3	23	67,6 ± 8,0	12	35,3 ± 8,2	4	11,8 ± 5,5	2	5,9 ± 4,0	2	5,9 ± 4,0
Мать	33	13	39,4 ± 8,5	12	36,4 ± 6,7	11	33,3 ± 6,7	2	6,1 ± 4,1	1	3,0 ± 2,9	6	18,2 ± 6,7
Отец	31	9	29,0 ± 8,7	17	54,8 ± 8,9	11	35,5 ± 7,8	3	9,7 ± 5,3	0	0	2	6,5 ± 4,4
Брат/сестра	10	5	50,0 ± 15,8	2	20,0 ± 12,6*	2	20,0 ± 12,6	0	0	0	0	2	20,0 ± 12,6
Зев													
Дети АДД	34	12	35,3 ± 8,2	4	11,8 ± 5,5	3	8,8 ± 4,9	3	8,8 ± 4,9	1	2,9 ± 2,9	4	11,8 ± 5,5
Мать	33	10	30,3 ± 7,9	17	51,5 ± 7,5	17	51,5 ± 7,5	2	6,1 ± 4,1	3	9,1 ± 5,0	5	15,2 ± 6,2
Отец	31	10	32,3 ± 7,5	8	25,8 ± 7,1	5	16,1 ± 6,6	2	6,5 ± 4,4	3	9,7 ± 5,3	3	9,7 ± 5,3
Брат/сестра	10	4	40,0 ± 15,5	2	20,0 ± 12,6	2	20,0 ± 12,6	1	10,0 ± 9,5	1	10,0 ± 9,5	2	20,0 ± 12,6
Примечание – *– достоверность отличия показателей по сравнению с группой детей, $p < 0,05$.													

При обследовании членов семей выявлено, что от $(27,3 \pm 7,1)$ до $(41,9 \pm 7,9)$ % родителей являются носителями *S. aureus* на слизистых оболочках носа и зева, причем в некоторых семьях отмечено выделение *S. aureus* со всех топических точек взятия материала у всех членов семьи.

При обследовании слизистых оболочек носа и зева у членов семьи выявлена тенденция, что процент выделения *S. aureus* со слизистых оболочек родителей в сумме превышает процент *S. aureus*, выделенный у больных детей.

Важно отметить, что у родителей отмечено видовое разнообразие *Staphylococcus spp.*, в отличие от детей. Выделенные виды, такие как *S. capitis*, *S. cohnii*, *S. pasteurii*, *S. shleiferi*, *S. warneri*, *S. intermedius* не имели диагностической информативности и не влияли на течение кожного процесса у ребенка.

Проводилась оценка потенциала патогенности выделенных микроорганизмов у родителей, а также показатели плотности колоний. Определяли зависимость тяжести течения атопического дерматита у ребенка и степенью обсемененности слизистых оболочек у членов семьи. Показатели плотности выделения колоний с высоким потенциалом патогенности у членов семьи в группе детей с атопическим дерматитом представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Показатели плотности выделения колоний с высоким потенциалом патогенности со слизистых оболочек у членов семьи в группе детей с атопическим дерматитом

SCORAD АДД, в баллах	n больных	n членов семьи	n анализов	<i>S. aureus</i> КОЕ <i>lg3/abc</i>	<i>S. aureus</i> , %	<i>S. epidermidis</i> Hly+ КОЕ <i>lg3/abc</i>	<i>S. epidermidis</i> Hly+ КОЕ <i>lg3</i> , %
1–20 (легкая)	6	13	39	10	$25,6 \pm 6,9$	9	$23,1 \pm 6,7$
20–40 (среднетяжелая)	25	54	162	61	$37,6 \pm 3,8$	41	$25,3 \pm 3,4$
Более 40 (тяжелая)	3	7	21	17	$80,9 \pm 8,6^*$	4	$19,1 \pm 8,6$

Примечание – * – достоверность отличия показателей, $p < 0,05$.

Из представленной таблицы следует, что по степени тяжести течения АД у детей наблюдается достоверное увеличение показателей значительной обсемененности слизистых оболочек *Staphylococcus spp.* с высоким потенциалом патогенности у членов семьи.

Выделение *Staphylococcus spp.* КОЕ $lg3$ с высоким потенциалом патогенности на слизистых оболочках выявлено в семьях с тяжелым течением АД у ребенка. *S. aureus* КОЕ $lg3$ со слизистых оболочек у членов семьи выделялся в $(80,9 \pm 8,6)$ % случаев, а *S. epidermidis* Нлу+ КОЕ $lg3$ $(19,1 \pm 8,6)$ % случаев при тяжелой форме течения АД у ребенка, что достоверно чаще, чем при среднетяжелой и легкой формах.

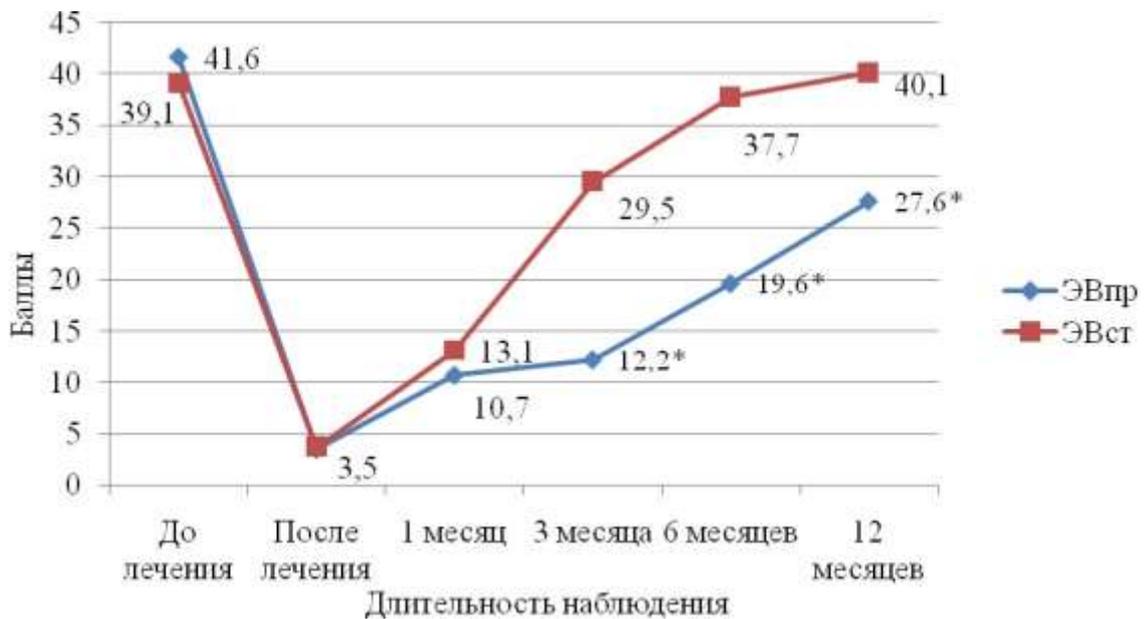
Бактерионосительство на слизистых оболочках *S. aureus* и *S. epidermidis* Нлу+ со стороны отца и матери, а также братьев и сестер, можно оценить как повышенную бактериологическую нагрузку на ребенка.

Таким образом, при оценке влияния бактерионосительства в семье на течение аллергодерматозов у детей установлено, что выделенная у членов семьи микробиота в более половине случаев имеет повышенный потенциал патогенности при высокой степени обсемененности (КОЕ $lg3$), что формирует повышенную бактериологическую нагрузку на ребенка. Установлено, что по увеличению степени тяжести течения АД у детей наблюдается достоверное увеличение показателей значительной обсемененности слизистых оболочек *Staphylococcus spp.* с высоким потенциалом патогенности у членов семьи.

3.4 Применение пробиотических препаратов в комплексном лечении аллергодерматозов

Проведена оценка результатов лечения в исследуемых группах в динамике 12 месяцев. Проводилась клиническая оценка по шкале SCORAD в группах пациентов, получавших стандартную терапию, и в группах пациентов, получавших комплексное лечение с применением пробиотиков в течение 12 месяцев после лечения. Показатели степени эффективности в отдельных

исследуемых группах представлены на рисунках 17, 18 и 19.

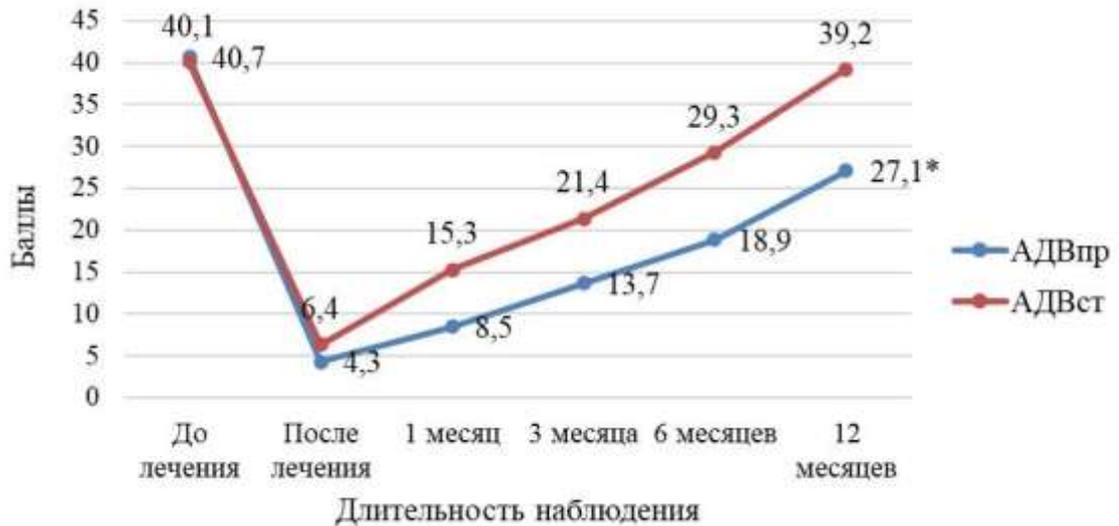


Примечания: ЭВ_{пр} – группа пациентов с экземой, получавших стандартную терапию в комплексе с пробиотическими препаратами; ЭВ_{ст} – группа сравнения пациентов с экземой, получавших стандартную терапию; * – достоверность отличия показателей, $p < 0,05$.

Рисунок 17 – Показатели шкалы SCORAD в группе пациентов с экземой после проведенного лечения

Из приведенного рисунка 17 следует, что у пациентов с экземой (16 человек), получавших стандартную терапию, через 3 месяца было отмечено обострение кожного процесса ($29,5 \pm 3,3$) балла), и в течение года индекс SCORAD вернулся к прежним показателям ($40,1 \pm 3,4$) балла).

В группе пациентов, получавших стандартную терапию в комплексе с пробиотиками (16 пациентов), обострение процесса в среднем наступало спустя 6 месяцев после начала терапии, но обострение носило менее выраженный характер. Так, индекс SCORAD составил ($19,6 \pm 2,5$) балла и был достоверно меньше в 1,9 раза, чем в группе пациентов, получавших стандартную терапию ($37,7 \pm 3,3$; $p < 0,05$). Через 12 месяцев отмечен также достоверно меньший в 1,5 раза показатель индекса SCORAD ($27,6 \pm 2,9$) против ($40,1 \pm 3,4$) балла ($p < 0,05$) у пациентов, получавших комплексное лечение.

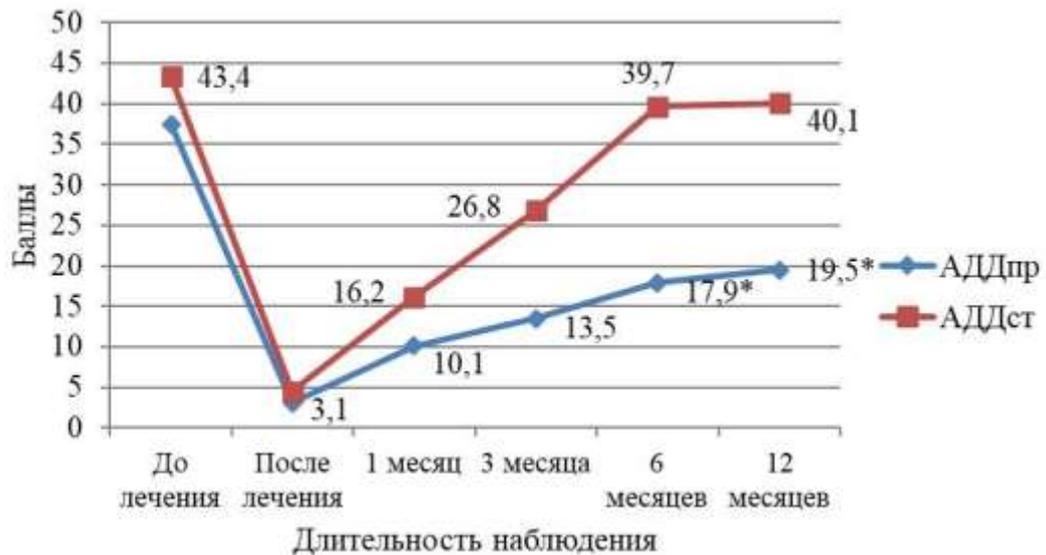


Примечания: АДВпр – группа взрослых пациентов с АтД, получавших стандартную терапию в комплексе с пробиотиками; АДВст – группа взрослых пациентов с АтД, получавших стандартную терапию; * – достоверность отличия показателей, $p < 0,05$.

Рисунок 18 – Показатели шкалы SCORAD в группе взрослых пациентов с атопическим дерматитом после проведенного лечения

Из рисунка 18 следует, что взрослые пациенты (17 человек) с АтД, получавшие стандартную терапию, через 3 месяца отметили обострение кожного процесса ($21,4 \pm 3,0$ балла). Через 6 месяцев тяжесть кожного процесса увеличилась и составила ($29,3 \pm 3,1$) балла. К окончанию года индекс SCORAD вернулся к уровню исходных показателей ($39,2 \pm 3,1$ балла).

В группе пациентов, получавших комплексную терапию с пробиотиками (16 пациентов), индекс SCORAD через 3 месяца ($13,7 \pm 1,2$ балла) и 6 месяцев ($18,9 \pm 1,2$) балла) был достоверно ниже в 1,6 раза, чем в предыдущей группе ($p < 0,05$). Через 12 месяцев у пациентов, получавших пробиотики, показатель индекса SCORAD составлял ($27,1 \pm 1,8$) балла и был достоверно ниже в 1,5 раза ($p < 0,05$), чем в группе, получавшей стандартную терапию.



Примечания: АДДст группа детей с атопическим дерматитом, получавших стандартную терапию; АДДпр – группа детей, получавших стандартную терапию в комплексе с пробиотическими препаратами в семье; * – достоверность отличия показателей, $p < 0,05$.

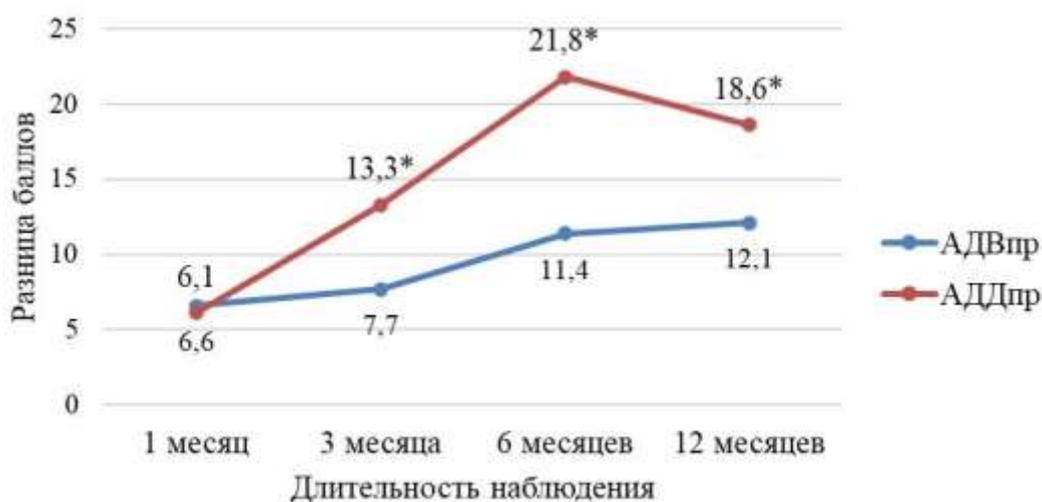
Рисунок 19 – Показатели шкалы SCORAD у детей с атопическим дерматитом после проведенного лечения

Из приведенного рисунка 19 следует, что в группе детей с АтД ($n = 17$), получавших стандартную терапию, обострение кожного процесса отмечено через 3 месяца (индекс SCORAD составил $(26,8 \pm 3,1)$ балла), и в течение года показатели индекса SCORAD вернулись к исходным величинам ($40,1 \pm 3,4$ балла).

В группе пациентов, получавших комплексную терапию с пробиотическими препаратами, обострение кожного процесса на 3-м месяце наблюдения носило менее выраженный характер по распространенности кожного процесса и снижению интенсивности зуда ($13,5 \pm 1,3$) балла против $(26,8 \pm 3,1)$ балла; $p < 0,05$). Через 6 месяцев отмечено достоверное снижение индекса SCORAD в 2,2 раза у пациентов, получавших комплексное лечение с пробиотиками, по сравнению с группой стандартного лечения. Через 12 месяцев отмечено достоверное снижение показателей индекса SCORAD в 1,7 раза у пациентов, получавших комплексное лечение ($19,5 \pm 1,6$) балла, по сравнению с $(40,1 \pm 3,4)$ балла; $p < 0,05$).

Среди исследуемых групп взрослых пациентов (см. Рисунки 17 и 18), получавших в комплексном лечении пробиотические препараты на протяжении одного года, достоверных отличий показателей эффективности лечения 1-го, 3-го, 6-го и 12-го месяцев по шкале SCORAD не выявлено.

Проведена оценка эффективности комплексного лечения по разнице показателей SCORAD в группах детей и взрослых с атопическим дерматитом (Рисунок 20).



Примечания: АДВпр группа взрослых с атопическим дерматитом, получавших комплексную терапию; АДДпр – группа детей, получавших комплексную терапию с пробиотическими препаратами в семье; * – достоверность отличия показателей, $p < 0,05$.

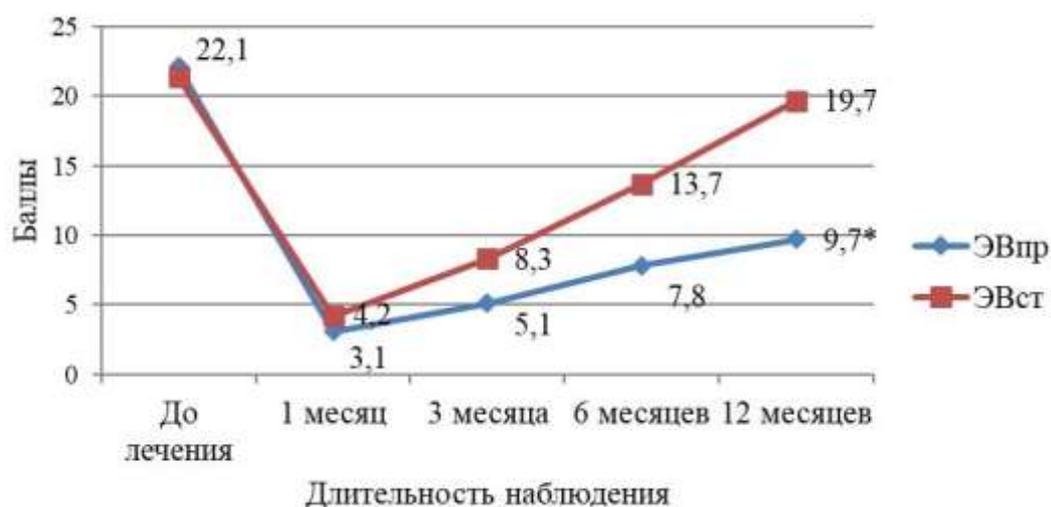
Рисунок 20 – Эффективность комплексного лечения по разнице показателей SCORAD у детей и взрослых с атопическим дерматитом

Из приведенного рисунка 20 следует, что эффективность комплексного лечения по разнице показателей SCORAD в группе взрослых с атопическим дерматитом на протяжении года составила от $(6,1 \pm 0,4)$ балла в первый месяц исследования до $(12,1 \pm 0,7)$ балла после 12 месяцев лечения. В группе детей эти показатели составили от $(6,6 \pm 0,4)$ балла в первый месяц исследования до $(21,8 \pm 1,3)$ балла на 6-м месяце лечения. Эффективность комплексного лечения у детей с атопическим дерматитом в семье была выше и достоверно отличалась по

показателям 3-го ($13,3 \pm 0,8$) балла), 6-го ($21,8 \pm 1,3$) балла) и 12-го месяца ($18,6 \pm 1,2$) балла) по сравнению с показателями SCORAD в группе взрослых ($p < 0,05$). Это может свидетельствовать о более эффективном применении пробиотиков при коррекции микробиоты у всех членов семьи, относительно индивидуального приема.

Важно отметить, что группы пациентов, получавших в комплексном лечении пробиотические препараты внутрь в течение года наблюдения, отмечали улучшение течения кожного процесса, что отражалось в баллах по шкале SCORAD в виде уменьшения интенсивности зуда и распространенности кожных высыпаний.

В исследуемых группах проведена оценка индекса качества жизни до лечения и в динамике через 1, 3, 6 и 12 месяцев. Показатели дерматологического индекса качества жизни представлены на рисунках 21, 22 и 23.

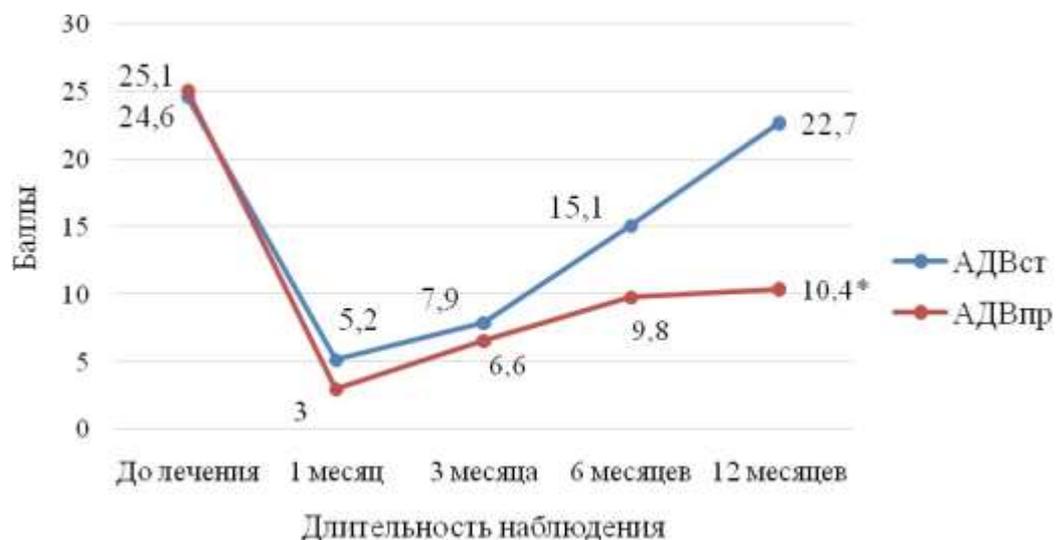


Примечания: ЭВст группа сравнения пациентов с экземой, получавших стандартную терапию; ЭВпр – группа пациентов с экземой, получавших комплексную терапию с пробиотическими препаратами; * – достоверность отличия показателей, $p < 0,05$.

Рисунок 21 – Показатели ДИКЖ в группе пациентов с экземой, после проведенного лечения

Из приведенного рисунка 21 следует, что у пациентов с экземой, получавших стандартную терапию, через месяц лечения показатель ДИКЖ значительно улучшался, составляя 4,2 балла. В динамике года этот показатель ухудшился и через 12 месяцев наблюдения находился на уровне «до лечения» – $(19,7 \pm 0,2)$ балла.

У пациентов, получавших в комплексном лечении пробиотические препараты, через 12 месяцев отмечено улучшение качества жизни, которое по показателю ДИКЖ в 2,3 раза отличалось от уровня «до лечения». Отмечено достоверное улучшение качества жизни после лечения в группе пациентов, получавших пробиотические препараты $(9,7 \pm 0,1)$ балла, в отличие от стандартного лечения $(19,7 \pm 0,2)$ балла ($p < 0,05$).

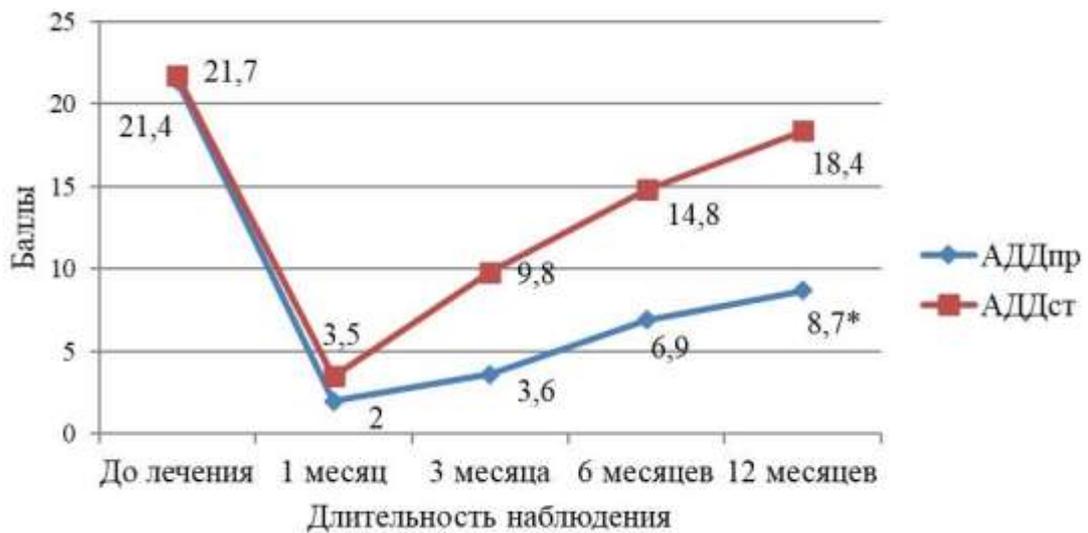


Примечания: АДВст группа взрослых пациентов с АД, получавших стандартную терапию; АДВпр – группа взрослых пациентов с АД, получавших комплексную терапию с пробиотическими препаратами; * – достоверность отличия показателей, $p < 0,05$.

Рисунок 22 – Показатели ДИКЖ в группе взрослых пациентов с АД после проведенного лечения

Из представленного рисунка 22 следует, что у взрослых пациентов с АД, получавших стандартную терапию, качество жизни через 12 месяцев не изменилось, индекс находился на уровне «до лечения» – $(22,7 \pm 0,3)$ балла.

У пациентов, получавших в комплексном лечении пробиотические препараты, через 12 месяцев отмечено значительное достоверное улучшение качества жизни, которое по показателю ДИКЖ в 2,4 раза отличалось от уровня «до лечения» ($24,6 \pm 0,3$) и ($10,4 \pm 0,1$) балла соответственно ($p < 0,05$). В группе пациентов, получавших комплексное лечение, качество жизни достоверно улучшилось ($10,4 \pm 0,1$) балла, по сравнению с пациентами, получавшими стандартное лечение ($22,7 \pm 0,3$) балла ($p < 0,05$).



Примечания: АДДст группа детей с атопическим дерматитом, получавших стандартную терапию; АДДпр – группа детей, получавших комплексную терапию с пробиотическими препаратами в семье; * – достоверность отличия показателей, $p < 0,05$.

Рисунок 23 – Показатели ДИКЖ у детей с атопическим дерматитом после проведенного лечения

У детей с АД, получавших стандартную терапию, показатели ДИКЖ спустя 12 месяцев наблюдения вернулись к уровню «до лечения». У детей, получавших в комплексном лечении пробиотические препараты, через 12 месяцев по показателю ДИКЖ отмечено достоверное улучшение качества жизни ($8,7 \pm 0,1$) балла, которое отличалось от группы пациентов, получавших стандартную терапию ($18,4 \pm 0,3$) балла ($p < 0,05$).

Клиническая эффективность оценивалась по длительности и количеству обострений до лечения и через 12 месяцев после проведенного лечения. Показатели длительности ремиссии и число обострений в год, до и после лечения представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Показатели длительности и количества обострений в год, до и после лечения у пациентов в исследуемых группах

Группы	Длительность обострений, дни		Среднее количество обострений в год	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АДД _{пр} , n = 17	14,3 ± 1,9	6,7 ± 1,1*	2,8 ± 1,0	1,2 ± 0,2*
АДД _{ст} , n = 17	14,3 ± 1,9	14,2 ± 1,9	2,5 ± 1,1	2,7 ± 0,3
АДВ _{пр} , n = 16	17,1 ± 1,2	10,2 ± 1,1*	2,6 ± 1,0	1,9 ± 0,2*
АДВ _{ст} , n = 17	17,5 ± 1,2	17,1 ± 1,2	2,7 ± 1,1	2,5 ± 0,3
ЭВ _{пр} , n = 16	13,7 ± 1,8	6,3 ± 1,1*	3,4 ± 1,3	1,7 ± 0,2*
ЭВ _{ст} , n = 16	13,8 ± 1,8	13,5 ± 1,8	3,0 ± 1,2	3,1 ± 0,3

Примечания: * – достоверность различий между сравниваемыми группами $p < 0,05$; n – число пациентов.

У детей с АДД длительность обострений составляла (14,3 ± 1,9) дня, а количество обострений – (2,8 ± 1,0) в год. После проведения стандартной терапии показатели не изменились. При использовании пробиотических препаратов в комплексном лечении длительность обострений в группе детей с АДД достоверно уменьшилась в среднем на (7,6 ± 1,0) день, количество обострений уменьшилось в 2 раза и составило (1,2 ± 0,2) в год. У взрослых пациентов с АДД длительность обострений составляла (17,1 ± 1,2) дня, а количество обострений – (2,6 ± 1,0) в год. После проведения стандартной терапии показатели не изменились. При использовании пробиотических препаратов в комплексном лечении длительность обострений в группе взрослых с АДД достоверно уменьшилась на (6,9 ± 1,1) дня, количество обострений уменьшилось в 1,4 раза и составило (1,9 ± 0,2) в год. У пациентов с экземой до лечения средняя длительность обострений составляла (13,7 ± 1,8) дня, количество обострений в

год – $3,4 \pm 1,3$, а после лечения с использованием пробиотических препаратов соответствующие показатели составили ($6,3 \pm 1,1$) дня и ($1,7 \pm 0,2$) соответственно.

Эффективность лечения оценивалась бактериологически. Показатели микробиоты слизистой оболочки носа и кожных покровов до и после лечения представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Показатели видового и количественного состава микробиоты слизистой оболочки носа и кожных покровов пациентов исследуемых групп до и после лечения

Показатели	До		После	
Слизистая оболочка носа				
АДД _{пр} , n = 17	абс	%	абс	%
<i>S. aureus</i>	11	$64,7 \pm 11,9$	5	$29,4 \pm 11,3^*$
<i>S. epidermidis</i> Нly+	8	$47,1 \pm 12,4$	2	$11,8 \pm 7,8^*$
АДВ _{пр} , n = 16	абс	%	абс	%
<i>S. aureus</i>	7	$43,8 \pm 12,4$	3	$18,8 \pm 9,8^*$
<i>S. epidermidis</i> Нly+	8	$50,0 \pm 12,5$	5	$31,3 \pm 11,6^*$
ЭВ _{пр} , n = 16	абс	%	абс	%
<i>S. aureus</i>	13	$81,3 \pm 9,7$	6	$37,5 \pm 12,1^*$
<i>S. epidermidis</i> Нly+	5	$31,3 \pm 11,6$	2	$12,5 \pm 8,3^*$
Кожные покровы				
АДД _{пр} , n = 17	абс	%	абс	%
<i>S. aureus</i>	12	$70,5 \pm 11,4$	4	$23,5 \pm 10,6^*$
<i>S. epidermidis</i> Нly+	7	$41,2 \pm 12,3$	2	$11,8 \pm 8,1^*$
АДВ _{пр} , n = 16	абс	%	абс	%
<i>S. aureus</i>	8	$43,8 \pm 12,4$	4	$25,0 \pm 10,8^*$
<i>S. epidermidis</i> Нly+	9	$56,3 \pm 12,4$	5	$31,3 \pm 11,6^*$
ЭВ _{пр} , n = 16	абс	%	абс	%
<i>S. aureus</i>	9	$56,2 \pm 12,7$	3	$18,8 \pm 9,8^*$
<i>S. epidermidis</i> Нly+	6	$37,5 \pm 12,5$	2	$12,5 \pm 8,3^*$
Примечание: * – достоверность различий по сравнению с «до» $p < 0,05$.				

Из представленной таблицы 16 следует, что выделение микробиоты с высоким потенциалом патогенности после комплексного лечения с применением пробиотиков как со слизистых оболочек, так и кожных покровов достоверно уменьшилось. Так у детей с атопическим дерматитом отмечено достоверное уменьшение выделения с кожных покровов *S. aureus* в 3 раза (до $(70,5 \pm 11,4)$ % после $(23,5 \pm 10,6)$ %), а *S. epidermidis* Нлу+ в 3,5 раза меньше после лечения (до $(41,2 \pm 12,3)$ % после $(11,8 \pm 8,1)$ %; $p < 0,05$). Выявлено достоверное уменьшение выделения *S. aureus* со слизистых оболочек в 2,2 раза (до $(64,7 \pm 11,9)$ % после $(29,4 \pm 11,3)$ %), а *S. epidermidis* Нлу+ в 3,9 раза (до $(47,1 \pm 12,4)$ % после $(11,8 \pm 7,8)$ %; $p < 0,05$).

У взрослых пациентов с атопическим дерматитом выделение *S. aureus* и *S. epidermidis* Нлу+ со слизистых оболочек носа после комплексного лечения достоверно уменьшилось в 2,3 и 1,6 раза, соответственно, а с кожных покровов *S. aureus* и *S. epidermidis* Нлу+ в 1,7 раза.

У пациентов с экземой отмечено достоверное уменьшение выделения *S. aureus* и *S. epidermidis* Нлу+ как с кожных покровов, так и слизистых оболочек. С кожных покровов *S. aureus* в 2,9 раза (до $(56,2 \pm 12,7)$ % после $(18,8 \pm 9,8)$ %), а *S. epidermidis* Нлу+ в 3 раза меньше после лечения (до $(37,5 \pm 12,5)$ % после $(12,5 \pm 8,3)$ %; $p < 0,05$). Со слизистых оболочек выделение *S. aureus* и *S. epidermidis* Нлу+ достоверно меньше, чем до лечения в 2,1 и 2,5 раза.

Необходимо отметить, что эффективность комплексного лечения в группе детей с АД несколько выше, чем в других группах больных, это связано с тем, что проводилась коррекция микробиоты пробиотическими препаратами в семье.

Эффективность лечения оценивалась по уровню содержания лизоцима и гистамина в слюне и уровню их соотношения. Показатели содержания лизоцима и свободного гистамина в слюне до и после лечения представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Показатели содержания лизоцима и свободного гистамина до и после лечения

Показатель	АДД _{ст} , n = 17		АДД _{пр} , n = 17		АДВ _{ст} , n = 17		АДВ _{пр} , n = 16		ЭВ _{ст} , n = 16		ЭВ _{пр} , n = 16	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лизоцим, мкг/мл	3,5 ± 0,3	3,7 ± 0,4	3,5 ± 0,3	4,2* ± 0,5	3,0 ± 0,3	3,3 ± 0,3	3,1 ± 0,3	4,4* ± 0,5	3,1 ± 0,3	3,6 ± 0,3	3,1 ± 0,3	4,5* ± 0,6
Гистамин, нг/мл	2,6 ± 0,4	2,4 ± 0,4	2,5 ± 0,4	0,8* ± 0,07	2,7 ± 0,4	2,4 ± 0,4	2,6 ± 0,4	0,9* ± 0,07	2,5 ± 0,4	2,4 ± 0,4	2,5 ± 0,4	1,1* ± 0,08
Отношение гистамин / лизоцим	0,74 ± 0,04	0,65 ± 0,03	0,71 ± 0,04	0,19* ± 0,01	0,9 ± 0,04	0,73 ± 0,03	0,84 ± 0,04	0,2* ± 0,01	0,81 ± 0,02	0,67 ± 0,03	0,81 ± 0,05	0,24* ± 0,01
Примечание: *– статистически значимая разница по сравнению с соответствующим показателем до лечения.												

Из таблицы 17 следует, что у пациентов, получавших стандартную терапию, уровень гистамина и лизоцима в слюне не изменился. В группах пациентов, получавших в комплексном лечении пробиотики, отмечено достоверное снижение уровня гистамина, достоверное повышение уровня лизоцима и соотношения уровня лизоцим / гистамин.

В группе детей и взрослых с АтД отмечено достоверное снижение уровня гистамина в слюне в 3 раза, у пациентов с экземой – в 2,3 раза. В группе детей с АтД после лечения уровень лизоцима достоверно увеличился и составил 4,2 мкг/мл, у взрослых пациентов с АтД уровень лизоцима увеличился в 1,5 раза, у пациентов с экземой лизоцим увеличился на 1,4 мкг/мл. Также достоверно увеличилось значение соотношения гистамин / лизоцим в группах пациентов с АтД и с экземой.

Таким образом, при оценке результатов коррекции отмечена положительная динамика, которая подтверждалась как клинически, так и лабораторно. Отмечены положительные изменения микробиоты в результате коррекции, наблюдается нормализация биоценоза слизистых оболочек носа и кожных покровов. Нормализация состояния микробиоты происходила за счёт снижения обсемененности и количества микроорганизмов с высоким потенциалом патогенности. Также отмечена положительная динамика по уровню лизоцима и гистамина в слюне, их соотношению, достоверно уменьшился уровень гистамина при достоверном увеличении уровня лизоцима.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на всестороннее изучение аллергодерматозов, в настоящее время не сформирована единая концепция механизмов их развития. Недостаточно изучены особенности клинического течения аллергодерматозов, изменения биоценоза кожи, слизистых оболочек и кишечника в неблагоприятных климатических условиях. Отсутствуют данные о влиянии микробиоценоза семьи на течение аллергодерматоза у ребенка, что обусловило актуальность выбранной темы.

Целью настоящей работы явилась оценка клинико-микробиологических характеристик атопического дерматита и экземы в условиях урбанизированного Севера и обоснование применения в комплексной терапии пробиотических препаратов для повышения эффективности лечения.

Для достижения поставленной цели сформулированы и решены следующие задачи: изучено клиническое течение атопического дерматита и экземы в условиях урбанизированного Севера; дана оценка видовому и количественному составу микробиоценоза кожных покровов, слизистых оболочек носа и зева, кишечника у больных атопическим дерматитом и экземой; проведена оценка уровня лизоцима и гистамина в слюне у пациентов с атопическим дерматитом и экземой, определена взаимосвязь с тяжестью течения кожного процесса; определено значение бактерионосительства на слизистых оболочках верхних дыхательных путей в семье на течение атопического дерматита у детей; обосновано включение в комплексную терапию больных атопическим дерматитом и экземой пробиотических препаратов и оценить их эффективность по качеству жизни, клиническим, иммунологическим и микробиологическим показателям.

Для решения поставленных задач проведено клинико-лабораторное обследование 99 пациентов с атопическим дерматитом и экземой и 34 семей (74 члена семьи), в которых один из детей страдает атопическим дерматитом.

При анализе данных Департамента мониторинга, анализа и стратегического

развития здравоохранения МЗ в Ханты-Мансийском автономном округе отмечено повышение количества больных АтД среди детей от 15 до 17 лет и взрослого населения [94, 121]. Отмечена отрицательная динамика по заболеваемости экземой в Российской Федерации как среди детского населения, так и взрослых [6, 121].

Выявляемость аллергодерматозов среди населения, постоянно проживающего в неблагоприятных климатических условиях, значительно выше, чем в центральных и южных областях Российской Федерации [6, 28, 46].

По данным литературы показано влияние климатических факторов на микробиом кожи и клиническое течение аллергодерматозов, однако результаты исследований противоречивы. В современной литературе отсутствуют данные о клиническом течении аллергодерматозов в условиях урбанизированного Севера.

В отечественных работах продемонстрировано влияние экологических условий проживания на тяжесть и варианты клинического течения АтД у детей. Так в Якутии распространенность АтД составляет 7,7 %, который характеризуется ранним дебютом, распространенностью кожного процесса, отличается резистентностью к проводимой терапии [29].

По данным зарубежных авторов, высокая распространенность аллергодерматозов отмечена в регионах со сниженным воздействием ультрафиолета и неблагоприятными климатическими условиями, такими как низкие температуры воздуха и влажности [139, 152, 164, 166, 186, 214]. Однако в ряде исследований описаны противоположные факты, согласно которым высокие влажность и температура воздуха также оказывают неблагоприятное влияние на течение аллергодерматозов [28, 46, 103].

Вопросы клинического течения экземы в неблагоприятных климатических условиях в современной литературе представлены скудно. Выявлено, что течение острой формы микробной экземы у жителей Архангельской области склонно к хронизации, а хронической – к обострению и рецидивированию процесса [33].

Проведенные клинические обследования пациентов позволили установить, что у пациентов всех групп кожный процесс был в стадии обострения, с

площадью поражения более 10 %, что говорит о распространенном поражении кожного покрова при аллергодерматозах. Отмечено преобладание среднетяжелых форм с обострением процесса 3-4 раза в год как у детей, так и взрослых, что подтверждается данными индекса SCORAD. Во всех группах кожный процесс оценивался как среднетяжелый: у 78,8 % взрослых с экземой, у 73,6 % взрослых с АтД и у 69,7 % детей с АтД.

Важно отметить, что экссудативная форма АтД встречалась редко, отмечено, что в раннем детском возрасте процесс чаще представлен эритематозно-сквамозными высыпаниями ($44,1 \pm 8,5$) % и эритематозно-сквамозными с лихенификацией в ($26,5 \pm 7,6$) % случаев. По данным литературы, у детей раннего возраста преобладают экссудативные формы АтД, возможно это связано непосредственно с неблагоприятным климатическим воздействием на кожные покровы.

Из анамнеза выявлено, что начало АтД взрослые пациенты отмечали в раннем детском возрасте от 1 года до 2 лет, а в группе детей превалировало начало заболевания в младенческом возрасте до 6 месяцев. В группе пациентов с экземой начало заболевания приходилось на более старший возраст (от 12 до 20 лет) в 31,2 % случаев.

Пациенты, включенные в исследование, неоднократно получали различные виды лечения как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Как правило, проводимая терапия приносила положительный терапевтический эффект, но периоды ремиссии у большинства пациентов (41,4 % случаев) были кратковременны и длились от 1 до 3 месяцев.

Таким образом, АтД и экзема у лиц, проживающих в неблагоприятных климатических условиях урбанизированного Севера, характеризуются тяжелым и среднетяжелым течением с распространенным поражением кожных покровов и устойчивостью к проводимой стандартной терапии. Данные характеристики течения аллергодерматозов обусловлены, в том числе, экзогенным воздействием неблагоприятных климатических факторов на организм и кожные покровы. Продолжительный зимний период, низкая влажность воздуха в помещениях

дополнительно способствуют поддержанию и усилению ксероза кожи.

Известно, что одним из ведущих патогенетических факторов в развитии аллергодерматозов является состояние желудочно-кишечного тракта, играющего ведущую роль в обеспечении гомеостаза организма [62, 180]. В научной литературе имеется значительное количество исследований о влиянии состояния желудочно-кишечного тракта и микробиома кишечника на формирование и течение различных аллергических заболеваний [15, 52, 97, 134, 168]. При изучении микробиоты кишечника у детей, имеющих атопические заболевания, выявлено, что преобладающими микроорганизмами являются клостридии, а количество бифидо- и лактобактерий значительно меньше, чем у детей, не страдающих атопическими заболеваниями [193, 197].

В результате проведенных исследований, у пациентов с аллергодерматозами наиболее часто выявлены сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта: у лиц с экземой – 21,9 % случаев, в группе взрослых с АтД – 18,2 % случаев, у детей с АтД – 14,7 % случаев. Что может свидетельствовать о взаимосвязи функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта с изменением микробиоты кишечника и развитием аллергодерматозов.

При изучении микробиоты кишечника у пациентов с аллергодерматозами выявлено, что у всех больных отмечены нарушения эубиоза той или иной степени выраженности. У 38,4 % больных выявлены тяжелые нарушения эубиоза по четырем и более показателям. Можно предположить, что состояние желудочно-кишечного тракта и нарушения микробиоты кишечника оказывают влияние на развитие и клиническое течение аллергодерматозов.

Тяжелые нарушения эубиоза сопровождались снижением количества лактобацилл в 92,5 % случаев. Отмечено увеличение числа случаев с повышенным содержанием кокковых форм и клостридий до 21,5 и 7,6 % соответственно, и со снижением содержания бифидобактерий до 32,7 %. Отмечено увеличение количества *E. coli* с гемолитической активностью до 76,1 %, а также снижение количества типичных форм *E. coli* до 71,2 %, что согласуется с литературными данными [193, 197]. Полученные данные могут

являться показаниями для коррекции микробиоты кишечника при аллергодерматозах. Учитывая, что нарушения эубиоза сопровождались снижением количества лактобацилл в 92,3 % случаев, целесообразна коррекция пробиотическими препаратами, содержащими бактерии рода *Lactobacillus*.

Дефицит лактобактерий в кишечнике приводит к повышенной обсемененности и колонизации кожных покровов *S. epidermidis* и *S. aureus*, которые являются одними из главных факторов в поддержании хронического воспаления на коже [5, 136]. Исследование микробиоты кожи при аллергодерматозах на уровне видов показало более высокую распространенность *S. aureus* у пациентов с тяжелым течением заболевания и обилием *S. epidermidis* с гемолитической активностью, нежели у пациентов с легким течением заболевания [56, 166].

В результате проведенных исследований выявлено, что в группе детей с АтД контаминация видимо здоровой кожи увеличивалась в 4 раза по сравнению с группой сравнения и составила $(28,1 \pm 0,8)$ КОЕ/см²; $p < 0,05$), половина из выделенных микроорганизмов имели гемолитическую активность. У взрослых пациентов с АтД показатель контаминации кожи был наибольшим из исследуемых групп и составлял $(36,4 \pm 1,2)$ КОЕ/см², что в 5,4 раза превышало уровень контаминации в группе сравнения ($p < 0,05$). Также в группе взрослых с АтД была отмечена высокая частота *Staphylococcus* Нly+ (52,3 % штаммов) в 5,5 раза больше, чем в группе сравнения. В группах пациентов с экземой уровень контаминации кожи составил $(14,8 \pm 0,7)$ КОЕ/см², что было достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), причем более половины выделенных видов имели гемолитическую активность (57,1 %). Можно сделать заключение о высокой степени бактериальной обсемененности кожи при аллергодерматозах, что согласуется с литературными данными [22, 34, 58].

В группах больных *S. aureus* выделялся из очагов достоверно чаще, чем с видимо здоровой кожи ($p < 0,05$), что указывает на ведущий фактор бактериального воздействия. Необходимо отметить, что видимо здоровая кожа подвергается бактериальной контаминации *S. aureus* из патологического очага,

так с визуально здоровой кожи в группах больных выделение *S. aureus* достоверно превышает показатели группы сравнения в 2,9 и более раз.

В патологических очагах выделение *S. aureus* достоверно превышает показатели в группе сравнения, так наибольший процент *S. aureus* был выделен в группе детей с АтД ($66,6 \pm 8,1$) % случаев), что оказалось в 21,5 раза больше, чем в группе сравнения ($3,1 \pm 0,1$) % ($p < 0,05$), в 11,8 раза больше у взрослых с АтД ($p < 0,05$) и в 9 раз больше у пациентов с экземой ($p < 0,05$). Возможно это связано с несовершенством иммунной системы детей, а также повышенной обсемененностью в коллективе или семье.

Представители рода *S. epidermidis* были выделены во всех группах как в очагах, так и на видимо здоровой коже. Группа сравнения характеризуется высокой частотой выделения *S. epidermidis* ($81,3 \pm 8,3$) % и малым количеством гемолитических форм ($8,4 \pm 0,3$) %. На визуально здоровой коже в группах больных отмечено значительное выделение *S. epidermidis*, особенно у взрослых пациентов с АтД ($81,8 \pm 8,3$) %, однако гемолитические формы выделены в 5,4 раза больше ($45,4 \pm 4,3$) % случаев), нежели в группе сравнения. Это говорит о том, что на визуально здоровой коже у пациентов с аллергодерматозами штаммы, относящиеся к нормальному микробиому кожи, приобретают факторы патогенности в виде гемолитической активности.

В связи с этим были проведены обследования слизистых оболочек носа и зева у членов семьи детей с АтД. В результате выяснилось, что процент выделения *S. aureus* со слизистых оболочек родителей превышает процент *S. aureus* выделенных у больных детей, и различия не достоверны. Однако по данным литературных источников, носительство *S. aureus* на слизистой оболочке носа у взрослых отмечается реже, чем у детей [75]. В данном случае бессимптомное бактерионосительство *S. aureus* на слизистых оболочках у взрослых можно оценивать как индикатор сниженной резистентности организма и нарушения микробиоты слизистых оболочек в целом. Данный факт может являться показанием для назначения пробиотиков для нормализации микробиома.

При оценке влияния бактерионосительства в семье на течение

аллергодерматозов у детей установлено, что выделенная у членов семьи микробиота в более половине случаев имеет повышенный потенциал патогенности при высокой степени обсемененности (КОЕ $Ig3$), что формирует повышенную бактериологическую нагрузку на ребенка. Выделение *S. aureus* КОЕ $Ig3$ со слизистых оболочек у членов семьи отмечается в $(80,9 \pm 8,6)$ % случаев, а *S. epidermidis* Н₁у+ КОЕ $Ig3$ $(19,1 \pm 8,6)$ % случаев при тяжелой форме течения АтД у ребенка, что достоверно чаще, чем при среднетяжелой и легкой формах. Возможно, это может быть связано с тем, что у 50 % родителей имеетсяотягощенный аллергоанамнез.

Нередко при аллергодерматозах отмечается присоединение вторичной инфекции, по-видимому, за счет большой обсемененности в коллективах и семьях.

При обследовании слизистой оболочки зева в группах больных выявлено, что частота выделения *S. aureus* значительна и достоверно превышает показатели выделения в группе сравнения в 5 и более раз. *S. aureus* выделялся у пациентов с экземой в $(43,8 \pm 8,8)$ % случаев, и это было чаще, чем в других исследуемых группах. При обследовании выявлено, что наибольшее количество *S. epidermidis* в носу выявлено в группе детей с АтД, причем 48,5 % из них носили гемолитическую активность.

В ходе исследования выявлено, что у детей с АтД превалируют заболевания верхних дыхательных путей (35,3 % случаев), возможно, из-за циркуляции в носоглотке микробиоты с высоким потенциалом патогенности.

По данным литературы в результате иммунологической дисфункции в клетках кожи происходит активная выработка медиаторов воспаления, гистамина и других не гистаминовых медиаторов. Важную роль в увеличении выхода гистамина из клеточного депо играют эндотоксины грамотрицательных бактерий [54]. В свою очередь активное высвобождение этих биологически активных веществ способствует поддержанию хронического воспаления на коже и формирует яркую клиническую симптоматику, способствуя поддержанию и усилению кожного зуда [116, 162]. Однако в литературе не описаны данные об

уровне содержания лизоцима и гистамина у пациентов с аллергодерматозами.

В ходе исследований выявлено, что у больных аллергодерматозами наблюдалось достоверное повышение содержания гистамина в ротовой жидкости, особенно в группе больных экземой – $(3,8 \pm 0,4)$ мкг/мл, что в 3 раза выше, чем в группе сравнения – $(1,3 \pm 0,2)$ мкг/мл, при достоверном снижении лизоцима по сравнению с группой сравнения в 2 раза. Достоверной разницы между этими показателями между группами больных не установлено. Значительный дефицит лизоцима в слюне у пациентов с аллергодерматозами, что свидетельствует о снижении резистентности организма.

В основе активности любой регуляторной системы лежат двойные антагонистические взаимоотношения биологически активных веществ. В норме отношение гистамина к лизоциму (индекс агрессии) сбалансировано и равно $0,44 \pm 0,06$. Соотношение гистамина и лизоцима, в среднем, в группе сравнения составило $0,19 \pm 0,02$, причем соотношение в группах больных достоверно изменялось. Так у больных экземой соотношение гистамин / лизоцим в слюне достоверно выше на $1,03 \pm 0,02$, чем в группе сравнения и в других группах больных. Что свидетельствует о выраженном дисбалансе в системе гуморальных факторов «агрессии» и «защиты». Можно предположить, что повышение уровня гистамина при сниженном уровне лизоцима на фоне отягощённого аллергоанамнеза оказывают существенное влияние на состояние слизистой оболочки кишечника и играют роль пускового механизма развития аллергодерматоза.

Выявлена ассоциация между значениями уровня гистамина в слюне и балловой оценкой тяжести течения кожного процесса по шкале SCORAD. Чем выше уровень гистамина в слюне, тем тяжелее течение патологического кожного процесса, что подтверждалось сильной прямой корреляционной зависимостью ($r_p = 0,93$). Эти результаты соответствуют представлениям о роли гистамин-опосредованных механизмов в развитии аллергодерматозов. Также это может быть связано с каскадом аллергических реакций, поступлением эндогенного гистамина с пищей, а также с нарушением эубиоза кишечника под

влиянием кишечной микрофлоры с декарбоксилирующей активностью.

В результате исследования можно рекомендовать включение определения уровня лизоцима и гистамина в слюне пациентам с тяжелым и среднетяжелым течением аллергодерматоза. Уровень лизоцима и гистамина в ротовой жидкости можно рассматривать в качестве дополнительного лабораторного критерия тяжести течения аллергодерматоза.

По данным литературы возможность применения пробиотиков для профилактики и в комплексном лечении АтД и экземы представляет собой обширную область для исследований. Несомненно, пробиотики оказывают благотворное влияние на желудочно-кишечный тракт, способствуют усвоению питательных веществ и нормализации специфического и неспецифического иммунного ответа. Однако в научной литературе недостаточно данных о конкретных штаммах, необходимой дозировке, оптимальном времени для начала лечения и продолжительности приема, необходимой для достижения положительного эффекта. Целый ряд контролируемых клинических исследований и мета-анализов демонстрирует пользу назначения пробиотиков не менее 8 недель в лечении аллергодерматозов [160, 168]. Но до сих пор не разработаны рекомендации по применению пробиотиков в лечении аллергодерматозов.

Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение согласно стандартам оказания помощи по данной нозологии и клиническим рекомендациям с учетом тяжести заболевания. С пациентами или их родителями проведена беседа по созданию гипоаллергенного быта и соблюдению персональной гипоаллергенной диеты. Для повышения эффективности комплексного лечения и проведения коррекции нарушенной микробиоты обосновано применение пробиотических препаратов в форме приготовленных кисломолочных смесей как биологически активной добавки. Для этого пациенты были разделены на две подгруппы, и пациентам, вошедшим в группы АДДпр, АДВпр и ЭВпр, проведен персонализированный подбор пробиотических штаммов лактобактерий с учетом антагонизма к выделенной от пациента микробиоте при обследовании на 2-3 этапе. Схема назначения пробиотика

заключается в использовании внутрь кисломолочной смеси по 150 мл 1 раз в сутки утром или вечером.

После окончания терапии всем больным рекомендовано дальнейшее постоянное использование эмолентов в качестве базового ухода для профилактики обострения заболевания.

Проведена оценка результатов лечения в исследуемых группах в динамике 12 месяцев. Проводилась клиническая оценка по длительности, количеству обострений за год и по шкале SCORAD, подтверждалось бактериологическими исследованиями.

У пациентов с аллергодерматозами, получавших стандартную терапию, через 3 месяца было отмечено обострение кожного процесса и в течение года индекс SCORAD возвращался к прежним показателям.

В группе пациентов с экземой, получавших комплексную терапию с пробиотиками (16 пациентов), обострение процесса в среднем наступало спустя 6 месяцев после начала терапии, но обострение носило менее выраженный характер.

У взрослых пациентов с АтД (17 человек), получавших комплексную терапию с пробиотиками (16 пациентов), индекс SCORAD через 3 месяца ($13,7 \pm 1,2$ балла) и 6 месяцев ($18,9 \pm 1,2$ балла) был достоверно ниже в 1,6 раза, чем в группе стандартного лечения ($p < 0,05$). Через 12 месяцев у пациентов, получавших пробиотики, показатель индекса SCORAD составлял ($27,1 \pm 1,8$) балла и был достоверно ниже в 1,5 раза ($p < 0,05$), чем в группе, получавших стандартную терапию.

В группе детей с АтД (17 человек), получавших комплексную терапию с пробиотическими препаратами, обострение кожного процесса на 3-м месяце наблюдения носило менее выраженный характер по распространенности кожного процесса и снижению интенсивности зуда ($13,5 \pm 1,3$) балла против ($26,8 \pm 3,1$) балла, $p < 0,05$). Через 6 месяцев отмечено достоверное снижение индекса SCORAD в 2,2 раза у пациентов, получавших комплексное лечение с пробиотиками, по сравнению с группой стандартного лечения. Через 12 месяцев

отмечено достоверное снижение показателей индекса SCORAD в 1,7 раза у пациентов, получавших комплексное лечение ($19,5 \pm 1,6$) балла по сравнению с ($40,1 \pm 3,4$) балла, $p < 0,05$).

Среди исследуемых групп взрослых пациентов, получавших в комплексном лечении пробиотические препараты на протяжении одного года, достоверных отличий показателей эффективности лечения первого, третьего, шестого и двенадцатого месяцев по шкале SCORAD не выявлено.

Эффективность комплексного лечения у детей с атопическим дерматитом в семье была выше и достоверно отличалась по показателям 3-го ($13,3 \pm 0,8$) балла), 6-го ($21,8 \pm 1,3$) балла) и 12-го месяцев ($18,6 \pm 1,2$) балла), по сравнению с показателями SCORAD в группе взрослых ($p < 0,05$). Это может свидетельствовать о более эффективном применении пробиотиков при коррекции микробиоты у всех членов семьи, относительно индивидуального приема.

Важно отметить, что группы пациентов, получавших в комплексном лечении пробиотические препараты внутрь в течение года наблюдения, отмечали улучшение течения кожного процесса, что отражалось в баллах по шкале SCORAD, в виде уменьшения интенсивности зуда и распространенности кожных высыпаний.

О положительном эффекте комплексной терапии с включением пробиотических препаратов может говорить качество жизни пациентов, которое оценивалось с помощью опросника ДИКЖ у взрослых и ДДИКЖ у детей.

У пациентов, получавших стандартную терапию, в динамике года показатель ДИКЖ ухудшался и через 12 месяцев наблюдения находился на уровне «до лечения»; у пациентов с экземой ($19,7 \pm 0,2$) балла, у взрослых с АтД ($22,7 \pm 0,3$) балла, у детей с АтД ($21,7 \pm 0,3$) балла, что говорит о чрезвычайно большом влиянии кожного процесса на жизнь пациента.

У пациентов с экземой, получавших в комплексном лечении пробиотические препараты, через 12 месяцев отмечено улучшение качества жизни до «умеренного влияния на жизнь» ДИКЖ ($9,7 \pm 0,1$) балла, что достоверно отличалось от показателей стандартного лечения ($19,7 \pm 0,2$) балла ($p < 0,05$).

У взрослых пациентов с АтД, получавших в комплексном лечении пробиотические препараты, через 12 месяцев отмечено значительное достоверное улучшение качества жизни, которое по показателю ДИКЖ в 2 раза отличалось от пациентов, получавших стандартное лечение ($10,4 \pm 0,1$) балла и ($22,7 \pm 0,3$) балла соответственно ($p < 0,05$).

У детей, получавших в комплексном лечении пробиотические препараты, через 12 месяцев по показателю ДДИКЖ отмечено достоверное улучшение качества жизни ($8,7 \pm 0,1$) балла, которое отличалось от группы пациентов, получавших стандартную терапию ($18,4 \pm 0,3$) балла ($p < 0,05$).

При оценке эффективности терапии с включением пробиотических препаратов может говорить уменьшение длительности и количества обострений за год. При использовании пробиотических препаратов в комплексном лечении длительность обострений в группе детей с АтД достоверно уменьшилась, в среднем на ($7,6 \pm 1,0$) день, количество обострений уменьшилось в 2 раза и составило ($1,2 \pm 0,2$) в год. У взрослых пациентов с АтД длительность обострений достоверно уменьшилась на ($6,9 \pm 1,1$) дня, а количество обострений уменьшилось в 1,4 раза и составило ($1,9 \pm 0,2$) в год. У пациентов с экземой до лечения средняя длительность обострений составляла ($13,7 \pm 1,8$) дня, количество обострений в год – $3,4 \pm 1,3$, а после лечения с использованием пробиотических препаратов соответствующие показатели составили ($6,3 \pm 1,1$) дня и ($1,7 \pm 0,2$) соответственно.

Эффективность лечения оценивалась бактериологически, так у детей с атопическим дерматитом отмечено достоверное уменьшение выделения с кожных покровов *S. aureus* в 3 раза (до ($70,5 \pm 11,4$) %, после ($23,5 \pm 10,6$) %), а *S. epidermidis* Нly+ в 3,5 раза меньше после лечения (до ($41,2 \pm 12,3$) %, после ($11,8 \pm 8,1$) %; $p < 0,05$). Выявлено достоверное уменьшение выделения *S. aureus* со слизистых оболочек в 2,2 раза (до ($64,7 \pm 11,9$) %, после ($29,4 \pm 11,3$) %), а *S. epidermidis* Нly+ в 3,9 раза (до ($47,1 \pm 12,4$) %, после ($11,8 \pm 7,8$) %; $p < 0,05$).

У взрослых пациентов с атопическим дерматитом выделение *S. aureus* и *S. epidermidis* Нly+ со слизистых оболочек носа после комплексного лечения

достоверно уменьшилось в 2,3 и 1,6 раза соответственно, а с кожных покровов *S. aureus* и *S. epidermidis* Hly+ в 1,7 раза.

У пациентов с экземой отмечено достоверное уменьшение выделения *S. aureus* и *S. epidermidis* Hly+ как с кожных покровов, так и слизистых оболочек. С кожных покровов *S. aureus* в 2,9 раза (до $(56,2 \pm 12,7)$ %, после $(18,8 \pm 9,8)$ %), а *S. epidermidis* Hly+ в 3 раза меньше после лечения (до $(37,5 \pm 12,5)$ %, после $(12,5 \pm 8,3)$ %; $p < 0,05$). Со слизистых оболочек выделение *S. aureus* и *S. epidermidis* Hly+ достоверно меньше, чем до лечения в 2,1 и 2,5 раза.

Необходимо отметить, что эффективность комплексного лечения в группе детей с АтД несколько выше, чем в других группах больных, это связано с тем, что проводилась коррекция микробиоты пробиотическими препаратами в семье.

У пациентов, получавших пробиотики, достоверно уменьшилось выделение с кожных покровов *S. aureus* и *S. epidermidis* с гемолитической активностью за счёт нормализации эубиоза кишечника.

Эффективность лечения оценивалась по уровню содержания лизоцима и гистамина в слюне и по значению их соотношения. У пациентов, получавших стандартную терапию, уровень гистамина и лизоцима в слюне не изменился. В группах пациентов, получавших в комплексном лечении пробиотики, отмечено достоверное снижение уровня гистамина, достоверное повышение уровня лизоцима и соотношение уровня лизоцим / гистамин. В группе детей и взрослых с АтД отмечено достоверное снижение уровня гистамина в слюне в 3 раза, у пациентов с экземой – в 2,3 раза. В группе детей с АтД после лечения уровень лизоцима достоверно увеличился и составил 4,2 мкг/мл, у взрослых пациентов с АтД уровень лизоцима увеличился в 1,5 раза, у пациентов с экземой лизоцим увеличился на 1,4 мкг/мл. Также достоверно увеличилось значение соотношения лизоцим / гистамин в группах пациентов с АтД и с экземой. За счет нормализации микробиоценоза кишечника и уменьшения количества гистаминообразующих бактерий.

Таким образом, при оценке результатов коррекции отмечена положительная динамика, которая подтверждалась как клинически, так и лабораторно. Отмечены

положительные изменения микробиоты в результате коррекции, наблюдалась нормализация биоценоза слизистых оболочек носа и кожных покровов. Нормализация состояния микробиоты происходила за счёт снижения обсемененности и количества микроорганизмов с высоким потенциалом патогенности. Также отмечена положительная динамика по соотношению уровней лизоцима и гистамина в слюне.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов, проживающих в условиях урбанизированного Севера, частота среднетяжелого и тяжелого течения экземы составляет 81,8 %, атопического дерматита у взрослых – 82,4 %, атопического дерматита у детей – 75,8 % с доминированием эритематозно-сквамозной формы заболевания; характерны обострения кожного процесса 3-4 раза в год и кратковременный эффект от стандартной терапии.

2. У больных атопическим дерматитом и экземой выявлена высокая степень обсемененности кожи и слизистых оболочек носа и зева *Staphylococcus spp.*; с кожных покровов *S. aureus* наиболее часто выделялся у детей с атопическим дерматитом (в 66,6 % случаев, что в 21,5 раза чаще, чем в группе сравнения), а *S. epidermidis* Нly+ у взрослых с атопическим дерматитом (в 45,4 % случаев, что в 5,4 раза чаще, чем в группе сравнения); контаминация слизистых оболочек носа и зева *S. aureus* и *S. epidermidis* Нly+ в исследуемых группах пациентов была в 3 и более раз больше, чем в группе сравнения; нарушения микробиоты кишечника разной степени выявлены у всех пациентов с атопическим дерматитом и экземой, тяжелые нарушения эубиоза по четырем и более показателям выявлены у 38,4 % пациентов, в 92,5 % случаев регистрировалось снижение количества лактобацилл, в 49,7 % случаев – увеличение количества *E. coli* с гемолитической активностью.

3. Уровень лизоцима в слюне у пациентов с атопическим дерматитом и экземой снижается, а уровень гистамина увеличивается; в большей степени эти изменения были выражены при экземе, когда уровень гистамина в слюне больных превышал таковой в группе сравнения в 3 раза, при снижении уровня лизоцима в 2 раза; уровень гистамина в слюне имеет прямую корреляционную зависимость с тяжестью патологического кожного процесса ($r_p = 0,93$).

4. Установлена высокая частота бактерионосительства на слизистых оболочках носа и зева *S. aureus* и *S. epidermidis* Нly+ у членов семьи, которая оценивается как повышенная бактериологическая нагрузка на ребенка; в семьях с тяжелым течением атопического дерматита у ребенка *S. aureus* КОЕ lg3 со

слизистых оболочек у членов семьи выделялся в 80,9 % случаев, *S. epidermidis* Нпу+ КОЕ $1g^3$ – в 19,1 % случаев, что достоверно чаще, чем при среднетяжелой и легкой формах.

5. Через 12 месяцев после начала применения пробиотических препаратов длительность обострений атопического дерматита и экземы сократилась в среднем на 7 дней; среднее значение индекса SCORAD было меньше, чем в группе сравнения в 1,5–1,7 раза, а средний показатель дерматологического индекса качества жизни – в 2,0–2,2 раза выше; обсемененность кожи и слизистых оболочек верхних дыхательных путей *S. aureus* и *S. epidermidis* Нпу+ была более чем в 2 раза ниже таковой в группе сравнения; уровень гистамина в слюне – в 2,3–3,0 раза ниже, а уровень лизоцима – в 1,2–1,5 раза выше, чем в группе сравнения, что может служить основанием для применения пробиотиков в комплексной терапии атопического дерматита и экземы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с тяжелым и среднетяжелым течением атопического дерматита и экземы рекомендуется проводить исследование уровня лизоцима и гистамина в ротовой жидкости в качестве дополнительного лабораторного критерия тяжести течения аллергодерматоза.

2. При тяжелом течении атопического дерматита у ребенка рекомендуется проводить обследование слизистых оболочек всех членов семьи с целью определения степени обсемененности и выявления стафилококкового бактерионосительства с высоким потенциалом патогенности.

3. При тяжелом течении атопического дерматита у ребенка и выявлении стафилококкового бактерионосительства с высоким потенциалом патогенности у членов семьи рекомендовано применение пробиотических препаратов всем членам семьи.

4. Пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита и экземы рекомендовано назначение в комплексной терапии пробиотических препаратов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АтД	атопический дерматит;
ГКС	глюкокортикостероиды;
ДИКЖ	дерматологический индекс качества жизни;
ДДИКЖ	детский дерматологический индекс качества жизни;
МПА	мясопептонный агар;
тГКС	топические глюкокортикостероиды;
ТИК	топические ингибиторы кальциневрина;
DLQI	Dermatology Life Quality Index;
SCORAD	Scoring of Atopic Dermatitis;
IgA	иммуноглобулин А;
IgE	иммуноглобулин Е;
Lg	логарифм;
Th	Т-хелперы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритм идентификации этиологии торпидных форм атопического дерматита / Ю. В. Максимова, Е. В. Свечникова, В. Н. Максимов [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14. – № 3. – С. 61–66.
2. Александрук, А. Д. Влияние стандартного лечения на бактериальное заселение кожи больных атопическим дерматитом, хронической истинной экземой и ограниченным нейродермитом / А. Д. Александрук // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2013. – № 4 (51). – С. 56–60.
3. Александрук, А. Д. Клинические черты атопического дерматита и хронической истинной экземы у взрослых / А. Д. Александрук // Молодийвчений. – 2015. – № 2-6 (17). – С. 577–580.
4. Альбанова, В. И. Атопический дерматит : учебное пособие для врачей / В. И. Альбанова, С. Ю. Петрова. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2022. – 168 с.
5. Анализ ретроспективных данных результатов микробиологического обследования больных атопическим дерматитом / Ю. В. Кениксфест, М. М. Кохан, Е. И. Стукова, Л. И. Юровских // Дерматология. Приложение к журналу ConsiliumMedicum. – 2016. – № 1. – С. 10–15.
6. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. / А. А. Кубанова, А. А. Кубанов, Л. Е. Мелехина, Е. В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 6. – С. 22–33.
7. Анализ структуры и особенностей микрофлоры кожи у больных распространенными дерматозами / Э. Н. Солошенко, С. К. Джораева, В. В. Гончаренко, О. Н. Стулий // Дерматология та венерология. – 2015. – № 4 (70). – С. 73–81.
8. Аравийская, Е. Р. Микробиом : новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи / Е. Р. Аравийская, Е. В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 3. – С. 102–109.

9. Атопический дерматит : младенческая фаза / В. Н. Гребенюк, Н. Ф. Заторская, С. О. Пилявская, Ф. Б. Бассе // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – № 1 (17). – С. 22–25.
10. Атопический дерматит в детском возрасте / В. К. Котлуков, Т. В. Казюкова, А. С. Айрапетян, Н. В. Антипова // Медицинский совет. – 2015. – № 1. – С. 60–65.
11. Атопический дерматит и сходные с ним изменения кожи у больных с синдромами эктодермальной дисплазии / Е. В. Свечникова, Ю. В. Максимова, С. Г. Лыкова, В. Н. Максимов // Вестник РАЕН. – 2015. – Т. 15. – № 1. – С. 64–69.
12. Атопический дерматит и экзематозные расстройства / под ред. Д. Рудикоффа, С. Р. Козна, Н. Шайнфельда ; пер. с англ. под ред. Н. Н. Потекаева, А. Н. Львова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 380 с.
13. Атопический дерматит у детей / Т. Б. Касохов, З. А. Цораева, В. В. Касохова, А. И. Мазур // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 1. – С. 8–26.
14. Атопический дерматит: инфекционная отягощенность как фактор хронизации заболевания / М. С. Давиденко, Т. В. Соколова, И. А. Дьячек, Н. В. Ельцова // Дерматология в России. – 2018. – № S2. – С. 10–12.
15. Ахременко, Я. А. Состояние микрофлоры толстого кишечника при атопическом дерматите и угревой болезни у подростков и молодых людей в условиях Севера / Я. А. Ахременко, Л. А. Тарасова, А. С. Шестакова // Экология и здоровье человека на Севере : сб. науч. тр. V Конгресса с междунар. участием ; под ред. П. Г. Петровой, Н. В. Саввиной, 24–29 ноября 2014 г. – Якутск, 2014. – С. 126–130.
16. Балаболкин, И. И. Атопический дерматит у детей / И. И. Балаболкин, В. А. Булгакова, Т. И. Елисеева. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2018. – 302 с.
17. Балаболкин, И. И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии / И. И. Балаболкин, В. А. Булгакова, Т. И. Елисеева // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96. – № 2. – С. 128–135.

18. Барабанов, А. Л. Особенности течения экземы в сочетании с некоторыми соматическими заболеваниями / А. Л. Барабанов, П. А. Шубенок, Н. В. Герасимович // Молодой ученый. – 2018. – № 15. – С. 134–137.
19. Бардова, Е. А. Атопический дерматит у взрослых: принципы местного лечения и косметологического ухода / Е. А. Бардова // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2016. – № 4 (63). – С. 59–64.
20. Баткаев, Э. А. Коррекция нарушенного микробиоценоза кожи у детей с атопическим дерматитом / Э. А. Баткаев, И. В. Попов // Русский медицинский журнал. – 2018. – Т. 26. – № 8-2. – С. 76–81.
21. Баткаева, Н. В. Сравнительная оценка дерматологического индекса качества жизни у больных хроническими воспалительными дерматозами / Н. В. Баткаева, Э. А. Баткаев, М. М. Гитинова // Русский медицинский журнал. Дерматология. – 2018. – № 8. – С. 68–71.
22. Баязитова, Л. Т. Вирулентные свойства стафилококковой микрофлоры кожи при атопическом дерматите : специальность 03.00.07 «Микробиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Баязитова Лира Табрисовна ; Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии. – Уфа, 2009. – 127 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.
23. Бебякина, Н. С. Клинико-иммунологические особенности и совершенствование терапии при детской форме атопического дерматита : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бебякина Наталья Сергеевна ; Кировская государственная медицинская академия. – Пермь, 2013. – 22 с. : ил. – Библиогр.: с. 20–21. – Место защиты : Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера. – Текст : непосредственный.
24. Билалова, К. А. Особенности микробиоценоза кожи у больных микробной экземой / К. А. Билалова // Scientist (Russia). – 2022. – № 2 (20). – С. 4–10.

25. Борjak, С. А. Особенности течения атопического дерматита на современном этапе и риски формирования тяжелых форм дерматоза / С. А. Борjak // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. – 2018. – № 2 (20). – С. 12–16.

26. Веселова, Л. В. Комплексный подход к диагностике и лечению аллергодерматозов : специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни», 14.00.46 «Клиническая лабораторная диагностика: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Веселова Людмила Валерьевна ; Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2008. – 17 с. : ил. – Библиогр. с. 24–25. – Место защиты: Российский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

27. Взаимосвязь микрофлоры миндалин, мочи, пораженной и непораженной кожи у детей с атопическим дерматитом / П. Г. Бедин, С. А. Ляликов, Е. М. Шершень [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2017. – № 2. – С. 177–184.

28. Влияние климата на течение атопического дерматита и возможности терапевтической коррекции / Н. Н. Мурашкин, Р. В. Епишев, А. И. Материкин [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – № 19. – С. 18–23.

29. Голикова, О. А. Клинико-эпидемиологические особенности течения атопического дерматита у детей Республики Саха (Якутия) : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Голикова Оксана Афанасьевна ; Амурская государственная медицинская академия. – Хабаровск, 2012. – 24 с. : ил. – Библиогр.: с. 22–23. – Место защиты: Дальневосточный государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

30. Гублер, Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е. В. Гублер. – Л. : Медицина, 1990. – 176 с.

31. Дворянкова, Е. В. Роль пробиотиков в комплексной терапии атопического дерматита / Е. В. Дворянкова, К. Т. Плиева, И. М. Корсунская // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – № 2. – С. 102–106.

32. Дворянкова, Е. В. Экзема кистей. Факторы риска и терапевтическая стратегия / Е. В. Дворянкова // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 11. – С. 36–39.
33. Дегтяр, Ю. С. Экзема у населения Европейского севера России в экстремальных экологических условиях : монография / Ю. С. Дегтяр, Л. К. Добродеева. – Архангельск : Архангельская государственная медицинская академия, 1999. – 129 с.
34. Джавадзаде, Т. З. Видовой состав микрофлоры кожи при atopическом дерматите у детей в различные возрастные периоды / Т. З. Джавадзаде // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-10. – С. 2048–2051.
35. Диагностика и коррекция нарушенного микробиоценоза кожи у больных atopическим дерматитом : учебное пособие / Э. А. Баткаев, И. В. Попов, Н. Ф. Заторская ; М-во образования и науки Рос. Федерации, Рос. ун-т дружбы народов. – Москва : Белый ветер, 2017. – 67 с.
36. Жестков, А. В. Оценка культурома отделяемого верхних дыхательных путей и содержимого толстой кишки у пациентов с atopическим дерматитом / А. В. Жестков, А. В. Лямин, О. О. Побежимова // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15. – № 1. – С. 17–25.
37. Зайнуллина, О. Н. Atopический дерматит у детей: системный подход к профилактике и лечению / О. Н. Зайнуллина, Д. В. Печкуров, З. Р. Хисматуллина. – Москва : Медпрактика, 2017. – 126 с.
38. Зайнуллина, О. Н. Микробиоценоз кожи у детей с atopическим дерматитом / О. Н. Зайнуллина, Д. В. Печкуров, З. Р. Хисматуллина // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98. – № 4. – С. 597–602.
39. Изменённый микробиом кожи – важнейший признак atopического дерматита / О. Б. Тамразова, Е. А. Глухова, А. В. Тамразова, Н. Ф. Дубовец // Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18. – № 4. – С. 107–115.
40. Инновации в терапевтической коррекции микробиома кожи при atopическом дерматите в детском возрасте / Н. Н. Мурашкин, Р. В. Епишев,

Р. А. Иванов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Т. 21. – № 5. – С. 352–361.

41. Караулов, А. В. Иммунология, микробиология, иммунопатология кожи : монография / А. В. Караулов, С. А. Быков, А. С. Быков. – Москва : БИНОМ, 2012. – 328 с.

42. Касохов, Т. Б. Атопический дерматит у детей / Т. Б. Касохов, З. А. Цораева ; Сев.-Осет. гос. мед. акад. Минздрава России, каф. дет. болезней № 3, Ин-т биомед. исслед. ВНЦ РАН и Правительства РСО Алания. – Владикавказ : СОГМА, 2016. – 274 с.

43. Кениксфест, Ю. В. Атопический дерматит у детей : клиникопатогенетический подход к оптимизации комплексной терапии и совершенствование специализированной медицинской помощи : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Кениксфест Юлия Владимировна ; Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии. – Екатеринбург, 2011. – 41 с. : ил. – Библиогр.: с. 32–40. – Место защиты: Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии. – Текст : непосредственный.

44. Кишечная микробиота при атопическом дерматите у детей: нарушения и пути коррекции в составе комплексной терапии / А. А. Тихомиров, Н. М. Наринская, С. В. Бельмер, М. Д. Ардатская // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – 3 (12). – С. 31–34.

45. Кишечная микробиота при тяжелом атопическом дерматите у детей / А. А. Тихомиров, Н. М. Наринская, С. В. Бельмер, И. Г. Алексеева // Вестник последипломного медицинского образования. – 2018. – № 3. – С. 50.

46. Клинико-иммунологическая характеристика атопического дерматита у детей в условиях жаркого климата / У. Х. Рахимова, Г. С. Мамаджанова, М. П. Носирова, З. К. Умарова. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – С. 101. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26532892>.

47. Клинико-микробиологическая характеристика атопического дерматита у детей, проживающих в Наманганской области / Ш. З. Мавлянова, Н. Д. Икрамова, Г. Р. Ибрагимова [и др.] // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2022. – № 3. – С. 98–100.

48. Клиническое наблюдение синдрома Андогского / Ю. Э. Русак, Э. Ю. Санторо, Ю. О. Коновалова, Е. Н. Ефанова // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16. – № 2. – С. 13–15.

49. Костин, Р. К. Взаимосвязь микробиоты и аллергических реакций, эффективность пробиотиков и пребиотиков в устранении симптомов аллергии / Р. К. Костин, Д. А. Малюгин, М. В. Хачатуров // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – № 1. – С. 76–86.

50. Крамарь, Л. В. Экологическая характеристика микрофлоры кожи больных дисбактериозом кишечника : специальность 03.00.16 «Экология», 03.00.07 «Микробиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Крамарь Любовь Васильевна ; Волгоградская медицинская академия. – Волгоград, 1994. – 27 с. : ил. – Библиогр.: с. 25–27. – Место защиты: Волгоградская медицинская академия. – Текст : непосредственный.

51. Круглова, Л. С. Микробиота кишечника: роль в развитии атопического дерматита и методы терапии при ее нарушении / Л. С. Круглова, М. Н. Петрий, Е. М. Генслер // Медицинский алфавит. – 2020. – № 6. – С. 22–27.

52. Кубанов, А. А. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии / А. А. Кубанов, Е. В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – 97 (4). – С. 8–32.

53. Куташов, В. А. Атопический дерматит (эндогенная экзема) / В. А. Куташов, А. А. Демешко // Кожные болезни. Диагностика. Лечение. Воронеж. – 2015. – С. 155–182.

54. Куяров, А. А. Роль нормальной микрофлоры и лизоцима в выборе пробиотических штаммов для профилактики аллергических заболеваний у

студенческой молодежи Севера : специальность 03.02.03 «Микробиология», 03.01.06 «Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)» : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Куяров Артем Александрович ; Моск. науч.-исслед. ин-т эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского. – Москва, 2015. – 129 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

55. Леванова, Л. А. Микроэкология кишечника жителей Западной Сибири, коррекция дисбиотических нарушений : специальность 03.00.07 «Микробиология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Леванова Людмила Александровна ; Кемеровская государственная медицинская академия. – Кемерово, 2003. – 289 с. – Библиогр.: С. 222–262. – Текст : непосредственный.

56. Легессе, Д. Г. О патогенезе экземы (обзор литературы) / Д. Г. Легессе, В. И. Прохоренков // Сибирское медицинское обозрение. – 2003. – № 1 (25). – С. 65–67.

57. Лизоцим – грани возможного / В. Г. Овсянников, Ю. Е. Торопкина, В. В. Краскевич [и др.]. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29903>.

58. Максимова, А. Е. Особенности микрофлоры кожи и желудочно-кишечного тракта у больных атопическим дерматитом : специальность 14.00.36 «Аллергология и иммунология», 03.00.07 «Микробиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Максимова Анна Евгеньевна ; НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. – Москва, 1997. – 26 с. : ил. – Библиогр.: с. 26. – Место защиты: НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. – Текст : непосредственный.

59. Маланичева, Т. Г. Эффективность синбиотиков в терапии атопического дерматита у детей / Т. Г. Маланичева, Н. В. Зиатдинова, И. Н. Сердинская // Медицинский совет. – 2021. – № 11. – С. 52–56.

60. Мальченко, Е. Е. Роль филагрина в развитии хронических заболеваний кожи. Обзор литературы / Е. Е. Мальченко, О. Б. Немчанинова, В. Н. Максимов // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 3. – 28 с.

61. Меховой кожед и его роль в формировании аллергодерматозов: монография / Ю. Э. Русак, Н. А. Хрущева, С. Н. Русак, Е. Н. Ефанова. – Сургут : Дефис, 2015. – 95 с.

62. Микробиологические и моторные расстройства желудочно-кишечного тракта при тяжелом атопическом дерматите у детей / Н. Г. Короткий, Н. М. Наринская, С. В. Бельмер, М. Д. Ардатская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 1 (125). – С. 21–27.

63. Микробиоценоз кожи и слизистых при атопическом дерматите у детей / М. Н. Репецкая, Ю. Н. Маслов, Е. В. Шайдуллина, О. М. Бурдина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2014. – № 6. – С. 112–116.

64. Микробный состав различных участков кожи при развитии атопического дерматита по данным метода MALDI-TOF МАСС спектрометрической идентификации / Ю. А. Тюрин, Р. С. Фассахов, Т. В. Григорьева, И. Г. Мустафин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 2. – С. 30–36.

65. Микульчик, Н. В. Клинический опыт применения *L. rhamnosus* в комплексной терапии у детей с атопическим дерматитом / Н. В. Микульчик, Д. В. Буза, В. Н. Адуцкевич // Педиатрия. Восточная Европа. – 2022. – Т. 10. – № 4. – С. 607–614.

66. Мингалиев, Р. А. Атопический дерматит у детей как мультифакториальное заболевание, причины возникновения и особенности лечения / Р. А. Мингалиев, А. В. Кудрявцева // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2017. – № 1 (48). – С. 8–14.

67. Мутации в гене филагрина и атопический дерматит / Ю. В. Максимова, Е. В. Свечникова, В. Н. Максимов, С. Г. Лыкова // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – Т. 12. – № 3. – С. 58–62.

68. Мухортых, В. А. Опыт применения мультиштаммового пробиотика в комплексной терапии атопического дерматита у детей / В. А. Мухортых, И. А. Ларькова, В. А. Ревякина // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 25. – № 4. – С. 275–276.
69. Нарушения показателей местного и системного иммунитета у детей с атопическим дерматитом / Т. Б. Касохов, А. А. Царева, А. И. Мазур [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15. – № 43. – С. 16–19.
70. Наследственность и атопический дерматит / Ю. В. Максимова, Е. В. Свечникова, В. Н. Максимов, С. Г. Лыкова // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – Т. 12. – № 3. – С. 58–62.
71. Науменко, М. А. Атопический дерматит: этиопатогенетическая роль микрофлоры, тактика терапии / М. А. Науменко, К. И. Разнатовский, А. С. Кветная. – Текст : электронный // Российский биомедицинский журнал. – 2014. – Т. 15. – № 1. – С. 86–99. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22854160>.
72. Науменко, М. А. Неспецифическая иммунокорректирующая терапия больных атопическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Науменко Марина Александровна ; Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова. – Санкт-Петербург, 2016. – 174 с. – Библиогр.: с. 147–174. – Текст : непосредственный.
73. Некипелова, А. В. Иммуногенетические детерминанты у больных экземой в Хабаровском крае и способы коррекции / А. В. Накипелова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – № 11. – С. 75–80.
74. Никонова, И. В. Состояние биоценоза кожи при микробной экземе / И. В. Никонова, Е. В. Орлов, П. Е. Коннов // Практическая медицина. – 2011. – № 2 (49). – С. 80–83.
75. Нобл, У. К. Микробиология кожи человека : монография / У. К. Нобл ; пер. с англ. В. М. Рыбалка. – Москва : Медицина, 1986. – 493 с.

76. Новый подход к оценке и коррекции нарушений биоценоза кишечника у детей с атопическим дерматитом / Д. В. Печуров, О. Н. Зайнуллина, А. А. Тяжева, А. В. Лямин // Наука и инновации в медицине. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 53–57.

77. Носырева, С. Ю. Профилактика ранней аллергопатологии у детей путем модуляции микробного фактора гистаминообразования : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Носырева Светлана Юрьевна ; Оренбургский государственный медицинский университет. – Оренбург, 2019. – 170 с. – Библиогр.: с. 129–170. – Текст : непосредственный.

78. Онищенко, Н. С. Оценка микробиоценоза кожи при экземе на фоне протозойной инвазии / Н. С. Онищенко // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9-1. – С. 111–115.

79. Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите / О. Г. Елисютина, Е. С. Феденко, М. Н. Болдырева, Г. О. Гудима // Российский аллергологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 3–14.

80. Особенности микробиоценоза кожи и слизистых ЛОР-органов у больных атопическим дерматитом / Е. И. Стукова, М. М. Кохан, Ю. В. Кениксфест, Л. И. Юровских // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 8-1. – С. 42–46.

81. Охлопков, В. А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных экземой / В. А. Охлопков, О. В. Правдина, Е. Ю. Зубарева. – М., 2013. – 18 с.

82. Оценка клинической эффективности топической комбинированной терапии больных экземой, осложненной бактериальной инфекцией / В. А. Охлопков, Е. Ю. Зубарева, Ю. А. Новиков [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 3. – С. 121–127.

83. Оценка степени тяжести атопического дерматита – стандартизованные индексы тяжести SCORAD и EASI / А. Э. Карамова,

В. В. Чикин, Л. Ф. Знаменская, К. М. Аулова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98. – № 3. – С. 53–60.

84. Патент 2393214 Российская Федерация, МПК С12N 1/20, А 61 К 35/74, С1 2 Р 37/00. Иммунобиологическое противоаллергическое средство (варианты), штамм *Lactobacillus acidophilus* НКЖС, штамм *Lactobacillus acidophilus* JCH, штамм *Lactobacillus acidophilus* КАА : № 2009102950/13 : заяв. 29.01.2009 : опубл. 27.06.2010 / Черепанова Ю. В., Поспелова В. В., Алёшкин В. А. [и др.] ; заявитель и патентообладатель ООО «ИнноПроб». – 7 с.: ил.

85. Патент 2460781 Российская Федерация, МПК С12N 1/20, А61Р 37/00. Иммунобиологическое противоаллергическое средство (варианты), штамм *Lactobacillus acidophilus*, используемый при приготовлении иммунобиологического противоаллергического средства : № 2009102951/10 : заяв. 29.01.2009 : опубл. 10.09.2012 / Голикова Т. О., Алёшкин В. А., Афанасьев С. С. [и др.]. ; заявитель и патентообладатель ООО «ИнноПроб». – 10 с.: ил.

86. Патент № 2757453 С2 Российская Федерация, МПК А61К 35/74, А61К 35/745, А61К 35/747. Применение пробиотиков в лечении и/или профилактике atopического дерматита : № 2019104462 : заявл. 18.07.2017 : опубл. 15.10.2021 / В. М. Наварро Лопез, А. А. Рамирез Боска, Х. М. Перез Оркуин [и др.] ; заявитель БИОНОУРИСЁРЧ, С.Л., КОРОТТ, С.Л., БИОПОЛИС, С.Л.

87. Пестова, В. Ю. Клинико-патогенетическое значение применения витамина D в комплексной терапии atopического дерматита : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских / Пестова Виктория Юрьевна ; Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова. – Москва, 2017. – 138 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

88. Полиморфизм 49A/G гена CTLA4 и atopический дерматит / Ю. В. Максимова, Е. В. Свечникова, В. Н. Максимов, С. Г. Лыкова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2015. – № 1. – С. 99–102.

89. Приказ Минздрава России от 09.06.2003 № 231 «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». – Москва, 2003. – 179 с.
90. Проактивная терапия атопического дерматита / Л. В. Силина, С. А. Хардикова, М. С. Колбина [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16. – № 6. – С. 96–99.
91. Пробиотическая микробиология на службе здоровья жителей Севера: монография / А. В. Куяров, Г. Н. Куярова, А. А. Куяров [и др.]. – Сургут : ИЦ СурГУ, 2013. – 223 с.
92. Распространенность токсигенных штаммов *Staphylococcus aureus* при атопическом дерматите / А. Ф. Шамсутдинов, Ю. А. Тюрин, А. А. Ризванов, А. А. Шарифуллина // Практическая медицина. – 2016. – № 3 (95). – С. 68–72.
93. Репецкая, М. Н. Лечение атопического дерматита у детей с учетом микробиоценоза кожи / М. Н. Репецкая, Е. В. Шайдуллина, К. С. Богатырева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12-2. – С. 350–354.
94. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2016–2017 годы. (Статистические материалы). – Москва. – 2018 г. – 208 с.
95. Родионов, А. Н. Экзематозные (спонгиозные) дерматозы : иллюстрированное руководство для врачей / А. Н. Родионов, Д. В. Заславский, А. А. Сыдинов. – Москва : Фармтек, 2018. – 191 с.
96. Роживанова, Т. А. Нарушения биоценоза при экземе и методы их коррекции у больных с метаболическим синдромом / Т. А. Роживанова, И. В. Полеско, М. Ю. Щербакова // Доктор. Ру. – 2014. – № 9-10 (97-98). – С. 33–36.
97. Роживанова, Т. А. Современные представления о микробиоценозе кожи и кишечника у больных экземой и метаболическим синдромом / Т. А. Роживанова, И. В. Полеско, М. Ю. Щербакова // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14. – № 2. – С. 11–16.

98. Роль инфекции в патогенезе аллергодерматозов / Е. В. Свищевская, Е. В. Матушевская, Д. Б. Чудаков, Ю. И. Матушевская // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14. – № 2. – С. 4–10.

99. Рыбакова, Т. Н. Нарушение противомикробной резистентности и ее коррекция при atopическом дерматите у детей раннего возраста : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Рыбакова Татьяна Николаевна ; Кировская государственная медицинская академия. – Киров, 2015. – 22 с. : ил. – Библиогр. с. – Место защиты: Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера. – Текст : непосредственный.

100. Садикова, Т. Е. Клинико-иммунологические особенности atopического дерматита у детей и эффективность патогенетической терапии : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Садикова Тамара Евгеньевна ; Научный центр здоровья детей РАМН. – Москва, 2011. – 160 с. – Библиогр.: с. 150–160. – Текст : непосредственный.

101. Салякаева, А. Д. Изменение микробиома кожи при истинной экземе / А. Д. Салякаева // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2022. – Т. 22. – № 1. – С. 79–82.

102. Самцов, А. В. Этиопатогенетическая терапия воспалительных дерматозов / А. В. Самцов, В. Р. Хайрутдинов, И. Э. Белоусова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94. – № 2. – С. 78–83.

103. Саркисян, А. В. Влияние влажности воздуха и температурного режима на проявление atopического дерматита и месяц рождения, как фактор, предрасполагающий к аллергии / А. В. Саркисян // Медицинская наука Армении НАН РА. – 2017. – Т. LVII. – № 2. – С. 59–64.

104. Свечникова, Н. Н. Морфоклинические параллели состояния дистальных отделов толстой кишки у больных atopическим дерматитом : специальность 14.00.15 «Патологическая анатомия», 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук / Свечникова Наталья Николаевна ; Новосибирский медицинский институт. – Новосибирск, 1997. – 22 с. : ил. – Библиогр.: с. 20–22. – Место защиты: Новосибирский медицинский институт. – Текст : непосредственный.

105. Связь микробной обсемененности визуально здоровых участков кожи с клинико-лабораторными показателями у детей, страдающих atopическим дерматитом / П. Г. Бедин, С. А. Ляликов, Т. В. Некрашевич [и др.] // Педиатрия. Восточная Европа. – 2015. – № 4 (12). – С. 34–44.

106. Связь микрофлоры пораженных участков кожи с клинико-морфологическими показателями у детей с atopическим дерматитом / П. Г. Бедин, С. А. Ляликов, Е. М. Шершень [и др.] // Дерматовенерология. Косметология. – 2017. – № 3. – С. 309–317.

107. Силина, Л. В. Видовой состав микрофлоры кожи при atopическом дерматите / Л. В. Силина, Т. В. Бибичева, Н. И. Мятенко // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17. – № 3. – С. 80–84.

108. Силина, Л. В. Микробиом кожи при микробной экземе / Л. В. Силина, Н. Е. Шварц // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – № 1. – С. 49–54.

109. Смирнова, Г. И. Atopический дерматит у детей: новое в патогенезе, диагностике и лечении / Г. И. Смирнова // Лечащий врач. – 2017. – № 4. – С. 12.

110. Смирнова, Г. И. Микробиота кишечника и использование пробиотиков в профилактике и лечении atopического дерматита у детей / Г. И. Смирнова // Лечащий врач. – 2016. – № 1. – С. 46–53.

111. Современные клинико-патогенетические аспекты вторичных пиогенных осложнений у больных аллергодерматозами, актуальные подходы к терапии / Е. И. Стукова, Ю. В. Кениксфест, М. М. Кохан, Л. И. Юровских // Лечащий врач. – 2015. – № 5. – С. 39.

112. Современный взгляд на лечение atopического дерматита с позиции дерматолога и гастроэнтеролога / Е. В. Матушевская, И. А. Комиссаренко, Е. В. Владимирова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20. – № 1. – С. 104–108.

113. Соколова, Т. В. Стратегия выбора наружной терапии при микробной экземе / Т. В. Соколова, А. П. Малярчук, Л. А. Сафонова // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 46–63.

114. Состояние противомикробной резистентности при atopическом дерматите у детей раннего возраста / Я. Ю. Иллек, Г. А. Зайцева, А. В. Галанина [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2017. – № 3 (55). – С. 31–35.

115. Структура, функции и значение микробиома кожи в норме и при патологических состояниях / Л. В. Силина, Т. В. Бибичева, Н. И. Мятенко, И. В. Переверзева // Русский медицинский журнал. – 2018. – Т. 26. – № 8-2. – С. 92–96.

116. Стукова, Е. И. Патогенетическое значение золотистого стафилококка при atopическом дерматите / Е. И. Стукова, Ю. В. Кениксфест // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7. – С. 680–687.

117. Тихомиров, А. А. Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к терапии тяжелых форм atopического дерматита у детей : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Тихомиров Александр Александрович ; РНИМУ им Н. И. Пирогова. – Москва, 2014. – 348 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

118. Тяжева, А. А. Пребиотики в питании детей раннего возраста / А. А. Тяжева, Д. В. Печуров, Н. С. Кольцова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – № 5. – С. 113–117.

119. Фалова, О. Е. Выраженность антилизоцимной активности *Staphylococcus spp.* микробиоценозов кожи на фоне хронических дерматозов / О. Е. Фалова, Н. И. Потатуркина-Нестерова // Междунар. науч.-исследоват. журнал. – 2012. – № 5-2 (5). – С. 49.

120. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных atopическим дерматитом / Д. В. Прошутинская, В. В. Чикин, Л. Ф. Знаменская [и др.]. – М., 2015. – 40 с.

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

122. Федорцов, О. Е. Новые подходы к диагностике атопического дерматита у детей / О. Е. Федорцов, О. Н. Мочульская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 62 (3). – С. 99–104.

123. Хамаганова, И. В. Эпидемиология атопического дерматита / И. В. Хамаганова, О. Л. Новожилова, И. В. Воронцова // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 21–25.

124. Хардикова, С. А. Рациональный выбор комбинированного топического глюкокортикостероида в условиях амбулаторного приема врача дерматовенеролога / С. А. Хардикова // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17. – № 2. – С. 70–76.

125. Харитонов, Л. А. Мультиштаммовый пробиотик в педиатрической практике / Л. А. Харитонов, Т. В. Кучеря // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 1 (125). – С. 95–101.

126. Хроническая истинная экзема. Поиск терапии тяжелых форм / В. В. Старостенко, О. А. Сидоренко, Л. П. Сизязина, Е. Е. Сидоренко // Медицинский вестник Юга России. – 2019. – Т. 10. – № 1. – С. 72–78.

127. Чаплин, А. В. Микробиом человека / А. В. Чаплин, Д. В. Ребриков, М. Н. Болдырева // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2017. – № 2. – С. 5–13.

128. Чуприкова, Т. В. Корреляционная связь патологии гепатобилиарной системы у пациентов с истинной экземой / Т. В. Чуприкова, И. О. Малова // Актуальные вопросы дерматовенерологии, косметологии и репродуктивного здоровья : сб. науч. тр. регион. конф. дерматовенерологов и косметологов, посвящ. 75-летию образования Красноярского гос. мед. ун-та им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, 20 окт. 2017 г. – Красноярск : «КААС», 2017. – С. 283–287.

129. Шайдуллина, Е. В. Клинико-микробиологические особенности atopического дерматита у детей, совершенствование методов местной терапии : специальность 14.01.08 «Педиатрия», 03.02.03 «Микробиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шайдуллина Екатерина Валерьевна ; Перм. гос. мед. акад. им. акад. Е. А. Вагнера. – Пермь, 2011. – 139 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

130. Шперлинг, Н. В. Клиническая эффективность применения крема комфодерм при atopическом дерматите / Н. В. Шперлинг // Санкт-Петербургские дерматологические чтения : сб. тезисов X Юбилейной науч.-практ. конф. дерматовенерологов и косметологов / Н. В. Шперлинг ; под ред. А. В. Самцова, Е. В. Соколовского, К. И. Разнатовского. – СПб. : Изд-во «Человек и его здоровье», 2016. – С. 151–152.

131. Экзема : тактика выбора наружной терапии / Д. В. Заславский, Е. С. Туленкова, К. Н. Монахов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94. – № 3. – С. 56–66.

132. Эпидемиология и эпидемиологический мониторинг инфекций, вызванных метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка. Федеральные клинические рекомендации / Е. Б. Брусина, О. А. Дмитриенко, Л. С. Глазовская, Т. В. Ефимова. – М., 2014. – 50 с.

133. Яцина, И. В. Влияние факторов окружающей среды промышленного города на формирование дерматологической заболеваемости детей / И. В. Яцина, Е. Н. Крючкова, И. Ю. Жадан // Гигиена и санитария. – 2018. – № 10. – С. 967–971.

134. Allergy associations with the adult fecal microbiota: Analysis of the American Gut Project / X. Hua, J. J. Goedert, A. Pu [et al.] // EBio Medicine. – 2016. – № 3. – P. 172–179. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.038.

135. Altered Maturation of the Skin Microbiome in Infants with Atopic Dermatitis / C. M. Olesen, M. L. Clausen, T. Agner [et al.] // Acta Derm Venereol. – 2022. – P. 102:adv00817. DOI: 10.2340/actadv.v102.2275.

136. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopical dermatitis / N. Teruaki, H. Chen

Tiffany, N. Saisindhu [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2017. – № 9 (378). DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4680.

137. Association between domestic water hardness, chlorine, and atopic dermatitis risk in early life: A population-based cross-sectional study / M. R. Perkin, J. Craven, K. Logan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – № 138 (2). – P. 509–516. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.031.

138. Atopic dermatitis: is there a role for probiotics? / A. Licari, A. Marseglia, A. M. Castellazzi [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2015. – № 29. – P. 18–24. PMID: 26634583.

139. Barbarot, S. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey / S. Barbarot, S. Auziere, A. Gadkari // *Allergy.* – 2018. – 73 (6). – P. 1284–1293. DOI: 10.1111/all.13401.

140. Berezniy, V. V. Atopic dermatitis in children: diagnostics and treatment (lecture) / V. V. Berezniy // *Sovremennaya pediatria.* – 2018. – № 4 (92). – P. 117–124. DOI: 10.15574/SP.2018.92.117.

141. Berthold, E. Treatment of hand eczema / E. Berthold, E. Weisshaar // *Hautarzt.* – 2019. – 70 (10). – P. 790–796. DOI: 10.1007/s00105-019-04475-4.

142. Blicharz, L. Staphylococcus aureus: an underestimated factor in the pathogenesis of atopic dermatitis? / L. Blicharz, L. Rudnicka, Z. Samochocki // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2019. – № 36 (1). – P. 11–17. DOI: 10.5114/ada.2019.82821.

143. Brown, S. J. Molecular mechanisms in atopic eczema: insights gained from genetic studies / S. J. Brown // *J. Pathol.* – 2017. – № 241 (2). – P. 140–145. DOI: 10.1002/path.4810.

144. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention / C. E. West, M. Dzidic, S. L. Prescott, M. C. Jenmalm // *Allergol. Int.* – 2017. – 66 (4). – P. 529–538. DOI: 10.1016/j.alit.2017.08.001.

145. Cartledge, N. Atopic Dermatitis and Food Allergy : A Paediatric Approach / N. Cartledge, S. Chan // *CurrPediatr Rev.* – 2018. – № 14 (3). – P. 171–179. DOI: 10.2174/1573396314666180613083616.

146. Chitosan coated textiles may improve atopic dermatitis severity by modulating skin staphylococcal profile: a randomized controlled trial / C. Lopes, J. Soares, F. Tavaría [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – № 10. DOI: 10.1371/journal.pone.0142844.

147. Combined Analysis of Gut and Skin Microbiota in Infants with Food Allergy and Atopic Dermatitis: A Pilot Study / E. Łoś-Rycharska, M. Gołębiewski, M. Sikora [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – № 13(5). – P. 1682. DOI: 10.3390/nu13051682.

148. Comparative Analysis of the Microbiome across the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis / D. H. Park, J. W. Kim, H. J. Park, D. H. Hahm // *Int J Mol Sci*. – 2021. – № 22 (8). – P. 4228. DOI: 10.3390/ijms22084228.

149. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I / A. Wollenberg, S. Barbarot, T. Bieber [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2018. – № 32. – P. 657–682. DOI: 10.1111/jdv.14891.

150. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II / A. Wollenberg, S. Barbarot, T. Bieber [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2018. – № 32. – P. 850–878. DOI: 10.1111/jdv.14888.

151. Cost-effectiveness of prophylactic moisturization for atopic dermatitis / S. Xu, S. Immaneni, G. B. Hazen [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2017. – № 171 (2). – P. e163909. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.3909.

152. David Boothe, W. Atopic Dermatitis : Pathophysiology / W. David Boothe, J. A. Tarbox, M. B. Tarbox // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – № 1027. – P. 21–37. DOI: 10.1007/978-3-319-64804-0_3.

153. Eczema-protective probiotic alters infant gut microbiome functional capacity but not composition: sub-sample analysis from a RCT / R. Murphy, X. C. Morgan, X. Y. Wang [et al.] // *Benef. Microbes*. – 2019. – № 10 (1). – P. 5–17. DOI: 10.3920/BM2017.0191.

154. Edslev, S. M. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis / S. M. Edslev, T. Agner, P. S. Andersen // *Acta DermVenereol.* – 2020. – № 100 (12). – P. 358–366. DOI: 10.2340/00015555-3514.

155. Effect of synbiotic supplementation on children with atopic dermatitis: an observational prospective study / M. Dolores Ibáñez, P. Rodríguez del Río, D. González-Segura Alsina, V. Villegas Iglesias // *Eur. J. Pediatr.* – 2018. – № 177 (12). – P. 1851–1858. DOI: 10.1007/s00431-018-3253-4.

156. Efficacy and safety of wet wrap therapy for patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis / G. Gonzalez-Lopez, R. M. Ceballos-Rodriguez, J. J. Gonzalez-Lopez [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2017. – № 177. – P. 688–695. DOI: 10.1111/bjd.15165.

157. Egawa, G. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: essential topics to prevent the atopic march / G. Egawa, K. Kabashima // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – № 138 (2). – P. 350–358. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.002.

158. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients / A. Wollenberg, A. Oranje, M. Deleuran [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2016. – № 30. – P. 729–747. DOI: 10.1111/jdv.13599.

159. Furue, M. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies / M. Furue, T. Chiba, G. Tsuji [et al.] // *Allergol Int.* – 2017. – № 66 (3). – P. 398–403. DOI: 10.1016/j.alit.2016.12.002.

160. Gut microbiota profile in children affected by atopic dermatitis and evaluation of intestinal persistence of a probiotic mixture / S. Reddel, F. D. Chierico, A. Quagliariello [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – № 9. – P. 4996. DOI: 10.1038/s41598019-41149-6.

161. Hyun Lee, Ji A Comprehensive Review of the Treatment of Atopic Eczema / Ji Hyun Lee, Sag Wook Son, Sang Hyun Cho // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2016. – № 8 (3). – P. 181–190. DOI: 10.4168/aair.2016.8.3.181.

162. Interactions between Atopic Dermatitis and *Staphylococcus aureus* Infection: Clinical Implications / J. Kim, B. E. Kim, K. Ahn, DYM Leung // Allergy Asthma Immunol Res. – 2019. – 11 (5). – P. 593–603. DOI: 10.4168/aaair.2019.11.5.593.

163. Jihyun, Kim Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications / K. Jihyun, B. Eui Kim, D. Y. M. Leung // Allergy Asthma Proc. – 2019. – №. 40 (2). – P. 84–92. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4202.

164. Kathuria, P. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children / P. Kathuria, J. I. Silverberg // Pediatr. Allergy Immunol. – 2016. – № 27. – P. 478–485. DOI: 10.1111/pai.12543.

165. Key determinants of the fungal and bacterial microbiomes in homes / E. M. Kettleson, A. Adhikari, S. Vesper [et al.] // Environ Res. – 2015. – № 138. – P. 130–135. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.029.

166. Kim, J. E. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies / J. E. Kim, H. S. Kim // Journal of Clinical Medicine. – 2019. – Vol. 8 (4). – P. 444. DOI: 10.3390/jcm8040444.

167. Kim, J. H. Role of breast-feeding in the development of atopic dermatitis in early childhood / J. H. Kim // Allergy, Asthma & Immunology Research. – 2017. – Vol. 9. – P. 285–287. DOI: 10.4168/aaair.2017.9.4.285.

168. Kobayashi T. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis / T. Kobayashi, M. Glatz, K. Horiuchi [et al.] // Immunity. – 2015. – № 42 (4). – P. 756–766. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.03.014.

169. Koh, L. F. Skin microbiome of atopic dermatitis / L. F. Koh, R. Y. Ong, J. E. Common // Allergol Int. – 2022 – № 71 (1). – P. 31–39. DOI: 10.1016/j.alit.2021.11.001.

170. Kraft, M. T. Atopic Dermatitis Is a Barrier Issue, Not an Allergy Issue / M. T. Kraft, B. T. Prince // Immunol Allergy Clin North Am. – 2019. – Vol. 39 (4). – P. 507–519. DOI: 10.1016/j.iac.2019.07.005.

171. Kyung-Duck, P. The Pathogenetic Effect of Natural and Bacterial Toxins on Atopic Dermatitis / P. Kyung-Duck, P. SokCheon, P. Kwan-Kyu // Toxins (Basel). – 2017. – № 9 (1). – P. 3. DOI: 10.3390/toxins9010003.

172. Lindberg, M. Atopic dermatitis and gut microbiota / M. Lindberg, B. Söderquist // *Br. J. Dermatol.* – 2017. – № 176 (2). – P. 297–298. DOI: 10.1111/bjd.15276.
173. Lise, M. Use of probiotics in atopic dermatitis / M. Lise, I. Mayer, M. Silveira // *Rev Assoc Med Bras* (1992). – 2018. – 64 (11). – P. 997–1001. DOI: 10.1590/1806-9282.64.11.997.
174. Lopez-Ramirez, N. Probiotics in the treatment of atopic dermatitis: the induction of tolerogenic dendritic cells / N. Lopez-Ramirez, I. Masse // *Med Sci (Paris)*. – 2019. – 35 (8-9). – P. 699–702. DOI: 10.1051/medsci/2019139.
175. McPherson, T. Current Understanding in Pathogenesis of Atopic Dermatitis / T. McPherson // *Indian J. Dermatol.* – 2016. – № 61 (6). – P. 649–655. DOI: 10.4103/0019-5154.193674.
176. Microbiome and pediatric atopic dermatitis / C. E. Powers, D. B. McShane, P. H. Gilligan [et al.] // *Journal of Dermatology*. – 2015. – № 42. – P. 1137–1142. DOI: 10.1111/1346-8138.13072.
177. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis / L. So-Yeon, L. Eun, Y. M. Park, S.-J. Hong / *Allergy Asthma Immunology Research*. – 2018. – № 10 (4). – P. 354–362. DOI: 10.4168/aair.2018.10.4.354.
178. Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review / Z. Fang, L. Li, H. Zhang [et al.] // *Gut Front Immunol.* – 2021. – № 12. – P. 720393. DOI: 10.3389/fimmu.2021.720393.
179. Miyagaki, T. Recent advances in atopic dermatitis and psoriasis: Genetic background, barrier function, and therapeutic targets / T. Miyagaki, M. Sugaya // *J. Dermatol.* – 2015. – № 78 (2). – P. 89–94. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.02.010.
180. Murota, H. Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis / H. Murota, I. Katayama // *Allergol Int.* – 2017. – 66 (1). – P. 8–13. DOI: 10.1016/j.alit.2016.10.005.
181. Natural history of food-triggered atopic dermatitis and development of immediate reactions in children / A. Chang, R. Robison, M. Cai, A. M. Singh // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2016. – № 4 (2). – P. 229–236. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.08.006.

182. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march / T. Czarnowicki, J. G. Krueger, E. Guttman-Yassky // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – № 139 (6). – P. 1723–1734. DOI: 10.1016/j.jaci. 2017.04.004.

183. Odell, I. D. Microbiome: Ecology of eczema / I. D. Odell, R. A. Flavell // *Nat. Microbiol.* – 2016. – № 1 (9). – P. 16135. DOI: 10.1038/nmicrobiol. 2016.135.

184. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications / J. Kim, B. E. Kim, D. Y. M. Leung // *Allergy and Asthma Proceedings.* – 2019. – Vol. 40. – P. 84–92. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4202.

185. Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis (Review) / E. Rusu, G. Enache, R. Cursaru [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2019. – Vol. 18. – P. 926–931. DOI: 10.3892/etm.2019.7678.

186. Prevalence of atopic dermatitis in infants during the first six months of life : authors' observations / B. Kamer, R. Pasowska, E. Dółka [et al.] // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2013. – Vol. 30. – № 5. – P. 277–280. DOI: 10.5114/pdia.2013.38355.

187. Probiotics and Atopic Dermatitis: An Overview / I. A. Rather, V. K. Bajpai, S. Kumar [et al.] // *Front Microbiol.* – 2016. – № 7. – P. 507. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00507.

188. Probiotics Function in Preventing Atopic Dermatitis in Children / C. Anania, G. Brindisi, I. Martinelli [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – № 23 (10). – P. 5409. DOI: 10.3390/ijms23105409.

189. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis / C. Pelucchi, L. Chatenoud, F. Turati [et al.] // *Epidemiology.* – 2012. – № 23. – P. 402–414. DOI: 10.1097/EDE.0b013e31824d5da2.

190. Pyun, B. Y. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children / B. Y. Pyun // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2015. – № 7. – P. 101–105. DOI: 10.4168/aair.2015.7.2.101.

191. Reiger, M. Atopic eczema and microbiome / M. Reiger, V. Schwierzeck, C. Traidl-Hoffmann // *Der Hautarzt.* – 2019. – Vol. 70. – P. 407–415. DOI: 10.1007/s00105019-4424-6.

192. Role of Microbial Modulation in Management of Atopic Dermatitis in Children / L. Hulshof, B. Van't Land, A. B. Sprikkelman, J. Garssen // *Nutrients*. – 2017. – № 9 (8). – P. 854. DOI: 10.3390/nu9080854.

193. Rosenberg, H. F. Eosinophils, probiotics, and the microbiome / H. F. Rosenberg, J. C. Masterson, G. T. Furuta // *Journal Leukocyte Biology*. – 2016. – 100 (5). – P. 881–888. DOI: 10.1189/jlb.3RI0416-202R.

194. Saisindhu, N. Adult Atopic Dermatitis with Comorbid Atopic Disease is Associated with Increased Risk of Infections: A Population-Based Cross-Sectional Study / N. Saisindhu, T. R. Hata // *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. – 2017. – № 7 (1). – P. 111–121. DOI: 10.1007/s13555-017-0172-7.

195. Salava, A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis / A. Salava, L. Antti // *Clin. Transl. Allergy*. – 2014. – № 4. – P. 33. DOI: 10.1186/2045-7022-4-33.

196. Sandeep, K. Atopic dermatitis / K. Sandeep, W. Wade, C. Stuart // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2018. – № 14. – P. 52. DOI: 10.1186/s13223-018-0281-6.

197. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria / L. Nylund, M. Nermes, E. Isolauri [et al.] // *Allergy*. – 2015. – № 70. – P. 241–244. DOI: 10.1111/all.12549.

198. Shaker, M. The ins and outs of an 'outside-in' view of allergies: atopic dermatitis and allergy prevention / M. Shaker, R. G. P. Murray, J. A. Mann // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2018. – № 4. – P. 576–581. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000646

199. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age / M. M. Kelleher, A. Dunn-Galvin, C. Gray [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – № 137 (4). – P. 1111–1116. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1312.

200. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin / M. C. Zaniboni, L. P. Samorano, R. L. Orfali, V. Aoki // *An. Bras. Dermatol.* – 2016. – № 91 (4). – P. 472–478. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164412.

201. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year / E. A. Kennedy, J. Connolly, J. O. Hourihane [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – 139 (1). – P. 166–172. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.029.

202. Skin Microbiota in Atopic Dermatitis / D. Hrestak, M. Matijašić, H. ČipčićPaljetak [et al.] // Int J Mol Sci. – 2022. – № 23 (7). – P. 3503. DOI: 10.3390/ijms23073503.

203. Spada, F. Emollient formulations containing antiseptics reduce effectively the level of *Staphylococcus aureus* on skin / F. Spada, T. M. Barnes, K. A. Greive // Clin CosmetInvestig Dermatol. – 2019. – № 12. – P. 639–645. DOI: 10.2147/CCID.S215023.

204. Staphylococcal Biofilms in Atopic Dermatitis / T. Gonzalez, J. M. Biagini Myers, A. B. Herr, G. K. Khurana Hershey // Curr Allergy Asthma Rep. – 2017. – № 17 (12). – P. 81. DOI: 10.1007/s11882-017-0750-x.

205. Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: Strain-specific cell wall proteins and skin immunity / K. Iwamoto, M. Moriwaki, R. Miyake, M. Hide // Allergol Int. – 2019. – № 68 (3). – P. 309–315. DOI: 10.1016/j.alit.2019.02.006.

206. Strom, M. A. Association between atopic dermatitis and extra cutaneous infections in US adults / M. A. Strom, J. I. Silverberg // Br. J. Dermatol. – 2017. – № 176 (2). – P. 495–497. DOI: 10.1111/bjd.14708.

207. Superantigens and adhesins of infant gut commensal *Staphylococcus aureus* strains and association with subsequent development of atopic eczema / F. L. Nowrouzian, G. Lina, E. Hodille [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2017. – № 176 (2). – P. 439–445. DOI: 10.1111/bjd.15138.

208. Therapeutic effects elicited by the probiotic *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG in children with atopic dermatitis. The results of the ProPAD trial / L. Carucci, R. Nocerino, L. Paparo[et al.] // Pediatr Allergy Immunol. – 2022. – № 33 (8). – P. e13836. DOI: 10.1111/pai.13836.

209. Tham, E. H. Mechanisms by Which Atopic Dermatitis Predisposes to Food Allergy and the Atopic March / E. H. Tham, D. Y. Leung // Allergy Asthma Immunol Res. – 2019. – 11 (1). – P. 4–15. DOI: 10.4168/aaair.2019.11.1.4.

210. The microbiome in patients with atopic dermatitis / A. S. Paller, H. H. Kong, P. Seed [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2019. – Vol. 143 (1). – P. 26–35. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.11.015.

211. The study of skin autoflora's pathogenic properties in patients diagnosed with atopic dermatitis / Y. Kutasevych, S. Dzhoraeva, Y. Shcherbakova [et al.] // Georgian Med News. – 2019. – Vol. 292-293. – P. 113–117. PMID: 31560675.

212. Thomas, C. L. The microbiome and atopic eczema : More than skin deep / C. L. Thomas, P. Fernández-Peñas // Australas J. Dermatol. – 2017. – № 58 (1). – P. 18–24. DOI: 10.1111/ajd.12435.

213. Thyssen, J. P. The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization / J. P. Thyssen, J. P. McFadden, I. Kimber // Allergy. – 2014. – № 69 (1). – P. 28–36. DOI 10.1111/all.12358.

214. Treatment for moderate to severe atopic dermatitis in alpine and moderate maritime climates differentially affects helper T cells and memory B cells in children / J. J. Heeringa, K. B. Fieten, F. M. Bruins [et al.] // Clin Exp Allergy. – 2018. – 48 (6). – P. 679–690. DOI: 10.1111/cea.13136.

215. Van Gysel, J. A linear lesion in a child with atopic dermatitis: Not a coincidence / J. Van Gysel, R. Grimalt // Clin Case Rep. – 2019. – № 7 (9). – P. 1667–1669. DOI: 10.1002/ccr3.2322.

216. Van Mierlo Minke, M. F. The influence of treatment in alpine and moderate maritime climate on the composition of the skin microbiome in patients with difficult to treat atopic dermatitis / Minke M. F. van Mierlo, J. E. E. Totte, K. B. Fieten // Clin Exp Allergy. – 2019. – 49 (11). – P. 1437–1445. DOI: 10.1111/cea.13492.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Ступенчатый подход к лечению АД. С. 31
2. Рисунок 2 – Шкала оценки тяжести клинических проявлений SCORAD. С. 43
3. Рисунок 3 – Индекс качества жизни дерматологических больных. . . С. 45
4. Рисунок 4 – Наличие отягощенного семейного аллергоанамнеза у пациентов в исследуемых группах. С. 56
5. Рисунок 5 – Характеристика проведенной предшествующей терапии у пациентов в исследуемых группах. С. 57
6. Рисунок 6 – Распределение пациентов исследуемых групп в зависимости от длительности ремиссий после стандартной терапии. С. 58
7. Рисунок 7 – Показатели возможных причин обострения кожного процесса у пациентов в исследуемых группах. С. 59
8. Рисунок 8 – Распределение пациентов исследуемых групп в зависимости от значения индекса SCORAD до лечения. С. 60
9. Рисунок 9 – Распределение пациентов исследуемых групп в зависимости от значения индекса качества жизни. С. 61
10. Рисунок 10 – Показатели обсемененности и гемолитической активности бактерий, выделенных с кожных покровов пациентов в исследуемых группах. С. 65
11. Рисунок 11 – Распределение пациентов исследуемых групп в зависимости от видового состава микрофлоры кожи в патологических очагах и на визуально здоровой коже. С. 66
12. Рисунок 12 – Показатели микрофлоры слизистых оболочек носа по видовому составу в исследуемых группах. С. 71
13. Рисунок 13 – Распределение пациентов исследуемых групп по количеству отклонений от параметров эубиоза. С. 73
14. Рисунок 14 – Видовой состав микрофлоры кишечника при

- нарушении эубиоза у детей с атопическим дерматитом. С. 74
15. Рисунок 15 – Видовой состав микрофлоры кишечника при нарушении эубиоза у взрослых с аллергодерматозами. С. 76
16. Рисунок 16 – Показатели уровня гистамина и тяжести течения кожного процесса по шкале SCORAD в группах. С. 79
17. Рисунок 17 – Показатели шкалы SCORAD в группе пациентов с экземой, после проведенного лечения. С. 84
18. Рисунок 18 – Показатели шкалы SCORAD в группах взрослых пациентов с атопическим дерматитом, после проведенного лечения. С. 85
19. Рисунок 19 – Показатели шкалы SCORAD у детей с атопическим дерматитом, после проведенного лечения. С. 86
20. Рисунок 20 – Эффективность комплексного лечения по разнице показателей SCORAD у детей и взрослых с атопическим дерматитом. С. 87
21. Рисунок 21 – Показатели ДИКЖ в группе пациентов с экземой, после проведенного лечения. С. 88
22. Рисунок 22 – Показатели ДИКЖ в группе взрослых пациентов с АтД, после проведенного лечения. С. 89
23. Рисунок 23 – Показатели ДДИКЖ у детей с атопическим дерматитом, после проведенного лечения. С. 90
24. Таблица 1 – Характеристика пациентов в исследуемых группах по полу. С. 53
25. Таблица 2 – Характеристика пациентов в исследуемых группах по возрасту. С. 53
26. Таблица 3 – Распределение пациентов в зависимости от возраста начала заболевания. С. 54
27. Таблица 4 – Количества рецидивов в год у пациентов в исследуемых группах. С. 55
28. Таблица 5 – Виды сопутствующих заболеваний у больных

	аллергодерматозами.	С. 55
29.	Таблица 6 – Клинические формы атопического дерматита в исследуемых группах.	С. 62
30.	Таблица 7 – Диагностическая информативность показателей микрофлоры кожных покровов.	С. 67
31.	Таблица 8 – Диагностические критерии выявления представителей <i>Staphylococcus</i> в биоценозе кожных покровов пациентов исследуемых группах.	С. 68
32.	Таблица 9 – Информационная и диагностическая значимость показателей ферментных факторов патогенности <i>S. epidermidis</i> , выделенных с кожи пациентов в исследуемых группах.	С. 69
33.	Таблица 10 – Показатели диагностических критериев контаминации кожи пациентов в исследуемых группах.	С. 69
34.	Таблица 11 – Показатели микрофлоры зева по видовому составу в группах.	С. 72
35.	Таблица 12 – Содержание гистамина и лизоцима в ротовой жидкости у пациентов в исследуемых группах до лечения и в группе сравнения.	С. 78
36.	Таблица 13 – Показатели микрофлоры носа и зева в группе семей пациентов исследуемых групп.	С. 81
37.	Таблица 14 – Показатели плотности выделения колоний с высоким потенциалом патогенности со слизистых оболочек у членов семьи в группе детей с атопическим дерматитом.	С. 82
38.	Таблица 15 – Показатели длительности и количества обострений в год, до и после лечения у пациентов в исследуемых группах.	С. 91
39.	Таблица 16 – Показатели видового и количественного состава микрофлоры слизистой оболочки носа и кожных покровов пациентов исследуемых групп до и после лечения.	С. 92
40.	Таблица 17 – Показатели содержания лизоцима и свободного гистамина до и после лечения.	С. 94

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Патент на изобретение № 2393214 Иммунобиологическое противоаллергическое средство (варианты), штамм *Lactobacillus acidophilus* nkjc, штамм *Lactobacillus acidophilus* jch, штамм *Lactobacillus acidophilus* kaа



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) RU (11) **2 393 214** (13) C1

(51) МПК

[C12N 1/20 \(2006.01\)](#)[A61K 35/74 \(2006.01\)](#)[C12P 3/700 \(2006.01\)](#)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: [2009102950/13](#), 29.01.2009(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.01.2009(45) Опубликовано: [27.06.2010](#) Бюл. № 18(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2336886 C2, 27.10.2008. RU
2123344 C1, 20.02.1998. WO 0197822 A1,
27.12.2001. ШЕНДЕРОВ Б.А. Медицинская
микробная экология и функциональное
питание. - М.: Грантъ, 2001, т.111, с.80-81.

Адрес для переписки:

414004, г.Астрахань, ул. Софыи Перовской,
64, кв.56, О.В. Рубальскому

(72) Автор(ы):

Черепанова Юлия Владимировна (RU),
Поспелова Вероника Владимировна (RU),
Алешкин Владимир Андрианович (RU),
Афанасьев Станислав Степанович (RU),
Лахтин Владимир Михайлович (RU),
Амерханова Аделаида Михайловна (RU),
Куиров Александр Васильевич (RU),
Рубальский Олег Васильевич (RU),
Ульянова Людмила Петровна (RU),
Алешкин Андрей Владимирович (RU),
Волкова Екатерина Владимировна (RU),
Лахтин Михаил Владимирович (RU),
Ахминеева Азиза Халиловна (RU),
Рубальский Евгений Олегович (RU),
Куиров Артём Александрович (RU),
Афанасьев Максим Станиславович (RU),
Афанасьев Денис Станиславович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной
ответственностью
"ИнноПроб"(ООО"ИнноПроб") (RU),
Алешкин Владимир Андрианович (RU),
Афанасьев Станислав Степанович (RU),
Амерханова Аделаида Михайловна (RU),
Куиров Александр Васильевич (RU),
Рубальский Олег Васильевич (RU),
Алешкин Андрей Владимирович (RU),
Ахминеева Азиза Халиловна (RU),
Рубальский Евгений Олегович (RU),
Афанасьев Максим Станиславович (RU),
Афанасьев Денис Станиславович (RU)

(54) ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО (ВАРИАНТЫ),
ШТАММ LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS NKJC, ШТАММ LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS
JCH, ШТАММ LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS KAA

(57) Реферат:

Изобретение относится к биотехнологии и фармацевтической промышленности и может быть использовано в производстве и использовании медицинских иммунобиологических препаратов и биологически активных добавок к пище. Иммунобиологическое противоаллергическое средство содержит консорциум микроорганизмов штаммов *Lactobacillus acidophilus*, включающий штамм *Lactobacillus acidophilus* NKJC, коллекционный №220, хранится в Государственной

коллекции микроорганизмов нормальной микрофлоры ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора, штамм *Lactobacillus acidophilus* JCH, коллекционный №221, хранится в Государственной коллекции микроорганизмов нормальной микрофлоры ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора, и штамм *Lactobacillus acidophilus* КАА, коллекционный №223, хранится в Государственной коллекции микроорганизмов нормальной микрофлоры ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора. Средство содержит биомассу данного консорциума микроорганизмов штаммов *Lactobacillus acidophilus* в среде культивирования или супернатант, полученный при культивировании консорциума микроорганизмов данных штаммов, а также целевые добавки. Средство выполнено в форме суспензии или крема, или мази, или пасты, или маски. Средство предназначено для использования при профилактике и лечении дефектов кожи, дерматита, аллергического заболевания, псевдоаллергического заболевания без сопутствующей патологии или в сочетании с заболеванием инфекционной этиологии, дисбактериозом кишечника. Изобретение обеспечивает повышение эффективности противоаллергического действия иммунобиологических средств на основе лактобацилл. 7 н. и 9 з.п. ф-лы.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Патент на изобретение № 2460781 Иммунобиологическое противоаллергическое средство (варианты), штамм *lactobacillus acidophilus*, используемый при приготовлении иммунобиологического противоаллергического средства

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU (11) 2 460 781 (13) C2

(51) МПК
C12N 1/20 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

<p>(21)(22) Заявка: 2009102951/10, 29.01.2009</p> <p>(24) Дата начала отсчета срока действия патента: 29.01.2009</p> <p>Приоритет(ы): (22) Дата подачи заявки: 29.01.2009</p> <p>(43) Дата публикации заявки: 10.08.2010 Бюл. № 22</p> <p>(45) Опубликовано: 10.09.2012 Бюл. № 25</p> <p>(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2336886 C2, 27.10.2008. RU 2123344 C1, 20.02.1998. RU 2326938 C2, 20.06.2008. WO 2006073145 A, 04.01.2005. US 20050214270 A1, 29.09.2005. ШЕНДЕРОВ Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. - М.: Грантъ, 2001, т.111, с.80-81.</p> <p>Адрес для переписки: 414004, г.Астрахань, ул. Софьи Перовской, 64, кв.56, О.В. Рубальскому</p>	<p>(72) Автор(ы): Голицева Татьяна Олеговна (RU), Алешкин Владимир Андрианович (RU), Афанасьев Станислав Степанович (RU), Амерханова Аделанда Михайловна (RU), Галимзинов Халил Мингалеевич (RU), Лахтин Владимир Михайлович (RU), Куяров Александр Васильевич (RU), Рубальский Олег Васильевич (RU), Алешкин Андрей Владимирович (RU), Костина Тасия Кирилловна (RU), Афанасьев Максим Станиславович (RU), Афанасьев Денис Станиславович (RU), Рубальский Евгений Олегович (RU)</p> <p>(73) Патентообладатель(и): Общество с ограниченной ответственностью "ИниоПроб" (ООО "ИниоПроб") (RU), Голицева Татьяна Олеговна (RU), Алешкин Владимир Андрианович (RU), Афанасьев Станислав Степанович (RU), Амерханова Аделанда Михайловна (RU), Галимзинов Халил Мингалеевич (RU), Лахтин Владимир Михайлович (RU), Куяров Александр Васильевич (RU), Рубальский Олег Васильевич (RU), Алешкин Андрей Владимирович (RU), Костина Тасия Кирилловна (RU), Афанасьев Максим Станиславович (RU), Афанасьев Денис Станиславович (RU), Рубальский Евгений Олегович (RU)</p>
--	--

(54) ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО (ВАРИАНТЫ), ШТАММ *LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS*, ИСПОЛЬЗУЕМЫЙ ПРИ ПРИГОТОВЛЕНИИ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОГО СРЕДСТВА

(57) Реферат:
Иммунобиологическое противоаллергическое средство (варианты) содержит микроорганизмы штамма *Lactobacillus acidophilus* №222, коллекционный номер, депонирован в Государственной коллекции микроорганизмов нормальной микрофлоры (ГКНМ) ФГУН МННИЭМ имени Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора, предназначено для использования при профилактике и лечении дефектов кожи, дерматита, аллергического заболевания, псевдоаллергического заболевания без сопутствующей патологии или в сочетании с заболеванием инфекционной этиологии,

дисбактериозом кишечника. Средство содержит биомассу в среде культивирования или супернатант биомассы микроорганизмов этого штамма, полученный при его культивировании, а также целевые добавки. Средство выполнено в форме суспензии или крема, или мази, или пасты, или маски. Штамм *Lactobacillus acidophilus* №222, коллекционный номер, депонирован в Государственной коллекции микроорганизмов нормальной микрофлоры (ГКНМ) ФГУН МННИЭМ имени Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора, предназначен для использования при приготовлении иммунобиологического противоаллергического средства. Изобретение обеспечивает повышение эффективности противоаллергического действия иммунобиологических средств на основе лактобацилл. 4 н. и 2 з.п. ф-лы, 5 пр.