

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСШАЯ ШКОЛА МЕДИЦИНЫ
УЧЕБНО-НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА
МЕЖДУНАРОДНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ КЫРГЫЗСТАНА**

На правах рукописи

УДК 616.5-002-056.43-053.2]-036.22-092-039.76

Муратова Жанара Кочкоровна

Эпидемиологические и клинико-лабораторные аспекты атопического дерматита у детей и эффективность реабилитационных мероприятий

14.01.08 – педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Узаков Орозали Жаанбаевич

Бишкек-2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр
ОГЛАВЛЕНИЕ	2-3
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11-37
1.1. Функциональное состояние органов и систем при атопическом дерматите у детей	11-28
1.2. О применении «антилейкотриеновых субстанций» в лечении аллергических заболеваний	28-37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38-51
2.1. Программа, объект, объем и методы исследования	38-44
2.2. Характеристика местности	44-51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	52-70
3.1. Распространенность атопического дерматита среди школьников города Жалал-Абад по данным программы «ISAAC»	52-57
3.2. Состояние микрофлоры желудочно-кишечного тракта и качество жизни у детей, больных атопическим дерматитом	58-64
3.3. Состояние гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты у детей, больных атопическим дерматитом	64-
3.3.1. Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей с атопическим дерматитом	65-69
3.3.2. Показатели неспецифических факторов защиты у больных с различными формами	69-70

атопического дерматита	
3.4. Терапевтическая эффективность лечения атопического дерматита препаратом синглон	70-77
3.5. Эффективность бальнеотерапии в комплексном лечении детей, больных atopическим дерматитом	77-87
ВЫВОДЫ	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	89
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	90-107

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	атопический дерматит
АЗ	аллергические заболевания
АР	аллергический ринит
БА	бронхиальная астма
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
CD4	хелперы
CD8	супрессоры
Ig	иммуноглобулин
IgA	иммуноглобулин А
IgE	иммуноглобулин Е
IgG	иммуноглобулин G
IgM	иммуноглобулин М
ISAAC	The International Study of Asthma and Allergies in Childhood – Международное изучение астмы и аллергии у детей
LT	лейкотриены
SCORAD	Scoring of Atopic Dermatitis – комплексная оценка распространенности кожных поражений (А), их интенсивности (В) и субъективных симптомов (С)
WAO	World Allergy Organization - Всемирная организация по аллергии

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Актуальность аллергических заболеваний у детей в наше время настолько высока, что эксперты ВОЗ склонны считать их настоящим социальным бедствием [3, 6, 14, 17, 24, 106, 152, 155, 156].

При этом исследователями установлено, что в структуре аллергических заболеваний значительное место занимает атопический дерматит [1, 45, 55, 57, 66].

Актуальность данной проблемы объясняется не только повсеместной распространенностью, но и высокой заболеваемостью, хроническим рецидивирующим течением и возможностью формирования тяжелых форм болезни торпидной к традиционной терапии [22, 48, 80, 84, 89, 104, 106, 156].

Распространенность атопического дерматита среди детского населения в развитых странах варьирует в широких пределах (от 3% до 28%) [105]. В регионах Российской Федерации и странах СНГ распространенность АД колеблется от 5,2% до 15,5%, составляя в среднем 7,2% [2, 6, 9, 20, 25, 30, 67, 74].

Факторы, участвующие в механизме развития АД, многогранны и определяются наследственной предрасположенностью, нарушением деятельности центральной и вегетативной нервной системы, нарушением иммунной системы, работы желудочно-кишечного тракта, микробного пейзажа кожи и кишечника, нерациональным питанием, влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды. Дебют болезни наиболее часто приходится на первый год жизни ребенка, при этом основную роль в формировании атопического дерматита играют нутритивные аллергены. Чаще всего пищевую аллергию вызывают самые распространенные в данном климатическом регионе продукты питания [7, 21, 29, 52, 97, 98].

Вышеизложенные обстоятельства свидетельствуют о необходимости

углубленного изучения эпидемиологии, клинико-патогенетических вариантов течения атопического дерматита у детей и разработки методов патогенетической терапии с использованием климатических факторов, конечной целью которых являются снижение частоты, тяжести обострений и предупреждение развития осложнений при данной патологии.

Цель исследования

На основе комплексного клинико-эпидемиологического исследования научно обосновать пути оптимизации лечебно-диагностической помощи детям с атопическим дерматитом.

Задачи исследования:

1. Изучить эпидемиологические особенности атопического дерматита у детей, проживающих в городе Жалал-Абад.

2. Оценить состояние микрофлоры кишечника, гуморального иммунитета, неспецифических факторов защиты и качество жизни у детей, больных атопическим дерматитом.

3. Оценить терапевтическую эффективность синглона (монтелукаст) при атопическом дерматите у детей.

4. Оптимизировать способы комплексной реабилитации детей с данной патологией.

Научная новизна полученных результатов

- Впервые на основании исследования в соответствии со стандартной международной программой ISAAC констатирована достаточно высокая частота симптомов атопического дерматита у школьников юга Кыргызстана, составившая 5,25%. Результаты этих исследований верифицированы и включены в реестр международного центра ISAAC (Окленд, Новая Зеландия, 2004), что подтверждает сопоставимость полученных данных с другими регионами.

- Представлены новые сведения о клинико-лабораторных особенностях формирования и течения атопического дерматита у детей юга Кыргызстана: высокий процент дисбиотических

сдвигов 1-2 степени (53,2%); снижения факторов специфической (иммуноглобулины А, М, G, В-лимфоциты, Т-лимфоциты) и неспецифической защиты (ИЗФ, лизоцим) в сочетании с повышением IgE; снижение параметров, характеризующих качество жизни пациентов.

- Подтверждена клиническая эффективность использования антилейкотриенового препарата синглона в комплексной терапии атопического дерматита, способствующего ускорению процесса стихания кожных проявлений, снижению уровня IgE, улучшению качества жизни, продлению сроков ремиссии заболевания.

- Впервые клинически обоснована целесообразность включения водных процедур источника «Жылуу-Суу» в комплекс реабилитационных мероприятий в фазе стихания патологического процесса для повышения эффективности терапии, увеличения продолжительности ремиссии при атопическом дерматите у детей.

Практическая значимость исследования

- Результаты исследования позволяют конкретизировать основные направления оптимизации медицинской помощи детям с атопическим дерматитом, которые должны включать совершенствование организационных форм обслуживания пациентов и использование современных технологий в выявлении, лечении и реабилитации детей с данной патологией.

- Полученные сведения по распространенности атопического дерматита могут служить индикаторами для учреждений здравоохранения при планировании лечебно-профилактических мероприятий среди детей.

- Для практического здравоохранения предложены новые программы лечения и реабилитации детей с атопическим дерматитом, включающие использование препаратов антилейкотриенового ряда и местных водных источников.

Экономическая значимость полученных результатов

Внедрение предложенных мероприятий по диагностике и лечению атопического дерматита у детей будет иметь медико-социальную эффективность за счет раннего выявления больных, сокращения сроков лечения, увеличения продолжительности ремиссии, увеличения качества жизни пациентов.

Полученные нами результаты исследований внедрены в практическую деятельность специализированных отделений Ошской межобластной детской клинической больницы и «Аллерго-школы» Ошской межобластной объединенной клинической больницы. На базе Ошской межобластной детской клинической больницы и Ошской межобластной объединенной клинической больницы открыты «Школа атопического дерматита». Разработано учебное пособие «Атопический дерматит: новые аспекты этиопатогенеза, клиники, диагностики, терапии и профилактики», которое внедрено в учебный процесс медицинского факультета Ошского государственного университета и международной высшей школы медицины учебно-научно-производственного комплекса «Международный университет Кыргызстана».

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Распространенность симптомов атопического дерматита на юге КР среди детей в возрасте 7-8 лет составляет 2,7%, тогда, как в когорте обследованных детей старшего возраста данный показатель был выше- 7,8%, средний показатель равен 5,25%.

2. Атопический дерматит у детей характеризуется развитием дисбиотических сдвигов более чем у половины обследованных детей в сочетании с ухудшением параметров, характеризующих качество их жизни, и на фоне снижения иммунологических показателей.

3. Синглон является достаточно эффективным и безопасным препаратом в комплексной терапии атопического дерматита у детей, представляет собой новую медицинскую технологию и не вызывает побочных реакций. Включение водных процедур источника «Жылуу-Суу»

в комплекс реабилитационных мероприятий в фазе затихания патологического процесса позволяет повысить эффективность терапии, качество жизни и продолжительность ремиссии при атопическом дерматите у детей.

Личный вклад соискателя

Основная часть эпидемиологического исследования, клинического обследования, апробация препарата синглон, анализ эффективности водных процедур выполнены лично автором.

При непосредственном участии автора проведен статистический анализ, сформулированы выводы, заключения и рекомендации.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: III Конгрессе Евро-Азиатского респираторного общества (Астана, 2007); Конференции, посвященной 5-летию Центрально-Азиатского журнала сердечно-сосудистой хирургии и официальному открытию Регионального научного центра сердечно-сосудистой хирургии (Жалал-Абад, 2013); Международной научной конференции, посвященной 75-летию Ошского государственного университета «Актуальные вопросы образования, науки, культуры и роль университета в устойчивом развитии и расширении международной интеграции» (Ош, 2014); Международной научно-практической конференции, посвященной 20-летию медицинского факультета ОшГУ «Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины» (Ош, 2014).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 единоличных, 4 в соавторстве в журналах и сборниках научных трудов, 1 учебное пособие.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 107 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания методологии, объема и методов

исследований, главы собственных исследований и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 4 рисунками. Библиографический указатель включает 156 источников, из них 72 иностранных авторов.

ГЛАВА 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Функциональное состояние органов и систем при атопическом дерматите у детей

Атопический дерматит - аллергическое заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью, как к аллергенам, так и неспецифическим раздражителям [7, 13, 43, 44, 70, 78, 82, 84, 87, 102, 135, 150].

Известны три группы качественно различных причин, вызывающих развитие атопических заболеваний: неинфекционные аллергены, возбудители инфекционных процессов (бактерии, вирусы, грибки) и псевдоаллергены (ирританты) [6, 16, 17, 21, 59, 83, 95, 96, 99, 143, 153, 156].

Аллергены, вызывающие атопический дерматит и его обострения, могут поступать в организм энтеральным, ингаляционным и контактным путем.

Показано [17], что примерно у 94-100% детей раннего возраста, страдающих атопическим дерматитом средней тяжести и тяжелого течения, отмечается поливалентная нутритивная сенсibilизация. По существу, нутритивная аллергия является стартовой сенсibilизацией, на фоне которой путем перекрестных реакций формируется гиперчувствительность к другим аллергенам [23, 50, 132, 145].

Наибольшее значение в этиологии АД у детей имеют белки куриного яйца, молоко и рыба. На втором месте по частоте встречаемости

аллергенов, имеющих этиологическое значение при АД у детей в возрасте до года, находятся злаки: пшеница, кукуруза, ячмень, репе - рис, греча, свинина и говядина [18, 54].

У детей старших возрастных групп и взрослых ведущую роль играют аэроаллергены: клещи домашней пыли, пыльцевые, эпидермальные, а также грибковые. Сенсibilизация к ним отмечается у 30-50% больных. Однако у части детей, имеющих тяжелое течение АД, пищевая аллергия остается значимой и в более позднем возрасте [2,125, 143].

В этиологии АД немаловажное значение играют инфекционные и лекарственные аллергены. Показана возможность образования сложных ассоциаций с бактериальными, грибковыми, вирусными и медикаментозными аллергенами, обуславливающих формирование поливалентной сенсibilизации [12,47, 64, 142]. По данным Е.С. Феденко [79] причинно-значимыми аллергенами в развитии обострения АД являются нестероидные противовоспалительные препараты, сульфаниламиды, витамины группы В.

Из бактериальных инфекций наибольшую роль в течении и развитии атопического дерматита играет *Staphylococcus aureus*. По данным литературы кожные покровы больных атопическим дерматитом колонизированы штаммами золотистого стафилококка в 80 - 100% случаев, причем с пораженных участков кожи этот микроб высевается в больших количествах [47, 49, 60, 144].

Атопический дерматит представляет собой наиболее частое проявление пищевой аллергии, возникающее нередко уже в первые недели жизни, чаще с 3-6 месяцев [23, 153].

Развитие пищевой аллергии обусловлено несколькими причинами. Среди них ведущим фактором риска является наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям [4, 11, 19, 36, 106].

В структуре пищевой аллергии у детей преобладают изменения со стороны кожи - 52,2-98,1% случаев. Среди них на первом месте находится

атопический дерматит, второе место занимает крапивница и отек Квинке. К ведущим факторам риска формирования аллергических дерматозов относится аллергический диатез. По данным ряда авторов эта аномалия конституции регистрируется у 93-100% детей при кожных проявлениях пищевой аллергии[23, 28, 36, 38, 65].

Роль наследственной предрасположенности в формировании atopических заболеваний является несомненной[18].

Если оба родителя страдают каким-либо atopическим заболеванием, то риск развития atopии у ребенка составляет 70%-80%. От отца признаки atopии у ребенка развиваются в 40-50% случаев, от матери в 60-70%. При отсутствии аллергических заболеваний в семье риск развития АД у ребенка составляет не более 10-20%[31, 67, 90, 104].

В последние годы доказана наследственная обусловленность «иммунной реактивности» при АД. По мере накопления фактов объясняющих сущность болезни, первостепенное значение приобрела иммунопатогенетическая теория.

В качестве одной из первых методик для выявления антител при повышенной чувствительности в 1921 году нашел широкое применение тест пассивного переноса антител, предложенный Ц. Прауснитцем и Х. Кюстнером. В 1925 году А.Ф. Соса предложил название «атопические реактины» для серологических факторов, выявляемых у больных с наследственными формами гиперчувствительности[88, 94, 107, 116, 119, 133].

В 30-40-е годы интенсивно изучалась роль антител в патогенезе АД. Поскольку циркулирующие антитела относят к фракциям глобулинов сыворотки крови, в ряде работ уделялось внимание изучению отдельных фракций глобулинов при аллергических заболеваниях. Появились указания на повышение гамма-глобулинов при нейродермите у детей, а также их родителей.

Исследованиями, проведенными в 1960-90 годах, установлено, что

главную роль в развитии АД у детей играют иммунные нарушения, а именно нарушения в клеточном и гуморальном звене. Появились сообщения об исследовании сывороточных иммуноглобулинов [108, 109, 138, 141].

Установлено, что у грудных детей, родившихся от родителей с атопией, отмечается более частое развитие АД при условии транзиторного дефицита IgA в первом полугодии жизни при этом считали, что этот иммунодефицит снижает резистентность против чужеродных антигенов и ведет к повышению синтеза реагинов [27, 40, 56, 61, 147].

Изучение функциональных свойств и соотношений Т- и В- клеток позволило установить существенные дефекты клеточного иммунитета у больных АД. Так, в разные годы многие авторы сообщали о дисбалансе Т- и В-системы, характеризующемся снижением уровня Т-лимфоцитов и увеличением В-лимфоцитов [71, 73, 79, 81, 91, 92].

При сравнении показателей клеточного и гуморального иммунитета при АД была отмечена обратная корреляционная связь между подавлением клеточного иммунитета и повышением в сыворотке IgE. Зарубежные авторы в 70-х годах наблюдали обратно пропорциональное соотношение между розеткообразованием лимфоцитов и уровнем сывороточного IgE. По мнению Schorf, главным нарушением при атопическом дерматите является дефект Т-лимфоцитов, что объясняет повышением IgE и нарушением супрессорного действия дефектных Т-клеток [93, 114, 115, 117].

Существует мнение, что продукция IgE на фоне иммунодефицита по другим классам иммуноглобулинов и при истощении Т-клеток может иметь защитное или компенсирующее значение до определенного порога, за которым избыток IgE начинает играть патологическую роль [118]. Н.П. Торопова с соавторами [77] отмечают, что в развитии иммунопатологических реакций у детей с АД большая роль принадлежит синдрому эндогенной интоксикации, наличие которого отмечено у 100% детей с АД с различной степенью выраженности.

Известно, что у 90% больных АД развивается в течение первых 5 лет жизни. Различия иммунного ответа по atopическому и нормальному типу определяются функцией Т-клеточных субпопуляций. Популяция клеток памяти при постоянной стимуляции антигеном из естественного окружения может направить иммунный ответ организма ребенка по Th1 или Th2- пути. Преобладание первого типа иммунного ответа наблюдается у людей с неатопическим статусом, второго - при наличии атопии. Высвобождение биологически активных веществ в межклеточное пространство приводит к расширению сосудов кожи, развитию эритемы, отека, инфильтрации кожи Th2-клетками, развитию кожного зуда, папулезной и везикулезной сыпи, т. е. к развитию воспаления в коже[4, 9, 46, 100, 118, 124, 129, 134].

Одной из основных проблем развития иммунодефицитного состояния у больных АД является отсутствие общих закономерностей нарушений иммунной системы. По данным разных исследований 90-х годов у больных АД наблюдается снижение активности Т-лимфоцитов, в основном, за счет субпопуляции супрессоров и В-лимфоцитов, макрофагов. Повреждение этих систем иммунитета выявляется у 15-90% обследуемых. В последнее время ряд авторов выражают сомнения в диагностической значимости определения уровня IgE при atopическом дерматите. Кроме того, имеются данные о существенной роли других характеристик иммунной системы, в частности системы комплемента и иммунных комплексов.

В результате проведенных исследований И.И. Балаболкиным и соавторами [17, 20] было установлено, что уровень ЦИК достоверно коррелирует с тяжестью процесса, причем повышенный уровень ЦИК выявляется только у лиц с тяжелым диффузным процессом, во всех же остальных случаях этот уровень не отличается от нормы или бывает ниже. При изучении свойств ЦИК установлено преобладание средних и крупных по размеру циркулирующих иммунных комплексов, с достоверной

тенденцией к укрупнению комплексов при достижении ремиссии со стороны кожного процесса.

Кроме того обнаружено, что высокомолекулярные ЦИК преобладают у больных с высоким уровнем IgE в сыворотке, тогда как более мелкие ЦИК выявляются при нормальных значениях IgE. Таким образом, выявленные зависимости между характеристиками ЦИК и уровнем IgE могут в определенной степени объяснить различия в клиническом течении АД[18].

Суть иммунологических процессов при АД можно охарактеризовать следующими основными изменениями: снижением реактивности, проявляющейся гиперчувствительностью замедленного типа, уменьшением количества зрелых Т-лимфоцитов, особенно с супрессорной активностью, высоким значением иммунорегуляторного индекса, которое превалирует над показателями при других аллергодерматозах, увеличением IgE со своими носителями В-лимфоцитов со сниженной функциональной активностью, что подтверждается *in vivo* [79, 80].

Ведущими признаками атопии являются сильный зуд, хроническое рецидивирующее течение, белый дермографизм, повышенное содержание в сыворотке крови IgE, снижение IgM и IgA, резкое увеличение IgG, косвенно указывающих на гиперреактивность замедленного типа[44, 81].

В результате проведенных иммунологических исследований появилась гипотеза о гетерогенности АД и наличии разных клинико-иммунологических форм и вариантов заболевания. Была разработана иммунологическая классификация АД, включающая четыре типа (варианта). Для первого типа характерно преобладание Т-клеточного иммунитета (повышение CD8 лимфоцитов) при нормальных уровнях IgE. Для второго типа - высокое среднее содержание IgE, нормальное количество CD4 и CD8 лимфоцитов. Третий тип - смешанный - характеризуется вариабельностью концентраций IgE и высоким содержанием CD4 лимфоцитов. Четвертый тип – недифференцированный -

характеризуется значительными вариациями IgE при снижении CD4 и CD8 лимфоцитов. Иммунологические варианты коррелировали с клиническими особенностями течения АД [79, 82, 126, 127, 131, 137, 151].

В разные годы были предложены классификации АД, также включающие четыре типа. Общим признаком этих классификаций явилось выделение IgE-зависимого, клеточного и смешанного, а также недифференцированного вариантов АД.

Таким образом, можно заключить, что в основе механизма развития атопического дерматита лежит измененная реактивность организма, обусловленная иммунологическими и неиммунологическими механизмами и это многообразие патогенетических механизмов определяет различия клинических вариантов течения АД [10, 11, 17, 44, 63, 86].

В норме к колонизирующим кожные покровы микроорганизмам относятся: аэробные микроорганизмы (грамположительные кокки, грамположительные и грамотрицательные бациллы), анаэробные микроорганизмы, грибы и дрожжеподобные организмы. При ослаблении организма - вирусы и микоплазмы.

При этом в литературных источниках [10, 25, 61, 101, 136], отмечается, что количество колонизирующих кожные покровы микроорганизмов у здорового человека варьирует в зависимости от сезонов года. В основном это грамположительные микроорганизмы, имеющие более мощную клеточную стенку - различные виды эпидермального стафилококка, коринобактерий и другие. Данные микроорганизмы, в свою очередь, обладают антагонистической активностью за счет выработки молочной и пропионовой кислот, помогающих поддерживать кислую реакцию, и действие бактериоцидов, ингибирующих прочие микроорганизмы.

Примером может служить эпидермальный стафилококк, проявляющий антагонистическую активность по отношению к *Staphylococcus aureus* и β - гемолитическому стрептококку, а также *E. coli*,

вырабатывающей бактериоцины против стрепто- и стафилококков, дизентерийной и брюшнотифозной палочки.

Кожа больных атопическим дерматитом обсеменена различными микроорганизмами, количество которых значительно выше, чем на здоровой коже. Кроме того, она характеризуется повышенной сухостью и чувствительностью к различным раздражающим факторам. Сухость кожного покрова, наличие трещин и экскориаций являются причиной развития инфекционных осложнений, дальнейшей сенсibilизации и учащения обострений в клинике АД [49, 62, 69].

Из бактериальных инфекций наибольшую роль в течении и развитии атопического дерматита играет *Staphylococcus aureus*.

По данным литературы кожные покровы больных атопическим дерматитом колонизированы штаммами золотистого стафилококка в 80 - 100% случаев, причем с пораженных участков кожи этот микроб высевается в больших количествах.

Особая активность при атопическом дерматите стафилококков сопровождается выделением ими суперантигенов, которые могут вызывать как IgE-опосредованное высвобождение гистамина, так и неспецифично индуцировать дегрануляцию тучных клеток и служить триггером цикла зуд - расчесы, что ведет к обострению кожного процесса.

В развитии инфекционных осложнений играет роль не только бактериальная, но и вирусная и грибковая микрофлора, что является одной из особенностей атопического дерматита.

Таким образом, при атопическом дерматите наблюдается нарушение всех факторов, определяющих барьерно-защитные функции кожи, что, естественно, имеет определенное патогенетическое значение.

Далее в патогенезе АД немаловажную роль имеет нарушение нормального состояния микрофлоры кишечника. Так, при дефиците бифидобактерий кишечник начинает заселяться условно-патогенной микрофлорой (клебсиеллами, протеем, стафилококками и другие), которая

на фоне сниженной резистентности организма ребенка, сопутствующей патологии может привести к развитию эндогенной инфекции и даже сепсиса [10, 14, 15, 26, 27].

Несмотря на огромное видовое разнообразие микроорганизмов, в состав доминирующих представителей облигатной микрофлоры входят всего несколько. При этом их количество в сотни раз превышает содержание факультативной микрофлоры и бифидобактерий.

При благоприятных условиях существования нормальная микрофлора ЖКТ человека характеризуется относительным постоянством и мало зависит от характера питания человека.

Подавляющее большинство авторов на настоящий момент считают, что дисбактериоз - это не заболевание, а отклонение одного из параметров гомеостаза. Дисбактериозом кишечника называется синдром, характеризующийся количественными и качественными изменениями в составе нормальной кишечной микрофлоры с расширением среды ее обитания, развивающийся в результате срыва адаптации, нарушения защитных и компенсаторных механизмов. Дисбактериоз всегда вторичен, но, являясь, по сути, микробиологическим феноменом, способствует затяжному, рецидивирующему течению atopического дерматита и развитию осложнений. Многочисленные исследования микробиоциноза кишечника показали, что нарушения в составе кишечной микрофлоры выявляются у 89% детей с atopическим дерматитом.

Наиболее часто отмечается присутствие гемолизирующей кишечной палочки, золотистого стафилококка, устойчивых к традиционному лечению, а также снижение количества бифидо- и лактобактерии. Для использования в педиатрической практике предложены ряд классификаций дисбактериоза у детей [8, 15, 16, 26, 27].

Клинические проявления дисфункции кишечника при 1-ой степени проявляются снижением аппетита, развитием метеоризма, нестабильностью кривой массы тела, запором и неравномерной окраской

каловых масс. 2-ая степень дисбактериоза характеризуется клиническими проявлениями гастрита, энтерита, гастроэнтерита, колита или энтероколита.

Для всех форм дисбактериоза характерны спорадические аллергические реакции с изменением кожных покровов, синдром анемии, синдром гиповитаминоза, синдром гипокальциемии и очаги эндогенной инфекции.

Факторы, приводящие к нарушению микробиоценоза человека, можно условно разделить на две группы: экзогенные и эндогенные. Одним из экзогенных факторов является неадекватное питание, поэтому грудное вскармливание имеет очень важное значение для формирования нормального биоценоза ребенка.

Материнское молоко обладает антибактериальными свойствами благодаря содержанию в нем лизоцима, иммуноглобулинов и лактоферрина. После родов в молоке матери обнаруживаются бифидогенные факторы, стимулирующие рост облигатного представителя нормофлоры кишечника - бифидобактерий. В связи с этим, в кишечнике детей, находящихся на естественном вскармливании, преобладают бифидобактерий, а на искусственном доминируют, как правило, грибы рода *Candida*. Немаловажны и сроки прикладывания к груди. Так, при позднем начале вскармливания обсемененность кишечника новорожденного условно-патогенными микроорганизмами наблюдается значительно чаще [28, 32].

При невозможности продолжить грудное вскармливание ребенок, имеющий риск формирования атопического дерматита, должен быть переведен на вскармливание профилактическими смесями - гидролизатами на основе продуктов частичного гидролизата молочных белков [62, 80].

Таким образом, основой нормального микробиоценоза кишечника является рациональное питание, под которым понимается совокупность процессов, связанных с потреблением пищевых веществ и их усвоением,

благодаря которому обеспечивается нормальное функционирование организма и поддержание здоровья. Определение микрофлоры кожи и кишечника при различных вариантах атопического дерматита существенно поможет выявить особенности течения заболевания в различных климатогеографических зонах, в том числе в условиях жаркого климата и повысит эффективность терапии.

Долгое время поражения кожи обозначали «лихенами» (от греческого *lichen* - мох, лишайник), включая широкий круг кожных поражений, преимущественно хронических, упорно распространяющихся, шелушащихся, часто зудящихся.

Первая попытка выделения атопии кожи принадлежит А.Ф. Соса, который в 1922 году ввел термин «атопия» (от греческого *атопос* - необычный, чуждый) для определения наследственных форм повышенной чувствительности организма к различным воздействиям внешней среды [18].

В 1989 году К.Н. Суворовой была предложена новая возрастная классификация течения атопического дерматита, выделено три возрастных периода: первый - до 2 лет; второй - от 2 лет до пубертатного возраста; третий-фаза пубертатного и взрослого возраста. Автором отмечены характерные клинические особенности, связанные с возрастом больного, а не с давностью заболевания. К.Н. Суворова расширила клинические формы, выделив эритемато-сквамозную, везикулезно-крустозную, эритемато-сквамозную со слабой или умеренной лихенификацией, лихеноидную, пруригоподобную [75].

В 1998 году В.А. Ревякина[67] предложила рабочую классификацию атопического дерматита у детей, выделив три клинико-морфологических формы (экссудативная, пролиферативная и смешанная), по тяжести течения также выделено три типа (легкий, средний и тяжелый), определены периоды заболевания - острый, подострый и ремиссия, также учтены распространенность поражения кожи (распространенный и

локальный). Таким образом, определилась тенденция к более детальному раскрытию клинических проявлений атопического дерматита [16, 110].

В 2000 году Н.В. Кунгуровым [54] были выделены следующие возрастные периоды наиболее активных клинических проявлений дерматоза у детей: 6 мес., 1 год, 3-4 года, 7-8 лет, 12-15 лет. Именно в этих возрастных группах автором отмечался более резкий рост частоты обострений воспалительного процесса на коже. При этом обращало на себя внимание расширение спектра клинических проявлений атопического дерматита у детей старшей возрастной группы в виде островоспалительных признаков - эритемы, отека, экссудации.

На основании результатов, полученных при изучении особенностей клинических проявлений дерматоза и их возрастной динамики, учитывая данные анамнеза, преморбидный фон и причины обострений, Н.В. Кунгуров [54] всех больных с локализованными и диффузными формами атопического дерматита подразделил на 4 группы в зависимости от типа течения воспалительного процесса в коже: гиперергический, инфекционный, пролиферативный, неуточненный.

При гиперергическом типе течения максимально были выражены эритема и мокнутие или корки, при инфекционном - экскориации, а при пролиферативном - экскориации, лихенификация и сухость непораженной кожи. Отмечено, что типология атопического дерматита у детей после 5-летнего возраста в 80% случаев повторяла родительский тип, т.е. наблюдалась тенденция сохранения типов течения дерматоза в последующих поколениях.

Атопический дерматит в конце XX и начале XXI века стал сферой деятельности не только дерматологов, но и аллергологов и педиатров, что повышает значимость выделенных классификационных форм. В связи с этим периодически обновляется классификация АД, где приводится согласованное клиническое определение атопического дерматита и рабочая классификация [6, 72, 80, 83, 111, 112, 155], которая приведена в

табл. 1.1.

Согласно основополагающим документам Европейской комиссии по номенклатуре заболеваний существуют пациенты с «атопической экземой/дерматитом», у которых имеет место IgE-зависимый механизм, и больные, у которых нет данных за IgE-зависимый механизм [155] (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Классификация atopического дерматита.

Классификация atopического дерматита также разработана рабочей группой специалистов-педиатров на основе диагностической системы SCORAD в соответствии с МКБ-10 и представлена в Национальной научно-практической программе по atopическому дерматиту у детей [14, 24, 83, 122] (табл. 1.1).

Следует отметить отсутствие в данной классификации пяти клинико-морфологических форм, выделенных в согласительном документе [72, 83], а именно: экссудативной, эритемато-сквамозной, эритемато-сквамозной с лихенизацией, лихеноидной и пруригоподобной.

При этом возможно частая комбинация различных клинических проявлений atopического дерматита, у одного и того же больного клиническая картина atopического дерматита может быть представлена

различными формами, например сочетанием эритемато-сквамозной формы на коже лица с лихеноидной в складках и экссудативными проявлениями на кистях.

Таблица 1.1 - Рабочая классификация атопического дерматита

Возрастные периоды болезни	Стадии болезни	Распространенность процесса	Степень тяжести процесса
1. Младенческий (до 2-лет)	1. Стадия обострения:	1. Ограниченно-локализованный	1. Легкое течение
2. Детский (от 2 до 13 лет)	(фаза выраженных клинических проявлений;	2. Распространенный	2. Средней тяжести
3. Подростковый и взрослый (от 13 лет и старше)	фаза умеренных клинических проявлений)	3. Диффузный	3. Тяжелое течение
	2. Стадия ремиссии: (неполная и полная)		

В связи с этим авторы предлагают упрощенную клиническую классификацию, выделяя лишь экссудативную, пролиферативную и смешанную формы.

Атопический дерматит отличается полиморфизм высыпаний, что зависит от возраста, гормонального фона, особенностей иммунного реагирования. Основные дерматологические синдромы атопического дерматита - экземоподобные, лихеноидные или пруригоподобные - редко встречаются в чистом виде. Врач сталкивается с атипичными формами

дерматоза, переходящими вплоть до «невидимых» форм. Формы определяются в зависимости от преобладания отдельных морфологических признаков.

Экссудативная форма характеризуется преобладанием эритемы, отека, микровезикуляции с развитием мокнутия, с последующим образованием корок, что особенно характерно для младенческого периода жизни, хотя может наблюдаться в любом возрасте при обострении, протекающем с явлениями экссудации[117, 121, 123].

Эритемато-сквамозная форма характеризуется наличием эритемы и шелушения в виде сливающихся очагов поражения с нечеткими границами с мелкими папулами, расчесами. Эта форма встречается в конце 1-го и во 2-м возрастном периоде, редко встречается у взрослых больных.

Эритемато-сквамозная форма с лихенизацией отличается от предыдущей формы наличием множественных папул и формированием лихенизации. Обычно развивается во 2-м, реже в 3-м возрастном периоде.

Для лихеноидной формы характерно слияние папул в сплошные очаги поражения тусклого серого цвета, со скрытым или отрубевидным шелушением, расчесами, серозно-геморрагическими корками на местах эксфолиаций. Очаги поражения отличаются сравнительно четкими границами. Лихеноидная форма чаще встречается у больных во 2-м и 3-м возрастных периодах [124, 128].

Пруригоподобная форма относится к редким клиническим разновидностям атопического дерматита, характеризуется образованием пруригинозных папул преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей, встречается чаще в подростковом и взрослом периодах при длительном и торпидном течении заболевания.

Наряду с типичными формами АД выделяют атипичные. К атипичным проявлениям АД относятся уртикарная и диссеминированная лихеноидная формы, а также глубокие гиперкератотические трещины на подошвах. Дерматит стоп чаще всего встречается у детей в возрасте от 8 до

14 лет [79, 85, 103].

Точные данные о частоте дерматита стоп отсутствуют. Дерматит стоп в детском возрасте чаще наблюдается у атопиков, но не ограничен рамками только этой группы лиц. Существует два клинически различных состояния, которые могут взаимно перекрываться: «стопа атопика в зимнее время» и «атопический дерматит стоп». Классическим признаком «стопа атопика в зимнее время» является двустороннее симметричное поражение почти исключительно подошвенной поверхности. Атопический дерматит стоп, напротив, может быть односторонним и проявляется эритемой и шелушением на дистально - дорсальной части стопы, которые обычно захватывают пальцы и часто распространяются до самого дистального конца вентральной поверхности. Могут наблюдаться эксфолиации и трещины, часто болезненные [39, 51, 78].

Нередко заболевание может протекать с атипичной локализацией (локти, колени, лопатки) в виде ограниченных бляшек, покрытых лихеноидными папулами, - это лихеноидно-бляшечная форма. Позднее начало развития заболевания с подтвержденной сенсibilизацией к атопическим аллергенам, проявляющееся, как правило, экзематозной формой, также относится к атипичным проявлениям АД. К стертым формам АД относят и «атопическое себорейное пруриго» с высыпаниями в виде милиарных акне на волосистой части головы. Знание малых симптомов кожных проявлений атопической предрасположенности имеет большое практическое значение, поскольку может служить основой для формирования групп повышенного риска. Частота вульгарного ихтиоза при атопическом дерматите варьирует от 1,6 до 6%, соответственно различным фазам заболевания. Гиперлинеарность ладоней (складчатые ладони) наблюдается при сочетании с вульгарным ихтиозом. Кожа туловища и разгибательных поверхностей конечностей покрыта блестящими, телесного цвета фолликулярными папулами. На боковых поверхностях плеч, локтях, иногда в области плечевых суставов

определяются роговые папулы, обычно расцениваемые как *Keratosis pilaris*.

В старшем возрасте кожа отличается дисхромической пестротой с наличием пигментации и вторичной лейкодермы. Нередко у больных в области щек определяются белесоватые пятна *Pityriasis alba*. В период ремиссии единственными минимальными проявлениями атопического дерматита могут быть едва шелушащиеся, слабо инфильтрированные пятна или даже трещины в области нижнего края прикрепления мочки ушной раковины. Кроме того, такими признаками могут быть хейлит, рецидивирующие заеды, срединная трещина нижней губы, а также эритемосквамозные поражения верхних век. Периорбитальное затемнение, бледность кожи лица с землистым оттенком могут быть важными индикаторами атопической личности [18, 130].

Таким образом, при формировании классификационных форм АД четко определяются несколько этапов. Первый этап существовал больше двадцати веков, объединявший под понятием «лихен» все кожные заболевания. Второй этап относится к XVIII веку, когда сделана попытка выделения отдельных кожных заболеваний. Третий этап связан с именем А.Ф. Соса, который в 1922 году ввел термин «атопия». Четвертый этап относится к 1932 году, когда появилась первая классификация АД. Пятый этап относится к 2002 году, когда заинтересованными специалистами был подписан согласительный документ и дано определение и рабочая классификация АД. Выделенные нами этапы развития классификационных форм АД подчеркивают сложность и актуальность проблемы [6, 12, 14, 18, 24, 83, 106, 139, 155].

В заключении следует отметить, что изучение особенностей клинических форм атопического дерматита, влияния патогенетических факторов (наследственности, сезонных факторов, питания, состояния гуморального иммунитета, микрофлоры кожи и кишечника) на формирование различных вариантов данного дерматоза у детей в условиях жаркого климата юга Кыргызстана является актуальной и социально-

значимой проблемой педиатрической аллергологии.

1.2. Обприменении «антилейкотриеновых субстанций» в лечении аллергических заболеваний

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, более 40% населения планеты страдает различными аллергическими заболеваниями: бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, конъюнктивитом, поллинозом, различными проявлениями пищевой и лекарственной аллергии. Прогнозируется дальнейший рост числа аллергических заболеваний, т.е. речь уже может идти о неинфекционной пандемии [6, 12, 17, 33, 34, 35, 37, 42, 58, 67, 68].

По данным EuropeanAllergyWhitePaper [106, 146] в Европейских странах аллергией на 1999 год в целом страдал каждый третий ребенок, каждый десятый – имел бронхиальную астму. По данным WAO, WhiteBookonAllergy[152], распространенность аллергических заболеваний во всем мире приобретает катастрофические масштабы, причем как в развитых, так и в развивающихся странах. Чрезвычайно серьезной стала проблема аллергии в детском возрасте – за последние 20 лет рост ее распространенности у детей выражен в особенной степени.

Международные специалисты, эксперты ВОЗ по аллергии констатируют следующие факты [6, 8, 12, 13, 14, 24, 139, 152, 155]:

- все чаще встречается поливалентная сенсibilизация, аллергия становится полиорганной; высокая заболеваемость повышает нагрузку на службы здравоохранения;
- согласно прогнозам, масштабы аллергии будут расширяться вследствие продолжающегося загрязнения воздуха и глобального потепления. Эти изменения в окружающей среде повлияют на содержание пыльцы, численность популяции жалящих насекомых и плесневых грибов,

являющихся значимой причиной аллергии;

- во многих странах борьба с аллергией носит переменный и фрагментарный характер, что приводит к ухудшению качества жизни и повышению заболеваемости и смертности, а также сопряжено со значительными финансовыми затратами.

Аллергические заболевания являются одной из наиболее острых проблем в повседневной медицинской практике. Их широкая распространенность, ранняя манифестация, большое число осложнений, резистентность к базисной терапии, а также большие экономические затраты на лечение вывели проявления аллергии в число наиболее значимых социальных болезней.

Аллергическая реакция – вторичная иммунная реакция, развивающаяся после попадания в организм антигена (аллергена). Первая стадия аллергической реакции – иммунологическая, в ходе которой аллерген соединяется с антителом или с сенсibilизированными лимфоцитами. Вторая стадия – патохимическая, запускается после этого взаимодействия и сопровождается выделением медиаторов из клеток. Третья стадия – патофизиологическая, или стадия клинических проявлений, в этой стадии медиаторы повреждают органы и ткани, что ведет к нарушению их функций.

В табл.1.2 представлены, данные о медиаторах при аллергических заболеваниях[33, 34, 35, 53, 68, 149].

Таблица 1.2 - Медиаторы симптомов аллергических заболеваний

Заболевание и симптомы	Патофизиологический механизм	Предполагаемые медиаторы
Бронхиальная астма		
Приступ удушья	Бронхоспазм	Гистамин (H1-), LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ , PGD ₂ ,

	Отек слизистой	тромбоксан А2, ФАТ. Гистамин (Н1-), LTC4, LTD4, LTE4, ПГЕ2, ФАТ, брадикинин.
	Гиперсекреция слизи	Гистамин (Н1-, Н2-), LTC4, LTD4, LTE4, эйкозаноиды, ПГ- генерирующий фактор.
	Поддержание аллергического воспаления	Хемокины для эозинофилов, LTB4, ФАТ.
Атопический дерматит		
Зуд кожи, экзема, сухость кожи, лихенизация	Аллергическое воспаление и нарушение барьерной функции кожи	Гистамин, эйкозаноиды, фактор активации тромбоцитов

Наряду с ведущей ролью гистамина чрезвычайно важную роль в развитии АЗ играют липидные медиаторы аллергии – лейкотриены. Установлено, что лейкотриены занимают ключевое место в патогенезе широкого спектра воспалительных заболеваний, включая БА, АР, АД, крапивницу, аллергический конъюнктивит, атеросклеротические поражения сердечно-сосудистой системы, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз, рак и др.

Есть веские основания полагать, что существуют значительные генетические особенности метаболизма LT, приводящие к возникновению аллергических заболеваний и обуславливающие индивидуальный фармакологический ответ на лечение лекарственными средствами нового класса – антагонистами лейкотриеновых рецепторов (модификаторов лейкотриенов) [102, 148, 150, 151].

Источником LT является арахидоновая кислота, образующаяся из

мембранных фосфолипидов под влиянием фермента фосфолипазы А2 в результате воздействия на мембрану клеток различных повреждающих агентов. LT образуются в процессе дальнейшего метаболизма арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути с участием клеток воспаления (полиморфноядерных лейкоцитов, базофилов, тучных клеток, эозинофилов, макрофагов) [34, 154].

В 1979 г. Бенгт Самуэльсон [33, 35, 37, 113] с коллегами раскрыли новую группу метаболитов арахидоновой кислоты, образующихся липоксигеназным путем из лейкоцитов. Эти компоненты стали именовать лейкотриенами.

Лейкотриены синтезируются под воздействием специфических стимулов иммуноглобулинов Е, иммуноглобулинов G, эндотоксинов, факторов фагоцитоза. LT – жирные кислоты, имеющие в положении 5 гидроксигруппу, в положении 6 – несколько боковых серосодержащих цепей. Боковыми цепями могут быть глутатион (LTC₄), цистеинилглицин (LTD₄) или цистеин (LTE₄). LT вырабатываются эозинофилами, нейтрофилами, макрофагами, мононуклеарами, тучными клетками, базофилами [33, 35].

В табл. 1.3 представлены основные биологические эффекты лейкотриенов. Представления о лейкотриенах как о медиаторах воспаления позволили разработать концепцию создания нового класса лекарств, получивших название «антилейкотриеновые субстанции» (антилейкотриеновые средства).

Таблица 1.3 - Основные биологические эффекты лейкотриенов

Эйкозаноид	Биологическое действие
LTV ₄	Является сильным хемотаксическим агентом для нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов. Индукцирует адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, их агрегацию и дегрануляцию. Способствует аккумуляции лейкоцитов в тканях.

	<p>Способствует секреции радикалов кислорода, лактоферрина и гидролитических ферментов нейтрофилами.</p> <p>Синергично с другими медиаторами увеличивает проницаемость сосудов (особенно в присутствии ПГЕ2).</p> <p>Способствует адгезии гранулоцитов к эндотелиальным клеткам.</p> <p>Индуктирует сокращение легочной паренхимы (путем стимуляции освобождения ТхА2).</p> <p>Вызывает бронхоспазм. Участвует в иммунных реакциях.</p>
<p>SRS-A: LTC4 LTD4 LTE4</p>	<p>Вызывает бронхоконстрикцию.</p> <p>Усиливает бронхоконстрикторное действие гистамина.</p> <p>Повышает секрецию слизи в бронхиальном дереве.</p> <p>Вызывает вазоконстрикцию.</p> <p>Повышает проницаемость системных сосудов (вследствие сокращения терминальных артериол и дилатации венул).</p> <p>Повышает проницаемость мелких сосудов.</p> <p>Участвует в иммунных реакциях.</p>
<p>5-ГЭТЕ 15-ГЭТЕ</p>	<p>Вызывает вазоконстрикцию.</p> <p>Активирует нейтрофилы и эозинофилы.</p> <p>Стимулирует хемотаксис эозинофилов и нейтрофилов.</p> <p>Потенцирует освобождение медиаторов из тучных клеток.</p> <p>Повышает проницаемость сосудов. Стимулирует секрецию слизи.</p>
<p>LXA4 LXB</p>	<p>Является антагонистом в отношении бронхоконстрикции, вызванной LTC4.</p> <p>Точно не установлено.</p>

Антилейкотриеновые субстанции включают в себя: антагонисты рецепторов к цистеиниловым лейкотриенам и препараты, ингибирующие синтез лейкотриенов.

Среди новых препаратов, контролирующих течение БА, АД, АР, крапивницы, все более заметную роль в мире как средство базисной противовоспалительной терапии играют модификаторы лейкотриенов (в частности, монтелукаст) [37, 38, 142]. Установлено, что лейкотриены

связываются рецепторами, локализованными на плазматических мембранах клеток.

Выделено три основных типа рецепторов лейкотриенов:

1. Рецептор LT₁ к лейкотриенам - LTC/D/E₄ – опосредует бронхоконстрикторный эффект лейкотриенов.
2. Рецептор LT₂ к LTC/D/E₄ – ему принадлежит важная роль в контроле над сосудистой проницаемостью.
3. Рецептор LTB₄ – опосредует хемотаксический эффект лейкотриенов.

Концепция минимального персистирующего воспаления («Minimal Persistent Inflammation») является одним из ключевых понятий в аллергологии. Согласно этой концепции, аллергический воспалительный процесс имеет место постоянно (даже при полном отсутствии симптоматики) у пациентов с аллергией, подвергающихся воздействию аллергенов. Минимальное персистирующее воспаление характеризуется инфильтрацией воспалительными клетками (эозинофилами и нейтрофилами), а также экспрессией молекул адгезии [120, 125, 140, 148].

Видимая аллергическая симптоматика – это только «пик аллергического айсберга». Такие заболевания, как БА, АД и АР, даже в период клинической ремиссии характеризуются наличием хронического воспалительного процесса [155].

Поэтому пациенты должны получать противовоспалительную терапию не только в период острых клинических проявлений, но и на этапе реабилитации [67, 83].

Следует подчеркнуть тот факт, что с позиций клинической фармакологии подавление синтеза лейкотриенов, как важнейших липидных медиаторов аллергии, и блокаду их физиологического действия (см. табл. 1.3) невозможно осуществить с помощью глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов. Отсюда вытекает непреложное условие новой стратегии рациональной патогенетической

терапии АД и БА на современном этапе – использование ингибиторов рецепторов лейкотриенов, в частности монтелукаста [35, 53, 56].

Наиболее часто назначаемым антилейкотриеновым препаратом в США и странах Европы является монтелукаст [104, 106].

В отличие от зафирлукаста (другого антагониста CysLT-1рецептора) монтелукаст не проявляет лекарственного и пищевого взаимодействия, что значительно улучшает комплаенс у пациентов [104].

В Международных рекомендациях по лечению астмы и аллергического ринита антилейкотриеновые препараты представлены как альтернатива в определенных клинических ситуациях назначаемым местноглюкокортикостероидным препаратам. Эффективность и безопасность антилейкотриеновых лекарственных средств изучены и установлены в многочисленных исследованиях [33, 34, 35, 72, 84].

В Кыргызской Республике модификаторы лейкотриенов до сих пор назначаются редко, несмотря на большое число пациентов (детей и взрослых) с БА, АД, АР и крапивницей, которым они показаны [80].

Успешную терапию тяжелого атопического дерматита монтелукастом – антагонистом рецептора цистениллейкотриена, показали болгарские врачи [82]. Они описали случаи заболевания пациентов, которым успешно проводилось лечение монтелукастом в течение 8 недель при ежедневной дозировке 10 мг. Лечение кортикостероидами этих пациентов не давало желаемого эффекта. Результаты наблюдений подтверждают, что при остром атопическом дерматите монтелукаст может использоваться в качестве альтернативного стероидам препарат, особенно у пациентов, страдающих также бронхиальной астмой и аллергическим ринитом [5, 34, 35].

У взрослых пациентов и детей в возрасте от 2 до 14 лет монтелукаст по сравнению с плацебо уменьшал количество эозинофилов в периферической крови и улучшал контроль над клиническим течением заболевания [34, 56].

Основные ранее отмеченные биологические свойства LT: хемотаксический эффект, способность резко стимулировать секрецию слизи, вызывать отек слизистой оболочки бронхов, аллергическое воспаление кожи – позволяют выделить их в группу наиболее важных ключевых медиаторов, обуславливающих формирование основных компонентов патофизиологического процесса при аллергии [99, 131].

В связи с изложенным выше становится понятным практический интерес, проявляемый фармакологами и клиницистами к новой группе антиаллергических средств – антагонистов и ингибиторов LT [5, 22, 33, 34, 35, 37].

Современные исследования доказывают: atopические заболевания имеют довольно много общих генетических и патофизиологических механизмов развития. Системные признаки atopического дерматита, например, характерны и для atopической бронхиальной астмы [23, 44, 70, 104].

К системным признакам atopического дерматита относятся: повышение уровня сывороточного IgE, эозинофилия, повышение уровня спонтанного высвобождения гистамина из базофилов, снижение количества CD8 супрессор/цитотоксических клеток и их функции, повышение экспрессии CD23 мононуклеарных клеток, хроническая активация макрофагов с повышением секреции GM-CSF, PgE₂, IL-10, экспансия Th2-клеток, секретирующих IL-4 и IL-5, снижение количества Th1-клеток, секретирующих IFN γ , повышение сывороточного уровня рецепторов IL-2, повышение сывороточных уровней эозинофильного катионного протеина, эозинофил-дериватного нейротоксина, большого базисного эозинофильного протеина.

Нарушения в циклической нуклеотидной системе, изменения функций иммунных клеток в ответ на воздействие аллергенов и триггеров также наблюдаются как у больных БА, так и у пациентов с atopическим дерматитом [44].

Генетические исследования убедительно продемонстрировали, что между атопическим дерматитом и астмой существует связь на уровне хромосом [150].

Наконец, эпидемиологические исследования подтверждают наличие «аллергического марша»: примерно 80% детей, страдающих АД, имеют в дальнейшем БА и/или аллергический ринит [29, 119].

Итак, АД, БА и аллергический ринит - «атопическая триада» - три взаимосвязанных между собой заболевания, и в силу их патофизиологических механизмов развития в подходах к их терапии должны прослеживаться определенные параллели.

Нами также проведен анализ на параллельные подходы к лечению БА и АД с антилейкотриеновыми препаратами. Как известно, в настоящее время назначение антилейкотриеновых препаратов практикуется при бронхиальной астме любой степени тяжести [21, 23].

У многих больных АД в крови повышен уровень циркулирующих эозинофилов и базофилов, а соответственно, и цистеиновых лейкотриенов [153].

Invitro и *invivo* подтверждено участие лейкотриенов в патогенезе АД. Обнаружена способность эпидермиса кожи к синтезу лейкотриенов и трансформации производного нейтрофилов LTA₄ в LTB₄ и LTC₄. Кроме того, изначально более высокий уровень LTC₄, определяемый в биоптате атопической кожи, достоверно повышается после проведения провокационных тестов с различными аллергенами. Давно известно, что цистеиновые лейкотриены расширяют сосуды кожи и повышают их проницаемость [144].

Таким образом, логично было бы ожидать определенной терапевтической эффективности от антилейкотриеновых препаратов также и у больных с АД.

Существуют два различных типа лейкотриен-модулирующих препаратов - ингибитор 5-липоксигеназы zileuton и антагонисты

лейкотриеновых рецепторов монтелукаст (синглон) и зафирлукаст. Ингибитор 5-липоксигеназы действует на раннюю стадию синтеза всех лейкотриенов, включая LTB₄. Теоретически снижение активности LTB₄ может быть в лечении atopических заболеваний более важным, чем ингибирование цистеиновых рецепторов [104].

Опубликовано достаточное количество исследований, посвященных оценке терапевтической эффективности модификаторов лейкотриенов при БА у детей и взрослых [21, 32, 44, 51, 56].

Что касается АД, то точные механизмы действия ингибиторов цистеиновых лейкотриенов и показания к их применению по-прежнему недостаточно изучены. Исследования эффективности антилейкотриеновой терапии у детей и взрослых больных, страдающих АД, пока не позволяют дать однозначного заключения.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Программа, объект, объем и методы исследования

Исследование посвящено изучению клинико-эпидемиологических и диагностических аспектов атопического дерматита у детей в возрасте от 3 месяцев до 14 лет. Общий объем исследований приведен в табл. 2.1.

Таблица 2.1 - Общий объем исследований

№	Наименование исследования	Количество
1.	Анкетирование школьников в возрасте: 7-8 лет - 13-14 лет -	1778 2457
2.	Клиническое наблюдение и обработка истории болезней	93
3.	Исследование микробиоценоза кишечника у детей	47
4.	Иммунологические исследования	47
5.	Применение антилейкотриенового препарата синглон	32
6.	Бальнеотерапия	27
	Всего	4481

Исследование условно были распределены на 6 направлений, указанных выше.

1.С целью изучения распространенности симптомов атопического

дерматита среди детей школьного возраста были проанкетированы 4235 школьников, проживающих в городе Жалал-Абад. Возраст детей составил 7-8 и 13-14 лет, которые являются рекомендованным возрастом и критическим периодом в формировании аллергии согласно международной программе ISAAC.

В соответствии с протоколом исследования по программе ISAAC опросники детей 1-х классов заполняли родители, школьники 8-х классов отвечали на вопросы сами при обязательном согласии родителей.

Возврат анкет составил 98%. При этом учащихся в школах было: кыргызской национальности 63%, узбеков – 29%, русских – 3,5% и представителей других национальностей (турки, уйгуры, татары и др.) – 4,5%.

Соотношение девочек и мальчиков среди детей 7-8 и 13-14 лет соответственно было 51.6% к 48.4%.

Исследование проводилось путем анкетирования школьников и родителей в 23-х школах г. Жалал-Абад по анкете программы ISAAC для выявления симптомов атопического дерматита.

2. В отделении пульмонологии Ошской межобластной детской клинической больницы под наблюдением находилось 93 ребенка, больных АД, в возрасте от 3 мес. до 14 лет, из них 49 (52,7%) мальчиков и 44 (47,3%) девочки.

Длительность болезни колебалась от 2 нед до 9 лет. У 67 (72%) детей манифестация АД приходилась на ранний детский возраст.

Среди наблюдаемых, городских детей было 39(41,9%) человек и проживающих в сельской местности – 54(55,9%).

Все дети были разделены на две условные возрастные группы: 1-11 лет- 59 детей(63,4%) и 12-15 лет-34 ребенка (36,5%).

Диагноз АД устанавливали на основании данных аллергологического анамнеза, результатов клинико-лабораторных и аллергологических методов диагностики (иммуноферментный анализ). Для оценки степени

тяжести АД у части детей использовали полуколичественную шкалу SCORAD [46, 80, 88, 107].

Диагноз устанавливали на основании классификации атопического дерматита, предложенной Научно-практической программой Союза педиатров России [6, 14, 23].

Нами была разработана анкета для детей, страдающих атопическим дерматитом.

Анкета включала паспортную часть, данных аллергологического анамнеза, наличие клинических симптомов, результатов лабораторных исследований.

3. Качественное и количественное исследование кишечной микрофлоры проводилось по стандартной методике, разработанной НИИЭМ им. Г.Н. Габричевского у 47 детей, страдающих атопическим дерматитом [10, 15, 16, 18].

Забор кала в количестве (от 0,1 до 1,0 грамма) производился в стерильную стеклянную посуду стерильным инструментом. Срок доставки материала в лабораторию с момента забора обычно не превышал 2 часов.

Методика исследования: в стерильную предварительно взвешенную пробирку вносили порцию кала и, после повторного взвешивания, определяли вес биоматериала; затем добавляли такое количество буфера с тиогликолевой кислотой, чтобы получилось исходное разведение 1:10.

В процессе приготовления разведения кала его тщательно растирали о стенки лабораторного сосуда до получения равномерной взвеси. Из этой исходной взвеси готовились последовательные десятикратные разведения от - 1 до - 10.

Посев для учета бифидобактерий производился из 3-х последних разведений на среду Блаурока или тиогликолевую среду. Для определения лактобактерий засеивался лактоагар из разведений с 5 по 8.

Посев для выделения бактерий кишечной группы осуществлялся на среды Эндо, Плоскирьева, Левина и 3-5% кровяной агар из разведений с 3

по 8. Выделение стафилококков производилось на желточно-солевом агаре, на который делались посевы из разведений с 3 по 5.

Для определения анаэробных спорообразующих бактерий (кlostридий) заседали среду Вильсона-Блера из разведений 3, 5, 7.

Дрожжеподобные грибки рода *Candida* выделялись из разведений фекалий (с 3 по 5) путем посева материала на кандид-агар.

Все посевы инкубировали при 37 °С. С целью идентификации выросших колоний изучали морфологические, культуральные и биохимические свойства и отношение к окраске по Грамму.

Выделенные культуры семейства *Enterobacteriaceae* для первичной дифференциации переседали на среду Клигlera и цитратный агар Симмонса.

Количественное содержание выделенных бактерий определяли по формуле *Covali-Sforza* и выражали в граммах колониеобразующих единиц на 1 грамм исследуемого материала.

Количество гемолитических форм эшерихий, а также лактозонегативных форм и эшерихий со сниженной ферментативной активностью выражали в виде процентного содержания к общему числу кишечных палочек.

Оценку состояния микрофлоры толстого кишечника проводили по «Унифицированной рабочей классификации нарушений микробиоценоза кишечника», предложенной И.Б. Куваевой и К.С. Ладодо [4, 12, 19, 26, 27].

4.Изучение показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета было проведено у 47 детей, больных атопическим дерматитом в стадии ремиссии.

Среди обследованных детей 27 страдали эритемо-сквамозной формой атопического дерматита, 19-лихеноидной, 1-пруригоподобной формой заболевания.

Для количественной оценки содержания IgA, IgM, IgG в сыворотке крови использовался метод радиальной иммунодиффузии в агаровом геле

по Manchini [48, 69, 75, 79], который необходим для диагностики первичной и вторичной иммунологической недостаточности.

В качестве контроля использовались данные иммунологических показателей у здоровых детей, полученных сотрудниками Киргизского НИИ акушерства и педиатрии (Л.В. Водкайло с соавт., 1979).

При анализе Т- и В-звеньев иммунитета и неспецифических факторов защиты, контролем служили нормативные материалы, разработанные сотрудниками НИИ педиатрии АМН СССР [1, 31, 22, 38, 48, 54].

5. Под наблюдением с октября 2013 по июль 2014 г. находились 32 пациента, страдавших атопическим дерматитом. Среди них было 20 девочек, 12 мальчиков в возрасте от 6 до 14 лет. У всех пациентов имелись признаки экзацербации кожного процесса, постоянный зуд, повышенная возбудимость, беспокойство. У 22 детей сильный зуд приводил к расстройству сна. Диагноз впервые был установлен от 2 нед. до 8 лет назад.

Критериями включения в настоящее исследование являлись:

- 1) клинические признаки атопического дерматита в стадии обострения;
- 2) степень тяжести атопического дерматита от 20 до 60 баллов SCORAD (у пациентов колебалась от 32.5 до 74.4 баллов);
- 3) возраст старше 4 мес.

Критериями исключения являлись:

- 1) состояние эритродермии;
- 2) гиперчувствительность к компонентам применяемых средств;
- 3) возраст младше 6 лет;
- 4) терапия системными глюкокортикоидными средствами, средствами, восстанавливающими целостность кожного барьера и увлажняющими в течение предшествующих 4 нед.;

В ходе исследования была обязательной регистрация любых

нежелательных явлений для дальнейшей оценки безопасности монтелукаста. Лечение всем пациентам проводилось в стационарных условиях.

Монтелукаст назначался внутрь 1 раз в сутки за 1 час до или через 2 часа после приема пищи.

Доза для детей в возрасте от 6 до 14 лет составляла одна жевательная таблетка 5 мг в сутки. Индивидуального подбора дозировки для этой возрастной группы не требовалось.

У всех больных, получивших синглон, в динамике терапии оценивалась тяжесть кожного процесса с использованием стандартизованного индекса SCORAD.

Индекс SCORAD определялся формулой, в которой комплексно учитывались распространенность кожных высыпаний, их морфология, степень выраженности проявлений и тяжесть субъективных ощущений пациента:

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

где А - распространенность; В - интенсивность; С - субъективные симптомы.

Распространенность (площадь) поражения (0-100%). Определялась путем использования правила «девяток». Очаги, принимаемые во внимание, имели только воспалительные поражения. Сухая кожа не учитывалась.

Интенсивность (0-18). Оценивался каждый из шести признаков (эритема, отек/образование папул, мокнутие/корки, эксфолиации, лихенизация, сухость) в средней интенсивности по шкале от 0 до 3 баллов: 0 - отсутствие, 1 - легкий, 2 - среднетяжелый, 3 - тяжелый. Сухость оценивалась на невоспаленной коже.

Субъективные симптомы (0-20): аналогичная шкала (0-10) оценки следующих симптомов: зуд и потеря сна.

Эффективность лечения интерпретировалась по динамическому коэффициенту SCORAD через две недели, один и три месяца.

6. Кроме того, 27 детей, больных атопическим дерматитом получили водные процедуры минерального источника «Жылуу- Суу» (Алайский район Ошской области) в фазе ремиссии патологического процесса. При определении эффективности воздействия водолечения в комплексной терапии на течение патологического процесса при атопическом дерматите, контролем служили, больные дети, которые не получали водолечение.

Статистический анализ материалов исследования проводился с помощью пакета прикладных программ с использованием методов вариационной статистики и непараметрических методов. Для оценки межгрупповых различий использовали параметрический критерий Стьюдента с определением коэффициента достоверности (t) и программу расчета критериев различий процентов. Для оценки достоверности непараметрических различий показателей использовался критерий Пирсона (χ^2 -квадрат критерий).

2.2. Характеристика местности

Жалал-Абадская область занимает юго-западную часть Кыргызской Республики. Численность населения Жалал-Абадской области составляет 18,0% от общего числа жителей республики или 869,3 тыс. человек. Детское население составляет 43,5% от общей численности. 76,9% населения проживает в сельской местности, 23,1% - живут в городах и поселках городского типа. Почвенно-растительный покров области характеризуется значительным разнообразием и опосредован вертикальной поясностью.

Низкогорные участки области (от 500 до 1000 м над уровнем моря) характеризуются регионами пустынь и полупустынь. Растительный покров

преимущественно представлен полынно-эфемеровой пустынной и полупустынной растительностью. Характерными растениями для данного пояса являются осока весенняя, полынь, эфемер, зизифора, чабрец, шалфей и широко распространенные в Средней Азии виды солянок.

Пояс степной растительности охватывает обширные пространства в пределах 900-1300 м над уровнем моря. Растительный покров формируется травами и кустарниками, из которых преобладают типчак, овсяницы, ковыль, чий, ячмень луковичный, пырей, бородач, а также полынь и карандыз. Здесь же большие площади заняты ксерофитным редколесьем.

На высотах 1000-2200 м - лесо-степной пояс. Здесь орехово-плодовые леса чередуются с остепнёнными лугами, кустарниками. Травяная растительность представлена луковичным ячменем, пыреем, бородачем, ежой сборной, костром, разнообразными злаками, геранью холмовой, тысячелистником, змееголовником, василистником и др. Из разнотравья распространены высокие зонтичные - прангос, ферула. Лесная растительность формируется главным образом из ореха, клёна, диких плодовых.

Экономическое развитие области определяется развитием сельского хозяйства, промышленности и животноводства. Сельское хозяйство преимущественно специализировано на выращивании хлопка, табака, зерновых, овощей, кормовых и масличных культур.

Ошская область находится в южной части Кыргызской Республики и занимает часть Ферганской долины на севере и Алайскую долину на юге страны. Численность населения области по переписи составила 1176,0 тыс. человек, в том числе городское население составляло 272,5 тыс. (23,2% от общей численности населения области), сельское - 903,5 (76,8%). Территория области густо населена. 43,4% общей численности населения области составляют дети.

Площадь территории области составляет 29,2 тыс. км² и

характеризуется высотной поясностью от 500 до 6000 м.

Географическое положение Ошской области определяет ее климатические условия, характеризующиеся удаленностью от значительных водных объектов, соседством с обширными пустынями.

Все это обуславливает резкую континентальность климата, с преобладанием сухой жаркой погоды в летние месяцы, малоснежными зимами и с изменением продолжительности и четкой обозначенности времен года.

Высотная поясность территории области определяет как почвенные характеристики, так и разнообразие растительного покрова.

В низкогорье и низких предгорных зонах (на высотах от 1000 до 1500 м), растительный покров представлен видами, характерными для полынно-эфемерово-солянковых полупустыней.

В нижнем поясе преобладают пустынные виды растений – полыни, эфемеры, зизифора, чабрец, шалфей.

В высоких предгорьях и на склонах низких гор на высотах до 2000 м над уровнем моря широко представлена растительность типчаково-ковыльных степей с волосоносным пыреем, луковичным ячменём и сарындызом.

Характерной степной растительностью являются пырей, карандыз, эремурусы, ферулы, бородач, костры, тимофеевка, мятлики, люцерна.

В верхней части, ближе к лугостепям, в основном растительный покров представлен разнообразными злаками, геранью холмовой, тысячелистником, змееголовником.

Кроме того, основу растительности степей составляют дерновинные злаки - ковыли, типчаки, птилагростисы, а также полукустарники - полыни, прутняк и разнообразное степное разнотравье -лапчатки, ферулы, змееголовники, эфемеры и эфемероиды.

С высоты 3000 м начинаются субальпийские типчаково-ковыльные и луговые степи, сочетающиеся с арчовыми лесами, дикоплодовым и

лиственным редколесьем.

В местах, где выпадает больше осадков, имеются мелководные реки, за типчаково-ковыльными степями идут высокогорные луга, в которых в изобилии встречаются ежа сборная, таран и др., луговые степи с луковичным ячменём и кустарники: заросли шиповника, жимолости, таволги, облепихи.

Выше находится пояс леса, имеются орехово-плодовые, кленовые и арчовые леса.

В настоящее время подавляющее пространство степей и лугостепей распаханно и используется в земледелии под зерновые, технические, кормовые и плодовые культуры.

Низкогорные степи и лугостепи освоены под богарное земледелие для посевов зерновых. На равнинной части территории Ошской области земледелие сочетается с животноводством.

В структуре производства сельскохозяйственной продукции удельный вес земледелия составляет около 60%.

Основными видами сельскохозяйственной деятельности являются хлопководство, табаководство, выращивание зерновых и овощеводство. Животноводство низкогорных регионов области развито сравнительно слабо и, в основном, ориентировано на производство мяса и молока.

Однако основная отрасль экономики высокогорных районов Алайского, Кара-Кульджинского и Чон-Алайского представлена животноводством, в котором преобладает овцеводство и яководство, также развито лесное хозяйство.

Основными отраслями промышленности региона являются обрабатывающие предприятия -лёгкая, пищевая, мукомольно-крупяная и комбикормовая промышленность.

Удельный вес обрабатывающей отрасли в структуре промышленности области составляет от 55% до 60,0% от общего объема продукции. Имеется табакоферментационный завод, 10

хлопкоочистительных заводов, а также 6 предприятий по переработке овощей и фруктов.

В настоящее время в Кыргызской Республике, в частности в Ошской области, экологическая ситуация характеризуется прогрессирующей деградацией окружающей природной среды, и ухудшение здоровья нации свидетельствует о том, что в стране не обеспечивается экологическая безопасность, которая составляет часть национальной безопасности.

Экологическая обстановка в городе Ош, как и во всём мире, превращается из неблагоприятной в кризисную, что связано с тем, что страна переживает смену общественно – экономических отношений. С каждым годом угрожающими темпами растет количество старого автотранспорта. Бесспорно, в запыленности окружающей среды главная роль принадлежит автотранспорту.

Резиновая и асбестовая пыль представляет большую опасность для здоровья человека. Резиновая пыль является продуктом износа автомобильных шин. Асбестовая пыль является следствием износа фрикционных накладок, дисков, сцепления тормозных колодок. Асбест плохо выводится из организма, поэтому процесс его воздействия на кожные покровы, внутренние органы, лёгкие, слизистую оболочку очень длителен и до конца ещё не изучен.

Анализ климатогеографических характеристик южных регионов Кыргызстана показывает, что растительный покров характеризуется значительным разнообразием, особенно травяного покрова, что в аридной зоне в сочетании с длительным жарким и маловодным периодом, характерным для низкогорных южных регионов, способствует длительному, разнообразному повышенному содержанию пыльцы в воздухе в период с мая по октябрь.

Пребывание в условиях высокой и продолжительной интенсивности пылевой нагрузки способствует сенсбилизации организма, создавая условия для формирования иммунопатологических процессов.

В свете этих данных, для организации специализированной помощи детям с аллергическими заболеваниями и проведения адекватных мер профилактики особую актуальность приобретает изучение распространенности клинических вариантов и факторов риска развития дерматитов и факторов риска, обуславливающих формирование аллергических заболеваний в детском возрасте в условиях различной по интенсивности экологической нагрузки.

Региональным фактором является также то, что преобладающая часть населения проживает в сельской местности и занято в сельскохозяйственной и животноводческой отрасли производства.

Жилищно-бытовые условия в сельской местности характеризуются плохим водоснабжением, отсутствием канализационных систем, преобладанием глинобитных жилищ, близким расположением домов к сельскохозяйственным угодьям, наличием домашнего скота и птицы в индивидуальных хозяйствах, преимущественно печным отоплением.

Вышеперечисленные и другие социальные, бытовые, экологические, медицинские, а также уровень образованности населения в области профилактики и здорового образа жизни, оказывают непосредственное влияние на формирование здоровья детского населения и на уровень общей заболеваемости, включая распространенность аллергической патологии.

На распространение и обострение аллергической патологии влияют не только климатогеографические факторы, но также и уровень загрязнения окружающей среды.

Многими авторами отмечается тот факт, что в патогенезе сенсibilизации и аллергических реакций установлена немаловажная роль многих загрязняющих окружающую среду веществ.

Экстенсивное развитие сельскохозяйственного производства способствует деградации земель, оскудению ландшафтов, опустыниванию. Данный вид работ связан с интенсивным использованием минеральных

удобрений, пестицидов, гербицидов, дефолиантов и иных веществ, потенциально вредных для здоровья детского населения, способных инициировать нарушения иммунного статуса, лежащих в основе аллергопатологии.

Для получения высоких урожаев в южных областях республики систематически применялись гербициды, инсектициды, дефолианты, регуляторы роста, различные минеральные удобрения. В результате это привело к накоплению значительного количества пестицидов в почве, которые переходят в продукцию растениеводства, через зеленые корма - в продукцию животноводства и с продуктами питания в организм человека. Высокотоксичными веществами, обладающими выраженным влиянием на состояние здоровья, являются азото- и серосодержащие соединения, озон, окиси углерода, бензол, соединения свинца, мышьяка, кадмия, ртути, бензопирен, бисфенолы и др.

Интенсивное загрязнение воздуха, воды и почв, деградация животного и растительного мира, истощение природных ресурсов привели к разрушению экосистем, опустыниванию и значительным потерям биологического и ландшафтного разнообразия, росту заболеваемости и смертности населения.

Таким образом, обобщая вышеизложенные факты, можно сказать, что совокупность факторов внешней среды опосредует иммунный дисбаланс организма, в том числе и у детей, что влияет на распространенность аллергических заболеваний, особенности и выраженность их проявлений, способствует накоплению генетических дефектов и генетической предрасположенности к патологическим заболеваниям иммунного характера, а последнее диктует необходимость совершенствования методов профилактики и лечения аллергопатологических состояний, в том числе с использованием естественных природно-климатических факторов.

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Распространенность атопического дерматита среди школьников, проживающих в городе Жалал-Абад по данным программы ISAAC.

В последние годы вопросы изучения различных форм педиатрической аллергопатологии несомненно являются остро актуальной и социально значимой проблемой, что объясняется неуклонным ростом количества больных, нарастанием тяжести течения, нередкой хронизацией процесса с трансформацией в состояние социальной недееспособности и ухудшением качества жизни больных [41, 44, 50, 76, 83, 86].

Научные исследования по изучению эпидемиологии бронхиальной астмы, кожных проявлений аллергии на севере Кыргызской Республики были проведены сотрудниками Национального центра охраны материнства и детства [1, 30, 45].

Авторами установлены относительно высокие показатели распространенности БА, АР и АД среди детского населения, проживающих в северных регионах республики и в г. Бишкеке. Вместе с тем, аналогичные исследования на юге страны не проводились. Для восполнения данного пробела на юге страны, начиная с 2001 [76] проводились широкомасштабные исследования по изучению эпидемиологических и клинико-лабораторных аспектов аллергических заболеваний у детей.

Данная глава настоящего исследования являлась фрагментом темы - комплекса «Стандартизованные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей», финансируемой Государственным

агентством по науке и интеллектуальной собственности при Правительстве Кыргызской Республики. Работа выполнялась на базе медицинского факультета Жалал-Абадского государственного университета.

Исследование распространенности аллергической патологии среди детей школьного возраста, проживающих в г. Жалал-Абад проводилось в соответствии с программой «Международное изучение астмы и аллергии у детей».

Анкета включала демографические данные и симптомы, позволяющие выявить те или иные формы кожных проявлений аллергии.

Всего было анкетировано 4235 школьников в возрасте 7-8 и 13-14 лет. Согласно программе «ISAAC» данные возрастные группы детей являются рекомендуемым возрастом и «критическим» периодом в жизни детей по развитию проявлений аллергии. Возврат анкет составил 98%.

Из данных, представленных на рис.3.1 видно, что в числе респондентов 2671 (63,0%) ребенок составили учащиеся кыргызской национальности, далее процент распределения респондентов соответственно составил: узбеков было 1247 (29,4%), русских – 147 (3,5%) и 189 (4,5%) – составили представители других национальностей (турки, уйгуры, татары и др.).

Соотношение девочек и мальчиков среди обследованных детей в возрасте 7-8 и 13-14 лет соответственно было 50,1% к 49,0% и 51,6% к 48,4%.

Вопросники для первоклассников предлагались для заполнения их родителям, дети старшего школьного возраста отвечали на поставленные в анкете вопросы самостоятельно. С целью облегчения понимания характера симптомов аллергических заболеваний, перед началом исследований проводились объяснения, в том числе и на родных языках. Также консультантами оказывалась помощь в заполнении анкеты для минимизации числа ошибочных и неверных ответов.

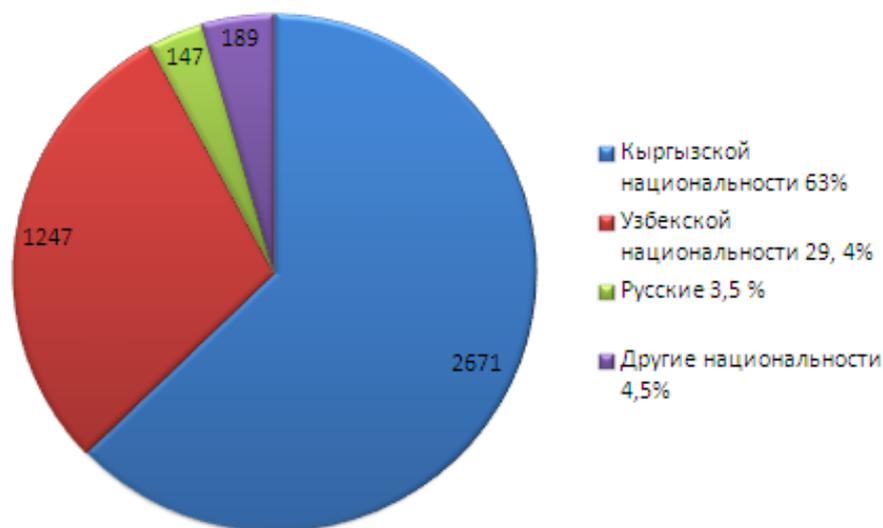


Рис.

Рис. 3.1. Количественное распределение респондентов по национальному признаку.

Установлено, что распространенность атопического дерматита среди детей в целом составила 5,25%.

При этом распространенность атопического дерматита среди детей в возрасте 7-8 лет составила 2,7% тогда, как в когорте обследованных детей старшего возраста данный показатель был выше 7,8%.

Предопределяя ход событий, следует сказать о том, что конечные результаты настоящих исследований верифицированы и приняты в реестр Международного центра «ISAAC» (Окленд, Новая Зеландия).

При этом международными экспертами констатирована достаточно высокая частота симптомов атопического дерматита у школьников города Жалал-Абад (рис. 3.2).

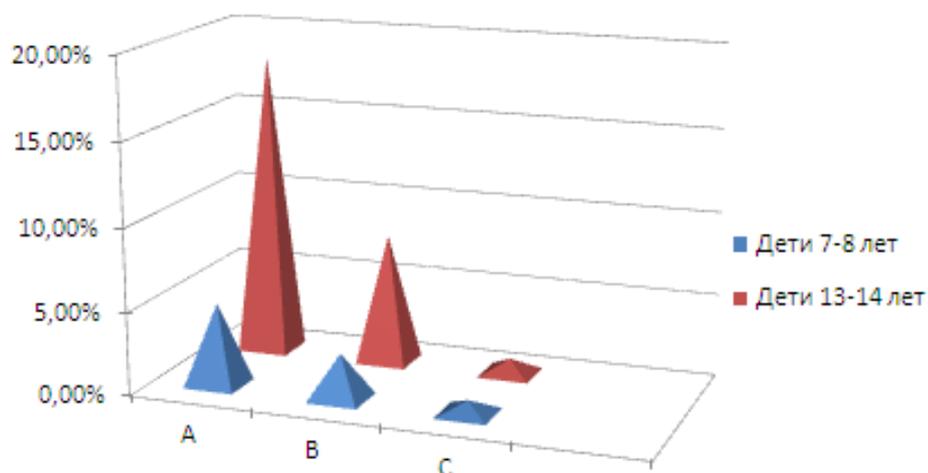


Рис.3.2. Частота симптомов АД у детей 7-8 и 13-14 лет (в %), где А – признаки АД когда-либо, В – признаки АД в течение 12 мес и С – верифицированный диагноз АД.

Данные исследования частоты симптомов атопического дерматита в когорте обследованных школьников, проживающих в городе Жалал-Абад представлены в табл. 3.1.

Проведенный анализ материала по распространенности симптомов атопического дерматита показал, что у 535 ($11,55 \pm 1,0\%$) детей из 4235 опрошенных когда-либо констатировалась аллергическая сыпь, зуд кожи после приеме потенциально облигатных нутритивных аллергенов или лекарственных средств на фоне полного здоровья, данный признак чаще отмечался у детей старшего возраста ($18,2 \pm 0,4\%$) по сравнению с детьми младшего возрастного периода ($4,9,3 \pm 0,5\%$).

Частота вышеуказанных симптомов в последние 12 месяцев соответственно была в два раза ниже в обеих возрастных группах опрошенных школьников ($2,7 \pm 0,4$ и $7,8 \pm 0,4$).

Таблица 3.1 - Частота симптомов атопического дерматита среди школьников в исследуемых группах, количество (%)

Симптом	7-8 лет		P	13-14 лет		Всего	
	n=1778			n=2457		n=4235	
	абс.	%		абс.	%	абс.	%
Признаки АД когда-либо	88	4.9±0,5	<0,001	447	18.2±0,4	535	11.55±0,4
Признаки АД в течение 12 мес	48	2.7±0,4	<0,001	192	7.8±0,4	240	5.25±0,3
Поражение типичных участков кожи, характерных для АД	29	1.6±0,4	<0,001	98	4.0±0,3	127	2.8±0,3
Полное исчезновение сыпи за последние 12 мес	32	1.8±0,4	<0,001	114	4.6±0,3	146	3.2±0,3
Отсутствие ночных пробуждений за последние 12 месяцев из-за зудящей сыпи	34	1.9±0,4	<0,001	84	3.4±0,3	118	2.65±0,3
Ночные пробуждения за последние 12 месяцев из-за зудящей сыпи менее, чем 1 ночь в неделю	6	0.3±0,2	>0,05	34	1.4±0,2	40	0.85±0,5
Ночные пробуждения за последние 12 месяцев из-за зудящей сыпи 1 и более ночей в нед	7	0.4±0,1	>0,05	22	0.9±0,1	29	0.65±0,1
Верифицированный диагноз АД	14	0.8±0,5	>0,05	23	0.9±0,3	37	0.85±0,1

Примечание -р – достоверность различий показателей между исследуемыми группами детей 7-8 и 13-14 лет.

Характерные для атопического дерматита симптомы поражения типичных и излюбленных участков кожи отмечались у $4,0 \pm 0,3\%$ детей младшего возраста, и лишь у $1,6 \pm 1,4\%$ опрошенных школьников старшей возрастной группы.

Аналогичная тенденция имела место при определении признака полного исчезновения сыпи за последние 12 месяцев в обеих возрастных группах опрошенных детей. У $1,9 \pm 0,4\%$ респондентов регистрировался симптом отсутствия пробуждения из-за зудящей сыпи.

В единичных случаях отмечались симптомы ночных пробуждений вследствие зуда и уточненный диагноз атопического дерматита. Можно предположить, что частота двух последних симптомов среди опрошенных детей косвенно свидетельствует о наличии гиподиагностики данной патологии в регионе.

Таким образом, атопический дерматит представляет одну из актуальных проблем педиатрии. Он отличается высокой распространенностью, ранним началом и быстрым формированием хронических форм. Приводимые статистические данные не могут отражать истинной распространенности АЗ, так как учитывают в основном тяжелые формы заболевания, требующие обращения к врачу.

Такие исследования в России проводятся с 1998[74], а в нашей стране с 2001г [76].

На основании анализа материала, принимая во внимание совокупность анамнестических и клинических данных, результатов выборочного осмотра и лабораторного обследования с референтной вероятностью распространенность атопического дерматита среди детей в целом составила - 5.25%. При этом распространенность атопического дерматита среди детей в возрасте 7-8 лет составила 2,7%, тогда как в когорте обследованных детей старшего возраста данный показатель был выше 7,8%.

3.2.Состояние микрофлоры желудочно-кишечного тракта и качество жизни детей, больных атопическим дерматитом

Изучение роли инфекции в механизме развития нутритивной аллергии представляет особый интерес в плане развития провоцирующих механизмов при вирусных и бактериальных заболеваниях – с одной стороны, и сенсibiliзирующего влияния патогенной и условно-патогенной микрофлоры- с другой.

В условиях нарушения нормального микропейзажа кишечника(дисбиоз) усиливаются сенсibiliзация, интоксикация, обменные нарушения. Исследованиями многочисленных авторов установлено, что течение атопического дерматита у детей сопровождается нарушениями корреляционных связей между параметрами, характеризующими функциональное состояния кишечника и отдельными клинико-лабораторными показателями, иными словами можно предположить, что дисбиоз в комбинации с усиленным ростом условно-патогенной флоры может вызвать нарушения иммунных механизмов регуляции и стать причиной рецидивирования и торпидного течения патологического процесса при атопическом дерматите у детей[10, 13, 15, 16, 28, 40, 114, 126].

С учетом вышесказанного нами было изучено состояние микробиоценоза у детей, больных атопическим дерматитом, и эффективность назначения пробиотиков. Под наблюдением находилось 47 пациентов, больных атопическим дерматитом. Возраст детей колебался от 12 до 15 лет. Среди них детей мужского пола было 31(65,9%) и 16 женского пола (34,1%).

При постановке клинического диагноза согласно рабочей классификации [83] были выделены пять клинических форм атопического

дерматита: экссудативный, эритемато-сквамозный, эритемато-сквамозный с лихенизацией, лихеноидный и пруригоподобный. Диагностические критерии подразделялись на «большие» или основные и дополнительные критерии, которые хорошо освещены в доступной медицинской литературе.

Тяжесть кожных проявлений заболевания на момент обследования определялась с использованием международной шкалы симптомов SCORAD [107]. Шкала Scoring of Atopic Dermatitis - объединяет объективные (интенсивность и распространенность кожного процесса) и субъективные (интенсивность дневного кожного зуда и нарушение сна) критерии.

Величина индекса SCORAD рассчитывались по формуле: $A/5 + 7B/2 + C$, где А - сумма баллов распространенности поражения кожи, В - сумма баллов интенсивности клинических симптомов, С - сумма баллов субъективных симптомов.

Детский дерматологический индекс качества жизни, предназначался для оценки качества жизни у детей с АД в возрасте 5-16 лет.

Опросник включает 10 вопросов, позволяющих детальный анализ самооценки пациента и межличностных отношений с окружающими.

По сумме индекса можно судить, насколько влияет патология на качество жизни.

Наряду с этими параметрами, использовался дерматологический индекс шкалы симптомов для объективизации оценки тяжести состояния больного кожными заболеваниями.

Все симптомы ранжированы в виде эритемы, отека, мокнутия, лихенизации, папулы, сухости, шелушения, трещины, зуд. Признаки АД оценивался по 4-х бальной шкале от 0 до 3 (0 - отсутствует, 1 - слабо выражен, 2 - умеренно выражен, 3 - резко выражен).

Сумма всех баллов и является значением индекса, которое варьирует от 0 (отсутствуют проявления заболевания) до 27 (при наиболее выраженной тяжести процесса).

Характерологические особенности личности пациентов с atopическим

дерматитом были оценены с помощью анкеты, включающей наиболее часто встречающиеся отклонения психической деятельности

- повышенная возбудимость,
- плаксивость,
- дефицит внимания,
- сногворение,
- снохождение.

Среди обследованных детей, больных атопическим дерматитом, констатировались преимущественно, среднетяжелое и тяжелое течение заболевания. Диагностированы следующие формы заболевания: эритема-сквамозная форма с лихенификацией-27 (57,4%), лихеноидная - 19 (40,4%), пруригинозная – 1(2,1%), при этом у 7 детей заболевание протекало в виде поллиноза и у 4 в сочетании с бронхиальной астмой (табл. 3.2).

Таблица 3.2 - Клинико-патогенетические формы атопического дерматита у детей

Формы заболевания	Количество детей	%
Эритемо-сквамозная форма с лихенификацией	27	57,4
Лихеноидная форма	19	40,4
Пруригинозная форма	1	2,1

Оценка тяжести состояния у детей, больных атопическим дерматитом, (индекс SCORAD) в зависимости от распространенности кожного процесса показала, что наиболее выраженное нарастание значения индекса происходило при пруригинозной форме ($72,5 \pm 3,5$) заболевания по сравнению с эритемо-сквамозной формой ($54,71 \pm 2,4$) АД (рис. 3.3).

Параметры, характеризующие качество жизни детей, больных

атопическим дерматитом, полученные путем опроса, прямо пропорционально коррелировались с данными изучения индекса SCORAD ($p < 0,001$).

В лечении атопического дерматита использовались общепринятые патогенетические средства и включали антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, мази и пробиотики.

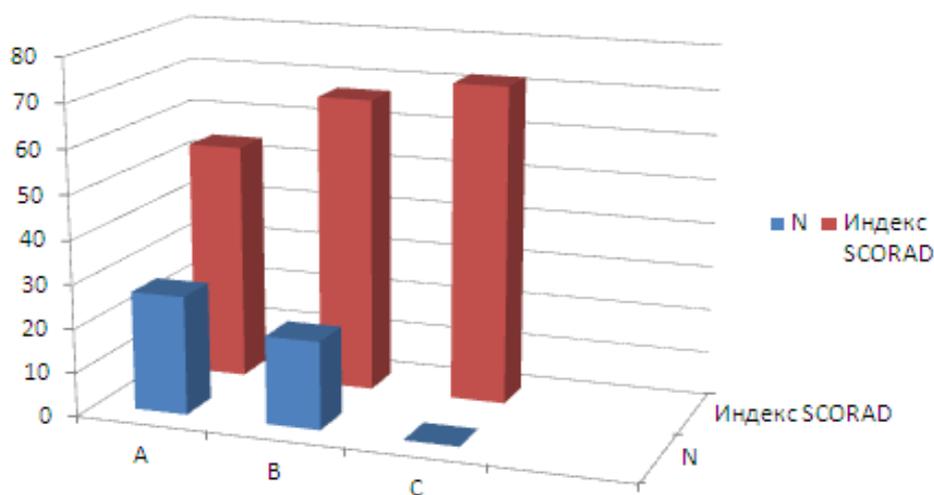


Рис. 3.3. Индекс SCORAD у детей, больных различными формами атопического дерматита, где: А - эритемо-сквамозная форма (n=27), В - лихеноидная форма (n=20), С - пруригинозная форма (n=1) и N – число наблюдений.

Следует сказать, что больные на протяжении 3 месяцев, предшествовавших обследованию, не получали антибактериальные препараты. Дети на дисбиоз обследовались перед выпиской из больницы, в периоде затихания патологического процесса. У 25 пациентов (53,2%) обнаружены дисбиотические сдвиги I-II степени выраженности.

Необходимо отметить, что большинство детей, больных атопическим дерматитом до обследования не придавали значения на функции

кишечника.

Вместе с тем, при проведении тщательного опроса выявлены характерные клинические проявления: скопление газов в кишечнике, незначительные боли в животе, нарушения стула.

Нарушение роста факультативных анаэробов обнаруживалось у всех пациентов с установленным дисбиозом (n=25): бифидобактерии выявлялись в 6-7 разведениях (т.е. в количестве 10⁶-10⁷ КОЕ/г), а лактобактерии – в 6 разведении (10⁶ КОЕ/г).

Общее количество кишечной палочки соответствовало норме у 12 больных, было умеренно повышенным (до 6,2·10⁸ КОЕ/г) у 7, сниженным – у остальных больных (n=28).

Уровень нормальной кишечной палочки, снижалась - до 1,3-2,8 10⁸ КОЕ/г, в отдельных случаях – до 10⁷ КОЕ/г (у 5 больных), у 1 больного роста *E.coli* не отмечено (в 5 разведении).

При дисбиозе среднетяжелой степени тяжести наблюдался интенсивный рост условно-патогенных микроорганизмов: чаще - гемолитических кишечных палочек (у 4 больных), реже - грибов рода кандиды, энтеробактера, клебсиелл, фекальных стрептококков, золотистых стафилококков.

Выраженность дисбиоза не зависела от тяжести течения АД, ее формы и давности заболевания. Перед выпиской из больницы пациентам рекомендовалось проведение коррекция микрофлоры кишечника.

Коррекционный курс проводился путем назначения бифидумбактерин форте. Он назначался по 1-2 пакета 1 раз в день – через 1-1,5 часа после ужина, в течение 10-20 дней в зависимости от степени выраженности клинических признаков и дисбиоза. Общая продолжительность курса пробиотической терапии составляла от 15 до 30 дней.

17 детей с атопическим дерматитом, получившие курс терапии пробиотиками находились под клиническим наблюдением.

По истечении 30-90 дней после проведенной терапии дети проходили контрольные исследования на дисбиоз.

Показатели микрофлоры кишечника и клинические проявления дисбиоза у таких детей после приема пробиотиков улучшились, что проявлялось снижением частота выделения условно-патогенной микрофлоры, повышением уровней лакто- и бифидобактерий (табл. 3.3.).

Таблица 3.3 - Динамика микрофлоры кишечника у детей с атопическим дерматитом на фоне терапии пробиотиками (n=17)

№	Среднее значение показателя логарифма от числа КОЕ/г		
	Микрофлора кишечника	До Лечения	После лечения
1.	Бифидобактерии	5,7±0,15	6,9±0,16
2.	Лактобактерии	6,3±0,1	6,5±0,12
3.	Кишечные палочки	8,1±0,2	8,4±0,17

Обнаруживалось улучшение показателей кишечного биоценоза, у 7 пациентов – до физиологических значений.

Позитивная динамика клинических проявлений отмечено у 27 пациентов (57,4%), отсутствие динамики – у 3 детей (6,3%). Контроль над болезнью с отсутствием клинических признаков достигнута у 11 (23%) пациентов, уменьшить частоту применения лекарственных препаратов – у остальных – 6 (12,7%).

У подавляющего большинства пациентов с позитивной динамикой наблюдалось уменьшение или исчезновение местных проявлений кожного процесса, значительное улучшение самочувствия и повышения активности.

Следовательно, психосоматическая оценка больных АД детей

устанавливает высокую степень тревожности и углубления интроверсивности.

У детей, страдающих АД к клиническим проявлениям болезни наслаиваются ограничения в повседневной социальной и физической активности. Наблюдаются нарушения в эмоциональной сфере в виде тревоги, раздражительности, а также проблемы, связанные с необходимостью избегать воздействия триггеров обострений.

Сегодня в Кыргызской Республике создаются аллергошколы для обучения и повышения качества жизни пациентов с аллергическими заболеваниями, так как важна не только правильно выбранная врачом тактика лечения, но и осознание, и психически позитивное преодоление заболевания самим пациентом. Поэтому одним из важнейших направлений современной терапии аллергических заболеваний являются образовательные программы, проводимые в рамках аллергошколы.

У детей с атопическим дерматитом, не получавших антибактериальной терапии в течение трех месяцев, обнаружены значительные изменения в составе кишечной микрофлоры.

Представленные данные диктуют о необходимости ведения контроля за состоянием кишечной микрофлоры у детей, больных атопическим дерматитом и включения в комплекс лечебных мер курса коррекции микробиоценоза.

3.3. Состояние гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты у детей, больных атопическим дерматитом

Атопический дерматит полиэтиологическое заболевание, развитие которого определяется взаимодействием генетических и средовых факторов [11, 32, 42, 70, 94, 101].

Для внесения ясности кратко остановимся на основных клетках, осуществляющих иммунные реакции, т.е. на Т- и В-лимфоцитах.

Лимфоциты выполняют различные функции. Встречаются: Т-лимфоциты, В-лимфоциты и нулевые лимфоциты (0-клетки). Они дифференцируются из лимфоидных костномозговых предшественников, которые затем получают функциональные и морфологические признаки - маркеры, поверхностные рецепторы.

У 0-лимфоцитов отсутствуют поверхностные маркеры и считаются как резервные популяции лимфоцитов. Т-лимфоциты составляют 70-90% лимфоцитов крови. Т-лимфоциты дифференцируются в тимусе, затем циркулируют в крови и лимфе и заселяют Т-зоны лимфатических узлов, селезенки. Т-лимфоциты обеспечивают клеточный иммунитет.

В-лимфоциты образуются из стволовых клеток красного костного мозга, которые обеспечивают гуморальный иммунитет. Они затем поступают в кровь и заселяют В-зоны селезенки, лимфатических узлов, лимфоидные фолликулы многих внутренних органов.

3.3.1. Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей с atopическим дерматитом

Изучение иммунологических показателей крови проведено у 47 детей, больных atopическим дерматитом в стадии ремиссии. Среди обследованных детей, 27 страдали эритемо-сквамозной формой atopического дерматита, 19-лихеноидной, 1-пруригоподобной формой заболевания.

Клинико-лабораторное и иммунологическое обследование больных позволило установить характер и степень изменений иммунного статуса в зависимости от клинической формы заболевания. Так, при лихеноидной форме atopического дерматита у детей в возрасте 12-15 лет выявлен повышенный уровень IgG ($p < 0,05$), тогда как у детей с эритемо-сквамозной

формой заболевания концентрация IgG не претерпевала существенных изменений, по сравнению с показателями здоровых детей (табл. 3.4). Уровни иммуноглобулинов А, М не имели достоверного различия ($p>0,05$).

Таблица 3.4 - Уровень сывороточных иммуноглобулинов А, М, G (г/л) у детей, больных различными формами атопического дерматита ($M\pm m$)

Формы болезни	Число обсл.	IgA	IgM	IgG	IgE
Здоровые дети (7-14 лет)	415	2,46±0,6	0,95±0,45	12,54±7,6	-
Лихеноидная форма	19	2,96±0,13	0,94±0,08	13,61±0,62*	576,3±9,7*
Эритемо-сквамозная форма	27	2,25±0,21*	0,90±0,08*	13,08±0,71	696,04±7,8*
Пруригинозная форма	1	1,83±0,17	0,73±0,05	8,54±0,62	1365

Примечание -* - $p<0,05$ относительно показателей у здоровых детей.

При сопоставлении уровней иммуноглобулинов у детей с пруригинозной формой заболевания с таковыми у здоровых детей отмечено снижение содержания всех основных классов иммуноглобулинов сыворотки крови (IgA- 1,83±0,17 г/л, IgM - 0,73±0,05 г/л, IgG - 8,54±0,62 г/л, против: IgA - 2,46±0,6 г/л, IgM- 0,95±0,45 г/л, IgG - 12,54±7,6 г/л у здоровых детей).

Уровень концентрации иммуноглобулина Е являющегося маркером атопии, во всех обследованных группах больных детей был повышенным, по сравнению с нормативными параметрами, что свидетельствует реактивном характере патологического процесса при данной патологии

[118].

Анализ динамики клеточных показателей по клиническим формам выявил наиболее выраженные изменения изучаемых параметров у больных лихеноидной формой заболевания, что коррелирует с клиническими данными, а также с уровнем иммуноглобулинов и параметрами неспецифических факторов защиты.

При пруригинозной форме атопического дерматита имело место уменьшение процентного содержания В-лимфоцитов ($p < 0,05$), повышение О-лимфоцитов ($p < 0,05$) при одновременной тенденции к уменьшению содержания Т-лимфоцитов, относительно нормативов здоровых детей ($p > 0,05$) (табл. 3.5).

Таблица 3.5 - Показатели Т- и В-звеньев иммунитета у больных детей с различными формами атопического дерматита ($M \pm m$)

Формы болезни	Т-лимфоциты (Е-РОК) в %	В-лимфоциты (ЕАК-РОК) в %	О-лимфоциты в %
Здоровые дети, n=415	60,6±0,24	25,0±2,1	14,4±0,1
Эритемоквамозная форма, n=27	60,8±2,8	21,8±1,7*	18,96±2,6
Лихеноидная форма, n=20	57,8±3,9	20,7±1,6*	21,5±2,3*

Примечание - * - $p < 0,05$ относительно показателей здоровых детей.

У больных с лихеноидной формой болезни процентное содержание В-лимфоцитов было достоверно ниже ($21,8 \pm 1,7$, $p < 0,05$), чем показателей у здоровых детей ($25,0 \pm 2,1$).

Обобщая полученный материал можно заключить, что характер и степень нарушений в иммунологическом статусе у детей, больных

атопическим дерматитом, зависят от клинической формы патологического процесса и изменения их носят неоднородный характер.

При лихеноидной форме atopического дерматита происходило снижение IgA и IgM, что может свидетельствовать об ослаблении (в сочетании с клиническими данными) противоинфекционного иммунитета. Повышение концентрации IgE во всех группах детей, больных atopическим дерматитом, свидетельствует о генезе развития данной патологии.

Для детей, больных пруригинозной формой atopического дерматита, было характерно тотальное снижение содержания всех основных классов иммуноглобулинов, что коррелируется с клинико-лабораторными показателями.

Таким образом, atopический дерматит как аллергическое воспаление кожи, развивающееся у лиц с наследственной предрасположенностью к аллергии, имеющее хроническое течение. В патогенезе atopического дерматита ведущее место играет клеточное звено иммунитета - Т клетки с helper-активностью, которые продуцируют цитокины. Нарушения цитокинов отражают дисбаланс в различных популяциях иммунной системы. К примеру, клинико-лабораторное и иммунологическое обследование больных позволило установить характер и степень изменений иммунного статуса в зависимости от клинической формы заболевания. Так, при лихеноидной форме atopического дерматита у детей в возрасте 12-15 лет выявлен повышенный уровень иммуноглобулина класса IgG ($p < 0,05$), тогда как у детей с эритемо-сквамозной формой заболевания концентрация IgG не претерпевала существенных изменений, по сравнению с показателями здоровых детей. Уровни иммуноглобулинов А, М не имели достоверного различия ($p > 0,05$).

При сопоставлении уровней иммуноглобулинов у детей с пруригинозной формой заболевания с таковыми у здоровых детей отмечено снижение содержания всех основных классов иммуноглобулинов

сыворотки крови. Уровень концентрации иммуноглобулина Еявляющегося маркером атопии, во всех обследованных группах больных детей был повышенным.

3.3.2. Показатели неспецифических факторов защиты у больных различными формами атопического дерматита

Сложный комплекс защитных реакций организма, кроме специфических факторов, включает в себя неспецифические саморегулирующиеся системы. Эти системы играют определенную роль в естественной резистентности организма к инфекции.

Поэтому детей с атопическим дерматитом нами изучалась естественная резистентность организма. Контролем служили данные, полученные В.В.Ботвиньевой (1986) и А.А.Петросяном (1985) у здоровых детей соответствующих возрастов (табл. 3.6.).

В результате изучения фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей, больных разными формами атопического дерматита, выявлен ряд изменений в системе фагоцитарного процесса. Установлено, что наиболее чувствительной к неблагоприятным воздействиям является конечная, завершенная стадия фагоцитарной реакции. Индекс завершенности фагоцитоза у больных детей, по сравнению с контрольной группой, был статистически достоверно снижен: со стафилококком до $0,45 \pm 0,01$ ($p < 0,05$) при лихеноидной форме, до $0,35 \pm 0,05$ ($p < 0,05$) при эритемо-сквамозной форме.

В сравниваемых группах детей, больных АД имело место статистически значимое снижение содержания фермента лизоцима. Другие показатели неспецифической резистентности организма (фагоцитарный показатель, фагоцитарное число, комплементарная активность сыворотки крови) находились на уровне, характерном для практически здоровых детей.

Таблица 3.6 -Показатели неспецифических факторов защиты у детей с различными формами атопического дерматита (M±m)

Показатели	Здоровые дети, n=415	Лихеноидная форма, n=19	Эритемо-сквамозная форма, n=27
Индекс завершенности фагоцитоза	0,53±0,07	0,45±0,01*	0,35±0,05*
Фагоцитарный показатель (в %)	34,3±3,5	36,2±0,8	49,7±4,6*
Фагоцитарное число	-	4,3±0,1	3,9±0,1
Активность комплемента по 50% гемолизу, усл.ед.	50,6±2,1	48,8±1,5	51,1±4,03
Лизоцим, мкг/мл	3,38±0,21	2,3±0,1*	2,2±0,05*

Примечание - * - $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими показателями у здоровых детей.

Таким образом, у детей, больных атопическим дерматитом, имеет место снижение факторов неспецифической защиты организма (ИЗФ, лизоцим), причем степень и глубина этих нарушений были выраженными при лихеноидной форме. Указанное, следует учитывать при определении тактики терапевтических и реабилитационных мероприятий при различных формах атопического дерматита у детей.

3.4. Терапевтическая эффективность лечения атопического дерматита препаратом синглон

Лечение атопического дерматита осуществляется комплексно на фоне гипоаллергенной диеты, наружными средствами, а также препаратами

системного действия, такими как: антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, физиотерапевтические методы.

В настоящее время продолжается поиск новых препаратов, которые способны активно воздействовать на основные механизмы развития атопического дерматита.

Установлено, что атопический дерматит у детей даже в период клинического затихания процесса характеризуются наличием хронического воспалительного процесса, поэтому пациенты должны получать противовоспалительную терапию не только в период острых клинических проявлений, но в периоде затихания.

С точки зрения современной клинической фармакологии подавление синтеза биологически активных субстанций, особенно лейкотриенов(липидных медиаторов аллергии) не представляется возможным осуществлять путем назначения стероидной и антигистаминной терапии.

Следовательно, для разработки и совершенствования новой стратегии рациональной патогенетической терапии аллергопатологии, в частности атопического дерматита, использование ингибиторов рецепторов лейкотриенов-монтелукаста и зафирлукаста является перспективным направлением.

Преимущества монтелукаста в отличие от аналогичного антагониста CysLT-1 рецептора, заключается в том, что он не проявляет пищевого и медикаментозного антагонизма и потенцирует комплаенс у пациентов.

В Кыргызской Республике исследования, посвященные изучению клинической эффективности модифицирующего действия ингибиторов лейкотриенов на организм детей, больных атопическим дерматитом, отсутствуют.

Исходя из сказанного нами впервые предпринята попытка исследования клинической эффективности зарегистрированного в нашей стране нового препарата - дженерика монтелукаста – синглона (Gedeon

Richter Plc., Венгрия).

Препарат для детей выпускается в виде жевательных таблеток по 4 и 5 мг в таблетках, покрытых оболочкой. Монтелукаст (синглон) обладает пероральной активностью, с высокой степенью сродства и избирательностью связывается с CysLT-1 рецептором. Монтелукаст принимается внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Доза для детей в возрасте от 6 до 14 лет: одна жевательная таблетка 5 мг в сутки. Индивидуального подбора дозировки для этой возрастной группы не требуется.

Под нашим наблюдением с октября 2013 по июль 2014 г. находились 27 детей, больных АД. В числе которых детей женского пола было 15 (55,5%), 12 детей мужского пола (44,4%). Возраст детей колебался от 6 до 14 лет(основная группа). 22 детей жаловались на сильный зуд, приводящий к нарушению сна. Давность болезни составила от 2 нед. до 8 лет. Контролем служили 11 детей, больных атопическим дерматитом аналогического возраста, находящихся на стационарном лечении. В контрольной группе было 7 мальчиков и 4 девочки, соответственно 70% и 30%, в возрасте от 6 до 14 лет. Распределение пациентов, включенных в исследование, в табл. 3.7.

Таблица 3.7 - Распределение детей, больных атопическим дерматитом, по полу

Клинико-патогенетическая форма болезни	Основная группа		Контрольная группа	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
Эритемо-сквамозная форма	12	15	7	4

В обеих группах обследованных детей, больных атопическим дерматитом, по большинству изучаемых клинико-лабораторных показателей не было выявлено статистически значимых различий, и в

качестве исходного показателя были приняты итоги изучения тяжести течения патологического процесса с использованием стандартизованного индекса SCORAD в сочетании склинико-лабораторными параметрами.

В возрастной группе детей от 6 до 12 лет в клинической картине болезни преобладали лихеноидные папулы, фолликулярные папулы, эксфолиации (19 или 70,3%).

Наблюдалась различной степени выраженности отечность век и развитие углублений в естественных складках.

11 (57,8%) из 19 детей в этой группе жаловались на выраженную сухость кожных покровов, воспалительные изменения губ.

У 11 пациентов проявления дерматита ухудшались в холодное время года, улучшались – в летнее время.

У 13 (48,1%) детей 12-14 лет очаги поражения локализовались в верхней части тела.

Обнаружена лихенификация в естественных складках. У 9 из 13 пациентов значимой динамики со стороны кожного процесса, зависящего от времени года не наблюдалось.

Критериями включения в настоящее исследование являлись:

- 1) Атопический дерматит в стадии обострения;
- 2) Тяжесть атопического дерматита по шкале SCORAD от 20 до 60 баллов;
- 3) Возраст от 6 до 14 лет;

Критериями исключения являлись:

- 1) Эритродермия;
- 2) Повышенная чувствительность к компонентам применяемых средств;
- 3) Назначение пациентам терапии системными глюкокортикоидными средствами и средствами, восстанавливающими целостность кожного барьера и увлажняющими кожу в течение предшествующих 4 недель.

В ходе исследования регистрировались любые возможные побочные эффекты от монтелукаста. Лечение всем пациентам проводилось в стационаре и продолжалось в условиях амбулатории.

Синглон назначался внутрь 1 раз в сутки за 1 час до или через 2 часа после приема пищи. Доза для детей в возрасте от 6 до 14 лет составляла одну жевательную таблетку по 5 мг в сутки. Индивидуального подбора дозировки для этой возрастной группы не требовалось.

Продолжительность лечения составляла от 10-12 до 30 дней. После выписки из стационара родителям детей с atopическим дерматитом рекомендовалось принимать препарат в срок до 1 месяца. Оценка клинической эффективности синглona проводилась через 10 и 30 дней.

По показаниям пациенты получали внутрь антигистаминные и симптоматические средства.

У всех больных, получивших синглон в динамике терапии оценивалась тяжесть кожного процесса с использованием стандартизованного индекса SCORAD.

Распространенность (площадь) поражения (0-100%) определялась путем использования правила «девятки».

Интенсивность (0-18). Оценен был каждый из следующих признаков: эритема, отек/образование папул, мокнутие/корки, эксфолиации, лихенизация, сухость. Оценка проводилась согласно шкале от 0 до 3 баллов, при этом: 0 – отсутствие, 1 – легкий, 2 – среднетяжелый, 3 – тяжелый.

Субъективные симптомы (0-20): аналогичная шкала (0-10) оценки следующих симптомов: зуд и потеря сна.

В табл. 3.8 представлена динамика содержания IgE в крови и клинических показателей оценки тяжести патологического процесса с использованием стандартизованного индекса SCORAD.

Проведенная терапия способствовала у всех пациентов уменьшению зуда, эритемы, отека на 9-10-ый день применения синглona, в

дальнейшем регресс высыпаний продолжался. Среди больных контрольной группы в целом также констатировалась положительная динамика изучаемых клинических показателей, хотя она имела сравнительно медленную тенденцию, по сравнению с аналогичными параметрами в основной группе обследованных больных, о чем свидетельствовали значения стандартизированного индекса.

В основной группе обследованных детей, страдающих атопическим дерматитом, наблюдалась позитивная динамика в течение дерматита: к 8-9 дню зуд исчез, покраснение, следов расчесов не было.

Таблица 3.8 – Клинико-лабораторные показатели оценки тяжести патологического процесса у детей с АД, на фоне терапии синглоном

Показатели	Исходные данные	Через 10 дней	Через 1 мес	Через 3 мес
Количество больных в основной группе	27	24	17	12
Количество больных в контрольной группе	11	11	6	-
Среднее значение индекса SCORAD в основной группе, в баллах	63,12±4,01	37,4±3,4	12,7±5,6*	9,33±5,22*
Среднее значение индекса SCORAD в контрольной группе, в баллах	67,44±5,7	54,07±4,5	21,7±5,8*	-
Уровень общего IgE в сыворотке крови в основной группе, МЕ/л	725,6±7,05	870,5±7,1	541,5±7,1	-
Содержание общего IgE в сыворотке крови в контрольной группе, МЕ/л	953,4±9,1	811,8±6,7	985,5±5,1	-

Примечание - * - $p < 0,05$ достоверность различий относительно исходных значений.

Индекс снижался; через 1 месяц -остались очаги лихенизации, сухость кожи и шелушение вокруг глаз, сон нормализовался,прекратился зуд и лишь у одного больного в связи с наслоением острой вирусной инфекции, осложненной явлениями острого бронхита,имела место отрицательная динамика клинических признаков и больному синглон был отменен.

Индекс SCORAD снижался в среднем до 12 баллов к окончанию курса такой терапии. Курсы лечения пациентами переносились хорошей нежелательных явлений не отмечено.

Клиническая эффективность синглona сопровождалась снижением индекса SCORAD, сокращением периода обострений и продлением ремиссии атопического дерматита, а также тенденцией к снижению содержания общего IgE в сыворотке крови.

Следует сказать об отсутствии значимой положительной динамики изменений уровня содержания IgE(маркера атопии) у обследованных детей в обеих группах, что, по-видимому, подтверждает факт отсутствия полной клинико-лабораторной ремиссии и о непрерывном течении аллергического и воспалительного процессов в организме больных при данной патологии и диктует необходимость пролонгирования терапии, в том числе с использованием естественных природно-климатических факторов.

Динамические наблюдения за больными детьми в более отдаленные сроки после проведенной терапии подтвердили стойкость полученного терапевтического эффекта синглona в терапии атопического дерматита у детей.

Таким образом, анализ результатов нашего исследования показал, что использование синглona является достаточно эффективным методом

комплексной терапии атопического дерматита, представляет собой новую медицинскую технологию, соответствующую современному требованию клинической фармакотерапии и можно сказать, данный препарат принадлежит к уникальному классу лекарств, которые следует рекомендовать к активному внедрению в клиническую практику.

3.5. Эффективность бальнеотерапии в комплексном лечении детей, больных атопическим дерматитом

Изучение клинической эффективности минеральных вод «Жылуу-Суу» в комплексном лечении и реабилитации детей, больных атопическим дерматитом, проводилось в три этапа, в динамике: после проведения стационарного лечения (исходные данные), затем непосредственно по окончании курса бальнеотерапии (через 10-12 дней) и спустя 3 месяца (отдаленные результаты).

В основной группе было 27 детей, больных средней степенью тяжести атопического дерматита, все они получали водные процедуры в источнике «Жылуу-Суу». Образец воды (протокол испытаний воды №104, Айткеева Г.И., Жоробекова Г.К.) из родника «Жылуу-Суу», расположенный в Алайском районе Ошской области показал, что она по органолептическим и физико-химическим показателям отвечает требованиям Технического регламента «О безопасности питьевой воды» (табл. 3.9, 3.10).

Вода из источника богата микроэлементами и имеет оптимальную температуру для купания (17-20 градусов по Цельсию). Вода помимо увлажнения, оказывает противовоспалительное и противозудное действие, уменьшая, тем самым, повышенную реактивность кожи.

Достаточное насыщение кожи водой является чрезвычайно важной процедурой, уменьшающей сухость кожи и интенсивность ее воспаления при атопическом дерматите у детей.

Планируя лечение ребенка с атопическим дерматитом, врач рассматривает, по крайней мере, пять симптомов заболевания: сухость кожи, зуд, экзематозную сыпь, инфекции кожных покровов, наличие или подозрение на аллергию. Именно эти признаки заболевания являются главными жалобами при обращении родителей больного ребенка к врачу.

Таблица 3.9 - Органолептические и физико-химические показатели воды из источника «Жылуу-Суу»

Министерство здравоохранения Кыргызской Республики Кара-Суйский районный ЦПЗ и ГСЭН с ФКДСОО Санитарно гигиеническая лаборатория Адрес: г. Ош, ул. Байтемирова, 53. Телефон: (03222) 5-50-63. ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ ВОДЫ №104 от 20.05.2014 г.			
<u>Заявитель: Алайский РЦПЗ и ГСЭН</u>			
<u>Наименование источника : Вода из родника “Жылуу-Суу”</u>			
<u>Время и дата отбора пробы : 13.05.14 г.</u>			
<u>Дата получения пробы : 13.05.14 г.</u>			
<u>Дата проведения испытаний с 13.05.14 г. по 16.05.14 г.</u>			
ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ	РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ, Ед. измерения	ПДК (НОРМА) Единицы измерения, мг/л	НД НА МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЙ
Запах	0	2,0 балл	ГОСТ 3351-74
Привкус	0	2,0 балл	-//-
Прозрачность	Менее 30	30 см	-//-
Водородный показатель	7,24	6-9 рН	ГОСТ Р51232-98
Аммиак	Менее 0,05	2,0 мг/л	ГОСТ 4192-82
Нитриты	Менее 0,003	0,5 мг/л	ГОСТ 4192-82
Жесткость	2,42	До 10 моль/м3	ГОСТ 4151-72

Хлориды	39,1	250 мг/л	ГОСТ 4245-72
Сухой остаток	430	1000 мг/л	ГОСТ 18164-72
Нитрат	3,05	45 мг/л	ГОСТ 18826-73

Пациентам, страдающим атопическим дерматитом, следует придерживаться следующих правил при пользовании водными процедурами в роднике «Жылуу Суу»:

Таблица 3.10 - Органолептические и физико-химические показатели воды из источника «Жылуу-Суу»

<p>Министерство здравоохранения Кыргызской Республики Карасуйский ЦПЗ с ФКДСОО Санитарно-бактериологическая лаборатория Адрес: 714016 г. Ош, ул. Байтемирова, 53</p> <p>ПРОТОКОЛ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ <u>№ 23 от 13 “05” 2014г.</u></p> <p><u>Наименование предприятия, организации (заявитель): СО заказ №22</u> <u>Наименование продукции (образца): Вода из родника</u> <u>Изготовитель (страна): Кыргызстан</u> <u>Дата и время получения образца 13.05.2014 16.00ч</u> <u>Дата проведения испытания: с 14.05.2014г. по 17.05.2014 г.</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Определяемые показатели</th> <th>Единицы измерения</th> <th>Результаты испытаний</th> <th>НД на методы испытаний</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Пат.флора 100</td> <td>Мл</td> <td>Не обнаружено</td> <td>Технический регламент от 21.04.2014 год</td> </tr> </tbody> </table>				Определяемые показатели	Единицы измерения	Результаты испытаний	НД на методы испытаний	Пат.флора 100	Мл	Не обнаружено	Технический регламент от 21.04.2014 год
Определяемые показатели	Единицы измерения	Результаты испытаний	НД на методы испытаний								
Пат.флора 100	Мл	Не обнаружено	Технический регламент от 21.04.2014 год								

- Вне зависимости от возраста, пациентам с атопическим дерматитом курс лечения составлял 10-12 процедур, ежедневно по 10-15 минут (душ, ванна).

- Нередко появление сухости кожи и обострение атопического дерматита связаны с купанием в общем бассейне с химически обработанной водой.

- Во время купания в воде: нельзя пользоваться мочалками, растирать кожу.

- Пациентам с распространенной инфекцией кожи (например, гнойничковой, герпетической) данная процедура не рекомендуется.

При изучении эффективности водолечения при атопическом дерматите у детей, контролем служили больные дети, которые не получали водолечение.

Результаты лечения оценивались по динамике клинических симптомов (гиперемия, инфильтрация, шелушение, субъективные ощущения) по шкале: отсутствие эффекта, незначительное улучшение, улучшение и по значению индекса SCORAD (табл. 3.11).

При оценке эффективности водолечения учитывались: длительность периода ремиссии у всех пациентов, в сравнении с таковым до начала лечения, яркость и острота очередных обострений.

Непосредственная оценка эффективности бальнеотерапии показала, что на фоне применения водных процедур стихание клинических симптомов и снижение показателей индексов происходило значительно быстрее, чем в группе сравнения, при этом регресс всех показателей был гораздо более выражен.

У больных атопическим дерматитом основной группы индекс SCORAD к концу лечения снизился в среднем на 38% и составил в среднем - 18,2 балла.

В группе контроля снижение индекса SCORAD составило 28% (в среднем - 27,2 балла), что значительно меньше результатов основной группы.

Показатель индекса SCORAD через 3 месяца после бальнеотерапии составил - $9,7 \pm 1,3$, т.е. зафиксировано снижение в среднем на 80%. В

контрольной группе индекс SCORAD снизился в среднем на 43% и составил - $16,4 \pm 1,8$ балла.

Таблица 3.11 - Показатели оценки тяжести патологического процесса у детей, больных атопическим дерматитом, с использованием стандартизованного индекса SCORAD в процессе бальнеотерапии

Индекс SCORAD	Исходные данные	Через 10 -12дней	Через 3мес
Количество обследованных больных в основной группе	27	27	21
Количество обследованных больных в контрольной группе	14	12	7
Среднее значение индекса SCORAD в основной группе, в баллах	47,3±2,1	18,2±1,4	9,7±1,3*
Среднее значение индекса SCORAD в контрольной группе, в баллах	37,3±5,7	27,2±4,5	16,4±1,8*

Примечание - * - $p < 0,05$ достоверность различий относительно исходных значений.

Отдаленные результаты наблюдения тех же больных показали, что на фоне улучшения состояния увеличивалась продолжительность ремиссии, а вновь возникающие обострения были гораздо менее яркие, с меньшей обильностью высыпаний.

Длительность ремиссии увеличилась в среднем у больных с атопическим дерматитом на 27,1% кожные высыпания имели менее распространенный характер, отличались меньшей остротой высыпаний.

Следовательно, полученные нами данные в целом свидетельствуют о достаточно высокой клинической эффективности бальнеотерапии в комплексной реабилитации детей, больных атопическим дерматитом, что подтверждает сокращением сроков обострения, нивелированием важных психотравмирующих фактором, как зуд, снижением длительности применения кортикостероидных мазей, пролонгированием периода ремиссии, что в итоге значительно улучшит качество жизни пролеченных больных.

Все это позволяет рекомендовать бальнеотерапию для включения в комплекс мероприятий по реабилитации детей, больных атопическим дерматитом.

Резюмируя вышеописанные данные, следует отметить, что атопический дерматит в детском возрасте является медико-социальной проблемой, актуальность которой определяется высокими показателями распространенности, наличием тенденций к более торпидному течению, приводящему к ухудшению качества жизни больного и его близких.

В результате анализа полученных данных установлено, что родители 48 (51,6%) детей, больных АД, отмечали отягощенный семейный анамнез по аллергии, чаще - по материнской линии (56,2%).

В анамнезе у 61 (65,6%) ребенка были установлены проявления гиперчувствительности к аллергенам пищевых продуктов.

В 24 (25,8%) случаях ухудшение течения кожного процесса было связано с психо-эмоциональными факторами. У 7 (7,5%) больных отмечалась склонность к частым инфекциям.

В ходе обследования у 21 (22,6%) ребенка были диагностированы дискинетические нарушения в желчных путях, у 9 (9,7%) - проявления

обструкции бронхов, у 12 (12,9%) - лямблиоз и у 5 (5,4%) детей - аскаридоз.

У 1 (1%) ребенка была диагностирована бронхиальная астма, у 5 (5,4%) детей зарегистрирован аллергический ринит. 23 (24,7%) ребенка страдали железодефицитной анемией среднетяжелой или тяжелой степени.

Каждому возрастному периоду свойственны свои клинико-морфологические особенности, что проявляется в возрастной эволюции элементов сыпи.

Выделяют пять клинико-морфологических форм АД: экссудативную, эритематозно-сквамозную, эритематозно-сквамозную с лихенификацией, лихеноидную, пруригинозную и три стадии развития заболевания - младенческую, детскую и подростково-взрослую. АД свойственен клинический полиморфизм высыпаний.

Истинный полиморфизм высыпаний является общим признаком всех клинических форм АД, они создают сложный клинический синдром с сочетающимися чертами экзематозного и лихеноидного поражения, сопровождающегося зудом.

Кожный процесс у наблюдавшихся детей сопровождался во всех случаях (100%) зудом кожи, в 85 (91,3%) случаях - мокнутием, в 54 (58%) – лихенификацией и в 45 (48,4%) случаях - эритемой кожного покрова.

По данным аллергологического обследования у детей с АД наблюдалось повышенное содержание общего IgE в сыворотке крови. Уровень общего IgE в сыворотке крови колебался от 215 до 3084 МЕ/мл.

Следовательно, значимым иммунопатологическим механизмом в патогенезе АД является реакция гиперчувствительности немедленного типа.

Факторами, подтверждающими роль IgE в патогенезе АД, являются семейный анамнез по атопии, повышение уровня общего IgE в сыворотке крови, снижение уровня IgE во время ремиссии и повышение во время обострения АД, а также наличие у таких детей сопутствующих

аллергических заболеваний.

Диетотерапия является важнейшим фактором комплексного лечения пациентов с АД.

Доказано, что адекватно подобранная гипоаллергенная диета ускоряет клиническое выздоровление, способствует улучшению прогноза заболевания, уменьшает частоту и выраженность обострений.

При развитии АД у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, корректировался рацион кормящей матери.

Исключались продукты с высокой сенсibiliзирующей активностью, а также лук, чеснок, редька, мясные, рыбные и куриные бульоны, острые приправы.

Молочные продукты давали только в виде кисломолочных напитков.

Контроль окружающей среды больного АД ребенка сводился к ряду важных мероприятий, позволяющих уменьшить контакт с бытовыми, клещевыми, плесневыми грибами и пылевыми аллергенами.

Фармакотерапия АД включала в себя как системную (общую), так и местную (наружную) терапию.

При сохраняющемся сильном зуде назначалась комбинация антигистаминных препаратов I поколения, которые лучше назначать на ночь, и II поколения, назначаемых в дневное время.

С целью восстановления функционального состояния центральной и вегетативной нервной системы назначались седативные и психотропные препараты (люминал (1%), карбамазепин (2,1%)).

При распространенных поражениях кожи, сильном зуде применяли глюконат кальция (65,6%).

При этом следует помнить, что препарат назначается преимущественно парентерально, таблетированная форма не оказывает нужного терапевтического действия.

Коррекция нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта играет важную роль в лечении АД.

Любое хроническое воспаление рано или поздно приводит к нарушению равновесия кишечной флоры, а именно к снижению бифидогенной и повышению условно-патогенной флоры.

В период обострения АД назначалась терапия 5 – 10 дневным курсом энтеросорбентами (уголь активированный), затем подключались эубиотики (бифидумбактерин и др.), ферментные препараты (панкреатин, 44%).

С целью коррекции нарушений отдельных показателей обмена веществ в организме больных АД использовался ряд витаминных препаратов.

Среди детей с атопическим дерматитом 1 (1%) получал рибоксин, 2 (2,1%) - аскорбиновую кислоту и 14 (15%) - аевит.

Данные группы препаратов назначались в подострой стадии и в периоде ремиссии АД.

Пиодермия, вирусная инфекция, грибковые поражения служили показанием к иммуномодулирующей/иммуностимулирующей терапии (тималин, 2,1%).

Иммункорректирующая терапия должна проводиться при строгом контроле иммунологических показателей и под руководством аллерголога-иммунолога.

В особо тяжелых, упорных случаях, при наличии обширных поражений кожи, а также при нестерпимом, мучительном зуде, не купирующемся другими средствами, применяли системные гормоны (гидрокортизон, преднизолон).

Кортикостероиды (преднизолон – 31,2%, гидрокортизон – 16,1%, дексаметазон – 7,5%) назначались короткими курсами длительностью 3-5 дней в возрастных дозировках, с последующей отменой без постепенного снижения дозы и переходом на дачу препаратов, действующих на функцию коры надпочечников по пути физиологического регулирования ее деятельности (глицирам, этимизол).

Показанием для системного применения антибиотиков являлась недостаточная эффективность наружной антибактериальной терапии у детей с наличием гнойных корок, покрывающих эрозии и трещины кожи, пустулезных элементов сыпи, а также при наличии хронических очагов бактериальной инфекции, выраженного лимфаденита.

При эмпирической терапии предпочтение отдавалось следующим препаратам: амоксициллину (17,2%), ампиоксу (10,7%), азитромицину (9,7%), ципрофлоксацину (4,3%).

Целью наружной терапии является устранение клинических признаков заболевания, обеспечение психологического комфорта ребенку и длительный контроль течения дерматоза.

Лечение следует назначать в зависимости от стадии АД, остроты воспалительных проявлений, наличия осложнений.

При наличии островоспалительных поражений, сопровождающихся мокнутием, экссудацией, назначались на 1-2 дня дерматологические компрессы с раствором фурациллина (16,1%), после чего накладывались мази/пасты — фурациллиновая (80,6%), салициловая (4,3%), цинковая (3,2%), индометациновая (2,1%), левомецетиновая (при присоединении вторичной инфекции) (1%).

В настоящее время в педиатрической практике при назначении кортикостероидных препаратов предпочтение отдается нефторированным средствам последнего поколения (элоком, адвантан, афлодерм, локоид).

Обследованным нами детям с атопическим дерматитом адвантан назначался в 25,8% случаях, гиоксизон в 7,5% и синафлан в 2,1% случаях.

При этапной противорецидивной терапии АД рекомендовали санаторно-курортное лечение и бальнеотерапию.

Следовательно, успех в лечении пациентов с АД может быть достигнут при использовании комплексной терапии, включающей элиминационные мероприятия, диетотерапию, длительное проведение фармакотерапии, в том числе и наружной, и комплекс реабилитационных

мер.

ВЫВОДЫ

1. Эпидемиологическое исследование с использованием стандартизированной программы ISAAC показало, что у школьников, проживающих в городе Жалал-Абад констатирована высокая распространенность симптомов атопического дерматита - 5,25%, в том числе - 2,7% у детей 7-8 лет и - 7,8% у детей 13-14 лет.

2. У 53,3% обследованных детей, больных атопическим дерматитом выявлены симптомы дисбиоза желудочно-кишечного тракта в сочетании с ухудшением параметров, характеризующих качество их жизни, снижением уровня иммуноглобулинов(A,M,G), повышением IgE, относительного содержания В-лимфоцитов, 0-лимфоцитов, при тенденции к уменьшению Т-лимфоцитов, снижением факторов неспецифической защиты организма (лизоцим).

3. Клиническая эффективность антилейкотриенового препарата синглон сопровождается позитивной динамикой клинических признаков, снижением индекса SCORAD, сокращением периода обострения и продлением ремиссии, а также тенденцией к снижению содержания общего IgE в сыворотке крови в исследуемой группе ($p < 0,05$).

4. Бальнеотерапия в условиях минерального источника «Жылуу-Суу» является эффективным средством в комплексной реабилитации детей, больных атопическим дерматитом, и позволяет сократить сроки обострения, справиться с таким важным психотравмирующим фактором, как зуд, уменьшить длительность применения кортикостероидных мазей, пролонгировать период ремиссии, что в целом значительно улучшает качество жизни больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях улучшения диагностического процесса при atopическом дерматите:

1.1. Детям с тяжелыми и торпидными к терапии формами atopического дерматита необходимо проводить оценку состояния микрофлоры желудочно-кишечного тракта.

1.2. Пациентам с atopическим дерматитом рекомендуется исследование иммунологической реактивности и факторов неспецифической защиты при обострениях процесса и при выборе комплекса терапевтического воздействия.

1.3. Целесообразно ежегодно анализировать качество жизни пациентов и их семей.

2. В целях повышения эффективности лечебных и реабилитационных мероприятий:

2.1. Патогенетически обоснованным является включение в комплекс терапевтических программ при atopическом дерматите у детей препаратов антилейкотриенового ряда, одним из которых является синглон.

Дозы и длительность их назначения следует выбирать индивидуально в соответствии с формой и периодом заболевания и под контролем лечащего врача.

2.2. При выявлении симптомов дисбиотических нарушений в желудочно-кишечном тракте больным с atopическим дерматитом необходимо назначение соответствующей корректирующей диеты и медикаментозной терапии.

2.3. Для повышения и закрепления терапевтического эффекта от медикаментозной терапии рекомендуется использование бальнеологических процедур, в том числе на юге Кыргызстана воды источника «Жылуу-Суу».

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Абдылдаев, Т.Т.** Особенности респираторной аллергии у детей в зонах экологического неблагополучия Кыргызстана [Текст]: дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.09;14.00.36 / Т.Т. Абдылдаев. – Бишкек, 1996. -297 с.
2. **Акатова, А.А.** Распространенность и особенности течения аллергических болезней у детей в условиях экологического состояния города Перми [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.01.08 / А.А. Акатова. - М., 1996. – 23 с.
3. **Аковбян, Г.В.** Оценка качества жизни в дерматологии [Текст] /Г.В. Аковбян// Тезисы научных работ: часть I Дерматология. - М.: ГУ ЦНИКВИ МЗ РФ, 2001. - С. 79-80.
4. **Алексеев, Д.А.** Состояние секреторного иммунитета у детей г. Якутска [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.01.08 / Д.А. Алексеев. - Челябинск, 1999. – 19 с.
5. **Аллергический ринит: современные подходы к терапии** [Текст] / Ю.Г. Левина, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Торшхоева и [др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – №6. – С. 45–51.
6. **Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для педиатров** [Текст] / А.А.Баранов, Р.М. Хаитов и [др.]. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: Союз педиатров России, 2011. – 256 с.
7. **Алискандиев, А.М.** Пищевая аллергия у детей в различных климатических зонах республики Дагестан [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед.наук / А. М. Алискандиев. - М., 1998. – 27 с.
8. **Андреева, С.Р.** Программа взаимодействия по формированию культуры здоровья [Текст] / С.Р. Андреева, С.Р. Волосникова // VI Российский Форум с международным участием, посвященный 120-летию А.Ф. Тура и 80-летию кафедры пропедевтики детских болезней СПб. ГПМУ. «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения», VI

Научно-практическая конференция с международным участием «Здоровье и образ жизни учащихся в современных условиях: взгляд врача и педагога»: сб. науч. тр. – СПб., 4-5 сентября 2014. – С. 43.

9. **Андриеш, Л. П.** Эпидемиологическая и иммунологическая характеристика аллергических заболеваний в различных экологических зонах Молдовы и критерии мониторинга за состоянием здоровья населения [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.02.02 /Л.П. Андриеш. - М., 1994. – 28 с.

10. **Артыков, А.Ф.** Роль микробиоценоза кожи при различных дерматозах [Текст] /А.Ф. Артыков, М.А. Рахимова // Тезисы науч. работ: часть I Дерматология. - М.: ГУ ЦНИКВИ МЗ РФ, 2001. – С. 103.

11. Ассоциация HLA - антигенов с атопическим дерматитом [Текст] /П.М. Алиева, А.С. Сергеев, Л.Д. Серова, Е.В. Кулешова // Вестник дерматологии и венерологии. - 1993. - №1. - С. 38-44.

12. **Атопический дерматит:** гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза [Текст] / Ю. В. Сергеев, Д. К. Новиков, А. В. Караулов и др. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. - №3. – С. 61-73.

13. **Атопический дерматит и инфекции кожи у детей:** диагностика, лечение и профилактика [Текст]: научно-практическая программа. - М., 2004. – 45 с.

14. **Атопический дерматит у детей,** диагностика, лечение и профилактика [Текст]: научно-практическая программа. Союз педиатров России. — М., 2000. – 76 с.

15. **Афонская,С.В.** Изучение микрофлоры содержимого желудка неинфекционных больных [Текст] /С.В. Афонская // Проблемы клинической микробиологии в неинфекционной клинике. - М., 1983. – С. 185.

16. **Ахременко, Я.А.** Показатели колонизационной резистентности здоровых дошкольников г. Якутска [Текст] / Я.А. Ахременко, Е.П. Красноженов // Сибирский медицинский журнал. - 2007. - № 2. – С. 16-19.
17. **Балаболкин, И.И.** Актуальные проблемы аллергологии детского возраста на современном этапе [Текст] / И. И. Балаболкин // Педиатрия. - 2012. - Том 91, № 3. – С. 15-17.
18. **Балаболкин, И.И.** Атопический дерматит [Текст]: кн.: Аллергические болезни у детей / М.Я. Студеникин, И.И. Балаболкин. – М., 1998. - С. 258-273.
19. **Балаболкин, И.И.** Атопический дерматит у детей [Текст] / И.И. Балаболкин, В.Н. Гребенюк. - М.: Медицина, 1999. - 240 с.
20. **Балаболкин, И.И.** Проблема аллергии в педиатрии [Текст] / И.И. Балаболкин // Российский педиатрический журнал. - 1998. - №2. - С. 39-42.
21. **Балаболкин, И.И.** Современные проблемы детской аллергологии [Текст] / И.И. Балаболкин // Педиатрия. - 1997. - №2. - С. 5-8.
22. **Балаболкин, И.И.** Фармакотерапия аллергических болезней у детей [Текст]: кн. Детская аллергология / И.И. Балаболкин, А.В. Ляпунова, Л.С. Намазова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 121-137.
23. **Баранов, А.А.** Детская аллергология: руководство для врачей [Текст] / А.А. Баранов, И.И. Балаболкин. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2006. - 688 с.
24. **Баранов, А.А.** Аллергология и иммунология: Союз педиатров России [Текст] / А.А. Баранов, Р.М. Хайтов. - М., 2011. - С. 36–75.
25. **Безрукова, Д.А.** Эпидемиология основных атопических заболеваний: бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита [Текст] / Д. А. Безрукова // Астраханский мед. журнал. – 2009. - 4 (3). – С. 17–25.

26. **Биргер, М.О.** Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования [Текст] / М.О. Биргер. - М.: Медицина, 1982. - 469 с.
27. **Бондаренко, В.М.** Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта / В.М. Бондаренко, Б.В. Боев, А.А. Воробьев // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1998. - № 1. - С. 66-70.
28. **Бондаренко, В.М.** Дисбиоз. Современные возможности профилактики и лечения [Текст] / В.М. Бондаренко. - М., 1995. - 15 с.
29. **Боровик, Т.Э.** Инновационные подходы к организации прикорма детям с пищевой аллергией и из группы высокого риска по развитию атопии [Текст] / Т. Э. Боровик, О. К. Нетребенко, А. А. Семенова // Педиатрия. – 2011. - Т. 90, №3. – С. 91-99.
30. **Боронбаева, Э.К.** Современные методологические аспекты эпидемиологических и клинических исследований аллергической патологии у детей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед.наук /Э. К. Боронбаева. – Бишкек, 2005. - 23 с.
31. **Ботвиньев, О.К.** Генетические и иммунные основы различных форм бронхиальной астмы у детей [Текст] / О.К. Ботвиньев, М.Ф. Дощекина, Л.А. Исаева // Актуальные вопросы педиатрии: сб. науч. тр. - М., 1983. - С. 53-66.
32. **Булина, О.В.** Клинико-иммунологическая характеристика АД у подростков [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед.наук. – СПб., 2004. –24 с.
33. **Василевский, И.В.** Опыт применения монтелукаста в лечении бронхиальной астмы у детей [Текст] / И.В. Васильевский, Е.Н. Скепьян// Педиатрическая фармакология. – 2007. – №2. – С.15–21.
34. **Василевский, И.В.** Пульмонология детского возраста: проблемы и решения [Текст] / под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. – М., 2006. – Вып. 6. - С. 123–126.

35. **Василевский, И.В.** Использование сингуляра-новая стратегия лечения аллергического ринита [Текст] / И.В. Васильевский, Е.Н. Скепьян // ARSMedica – 2011. – №3. – С. 159–172.
36. **Влияние антацидных препаратов на течение атопического дерматита** [Текст] / Е.С. Нишева, Н.Б. Платонова, Л.Г. Валетова и [др.] // IX Российский форум «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии. Санкт-Петербург–2014»: материалы, 7–8 ноября 2014 г. – СПб., 2014. - 84 с.
37. **Вознесенский, Н.А.** Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита [Текст] / Н.А. Вознесенский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – №3. – С. 57–60.
38. **Григорьева, И.** Иммунопатология и биохимические основы терапии атопических состояний [Текст] / И. Григорьева, А. Сергеев, И. Манина // Врач. – 2012. - №4. – С. 86-91.
39. **Гущин, И.С.** Эпидермальный барьер и аллергия [Текст] / И.С. Гущин // Российский аллергологический журнал. – 2007. - №2. - С. 3–16.
40. **Елькин, В.Д.** Атопический дерматит: лечение и профилактика: учеб.пособие [Текст] / В.Д. Елькин, Л.В. Счастливецова, А.А. Болотова. - Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. - 92 с.
41. **Завадский, В.Н.** Клинические варианты атопического дерматита и особенности реабилитации больных [Текст] / В.Н. Завадский // Кожные и венерические болезни. - 2007. - №5. - С. 13-16.
42. **Зайцева, С.В.** Атопический дерматит у детей [Текст] / С.В. Зайцева // Лечащий врач. - 2003. - №2. - С. 40-44.
43. **Знаменская, Л.Ф.** Эффективность применения наружных средств косметической линии эмолиум в комплексной терапии детей, больных атопическим дерматитом [Текст] / Л.Ф. Знаменская, Л.В. Текучева // Педиатрия. – 2011. - Т. 90, №3. – С. 110-114.

44. **Иванова, И.Н.** Особенности социальной дезадаптации дерматологических больных [Текст] / И.Н. Иванова // Кожные и венерические болезни. - 2007. - №5. - С. 77-79.
45. **Иманалиева, Ч.А.** Атопический дерматит у детей Кыргызстана [Текст]: дис. ... д-ра мед.наук: 14.01.08 / Ч.А. Иманалиева. – Бишкек, 1999. –276 с.
46. **Колхир, П.В.** Доказательная аллергология-иммунология [Текст] /П. В. Колхир. – М.: Практическая медицина, 2010. – 528 с.
47. **Королькова, Т.Н.** Дерматологические проблемы в практике семейного врача [Текст] / Т. Н. Королькова. - СПб., 2000. - С.45-50.
48. **Королькова, Т.Н.** Изучение клеточного иммунитета у больных атопическим дерматозом [Текст]: тезисы науч. тр. / Т.Н. Королькова, В.Н. Волгин, О. Н. Погодина, А. Б. Федоров. - Чита, 1993. – С. 68.
49. **Кострыкина, Л.Н.** Роль инфекционного фактора при атопическом дерматите у детей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.01.08 / Л. Н. Кострыкина. - СПб., 2007. – 21 с.
50. **Кочергин, Н.Г.** Индексы шкалы симптомов и качества жизни в дерматологии [Текст]: тезисы науч. тр. / Н.Г. Кочергин, С.Н. Кочергин. - М.: ГУ ЦИИКВИ МЗ РФ. - 2001. - С. 148-149.
51. **Кочергин, Н.Г.** Особенности наружной терапии чувствительных участков кожи у больных атопическим дерматитом [Текст] / Н.Г. Кочергин, С.Н. Кочергин // Вестник дерматологии и венерологии. - 2008. - №3. - С. 77-80.
52. **Кудаяров, Б.Д.** Реабилитация детей, больных атопическим дерматитом, в условиях горно-морского климата озера Иссык-Куль [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.09/ Б. Д. Кудаяров. - Бишкек, 1999. – 22 с.

53. **Куличенко, Т.В.** Монтелукаст в лечении аллергических болезней Педиатрическая фармакология [Текст] /Т.В. Куличенко //Педиатрическая фармакология. - 2006. – Т.3, №4. – С.32–41.
54. **Кунгуров, Н.В.** Особенности типов течения атопического дерматита. Принципы терапии: автореф. дис. ... докт. мед.наук. -М., 1998.
55. **Лысикова, И.В.** Распространенность аллергических заболеваний у детей по результатам мультицентровых исследований в рамках международной программы ISAAC [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.03.09 / И.В. Лысикова. - М., 1999. - 20 с.
56. **Макарова, С.Г.** Стратегия диагностики и лечения пищевой аллергии на основе доказательной медицины [Текст] / С.Г. Макарова, М.И. Петровская // VI Российская научно-практическая конференция «Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века. Санкт-Петербург – 2014»: материалы, 12-13 декабря 2014.– СПб., 2014. – С. 18.
57. **Мачарадзе, Д.Ш.** Распространенность атопических заболеваний среди детей в г. Москве (по данным I и III фаз исследования по программе ISAAC) [Текст] / Д. Ш. Мачарадзе // Российский аллергологический журнал. – 2005. – №5. – С. 59–63.
58. **Мачарадзе, Д.Ш.** Лейкотриены и бронхиальная астма [Текст] / Д.Ш. Мачарадзе, Р.И. Сепиашвили // Астма. – 2006. – Т.7, №1-2. – С. 25-32.
59. **Мокроносова, М.А.** Гиперчувствительность к грибам рода *Mallasezia* у больных атопическим дерматитом [Текст] / М.А. Мокроносова, А. М. Глушакова, Е. В. Смольникова // Российский аллергологический журнал. – 2008. - №2. – С. 28–31.
60. **Мокроносова, М.А.** Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* и течение атопического дерматита [Текст] / М.А. Мокроносова, А.Е. Максимова,

А.П. Батуро // Российский аллергологический журнал. – 2004. - №1. – С. 58–61.

61. **Нажимидинова, Г.Т.** Состояние желудочно-кишечного тракта у детей с атопическим дерматитом [Текст]: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Г. Т. Нажимидинова. – Бишкек, 1998.-23 с.

62. **Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни РФ** [Текст]. - М.: Союз педиатров России, 2009. – 68с.

63. **Нестеренко, З.В.** Аллергические заболевания и нарушения соединительной ткани у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и их потомков: сравнительный анализ [Текст] / З. В. Нестеренко, Е. Ю. Иванина, Л. А. Покрышка // V Российская научно-практическая конференция «Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века»: материалы, 13-14 декабря 2013 г. – СПб., 2013. – С. 45.

64. **Перевощикова, Н.К.** Региональные особенности атопического дерматита у детей [Текст] / Н.К. Перевощикова, С.Ф. Гладков // VIII Российский форум с Международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург -2014»: материалы, 12-13 мая 2014 г. – СПб., 2014. - С. 203-205.

65. **Принципы терапии детей, больных атопическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией** [Текст] / Т.Г. Маланичева, Л. А. Хаертдинова, С. Н. Денисова. - Казань: изд-во Казанского государственного медицинского университета, 2007. - 28 с.

66. **Результаты национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования атопического дерматита у детей** /В.А. Ревякина, Л.М. Огородова, И.А. Деев и [др.] // Аллергология. - 2006. - №1. – С. 3–9.

67. **Ревякина, В.А.** Атопический дерматит у детей. Современные проблемы [Текст] / В.А. Ревякина // Фарматека, 2012. - № 6. - С. 34–38.

68. **Роль антилейкотриенового препарата монтелукаста в лечении детей с бронхиальной астмой**[Текст] /И.С. Романова, И.Н. Кожанова, Л.Н. Гавриленко и [др.] // Медицинские новости. – 2012. - №9. – С. 62-69.

69. **Смирнова, Г.И.**Диагностика и современные методы лечения аллергодерматозов у детей [Текст] / Г.И. Смирнова // Российский педиатрический журнал. - 2002. - №3. – С. 40–44.

70. **Смирнова, Г.И.**Новое в патогенезе и лечении атопического дерматита у детей [Текст] / Г.И. Смирнова // Российский педиатрический журнал. – 2013. - №6. – С. 53–57.

71. **Смирнова, Г.И.**Эмолянты в наружной терапии атопического дерматита у детей [Текст] / Г.И. Смирнова // Российский педиатрический журнал. – 2011. - №4. – С. 37–42.

72. **Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра.** Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. - М., 2004. – 76 с.

73. **Сормолотова, И.Н.** Показатели иммунитета и качества жизни при атопическом дерматите у школьников Забайкалья [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.01.08 / И.Н. Сормолотова. - Чита, 2014. – 21 с.

74. **Стандартизированные эпидемиологические исследования АЗ у детей.** Адаптация программы “Международное исследование астмы и аллергии у детей (ISAAC)” в России: пособие для врачей. - М., 1998. – 30 с.

75. **Суворова, К.Н.** Атопический дерматит: монография [Текст] / К.Н. Суворова. - Саратов, 1989. - 163 с.

76. **Сулайманов, Ш.А.** ISAAC в Кыргызстане [Текст] / Ш.А. Сулайманов, Н.А. Тороев, Н.Н. Бримкулов // Центрально-азиатский мед.журнал. – 2003. - Том IX, Приложение 2. – С. 10-11.

77. **Торопова, Н.П.** Атопический дерматит у детей [Текст] / Н.П. Торопова // Тезисы международной конференции (26-28 января 1994 г.). - Екатеринбург, 1994. - 143 с.

78. **Тутельян, В.А.** Питание здорового и больного ребенка [Текст]: учебное пособие для врачей / В.А. Тутельян, И.Я. Конь, Б. С. Каганова. - М.: Изд-кий дом «Династия», 2007. - 324 с.
79. **Феденко, Е.С.** Атопический дерматит [Текст]: Обоснование поэтапного подхода к терапии / Е.С. Феденко // Consilium Medicum. - 2001. - Т.3, №4. - С. 176-183.
80. **Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита.** Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов [Текст]: утверждено Президиумом РААКИ (23 декабря 2013 г.). - М., 2013. – С. 28.
81. **Федотов, В.П.** Очерки по иммунокоррекции [Текст]: пособие для врачей / В.П. Федотов, С.Б. Рыбалкин, М. Г. Романцов. – СПб., 2005. - С. 63-68.
82. **Хавкин, А.И.** Микроэкология кишечника и аллергия [Текст] / А.И. Хавкин // Лечащий врач. – 2003. - №2. - С. 10-15.
83. **Хаитов, Р.М.** Атопический дерматит [Текст]: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту / Р.М. Хаитов, А.А. Кубанова. - М., 2002. - 191 с.
84. **Узаков, О.Ж.** Атопический дерматит: новые аспекты этиопатогенеза, клиники, диагностики, терапии и профилактики [Текст]: учеб. пособие / О.Ж. Узаков, Ж.К. Муратова, Б.Д. Кудаяров. - Ош, 2012. – 52 с.
85. **Adinoff, A.D.** Atopic dermatitis and aeroallergen contact sensitivity [Text] / A.D. Adinoff, P. Tellez, R.A. Clare // J. Allergy Clin. Immunol. – 1988. - Vol. 81. - P.736.
86. **Akdis, C.A.** Review article Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology [Text] / C.A. Akdis // American Academy of Allergy, Asthma and

Immunology. PRACTALL Consensus Report. Allergy. - 2006. - Vol. 61. - P. 969–987.

87. **Al Robaee, A.A. M.** Impairment quality of life in families of children with atopic dermatitis [Text]/ A.A. Robaee, M. Shahzad // Acta Dermatovenerol Croat. - 2010. - Vol. 18 (4). – P. 243–247.

88. **Ardis, C.** Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology [Text]/ C. Ardis, M. Ardis, T. Bieber // PRACTALL Consensus Report. Allergy Clin. Immunol. – 2006. - Vol. 118. – P. 152-169.

89. **Atopic eczema in children.** Management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years [Text]/ National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Published by the RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists // 27 Sussex Place, Regent's Park, London NW1 4 RG, 2007. - P. 30–32.

90. **Beikert, F.C.** Willingness to pay and quality of life in patients with atopic dermatitis [Text]/ F.C. Beikert, A.K. Langenbruch, M.A. Radtke // Arch. Dermatol. Res. – 2014. - Vol. 306 (3). - P. 279–286.

91. **Ben-Gashir, M.A.** Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis [Text]/ M.A. Ben-Gashir, P.T. Seed, R.J. Hay // Br. J. Dermatol. – 2004. - Vol. 150. – P. 284–290.

92. **Bergstrom, K.G.** Truth or fiction: risk factors for childhood atopic dermatitis [Text]/ K.G. Bergstrom // J. Drugs Dermatol. – 2012. - Vol. 11 (1). – P. 126–128.

93. **Bieber, Th.** Mechanisms of Disease. Atopic Dermatitis [Text]/ Th. Bieber // N. Engl. J. Med. – 2008. - Vol. 358 (3). – P. 1483–1494.

94. **Bos, J.D.** Pathogenesis of atopic eczema [Text]/ J.D. Bos, M.L. Kapsenberg, J.H. Smitt // Lancet. - 1994. - Vol. 8909. - P. 1338-1341.

95. **Brown, S.J.** Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy[Text]/ S.J. Brown, Y. Asai, H.J. Cordell et al. //J.Allergy Clin. Immunol. - 2011. -Vol.127, № 3. - P. 661-667.
96. **Brozek, J.L.** Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision [Text]/J.L. Brozek, J. Bousquet, C.E. Baena-Cagnani et al.//J. Allergy. Clin.Immunol. – 2010. – Vol. 126. – P. 466–476.
97. **Campbell,D.E.**Role of food allergy in childhood atopic dermatitis [Text]/ D.E. Campbell// J. Paediatr.Child Health. - 2012. - Vol.48 (12). – P. 1058–1064.
98. **Carson, C.G.**Risk factors for developing atopic dermatitis [Text]/C.G.Carson // Dan.Med. J. – 2013. -Vol.60 (7). – P. 4687.
99. **Cooper,K.D.** Atopic dermatitis: resent trends in pathogenesis and therapy [Text]/ K.D. Cooper // J. Invest. Dermatology. - 1994. - Vol.102, № 1. - P. 128-137.
100. **Darsow,U.**Allergen-specific immunotherapy for atopic eczema: updated[Text]/ U. Darsow// Curr.Opin.Allergy Clin.Immunol.–2012. –Vol. 12 (6). – P. 665–669.
101. **Diepgen, T.L.** Atopic dermatitis: The role of environmental and social factors, the European experience[Text]/ T.L. Diepgen // J.Am. Acad. Dermatology. - 2001. – Vol. 45, №1. - P. 44-48.
102. **Eichenfield,L. F.**Atopic dermatitis: epidemiology and pathogenesis update [Text]/ L. F. Eichenfield,C. N. Ellis, A. J. Mancini// Semin Cutan Med. Surg. – 2012. -Vol.31, (3 Suppl). – P. 3–5.
103. **Eigenmann, P.A.**Skin barrier defects in atopic dermatitis: new treatments?[Text]/ P. A. Eigenmann, C. Hauser, M. C. Brüggen// Rev. Med. Suisse. - 2011. -Vol.7 (321). – P. 2453–2456.
104. **Ellis, C.** International Consensus Conference on Atopic dermatitis (ICCAD II). Clinical update and current treatment strategies[Text]/ C. Ellis, T. Luger // Br. J. Dermatology, 2003.-Vol.148. -P. 3-10.

105. **Ellwood, Ph.** Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data[Text]/ Ph. Ellwood, M. I. Asher, B. Bjorksten // Eur. Respir. J. -2001. -Vol.17. – P.436–443.
106. **European Allergy White Paper:** Research, Epidemiology, Public health, Brussels, 1999. – P. 277.
107. **European Task Force on Atopic Dermatitis.** Severely scoring of atopic dermatitis: the SCORAD Index[Text] // Dermatology. - 1993. -Vol.186.- P. 23-31.
108. **Fabrizi, G.** Heterogeneity of atopic dermatitis defined by the immune response to inhalant and food allergens[Text]/ G. Fabrizi, A. Romano, P. Vultaggio // Eur. J. Dermatology– 1999.- Vol. 9. – P. 380-384.
109. **Finlay, A.Y.** Measurement of disease activity and outcome in atopic dermatitis[Text]/ A. Y. Finlay // Br. J. of Dermatology. - 1996. -Vol. 135. -P. 509-515.
110. **Finlay, A.Y.** Quality of life in atopic dermatitis[Text]/ A. Y. Finlay // J. Acad. Dermatol. - 2001. -Vol.45, №1.-P. 64-66.
111. **Flohr, C.** New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis[Text]/ C. Flohr, J. Mann// Allergy.– 2014. -Vol.69 (1). – P. 56–61.
112. **Flohr, C.** New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis[Text]/ C. Flohr, J. Mann // Allergy. - 2014. -Vol.69 (1). – P. 3–16.
113. **Fölster-Holst, R.** Management of atopic dermatitis: are there differences between children and adults?[Text]/ R. Fölster-Holst// J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2014. -Vol. 28, Suppl 3. – P. 5–8.
114. **Foolad, N.** Prebiotics and probiotics: the prevention and reduction in severity of atopic dermatitis in children [Text]/ N. Foolad, A. W. Armstrong// Benef. Microbes. - 2014. -Vol. 5 (2). – P. 151–160.
115. **Gendelman, S.R.** Specific immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review using the GRADE system [Text]/ S. R.

Gendelman, D. M. Lang/ *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2013. -Vol. 111 (6). – P. 555–561.

116. **Gutowska-Owsiak, D.** Cytokine regulation of the epidermal barrier [Text]/ D. Gutowska-Owsiak, G. S. Ogg// *Clin. Exp. Allergy.* - 2013. - Vol. 43 (6). – P. 586–598.

117. **Hänel, K.H.** Cytokines and the skin barrier [Text]/ K. H. Hänel, C. Cornelissen, B. Lüscher// *Int. J. Mol. Sci.* 2013. -Vol. 14 (4). – P. 6720–6745.

118. **Hanifin, J.** Atopy and atopic dermatitis [Text] / J. Hanifin, H. Roth // *J. Am. Acad. Dermatol.* -1986. - Vol.15, № 5. –P. 703-706.

119. **Harskamp, C.T.** Immunology of atopic dermatitis: novel insights into mechanisms and immunomodulatory therapies [Text]/ C. T. Harskamp, A. W. Armstrong// *Semin.Cutan.Med. Surg.* - 2013. -Vol. 32 (3). – P. 132–139.

120. **Heimall, J.** Filaggrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics [Text]/ J. Heimall, J. M. Spergel// *Expert. Rev. Clin.Immunol.* – 2012. -Vol. 8 (2). – P. 189–197.

121. **Hon, K. L.** The atopic march: from skin to the airways [Text]/ K. L. Hon, S. S. Wang// *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* - 2012. -Vol. 11 (1). – P. 73–77.

122. **Huang, C.** Pimecrolimus cream 1% in the management of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis [Text]/ C. Huang, Y. Sheng// *PLoS One.* 2014. - Vol. 9 (4). – P. 3095.

123. **Illi, S.** Perinatal influences on the development of asthma and atopy in childhood [Text]/ S. Illi, J. Weber, A. Zutavern// *Ann. Allergy Asthma Immunol.* - 2014. -Vol. 112 (2). – P. 132–139.

124. **Irvine, A.D.** Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases [Text]/ A. D. Irvine, W. H. McLean, D. Y. Leung// *N. Engl. J. Med.* - 2011. -Vol. 365 (14). – P. 1315–1327.

125. **Kabashima, K.** New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity [Text]/ K. Kabashima// *J. Dermatol Sci.* – 2013. – Apr. - Vol.70(1). – P. 3-11.

126. **Katta, R.** Diet and Dermatitis: Food Triggers [Text] / R. Katta, M. Schlichte // J. Clin. Aesthet. Dermatol. - 2014. - Vol. 7 (3). – P. 30–36.
127. **Kim, K.H.** Overview of atopic dermatitis [Text]/ K. H. Kim // Asia Pac. Allergy. - 2013. - Vol. 3 (2). – P. 79–87.
128. **Kim, K.H.** Overview of efficacy and safety of tacrolimus ointment in patients with atopic dermatitis in Asia and other areas [Text]/ K. H. Kim, T. Kono // Int. J. Dermatol. - 2011. - Vol. 50 (9). – P. 1153–1161.
129. **Kubo, A.** Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases [Text]/ A. Kubo, K. Nagao, M. Amagai // J. Clin. Invest. – 2012. - Vol. 122 (2). – P. 440–447.
130. **Laughter, D.** The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren [Text]/ D. Laughter, J. Istvan, S. Tofte // Am. Acad. Dermatology. - 2000. - Vol. 43. – P. 649–655.
131. **Lee, J.** Atopic dermatitis and cytokines: recent patents in immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis — part I: cytokines in atopic dermatitis [Text]/ J. Lee, G. Noh, S. Lee // Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov. - 2012. - Vol. 6 (3). – P. 222–247.
132. **Leung, D. Y.** Atopic dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic interventions [Text]/ D. Y. M. Leung. // J. Allergy Clin. Immunol. - 2000. - Vol. 105. - P. 860–876.
133. **Leung, D.Y.** New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation [Text]/ D. Y. Leung // Allergol. Int. – 2013. - Vol. 62 (2). – P. 151–161.
134. **Lim, H.** Nutrient intake and food restriction in children with atopic dermatitis [Text]/ H. Lim, K. Song, R. Kim // Clin. Nutr. Res. - 2013. – Vol. 2 (1). – P. 52–58.
135. **Maclean, J.** The Genetics of Atopy and Atopic Eczema [Text]/ J. Maclean, F. Eiderman // Arch. Dermatology. - 2001. - Vol. 137, N. 11. - P. 1474–1476.

136. **Macleod, A.S.**Dendritic epidermal T cells regulate skin antimicrobial barrier function [Text]/ A. S. Macleod, S. Hemmers, O. Garijo// J. Clin. Invest. - 2013. -Vol. 123 (10). – P. 4364–4374.
137. **Management of atopic eczema in primary care.** A national clinical guideline[Text]. - March 2011.–P. 265.
138. **McAleer, M.A.**The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease [Text]/ M. A. McAleer, A. D. Irvine// J. Allergy Clin.Immunol.–2013. - Vol. 131 (2). – P. 280–291.
139. **Noh, G.** Revision of immunopathogenesis and laboratory interpretation for food allergy in atopic dermatitis [Text]/ G. Noh, J. Lee // Inflamm. Allergy Drug.Targets. – 2012. - Vol.11 (1). – P. 20-35.
140. **Noh,G.**Atopic dermatitis and cytokines: the immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis — part II: negative regulation and cytokine therapy in atopic dermatitis [Text]/ G. Noh, J.Lee// Recent Pat.Inflamm.Allergy DrugDiscov.–2012. -Vol. 6 (3). – P. 248–261.
141. **Onumah,N.**Pimecrolimus cream and Tacrolimus ointment in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study on patient preference [Text]/ N.Onumah, L. Kircik// J.Drugs Dermatol.- 2013.-Vol. 12 (10). – P. 1145–1148.
142. **Oranje,A.P.**Evidence - based pharmacological treatment of atopic dermatitis: an expert opinion and new expectations[Text]/ A. P. Oranje// Indian J. Dermatol. - 2014. - Vol. 59 (2). – P. 140–142.
143. **Osawa, R.**Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders [Text]/ R. Osawa, M. Akiyama, H. Shimizu// Allergol.Int. -2011. -Vol. 60 (1). – P. 1–9.
144. **Park, H. Y.**Staphylococcus aureus Colonization in Acute and Chronic Skin Lesions of Patients with Atopic Dermatitis [Text]/ H. Y. Park, C. R. Kim, I. S. Huh// Ann. Dermatol. - 2013. -Vol. 25 (4). – P. 410–416.
145. **Prescott, S.**Food allergy: riding the second wave of the allergic epidemic[Text]/ S. Prescott, K. J. Allen // Pediatric allergy and immunology. - 2011. - Vol.22. – P. 155–160.

146. **Rahman, S.**The pathology and immunology of atopic dermatitis [Text]/ S. Rahman, M. Collins, C. M. Williams// *Inflamm.Allergy Drug Targets.*–2011. -Vol. 10 (6). – P. 486–496.
147. **Sicherer, S.H.**Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment[Text]/ S. H. Sicherer, H. A. Sampson// *J. Allergy Clin.Immunol.*–2014. - Vol. 133 (2). – P. 291–307.
148. **Takeuchi, Y.L.**Atopic dermatitis in children: general principles of management [Text]/ Y. L. Takeuchi, S. Christen-Zaech// *Rev. Med. Suisse.* – 2013. - Vol. 9 (380). – P. 712–717.
149. **Tamari, M.**Genome-wide association studies of allergic diseases[Text]/M. Tamari, S. Tanaka, T. Hirota// *Allergol. Int.* – 2013. -Vol. 62 (1). – P. 21–28.
150. **Tan,A.U.**Management of severe atopic dermatitis in children[Text]/ A. Tan, M. E. Gonzalez // *J. Drugs Dermatol.* – 2012. -Vol. 11 (10). – P. 1158–1165.
151. **Tsakok, T.**Methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a critical appraisal [Text]/ T. Tsakok, C. Flohr// *Br. J. Dermatology.* – 2014. -Vol. 170 (3). – P. 496–498.
152. **WAO White Book on Allergy 2011.** – 2012: Executive Summary. – P. 245.
153. **Williams, H.C.**Epidemiology of human atopic dermatitis — seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance[Text]/ H. C. Williams // *Vet.Dermatology.*–2013. -Vol. 24 (1). – P. 3–9.
154. **Wolf, R.**Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis [Text]/ R. Wolf, D. Wolf// *Clin.Dermatol.*–2012. -Vol. 30 (3). – P. 329–334.
155. **Wolter, S.**Atopic dermatitis [Text]/ S. Wolter, H.N. Price// *Pediatr.Clin.North Am.* – 2014. - Vol.61 (2). – P. 241–260.
156. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of

Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering
Committee[Text]//Lancet. – 1998. - Apr 25. - Vol.351(9111). – P. 1225-1232.