

На правах рукописи

Васильева Екатерина Александровна

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

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2023

Работа выполнена в бюджетном учреждении высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Русак Юрий Эдуардович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Хамаганова Ирина Владимировна

(Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, профессор, г. Москва)

доктор медицинских наук

Зайнуллина Олеся Николаевна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО, доцент, г. Уфа)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « _____ » _____ 202 ____ года в « _____ » часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.07, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 229-10-83); <http://ngmu.ru/dissertation/542>)

Автореферат разослан « _____ » _____ 2023 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

Т. А. Агеева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. 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 (Кубанова А. А. и соавт., 2016; Прошутинская Д. В. и соавт., 2015; Охлопков В. А. и соавт., 2013).

Заболеваемость аллергодерматозами в Российской Федерации сохраняется на высоком уровне. За последние десятилетия количество больных атопическим дерматитом увеличилось в 2 раза. Распространенность атопического дерматита среди детей составляет 20 %, а среди взрослых 1–3 % (Хамаганова И. В. и соавт., 2017; Кубанова А. А. и соавт., 2016; Охлопков В. А. и соавт., 2013). 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. (Кубанов А. А., 2021). Самые высокие показатели распространенности атопического дерматита и экземы наблюдаются среди детей, особенно в регионах с неблагоприятной экологической обстановкой. В Ханты-Мансийском автономном округе частота выявления атопического дерматита составляет 248,7 на 100 тыс. населения в 2017 году и является самым высоким показателем в Уральском федеральном округе (Статистические материалы. Москва, 2018). Количество больных экземой в Ханты-Мансийском автономном округе среди детей от 0–14 лет составило 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, так в 2016 году показатель составил 618,0 на 100 тыс. населения, а в 2017 году – 755,0 на 100 тыс. населения (Кубанова А. А. и соавт., 2016).

Наблюдаемая повсеместно неблагоприятная динамика роста этой группы заболеваний, нарастание тяжести заболевания делают проблему аллергодерматозов одной из самых актуальных в дерматологии. Высокие показатели заболеваемости и распространенности аллергодерматозов отмечаются в регионах с экологически неблагоприятной обстановкой и зависят 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 как на качестве жизни больного, так и его семьи. Аллергодерматозы имеют особое социальное значение, поэтому изучению патогенеза, лечению и профилактике уделяется большое внимание в России и за рубежом (Голикова О. А., 2012; Кениксфест Ю. В., 2011; Тихомиров А. А., 2014; Barbarot S., 2018; Hua X., 2016; Kathuria P., 2016).

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 (Кениксфест Ю. В., 2011; Мурашкин Н. Н. и соавт., 2020; Тамразова О. Б. и соавт., 2021; Pyun B. Y., 2015; David Boothe et al., 2017).

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 демонстрирует положительные эффекты назначения пробиотиков не менее 8 недель в лечении аллергодерматозов (Баткаев Э. А. с соавт., 2018; Зайнуллина О. Н., 2022; Anania C. et al., 2022; Carucci L. et al., 2022). 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, необходимой 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* Hly+ 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* Hly+ КОЕ Ig3 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 Ig3 в $(80,9 \pm 8,6) \%$ и *S. epidermidis* Hly+ КОЕ Ig3 $(19,1 \pm 8,6) \%$ 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 раз.

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* Hly+ в 2 и более раз, 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 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 АтД 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 результатов 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 учреждение здравоохранения лечебно-диагностический центр «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, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, 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 atopическим 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.

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» «СурГУ» (заведующий лабораторией д-р мед. наук, проф. А. В. Куяров) и на клинической базе БУ ВО «Сургутский государственный университет» в Обществе с ограниченной ответственностью Учреждение здравоохранения лечебно-диагностический центр «Наджа-Мед» (ООО УЗ ЛДЦ «Наджа-Мед»).

Исследование одобрено комитетом по этике БУ ВО «Сургутский государственный университет» (протокол № 15 от 15.05.2019). 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.

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 семьи ($n = 74$). 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 ($n = 32$). Группу сравнения (ГС) составили лица, сопоставимые по возрасту и полу, не имеющие отягощенного аллергоанамнеза и кожных заболеваний ($n = 32$).

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты с истинной экземой и АтД в стадии обострения; семья, в которой один из членов страдает АтД; наличие подписанного информированного согласия пациентов и/или члена семьи на участие в данном исследовании. Критериями исключения пациентов в исследование были: пациенты, не соответствующие критериям включения; беременность и кормление грудью; пациенты с наличием вторичного инфицирования кожного процесса;

пациенты с сочетанной кожной патологией; топическая противовоспалительная терапия в течение предшествующих 7 дней; наличие у пациента сопутствующей патологии в стадии обострения и декомпенсации, онкологических заболеваний; наличие гиперчувствительности к любым компонентам препаратов, назначение которых предполагается в исследовании; пациенты, получавшие системную иммуносупрессивную терапию или аллерген-специфическую иммунотерапию в предшествующий год; пациенты, получавшие системную или топическую терапию антибактериальными препаратами менее 1 месяца, до включения в исследование; пациенты, у которых выявлены сопутствующие патологии в острой стадии в ходе исследования; индивидуальная непереносимость назначаемых препаратов; отказ пациента продолжать участвовать в исследовании.

Дизайн исследования. На 1-м этапе проводилось клиническое обследование пациентов: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, осмотр. 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). Для определения клинических форм аллергодерматозов использовались рабочие классификации, представленные в клинических рекомендациях по атопическому дерматиту и экземе 2021 г. Для оценки степени тяжести аллергодерматозов использовалась шкала «SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis)». Для проведения оценки влияния дерматоза на качество жизни у взрослых использовался опросник «Индекс качества жизни дерматологических больных» (Dermatology Life Quality Index, DLQI, ДИКЖ), у детей использован детский дерматологический индекс качества жизни (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI, ДДИКЖ).

На 2-м этапе работы у больных и членов их семей были проведены бактериологические исследования и оценка микробиоты кишечника, кожи и слизистых оболочек (носа и глотки). 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 колоний образующих единиц на квадратный сантиметр кожных покровов (КОЕ). Забор осуществлялся путем контакта бакпечатки с кожей, непосредственно в

патологическом очаге и с видимо здоровой кожи (область предплечья) в течение 20 секунд. Исследуемый материал со слизистой носа и зева (глотки) забирался сухими стерильными тампонами. 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 °C 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 засевались 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» (BioMerieux, Франция). Помимо этого, видовую идентификацию проводили с помощью метода «MALDI-TOF MS», основанного на времяпролетной масс-спектрометрии.

Исследование видового состава микробиоты кишечника проводилось в соответствии с ОСТ Минздрава России «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (2003). Проводилась идентификация микроорганизмов с помощью метода времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI ToF MS). Анализатор микроорганизмов VITEK MS MALDI-ToF BioMerieux и базы данных VITEK MS, которая состоит из широкого спектра клинически значимых видов.

На 3-м этапе проводилось определение содержания лизоцима и гистамина в слюне методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-наборов фирмы «LDN» (Labor Diagnostika Nord GmbH).

На 4-м этапе проводилось назначение лечения 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 соблюдении 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), используемых на территории Российской Федерации в качестве заквасочных культур пробиотических препаратов и биологически активных добавок к пище согласно Патентов РФ: *Lactobacillus acidophilus* NKJC, *Lactobacillus acidophilus* JCH, *Lactobacillus acidophilus* КАА, *Lactobacillus acidophilus* ГРК-08.

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».

С учетом полученных результатов исследования на 2-м и 3-м 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 исследуемых групп 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 соблюдении правил заквашивания. Контроль закваски оценивался пациентом по органолептическим свойствам: консистенция, вязкость, однородность и кислотность. Для поддержания биологической активности заквасочные культуры обновлялись ежемесячно и/или по требованию пациентов.

На 5-м этапе работы проводилась клинико-лабораторная оценка результатов через 1, 3, 6, 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 выделенной микрофлоре. После окончания терапии всем больным рекомендовано дальнейшее постоянное применение эмолентов в качестве базового ухода, для профилактики обострения заболевания.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.1 с применением параметрических и непараметрических методов. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, вычисляли среднее арифметическое ($\bar{x}$), ошибку средней арифметической (m). Достоверность различия изучаемых параметров анализировали с применением метода χ^2 ($P \chi^2$). Рассчитывались коэффициент линейной корреляции (Пирсон- r) и коэффициент вариации (V). Различия считались статистически достоверными при уровне вероятности более 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Под наблюдением находились 99 пациентов с диагнозом АтД и экзема, верифицированных согласно общепризнанным критериям. В результате оценки течения аллергодерматозов выявлено, что в большинстве случаев во всех группах отмечено среднетяжелое и тяжелое течение экземы в 81,8 %, атопического дерматита у взрослых – 82,4 %, атопического дерматита у детей – 75,8 %, с преобладанием в группе детей с АтД эритематозно-сквамозной формы АтД (44,1 % $\pm$ 8,9 % случаев) и эритематозно-сквамозной с лихенификацией (26,5 % $\pm$ 7,6 % случаев). У всех больных отмечен распространенный патологический кожный процесс с площадью поражения более 10 %.

При оценке тяжести кожного процесса по индексу 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. В результате оценки влияния кожного заболевания на качество жизни выявлено, что чрезвычайно сильное влияние на качество жизни наиболее часто оказывала экзема – у 65,5 % пациентов. Очень сильное влияние на качество жизни кожный процесс оказывал у взрослых больных с АтД в 45,5 % случаев.

В результате оценки обсемененности кожных покровов установлено, что контаминация кожи *Staphylococcus spp.* в группе сравнения составляла $(6,7 \pm 0,4)$ КОЕ/см². У взрослых пациентов с АтД показатель контаминации видимо здоровой кожи был наибольшим из исследуемых групп и составлял $(36,4 \pm 1,2)$ КОЕ/см², отмечена высокая частота *Staphylococcus Hly*⁺ (52,3 % штаммов), что достоверно отличается от группы сравнения. У детей с АтД контаминация видимо здоровой кожи увеличивалась в 4 раза, чем в группе сравнения, и составила $28,1 \text{ КОЕ/см}^2 \pm 0,8 \text{ КОЕ/см}^2$ ($p < 0,05$), половина из выделенных микроорганизмов имели гемолитическую активность. В группах пациентов с экземой уровень контаминации кожи составил $(14,8 \pm 0,7)$ КОЕ/см² и был достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), причем более половины (57,1 %) выделенных видов имели гемолитическую активность.

На видимо здоровых и пораженных участках кожных покровов и в группе сравнения выявлено, что в патологических очагах выделение *S. aureus* достоверно превышает показатели в группе сравнения. В патологических очагах *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, в 11,8 раза больше у взрослых с АтД ($p < 0,05$) и в 9,0 раза больше у пациентов с экземой ($p < 0,05$). *S. aureus* выделялся из очагов достоверно чаще, чем с видимо здоровой кожи ($p < 0,05$), что указывает на ведущий фактор бактериального воздействия. На визуально здоровой коже в группах больных выделение *S. aureus* достоверно превышает показатели группы сравнения в 2,9 и более раз, что связано с нарушением местной резистентности кожных покровов не только в очаге поражения, но и вокруг очага. *S. epidermidis* на визуально здоровой коже в группах больных выделен в значимых количествах, однако гемолитические формы выделены в 5,4 раза больше ($45,4 \% \pm 4,3 \%$ случаев), чем в группе сравнения.

Со слизистых оболочек верхних дыхательных путей в группах больных *S. aureus* и *S. epidermidis Hly*⁺ выявлялись достоверно чаще, чем в группе сравнения, в 3 и более раз. Со слизистой оболочки зева в группах больных частота выделения *S. aureus* значительна и достоверно превышает показатели в группе сравнения в 5 и более раз.

У 18,1 % больных АтД и экземой выявлены заболевания желудочно-кишечного тракта, статистически значимых различий между группами не установлено. При изучении микробиоты кишечника у всех больных отмечены нарушения эубиоза различной степени выраженности. У 38,4 % больных выявлены тяжелые нарушения

эубиоза по четырем и более показателям. Наиболее выраженные нарушения эубиоза сопровождались снижением количества лактобацилл в 92,5 % случаев. В группе детей с АД наблюдались значительное увеличение количества гемолитических форм *E. coli* ($79,4 \% \pm 6,9 \%$) и снижение типичных *E. coli* ($70,5 \% \pm 7,8 \%$), которые достоверно отличались от показателей в группах взрослых пациентов с АД и экземой ($p < 0,05$).

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

Для оценки факторов неспецифической резистентности организма проведена оценка уровня содержания лизоцима и гистамина в слюне. У больных аллергодерматозами наблюдалось достоверное снижение содержания лизоцима по сравнению с группой сравнения в 2 раза, у больных экземой данный показатель был наименьшим (Таблица 1).

Таблица 1 – 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
АД	31	$3,5 \pm 0,3^*$	$< 0,05$	$2,5 \pm 0,4^*$	$< 0,05$	$1,4 \pm 0,2^*$
АДВ	33	$3,3 \pm 0,3^*$	$< 0,05$	$2,6 \pm 0,4^*$	$< 0,05$	$1,3 \pm 0,2^*$
ЭВ	32	$3,1 \pm 0,3^*$	$< 0,05$	$3,8 \pm 0,4^{* \#}$	$< 0,05$	$0,8 \pm 0,2^{* \#}$
ГС	32	$7,0 \pm 0,4$	—	$1,3 \pm 0,2$	—	$5,4 \pm 0,5$
Примечания: 1. * – статистически значимая разница по сравнению с соответствующим показателем в группе сравнения, $p < 0,05$; 2. # – статистически значимая разница по сравнению с соответствующим показателем в группах АД и АДВ, $p < 0,05$.						

В то же время установлено достоверное повышение содержания гистамина в слюне во всех группах больных, особенно у больных экземой, чем в группе сравнения. Соотношение лизоцима и гистамина в среднем в группе сравнения составило $5,4 \pm 0,5$, причем соотношение в группах больных достоверно изменялось. Так у больных экземой соотношение лизоцим / гистамин в слюне достоверно ниже, чем в группе сравнения и в других группах больных.

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 ($r_p = 0,93$).

При бактериологическом исследовании слизистых оболочек носа и зева членов семей ($n = 74$) выявлено, что от $27,3 \% \pm 7,1 \%$ до $41,9 \% \pm 7,9 \%$ родителей являются носителями *S. aureus*. В некоторых семьях (11,8 %) отмечено выделение *S. aureus* со всех топических точек взятия материала у всех членов семьи.

У членов семьи наблюдается высокая частота бактерионосительства *S. aureus* на слизистых оболочках носа: у матери и отца ребенка в $33,3 \% \pm 8,6 \%$ и $35,5 \% \pm 8,7 \%$ случаев соответственно и в $55,5 \% \pm 15,7 \%$ случаев у братьев и сестер, значительно чаще чем в ГС ($12,9 \% \pm 5,9 \%$; $p < 0,05$). Бактерионосительство *S. epidermidis* у родителей характеризуется преобладанием доли гемолитических форм, которое составляет у матерей $95,9 \% \pm 3,5 \%$ и отцов $78,5 \% \pm 7,4 \%$.

Среди детей с АД бактерионосительство *S. aureus* составило $35,3 \% \pm 8,2 \%$ случаев при таком же уровне бактерионосительства *S. aureus* у обоих родителей (от $30,3 \% \pm 7,9 \%$ до $32,3 \% \pm 8,4 \%$). Носительство *S. epidermidis* наблюдалось у $11,8 \% \pm 5,5 \%$ детей, из которых 74,5 % изолятов составили представители эпидермального стафилококка с гемолитической активностью. Идентифицированные у родителей *S. epidermidis* в подавляющем числе случаев обладали гемолитической активностью, составляли у матерей 100,0 % и у отцов в 62,4 % случаев.

Проведена оценка тяжести течения АД у ребенка и показателей плотности выделения колоний со слизистых оболочек у членов семьи с высоким потенциалом патогенности (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели плотности изолятов с высоким потенциалом патогенности со слизистых оболочек у членов семьи в группе детей с атопическим дерматитом

SCORAD АДД, в баллах	п боль ных	п членов семьи	п ана ли зов	<i>S.</i> <i>aureus</i> , KOE lg3/абс.	<i>S. aureus</i> , %	<i>S.</i> <i>epidermidis</i> Hly+ KOE lg3/абс.	<i>S.</i> <i>epidermidis</i> Hly+ KOE lg3, %
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, $p < 0,05$.							

Выделение *Staphylococcus spp.* КОЕ $lg3$ с высоким потенциалом патогенности на слизистых оболочках отмечено в семьях с тяжелым течением АД у ребенка (SCORAD более 40 баллов). *S. aureus* КОЕ $lg3$ со слизистых оболочек у членов семьи выделялся в $80,9\% \pm 8,6\%$ случаев, что достоверно чаще, чем при среднетяжелой и легкой формах.

Выделенная у членов семьи микробиота в более половине случаев имеет повышенный потенциал патогенности при высокой степени обсеменённости, способствует формированию постоянной персистенции микрофлоры, в результате чего формируется эпидемиологическое окружение с повышенной бактериологической нагрузкой на ребенка, что утяжеляет течение кожного процесса при АД у ребенка.

В результате оценки клинической эффективности комплексной терапии больных с атопическим дерматитом и экземой с включением пробиотиков установлено, что длительность обострений в группах больных достоверно уменьшалась в среднем на $(6,9 \pm 1,1)$ дня, как и количество обострений в год, и составило $(1,6 \pm 0,2)$ дня.

При оценке эффективности комплексной терапии по шкале SCORAD, выявлено, что показатели индекса достоверно уменьшались спустя 6 и 12 месяцев. В группе больных экземой получавших пробиотики индекс SCORAD был достоверно меньше в 2,4 раза через 3 месяца, в 1,9 раза через 6 месяцев и в 1,5 раза через 12 месяцев, чем в группе пациентов, получавших стандартную терапию ($p < 0,05$). У взрослых пациентов с АД, получавших терапию с пробиотиками, показатель индекса SCORAD был достоверно ниже в 1,5 раза ($p < 0,05$), чем в группе, получавших стандартную терапию спустя 6 месяцев наблюдения и 1,4 раза ($p < 0,05$) через 12 месяцев. В группе детей с АД, получавших комплексную терапию с пробиотическими препаратами, через 6 месяцев отмечено достоверное снижение индекса SCORAD в 2,2 раза чем в группе стандартного лечения, а через 12 месяцев в 2,1 раза ($p < 0,05$).

Проведена оценка качества жизни больных, получавших стандартную и комплексную терапию, так во всех группах, получавших пробиотические препараты, отмечено достоверное улучшение качества жизни с «чрезвычайно сильного» и «очень сильного» до «умеренного влияния на жизнь» спустя 12 месяцев.

Оценка эффективности лечения по бактериологическим показателям позволила установить, 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* Hly+ 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* Hly+ 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* Hly+ 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.

Эффективность лечения оценивалась по уровню содержания лизоцима и гистамина в слюне и по значению их соотношения. 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 комплексной терапии отмечена положительная динамика, которая подтверждалась улучшением качества жизни больных, клинически и лабораторно. Отмечены положительные изменения микробиоты в результате коррекции, наблюдается нормализация биоценоза слизистых оболочек и кожных покровов, 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.

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* Hly+ – 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* Hly+ 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* Hly+ 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* Hly+ КОЕ lg3 – 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* Hly+ 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 atopического дерматита и экземы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

2. При тяжелом течении atopического 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 atopического 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 atopического дерматита и экземы рекомендовано назначение в комплексной терапии пробиотических препаратов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Анализ индекса качества жизни DLQI (The Dermatology Life Quality Index) у пациентов с различными дерматологическими нозологиями / Е. Н. Ефанова, **Е. А. Васильева**, Н. В. Кобылянская, М. А. Калинин // **Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»**. – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 22–26.

2. Куяров, А. В. Пробиотики для коррекции нарушений микробиоты в семье детей с atopическим дерматитом / А. В. Куяров, **Е. А. Васильева**, А. А. Куяров // **Проблемы медицинской микологии**. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 96.

3. **Васильева, Е. А.** Характеристика клинического течения atopического дерматита и экземы в условиях урбанизированного Севера / **Е. А. Васильева**, Ю. Э. Русак, Е. Н. Ефанова // **Международный научно-исследовательский журнал**. – 2021. – № 4-2 (106). – С. 96–99.

4. **Васильева, Е. А.** Факторы неспецифической защиты как маркеры тяжести течения atopического дерматита и экземы / **Е. А. Васильева**, А. В. Куяров, А. А. Куяров // **Современные проблемы науки и образования**. – 2021. – № 2. – С. 127–134.

5. **Васильева, Е. А.** Влияние бактерионосительства в семье на течение atopического дерматита у ребенка / **Е. А. Васильева**, А. В. Куяров, А. А. Куяров //

Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. – Т. 23, № 5. – С. 114–119.

6. Пищевая и ингаляционная сенсibilизация при atopическом дерматите / **Е. А. Васильева**, Ю. Э. Русак, Е. Н. Ефанова, Л. Н. Лебедева // **РМЖ. Медицинское обозрение.** – 2021. – Т. 5, №1. – С. 17–20.

7. **Васильева, Е. А.** Коморбидность и факторы риска обострений у больных экземой и atopическим дерматитом / **Е. А. Васильева, Е. Н. Ефанова** // **Проблемы медицинской микологии.** – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 66.

8. **Васильева, Е. А.** Пробиотики в комплексной терапии atopического дерматита и экземы / **Е. А. Васильева** // **Современные проблемы науки и образования.** – 2023. – № 2. – 13 с. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32497>

9. **Васильева, Е. А.** Критерии оценки состояния микрофлоры кожных покровов в норме и при патологии у жителей урбанизированного Севера / **Е. А. Васильева**, С. Д. Ключев, А. В. Куяров // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : материалы 3-й Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, 10-14 апреля 2017 г. – Иваново : ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, 2017. – Т. 1. – С. 368–369.

10. Диагностическая значимость показателей микрофлоры кожных покровов в прогнозировании и профилактике кожных заболеваний / **Е. А. Васильева**, А. А. Куяров, С. Д. Ключев, В. К. Князева // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере : сборник материалов 2-й Всероссийской научно-практической конференции. – Сургут, 2017. – С. 44–48.

11. **Васильева, Е. А.** Взаимосвязь показателей микробиоты слизистых оболочек верхних дыхательных путей и кожных покровов при atopическом дерматите у жителей урбанизированного Севера / **Е. А. Васильева**, С. Д. Ключев // Белые цветы : сборник тезисов 92-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Казань, 2018. – С. 253–254.

12. Распространенность аллергических заболеваний в молодежной среде на примере города Сургута / Е. Н. Ефанова, **Е. А. Васильева**, Г. А. Чопурян, А. Ф. Исакова // Современная медицина : новые подходы и актуальные исследования : сб. ст. по материалам 8-й Международной научно-практической конференции. – М. : Изд. «Интернаука», 2018. – № 2 (7). – С. 17–22.

13. Распространенность алергодерматозов среди медицинского персонала лечебно-профилактических учреждений соматического профиля / Е. Н. Ефанова, Ю. Э. Русак, **Е. А. Васильева**, Р. Р. Кельдасова // Актуальные вопросы

дерматовенерологии : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию кафедры дерматовенерологии КГМУ и 100-летию со дня рождения профессора В. А. Леонова. – Курск, 2018. – С. 63–66.

14. Коморбидность и факторы риска обострений кожных заболеваний у пациентов дерматологического стационара / Е. Н. Ефанова, Ю. Э. Русак, А. В. Горшкова, **Е. А. Васильева** // Боткинские чтения : сборник тезисов Всероссийского конгресса. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 137–138.

15. **Васильева, Е. А.** Микрофлора кожных покровов и слизистых оболочек верхних дыхательных путей в норме и при патологии кожи у жителей урбанизированного Севера / **Е. А. Васильева**, А. А. Куяров, С. Д. Ключев // Наука и инновации XXI века : материалы 5-й Всероссийской конференции молодых ученых. – Сургут, 2018. – С. 138–142.

16. Влияние зуда на качество жизни пациентов при некоторых дерматозах / **Е. А. Васильева**, Е. Н. Ефанова, Т. Н. Жиленок, А. Н. Христюбская // 67-я Всероссийская научная конференция молодых ученых и студентов с международным участием : материалы конференции. – Махачкала, 2019. – С. 473–476.

17. **Васильева, Е. А.** Микробиота кожных покровов и слизистых оболочек при атопическом дерматите в условиях Севера / **Е. А. Васильева**, Ю. Э. Русак, Е. Н. Ефанова // 22-е Кашкинские чтения : тезисы докладов // Проблемы медицинской микологии. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 49.

18. Коморбидность у взрослых пациентов с атопическим дерматитом в условиях северного региона / Е. Н. Ефанова, Ю. Э. Русак, **Е. А. Васильева**, А. В. Горшкова // 9-й Международный форум кардиологов и терапевтов : материалы научных трудов // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2020. – № 25 S 1. – С. 108–109.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АтД	– атопический дерматит;
ГКС	– глюкокортикостероиды;
ДИКЖ	– дерматологический индекс качества жизни;
МПА	– мясопептонный агар;
тГКС	– топические глюкокортикостероиды;
ТИК	– топические ингибиторы кальциневрина;
DLQI	– Dermatology Life Quality Index;
SCORAD	– Scoring of Atopic Dermatitis;
IgE	– иммуноглобулин E;
Lg	– логарифм;