

Міністерство охорони здоров'я України
Одеський національний медичний університет

На правах рукопису

Тіткова Олена Василівна

УДК 616.5-002.-056.43-053 2-085.37(043.3)

ОСОБЛИВОСТІ

ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ

14.01.10 - Педіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Науковий керівник
Аряєв Микола Леонідович,
чл.-кор. НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Одеса - 2015

ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

Перелік умовних позначень, символів, одиниць і термінів	4
Вступ	5
Розділ 1 Огляд літератури за темою дисертації і вибір напрямків досліджень	12
1.1 Сучасні уявлення стосовно етіології й патогенезу АД	12
1.1.1 Визначення та термінологія	12
1.1.2 Етіологія АД	15
1.1.3 Механізми патогенезу АД	20
1.1.4 АД, як початок atopічного маршу	28
1.2 Сучасні методи діагностики та лікування АД у дітей раннього віку	31
1.2.1. Діагностика АД	31
1.2.2 Сучасні уявлення про лікування АД	32
1.3 Питання профілактики АД у дітей	39
Розділ 2 Методи дослідження	41
2.1. Методи обстеження вагітних жінок	41
2.2. Методи обстеження дітей	43
2.2.1. Методика визначення ступеня тяжкості АД за міжнародною системою SCORAD	44
2.2.2. Методика визначення дерматологічного індексу якості життя немовлят	46
2.3. Збір даних і поділ обстежених на групи	46
2.3.1 Склад і характеристика застосовуваних препаратів	48
2.4. Методи статистичної обробки даних	50
Розділ 3 Клінічна характеристика матерів досліджуваної групи і їх новонароджених дітей	53
3.1. Клінічна характеристика обстежених матерів у період вагітності	53
3.2. Клінічна характеристика новонароджених групи перинатальної профілактики	62
3.3. Клінічна характеристика новонароджених групи постнатальної профілактики	63
3.4. Клінічна характеристика новонароджених контрольної групи	65
3.5. Порівняльний аналіз клініко-лабораторних даних новонароджених різних груп	67
Розділ 4 Клінічна характеристика обстежених дітей у першому півріччі життя. Оцінка ефективності методів профілактики АД у дітей	81
4.1. Клінічна характеристика обстежених дітей наприкінці першого півріччя життя	81

4.2. Оцінка ефективності LGG у перинатальній профілактиці АД в групах обстежених дітей	99
4.3. Ефективність застосування частково гідролізованих сумішей в профілактиці АД у дітей	106
Розділ 5 Оцінка ефективності диференційованої комплексної терапії дітей раннього віку з АД	113
5.1. Ефективність включення панкреатичних ферментів в комплексну терапію АД у дітей	113
5.2. Ефективність включення LGG в комплексну терапію АД у дітей	117
5.3. Ефективність включення препарату урсодеоксихолієвої кислоти в комплексну терапію АД у дітей	122
Розділ 6 Аналіз і узагальнення результатів	128
Висновки	140
Практичні рекомендації	142
Перелік використаних джерел	143
Додаток А Опитувальник дерматологічного індексу якості життя немовляти	168
Додаток Б Фактори перинатального ризику у матерів в різних групах обстежених хворих	169
Додаток В Клініко-лабораторна характеристика новонароджених в різних групах обстежених дітей	171
Додаток Г Клініко - лабораторні прояви алергії в різних групах обстежених хворих у віці шести місяців	172
Додаток Д Оцінка ефективності профілактики atopічного дерматиту в групі перинатальної профілактики дітей у віці 6 місяців	174
Додаток Е Оцінка ефективності профілактики atopічного дерматиту у групі постнатальної профілактики у віці 6 місяців	175
Акти впровадження	176

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ

AD – atopічний дерматит

AE – до початку досягнення фізичного розвитку

EAEP – кількість хворих, яких треба лікувати певний час для досягнення позитивного результату у одного хворого

FEPC/EPIC – індекс для кривих зазора обдіху

LACT – lymphocyte associated lymphoid tissue (лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей)

SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) – шкала оцeнки стeпени тяжeсти атопического дерматита

Th – T-хелпер

ВСТУП

Актуальність теми

В останні роки алергічні захворювання все частіше стали називати «глобальною проблемою людства» через їх високу поширеність серед дітей і дорослих [1]. За даними епідеміологічних досліджень, виконаних в Україні та інших країнах, алергічними хворобами страждає від 25% до 30% дитячого населення. За останні 10 років відбулося подвоєння показників поширеності алергічних захворювань у дітей [2].

Першим проявом алергії у дітей раннього віку частіше є atopічний дерматит [3], [4]. У практиці дитячих дерматологів і педіатрів atopічний дерматит діагностується у 1/3 пацієнтів амбулаторного прийому [5]. Починаючись в ранньому віці, atopічний дерматит у дітей швидко приймає хронічний перебіг. Діти з atopічним дерматитом страждають від таких проявів хвороби, як множинні расчеси, свербіж і шкірне запалення, що є кардинальними симптомами даного захворювання [6]. Важливо зазначити, що сімейний стрес, пов'язаний з доглядом за дитиною із середнім ступенем тяжкості перебігу atopічного дерматиту веде до серйозного психологічного навантаження у сім'ї, яке можна порівняти з психологічними наслідками догляду за дитиною з 1 типом цукрового діабету [7]. Матеріальний збиток від цього захворювання є значним, оскільки лікування atopічного дерматиту - серйозна фінансова проблема для сім'ї та системи охорони здоров'я в цілому [8].

У більшості хворих захворювання може тривати все життя [9], [10]. Дані про повне клінічне одужання atopічного дерматиту різні і коливаються від 17 до 30% [9].

Atopічний дерматит є першою клінічною маніфестацією «алергічного маршу» і істотним фактором ризику - формування алергічного риніту і бронхіальної астми у дітей [11]. Приблизно у 40% дітей із atopічним дерматитом до 3 - 4 років розвивається бронхіальна астма. Крім того, такі діти частіше мають

більш важкий перебіг бронхіальної астми, ніж пацієнти, які спочатку страждають тільки астмою [12, 13]. Збільшення числа хворих з поєднаною алергічною патологією, є особливістю наступного століття [9].

З урахуванням сучасних прогнозів щодо подальшого зростання алергії [14], пошук нових шляхів вирішення проблеми, зокрема - впровадження сучасних методів профілактики – є вельми актуальним. Найбільш ефективною є первинна профілактика, покликана попередити розвиток алергії, в той час як вторинна або третинна профілактика мають своєю метою полегшити тяжкість перебігу або знизити ризик розвитку ускладнень уже наявних алергічних захворювань [15]. Оскільки імунна система починає формуватися внутрішньоутробно, сенсibilізація можлива ще в період вагітності та превентивні заходи варто вживати вже в антенатальний період [16]. Численні дослідження показують, що при дії алергенів на організм вагітної жінки у плода відбувається активація Т-клітинного імунітету із превалюванням Th2 [17]. Це сприяє більш ранньому прояву atopічної імунної відповіді у новонародженого, особливо за наявності генетичної схильності до розвитку atopічних захворювань [18]. Тому своєчасна діагностика та контроль алергічної патології у жінки необхідні для поліпшення перебігу вагітності та мінімізації ризику розвитку алергічних захворювань у дитини [19]. Слід також пам'ятати, що недостатність ефективності лікувальних заходів АД, що не можуть призвести до повноговиліковування, потребує подальшого пошуку методів, які здатні поліпшити стан дитини хворої на АД, мінімізувати прояви хвороби.

Мета дослідження

Підвищення ефективності первинної профілактики та терапії АД у дітей на основі вивчення перинатальних факторів ризику і стану здоров'я новонароджених і немовлят.

Завдання дослідження

Вивчити клінічну роль обтяженості сімейного алергічного анамнезу як фактору ризику АД.

2. Визначити значущість клінічних предикторів атопічного дерматиту у періоді новонародженості.
3. Визначити особливості клінічних і параклінічних проявів АД у малюковому віці.
4. Розробити та оцінити ефективність методу первинної профілактики АД з використанням пробіотиків.
5. Оцінити клінічне значення грудного вигодовування як методу профілактики АД у дітей.
6. Вивчити ефективність використання LGG в терапії АД у дітей раннього віку.

Об'єкт дослідження

Перебіг АД у дітей раннього віку, алергічні захворювання у вагітних жінок (АД, алергічний риніт, бронхіальна астма) за 2-4 тижня до пологів та у їх дітей (період подальшого спостереження – 6 місяців).

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше досліджені предиктори алергії у новонароджених від матерів і батьків, які страждають різними формами алергічних захворювань. Вперше уточнено частоту та доведено статистично значимість предикторів алергії у періоді новонародженості. Розроблена спеціальна схема первинної профілактики алергії у дітей з використанням LGG та доведена її клінічна ефективність. Уточнені та доведено статистично наукові дані щодо впливу обтяженого алергічного анамнезу у батьків як фактора ризику АД у дітей. Доповнено наукові дані про особливості розвитку АД у дітей першого півріччя життя та доведено статистично їх значимість. Доведено статистичними методами, що грудне вигодовування є ефективним методом профілактики АД у дітей, а частково гідролізовані суміші є надійним профілактичним засобом АД у дітей з обтяженим алергічним анамнезом у батьків у разі гіпогалакції у матері. Розроблена схема включення в комплексну терапію АД у дітей LGG та доведена її ефективність статистичними методами. Практичне значення одержаних результатів

Визначено роль обтяженості сімейного алергічного анамнезу як основного фактору ризику АД у дітей. Визначено предиктори алергії в періоді новонародженості у дітей від батьків, які страждають на алергічні захворювання. Удосконалення заходів первинної та вторинної профілактики АД дозволяє вплинути на розповсюдженість і перебіг хвороби. Досліджено особливості розвитку АД в ранньому віці у дітей. Розроблена та впроваджена в практику ефективна схема перинатальної профілактики АД шляхом призначення вагітним жінкам з обтяженим алергічним анамнезом у терміні гестації 34-36 тижнів LGG та новонародженим. Розроблено та впроваджено в практику рекомендації щодо вигодовування дітей з високим ризиком розвитку АД за наявності гіпогалакції у матері. Запропановано і доведено ефективність застосування у комплексній терапії АД у немовлят LGG. Усі рекомендації стосовно ведення хворих надані з урахуванням біоетичних стандартів належної клінічної практики. Розроблені рекомендації можуть бути використані в роботі жіночих консультацій, дитячих поліклінік і стаціонарів.

Впровадження результатів дослідження

Результати дослідження використовуються в роботі КУ «Пологовий будинок №7», КУ «Міська дитяча поліклініка №6» м. Одеса, Одеської обласної дитячої клінічної лікарні, в учбовому процесі кафедри педіатрії №1 ОНМедУ.

Апробація результатів дисертації та публікації

Основні положення та результати дисертаційної роботи обговорені на засіданнях Одеської асоціації лікарів педіатрів та неонатологів, міжнародній науково-практичній конференції "Медико-соціальні проблеми дитячого віку" (Тернопіль, 2013), міжнародній науково-практичній конференції «Современные проблемы педиатрии» (Алушта, 2013), науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвяченій пам'яті академіка Б.Я. Резніка (Одеса, 2009, 2014, 2015). За результатами досліджень опубліковано 9 наукових робіт, з них 6 статей у фахових

медичних виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 у міжнародному фаховому медичному виданні, 2 тези у матеріалах конференцій.

Список наукових праць, опублікованих за темою дисертації

1. Аряев Н. Л., Шевченко И. М., Кузьменко И. В., Титкова Е. В. Панкреатические ферменты в комплексной терапии атопического дерматита у детей//Современная педиатрия. - 2011. - №5(39). - С.200 - 203. (Здобувач провела клініко-лабораторне обстеження, статистичну обробку матеріалу та його підготовку до друку).
2. Аряев Н. Л., Шевченко И. М., Горностаева Н. Ю., Кузьменко И. В., Титкова Е. В. Клиническое значение урсодеооксиголевой кислоты в лечении атопического дерматита у детей//Современная педиатрия. - 2012. - №5(45). - С.93 - 96. (Здобувач провела клініко-лабораторне обстеження, статистичну обробку матеріалу та його підготовку до друку).
3. Аряев Н. Л., Шевченко И. М., Титкова Е. В. Пробиотики в концепции перинатальной профилактики атопического дерматита у детей// Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. - Тернопіль: «Укрмедкнига». - 2013. - №1(11). - С. 43-47. (Здобувач провела аналіз літературних даних, підбір тематичних хворих, статистичну обробку матеріалу та його підготовку до друку).
4. Аряев Н. Л., Шевченко И. М., Кузьменко И. В., Титкова Е. В. LGG в комплексном лечении атопического дерматита у детей// Современная педиатрия. - 2013. - №4(52). - С.52-56. (Здобувач провела клініко-лабораторне обстеження, статистичну обробку матеріалу та його підготовку до друку).
5. Аряев Н. Л., Шевченко И. М., Титкова Е. В. Умеренные сывороточные гидролизаты в профилактике атопического дерматита у детей// Вестник физиотерапии и курортологии. - Материалы республиканской научно-практической конференции «Современные проблемы педиатрии». - 2013.-

- №2. - С. 152. (Здобувач провела клініко-лабораторне обстеження, статистичну обробку матеріалу та його підготовку до друку).
6. Аряев Н. Л., Шевченко И. М., Титкова Е. В. Пробиотики в первичной профилактике атопического дерматита у детей// Вестник физиотерапии и курортологии. - Материалы республиканской научно-практической конференции «тематичних хворих, статистичну обробку матеріалу та його підготовку Современные проблемы педиатрии». - 2013.- №2. - С. 176. (Здобувач провела підбір до друку).
7. Аряев Н. Л., Шевченко И. М., Шевченко Н. В., Титкова Е. В. LGG в перинатальной профилактике аллергических заболеваний у детей// Buletin de perinatologie. - Republica Moldova, Chisinau. -2013. - №4(60). - С. 55-59. (Здобувач провела аналіз літературних даних, підбір тематичних хворих, клініко-лабораторне обстеження, статистичну обробку матеріалу та його підготовку до друку).
8. Аряев Н. Л., Шевченко И. М., Титкова Е. В. Гипоаллергенные смеси в профилактике атопического дерматита у детей// Современная педиатрия. - 2013. - №2(50). - С.124- 127. (Здобувач провела клініко-лабораторне обстеження, статистичну обробку матеріалу та його підготовку до друку).
9. Аряев Н. Л., Шевченко И. М., Титкова Е. В. Анализ факторов риска атопического дерматита у детей первого года жизни// Перинатология и педиатрия. - 2014. - №1(57). - С. 90-93. (Здобувач провела аналіз літературних даних, підбір тематичних хворих, клініко-лабораторне обстеження, статистичну обробку матеріалу та його підготовку до друку).

Обсяг і структура дисертації

Робота викладена на 180 сторінках машинописного тексту, містить 47 таблиць, 38 малюнків. Дисертація складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів, 3 розділів власних спостережень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, рекомендацій практичній охороні здоров'я і переліку

використаних джерел, що включає 232 джерела, з них 58 вітчизняних і 174 іншомовних зарубіжних авторів, додатків, актів впровадження.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ВИБІР НАПРЯМІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

1.1 Сучасні уявлення про етіологію та патогенез atopічного дерматиту

1.1.1 Визначення та термінологія. Атопічний дерматит (АД) – генетично детерміноване хронічне запальне імунопатологічне захворювання шкіри, яке характеризується свербінням, рецидивним стадійним перебігом із відповідними клініко-морфологічними особливостями залежно від віку; в типових випадках починається в ранньому віці, частіше на основі IgE-опосередкованих механізмів [8].

Як самостійну нозологічну форму АД вперше описав van Helment (1607). Проте незважаючи на те, що дана патологія відома вже давно, сьогодні немає іншого захворювання шкіри, яке б налічувало таку величезну кількість назв.

Термін «атопія» (від грец. *atopos* – незвичайний, інший) був запропонований Cosa і Cooke (1923) для визначення спадкових форм підвищеної чутливості організму до факторів навколишнього середовища. Атопією називають генетичну схильність до вироблення надмірної кількості імуноглобуліну Е (IgE) у відповідь на контакт з алергенами навколишнього середовища. Основоположним чинником формування алергічних захворювань є генетично зумовлена схильність до IgE-відповіді, причому у спадок передається не хвороба, а сукупність генетичних факторів, що сприяють формуванню алергічної патології. Термін «Атопічний дерматит» був запропонований, за одними даними, Wize і Sulzberger (1935), за іншими – L. Hill і M. Sulzberger, які позначили критерії діагностики цієї нозології, прийняті й по сьогоднішній день, такі як тяжкий свербіж, початок у дитячому віці,

хронічний перебіг, наявність подібної патології в родині, реакція на звичайні для інших індивідумів провокуючі фактори.

У 1966 р. одночасно двома вченими (К. Ishizaga в Америці і Г. Йоханссон у Швеції) був відкритий IgE як «носій» atopії, у 1972 р. термін офіційно введений до міжнародної класифікації хвороб (МКХ). Код МКХ-10 – Клас XIII L20-20,9, L20 – АД, L20.8 – Інші atopічні дерматити, L20.9 – АД неуточнений. М. Ханіфін і Г. Райка (1980) чітко сформулювали основні та допоміжні критерії діагностики АД [20].

Нещодавно World Allergy Organization (WAO) запровадила переглянута термінологію для atopії й atopічних захворювань, де визначає atopію тільки у зв'язку з IgE-сенсibiliзацією, тобто atopічні захворювання через IgE-опосередковану патофізіологію. Отже, термін «atopія» слід використовувати за умов документально підтвердженого підвищення специфічних антитіл IgE в сироватці або з позитивним прик-тестом. Таким чином, IgE-неасоційовану форму слід відрізнити від IgE-асоційованої (раніше зовнішня форма). Проте хоча деякі автори поширюють концепцію щодо двох різних форм, є теорія, що IgE-неасоційована форма може являти собою перехідний етап IgE-асоційованої форми, принаймні у дитячому віці [21].

Серед різних хронічних запальних захворювань шкіри АД посідає особливе місце, бо він вважається найбільш поширеним. У 2009 р. в загальній структурі алергічних захворювань на частку АД припадало 25–30 % [22], у зв'язку з чим він об'єктивно посідає одне з провідних місць і входить до реєстру найпоширеніших захворювань дитячого віку [23–27]. Відзначається збільшення поширеності АД, що становить серйозну проблему для системи охорони здоров'я, в основному в розвинених країнах. Поширеність АД, за різними оцінками, приблизно становить 15~30 % у дітей і 2~10 % у дорослих, а захворюваність на АД збільшилася у 2–3 рази протягом останніх років у розвинених країнах [28], що створює значне навантаження на охорону здоров'я ресурсів та якості життя. Масштаби АД продовжують збільшуватися, зокрема у дітей молодшого віку, особливо в країнах з низьким рівнем доходу,

наприклад в Африці та Східній Азії [27]. Проте неможливо визначити точні показники поширеності АД у кожній країні. Ця інформація, як правило, базується на основі анкетних досліджень, таких як International study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) [29, 30]. ISAAC дуже прості в застосуванні, але засновані на індивідуальних відповідях, тому показники АД досить легко переоцінити. Ретельний лікарський огляд зазвичай показує, що реальні показники нижчі, ніж повідомили анкети дослідження [30, 31]. Поряд із цим дослідження доводять достеменно збільшення захворюваності в останні 10–20 років [32]. Отже, досить важко визначити реальні показники поширеності, але існують гіпотези, що вони, як і раніше, зростають у багатьох країнах, які розвиваються, вражаючи більше 10 % населення, тимчасом як у західних країнах досягають плато на рівні близько 20 %.

Важливими є і вікові аспекти захворювання. Так, у 45 % дітей початок АД відбувається протягом перших 6 міс. життя, у 60 % – протягом першого року, а 85 % страждають у віці до 5 років. Вважається, що поширеність АД у сільських районах і в небагатих країнах значно нижча, що підкреслює важливість способу життя і навколишнього середовища в механізмах atopічного захворювання, яке можна пояснити «гігієнічною гіпотезою» [33, 27], яка, однак, досі дискутується [34]. Немає сумніву, що нові дослідження будуть доповнювати існуючі знання щодо епідеміології АД. Однак вже визначається тенденція використання інструментів із мікробіології, імунології та генетики. Це пов'язано зі значним прогресом, який був досягнутий в розумінні генетичного фону та патофізіології АД. Нещодавні дослідження у галузі генетики, епідеміології та імунології надали нові важливі складові комплексної проблеми і кардинально змінили нашу думку про механізми АД, його природну історію та майбутні способи контролю захворювання в контексті так званого atopічного маршу.

1.1.2 Етіологія атопічного дерматиту. Сучасні дослідження дозволили розширити уявлення щодо етіології АД. Атопічний дерматит – захворювання з хронічним перебігом, спадковою схильністю, що характеризується екзематозними та ліхеніфікованими висипаннями, аномаліями клітинного імунітету в шкірі з дисрегуляцією Т-клітинної ланки та гіперчутливістю до імунних і неімунних стимулів [35]. Під гіперчутливістю розуміється ушкодження, що спричинюється певними стимулами в дозах, які не викликають ушкодження у здорових людей. Як видно з рис. 1.1, гіперчутливість поділяється на алергічну і неалергічну. Алергічна гіперчутливість включається через імунні механізми, а неалергічна виникає при прямому дії стимулу на організм без включення імунного механізму [36, 37]. Тому в розвитку алергічної гіперчутливості є три стадії розвитку (імунна, патохімічна і патофізіологічна), а неалергічна має тільки дві останні стадії [37].

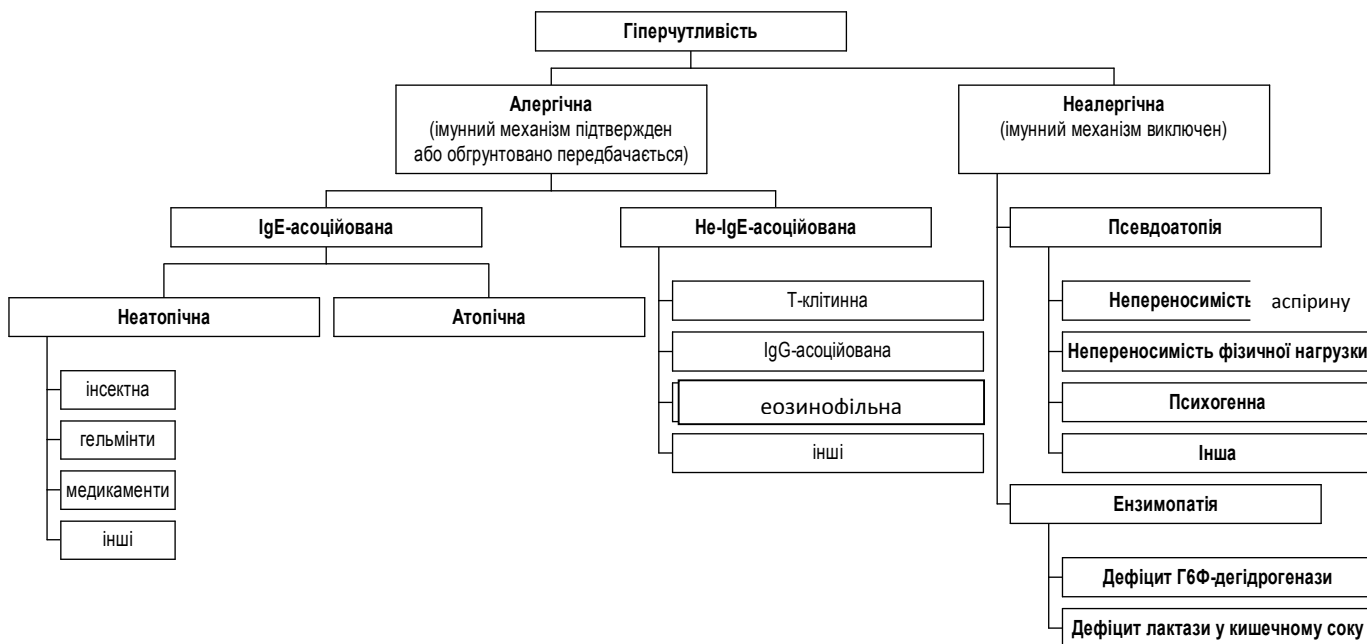


Рис. 1.1 Класифікація видів гіперчутливості (ЕААСІ, 2001)

Атопічний дерматит належить до мультифакторних захворювань. На реалізацію причинного фактора та ступінь тяжкості АД впливають зовнішні й

внутрішні умови, які можуть посилювати тяжкість перебігу хвороби (фактори ризику), а можуть знижувати інтенсивність клінічних проявів захворювання (фактори захисту). Фактори ризику та захисту можуть бути зовнішніми і внутрішніми.

Одними з найбільш поширених факторів ризику розвитку АД є порушення дієтичного режиму.

Крім того, велике значення у формуванні АД мають такі розлади функцій шлунково-кишкового тракту, як дисбіоз, різні види рефлюксів, дискінезія жовчовивідних шляхів, а також хронічні хвороби органів травлення, що нерідко сприяють розвитку сенсibiliзації до харчових продуктів. Сьогодні патологія шлунково-кишкового тракту виявляється у 95–100 % хворих на АД. Важлива роль відводиться порушенню режиму та правил догляду за шкірою.

Атопічний дерматит – спадкове захворювання з полігенними формами успадкування. Роль генетичних факторів у АД наочно демонструє дослідження близнюків, які послідовно показали більш високу швидкість конкордансу (0,77) у монозиготних близнюків порівняно з дизиготними (0,15) [38]. Також ця роль підкреслюється тим, що наявність АД у батьків – найвагомий чинник ризику для розвитку захворювання. У 80 % дітей, які страждають на АД, є обтяжена за алергією спадковість, частіше за лінією матері (69 – 70 %), рідше – за лінією батька (18 – 22 %). Ризик розвитку АД у дитини становить 60 – 80 % , якщо в обох батьків є атопія, 45 – 50 % – якщо атопія спостерігається в одного з батьків і 10 – 12 % – якщо батьки здорові [39].

У сучасну епоху геноміки аналіз зчеплення і асоціації дослідження зробили великий внесок у наше розуміння генетичного базису АД [40].

В останні роки виявлено зв'язок атопічних захворювань з певними антигенами головного комплексу гістосумісності.

На генетичну детермінованість АД з початком на першому році життя вказують дані, отримані при порівняльному вивченні HLA-A, B, C-антигенів, HLA-DR рецепторів у хворих дітей і дорослих [41, 42]. Інше дослідження

показало, що частота виявлення HLA-B12-DR-4 у обстеженого контингенту становить 33,3 і 25,2 % відповідно. При цьому показник відносного ризику для HLA-B12 становить 1,86 %, для HLA-DR-4 – 2,57 %, при типуванні за 47 антигенами гістосумісності локусів A, B, C і DR системи HLA виявили достовірні асоціації АД з антигенами A24, B12, B27, DR5, DR2 [43].

Сьогодні більшість дослідників пов'язують розвиток АД з генетично детермінованою дисфункцією імунної системи. У більшості хворих на АД виявляється підвищений вміст IgE, що також свідчить про генетичну детермінованість IgE відповіді [44 – 48]. Контроль продукції специфічних IgE антитіл здійснюється класичними генами імунної відповіді (I γ -гени), які зчеплені з головною системою гістосумісності HLA, що представляє комплекс генів, які виконують важливі біологічні функції, в першу чергу, забезпечують генетичний контроль імунної відповіді та взаємодії різних клітинних елементів, реалізують імунну відповідь. «Маркерні» алелі визначають схильність до формування atopічного фенотипу. Тому деякі гаплотипи HLA є предикторами atopічних захворювань [49].

Генетичний аналіз зчеплення, а також дослідження асоціацій виявили кілька генів-кандидатів, пов'язаних з будь-якою функцією епідермального бар'єру або імунної системи. В останні роки інтенсивно проводяться численні генетичні дослідження, що дозволили в результаті скринінгу ідентифікувати 18 ділянок геному, які можуть являти собою так звані гени atopії. Більшість з них кодують медіатори і рецептори імунної відповіді, в тому числі IL-4, IL-13, IL-9, CD14, TNF- α -високоафінний рецептор, IgE-рецептор, IL-4R α і IL-13 α [50].

Викликає інтерес 1q21-хромосомна зона, котра, можливо, приховує кілька важливих генів. Ця ділянка включає в себе більшість генів, що регулюють епідермальний гомеостаз, епідермальний комплекс диференціації (EDC). Недавно демонстрацію з втратою функції мутації гена профілагрин / філагрин, ключового протеїну в термінальній стадії диференціювання епідермісу можна розглядати як досягнення [51 – 55]. Ці зміни можуть бути важливими факторами ризику для АД (з IgE). Очікується, що інші генетичні варіанти з

епідермальних структур, які локалізовані в EDC на Chr. 1q21 (SCCE14) можуть також відігравати роль у цих явищах. Таким чином, перший вид генотипу-фенотипу виникає там, де пацієнти, яким притаманні варіації для гена *FLG*, страждають від раннього початку і досить тяжкої форми АД і мають найвищий ризик розвитку алергічної астми. Встановлено, що гени, відповідальні за розвиток atopії, локалізовані на 5, 6, 11 і 14-й хромосомах. На хромосомі 5q31-33 локалізовані гени, що кодують продукцію IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, КСФ-ГМ, тому вона є однією з головних хромосом, пов'язаних з розвитком atopії [56]. Подальші дослідження визначили варіанти кодування ділянки IL-13, функціональні мутації в промоторній ділянці хемокінів RANTES (Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted – регульований при активації, нормальної експресії та секреції Т-клітин 17q11) і амплітудно-функціональних поліморфізмів у альфа-субодиниці IL-4 рецептора (16q12) [57]. Це може бути пов'язано з частотою неатопічної екземи, яка виникає без будь-якої IgE сенсibiliзації [58].

Дисбаланс між Th1- і Th2-іммунними реакціями при АД може бути з'ясований шляхом виявлення поліморфізмів IL-18-гена, в результаті чого Th2 домінує [59]. Нещодавно ген, що кодує α -ланцюг рецептора високої афінності для IgE був визначений GWAS як ген-кандидат, пов'язаний з високою продукцією IgE [60].

Також виявилось, що гени atopічного генотипу кодують ознаки, які визначають не тільки імунні, а й неімунні механізми. У зв'язку з цим W. Cookson [61] виділив чотири групи генів і умовно розділив їх на класи:

- а) I клас – гени, що загалом призводять до розвитку atopії (включення IgE-опосередкованого запалення і збільшення загального IgE);
- б) II клас – гени, що впливають на специфічну IgE - відповідь;
- в) III клас – гени, що впливають на бронхіальну гіперреактивність незалежно від atopії;
- г) IV клас – гени, що визначають не-IgE-опосередковану відповідь у вигляді запалення.

Перші дві групи генів кодують специфічні (імунні) механізми atopії, а дві інші – неспецифічні (неімунні) механізми. До останніх зараховано гени, що кодують розвиток гіперреактивності бронхів, незалежно від atopії, а також гени, що кодують не-IgE-опосередкований розвиток запалення. Незалежна передача генів приводить до ще одного істотного наслідку – різного співвідношення генів, які кодують імунні (специфічні) та неімунні (неспецифічні) механізми. Це означає, що у одного нащадка може виявитися набір генів, які кодують, головним чином, імунні механізми atopії, у іншого – гени, що кодують, головним чином, неімунні механізми [61].

Це призводить до утворення, принаймні, двох варіантів atopічної конституції:

- а) з переважанням IgE-опосередкованих механізмів;
- б) зі зниженою активністю IgE-опосередкованих і не-IgE-опосередкованих імунних механізмів і збільшеної участі неімунних механізмів та відповідних їм фенотипічних двох варіантів перебігу atopічних захворювань.

Таким чином, здатність індивідуума розпізнавати антиген і давати відповідну імунну відповідь генетично детермінована.

Екзогенні фактори, які викликають загострення АД, називаються тригерами. Виходячи з різних патогенетичних механізмів АД, виділяють алергенні та неалергенні тригери (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Тригери при atopічному дерматиті

(Аряєв М. Л., Клименко В. А., Кожем'яка А. І., Фьоклін В. О., 2006) [8].

Причинні фактори (тригери)		Фактори, які підсилюють дію тригерів
Алергенні	Неалергенні	
Харчові	Психоемоційні	Клімато-географічні
Побутові	навантаження	Порушення харчування
Пилкові	Метеорологічні	Порушення догляду за шкірою
Епідермальні	Тютюновий дим	Побутові
Грибкові	Харчові добавки	Вакцинація
Бактеріальні	Ксенобіотики	Психологічний стрес
Вакцинальні	Полютанти	Гострі вірусні інфекції

Структура причинних алергенів має певні особливості залежно від віку дитини. Так, у дітей першого року життя харчові алергени посідають провідне місце серед причинно значущих факторів при АД і, як правило, є першою причиною розвитку захворювання. У дошкільному та ранньому шкільному віці причиною АД також можуть бути харчові алергени, але вони втрачають свою домінуючу роль у старших вікових групах. У дітей старшого віку провідне значення мають інгаляційні алергени (побутові, пилкові), грибкові, бактеріальні, а харчові залишаються значними лише у невеликої кількості дітей. З інфекційних тригерів найбільше значення мають стафілокок і грибкова інфекція. Медикаменти часто стають причинними факторами розвитку та загострення АД. Показано, що при лікарській непереносимості у хворих на АД причинно значущими алергенами є антибіотики (у 90 % випадків) – пеніцилін і його напівсинтетичні похідні, сульфаніламідні препарати, місцеві анестетики, нестероїдні протизапальні препарати, вітаміни групи В [62].

1.1.3 Механізми патогенезу атопічного дерматиту. Сьогодні імунні (неспецифічні) механізми атопії взагалі та АД зокрема досить повно досліджені та оприлюднені.

Як вже було зазначено вище, АД є імунopatологічним захворюванням. Основним патогенетичним ланцюжком при АД вважають ІgЕ-залежні алергічні реакції. На засіданні Європейського імунологічного товариства (1996), присвяченого АД, була прийнята Th1/Th2 концепція АД. Було доведено, що незбіг імунної відповіді при атопічному і неатопічному типах визначається функцією Т-популяцій. Популяція клітин пам'яті при стимуляції антигеном може направити CD4 Т-клітинну відповідь організму по Th1 або Th2 шляху. Перший тип імунної відповіді спостерігається у неатопіків, другий – за наявності атопії.

Клітини Th1 типу синтезують ІL-2, ІФН- γ , ФНП- α тощо – ці цитокіни зумовлюють реакції уповільненого типу. Клітини Th2 типу виробляють ІL-4,

IL-5, IL-10, IL-13, які відповідають за розвиток atopічної реактивності. Цитокіни, синтезовані Th2-клітинами, перебувають у динамічному протистоянні щодо Th1-клітин і навпаки.

Потрібно відзначити, що шкірні покриви при АД є не тільки «органом-мішенню», а й органом, який бере активну участь у формуванні atopії. Дослідження останніх років кардинально змінили наше уявлення про значення шкіри у формуванні алергії. Першим концепцію лімфоїдної тканини, асоційованої зі шкірою (SALT – skin associated lymphoid tissue), сформулював Streilin J. (1978). Цим терміном об'єднали антигенпрезентуючі клітини епідермісу, тропні до епідермісу Т-клітини, кератиноцити та регіонарні лімфовузли. Пізніше дане поняття про імунну систему шкіри було розширено за рахунок включення клітин, розташованих, головним чином, у дермі – тучних клітин, макрофагів, В-лімфоцитів, ендотелію кровоносних і лімфатичних судин. Ключова роль SALT в ініціації імунної відповіді при АД визнається всіма провідними вченими (Novak N. et al, Spergel J. M.).

Встановлена одного разу імунна відповідь за Th2-типом пригнічує функцію і активацію Th1-клітин. За даними Leung (1997) [63], експресія цитокінів при АД залежить від тривалості та стадії шкірного процесу. Гостра стадія шкірного запалення асоційована з переважанням Th2 і експресією IL-4. У зоні гострого запалення при АД кількість тучних клітин нормальна, проте вони знаходяться на різних стадіях дегрануляції, що свідчить про активність запалення.

При хронічній стадії процесу домінує активація макрофагів і еозинофілів. В осередках хронічного запалення кількість тучних клітин зростає. Вони здатні синтезувати та секретувати IL-4, який ініціює диференціювання і проліферацію Th2-лімфоцитів.

Різні стадії перебігу АД характеризуються різним цитокіновим профілем, що визначає величину та спрямованість дії лімфоцитів, моноцитів, нейтрофілів. Так, якщо при гострому запаленні основними цитокінами є IL-1 і ІФН- α , то

медіаторами підгострого і хронічного запалення служать ІЛ-6, -8 і ІФН- γ , а при тривалому алергічному процесі також ІЛ-3 і КСФ-ГМ.

У хворих на АД абсолютна кількість Т-лімфоцитів може бути нормальною або зниженою в основному за рахунок CD8⁺-субпопуляції, завдяки чому може відзначатися збільшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8. Однак системне пригнічення клітинного імунітету у хворих на АД, незважаючи на ці дані, залишається не доведеним.

У сучасних дослідженнях активно вивчається роль вродженого та набутого імунітету у патогенезі АД.

Особливий інтерес становить вроджена імунна система епідермісу – перша лінія захисту від шкірних інфекцій. Щойно епідерміс атакують мікроорганізми, антимікробні пептиди активуються і формують оборонну систему [64]. Нині три антимікробні пептиди відомі в шкірі людини: β -дефенсин HBD-2 і HBD-3, а також кателіцидин hCAP18/LL-37. Шкіра при АД характеризується значним зниженням експресії антимікробних пептидів, що пояснює сприйнятливність пацієнтів з АД до бактеріального інфікування [65, 66]. Вроджена система захисту шкіри пацієнтів з АД може бути додатково знижена на тлі дефіциту дерміцидин-одержаних антимікробних пептидів поту, що корелює з інфекційними ускладненнями [67].

Функціонування Т-клітин і концепція Th1/Th2 є базисом у розумінні механізмів набутого імунітету у патогенезі АД.

Переважаючий системний Th2-дисбаланс з підвищеним рівнем ІgE і еозинофілією широко представлені в патогенезі АД [68]. Виробництво Th2-клітин, опосередкованих цитокінів, зокрема ІЛ-4, ІЛ-5 і ІЛ-13, можна виявити в ушкодженій та неушкодженій шкірі в гострій фазі захворювання. ІЛ-4 і ІЛ-13 беруть участь у початковій фазі запалення тканин і в підвищенні регуляції експресії молекул адгезії на ендотеліальних клітинах. Еозинофілія та збільшення рівня еозинофільного катіонного білка (ЕСР) характерні для високої активності АД.

Однак цитокіни, що переважають у гострій фазі АД, менш важливі під час його хронічного перебігу. При тривалому ураженні шкіри АД збільшення IFN- γ і IL-12, а також IL-5 і КСФ-ГМ можуть бути виявлені, будучи характерними для Th1/Th0 домінування. Це включає продукцію цитокінів Th1 (IL-12 і IL-18, IL-11) і трансформуючого фактора росту (TGF) бета-1, виражену переважно в хронічних формах хвороби.

Нещодавно регуляторні Т-клітини (Tregs) були в центрі уваги в різних дослідженнях [69]. Tregs включають різноманітне і складне сімейство клітин з регулювальною діяльністю, які виявилися в центрі уваги в галузі трансплантації або імунології пухлин, а також при алергії, тому що вони мають здатність пригнічувати Т-клітини (Th1 і Th2). Було показано, що в результаті мутації ядерного фактора Foxp3, характерного для цих клітин, підвищується рівень IgE, виникають харчова алергія і дерматит. Крім того, стафілококові суперантигени здатні підірвати функцію Tregs і тим самим збільшити запалення шкіри [70].

Запальна реакція при АД є результатом окремого мікросередовища, представленого серією цитокінів та хемокінів [71]. Переважаючий Th2 дисбаланс з підвищеним рівнем IgE і еозинофілією вельми розповсюджені в патогенезі АД [21]. IL-4 і IL-13 беруть участь у початковій фазі запалення тканин і можуть опосередковувати перемикання ізотипу IgE до синтезу і регуляцію експресії молекул адгезії на ендотеліальних клітинах [72]. IL-5 збільшує виживання еозинофілів, еозинофілія із підвищенням ЕСР корелює із тяжкістю захворювання [72, 73].

Велика кількість хемокінів, таких як MIP-4/CCL18, TARC/CCL17, PARC/CCL18, MDC/CCL22 і CCL1, відіграють важливу роль у розвитку гострого і хронічного процесів [71]. СС-хемокіни (MCP-4, RANTES і еотаксин) сприяють інфільтрації макрофагів, еозинофілів і Т-клітин у гострих і хронічних ураженнях шкіри при АД [74].

Тимічний стромальний лімфопоетин (TSLP) є IL-7-подібним цитокіном, виробляється, насамперед, в епітеліальних клітинах, у тому числі

кератиноцитах [75]. Це пов'язано з активізацією та міграцією дендритних клітин у дермі при АД. TSLP, як вважають, змушує наївні CD4⁺ Т-клітини диференціюватися в Th2-клітини, які насамкінець сприяють індукції алергічного запалення. Активовані шкірними дендритними клітинами, TSLP підштовхують Th до вироблення проалергічних цитокінів (IL-4, IL-5, IL-13, і ФНП- α). Проте продукція протизапального цитокіну IL-10 і Th1-цитокінів IFN- γ гальмується. Ці особливості вказують на те, що TSLP є критичним посередником у неконтрольованому алергічному запаленні [76].

Дендритні клітини (ДК) є вузькоспеціалізованими антигенпрезентуючими клітинами і мають важливе значення для поглинання алергену та його представлення Т-клітинам у контексті первинних і вторинних імунних реакцій. Роль ДК в АД була широко обговорена [77]. Два типи ДК були знайдені в шкірі, ушкодженій АД: міелоїдний (MDC) і в набагато меншому ступені плазмацитоїдний (PDC). Клітини Лангерганса (LC) і запальні дендритні клітини епідермісу (IDEC) належать до групи MDC і мають високу ступінь спорідненості рецептора до IgE (Fc ϵ RI), презентуючи комплексний механізм регулювання в ушкодженій шкірі, пов'язаний з атопічним статусом. Тимчасом як LC присутні в нормальній шкірі, IDEC виявлені, головним чином, у запаленій шкірі. LC і IDEC відіграють центральну роль у поглинанні та презентації антигенів або алергенів у Th1/Th2-клітинах і, швидше за все, також Tregs.

Існує низка доказів, що аутоімунна відповідь може відігравати певну роль при АД. Дійсно, у пацієнтів з тяжким перебігом АД виявляється IgE-відповідь на так звані аутоалергени [78]. Ці структури являють собою зростаючу групу білків, до яких імунна система виробляє IgE-аутоантитіла через їх гомологію з алергенами навколишнього середовища. Проте актуальність цих даних у клінічному перебігу та природній історії хвороби залишається неясною.

Слід зазначити, що АД не завжди зумовлений реакціями (IgE-залежними) механізмами. У 10–30 % хворих АД не супроводжується підвищенням рівня IgE. У даних випадках наявні інші імунологічні та

неімунологічні механізми запалення. З-поміж імунологічних механізмів гіперчутливості в шкірі реалізуються всі відомі типи реакцій.

У літературі описані й неіmunні (неспецифічні) порушення, що трапляються при atopічних захворюваннях. В їх основі лежать механізми підвищеної ліберації або недостатньої інактивації гістаміну в крові та тканинах, що призводить до розвитку класичних клінічних проявів. Ступінь їх вираженості в кожній системі організму різна.

Найбільш поширені неіmunні порушення:

1) У формуванні та рецидивному перебігу алергічних уражень шкіри особливе значення належить порушенням інтегративної функції центральної і вегетативної нервової систем. Вважається, що одним із важливих патогенетично значущих механізмів, які зумовлюють тяжкість і тривалість перебігу АД, є синдром ендогенної інтоксикації, у виникненні та розвитку якого беруть участь патогенетичні фактори: гіпоксія, розлад мікроциркуляції, накопичення метаболітів порушеного обміну речовин і факторів запалення [79]. У таких хворих реакції гіперреактивності більш виражені, підвищується чутливість до екзо- й ендогенного гістаміну, ацетилхоліну та інших біологічно активних сполук, що визначає темпи реалізації алергічного ураження шкіри, тяжкість перебігу та особливості клінічних проявів через ряд проміжних механізмів.

У багатьох хворих на АД виявляються ознаки дезінтеграції нейроендокринної регуляції, деяке зниження функції гіпофізарно-надниркової системи та підвищення функціональної активності щитовидної залози. Ці зміни в системі нейроендокринної регуляції супроводжуються порушенням структурно-функціональних властивостей біологічних мембран, зниженням співвідношення цАМФ/цГМФ у біологічних середовищах і клітинних структурах за рахунок зменшення активності аденілатциклази та збільшення активності цАМФ-залежної фосфодіестерази, змінами рівня ПГЕ і ПГЕ_{2α} у сироватці крові, що призводить до зрушень у співвідношенні простагландинів [80]. Особливе значення мають порушення рівноваги симпатичної та

парасимпатичної систем, що виражаються у збільшенні холінергічної реактивності, зниженні β -адренореактивності та в посиленні α -адренореактивності. Відображенням впливу вегетативної нервової системи є симетричне розташування («типові місця») уражень шкіри. При АД спостерігають підвищений рівень ацетилхоліну в сироватці крові та шкірі, відсутність еритеми або її слабку виразність на внутрішньошкірне введення речовин (ацетилхолін, нікотинова кислота). Все це є наслідком підвищеної α -адренореактивності судин шкіри. У більшості хворих на АД відзначається виражена вазоконстрикція у вигляді білого дермографізму, блілого кольору шкіри обличчя, зниження температури шкіри пальців і тощо. [81, 82].

Підвищення холінореактивності може бути пов'язано не тільки з посиленням активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, але і зі збільшенням біосинтезу позанейронального ацетилхоліну в епітеліальних та інших клітинах дихальних шляхів і шкіри. Так, наприклад, встановлено значне збільшення вмісту ацетилхоліну у поверхневих і глибоких шарах шкіри у хворих на АД [83]. Ацетилхолін має широкий спектр регуляторних впливів. Зокрема, передбачається можливість його участі в патогенезі гострого та хронічного запалення. Встановлено, що ацетилхолін може бути медіатором свербіжу за рахунок стимуляції М3-холінорецепторів шкіри [84].

2) Підвищена чутливість тучних, базофільних і деяких інших клітин до неспецифічних подразників зумовлена як вивільненням медіаторів, так і пригніченням утворення активних форм кисню при подразненні такої інтенсивності, на яку клітини здорових людей не реагують [85]. Це пов'язується з експресією в клітинах фосфодіестерази-4, яка більш активно метаболізує цАМФ і тим самим значно знижує його внутрішньоклітинну концентрацію [86], що призводить до полегшення звільнення медіаторів з тучних клітин, базофілів і, очевидно, інших клітин. Більше того, виявляється навіть спонтанне вивільнення, наприклад, гістаміну з тучних клітин і базофілів.

3) Порушення бар'єрної функції рогового шару шкіри у зв'язку з ушкодженням його ліпідної структури та зниженням вмісту керамідів, що супроводжується збільшенням трансепідермальної втрати води і підвищенням сприйнятливості рогового шару до колонізації золотистим стафілококом. Це ж веде до більш високої проникності шкіри для алергенів та ірритантів і зрушує рН у лужний бік [87]. Адекватна кератинізація або формування рогових лусочок зі зрілих кератиноцитів також важливі для підтримки гомеостазу. Відомо, що в нормі в клітинах епідермісу процес кератинізації регулюється особливим білком – філагрином (FLG), що бере участь у диференціюванні клітин епідермісу з формуванням бар'єру шкіри за рахунок агрегації окремих розрізнених філаментів, складових цитоскелета в єдиний комплекс [88, 89]. Поєднуючи кератин і стимулюючи апоптоз кератиноцитів у корнеальній зоні, FLG перешкоджає трансепідермальній втраті рідини [51, 90]. Виявлення мутації гена, що кодує FLG, дозволило, по суті, розшифрувати один з генетичних маркерів схильності до розвитку АД [91]. Сьогодні знайдені причини порушення бар'єрної функції шкіри, які відіграють важливу роль у патогенезі АД. Розглядаються кілька механізмів:

- а) зменшення керамідів шкіри, які виступають як основних водозберігаючих молекул у позаклітинному просторі [92];
- б) зміни рН рогового шару [93];
- в) надмірна експресія хімотрипсинового ензиму (хімази);
- д) дефект FLG, молекул EDC, таких як SCCE або сімейства білків S100 [94].

Необхідно враховувати вплив зовнішніх факторів на прогресування АД. Кількість зовнішніх чинників, здатних підтримувати загострення АД, велике, серед яких не останню роль відіграють мікробні агенти: бактерії, віруси, гриби [95]. Вони не тільки посилюють запальний процес, а й сприяють сенсibiliзації організму. За даними різних авторів, більш ніж у 25–35 % хворих перебіг АД ускладнюється стафіло- і стрептостафілодермією, нерідко виявляють вірусні

ураження шкіри (до 25 %), кандидоз слизових оболонок і складок шкіри (7–15 %) [96, 97, 98].

Дослідженню інфікування стафілококом шкірних покривів у хворих на АД присвячено велику кількість наукових робіт. Показано, що більш ніж у 80 % випадків уражену шкіру хворого колонізує золотистий стафілокок (ЗС), у штамів якого виявлені ентеротоксинпродуктивні властивості, більш виражені у хворих з тяжким перебігом АД [99].

Цікаво, що ентеротоксини ЗС типів А (SEA), В (SEB), С (SEC) і D (SED) набули більшого значення в патогенезі АД завдяки широкому спектру біологічної активності, в тому числі індукції специфічного IgE, діючи як суперантигени і змінюючи функції Tregs. Специфічні IgE-антитіла, спрямовані проти стафілококових суперантигенів, корелюють з важкістю проявів АД [100]. Крім того, було показано, що зв'язування ЗС зі шкірою значно підвищене за рахунок запалення шкіри при АД; окремо було виявлено, що ЗС підвищує активність керамідази, тим самим посилюючи дисфункцію шкірного бар'єру. Таким чином, надмірно швидкий ріст цих бактерій має бути однією з цілей в керуванні АД.

Отже, сучасні концепції патогенезу переважно стосуються вивчення структури, функцій та ролі епідермального бар'єру шкіри, серії біологічно активних сполук (цито- і хемокінів), які визначають мікросередовище при запальній реакції АД, неімунних механізмів АД, значення інсемінації шкіри патогенною мікрофлори у хворих на АД. Досі викликає науковий інтерес і потребує подальшого вивчення Th1/Th2 концепція АД.

1.1.4 Атопічний дерматит – початок атопічного маршу. Концепція атопічного маршу була розроблена для опису прогресування порушень АД у дітей раннього віку до алергічного риніту й астми [101]. У пацієнтів може розвинути типова послідовність АД, алергічного риніту та астми, які виникають у певному віці; деякі з них можуть зберігатися протягом кількох років, тимчасом як інші можуть виникнути з дорослішанням [102].

Ризик розвитку всіх atopічних захворювань є складним комплексом, і тимчасова картина, описана в atopічному марші, не може бути простою прогресією. Розвиток цих захворювань багато в чому залежить як від генетичних, так і екологічних факторів. Ці порушення, розділяючи генетичні й екологічні фактори ризику, можуть бути не пов'язані між собою, а розвиватися послідовно уздовж atopічного шляху або мати причинно-наслідковий зв'язок між екземою і atopічними респіраторними захворюваннями, що розвиваються пізніше. Проте концепція atopічного маршу була підтримана поперечними (одномоментними) і поздовжніми (проспективними) дослідженнями [103–106].

Атопічний дерматит є основним фактором ризику для розвитку астми, з підвищеним відношенням шансів у дітей з АД за даними декількох поздовжніх (проспективних) досліджень, в порівнянні з дітьми без АД.

Деякі ключові поздовжні дослідження виявили, що IgE-сенсibilізація до алергенів навколишнього середовища при АД є важливим фактором у прогресуванні в астму. В плацебоконтрольованому рандомізованому дослідженні дітей з симптомами АД і сімейною історією алергії знайшли значно вищий ризик розвитку астми при сенсibilізації в базовій лінії до курячих яєць (ВШ= 1,4; 95 % ДІ 1,1–1,7), домашнього пилового кліща (ВШ=1,6; 95 % ДІ 1,3–1,9) або пилка трав (ВШ=1,7; 95 % ДІ 1,4–2,1) [107]. У групових дослідженнях наявність початку харчової сенсibilізації у дітей з раннім АД підвищує ризик для подальшого розвитку астми [108, 109].

Основними факторами ризику для прогресії та персистенції астми є ранній початок, IgE-сенсibilізація і тяжкість АД. Приблизно у 70 % пацієнтів з тяжким АД розвивається бронхіальна астма в порівнянні з 20–30 % хворих з легким перебігом АД і приблизно 8 % у загальній популяції. Аналогічно тяжкість АД корелює з ризиком розвитку риніту і з підвищеними рівнями загального та специфічного IgE [125].

Van der Hulst et al. [105] досліджували ризик розвитку астми у дітей раннього віку із зовнішньою формою АД з 13 проспективних групових

досліджень, включаючи 4 когортні дослідження з народження і 9 когортних досліджень екземи.

Поширеність астми у віці 6 років у дітей з АД в когортних дослідженнях становила близько 30 %. Кароор et al. [106] виявили, що до трьох років майже 66 % випробовуваних мали алергічний риніт або астму, або обидва захворювання і як наявність цих захворювань корелює з поганим контролем АД. Подальше групове дослідження за суб'єктами, які досягли 22-річного віку, виявило, що астма в дитячому віці міцно асоціюється з АД, тимчасом як астма, яка виникла в дорослому віці, ні [110, 111].

Незважаючи на популярність гіпотези atopічного маршу, механізми, які можуть лежати в основі його прогресування, досі не з'ясовані.

Деякі дослідники припускають, що шкірна сенсibiliзація передуює сенсibiliзації дихальних шляхів. Одна з нинішніх гіпотез про потенційні біологічні механізми atopічного маршу обертається навколо порушень бар'єрної функції шкіри, відмітної риси АД. Попередні підходи до розуміння АД були зосереджені на механізмах адаптивної імунної системи, часто з акцентом на парадигмі Th1-Th2. Останнім часом концептуальна спрямованість більшою мірою зміщується до включення первинного дефекту в епітеліальному бар'єрі як порогової події АД.

Дефекти шкірного бар'єру призводять до епідермальної втрати води і проникнення структур з високою молекулярною вагою, таких як алергени, бактерії та віруси [112]. Дефекти у функції бар'єру шкіри також пов'язані з системними реакціями, такими як збільшення загального IgE і гіперреактивності дихальних шляхів, можливо, через подальшу сенсibiliзацію [113, 114]. Деякі дослідження показують, що кератиноцити виробляють стромальний лімфопоетин тимуса (TSLP), який може також пов'язувати АД і астму [115]. Надмірна експресія TSLP у шкірі пов'язана як із зовнішньою, так і з внутрішньою формою АД [116]. Ці дані дозволяють припустити, що зв'язок між надмірною експресією TSLP у шкірі, АД та іншими алергічними захворюваннями може бути незалежним від дефекту шкірного бар'єру.

Попри тривале і різнобічне вивчення патогенезу АД, сьогодні поки ще не існує загально визнаних уявлень про механізми його розвитку, у зв'язку з чим ще не розроблена патогенетично обґрунтована його класифікація. Це пояснює не завжди ефективні, а часом і просто незадовільні результати лікування.

Незважаючи на значні досягнення в дослідженні патогенезу АД у галузі імунних та неімунних механізмів, генетичних факторів, слід визнати, що сьогодні єдина патогенетично обґрунтована концепція АД відсутня, тому потрібне подальше вивчення процесів формування і розвитку АД, визначення інформативних клініко-лабораторних критеріїв і показників, які дозволять виділити клініко-патогенетичні варіанти АД у дітей, розробити та застосувати диференційований підхід до їх лікування [79].

1.2 Сучасні методи діагностики та лікування atopічного дерматиту у дітей раннього віку із застосуванням пробіотиків

1.2.1 Діагностика atopічного дерматиту.

Діагностика АД спирається передусім на сімейний анамнез пацієнта, а також на клінічні ознаки. Клінічний діагноз АД заснований на клінічному фенотипі відповідно до морфології та розподілу уражень на різних етапах. Ханіфін і Райка (1980) запропонували основні та другорядні діагностичні критерії на підставі клінічних симптомів АД [118]. До основних належать: свербіж шкіри, типова морфологія і локалізація шкірних висипів (ліхеніфікація та лінійність; згинальні поверхні, у дітей – обличчя та кінцівки), хронічний рецидивний перебіг, атопія в особистому та сімейному анамнезі. Другорядні критерії включають: ксероз (сухість) шкірних покривів, локалізація шкірного процесу на кистях і стопах, початок захворювання у ранньому дитячому віці, фолікулярний гіперкератоз, білий лишай, гіперлінійність долоней та підощв, схильність до інфекційних уражень шкіри, які пов'язані з порушеннями клітинного імунітету, білий дермографізм або затримка поблідіння, свербіж при рясному потовиділенні,

складки на передній поверхні шиї, потемніння ділянок навколо очей («алергічне сяйво»), зморшки Денье-Моргана (суборбітальні зморшки), тріщини за вухами, хейліт, екзема сосків, кератоконус (конічне випинання рогівки), передні субкапсулярні катаракти, високий рівень IgE у сироватці крові, реакція гіперчутливості негайного типу при шкірному тесті з алергенами.

Пізніше перелік діагностичних критеріїв було доповнено Williams [119]: еритродермія, рецидивний кон'юнктивіт, блідість або еритема обличчя, непереносимість їжі, непереносимість вовни та ліпідних розчинників.

Для встановлення діагнозу АД у пацієнта повинні бути в наявності три головних і три вторинних критерії [118, 120].

Для уніфікації та об'єктивізації оцінки тяжкості АД, забезпечення послідовності ведення хворого різними лікарями на всіх етапах лікування запропоновані напівкількісні шкали. Загально визнаною і найбільш поширеною є шкала SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), яка була запропонована Європейською робочою групою з АД (1993) [121]. Обов'язкові лабораторні та інструментальні дослідження викладені у наказі МОЗ України від 27.12.2005 р. № 767.

1.2.2 Сучасні уявлення про лікування атопічного дерматиту. Нині, незважаючи на досягнутий успіх у розшифруванні механізмів розвитку алергічних реакцій при АД, проведення його адекватної терапії все ще становить значні труднощі. Досі не існує досить ефективних адекватних методів лікування, що приводять до повного одужання. Використовувані численні методи і засоби, як правило, лише подовжують періоди ремісії та в ряді випадків сприяють пом'якшенню подальшого перебігу захворювання [86, 122, 123].

Для дітей з АД необхідний диференційований, комплексний підхід до лікування, що включає вплив як на етіологічні фактори, так і на основні патогенетичні механізми його розвитку, а також враховує різноманітні клінічні особливості цього захворювання.

Сучасна стратегія лікування atopічного дерматиту у дітей заснована на принципах доказової медицини, узагальнена в висновках II Міжнародної об'єднаної конференції з atopічного дерматиту, яка відбулася в Новому Орлеані, США, в лютому 2002 р. (Ellis C., Luger T., Abeck D. et al., ICCAD II, 2003) [123]. Відповідно до результатів міжнародного узгодження і принципів доказової медицини, мета повноговиліковування хвороби є нереальною.

У 2013 р. в Україні Президією ВГО «Українська академія дерматовенерології» були прийняті клінічні настанови з діагностики, профілактики та лікування АД, сформовані на основі міжнародних і національних клінічних настанов [124–131]. Згідно з цими клінічними настановами, сьогодні основними напрямками терапії АД є:

- а) заходи, спрямовані на усунення причинно-значущих чинників (елімінаційний режим і догляд за шкірою);
- б) препарати зовнішньої дії;
- в) системна фармакотерапія;
- г) широкий спектр фізіотерапевтичних та санаторно-курортних методів лікування.

Елімінаційний режим полягає в усуненні/запобіганні впливу специфічних і неспецифічних тригерних факторів, а також у комплексному догляді за шкірою, спрямованому на відновлення її бар'єрних функцій та гідробалансу. Незалежно від того, чи планується проведення алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) при АД, при виявленні гіперчутливості до екзоалергенів слід обов'язково мінімізувати їх вплив [132–138]. Щодо харчових факторів застосовується елімінаційна дієта, складена на основі фактів гіперчутливості до певних харчових продуктів у анамнезі або в харчовому щоденнику [139–142]. Існують достатні докази того, що введення прикорму до 4-місячного віку може погіршувати перебіг АД у немовлят [143, 144].

Місцеве лікування АД полягає в застосуванні топічних глюкокортикостероїдів (ТГКС), топічних інгібіторів кальциневрину (ТІК), антибактеріальних засобів (АБ).

Наразі ТГКС розглядаються як найсильніші протизапальні агенти, за допомогою яких контролюються рецидиви АД [145–152]. Відповідно до Європейської класифікації активності ТГКС, вперше запропонованої Miller&Munro, виділяють чотири класи ТГКС (перший – найменша активність, четвертий – найвища активність).

Беручи до уваги природу АД як тривалого рецидивного захворювання, що уражує в більшості випадків великі за площею ділянки шкіри, необхідно підходити до терапії ТГКС зі стриманістю та обережністю, оптимізуючи лікувальні режими, обираючи ТГКС належної активності. Існує велика кількість досліджень щодо профілю безпеки різних класів ТГКС. Провідними маркерами профілю безпеки ТГКС є: атрофогенний потенціал, вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему й алергійний потенціал [153–157].

Такролімус і пімекролімус, що належать до ТІК, — засоби нестероїдної природи, які чинять протизапальний ефект і мають імуномодулюючі властивості.

У хворих на АД існує підвищена імовірність колонізації ЗС та іншими патогенними мікроорганізмами, навіть на неушкодженій шкірі [158, 159]. Рівень колонізації асоційований з тяжкістю захворювання, при цьому відбувається наростання титру специфічних антитоксичних IgE [66, 160].

Системне лікування АД передбачає застосування H₁-антигістамінних засобів, системних глюкокортикоїдів, цитостатичних засобів та антибактеріальної терапії – за певними показаннями.

Ефективність антигістамінних засобів зумовлена провідним значенням гістаміну в механізмах розвитку більшості клінічних симптомів atopічних захворювань. Наразі відомо кілька видів рецепторів гістаміну, серед яких H₁-рецептори у разі їхньої активації гістаміном визначають симптоми запалення шкіри та свербіння. У клінічній практиці застосовуються препарати 1, 2 та 3-ї генерації [120, 135, 161].

Відмітною особливістю антигістамінних препаратів 1-ї генерації є їх легке проникнення через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), що спричиняє седативний ефект. Окремі препарати цієї групи гальмують проведення нервового збудження у вегетативних гангліях та неселективно блокують інші типи рецепторів (М-холінорецептори, 5HT₃-рецептори, α-адренорецептори, DOPHA-рецептори), що може викликати різні фармакологічні ефекти. Седативний ефект антигістамінних препаратів 1-ї генерації використовують у терапії алергійних захворювань для зняття свербіння шкірних покривів, яке особливо підсилюється вночі. Порушення сну у хворих з хронічним та/або безперервно рецидивним перебігом АД також є показанням до застосування цих препаратів [162, 163].

H₁-антигістамінні препарати 2-ї генерації не проникають через ГЕБ і не спричиняють вираженої седативної дії. Вони є високо спорідненими до H₁-рецепторів, мають швидкий початок дії, тривалий терапевтичний ефект і не викликають розвитку тахіфілаксії. Окрім вибіркового гальмування гістамінових H₁-рецепторів, препарати 2-ї генерації гальмують ранню та пізню фази алергійної реакції, що зумовлює комбіновану протиалергічну та протизапальну дію. Препарати цієї групи спроможні гальмувати вивільнення гістаміну, пригнічувати активацію еозинофілів, блокувати активацію епітеліальних клітин дихальних шляхів, а також пригнічувати експресію ICAM-1 і антигенів II HLA-DR – основного комплексу гістосумісності, який бере участь у презентації антигену. Вони гальмують агрегацію тромбоцитів та вивільнення лейкотрієнів різноманітними типами клітин під впливом алергійних та неалергійних стимулів [164, 165].

H₁-антигістамінні препарати 3-ї генерації мають подібні до засобів 2-ї генерації фармакологічні ефекти, але характеризуються набагато кращим профілем безпеки [166–169].

Результати досліджень довготривалої ефективності H₁-антигістамінних засобів у пацієнтів з АД є непереконливими [193]. Разом з тим, доведена короткотривала ефективність цих засобів, що є необхідним для швидкої

стабілізації рецидивів АД [163]. Однак в останні роки у вітчизняній і зарубіжній літературі з'явилися численні дані, що змінюють загальноприйняті уявлення про необхідність призначення та застосування антигістамінних засобів як «золотого стандарту» в лікуванні АД [84, 170, 171, 172]. У першу чергу, це пов'язано з тим, що механізм виникнення свербіння шкіри у хворих на АД далеко не завжди зумовлений підвищенням рівня гістаміну і часто може мати іншу природу. Встановлено, що ацетилхолін, вміст якого у хворих АД значно збільшений у поверхневих і глибоких шарах шкіри, може бути медіатором свербіжу, надаючи таку дію за рахунок стимуляції М3-холінорецепторів шкіри або ж свербіж може мати протеазну природу [83, 84]. У цих випадках блокада Н1-рецепторів при застосуванні антигістамінних засобів не приводитиме до купірування свербіжу, а його можливе зменшення пов'язано з їх седативним ефектом, якого можна легко досягти призначенням препаратів, що регулюють функцію нервової системи. Використання антигістамінних засобів 1-го покоління у дітей показано й обґрунтовано тільки при загостренні АД для купірування яскраво виражених симптомів гострого запалення терміном не більше 7 днів. Тривале лікувальне або профілактичне застосування препаратів цієї групи при хронічному та/або безперервно рецидивному перебігу АД недоцільне і малоефективне як на нашу думку, так і з позицій доказової медицини [173, 174, 175].

При вираженому загостренні захворювання та відсутності можливості використання антигістамінних препаратів в окремих випадках можливе застосування системних глюкокортикостероїдів (ГКС). Однак системні ГКС характеризуються рядом тяжких, грізних, а часом і необоротних ускладнень, як-от: затримка росту, пригнічення функції системи гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози, артеріальна гіпертензія, стероїдна катаракта, остеопороз, інфекційні ускладнення і багато інших, що обґрунтовано обмежує їх широке використання у дітей з АД [176–178].

З-поміж цитостатичних засобів у лікуванні АД використовують циклоспорин А, який пригнічує патогенетичний шлях, що відбувається за

участі кальциневрину. Ефективність циклоспорину А при АД підтверджена клінічно, разом з тим висока частота побічних ефектів і можливість рецидиву після відміни обмежують застосування цього лікарського засобу [179–187].

Окремих рекомендацій стосовно застосування системної антибіотикотерапії у пацієнтів, які страждають на АД, не розроблено. Системне застосування антибіотиків показане у разі ускладнення АД розповсюдженою або глибокою вторинною бактеріальною інфекцією, яка найчастіше асоціюється з метицилін-чутливими штамми ЗС [132, 154].

У зв'язку із тим, що проблема лікування АД наразі остаточно не розв'язана, зрозумілий інтерес клініцистів до фізіотерапевтичних методик лікування АД, які здатні мобілізувати внутрішні резерви організму та посилювати ефект медикаментозної терапії. Разом з тим, доказова база щодо застосування цих методик є незначною і представлена переважно найкращим клінічним досвідом і думкою експертів. Щодо окремих методів фізіотерапії, наприклад КВЧ- та лазеротерапії, фототерапії, рівень доказовості вищий за рахунок наявності неаналітичних досліджень.

Неспецифічну імунотерапію не можна розглядати як ефективний підхід до лікування АД [129, 188–191]. Для одержання достовірних рекомендацій щодо специфічної імунотерапії при АД необхідне проведення додаткових багатоцентрових рандомізованих контрольованих досліджень.

Розглядаючи новітні методи терапії алергічних захворювань, слід звернути увагу на анти-IgE стратегію, затверджену для лікування бронхіальної астми (БА), яка була випробувана з різними результатами у хворих на АД [192, 193]. Останніми роками для лікування тяжкої БА активно використовується біологічно активний препарат омалізумаб, який являє собою рекомбінантні гуманізовані анти-IgE антитіла. Він є першим представником нового класу препаратів, розроблених з метою специфічного впливу на IgE для переривання алергічного запального каскаду на ранній стадії його розвитку. Так як у цих пацієнтів зазвичай виявляються вельми високі рівні IgE, нейтралізація цих рівнів потребує дуже великих кількостей анти-IgE антитіл. Тим не менш, є

недавні повідомлення про успішне використання омалізумабу в окремих пацієнтів. Були також повідомлення про досить успішне використання інфліксимабу (анти-ФНП- α) [194, 195]. Однак потрібно мати на увазі, що побічні ефекти біопрепаратів можуть бути серйозними та потребують подальшої оцінки.

Наприкінці 1990-х рр. почали з'являтися публікації результатів рандомізованих контрольованих досліджень і мета-аналізи, в яких ефективність пробіотиків для лікування та профілактики АД оцінювалася з позицій доказової медицини. У дітей, які страждають на АД, значно змінюється пряма кореляція між кількістю кишкової палички і бактероїдів у фекаліях, а також рівнем IgE у сироватці крові. Включення пробіотиків, що містять культури *Bifidobacterium lactis* Bb12 і *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), в раціон дітей, які страждають на АД, приводило до більш швидкого згасання клінічної симптоматики.

Кокранівський огляд досліджень ефективності пробіотиків у профілактиці і лікуванні АД [196, 197] показав, що немає достатніх доказів, щоб рекомендувати додавання пробіотиків до малякової дієти для профілактики АД [198]. На противагу цьому, існують переконливі докази, що пробіотики ефективно запобігають розвитку АД і ефективно доповнюють схеми лікування АД у дорослих і дітей [199, 200].

Декілька досліджень показали позитивні результати при застосуванні пробіотиків у вагітних жінок та їхніх дітей після народження. Цікаво, що найбільший профілактичний результат був одержаний у дітей з сімейним алергічним анамнезом [201–203]. Корейські дослідники показали, що пренатальне і постнатальне застосування пробіотиків може запобігати розвитку АД у немовлят з високим ризиком алергії протягом першого року життя [204, 197].

Пробіотики пригнічують алергічні захворювання, подавляючи Th2 відповідь, що знижує рівні цитокінів IL-4, IL-5 і IL-13 [205, 206]. Також пробіотики можуть потенційно модулювати toll-подібні рецептори і білки ентероцитів, які розпізнають протеоглікан, приводять до активації дендритних

клітин (ДК) і Th1 відповіді [207]. Крім того, пробіотики збільшують рівень IL-10 і фактор росту пухлини бета (TGF- β), активуючи Tregs [206]. Таким чином, розумно припустити, що пробіотики пригнічують диференціацію наївних T-клітин у Th2. Крім того, вони пригнічують диференціювання зрілих ДК в пробірці. Однак дуже мало досліджень алергічних захворювань *in vivo* продемонстрували взаємозв'язок між зрілими ДК і пробіотиками. Тому необхідні подальші дослідження, щоб визначити додаткові механізми впливу пробіотиків при алергічних захворюваннях у людини і на тваринних моделях. Тим не менш, результати багатьох досліджень розрізняються і вони не можуть пояснити дисбаланс Th1/Th2 відповіді у розвитку алергічних захворювань.

Отже, механізм пробіотиків є дискутабельним, незважаючи на те, що пробіотики надають виражений лікувально-профілактичний та імуномодуючий ефект у осіб з atopічними захворюваннями.

Сьогодні мета лікування конкретного пацієнта із АД зводиться до трьох основних позицій: усунення або ослаблення свербіння, купірування запальної реакції в шкірі та по можливості тривала підтримка одержаного лікувального ефекту. Беручи до уваги складні та різнобічні механізми розвитку АД, і досі залишається досить актуальним продовження роботи з оптимізації терапії АД, створення патогенетичних протоколів лікування.

1.3 Питання профілактики atopічного дерматиту у дітей

Профілактика АД є найважливішою ланкою в загальному комплексі лікувально-профілактичних заходів при цьому захворюванні. Хронічний перебіг АД потребує розробки нових методів профілактики, скорочення споживання медикаментів пацієнтами та підвищення якості їх життя. Вони передбачають виділення первинної та вторинної профілактики.

Первинна профілактика. Заходи з профілактики АД необхідно проводити ще до народження дитини в антенатальному періоді (антенатальна профілактика) і продовжувати після народження дитини на першому році життя (постнатальна профілактика). Антенатально істотно збільшують ризик формування алергічного захворювання високі антигенні навантаження (токсикози вагітних, масивна медикаментозна терапія вагітної, вплив на неї професійних алергенів, одноманітне вуглеводне харчування, зловживання облігатними харчовими алергенами та ін.). У ранньому постнатальному періоді необхідно обмежити новонароджених від зайвої медикаментозної терапії, раннього штучного вигодовування, які ведуть до стимуляції синтезу IgE.

Протирецидивна програма. Для АД така програма повинна бути побудована з використанням заходів, спрямованих на практичне здійснення всіх аспектів реабілітації з урахуванням комплексної оцінки стану хворого і попереднього лікування.

Завершуючи виклад огляду літератури, можна констатувати, що проблема вдосконалення патогенетично обґрунтованої терапії та профілактики АД у дітей зберігає свою актуальність і потребує подальшого пошуку і більш детального розшифрування різних імунних і неспецифічних механізмів розвитку, ретельного аналізу численних особливостей його клінічних проявів з метою виявлення різних клініко-патогенетичних варіантів даного захворювання. Слід визнати, що сьогодні патогенетично обґрунтована концепція АД відсутня, потрібне подальше, більш повне і поглиблене вивчення імунних і неспецифічних механізмів формування та розвитку цього захворювання, визначення інформативних клініко-лабораторних критеріїв і показників, що дозволить розробити та застосувати нові схеми профілактики й диференційований підхід до лікування АД.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на базі КУ «Пологовий будинок № 7» (Одеса), Одеської обласної дитячої клінічної лікарні, КУ «Міська дитяча поліклініка № 6» (Одеса).

2.1 Методи обстеження вагітних жінок

При проведенні роботи застосовувалися загальноклінічні, алергологічні та імунологічні методи обстеження.

Серед загальноклінічних методів використовували збір анамнезу, в тому числі алергічного (за даними бесіди з жінками, анкетування, аналізу індивідуальної карти вагітної та історії пологів). При зборі анамнезу враховували спадковість за алергічними захворюваннями, наявність алергічної патології у самої жінки, її чоловіка/батька дитини, характер перебігу алергічних хвороб до вагітності та під час вагітності. За спеціально розробленими анкетами оцінювали матеріально-побутові умови, наявність шкідливих умов праці, шкідливих звичок, характер харчування під час вагітності. При аналізі медичної документації особлива увага приділялася наявності хронічної соматичної патології й алергічних захворювань у вагітної.

Загальноклінічні дослідження (загальний аналіз крові) проводили за загальноприйнятими методиками.

З-поміж алергологічних методів оцінювалися рівні загального IgE.

Визначення рівня загального IgE проводили згідно з Інструкцією щодо застосування «Тест-системи імуноферментної для визначення загального IgE людини у сироватці (плазмі) крові», затвердженою наказом МОЗ України № 784 від 30.10.2009 р. (Свідоцтво про реєстрацію № 8351/2008 від 30.10.2009 р.).

Для оцінки рівня загального IgE користувалися набором реагентів «ІФА–загальний IgE для кількісного визначення вмісту загального імуноглобуліну Е в сироватці крові людини методом твердофазного імуноферментного аналізу» (виробник: ТОВ «Хема-Медика», Москва, Російська Федерація). У даній тест-системі використовується принцип двосайтового (сендвіч) імуноферментного аналізу. Для реалізації цього варіанта використані два моноклональних антитіла з різною епітопною специфічністю до IgE. Одне з них іммобілізоване на твердій фазі (внутрішня поверхня лунок), друге кон'юговане з пероксидазою хрому. У лунках при додаванні досліджуваного зразка і кон'югату анти-IgE-пероксидаза під час інкубації одночасно відбувається іммобілізація загального IgE, що міститься в досліджуваному зразку, і зв'язування його з кон'югатом. При видаленні вмісту з лунок і промиванні відбувається видалення надлишку кон'югату анти-IgE-пероксидаза, не пов'язаного з іммобілізованим в ході інкубації IgE. Кількість зв'язаного кон'югату прямо пропорційна кількості загального IgE в досліджуваному зразку. Під час інкубації відбувається забарвлення розчину в лунках. Ступінь забарвлення прямо пропорційний кількості зв'язаного кон'югату анти-IgE-пероксидаза. Після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках на підставі калібрувального графіка розраховується концентрація загального IgE в досліджуваних зразках. Концентрація загального IgE виражалася в МО/мл. Матеріалом для досліджень служили негемолізовані прозорі зразки сироватки крові людини. Кров для отримання сироватки брали в процедурному кабінеті з дотриманням встановлених правил обережності, щоб виключити можливість зараження ВІЛ-інфекцією і вірусом гепатиту В. Зразки крові (сироватки) транспортували в контейнерах або в пробірках, герметично закритих гумовими або ватно-

марлевими, обгорнутими поліетиленовою плівкою, пробками. Пробірки з кров'ю поміщали на 1 год. в термостат при температурі $(36 \pm 1)^\circ\text{C}$, а потім в холодильник при температурі $+2\dots+8^\circ\text{C}$ на 16–18 год. Згустки, що утворилися, відокремлювали від стінок скляною паличкою. Сироватку зливали зі згустків у центрифужну пробірку і центрифугували при 1500–2000 об/хв протягом 20–30 хв.

2.2 Методи обстеження дітей

Із загальноклінічних методів використовували збір анамнезу (за даними бесіди з батьками, аналізу історії розвитку новонародженого, історії розвитку дитини, медичної карти стаціонарного хворого, об'єктивного обстеження систем і органів). При зборі анамнезу враховували спадкову схильність до алергічних хвороб, наявність алергічної патології у дитини, терміни появи перших ознак захворювання, характер вигодовування. При аналізі первинної медичної документації особливу увагу приділяли перинатальному анамнезу, наявності фонової патології, частоті та тяжкості гострих респіраторних інфекцій. Клінічні симптоми і стан дітей оцінювали в комплексі з традиційними та спеціальними лабораторними методами.

Загальноклінічні дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, кал на яйця глистів, зішкріб на ентеробіоз) проводили за загальноприйнятими методиками.

Алергологічні методи включали в себе оцінку рівнів загального IgE. Визначення рівня загального IgE проводили згідно з відповідною інструкцією (див. розд. 2.1).

Імуноалергологічне обстеження було проведено у динаміці в усіх групах обстежуваних новонароджених: у віці 3–5 днів, надалі – у віці 3–4 міс.

2.2.1 Методика визначення ступеня тяжкості атопічного дерматиту за міжнародною системою S C O R A D. Для оцінки тяжкості АД використовували міжнародну систему бальної оцінки ступеня тяжкості АД – SCORAD (scoring of atopic dermatitis - шкала АД), розроблену групою вчених європейських країн [208]. Оцінка тяжкості АД за системою SCORAD включала в себе такі етапи:

I етап. Розрахунок площі ураження шкірних покривів. Площа ураження оцінювалася у дітей за правилом «дев'яток» і зображувалася на оцінковому аркуші із зображенням контурів тіла дитини спереду і ззаду з поправками (щодо голови і нижніх кінцівок) для хворих до 2-річного віку (рис. 2.1). Одна долоня хворого становила 1 % всієї шкірної поверхні.

II етап. Визначення та оцінка ознак інтенсивності (об'єктивні симптоми). У системі SCORAD виділено 6 ознак: 1) еритема (гіперемія); 2) набряк/ папула; 3) мокнуття/кірки; 4) екскоріація; 5) ліхеніфікація; 6) сухість. Кожна ознака оцінювалася від 0 до 3 балів (0 – відсутність, 1 – легкий, 2 – середній, 3 – тяжкий) згідно з рекомендованими фотографіями. Напівбальні оцінки не застосовувалися. Оцінки в балах виставлялися в спеціальній оцінковій таблиці, потім загальний індекс SCORAD розраховувався за формулою, наведеною нижче. Ділянка, обрана для оцінки, представляла кожену ознаку у даного хворого з середньою інтенсивністю, тим самим виключаючи ділянку-мішень або область найбільшого ураження. Однак одна і та ж ділянка могла бути обрана для двох і більше ознак. Наприклад, одна і та ж ділянка застосовувалася для оцінки екскоріацій та еритеми.

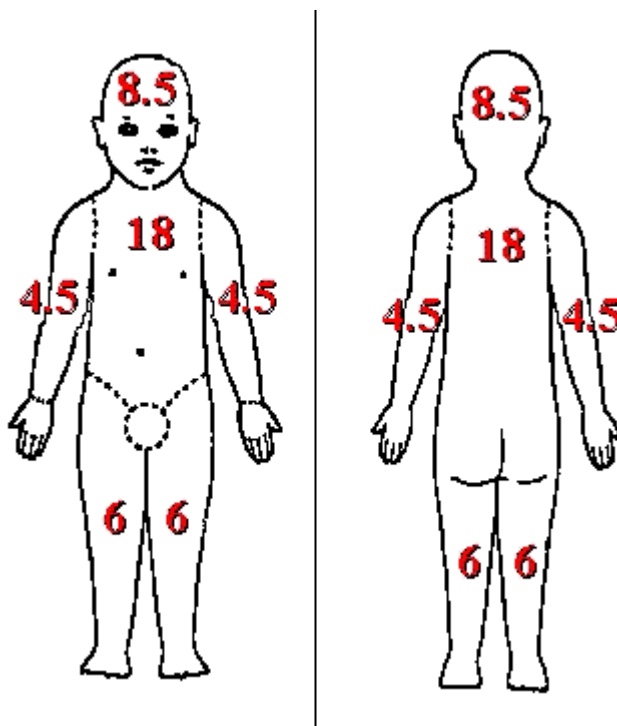


Рис. 2.1 Оцінковий аркуш розрахунку площі ураження шкірних покривів для дітей до 2 років

III етап. Оцінка суб'єктивних ознак включала свербіж і порушення сну. Батьки пацієнта відповідали на запитання з цієї теми. Вони вказували на 10-сантиметровій шкалі оцінкової форми пункт, відповідний середньому значенню за останні 3 дні/ночі. Інтенсивність сверблячки та ступінь порушення сну оцінювали за 10-бальною шкалою (від 0 до 10).

IV етап. Розрахунок величини індексу SCORAD. Усі отримані бали записували в оцінковий аркуш. Індекс SCORAD розраховували за формулою:

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

де А – площа ураженої шкіри, %;

В – сума балів об'єктивних ознак (еритема, набряк, мокнуття, екскоріації, ліхеніфікація, сухість);

С – сума балів суб'єктивних ознак (свербіж, втрата сну).

Ступені тяжкості атопічного дерматиту за шкалою SCORAD представлені у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Ступені тяжкості атопічного дерматиту за шкалою SCORAD

Ступінь важкості АД	Оцінка по шкалі SCORAD в балах
Легкий	< 23
Средньої тяжкості	23–63
Тяжкий	> 63

2.2.2 Методика визначення дерматологічного індексу якості життя немовлят. Дерматологічний індекс якості життя немовлят (Infant's Dermatological Life Quality Index –IDLQI) використовується для оцінки впливу шкірних висипань на якість життя дітей до 4 років [281]. Мета цього опитувальника – оцінити, як впливало на життя дитини шкірне захворювання протягом останнього тижня. Опитувальник представлений 10 питаннями з варіантами відповідей (Додаток А). Мінімальна кількість балів – 0, максимальна – 3 бали на кожне питання. Дерматологічний індекс якості життя в межах 0-10 балів відповідав задовільному стану пацієнтів («страждає незначно»), індекс від 10 до 20 балів – помірному зниженню якості життя («страждає досить сильно»). Індекс від 20 балів свідчив про низький рівень якості життя («страждає дуже сильно»).

2.3 Збір даних і поділ обстежуваних на групи

Для вирішення поставлених завдань дослідження було поділено на 5 етапів.

1-й етап. Виявлення перинатальних факторів ризику АД, у т. ч. оцінка ролі сімейного анамнезу. Для визначення клінічної ролі сімейного алергічного анамнезу як фактора ризику АД у дітей був проведений порівняльний аналіз груп. До першої групи (1А) увійшла 31 дитина з обтяженим алергічним анамнезом за лінією матері, до другої групи (1Б) – 14 дітей із обтяженим сімейним алергічним анамнезом (поєднання алергічних проявів у обох батьків), до групи контролю (К1) – 50 дітей без обтяженого алергічного анамнезу.

2-й етап. Вивчення ролі грудного вигодовування у запобіганні АД. Для вивчення ролі грудного вигодовування щодо запобігання АД проведено порівняльне контрольоване дослідження в паралельних групах, відібраних методом стратифікованої рандомізації за нозоформами серед 66 дітей з несприятливим алергічним анамнезом (наявність алергічних проявів у матерів, батьків). За характером вигодовування всі пацієнти були розділені на 3 групи: 23 дитини першої групи (2АМС), зважаючи на гіпогалактію у матері, одержували стандартні адаптовані молочні суміші (АМС); 18 дітей, які одержували частково гідролізовані суміші (ЧГС) через гіпогалактію матері утворили другу групу (2ЧГС). До контрольної групи (2ГВ) увійшли 25 дітей, які перебували виключно на грудному вигодовуванні (ГВ). Усі діти спостерігалися в динаміці, до шестимісячного віку фіксувалися шкірні алергічні прояви.

3-й етап. Оцінка ефективності LGG у перинатальній профілактиці АД. Проведено порівняльне контрольоване дослідження в паралельних групах, відібраних методом стратифікованої рандомізації за нозоформами серед 102 вагітних з різними алергічними проявами в анамнезі або на момент дослідження. За результатами стратифікованої рандомізації 33 вагітних у терміні гестації 35–36 тижнів одержували перорально 1,5 млрд життєздатних бактерій LGG на добу протягом 14 днів, а 33 новонароджені дитини цих

матерів одержали перорально двотижневий курс 1 млрд життєздатних бактерій LGG.

4-й етап. Оцінка ефективності LGG у постнатальній профілактиці АД. До другої основної групи було включено 34 вагітних жінок і їх 34 новонароджених дитини, які одержали двотижневий курс 1 млрд життєздатних бактерій LGG перорально. Контрольну групу утворили 35 вагітних і їх 35 новонароджених, які не одержували досліджувані препарати.

5-й етап. Оцінка ефективності LGG при включенні у схему стандартної терапії АД. З метою вивчення ефективності застосування LGG в комплексній терапії АД у дітей проведене порівняльне контрольоване дослідження в паралельних групах. Використано метод стратифікованої рандомізації серед дітей з АД, що знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні раннього віку ООДКЛ. Пацієнти були розділені на 2 групи. Із них 27 дітей протягом місяця щодня одержували перорально 1 млрд бактерій LGG (після виписування продовжували одержувати препарат амбулаторно). Дані пацієнти утворили основну групу (Л1). Контрольну групу (К3) утворили 30 дітей, які одержували стандартну терапію АД без препаратів, що містять пробіотики.

Усі пацієнти отримали усну інформацію про всі процедури дослідження і дали інформовану згоду на участь в дослідженні.

2.3.1 С к л а д і х а р а к т е р и с т и к а з а с т о с о в у в а н и х п р е п а р а т і в. Према для дітей (PREEMAKIDS) № 05.03.02-03/101866 від 18.10.2012 до 12.10.2016. Виробник: ProbiotalS.p.A, Via Mattei 3, Новара 28100, Італія; тел.: +390321-499184 для DeltaMedicalPromotionsAG, Отенбахгассе 26, Цюрих 8001, Швейцарія, www.schonen-swiss.com. Према / Preema, SCHONEN, proBioSWISS – товарні знаки Дельта Медікел Промоушнз АГ (Швейцарія) / DeltaMedicalPromotionsAG (Switzerland). LGG®- торговельна марка, що використовується за ліцензією ValioLtd., Фінляндія. Краплі.

Пляшечка 10 мл, з піпеткою. 10 крапель містять: 1,0 млрд КУО життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG® – мікроенкапсульовані); допоміжні речовини: кукурудзяна олія, двоокис кремнію (E 551). Без ГМО.

Lactobacillus rhamnosus LGG® сприяють розщепленню вуглеводів з утворенням молочної кислоти. Створене ними кисле середовище позитивно впливає на розвиток біфідобактерій, що становлять 85–95 % мікрофлори кишечника організму дитини. Лакто- та біфідобактерії проявляють симбіоз, компенсуючи метаболізм один одного і стимулюють взаємний розвиток. *Lactobacillus rhamnosus* LGG® мають високу антагоністичну активність проти широкого спектра патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, пригнічують розвиток ентеротоксичних грамнегативних анаеробів та ентеропатогенних вірусів, перешкоджають їх адгезії до слизової оболонки кишечника; створюють сприятливі умови для розвитку корисної мікрофлори кишечника, підтримують і регулюють діяльність мікрофлори та сприяють нормалізації мікробіоценозу шлунково-кишкового тракту; підвищують неспецифічну резистентність організму, проявляють імуномодулюючі властивості: підсилюють специфічну IgA-відповідь і знижують вироблення цитокінів, пов'язаних з алергічним запаленням; синтезують амінокислоти, пантотенову кислоту, вітаміни К і групи В, сприяють всмоктуванню заліза, кальцію, вітаміну D. За рекомендацією лікаря застосовується як дієтична добавка до харчового раціону дітей від народження і старше та дорослим як додаткове джерело життєздатних молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG®) з метою нормалізації мікрофлори кишечника та поліпшення його функціонального стану, покращання травлення і загальної опірності організму, запобігання дисбіозу й антибіотик-асоційованій діареї під час і після прийому антибіотиків, харчової алергії.

ПАНГРОЛ® 10000 UA/6763/01/01 02.11.2012 – 02.11.2017. Наказ № 869 (2) від 02.11.2012. Виробник: Апталіс Фарма С.р.Л. (виробництво "in bulk", контроль серій), Італія. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ (МЕНАРІНІ ГРУП) (контроль та ви-

пуск серій), Німеччина. Нордмарк Арцнаймітель ГмбХ & Ко. КГ (кінцеве пакування), Німеччина. Адванс Фарма ГмбХ (кінцеве пакування), Німеччина. Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А., Люксембург. Капсули тверді з кишковорозчинними міні-таблетками, № 20, № 50 у банках № 1. Засоби, що покращують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати. Код АТС А09А А02. 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10 000 ОД Є. Ф. (одиниці Європейської Фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД Є. Ф., мінімальну протеолітичну активність 500 ОД Є. Ф.

УРСОФАЛЬК UA/3746/01/0108.11.2010 – 08.11.2015. Наказ № 1094 (2) від 13.12.2010. Виробник: Др. Фальк Фарма ГмбХ (відповідальний за випуск серій кінцевого продукту та альтернативне вторинне пакування), Німеччина. Віфор АГ Цвайнідерлассунг Медіхеми Еттінген (виробник дозованої форми, первинне та вторинне пакування), Швейцарія. Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина. Суспензія для перорального застосування, 250 мг/5 мл по 250 мл у пляшках № 1 з мірною ложкою.

Засоби, що застосовують для лікування печінки та жовчовивідних шляхів. Засоби, що застосовують у разі біліарної патології. Код АТС А05А А02. Засоби, що застосовують у разі захворювань печінки, ліпотропні речовини. Код АТС А05В. 5 мл суспензії (1 мірна ложка) містять: кислоти урсодезоксихолевої 250 мг.

2.4 Методи статистичної обробки даних

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювався з використанням пакетів STATISTICA 7.0 і Microsoft EXCEL 2003 з інтеграцією AtteStat 12.5, інтернет- калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis). Середні вибіркові значення кількісних ознак наведені в тексті у вигляді $M \pm m$, де M –

середнє вибіркове, m – помилка середнього. Частки (відсотки) представлені з 95 % довірчими інтервалами (ДІ). У всіх процедурах статистичного аналізу при перевірці нульових гіпотез критичний рівень значущості p приймався, таким, що дорівнює 0,05.

Перевірка нормальності розподілу проводилася трьома методами: графічним (за допомогою побудови «графіків нормального розподілу»), Колмогорова–Смирнова і Шапіро–Уїлкі. Дослідження взаємозв'язку між парами дискретних якісних ознак виконувалося з використанням аналізу парних таблиць спряженості, де оцінювалися значення статистики Пірсона Хі-квадрат (χ^2), досягнутий рівень значущості (p) і відношення шансів (ВШ) з 95 % ДІ. З метою виявлення закономірностей між безліччю якісних ознак застосовувалися модулі інтелектуального аналізу даних (Data mining).

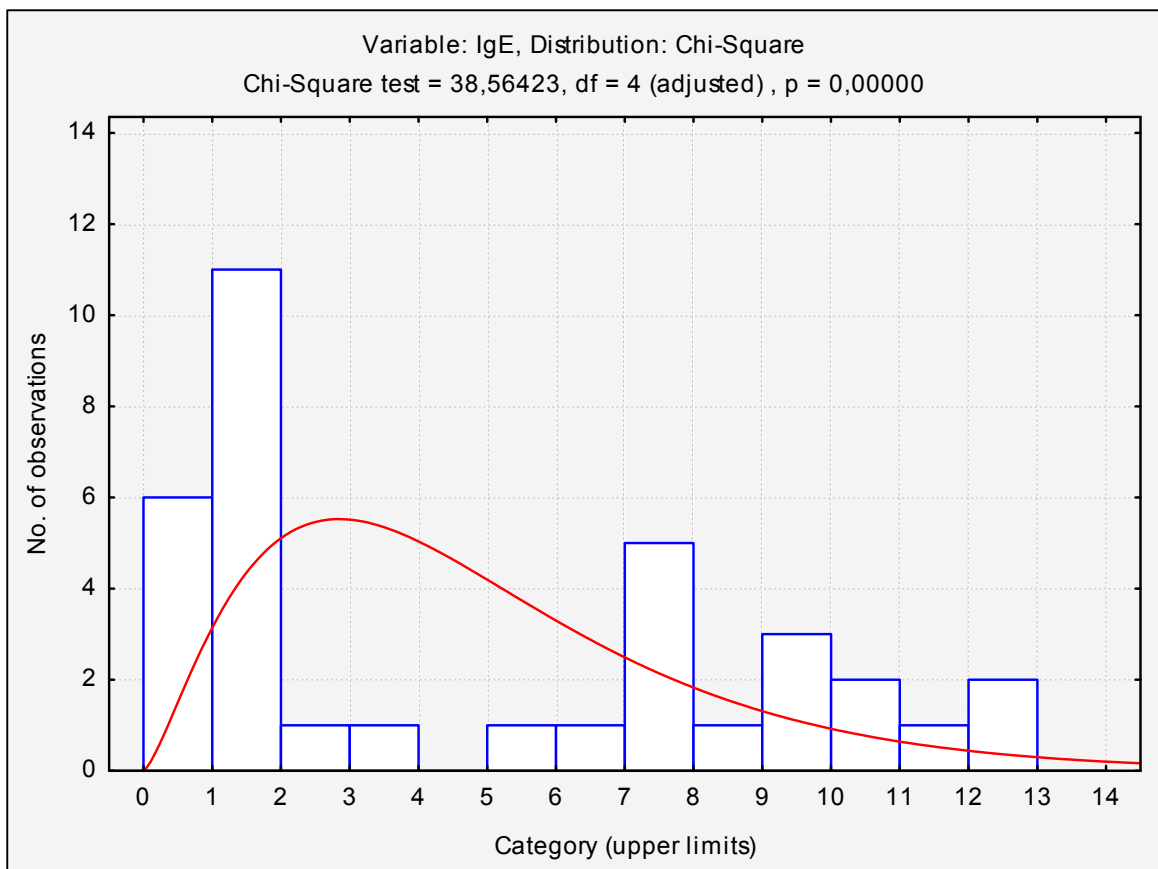


Рис. 2.2 Розподіл показників рівня IgE крові у контрольній групі обстежуваних хворих

У зв'язку з тим, що більшість усіх кількісних ознак у групах порівняння не мали нормального розподілу (рис. 2.2), для порівняння основних параметрів груп застосовувалися непараметричні методи – медіанний тест Краскела – Уолліса, тест Вілкоксона, Манна–Уїтні і тест Ван дер Вардена. Також з метою оцінки значущості відмінності між середніми в групах порівняння застосовувався дисперсійний аналіз.

Кореляційний аналіз здійснювався за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Для класифікації отриманих кількісних даних застосовувався факторний і дискримінантний аналіз.

Для оцінки ефективності різних методів терапії використовувався аналіз ROC-кривих, показники зниження абсолютного ризику (ЗАР) і відносного ризику (ЗВР), кількість хворих, яких потрібно лікувати певний час для досягнення позитивного результату в одного хворого (КХПР) з визначенням 95 % ДІ.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРІВ ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП І ЇХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

3.1 Клінічна характеристика обстежених матерів у період вагітності

У дослідження були включені 102 вагітні з різними алергічними проявами в анамнезі або на момент дослідження, що спостерігалися в КУ «Пологовий будинок № 7» (Одеса). Середній вік матерів у групах склав: у першій групі – $(26,57 \pm 1,32)$ років, у другій – $(25,73 \pm 1,41)$ років, у контрольній – $(25,40 \pm 1,29)$ років. За соціальним статусом (родом занять) на першому місці представлені службовці – 56,20 % (95 % ДІ 46,36–65,63), на другому місці – домогосподарки – 22,10 % (95 % ДІ 13,96–30,03); (рис. 3.1).

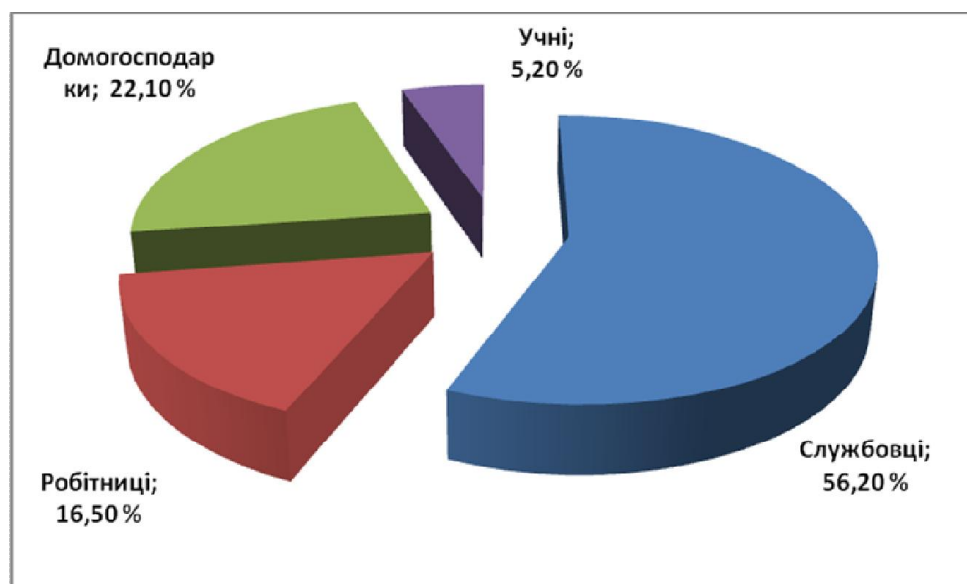


Рис. 3.1 Розподіл вагітних жінок за соціальним статусом (родом занять)

У шлюбі перебували 77,8 % вагітних. Дана вагітність була першою лише у 40,0 % жінок, 35,5 % обстежених мали другу вагітність, 6,7 % – третю

вагітність, 17,8 % – четверту і більше вагітність. Обтяжений перебіг вагітності мали всі жінки (Додаток Б).

Серед факторів ризику в першій групі вагітних на першому місці зазначалася відсутність вищої освіти – 45,45 % (95 % ДІ 28,46–62,43), потім аборт в анамнезі – 42,42 % (95 % ДІ 25,55–59,28), третє місце – TORCH-інфекція – 39,39 % (95 % ДІ 22,71–56,06). У другій групі лідируючим фактором ризику слід визнати TORCH-інфекцію – 41,17 % (95 % ДІ 24,62–57,71), друге місце посіла відсутність вищої освіти – 32,35 % (95 % ДІ 16,62–48,07), третє місце – анемія вагітних – 29,41 % (95 % ДІ 14,09–44,72). У третій групі найчастішим фактором ризику була TORCH-інфекція – 42,85 % (95 % ДІ 26,45–59,24), на другому місці – відсутність вищої освіти – 37,14 % (95 % ДІ 21,13–53,14), на третьому місці – аборт в анамнезі – 34,28 % (95 % ДІ 18,55–50,00).

Хронічна соматична патологія була діагностована у 47,7 % вагітних. Патологія кількох систем і органів (2–3 захворювання) траплялася у 2/3 жінок. Захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) виявлені в групах від 20,58 % (95 % ДІ 6,99–34,16) до 27,27 % (95 % ДІ 12,07–42,46). У більшості жінок діагностовано хронічний гастродуоденіт. При порівнянні частоти факторів ризику в різних групах обстежених хворих не виявлено статистично значущих відмінностей між представленими показниками (Таблиці 3.1–3.3).

Таблиця 3.1

Результат порівняння анамнестичних даних матерів у першій і другій досліджуваних групах

Фактор ризику	χ^2	p	ВШ	95 % ДІ
TORCH-інфекція	0,0005	1,0005	1,07	0,36–3,20
Загроза переривання вагітності	0,002	0,96	0,74	0,14–3,66
Фетоплацентарна недостатність	0,0005	1,0005	0,93	0,22–3,80
Маткова кровотеча	0,001	0,97	0,62	0,06–5,07
Передчасне відшарування плаценти	0,0005	1,0005	1,29	0,21–8,07
Кесарів розтин	0,0005	1,0005	0,96	0,23–3,94
Анемія вагітних	0,0005	1,0005	0,95	0,29–3,09
Набряки	0,0005	1,0005	0,96	0,21–4,42
Гестоз 1-ї половини вагітності	0,15	0,69	0,60	0,12–2,77
ГРВІ	0,0005	1,0005	0,96	0,27–3,39
Тютюнопаління	0,13	0,71	0,67	0,17–2,53
Аборт в анамнезі	1,24	0,26	0,48	0,15–1,53
Викидень	0,001	0,97	0,47	0,01–7,12
Хронічні захворювання ШКТ	0,12	0,72	0,69	0,19–2,44
Складне фінансове становище	0,40	0,52	0,59	0,16–2,06
Несприятливі умови проживання	0,05	0,81	1,38	0,36–5,31
Відсутність вищої освіти	0,72	0,39	0,57	0,18–1,73

Таблиця 3.2

Результат порівняння анамнестичних даних матерів у першій і контрольній групах

Фактор ризику	χ^2	p	ВШ	95 % ДІ
TORCH-інфекція	0,002	0,96	1,15	0,39 – 3,39
Загроза переривання вагітності	0,009	0,92	0,72	0,14 – 3,66
Фетоплацентарна недостатність	0,0005	1,0005	0,93	0,22 – 3,80
Маткова кровотеча	0,005	0,94	0,60	0,06 – 4,91
Передчасне відшарування плаценти	0,0005	1,0005	1,29	0,21 – 8,70
Кесарів розтин	0,0005	1,0005	1,12	0,28 – 4,42
Анемія вагітних	0,0005	1,0005	1,05	0,33 – 3,33
Набряки	0,0005	1,0005	0,93	0,20 – 4,26
Гестоз 1-й половини вагітності	0,01	0,91	0,75	0,17 – 3,22
ГРВІ	0,0005	1,0005	1,08	0,31 – 3,72
Тютюнопаління	0,01	0,89	0,78	0,21 – 2,83
Аборт в анамнезі	0,19	0,65	0,70	0,23 – 2,11
Викидень	0,0005	1,0005	0,93	0,08–10,14
Хронічні захворювання ШКТ	0,0005	1,0005	0,92	0,27 – 3,08
Складне фінансове становище	0,02	0,88	0,79	0,24 – 2,60
Несприятливі умови проживання	0,0005	1,0005	1,12	0,28 – 4,42
Відсутність вищої освіти	0,20	0,65	0,70	0,24 – 2,08

Таблиця 3.3

Результат порівняння анамнестичних даних матерів у другий і контрольній групі

Фактор ризику	χ^2	p	ВШ	95 % ДІ
TORCH-інфекція	0,0005	1,0005	1,07	0,36–3,11
Загроза переривання вагітності	0,0005	1,0005	0,96	0,18–5,18
Фетоплацентарна недостатність	0,0005	1,0005	0,96	0,18–5,18
Маткова кровотеча	0,0005	1,0005	0,97	0,09–10,45
Передчасне відшарування плаценти	0,0005	1,0005	0,96	0,18–5,18
Кесарів розтин	0,0005	1,0005	1,16	0,30–4,57
Анемія вагітних	0,0005	1,0005	1,10	0,35–3,47
Набряки	0,0005	1,0005	0,96	0,21–4,41
Гестоз 1-ї половини вагітності	0,0005	1,0005	1,25	0,25–6,27
ГРВІ	0,0005	1,0005	1,12	0,33–3,85
Тютюнопаління	0,0005	1,0005	1,16	0,30–4,57
Аборт в анамнезі	0,19	0,65	1,44	0,45–4,62
Викидень	0,0005	1,0005	2,00	0,13–58,09
Хронічні захворювання ШКТ	0,04	0,82	1,33	0,38–4,74
Складне фінансове становище	0,04	0,82	1,33	0,38–4,74
Несприятливі умови проживання	0,004	0,95	0,81	0,22–2,93
Відсутність вищої освіти	0,02	0,86	1,23	0,40–3,75

У рамках дослідження було проведено анкетування 102 вагітних жінок. Алергічні захворювання на момент дослідження відзначалися у 17 жінок, що становило 16,66 %. У решти вагітних вказівки на алергічні захворювання

відзначалися в анамнезі. Розподіл клінічних проявів алергічних реакцій у досліджуваних групах хворих в абсолютних цифрах представлено на рис. 3.2.

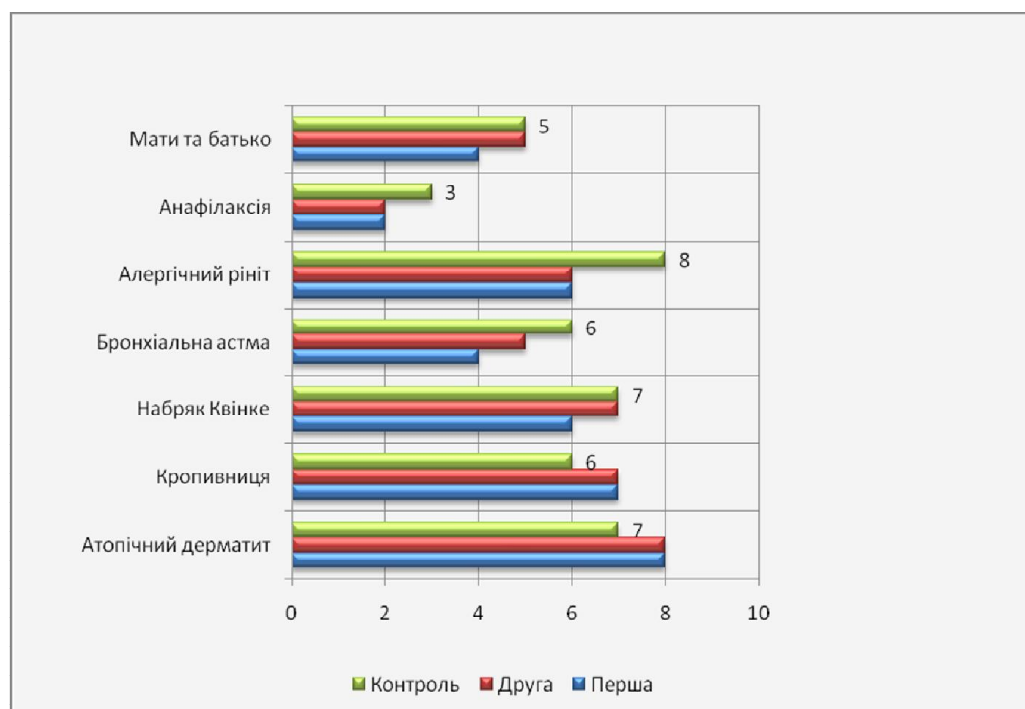


Рис. 3.2 Розподіл клінічних проявів алергічних реакцій у матерів у різних групах досліджуваних хворих

Клінічними проявами були: АД — у 22,54 % жінок, кропив'янка — у 19,60 %, набряк Квінке — у 19,60 %, алергічний риніт (АР) — у 19,60 %. У 14,70 % вагітних діагностовано БА, 6,86 % вагітних вказали на наявність анафілаксії в анамнезі. Поєднання алергічних проявів у обох батьків відзначено в 13,72 % усіх випадків захворювань. Серед анкетованих 45,08 % жінок вказували на побутову алергію, 39,21 % — на харчову, 14,70 % — на лікарську, 9,80 % — на пилькову, 17,64 % вагітних відзначили реакцію на засоби побутової хімії, косметику. Клінічні прояви алергічних реакцій у матерів у різних групах представлені в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Структура алергічної патології матерів у досліджуваних групах

Нозоформа	Перша група, n = 33		Друга група, n = 34		Контроль, n = 35	
		%		%		%
	N	(95 % ДІ)	N	(95 % ДІ)	N	(95 % ДІ)
АД	8	23,52 (9,26–37,77)	8	23,52 (9,26 –37,77)	7	20,00 (6,74 –33,25)
Кропив'янка	7	20,58 (6,99–34,16)	7	20,58 (6,99 –34,16)	6	17,14 (4,65 –29,62)
Набряк Квінке	6	18,18 (5,02–31,33)	7	20,58 (6,99 –34,16)	7	20,00 (6,74 –33,25)
Бронхіальна астма	4	12,12 (0,98–23,38)	5	14,70 (2,79 –26,60)	6	17,14 (4,65 –29,62)
Алергічний риніт	6	18,18 (5,02–31,33)	6	17,64 (4,82 –30,45)	8	22,85 (8,93 –36,76)
Анафілактичний шок	2	6,06 (-2,08 –14,20)	2	6,06 (-2,08 –14,20)	3	8,57 (-0,70–17,84)
Поєднання алергічних проявів у обох батьків	4	12,12 (0,98–23,38)	5	14,70 (2,79 –26,60)	5	14,28 (2,68 –25,87)

Дані, представлені в табл. 3.5 –3.7, показують однорідність вибірки матерів за групами, тому що статистично значущих відмінностей за результатами порівняння алергічних захворювань матерів у групах не виявлено.

Таблиця 3.5

Порівняльний аналіз алергічної патології матерів новонароджених у першій і другій досліджуваних групах

Нозоформа	χ^2	p	ВШ	95 % ДІ
АД	0,0005	1,0005	0,96	0,27 – 3,39
Кропив'янка	0,0005	1,0005	0,96	0,25 – 3,62
Набряк Квінке	0,0005	1,0005	1,12	0,28 – 4,44
Бронхіальна астма	0,0005	1,0005	1,25	0,25 – 6,30
Алергічний риніт	0,0005	1,0005	0,96	0,23 – 3,94
Анафілактичний шок	0,0005	1,0005	0,96	0,09–10,47
Поєднання алергічних проявів у обох батьків	0,0005	1,0005	1,25	0,25 – 6,30

Таблиця 3.6

Порівняльний аналіз алергічної патології матерів новонароджених у першій та контрольній досліджуваних групах

Нозоформа	χ^2	p	ВШ	95 % ДІ
АД	0,01	0,89	0,78	0,21-2,83
Кропив'янка	0,01	0,90	0,76	0,19 – 2,99
Набряк Квінке	0,0005	1,0005	1,08	0,27 – 4,27
Бронхіальна астма	0,05	0,8	1,50	0,32 – 7,20
Алергічний риніт	0,03	0,86	1,33	0,35 – 5,10
Анафілактичний шок	0,0005	1,0005	1,45	0,17–13,51
Поєднання алергічних проявів у обох батьків	0,0005	1,0005	1,20	0,24 – 6,70

Таблиця 3.7

Порівняльний аналіз алергічної патології матерів новонароджених у другій та контрольній групах

Нозоформа	χ^2	p	ВШ	95 % ДІ
АД	0,004	0,95	0,81	0,22 – 2,93
Кропив'янка	0,004	0,95	0,79	0,20 – 3,10
Набряк Квінке	0,0005	1,0005	0,96	0,25 – 3,60
Бронхіальна астма	0,0005	1,0005	1,20	0,28 – 5,21
Алергічний риніт	0,05	0,81	1,38	0,36 – 5,27
Анафілактичний шок	0,0005	1,0005	1,50	0,18–13,93
Поєднання алергічних проявів у обох батьків	0,0005	1,0005	0,96	0,21 – 4,41

Таким чином, можна стверджувати про статистичну однорідність за всіма досліджуваними параметрами у поданих групах дослідження.

Для визначення клінічної ролі сімейного алергічного анамнезу як фактора ризику АД у дітей був проведений порівняльний аналіз груп. До першої групи (1А) увійшла 31 дитина з обтяженим алергічним анамнезом за лінією матері, до другої групи (1Б) – 14 дітей із обтяженим сімейним алергічним анамнезом (поєднання алергічних проявів у обох батьків), до групи контролю (1К) – 50 дітей без обтяженого алергічного анамнезу. Для групи 1А ВШ становило 4,86 (ДІ 95 % 1,59–15,19; $p=0,003$), для групи 1Б – 8,20 (ДІ 95 % 1,86–37,98; $p=0,002$).

3.2 Клінічна характеристика новонароджених групи перинатальної профілактики

До групи перинатальної профілактики (перша, основна) увійшли 33 дитини від жінок, які одержували під час вагітності в терміні гестації 35–36 тиж. перорально 1,5 млрд життєздатних бактерій LGG протягом 14 днів. Усі новонароджені цієї групи одержали двотижневий курс 1 млрд життєздатних бактерій LGG перорально.

В основну групу (рис. 3.3) увійшли 14 (42,42 %) хлопчиків (95 % ДІ 25,55 – 59,28) і 19 (57,58 %) дівчаток (95 % ДІ 40,71–74,44).

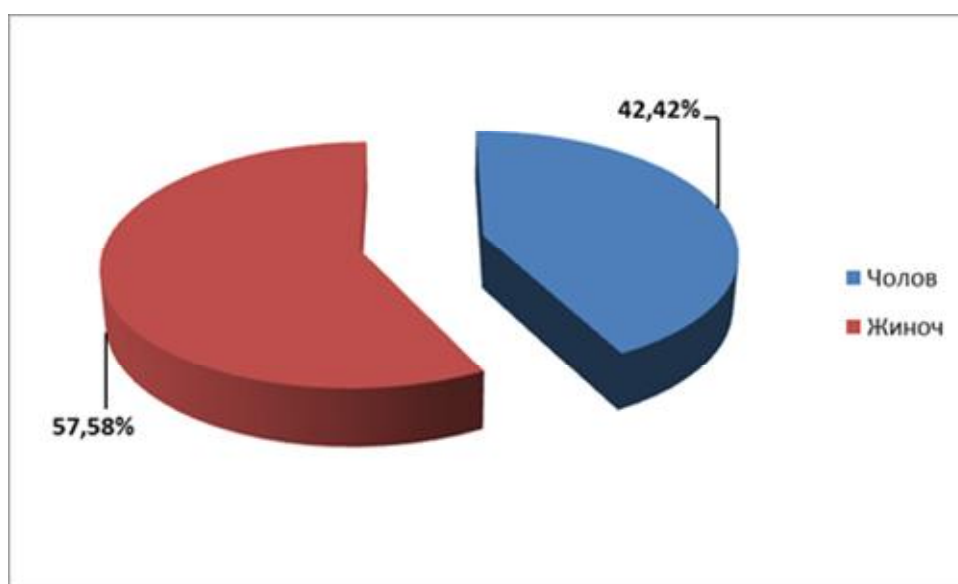


Рис. 3.3 Розподіл новонароджених першої досліджуваної групи за статтю

Усі діти були доношеними, середній термін гестації становив ($39,18 \pm 0,59$) тиж. Середня маса тіла новонароджених дорівнювала ($3101,81 \pm 166,00$) г, довжина тіла – ($50,18 \pm 1,09$) см, окружність голови – ($33,15 \pm 0,87$) см, грудної клітки – ($32,81 \pm 0,73$) см. У 3-х (9,09 %) новонароджених (95 % ДІ -0,71 –18,89) відзначалася затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР).

Нормальні показники за шкалою Апгар мали більшість немовлят (93,93 %), асфіксія середньої тяжкості була діагностована у 6,07 % новонароджених. Середні показники шкали Апгар на 1-й хвилині життя становили $(7,81 \pm 0,15)$ бала, на 5-й – $(8,31 \pm 0,23)$ бала. Усі діти були прикладені до грудей в пологовій залі.

Кон'югаційна жовтяниця трапилася у 10 (30,30 %) новонароджених (95 % ДІ 14,62–45,97). Диспептичний синдром у вигляді зригування, кишкових кольок і розрідженого випорожнення відзначався у 5 (15,15 %) дітей (95 % ДІ 2,91–27,38). Токсична еритема виявлена у 5 (15,15 %) новонароджених (95 % ДІ 2,91–27,38), сухість шкіри – у 4 (12,12 %) дітей (95 % ДІ 2,91–23,25). Пелюшковий дерматит при належному догляді і гнейс діагностовано у новонароджених в 1 (3,03 %) випадку (95 % ДІ -2,87–8,87). Еозинофілія була виявлена у 4 (12,12 %) новонароджених (95 % ДІ 2,91–23,25). Також у 4 (12,12 %) дітей (95 % ДІ 2,91–23,25) зафіксовано підвищення показників IgE. Середнє значення IgE зазначалося на рівні $(0,85 \pm 0,28)$ МО/л, еозинофіли – $(2,30 \pm 0,49)$ %. Рівень гемоглобіну в досліджуваній групі становив $(199,36 \pm 3,68)$ г/л, тромбоцитів – $(243,81 \pm 16,77)$ г/л, ШОЕ – $(8,93 \pm 0,90)$ мм/год.

3.3 Клінічна характеристика новонароджених групи постнатальної профілактики

Група постнатальної профілактики (друга група) представлена 34 новонародженими, які відразу після народження одержали перорально двотижневий курс 1 млрд життєздатних бактерій LGG.

Друга група (рис. 3.4) була представлена 18 (52,95 %) хлопчиками (95 % ДІ 36,17–69,72) і 16 (47,05 %) дівчатками (95 % ДІ 30,27–63,82).

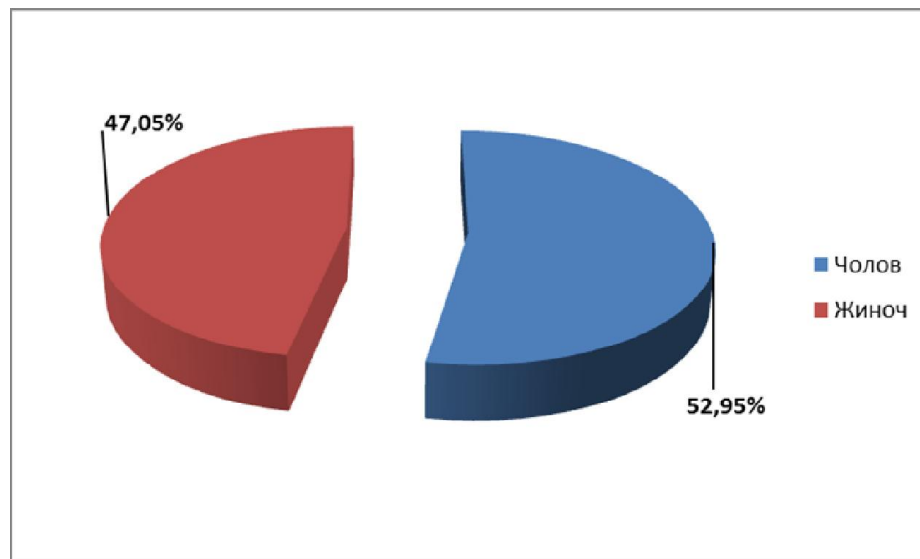


Рис. 3.4 Розподіл новонароджених другої досліджуваної групи за статтю

Усі діти були доношеними, середній термін гестації становив ($39,35 \pm 0,39$) тиж. Середня маса тіла новонароджених дорівнювала ($3163,82 \pm 154,50$) г, довжина тіла – ($50,85 \pm 0,69$) см, окружність голови – ($33,38 \pm 0,76$) см, грудної клітки – ($33,11 \pm 0,59$) см. У 4 (11,76 %) новонароджених зафіксовано ЗВУР (95 % ДІ 0,93–22,58).

Асфіксія середньої тяжкості зареєстрована у 2 (5,88 %) новонароджених, нормальні показники за шкалою Апгар відзначалися у 94,12 % дітей. Середні показники за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя становили ($7,64 \pm 0,18$) бала, на 5-й – ($8,50 \pm 0,18$) бала. Усі діти були прикладені до грудей в пологовій залі. Кон'югаційна жовтяниця трапилася у 10 (29,41 %) дітей (95 % ДІ 14,09–44,72). Середні показники загального білірубіну в першу добу життя дорівнювали ($43,70 \pm 2,99$) мкмоль/л, непрямого – ($39,23 \pm 3,02$) мкмоль/л, прямого – ($4,47 \pm 1,17$) мкмоль/л. Диспептичний синдром проявлявся відрижками, кишковими кольками і розрідженим стільцем випорожненням у 8 (23,52 %) дітей (95 % ДІ 9,26–37,77).

Токсична еритема була зафіксована у 14 (41,17%) новонароджених (95 % ДІ 24,62–57,71), сухість шкіри – у 13 (38,23 %) дітей (95 % ДІ 21,89–54,56). Пелюшковий дерматит при належному догляді діагностовано у 9 (26,47 %)

новонароджених (95 % ДІ 11,64–41,29), гнейс у 7 (20,58 %) дітей (95 % ДІ 6,99–34,16). Еозинофілія та підвищення рівня загального IgE були виявлені у 14 (41,17 %) новонароджених (95 % ДІ 24,62 – 57,71). Середнє значення IgE реєструвалося на рівні $(1,51 \pm 0,31)$ МО/л, еозинофілів – $(3,38 \pm 0,59)$ %. Середній рівень гемоглобіну в досліджуваній групі сягав $(200,94 \pm 3,69)$ г/л, тромбоцитів – $(246,41 \pm 17,86)$ г/л, ШОЕ – $(8,73 \pm 1,00)$ мм/год.

3.4 Клінічна характеристика новонароджених контрольної групи

Контрольну групу утворили 35 дітей від жінок, які не одержували пробіотики під час вагітності. Усі новонароджені цієї групи також не одержували пробіотики відразу після народження. Контрольна група (рис. 3.5) представлена 18 (51,43 %) хлопчиками (95 % ДІ 34,87 – 67,98) і 17(48,57 %) дівчатками (95 % ДІ 32,01 – 65,12).

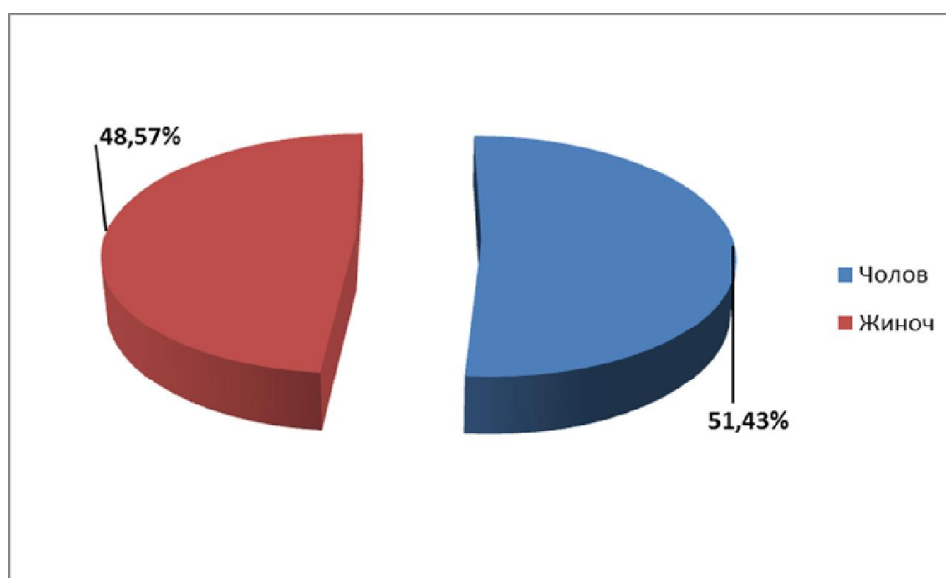


Рис. 3.5 Розподіл новонароджених контрольної групи за статтю

Усі діти були доношеними, середній термін гестації становив ($39,60 \pm 0,41$) тиж. Середня маса тіла новонароджених дорівнювала ($3131,14 \pm 156,02$) г, довжина тіла – ($51,00 \pm 0,62$) см, окружність голови – ($33,15 \pm 0,87$) см, грудної клітки – ($33,05 \pm 0,59$) см. У 5 (14,28 %) новонароджених (95 % ДІ 2,68–25,87) відзначалася ЗВУР.

У 3 (8,57 %) новонароджених встановлена асфіксія середнього ступеня тяжкості, нормальні показники за шкалою Апгар відзначалися у 91,43 % дітей. Середні показники за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя дорівнювали ($7,82 \pm 0,23$) бала, на 5-й – ($8,48 \pm 0,27$) бала. Усі діти з групи були прикладені до грудей в пологовій залі. Кон'югаційна жовтяниця трапилася у 12 (34,28 %) спостережуваних (95 % ДІ 18,55–50,00). Середні показники загального білірубіну в групі у першу добу життя становили ($43,77 \pm 1,48$) мкмоль/л, непрямого – ($39,40 \pm 1,50$) мкмоль/л, прямого – ($5,25 \pm 1,26$) мкмоль/л. Диспептичний синдром спостерігався у 10 (28,57 %) дітей (95 % ДІ 13,60–43,53).

Токсична еритема і сухість шкірних покривів були зафіксовані у 14 (40,00 %) новонароджених (95 % ДІ 23,76–56,23). Пелюшковий дерматит діагностовано у 9 (25,71 %) новонароджених (95 % ДІ 11,23–40,18), гнейс – у 6 (17,14 %) новонароджених (95 % ДІ 4,65–29,62). Підвищений рівень загального IgE відзначений у 17 (48,57 %) новонароджених (95 % ДІ 32,01–65,12). Еозинофілія і підвищення рівня загального IgE були зафіксовані у 13 (37,14 %) дітей (95 % ДІ 21,13–53,14). Середнє значення IgE зазначалося на рівні ($1,59 \pm 0,16$) МО/л, еозинофілів – ($3,51 \pm 0,55$) %. Середній рівень гемоглобіну при народженні в групі контролю становив ($200,28 \pm 3,80$) г/л, тромбоцитів – ($239,00 \pm 16,92$) г/л, ШОЕ – ($9,31 \pm 0,99$) мм/год.

3.5 Порівняльний аналіз клініко-лабораторних даних новонароджених різних груп

Всі діти народилися доношеними із середнім терміном гестації від ($39,18 \pm 0,59$) до ($39,60 \pm 0,41$) тижнів у групі (таблиця 3.9, рис. 3.6).

Таблиця 3.9.

Показники терміну гестації в досліджуваних групах новонароджених

Показник	Перша n = 33 M ± m	Друга n = 34 M ± m	Контрольна n = 35 M ± m
Термін гестації(тижні)	39,18±0,59	39,35±0,39	39,60±0,41

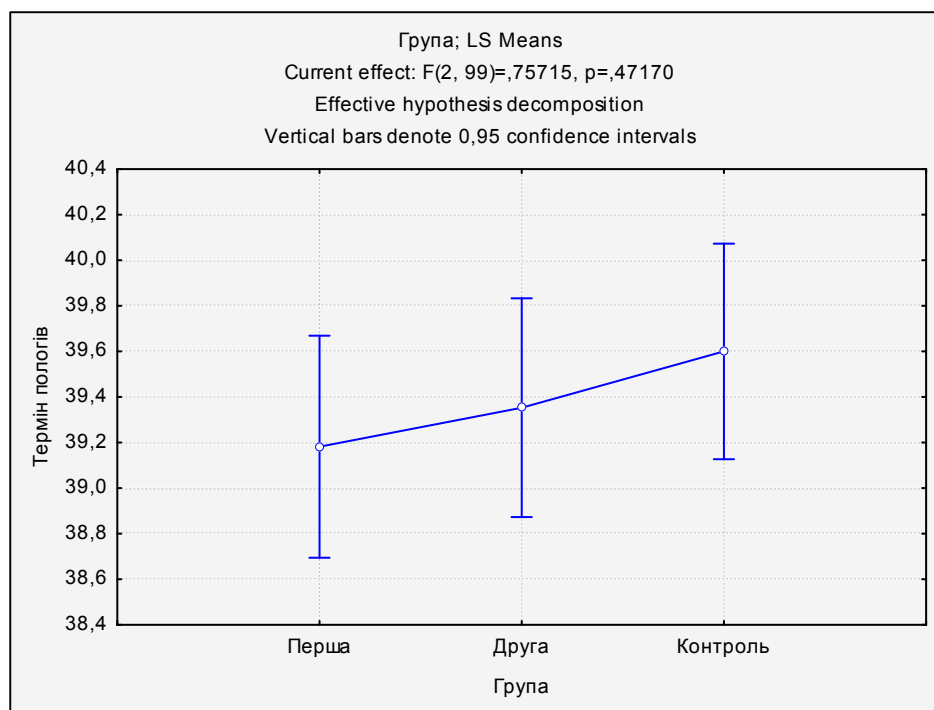


Рис. 3.6. Результат дисперсійного аналізу (в одну сторону ANOVA) показників терміну пологів в різних групах новонароджених, народжених від матерів з алергічними захворюваннями

При порівнянні антропометричних показників при народженні, необхідно відзначити відсутність статистично значущих відмінностей у всіх досліджуваних групах (таблиця 3.10).

Таблиця 3.10.

Антропометричні дані в різних групах новонароджених

Антропометричні показники	Перша n = 33 M ± m	Друга n = 34 M ± m	Контрольна n=35 M ± m
Маса тіла (грами)	3101,81±166,54	3163,82±154,50	3131,14±156,02
Окружність голови (см)	33,15±0,87	33,38±0,76	33,20±0,84
Окружність грудної клітки (см)	32,81±0,73	33,11±0,59	33,05±0,59
Довжина тіла (см)	50,18±1,09	50,85±0,69	51,00±0,62

Середня оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині коливалася в групах порівняння від (7,64 ± 0,18) до (7,82 ± 0,23) балів, на п'ятій хвилині від (8,31 ± 0,23) до (8,50 ± 0,18) балів (таблиця 3.11, рис. 3.7).

Таблиця 3.11.

Оцінка за шкалою Апгар в різних групах новонароджених при народженні

Оцінка за шкалою Апгар	Перша n= 33 M ± m	Друга n = 34 M ± m	Контрольна n=35 M ± m
Оцінка за шкалою Апгар 1 хв.	7,81±0,15	7,64±0,18	7,82±0,23
Оцінка за шкалою Апгар 5 хв.	8,31±0,23	8,50±0,18	8,48±0,27

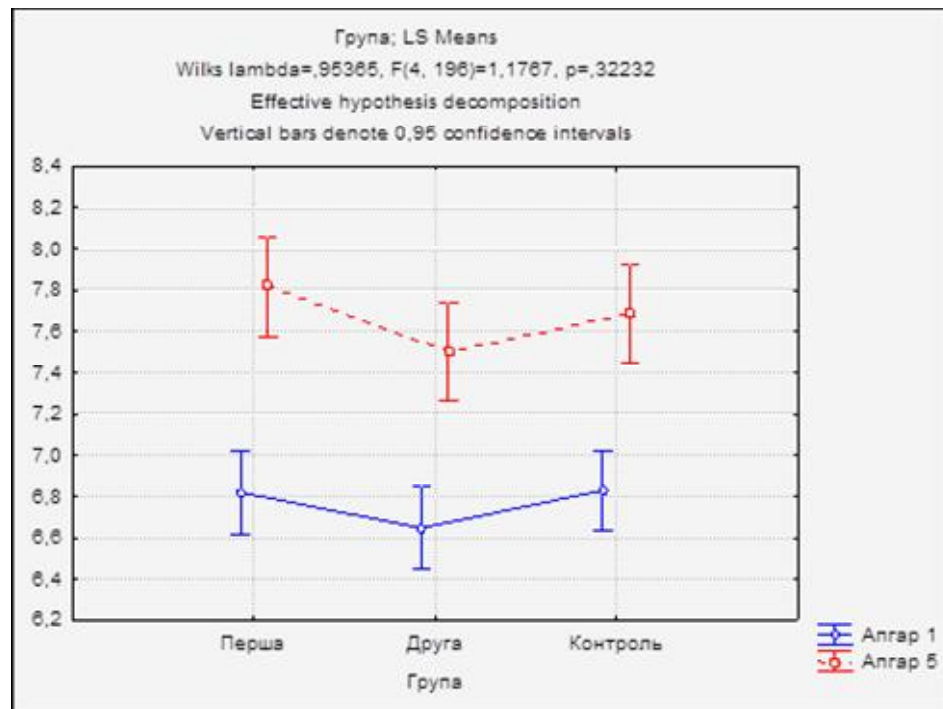


Рис. 3.7. Результат дисперсійного аналізу (в одну сторону ANOVA) показників шкали Апгар в різних групах новонароджених, народжених від матерів з алергічними захворюваннями

Клініко-лабораторні показники можливих предикторів алергії представлені в Додатку В.

За результатами порівняння першої та другої груп новонароджених, необхідно відзначити, що ЗВУР ($\chi^2 = 0,0005$, $p = 1,0005$, ВШ = 1,33 (95% ДІ 0,22-8,36)), жовтяниця ($\chi^2 = 0,0005$, $p = 1,0005$, ВШ = 0,95 (95% ДІ 0,29-3,09)), диспептичний синдром ($\chi^2 = 0,31$, $p = 0,57$, ВШ = 1,72 (95% ДІ 0,43-7,08)) і гнейс ($\chi^2 = 3,38$, $p = 0,06$, ВШ = 8,29 (95% ДІ 0,91-194,21)) не мають статистично значущих відмінностей.

Статистично значимі відмінності між першою і другою групами виявлені при аналізі наступних клініко-лабораторних показників (таблиця 3.12): пелюшковий дерматит ($\chi^2 = 5,51$, $p = 0,01$, ВШ = 11,52 (95% ДІ 1,32-263,30)), підвищення рівня Ig E ($\chi^2 = 5,79$, $p = 0,01$, ВШ = 5,07 (95% ДІ 1,28-21,61)),

сухість шкіри ($\chi^2 = 4,73$, $p = 0,02$, ВШ = 4,48 (95% ДІ 1,13-19,21)), еозинофілія ($\chi^2 = 4,73$, $p = 0,02$, ВШ = 4,48 (95% ДІ 1,13-19,21)), токсична еритема ($\chi^2 = 4,37$, $p = 0,03$, ВШ = 3,92 (95% ДІ 1,07-15,03)).

При порівнянні клініко-лабораторних предикторів алергії у новонароджених першої та контрольної груп також відзначено відсутність статистично значущих відмінностей серед таких показників, як: ЗВУР ($\chi^2 = 0,008$, $p = 0,77$, ВШ = 1,66 (95% ДІ 0,30 - 9,82)), жовтяниця ($\chi^2 = 0,008$, $p = 0,92$, ВШ = 1,20 (95% ДІ 0,38-3,75)), диспептичний синдром ($\chi^2 = 1,08$, $p = 0,29$, ВШ = 2,24 (95% ДІ 0,59-8,84)) і гнейс ($\chi^2 = 2,29$, $p = 0,13$, ВШ = 6,62 (95% ДІ 0,70-157,62)). Також, як і при порівнянні показників з другою групою, відзначено статистично значущі відмінності першої та контрольної груп за такими предикторам (таблиця 3.13): підвищення рівня Ig E ($\chi^2 = 8,93$, $p = 0,003$, ВШ = 6,84 (95% ДІ 1,76-28,88)), сухість шкіри ($\chi^2 = 5,42$, $p = 0,02$, ВШ = 4,83 (95% ДІ 1,23-20,51)), пелюшковий дерматит ($\chi^2 = 5,27$, $p = 0,02$, ВШ = 11,07 (95% ДІ 1,27-252,79)), еозинофілія ($\chi^2 = 4,41$, $p = 0,03$, ВШ = 4,28 (95% ДІ 1,08-18,25)), токсична еритема ($\chi^2 = 4,04$, $p = 0,04$, ВШ = 3,73 (95% ДІ 1,02-14,24)).

Таблиця 3.12.

Результат порівняння клініко-лабораторних проявів алергії у новонароджених в першій і другій досліджуваних групах

Клініко-лабораторні прояви	χ^2	P	ВШ	95% ДІ
ЗВУР	0,0005	1,0005	1,33	0,22-8,36
Жовтяниця	0,0005	1,0005	0,95	0,29-3,09
Токсична еритема	4,37	0,03	3,92	1,07-15,03
Сухість шкіри	4,73	0,02	4,48	1,13-19,21
Пелюшковий дерматит	5,51	0,01	11,52	1,32-263,30
Гнейс	3,38	0,06	8,29	0,91-194,21
Диспептичний синдром	0,31	0,57	1,72	0,43-7,08
Еозинофілія	4,73	0,02	4,48	1,13-19,21
Підвищення рівня Ig E	5,79	0,01	5,07	1,28-21,61

Таблиця 3.13.

Результат порівняння клініко-лабораторних проявів алергії у новонароджених в першій і в контрольній групах

Клініко-лабораторні прояви	χ^2	P	ВШ	95% ДІ
ЗВУР	0,008	0,77	1,66	0,30-9,82
Жовтяниця	0,008	0,92	1,20	0,38-3,75
Токсична ерітема	4,04	0,04	3,73	1,02-14,24
Сухість шкіри	5,42	0,02	4,83	1,23-20,51
Пелюшковий дерматит	5,27	0,02	11,07	1,27-252,79
Гнейс	2,29	0,13	6,62	0,70-157,62
Диспептичний синдром	1,08	0,29	2,24	0,59-8,84
Еозінофілія	4,41	0,03	4,28	1,08-18,25
Підвищення рівня Ig E	8,93	0,003	6,84	1,76-28,88

При порівнянні клініко-лабораторних показників новонароджених другої і контрольної груп відмічено відсутність статистично значущих відмінностей серед всіх досліджуваних показників (таблиця 3.14): ЗВУР ($\chi^2 = 0,0005$, $p = 1,0005$, ВШ = 1,25 (95% ДІ 0, 25-6,27)), жовтяниця ($\chi^2 = 0,03$, $p = 0,86$, ВШ = 1,25 (95% ДІ 0,40-3,90)), диспептичний синдром ($\chi^2 = 0,04$, $p = 0,84$, ВШ = 1,30 (95% ДІ 0,38-4,37)) і т.д.

Таблиця 3.14.

Результат порівняння клініко-лабораторних проявів алергії у новонароджених в другій і в контрольній групах

1	2	3	4	5
Клініко- лабораторні прояви	χ^2	P	ВШ	95% ДІ

1	2	3	4	5
ЗВУР	0,0005	1,0005	1,25	0,25-6,27
Жовтяниця	0,03	0,86	1,25	0,40-3,90
Токсична ерітема	0,0005	1,0005	0,95	0,32-2,78
Сухість шкіри	0,0005	1,0005	1,07	0,36-3,17
Пелюшковий дерматит	0,0005	1,0005	0,96	0,28-3,20
Гнейс	0,005	0,95	0,79	0,20-3,10
Диспептичний синдром	0,04	0,84	1,30	0,38-4,37
Еозінофілія	0,009	0,92	0,84	0,28-2,48
Підвищення рівня Ig E	0,14	0,7	1,34	0,46-3,90

При аналізі лабораторних показників статистично значущих відмінностей між групами не виявлено (таблиця 3.15), за винятком рівня Ig E і кількості еозінофілів в загальному аналізі крові. За результатами порівняння рівня Ig E і кількості еозінофілів відзначаються статистично значущі відмінності між першою і другою групою - контрольною групою (таблиця 3.15, рис. 3.8).

Таблиця 3.15

Показники лабораторних даних в досліджуваних групах при народженні

1	2	3	4
Лабораторні показники	Перша n= 33 M ± m	Друга n = 34 M ± m	Контрольна n =35 M ± m
IgE (МЕ/л)	0,85±0,28*#	1,51±0,31	1,59±0,16
Еозінофіли (%)	2,30±0,49*#	3,38±0,59	3,51±0,55
Гемоглобін (г/л)	199,36±3,68	200,94±3,69	200,28±3,80
ШОЕ (мм/час)	8,93±0,90	8,73±1,00	9,31±0,99
Загальний білок (г/л)	68,66±1,84	68,26±1,88	68,14±1,79
Глюкоза крові (ммоль/л)	4,39±0,30	4,32±0,28	4,33±0,86

1	2	3	4
Білірубін загальний (мкмоль/л)	41,93±3,40	43,70±2,99	43,77±1,48
Білірубін непрямий (мкмоль/л)	36,48±1,83	39,23±3,02	39,40±1,50
Білірубін прямий (мкмоль/л)	5,33±1,28	4,47±1,17	5,25±1,26
Тромбоцити (л * 10 ⁹)	243,81±16,77	246,41±17,86	239,00±16,92

Примітки:

- 1.* Статистична значимість відмінностей з показниками контрольної групи $p < 0,05$
2. # Статистична значимість відмінностей з показниками другої групи $p < 0,05$

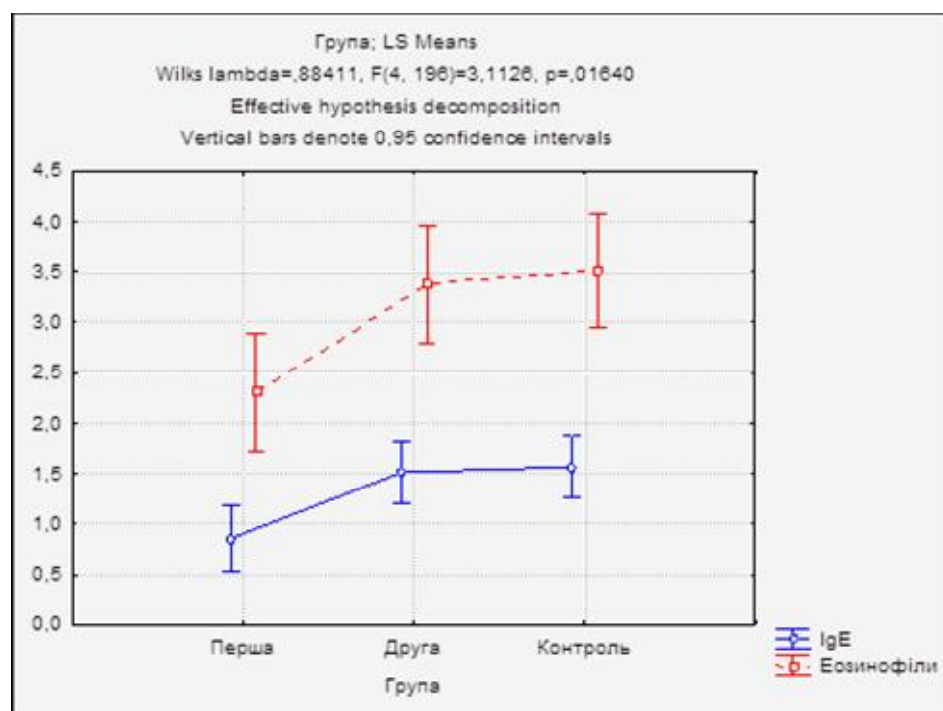


Рис. 3.8. Результат дисперсійного аналізу (в одну сторону ANOVA) показників рівня Ig E і кількості еозинофілів в різних групах новонароджених, народжених від матерів з алергічними захворюваннями

Також представляють інтерес результати дискримінантного аналізу лабораторних показників у досліджуваних групах новонароджених (таблиця 3.16, рис. 3.9). В якості дискримінуючого фактора обраний показник «група».

Таблиця 3.16.

Результат дискримінантного аналізу лабораторних показників у різних групах новонароджених, народжених від матерів з алергічними захворюваннями (дистанція між групами)

P - рівень			
Група	Перша	Друга	Контроль
Перша		0,036707	0,032466
Друга	0,036707		0,941963
Контроль	0,032466	0,941963	

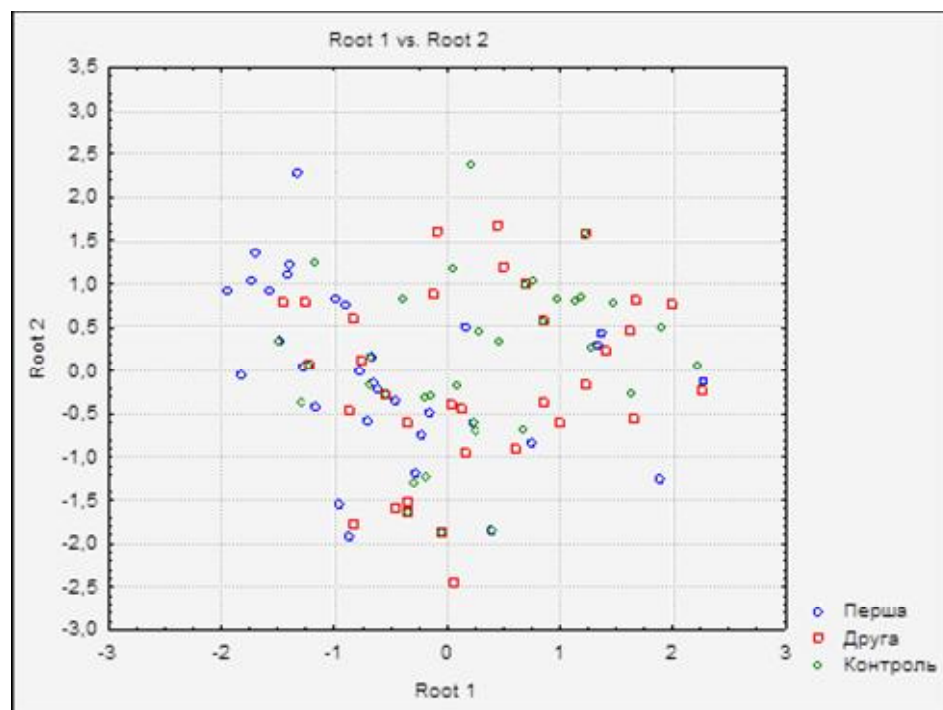


Рис. 3.9. Результат дискримінантного аналізу лабораторних показників у різних групах новонароджених, народжених від матерів з алергічними захворюваннями в графічному зображенні

Результат дискримінантного аналізу показує статистично значиму різномірність першої групи в порівнянні з другою групою ($p = 0,036$) і контролем ($p = 0,032$). Разом з тим, за результатами порівняння другої і контрольної груп не виявлено статистично значущих відмінностей ($p = 0,94$). Для виявлення значущості клінічних симптомів і змін деяких лабораторних показників у новонароджених різних груп спостереження, був використаний метод «Вибір компонентів і змінної фільтрації» («Feature Selection and Variable Filtering») модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining) пакета STATISTICA 7.0 (таблиця 3.17 і рис. 3.10). В якості оціночного коефіцієнта дихотомічних ознак застосовувався χ^2 з коефіцієнтом значущості P . У результаті проведеного дослідження найбільш значущим предиктором алергії у новонароджених слід відзначити підвищення рівня Ig E ($\chi^2 = 11,07$, $p = 0,003$), на другому місці знаходиться пелюшковий дерматит ($\chi^2 = 8,83$, $p = 0,015$).

Таблиця 3.17.

Значимість клініко-лабораторних проявів алергії у новонароджених за результатами методу «Feature Selection and Variable Filtering» модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining)

Клініко- лабораторні прояви	χ^2	P-значення
Підвищення рівня Ig E	11,077901	0,003930
Пелюшковий дерматит	8,839671	0,015234
Сухість шкіри	7,723200	0,021034
Еозинофілія	7,419163	0,024487
Токсична еритема	6,606156	0,036769
Гнейс	4,885170	0,086935
Диспептичний синдром	1,779599	0,410737
ЗВУР	0,527289	0,768246
Жовтяниця	0,216205	0,897535

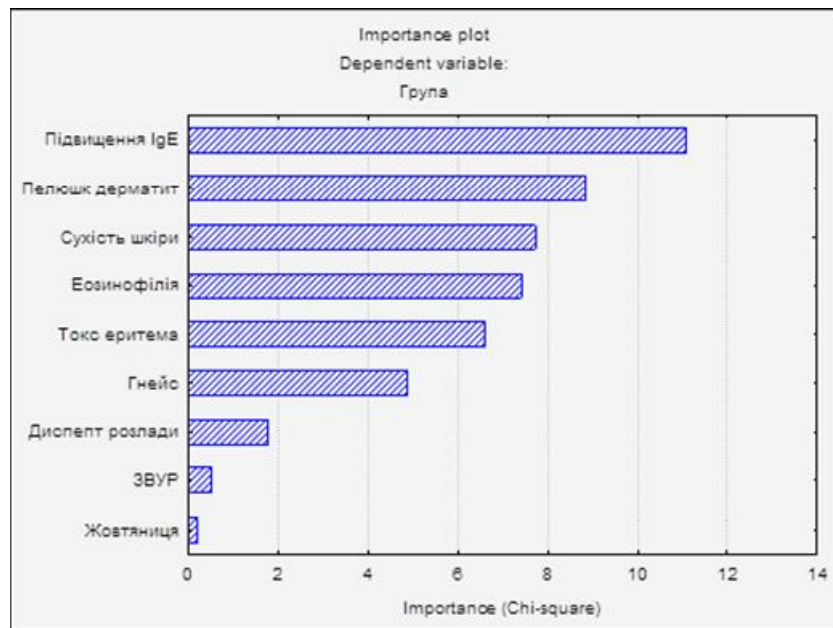


Рис. 3.10 Значимість клініко-лабораторних проявів алергії у новонароджених за результатами методу «Feature Selection and Variable Filtering» модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining)

На третьому місці зафіксована сухість шкірних покривів ($\chi^2 = 7,72$, $p = 0,02$), потім слід еозинофілія ($\chi^2 = 7,41$, $p = 0,024$), токсична еритема ($\chi^2 = 6,60$, $p = 0,036$). Такі показники, як гнейс ($\chi^2 = 4,88$, $p = 0,086$), диспепсичні розлади ($\chi^2 = 1,77$, $p = 0,41$), ЗВУР ($\chi^2 = 0,52$, $p = 0,76$), жовтяниця ($\chi^2 = 0,21$, $p = 0,89$) не увійшли до статистично значущі предиктори алергії у новонароджених дітей.

За результатами багатофакторного кореляційного аналізу досліджуваних груп новонароджених були виявлені 2 основних компонентних фактора, які впливають на стан здоров'я досліджуваних дітей. Математичні результати першого етапу аналізу кількісних показників без повороту матриці (метод обернення) з інтерпретацією факторів головних компонент представлені в таблиці 3.18 і на рис. 3.11.

Таблиця 3.18

Перший етап багатофакторного аналізу числових показників у новонароджених, народжених від матерів з алергічними захворюваннями

Показник	Фактор 1	Фактор 2
Вік матері	0,453773	-0,068214
Шкала Апгар 1 хвилину	-0,406000	-0,455653
Шкала Апгар 5 хвилину	-0,280447	-0,357197
Термін гестації	-0,188798	0,186260
Білірубін загальний	-0,490618	0,653325
Білірубін непрямий	-0,410086	0,772267
Білірубін прямий	-0,123696	-0,470152
Кількість тромбоцитів	0,181268	-0,021299
Маса тіла	-0,636484	-0,173146
Окружність голови	-0,779771	0,148190
Окружність грудної клітки	-0,788460	-0,033171
Довжина тіла	-0,710040	0,029311
Рівень гемоглобіну	0,136222	-0,094795
ШОЕ	0,369587	0,223859
Рівень Ig E	0,340350	0,503945
Кількість еозинофілів	0,313937	0,555931
Загальний білок	0,159505	-0,026960
Глюкоза крові	0,261370	-0,182407

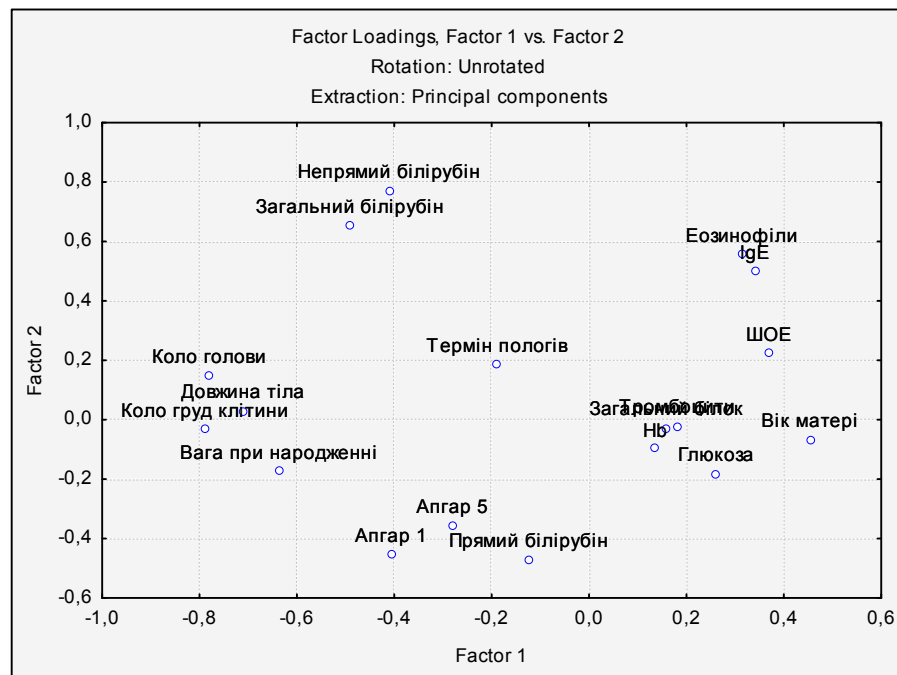


Рис. 3.11. Перший етап багатofакторного аналізу числових показників у новонароджених, народжених від матерів з алергічними захворюваннями

Остаточні математичні результати без повороту матриці з інтерпретацією факторів головних компонент представлені в таблиці 3.19 і на рис. 3.12.

Таблиця 3.19

Результат багатofакторного аналізу числових показників у новонароджених, народжених від матерів з алергічними захворюваннями

Показник	Фактор 1	Фактор 2
Шкала Апгар 1хвилинка	-0,580232	-0,396192
Шкала Апгар 5хвилинка	-0,534541	-0,463114
Білірубін загальний	0,420865	-0,869739
Білірубін непрямий	0,480320	-0,869739
Рівень Ig E	0,676851	0,109473
Кількість еозинофілів	0,795625	0,271591

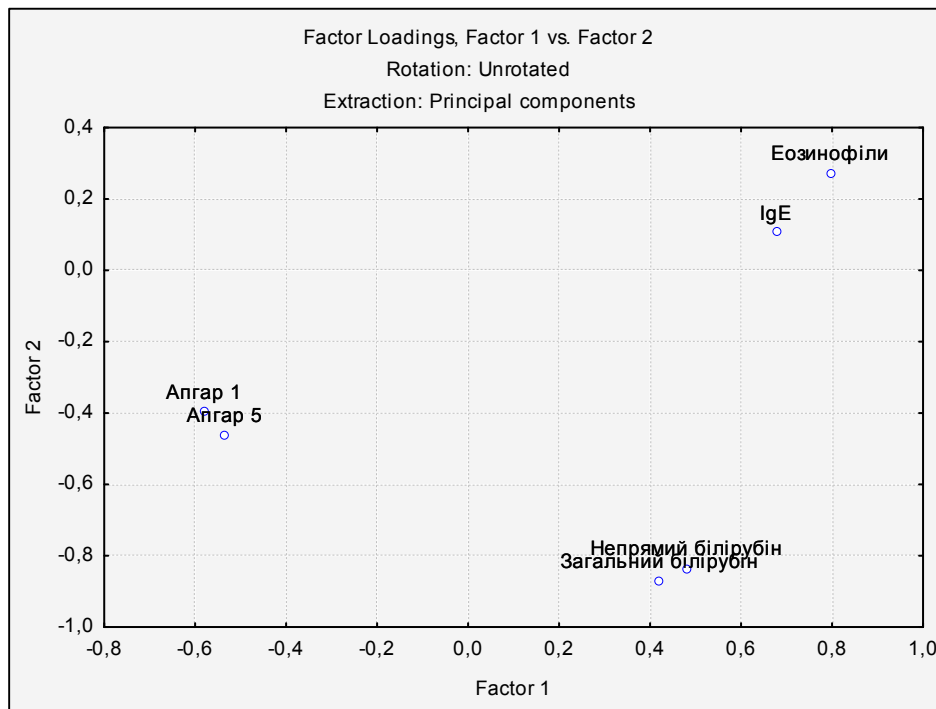


Рис. 3.12. Результат багатofакторного аналізу числових показників у новонароджених, народжених від матерів з алергічними захворюваннями.

Інтерпретація складових двох компонентних факторів дозволяє оцінити стан здоров'я досліджуваних новонароджених в ранньому неонатальному періоді і має наступні пояснення:

Фактор 1 складається з 2-х складових:

- показників шкали Апгар на 1-й ($r = -0,58$) і 5-й ($r = -0,53$) хвиликах, фіксуючих ступінь гіпоксії при народженні;
- рівня Ig E ($r = 0,67$) і кількості еозинофілів в загальному аналізі крові ($r = 0,79$), що показують ступінь розвитку алергічних проявів у новонароджених дітей.

Фактор 2 характеризує кон'югуючу здатність печінки новонароджених: білірубін загальний ($r = -0,86$) і непрямий білірубін ($r = -0,86$).

Таким чином, використання багатofакторного кореляційного аналізу клініко-лабораторних даних у новонароджених, народжених від матерів з

алергічними захворюваннями дає можливість прогнозувати розвиток алергічних проявів у дітей.

У підсумку можна сказати, що ВШ для групи дітей з обтяженим алергічним анамнезом по лінії матері склало 4,86 (ДІ 95% 1,59-15,19, P - 0,003), для групи дітей з обтяженим алергічним анамнезом у обох батьків - 8,20 (ДІ 95% 1,86-37,98, P - 0002) у порівнянні із групою дітей без алергічних захворювань у сім'ї.

Найбільш значущими предикторами алергії у новонароджених є підвищення рівня Ig E ($\chi^2 = 11,07$, p = 0,003), пелюшковий дерматит ($\chi^2 = 8,83$, p = 0,015), сухість шкірних покривів ($\chi^2 = 7,72$, p = 0,02), еозинофілія ($\chi^2 = 7,41$, p = 0,024) і токсична еритема ($\chi^2 = 6,60$, p = 0,036).

За результатами порівняння спостережуваних груп новонароджених, відзначені статистично значущі відмінності показників у дітей, матері яких перед пологами отримали курс пробіотики *Lactobacillus rhamnosus* LGG і дітей, матері яких не отримували пробіотики в періоді вагітності.

РОЗДІЛ 4

Клінічна характеристика обстежених дітей у першому півріччі життя. Оцінка ефективності різних методів профілактики АД у дітей

4.1. Клінічна характеристика обстежених дітей наприкінці першого півріччя життя

За шестимісячний період спостереження за дітьми першої групи у 8 (24,24 % (95 % ДІ 1,96-64,50)) відзначалася гостра респіраторна вірусна інфекція, у 6 (18,18 % (95 % ДІ 5,02 - 31,33)) - регургітація і кишкові кольки, еозинофілія та підвищення рівня IgE зафіксовано у 5 дітей - 15,15 % (95 % ДІ 2,91-27,38). 5 дітей турбував свербіж шкіри - 15,15 % (95 % ДІ 2,91-27,38), у 4 був діагностований пелюшковий дерматит - 12,12 % (95 % ДІ 0,98-23,25), у трьох дітей зафіксовані папульозно - везикулярний висип, мокнуття й кірки - 9,09 % (95 % ДІ -0,71-18,89). В даній групі відзначалися по два випадки гнейс, блідість обличчя з яскравим рум'янцем і посткатаральна гіперпігментація - 6,06 % (95 % ДІ -2,08-14,20). У однієї дитини зафіксований себореїний дерматит - 3,03 % (95 % ДІ -2,87-8,87), також у 1 дитини протягом періоду спостереження відзначалися запори (Додаток Г).

Середній рівень гемоглобіну в групі (таблиця 4.2) склав $(124,00 \pm 3,33)$ г/л, глюкози крові - $(4,42 \pm 0,21)$ ммоль/л, ШОЕ - $(9,21 \pm 1,11)$ мм/год. Середній показник загального білка крові зафіксований на рівні $(67,21 \pm 1,50)$ г/л, тромбоцитів $(212,72 \pm 19,10)$ г/л, Ig E $(2,19 \pm 0,86)$ МО/л, еозинофілів - $(2,63 \pm 0,71)$ %.

У другій досліджуваній групі за шестимісячний період гострі респіраторні інфекції зафіксовані у 13 дітей (38,23 % (95 % ДІ 21,89-54,56)), також у 13 осіб діагностовано пелюшковий дерматит. Папульозно - везикулярний висип

відзначався у 11 дітей - 32,35 % (95 % ДІ 16,62-48,07), у 10 - шкірний свербіж 29,41 % (95 % ДІ 14,09-44,72), у 9 - регургітація (26,47 % (95 % ДІ 11,64-41,29)), кишкові кольки - у 8 осіб (23,52 % (95 % ДІ 9,26-37,77)). Еозинофілія і підвищення рівня Ig E зафіксовані в 7 випадках спостережень - по 20,58 % (95 % ДІ 6,99-34,16), мокнуття і кірки відзначалися у 6 дітей - 17,64 % (95 % ДІ 4,82-30,45), блідість обличчя з яскравим рум'янцем - у 5 (14,70 % (95 % ДІ 2,79-26,60)), запори, посткатаральна гіперпігментація і себорейний дерматит - по 4 випадки (11,76 % (95 % ДІ 0,93-22,58)). У 3-х дітей діагностовано гнейс (Додаток Г).

Середній рівень глюкози крові в групі (таблиця 4.1) склав $(4,54 \pm 0,21)$ ммоль/л, гемоглобіну - $(123,76 \pm 3,32)$ г/л, ШОЕ - $(8,94 \pm 0,92)$ мм/год. Середній показник загального білка крові був на рівні $(67,80 \pm 1,21)$ г/л, тромбоцитів $(201,08 \pm 19,52)$ г/л, Ig E $(3,43 \pm 0,95)$ МО/л, еозинофілів - $(3,47 \pm 0,58)$ %.

У контрольній групі за аналогічний період гострі респіраторні інфекції зафіксовані у 18 дітей (51,43 % (95 % ДІ 34,87-67,98)), у такої ж кількості дітей діагностовані кишкові кольки. Папульозно-везикулярний висип, підвищення рівня IgE та еозинофілія відзначалися в 17 випадках - 48,57 % (95% ДІ 32,01-65,12). Шкірний свербіж, пелюшковий дерматит діагностовані в 15 випадках - 42,85 % (95 % ДІ 26,45-59,24), у 14 (40,00 % (95 % ДІ 23,76-56,23)) дітей відзначалися зригування, блідість обличчя з яскравим рум'янцем, у 12 - гнейс (34,28 % (95 % ДІ 18,55-50,00)). По 8 випадків припало на мокнуття і кірки, посткатаральну гіперпігментацію, себорейний дерматит і запори - 22,85 % (95 % ДІ 8,93-36,76).

За даними лабораторних досліджень середній рівень гемоглобіну в групі (таблиця 4.1) склав $(123,88 \pm 3,23)$ г/л, глюкози крові - $(4,56 \pm 0,20)$ ммоль /л, ШОЕ - $(9,17 \pm 0,88)$ мм/год. Середній показник загального білка крові зафіксований на рівні $(67,88 \pm 1,23)$ г/л, тромбоцитів $(197,94 \pm 20,53)$ г/л, Ig E $(4,84 \pm 1,36)$ МО/л, еозинофілів - $(4,08 \pm 0,612,63 \pm 0,71)$ %.

Таблиця 4.1.

Показники лабораторних даних в досліджуваних групах в шестимісячному віці

Лабораторні показники	Перша n = 33 M ± m	Друга n = 34 M ± m	Контрольна n = 35 M ± m
Ig E (МЕ/л)	2,19±0,86*#	3,43±0,95*	4,84±1,36
Еозинофіли (%)	2,63±0,71*#	3,47±0,58*	4,08±0,61
Гемоглобін (г/л)	124,00±3,33	123,76±3,32	123,88±3,23
ШОЕ (мм/час)	9,21±1,11	8,94±0,92	9,17±0,88
Загальний білок (г/л)	67,21±1,50	67,80±1,21	67,88±1,23
Глюкоза крові (ммоль/л)	4,42±0,21	4,54±0,21	4,56±0,20
Тромбоцити (л * 10 ⁹)	212,72±19,10	01,08±19,52	197,94±20,53

Примітки:

1.* Статистична значимість відмінностей з показниками контрольної групи p < 0,05

2.# Статистична значимість відмінностей з показниками другої групи p < 0,05

При порівнянні показників маси тіла, необхідно відзначити відсутність статистично значущих відмінностей у всіх досліджуваних групах (Таблиця 4.2).

Таблиця 4.2.

Маса тіла в тримісячному віці в різних групах дітей

Показник	Перша n = 33 M ± m	Друга n = 34 M ± m	Контрольна n = 35 M ± m
Маса тіла (грами)	5691,81±202,51	5818,23±163,54	5753,14±166,28

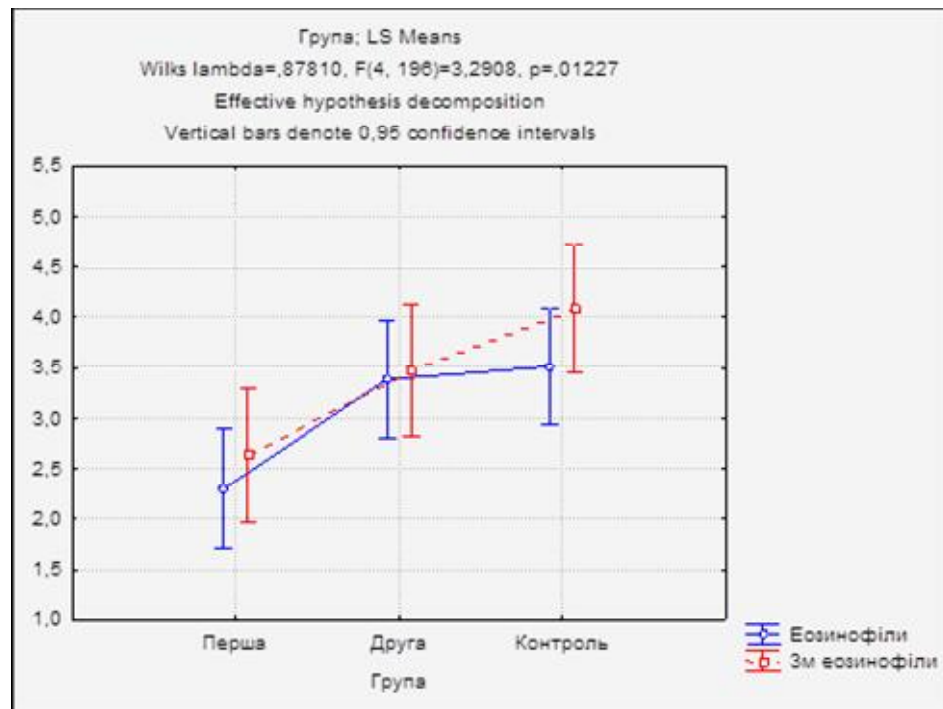


Рис. 4.1. Результат дисперсійного аналізу (One-way ANOVA) показників кількості еозинофілів в динаміці від народження до 6-місячного віку в різних групах дітей, народжених від матерів з алергічними захворюваннями

При порівнянні лабораторних показників у досліджуваних групах в шестимісячному віці, відзначається відсутність статистично значущих відмінностей за всіма показниками, крім показників кількості еозинофілів і Ig E. Результати порівняння показників рівня Ig E і еозинофілів представлені на рис. 4.1 і 4.2.

За даними дисперсійного аналізу відзначається зростання рівня Ig E у другій і в контрольній групах і кількості еозинофілів в контрольній групі. Рівень еозинофілів і Ig E в першій групі досліджуваних дітей залишався на рівні вікової норми.

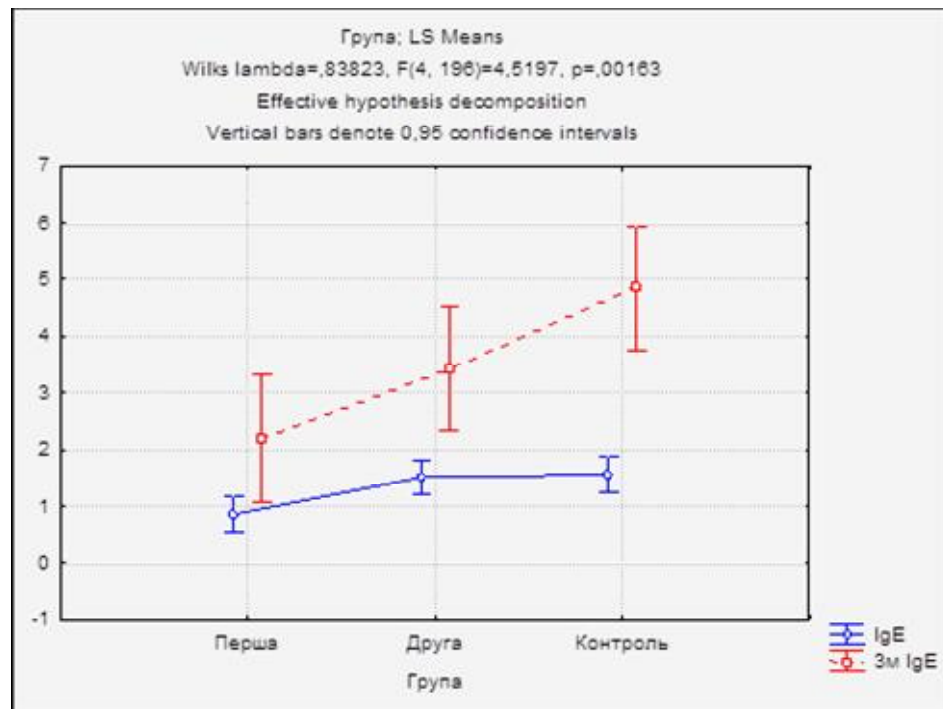


Рис. 4.2. Результат дисперсійного аналізу (One- way ANOVA) показників рівня IgE в динаміці від народження до 6 -місячного віку в різних групах дітей, народжених від матерів з алергічними захворюваннями

Таблиця 4.3.

Прояви АД у шестимісячному віці в різних групах досліджуваних хворих

Наявність шкірних алергічних реакцій	Перша n = 33		Друга n = 34		Контроль n = 35	
		% (95% ДІ)		% (95% ДІ)		% (95% ДІ)
Алергічні реакції		15,15 (2,91-27,38)	5	44,11 (27,42-60,79)	0	57,14 (40,74-73,53)
Відсутність алергії	8	84,85 (72,61-97,08)	9	55,89 (39,20-72,57)	4	42,86 (26,46-59,25)

У таблиці 4.3 надані дані про наявність шкірних алергічних реакцій в досліджуваних групах хворих. У першій групі дітей шкірні прояви алергії зафіксовані у 5 хворих (15,15 % (95 % ДІ 2,91-27,38)), у другій групі - у 15 (44,11 % (95 % ДІ 27,42-60, 79)), у контрольній групі - у 20 чоловік (57,14 % (95 % ДІ 40,74-73,53)) . За результатами поданих даних видно, що в другій групі кількість дітей з шкірними алергічними реакціями наближається до 50% , а в контрольній групі - перевищує 50 % захворюваності алергією. Шанси наявності шкірних проявів алергії у другій групі по відношенні до першої дорівнюють 4,42 (95 % ДІ 1,21 - 16,90), а в контрольній групі по відношенні до першої - 8,00 (95 % ДІ 2,19 - 30, 98). ВІШ контрольної групи щодо другого значно нижче 1,81 і відмінності статистично незначущі (95 % ДІ 0,62 - 5,31).

Результат порівняння проявів алергії і різних проявів диспептичних порушень в першій і другій досліджуваних групах представлений в таблиці 4.4. За результатами порівняння першої та другої груп, необхідно відзначити, що шкірний свербіж ($\chi^2 = 1,22$, $p = 0,26$, ВІШ = 2,33 (95 % ДІ 0,61-9,25)), мокнути й кірки ($\chi^2 = 0,44$, $p = 0,50$, ВІШ = 2,14 (95 % ДІ 0,41-12,13)), гнейс ($\chi^2 = 0,57$, $p = 0,44$, ВІШ = 2,67 (95 % ДІ 0,40-21,85)), блідість обличчя з яскравим рум'янцем ($\chi^2 = 0,57$, $p = 0,44$, ВІШ = 2,67 (95 % ДІ 0,40-21,85)), посткатаральна гіперпігментація ($\chi^2 = 0,15$, $p = 0,69$, ВІШ = 2,06 (95 % ДІ 0,29-17,80)), себореїний дерматит ($\chi^2 = 0,8$, $p = 0,37$, ВІШ = 4,26 (95 % ДІ 0,40-104,42)) не мають статистично значущих відмінностей. Також статистично значимо не відрізнялися прояви порушень шлунково- кишкового тракту: кишкові кольки і зригування - ($\chi^2 = 0,27$, $p = 0,60$, ВІШ = 1, 62 (95 % ДІ 0,44-6,09)) і запори ($\chi^2 = 0,8$, $p = 0,37$, ВІШ = 4,26 (95 % ДІ 0,40-104,42)). Статистично значимі відмінності між першою і другою групами виявлені при аналізі наступних клініко -лабораторних показників: пелюшковий дерматит ($\chi^2 = 4,73$, $p = 0,02$, ВІШ = 4,48 (95 % ДІ 1,13-19,21)), підвищення рівня IgE і еозинофілія - ($\chi^2 = 4,37$, $p = 0,03$, ВІШ = 3,92 (95 % ДІ 1,07-15,03)), папульозно - везикулярні висипання ($\chi^2 = 4,16$, $p = 0,04$, ВІШ = 4,78 (95 % ДІ 1,05-24,70)).

Таблиця 4.4.

Результат порівняння клініко-лабораторних проявів алергії першої та другої досліджуваних груп у шестимісячному віці

Клініко-лабораторні прояви алергії	χ^2	P	ВШ	95% ДІ
Шкірний свербіж	1,22	0,26	2,33	0,61-9,25
Папульозно-везикулярний висип	4,16	0,04	4,78	1,05-24,70
Мокнуття і кірки	0,44	0,50	2,14	0,41-12,13
Гнейс	0,57	0,44	2,67	0,40-21,85
Пелюшковий дерматит	4,73	0,02	4,48	1,13-19,21
Блідість обличчя з яскравим рум'янцем	0,57	0,44	2,67	0,40-21,85
Посткатаральна гіперпігментація	0,15	0,69	2,06	0,29-17,80
Себорейний дерматит	0,8	0,37	4,26	0,40-104,42
Кишкові кольки	0,27	0,60	1,62	0,44-6,09
Запори	0,8	0,37	4,26	0,40-104,42
Зригування	0,27	0,60	1,62	0,44-6,09
Еозинофілія	4,37	0,03	3,92	1,07-15,03
Підвищення рівня IgE	4,37	0,03	3,92	1,07-15,03

При порівнянні клініко-лабораторних даних у дітей першої та контрольної груп (таблиця 4.5) також відзначено відсутність статистично значущих відмінностей серед таких показників, як: мокнуття й кірки ($\chi^2 = 1,46$, $p = 0,22$, ВШ = 2,96 (95% ДІ 0,61-15,87)), посткатаральна гіперпігментація ($\chi^2 = 2,59$, $p =$

0,1, ВШ = 4,59 (95% ДІ 0,79-34,42)) і відрижки ($\chi^2 = 2,91$, $p = 0,08$, ВШ = 3,00 (95% ДІ 0,87-10,65)).

Таблиця 4.5.

Результат порівняння клініко-лабораторних проявів алергії першої та контрольної групи в шестимісячному віці

Клініко-лабораторні прояви алергії	χ^2	P	ВШ	95% ДІ
Шкірний свербіж	5,01	0,02	4,20	1,16-15,96
Папульозно-везикулярний висип	10,92	0,001	9,44	2,15-47,91
Мокнуття і кірки	1,46	0,22	2,96	0,61-15,87
Гнейс	6,64	0,01	8,08	1,47-58,17
Пелюшковий дерматит	6,51	0,01	5,43	1,39-22,99
Блідість обличчя з яскравим рум'янцем	9,06	0,003	10,33	1,91-73,59
Посткатаральна гіперпігментація	2,59	0,1	4,59	0,79-34,42
Себорейний дерматит	4,21	0,04	9,48	1,07-218,65
Кишкові кольки	6,83	0,009	4,76	1,40-16,84
Запори	4,21	0,04	9,48	1,07-218,65
Зригування	2,91	0,08	3,00	0,87-10,65
Еозинофілія	7,20	0,008	5,28	1,47-20,05
Підвищення рівня IgE	7,20	0,008	5,28	1,47-20,05

Як і при порівнянні показників з другою групою, відзначені статистично значущі відмінності першої та контрольної груп за такими показниками: папульозно-везикулярне висипання ($\chi^2 = 10,92$, $p = 0,001$, ВШ = 9,44 (95% ДІ 2,15-47,91)), підвищення рівня IgE та еозинофілія - ($\chi^2 = 7,20$, $p = 0,008$, ВШ =

5,28 (95% ДІ 1,47-20,05)), пелюшковий дерматит ($\chi^2 = 6,51$, $p = 0,01$, ВШ = 5,43 (95% ДІ 1,39-22,99)). При порівнянні даних першої та контрольної груп з'явилися статистично значущі відмінності серед таких симптомів: блідість обличчя з яскравим рум'янцем ($\chi^2 = 9,06$, $p = 0,003$, ВШ = 10,33 (95% ДІ 1,91-73,59)), кишкові кольки ($\chi^2 = 6,83$, $p = 0,009$, ВШ = 4,76 (95% ДІ 1,40-16,84)), гнейс ($\chi^2 = 6,64$, $p = 0,01$, ВШ = 8,08 (95% ДІ 1,47-58,17)), пелюшковий дерматит ($\chi^2 = 6,51$, $p = 0,01$, ВШ = 5,43 (95% ДІ 1,39-22,99)), шкірний свербіж ($\chi^2 = 5,01$, $p = 0,02$, ВШ = 4,20 (95% ДІ 1,16-15,96)), себорейний дерматит та запори ($\chi^2 = 4,21$, $p = 0,04$, ВШ = 9,48 (95% ДІ 1,07-218,65)).

Таблиця 4.6.
Результат порівняння клініко-лабораторних проявів алергії другий і контрольної груп у шестимісячному віці.

Клініко-лабораторні прояви алергії	χ^2	P	ВШ	95% ДІ
Шкірний свербіж	0,83	0,36	1,80	0,59-5,50
Папульозно-везикулярний висип	1,26	0,26	1,97	0,66-5,91
Мокнуття і кірки	0,05	0,81	1,38	0,36-5,27
Гнейс	5,16	0,02	5,39	1,20-27,46
Пелюшковий дерматит	0,02	0,88	1,21	0,41-3,55
Блідість обличчя з яскравим рум'янцем	4,33	0,03	3,86	1,06-14,71
Посткатаральна гіперпігментація	0,8	0,37	2,22	0,52-10,05
Себорейний дерматит	0,8	0,37	2,22	0,52-10,05
Кишкові кольки	4,59	0,03	3,44	1,09-11,08
Запори	0,8	0,37	2,22	0,52-10,05
Зригування	0,87	0,34	1,85	0,59-5,82
Еозинофілія	4,78	0,02	3,64	1,12-12,17
Підвищення рівня IgE	4,78	0,02	3,64	1,12-12,17

При порівнянні показників другої та контрольної груп дітей звертає на себе увагу відсутність статистично значущих відмінностей по більшості представлених симптомів (таблиця 4.6). Статистично значимі відмінності зафіксовані при порівнянні показників: гнейс ($\chi^2 = 5,16$, $p = 0,02$, ВШ = 5,39 (95 % ДІ 1,20-27,46)), еозинофілія і підвищення рівня IgE ($\chi^2 = 4,78$, $p = 0,02$, ВШ = 3,64 (95 % ДІ 1,12-12,17)), кишкові кольки ($\chi^2 = 4,59$, $p = 0,03$, ВШ = 3,44 (95 % ДІ 1,09-11,08)), блідість обличчя з яскравим рум'янцем ($\chi^2 = 4,33$, $p = 0,03$, ВШ = 3,86 (95 % ДІ 1,06-14,8)). По іншим порівнюваним симптомам статистично значущих відмінностей не виявлено: папульозно - везикулярне висипання ($\chi^2 = 1,26$, $p = 0,26$, ВШ = 1,97 (95 % ДІ 0,66-5,91)), відрижки ($\chi^2 = 0,87$, $p = 0,34$, ВШ = 1,85 (95 % ДІ 0,59-5,82)), шкірний свербіж ($\chi^2 = 0,83$, $p = 0,36$, ВШ = 1,80 (95 % ДІ 0,59 - 5,50)), посткатаральна гіперпігментація, себореїний дерматит, запори - ($\chi^2 = 0,80$, $p = 0,37$, ВШ = 1,85 (95 % ДІ 0,59-5,82)), мокнути й кірки ($\chi^2 = 0,05$, $p = 0,81$, ВШ = 1,38 (95 % ДІ 0,36-5,27)), пелюшковий дерматит ($\chi^2 = 0,02$, $p = 0,88$, ВШ = 1,21 (95 % ДІ 0,41-3,55)).

Дані шкали IDLQI і SCORAD в різних групах досліджуваних дітей представлені на рис. 4.3. Як видно і з представлених даних, середній показник шкали SCORAD в першій групі склав $12,60 \pm 1,20$, у другій групі $14,46 \pm 1,45$, у контрольній групі - $19,15 \pm 2,18$.

Середній показник шкали IDLQI в першій групі склав $5,40 \pm 0,40$, у другій групі - $6,46 \pm 0,59$, у контрольній групі - $9,05 \pm 0,96$. Виявлено явна динаміка збільшення показників у другій і, особливо, в контрольній групі.

Відзначається чітка залежність між показниками індексу якості життя немовлят при дерматологічних захворюваннях (IDLQI) і шкали SCORAD у вигляді прямої сильного зв'язку ($r = 0,86$, $p < 0,05$) (Рис. 4.4)

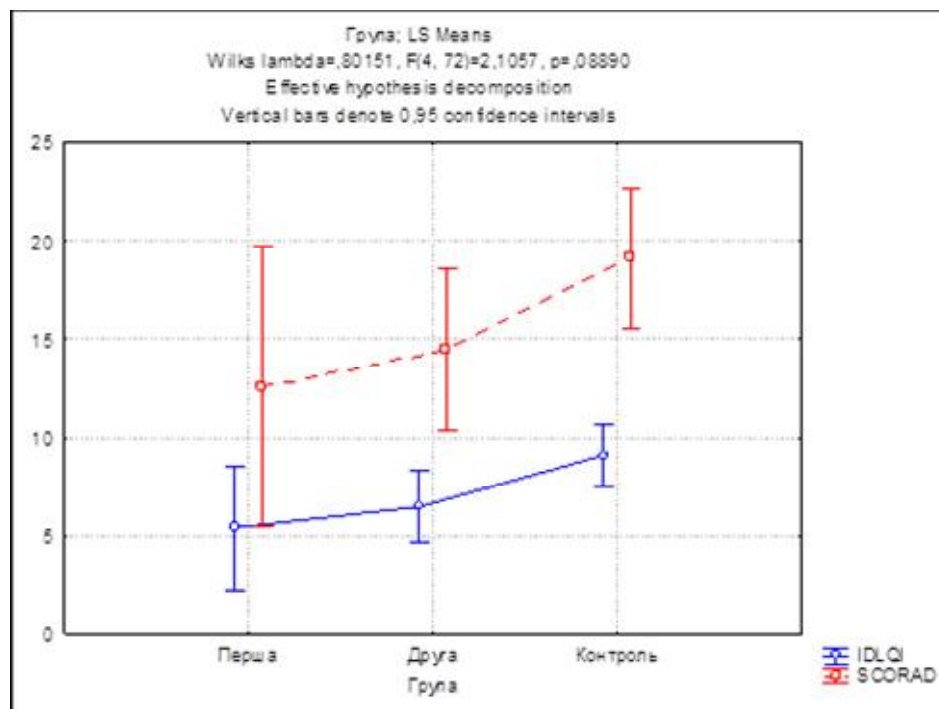


Рис. 4.3. Розподіл показників шкали IDLQI і SCORAD в шестимісячному віці в різних групах досліджуваних хворих з проявами шкірних алергічних реакцій

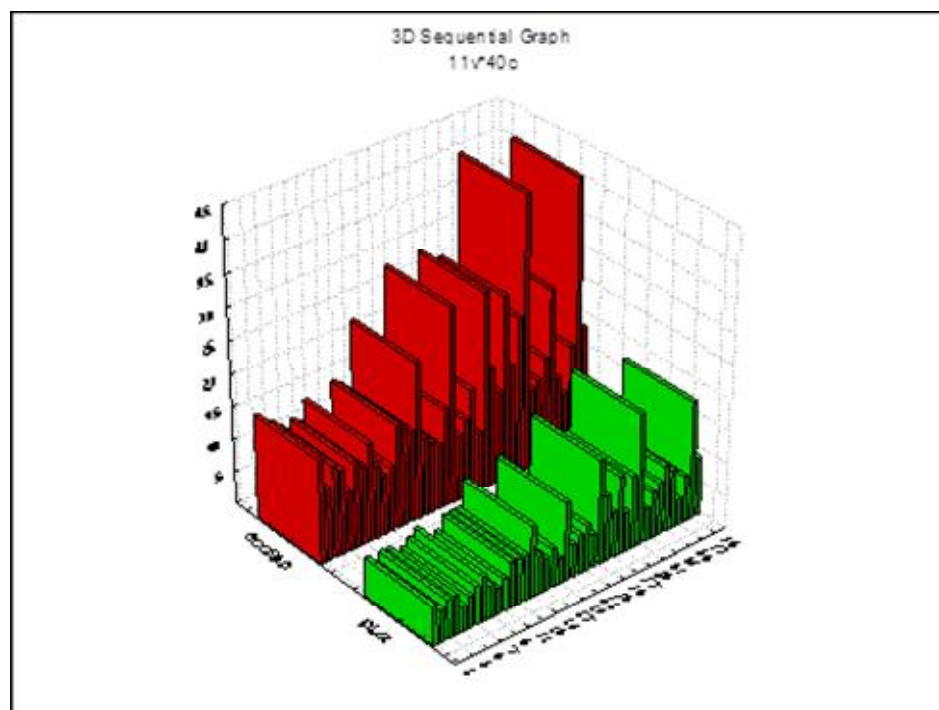


Рис. 4.4. Показники шкали SCORAD і IDLQI в шестимісячному віці у досліджуваних пацієнтів з проявами шкірних алергічних реакцій

Розподіл хворих за тяжкості перебігу шкірних проявів алергії в залежності від показників шкали SCORAD і IDLQI представлені на малюнках 4.5 і 4.6.

У першій групі досліджуваних дітей шкірні прояви АД зустрічалися у 5 хворих виключно в легкій формі. У другій досліджуваній групі у 13 дітей (86,66 % (95 % ДІ 69,45 % - 103,86 %)) зазначався легкий перебіг, у 2 дітей середньотяжкий перебіг АД - (13,34 % (95 % ДІ -3 , 86 % - 30,54 %)). У контрольній групі легкий перебіг АД відзначався у 14 хворих (70,00 % (95 % ДІ 49,91 - 90,08)), середньотяжкий перебіг - у 4 дітей (20,00 % (95 % ДІ 2,46 - 37, 53)), тяжкий - у 2 (10,00 % (95 % ДІ - 3,14 - 23,14)).

Помірне погіршення якості життя зафіксовано у 100% хворих першої групи. У другій групі хворих у 13 дітей (86,66% (95% ДІ 69,45% - 103,86%)) відзначалося помірне погіршення якості життя, у 2 дітей виражене погіршення якості життя - (13,34% (95% ДІ -3,86% - 30,54%)), що повністю відповідає даним шкали SCORAD. У контрольній групі помірне погіршення якості життя відзначалося у 13 хворих (65,00% (95% ДІ 44,09 - 85,90)), виражене погіршення - у 4 дітей (20,00% (95% ДІ 2,46 - 37 , 53)), сильно виражене погіршення - у 3 (15,00% (95% ДІ - 0,64 - 30,64)).

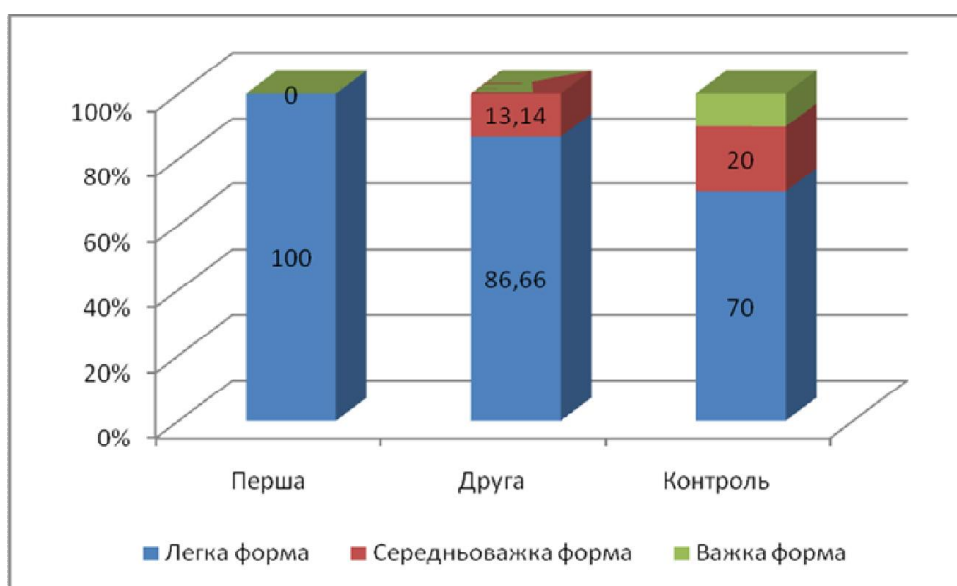


Рис. 4.5. Розподіл хворих за тяжкості перебігу шкірних алергічних реакцій відповідно до показників шкали SCORAD

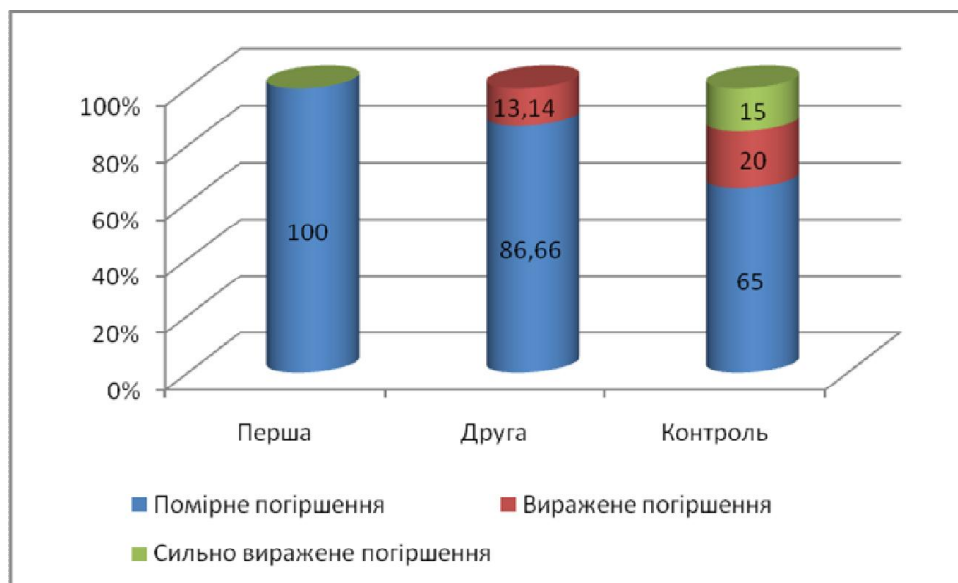


Рис. 4.6. Розподіл хворих з шкірними алергічними реакціями в залежності від показників шкали дерматологічного індексу якості життя немовлят IDLQI.

Помірне погіршення якості життя зафіксовано у 100% хворих першої групи. У другій групі хворих у 13 дітей (86,66% (95% ДІ 69,45% - 103,86%)) відзначалося помірне погіршення якості життя, у 2 дітей виражене погіршення якості життя - (13,34% (95% ДІ -3,86% - 30,54%)), що повністю відповідає даним шкали SCORAD. У контрольній групі помірне погіршення якості життя відзначалося у 13 хворих (65,00% (95% ДІ 44,09 - 85,90)), виражене погіршення - у 4 дітей (20,00% (95% ДІ 2,46 - 37, 53)), сильно виражене погіршення - у 3 (15,00% (95% ДІ - 0,64 - 30,64)).

Для оцінки значущості клінічних симптомів і лабораторних показників у дітей різних груп спостереження, також був використаний метод «Feature Selection and Variable Filtering» модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining) пакета STATISTICA 7.0 (таблиця 4.7 і рис. 4.7). В якості оціночного коефіцієнта дихотомічних ознак застосовувався χ^2 з коефіцієнтом значущості P. В результаті проведеного дослідження найбільш значущим проявом АД у дітей у віці чотирьох місяців слід зазначити папульозно - везикулярне висипання ($\chi^2 = 12,60$, $p = 0,001$), на другому місці знаходиться гнейс ($\chi^2 = 12,00$, $p = 0,002$), на третьому місці слід зазначити супутник алергічних реакцій у дітей - кишкові

кольки ($\chi^2 = 11,93$, $p = 0,002$). Далі за списком розташувалися блідість обличчя з яскравим рум'янцем ($\chi^2 = 11,18$, $p = 0,003$), пелюшковий дерматит ($\chi^2 = 8,56$, $p = 0,01$), еозинофілія - ($\chi^2 = 8,55$, $p = 0,01$), підвищення рівня IgE ($\chi^2 = 7,85$, $p = 0,01$), шкірний свербіж ($\chi^2 = 6,27$, $p = 0,04$), запори і себорейний дерматит - по ($\chi^2 = 6,04$, $p = 0,04$). Статистично значущих відмінностей не виявлено серед симптомів - відрижки ($\chi^2 = 5,19$, $p = 0,07$) і посткатаральної гіперпигментація шкіри ($\chi^2 = 4,21$, $p = 0,12$).

Таблиця 4.7.

Значимість клініко -лабораторних проявів алергії у дітей у віці 6 місяців за результатами методу « Feature Selection and Variable Filtering » модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining)

Клініко-лабораторні дані	χ^2	P-значення
Папульозно-везикулярний висип	12,607346	0,001829
Гнейс	12,001466	0,002476
Кишкові кольки	11,930455	0,002566
Блідість обличчя з яскравим рум'янцем	11,187529	0,003720
Пелюшковий дерматит	8,568402	0,013784
Еозинофілія	8,550264	0,013910
Підвищення рівня IgE	7,854969	0,019693
Шкірний свербіж	6,279942	0,043284
Запори	6,048167	0,048602
Себорейний дерматит	6,048167	0,048602
Зригування	5,193831	0,074503
Посткатаральна гіперпигментація	4,212295	0,121705

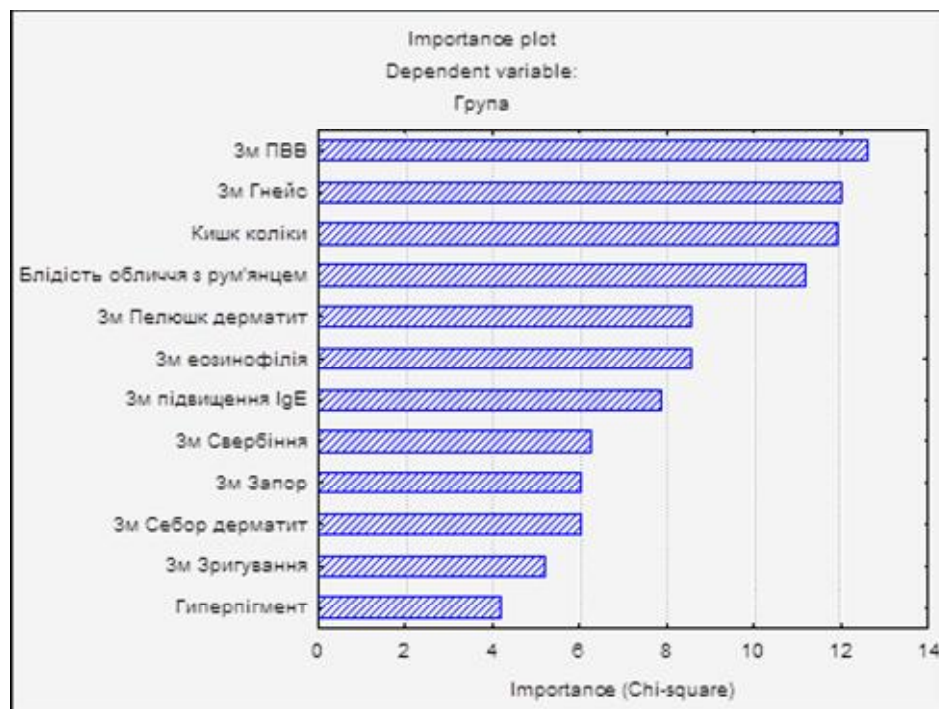


Рис. 4.7. Значимість клініко-лабораторних проявів алергії у дітей у віці 6 місяців за результатами методу «Feature Selection and Variable Filtering» модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining) в графічному зображенні

Результат проведеного дискримінантного аналізу кількісних даних у віці шести місяців представлений в таблиці 4.8 і на рис. 4.8. В якості дискримінуючого фактора обраний показник «група».

Таблиця 4.8.

Результат дискримінантного аналізу лабораторних показників у різних групах дітей у віці 6 місяців, народжених від матерів з алергічними захворюваннями (дистанція між групами)

P - рівень			
Група	Перша	Друга	Контроль
Перша		0,000019	0,000022
Друга	0,000019		0,420391
Контроль	0,000022	0,420391	

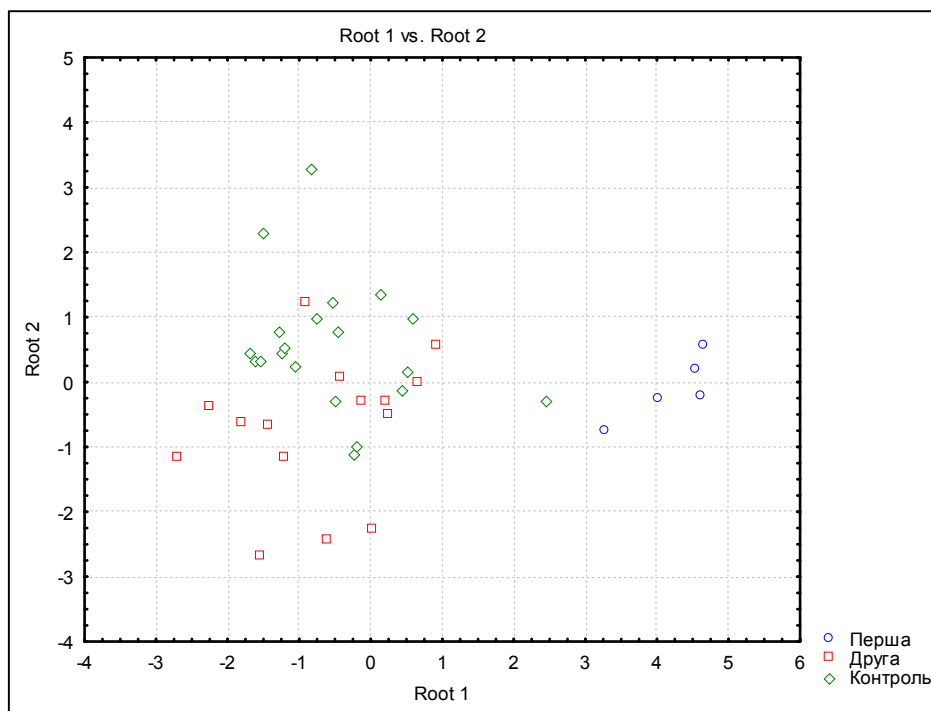


Рис. 4.8. Результат дискримінантного аналізу лабораторних показників у різних групах дітей у віці 6 місяців, народжених від матерів з алергічними захворюваннями в графічному зображенні

У результаті проведеного дискримінантного аналізу відзначена статистично значуща неоднорідність першої групи при порівнянні з другою ($p = 0,000019$) і контрольною групою ($p = 0,000022$). Також за результатами порівняння другий і контрольної груп не виявлено статистично значущих відмінностей ($p = 0,42$).

За результатами багатофакторного кореляційного аналізу досліджуваних груп дітей також були виявлені 2 основних компонентних фактора, впливають на стан здоров'я досліджуваних пацієнтів. Математичні результати першого етапу аналізу кількісних показників без повороту матриці (метод Unrotated) з інтерпретацією факторів головних компонент представлені в таблиці 4.9 та на рис. 4.9.

Таблиця 4.9.

Перший етап багатofакторного аналізу числових показників у тримісячному віці досліджуваних груп дітей, народжених від матерів з алергічними захворюваннями

Показник	Фактор 1	Фактор 2
Рівень гемоглобіну	-0,327050	-0,425363
ШОЕ	0,726043	0,148064
Рівень IgE	0,826943	-0,181843
Рівень еозинофілів	0,863509	-0,144104
Загальний білок крові	-0,352300	-0,688603
Глюкоза крові	-0,194142	0,072925
Тромбоцити крові	-0,563725	0,524691
Маса тіла в 4 місяця	0,245024	0,389911

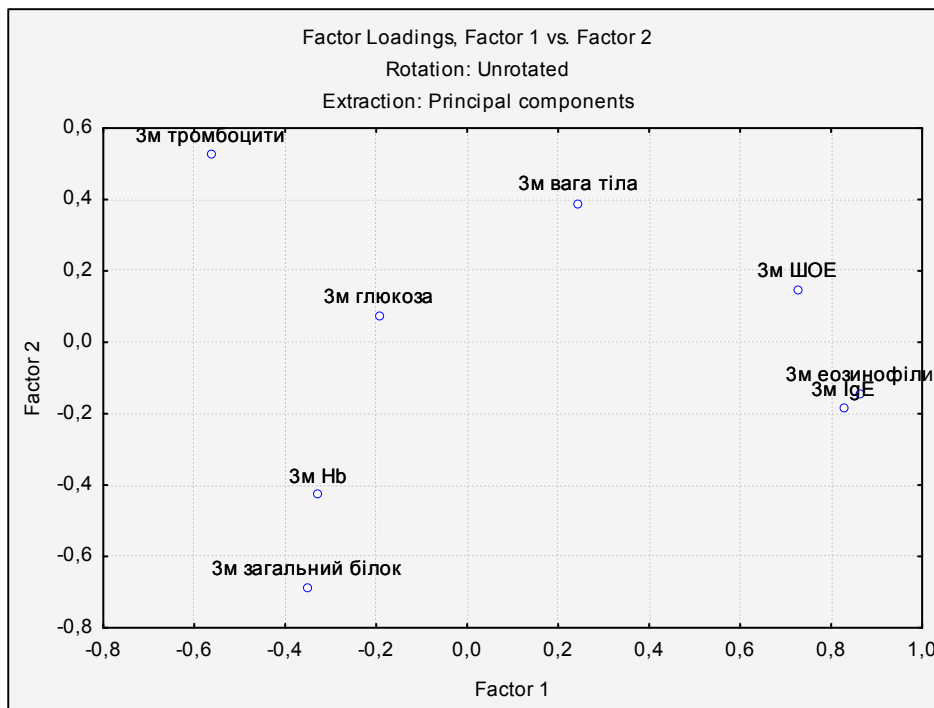


Рис. 4.9. Перший етап багатofакторного аналізу числових показників у шестимісячному віці досліджуваних груп дітей, народжених від матерів з алергічними захворюваннями

Остаточні математичні результати без повороту матриці з інтерпретацією факторів головних компонент представлені в таблиці 4.10 і на рис. 4.10.

Таблиця 4.10.

Результат багатфакторного аналізу числових показників у шестимісячному віці досліджуваних груп дітей, народжених від матерів з алергічними захворюванням

Показник	Фактор 1	Фактор 2
ШОЕ	-0,719127	-0,279816
Рівень IgE	-0,846509	0,120970
Рівень еозинофілів	-0,878178	0,073983
Загальний білок крові	0,329010	0,834718
Тромбоцити крові	0,599215	0,514809

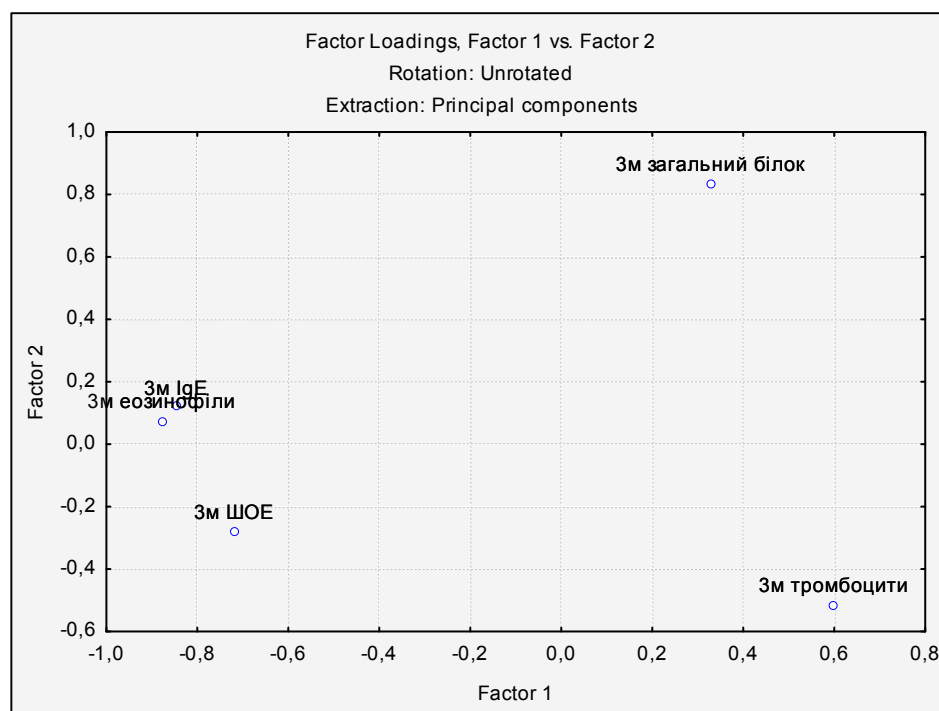


Рис. 4.10. Результат багатфакторного аналізу числових показників у тримісячному віці досліджуваних груп дітей, народжених від матерів з алергічними захворюваннями

Інтерпретація складових двох компонентних факторів дозволяє оцінити стан здоров'я досліджуваних дітей у шестимісячному віці і має наступні пояснення:

1. Фактор 1 включає в себе:

а) показники рівня Ig E ($r = -0,84$) і кількості еозинофілів в загальному аналізі крові ($r = -0,87$), що показують вираженість алергічних проявів у спостережуваних дітей;

б) показник ШОЕ ($r = -0,71$), що відзначає ступінь вираженості запальних реакцій в організмі дитини.

2. Фактор 2 характеризує рівень загального білка крові ($r = 0,83$) і рівень тромбоцитів крові у дітей з АД ($r = 0,51$).

Таким чином, використання багатфакторного кореляційного аналізу клініко-лабораторних даних у дітей, народжених від матерів з алергічними захворюваннями дає можливість прогнозувати тяжкість розвитку алергічних реакцій у дітей. Відсутність симптоматики з боку ШКТ в першій і другій групах можна пояснити раннім заселенням нормальною мікрофлорою кишечника досліджуваних новонароджених дітей.

4.2. Оцінка ефективності LGG у перинатальній профілактиці АД в групах обстежених дітей

Оцінка ефективності перинатальної профілактики АД у дітей проводилася в групах дітей, народжених від жінок з алергічними захворюваннями різного ступеня активності. Першу групу склали 33 дитини від жінок, які отримували під час вагітності в терміні гестації 35-36 тижнів перорально 1,5 млрд життєздатних бактерій LGG на добу протягом 14 днів. Усі новонароджені цієї групи також отримали двотижневий курс бактерій LGG 1,0 млрд перорально.

Друга група була представлена 34 новонародженими, які отримали відразу після народження двотижневий курс бактерій LGG 1,0 млрд перорально. Основою для порівняння була контрольна група з 35 дітей, де діти і матері не отримували пробіотиків в досліджуваний період.

Критеріями для оцінки ефективності служили:

- а) відсутність алергічних проявів від народження до шестимісячного віку;
- б) нижча тяжкість шкірних алергічних реакцій, які оцінюються за шкалою SCORAD;
- в) більш висока якість життя немовлят, що оцінюється за шкалою IDLQI;
- г) рівень зниження абсолютного і відносного ризиків, відношення шансів і кількість хворих, яким треба провести профілактичне лікування за виділений час з метою редукції досліджуваного алергічного синдрому;
- д) аналіз ROC-кривих.

На рис. 4.11 надані дані про наявність шкірних алергічних реакцій в досліджуваних групах хворих. У першій групі шкірні прояви алергії зафіксовані у 5 дітей (15,15% (95% ДІ 2,91-27,38)), у другій групі - у 15 (44,11% (95% ДІ 27,42-60 , 79)), у контрольній групі - у 20 чоловік (57,14% (95% ДІ 40,74-73,53)). За результатами поданих даних видно, що в другій групі кількість дітей з шкірними алергічними реакціями значно перевищує цей показник у першій групі і наближається до даних контролю. Шанси появи проявів АД у другій групі по відношенню до першого дорівнюють 4,42 (95% ДІ 1,21 - 16,90), а в контрольній групі по відношенню до першої - 8,00 (95% ДІ 2,19 - 30 , 98). ВШ контрольної групи щодо другої значно нижче 1,81 і відмінності статистично незначущі (95% ДІ 0,62 - 5,31).

За результатами оцінки шкали SCORAD слід зазначити, що в першій групі досліджуваних дітей шкірні прояви АД зустрічалися виключно в легкій формі у 5 хворих. У другій досліджуваній групі у 13 дітей (86,66% (95% ДІ 69,45% - 103,86%)) зазначалося легкий перебіг, у 2 дітей середньотяжкий перебіг АД - (13,34% (95% ДІ -3, 86% - 30,54%)). У контрольній групі легкий перебіг АД

відзначалося у 14 хворих (70,00% (95% ДІ 49,91 - 90,08)), середньотяжкий перебіг - у 4 дітей (20,00% (95% ДІ 2,46 - 37, 53)), тяжкий - у 2 (10,00% (95% ДІ - 3,14 - 23,14)).

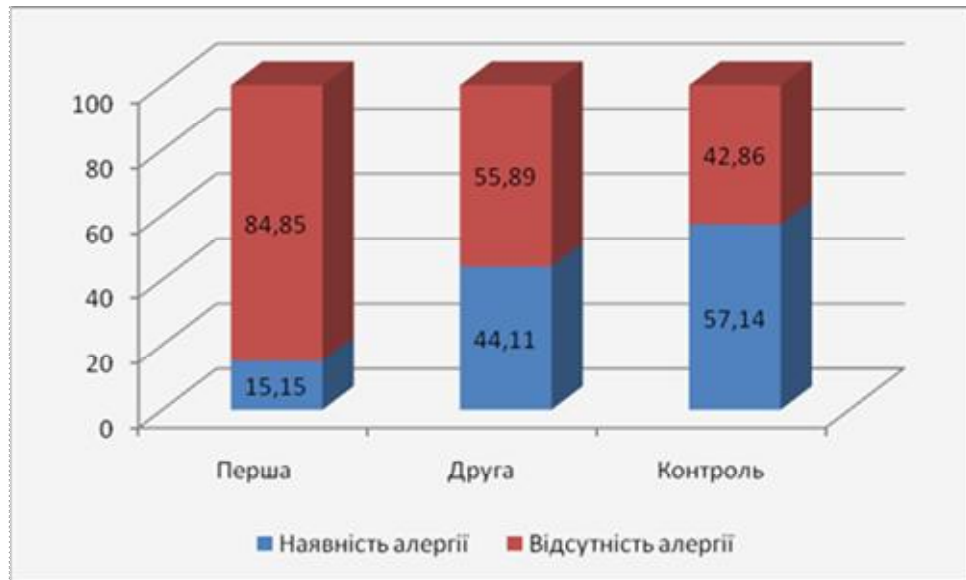


Рис. 4.11. Прояви шкірних алергічних реакцій у шестимісячному віці в різних групах досліджуваних хворих

За даними аналізу шкали IDLQI помірно погіршення якості життя зафіксовано у 100% хворих першої групи. У другій групі хворих у 13 дітей (86,66% (95% ДІ 69,45% - 103,86%)) відзначалося помірно погіршення якості життя, у 2 дітей виражене погіршення якості життя - (13,34% (95% ДІ -3,86% - 30,54%)), що повністю відповідає даним шкали SCORAD. У контрольній групі помірно погіршення якості життя відзначалося у 13 хворих (65,00% (95% ДІ 44,09 - 85,90)), виражене погіршення - у 4 дітей (20,00% (95% ДІ 2,46 - 37, 53)), сильно виражене погіршення - у 3 (15,00% (95% ДІ - 0,64 - 30,64)).

Результати досліджень ефективності перинатальної профілактики АД в першій групі дітей по редуцированню провідних і допоміжних симптомів представлені в Додатку Д і таблиці 4.11.

Таблиця 4.11.

Оцінка ефективності перинатальної профілактики АД в першу досліджуваній групі дітей у віці 6 місяців за результатами ROC-аналізу рівня еозинофілів і IgE

Показник	ППК	95% ДІ	Se%	Sp%	P-значення
Еозинофіли	0,72	0,60 – 0,85	69,69	75,75	0,007
IgE	0,71	0,59 – 0,84	81,81	48,48	0,01

Результати досліджень ефективності перинатальної профілактики atopічного дерматиту у другій групі дітей по редуцированію провідних і допоміжних симптомів представлені в Додатку Е і таблиці 4.12.

Таблиця 4.12.

Оцінка ефективності перинатальної профілактики АД у другій досліджуваній групі дітей у віці 6 місяців за результатами ROC - аналізу рівня еозинофілів і Ig E

	ППК	95% ДІ	Se%	Sp%	P-значення
Еозинофіли	0,58	0,50 – 0,72	73,52	47,05	0,18
IgE	0,55	0,50 – 0,69	79,41	44,11	0,27

За результатами порівняння показників, представлених в Додатках Д і Е видно, що перша група досліджуваних дітей - найбільш ефективна статистична модель. Для нормалізації рівня еозинофілів і рівня Ig E в першій групі у одного пацієнта необхідно було провести профілактичне лікування у 3-х осіб (КХПР -

3 (95% ДІ 2 - 8), ЗАР - 0,33 (95% ДІ 0,12 - 0,54), ЗВР - 69 (95% ДІ 26 - 87), ВШ - 0,18 (95% ДІ 0,05 - 0,59)). У другій групі для досягнення подібного ефекту необхідно було пролікувати 4-х осіб (КХПР - 4 (95% ДІ 2 - 15), ЗАР - 0,27 (95% ДІ 0,06 - 0,49), ЗВР - 58 (95% ДІ 11 - 80), ВШ - 0,27 (95% ДІ 0,09 - 0,79)). Для редукування папульозно-везикулярних висипань необхідно в першій досліджуваній групі провести профілактичний курс пробіотиками 3-м пацієнтам (КХПР - 3 (95% ДІ 2 - 5), ЗАР - 0,39 (95% ДІ 0,19 - 0,59), ЗВР - 81 (95% ДІ 43 - 94), ВШ - 0,10 (95% ДІ 0,02 - 0,40)). У другій групі необхідно пролікувати 6 чоловік (КХПР - 6 (95% ДІ 3 - ∞), ЗАР - 0,16 (95% ДІ -0,06 - 0,39), ЗВР - 33 (95% ДІ -20 - 63), ВШ - 0,50 (95% ДІ 0,19 - 1,34)). Найбільша кількість хворих необхідно було пролікувати для редукування симптому «мокнуття й кірки» на обличчі, для першої групи даний показник склав 7 осіб (КХПР - 7 (95% ДІ 3 - ∞), ЗАР - 0,13 (95% ДІ -0,03 - 0,30), ЗВР - 60 (95% ДІ -35 - 88), ВШ - 0,33 (95% ДІ 0,08 - 1,38)). Для другої групи аналогічний показник склав 19 осіб (КХПР - 19 (95% ДІ 4 - ∞), ЗАР - 0,05 (95% ДІ -0,13 - 0,24), ЗВР - 23 (95% ДІ -99 - 70), ВШ - 0,72 (95% ДІ 0,22 - 2,35)).

У таблицях 4.11 і 4.12, а також на малюнках 4.12, 4.13, 4.14 та 4.15 представлені результати аналізу ROC-кривих за даними нормалізації кількості еозинофілів і рівня IgE в першій і в другій статистичних моделях досліджень. Як видно з представлених даних, за ступенем нормалізації рівня еозинофілів, найбільш ефективною статистичною моделлю досліджень проявила себе перша група досліджуваних пацієнтів. У першій групі площа під кривою дорівнювала 0,72 (95% ДІ 0,60 - 0,85), при рівні $p = 0,007$. У другій групі ППК дорівнювала 0,58 (95% ДІ 0,50 - 0,72), при рівні $p = 0,18$.

За нормалізації рівня IgE, також найбільш ефективною статистичною моделлю досліджень проявила себе перший досліджувана група. ППК у першій групі склала 0,71 (95% ДІ 0,59 - 0,84), при рівні $p = 0,01$. У другій групі ППК дорівнювала 0,55 (95% ДІ 0,50 - 0,69), при рівні $p = 0,27$.

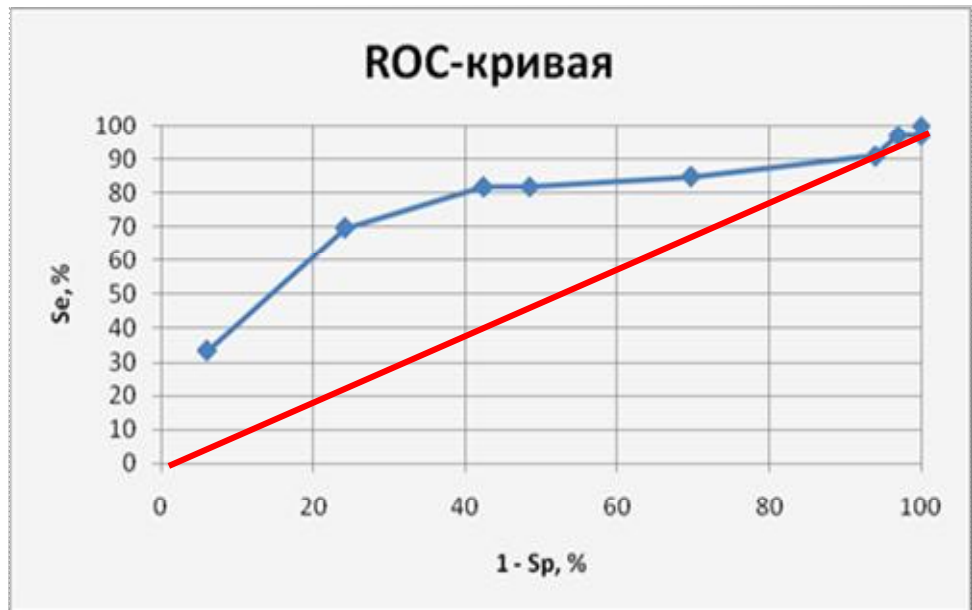


Рис. 4.12. Оцінка ефективності перинатальної профілактики atopічного дерматиту в першу досліджуваній групі дітей у віці 6 місяців за результатами ROC-аналізу рівня еозинофілів

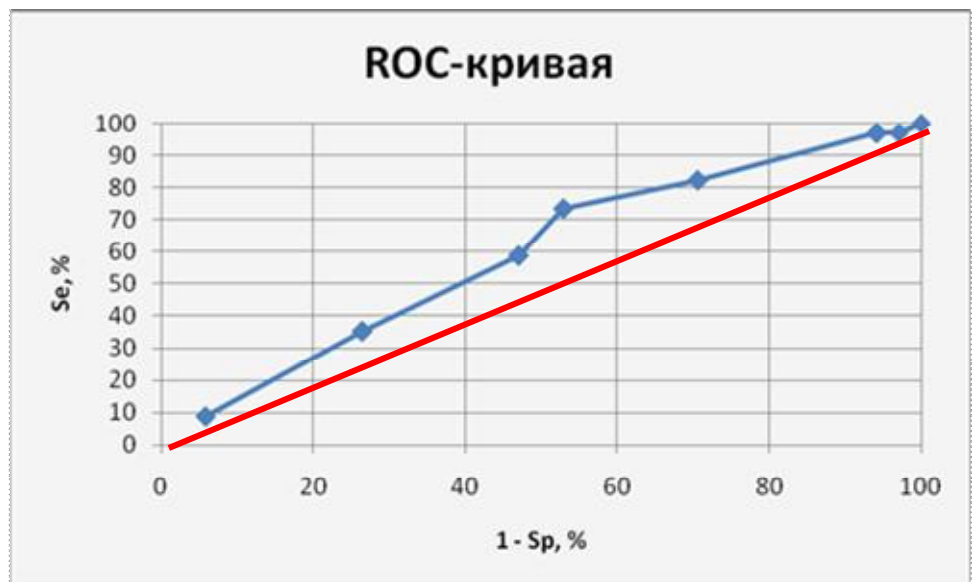


Рис. 4.13. Оцінка ефективності перинатальної профілактики atopічного дерматиту другий досліджуваній групі дітей у віці 6 місяців за результатами ROC-аналізу рівня еозинофілів

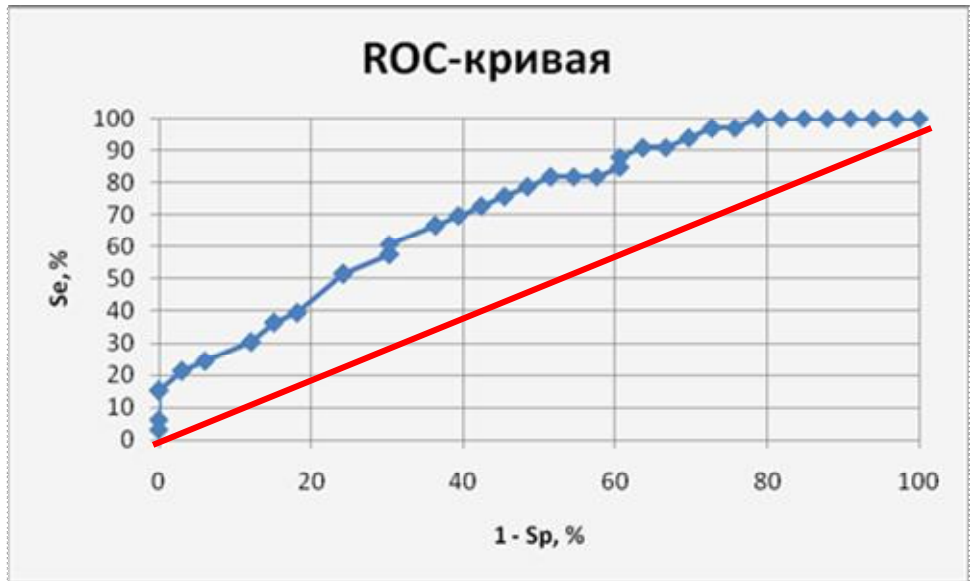


Рис. 4.14. Оцінка ефективності перинатальної профілактики atopічного дерматиту в першу досліджуваній групі дітей у віці 6 місяців за результатами ROC-аналізу рівня Ig E

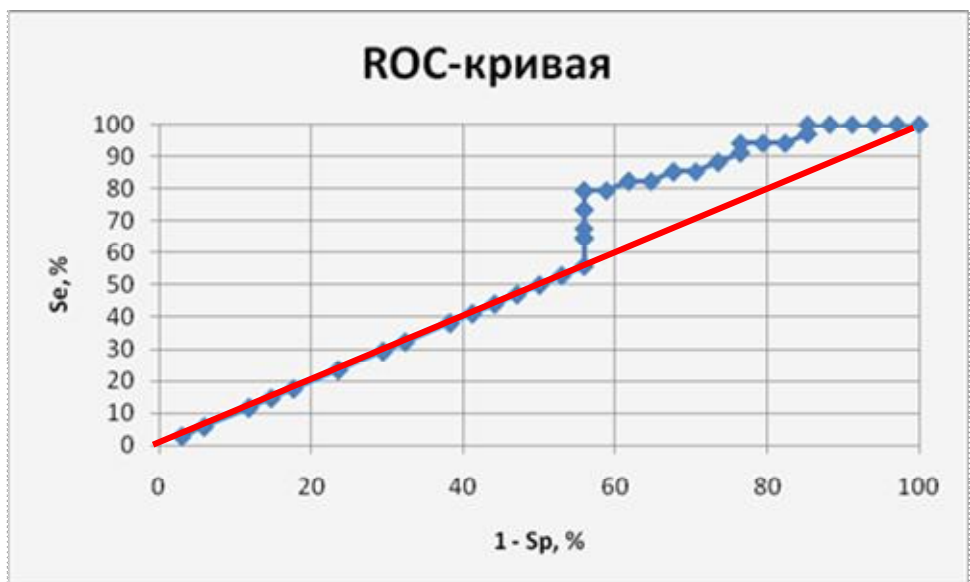


Рис. 4.15. Оцінка ефективності перинатальної профілактики atopічного дерматиту у другій досліджуваній групі дітей у віці 6 місяців за результатами ROC-аналізу рівня Ig E

Таким чином, особливістю клінічної картини АД у малюків є переважання папульозно-везикулярних висипань ($\chi^2 = 12,60$, $p = 0,001$), гнейсу ($\chi^2 = 12,00$, $p = 0,002$), блідості обличчя з яскравим рум'янцем ($\chi^2 = 11,18$, $p = 0,003$), ураження шкіри області промежини ($\chi^2 = 8,56$, $p = 0,01$). У більшості дітей з АД виявлена еозинофілія ($\chi^2 = 8,55$, $p = 0,01$), підвищення рівня загального IgE ($\chi^2 = 7,85$, $p = 0,01$). Найменше шкірних алергічних реакцій зареєстровано в першій групі досліджуваних пацієнтів. У першій групі відзначалося виключно легкий перебіг шкірних алергічних реакцій з помірним погіршенням якості життя немовлят. При аналізі ROC-кривих, ЗАР, ЗВР, ВШ і КХПР перша група зарекомендувала себе, як краща статистична модель з оцінки ефективності проведених заходів з перинатальної профілактики АД у дітей.

4.3. Ефективність застосування частково гідролізованих сумішей в профілактиці АД у дітей

У виникненні та розвитку atopії в ранньому дитячому віці, крім спадкових і екологічних факторів, значиму роль відіграє харчування. Загально визнано, що найбільш важливим періодом життя дитини є її перші роки, а оптимальне та збалансоване харчування в цей період забезпечує повноцінне зростання і розвиток дітей та є основним фактором становлення здоров'я в наступні періоди життя. При природному вигодовуванні грудне молоко перешкоджає заселенню кишечника новонародженого патогенною мікрофлорою і запобігає розвитку дисбактеріозу кишечника, харчової алергії, хвороб органів травлення. Незважаючи на досягнуті в останні роки успіхи у підвищенні рівня природного вигодовування, значна частина дитячого населення отримує грудне молоко тільки в перші місяці життя, лише невелика частина дітей вигодовується до 12 місяців [210].

Серед дітей, хворих на алергічні хвороби шкіри, 70-80% знаходяться на ранньому штучному вигодовуванні, а у 30-75% дітей відзначається раннє введення прикорму, а також продуктів, що володіють високоалергенними властивостями. При цьому внаслідок надмірного надходження алергенів через шлунково-кишковий тракт запускаються іммунопатологічні процеси, що сприяють формуванню алергії. В основі профілактики алергічних захворювань має бути формування толерантності до харчових алергенів в грудному віці, попередження IgE-опосередкованої сенсibiliзації і ранніх шкірних проявів. Оскільки алергія починається з придбання чутливості або алергізації до їжі і ранніх проявів АД, то головною метою профілактичних заходів є попередження саме цих явищ [211].

Кожен третій новонароджений в Європі має підвищений ризик розвитку алергії з причини наявності алергічних захворювань в сім'ї. У дітей з високим ризиком алергії при вигодовуванні звичайної молочною сумішшю ризик розвитку АД в дитячому віці подвоюється в порівнянні з таким у немовлят з групи високого ризику, що знаходяться на грудному вигодовуванні. Для профілактики алергії рекомендується виключно грудне вигодовування протягом першого півріччя життя [212]. Масивне надходження в організм цільного білка коров'ячого молока є найважливішим фактором ризику розвитку АД у дітей першого півріччя життя з несприятливим алергологічним анамнезом, що перебувають на штучному вигодовуванні. Не дивлячись на виключно позитивний ефект грудного вигодовування немовлят протягом 6 місяців на зменшення захворюваності на АД, грудне вигодовування не може достовірно впливати на поширеність АД серед дітей першого року життя [213]. Грудне вигодовування протягом періоду, що менший 4 місяців, не підвищує ризик виникнення АД на першому році життя [214]. Тривале грудне вигодовування асоціюється з меншим ризиком виникнення АД серед дітей протягом перших двох років [215, 144].

Відсутні будь-які переваги гідролізованих сумішей для вигодовування над материнським молоком у відношенні попередження майбутніх алергії та непереносності їжі серед дітей з низьким ризиком. Щодо дітей з високим ризиком, які в силу різних причин мають обмеження в грудному вигодовуванні, існують докази щодо переваг гідролізованих сумішей для вигодовування над материнським молоком [144].

Високогідролізовані суміші для вигодовування на основі коров'ячого молока мають переваги над звичайними сумішами для вигодовування на основі коров'ячого молока в родинах з високим ризиком [216]. Відсутні докази будь-яких переваг сумішей на основі соєвого молока над сумішами на основі коров'ячого молока, що підтверджується і Кохрейн-оглядом (1++)[217].

Вигодовування сумішами на основі гідролізатів є науково доведеним методом первинної харчової профілактики алергії у дітей, що перебувають на штучному вигодовуванні [218]. Гіпоалергенні суміші для дитячого харчування відомі ще з 50-х років ХХ століття, і знайшли широке застосування в лікуванні синдрому мальабсорбції [219]. Основою такої суміші був рослинний або тваринний білок, підданий глибокому гідролізу з утворенням суміші пептидів і амінокислот. Приблизно з 1990 року гіпоалергенні суміші стали використовувати для профілактики алергії у дітей з ризиком розвитку цього захворювання [220, 221, 222]. Гідролізовані суміші поділяються на дві групи [219]. Перша група - казеїнові гідролізати, які застосовуються в лікуванні дітей, які страждають харчовою алергією. Основою цих сумішей є високогідролізовані казеїн. Другу групу складають гідролізати сироваткового білка. Дана група сумішей має ряд переваг у порівнянні з застосуванням казеїнових, так як вона наближена до стандартів грудного молока [223].

Гідролізати сироваткового білка також поділяються на високогідролізовані і частково гідролізовані. На початку 1980-х років з'явилися суміші на основі часткових гідролізатів білків з помірним ступенем гідролізу вихідного продукту. Розробники цих сумішей ставили собі за мету досягти достатнього

зниження їх сенсibiliзуючої здатності за рахунок помірною гідролізу компонентів і в той же час зберегти в сумішах досить велику кількість імуногенних олигопептидов, які, як і цілісний білок, здатні забезпечити індукцію толерантності до вихідного білку [224, 225].

Проведено порівняльне контрольоване дослідження в паралельних групах, відібраних методом стратифікованої рандомізації по нозоформам серед 66 дітей з несприятливим алергічним анамнезом (наявність алергічних проявів у матерів, батьків). За характером вигодовування всі пацієнти були розділені на 3 групи. 23 дитини першої групи зважаючи на недостатність грудного молока отримували стандартні адаптовані молочні суміші (2 АМС). 18 дітей, які одержували частково гідролізовану суміш через гіпогалактию матері, склали другу групу (2 ЧГС). У контрольну групу увійшли 25 дітей, які перебували виключно на грудному вигодовуванні (2ГВ). Всі діти спостерігалися в динаміці, до 6 -місячного віку фіксувалися шкірні алергічні прояви . Серед обстежених першої групи було 10 (43,47 % , 95 % довірчі інтервали (ДІ) 22,76 - 63,23 %) хлопчиків і 13 (56,53 %; 95 % ДІ 36,76 - 77,23 %) дівчаток . У другій групі хлопчики склали 38,88 % (95 % ДІ 16,46 - 61,53 %) - 7, дівчинки - 61,12 % (95 % ДІ 38,46 - 83,53 %) - 11. У контрольній групі було 12 (48,00 %; 95 % ДІ 28,41 - 67,58 %) хлопчиків і 13 (52,00 %; 95 % ДІ 32,41 - 71,58 %) дівчаток. Різні прояви АД до шестимісячного віку були зафіксовані в 1 - й групі у 39,13 % дітей, у другій групі (частково гідролізована суміш) - у 22,22 %. У 3-й контрольній групі, що одержувала грудне молоко, АД розвинувся у 20 % дітей (Рис. 4.16). До шестимісячного віку симптоми АД по статистичної значущості розподілилися: папульозно - везикулярне висипання (χ^2 - 12,60, p - 0,001), гнейс (χ^2 - 12,00, p - 0,002), блідість обличчя з яскравим рум'янцем (χ^2 - 11,18, p - 0,003), пелюшковий дерматит (χ^2 - 8,56 , p - 0,01). Відповідно до показників шкали SCORAD в першій групі у 3 дітей (33,33 %; 95 % ДІ 2,27 - 63,72 %) відзначався середньотяжкий перебіг шкірних алергічних реакцій. У 6 дітей (66,67 %; 95 % ДІ 36,27 - 97,72 %) зафіксовано легкий перебіг АД. У другій

групі (частково гідролізована суміш) і в 3 групі (грудне вигодовування) у всіх хворих діагностовано легкий перебіг АД. За результатами дерматологічної шкали індексу якості життя немовлят IDLQI в першій групі виражене погіршення якості життя зафіксовано також у 3 -х пацієнтів. У всіх інших дітей, включаючи спостережуваних 2 -й і 3- ї груп, відзначалося тільки помірне погіршення якості життя. Середні показники шкал SCORAD і IDLQI представлені в таблиці 4.13 і на малюнку 4.16.

Таблиця 4.13

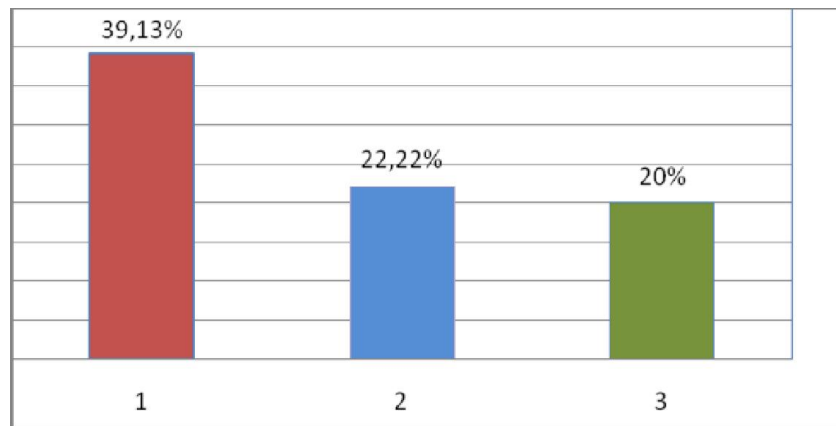
Порівняння показників шкал SCORAD і IDLQI в досліджуваних групах дітей

Показники	Стандартні суміші		Частково гідролізована суміш		Грудне вигодовування	
	N	M (95% ДІ)	N	M (95% ДІ)	N	M (95% ДІ)
SCORAD	9	20,66* (16,88- 24,44)	4	13,50 (12,24-14,76)	5	12,60 (10,24- 14,96)
IDLQI	9	12,00* (8,95- 15,05)	4	5,75 (4,81- 6,69)	5	5,40 (4,62- 6,18)

Примітки:

1.* Статистична значимість відмінностей з показниками групи грудне вигодовування $p < 0,05$

Найбільш важкий перебіг АД у дітей першого півріччя життя зазначався в групі, що одержувала стандартні адаптовані молочні суміші в порівнянні з дітьми, що перебували на грудному вигодовуванні і в порівнянні з дітьми, які отримували частково гідролізована суміш ($p < 0,05$). Статистично значущих відмінностей при порівнянні показників шкал SCORAD і IDLQI в 2-й і 3-й групах не було виявлено.



- 1 - стандартні адаптовані суміші (АМС)
 2 – ЧГС
 3 - грудне вигодовування (ГВ)

Рис. 4.16. Захворюваність на АД в досліджуваних групах дітей

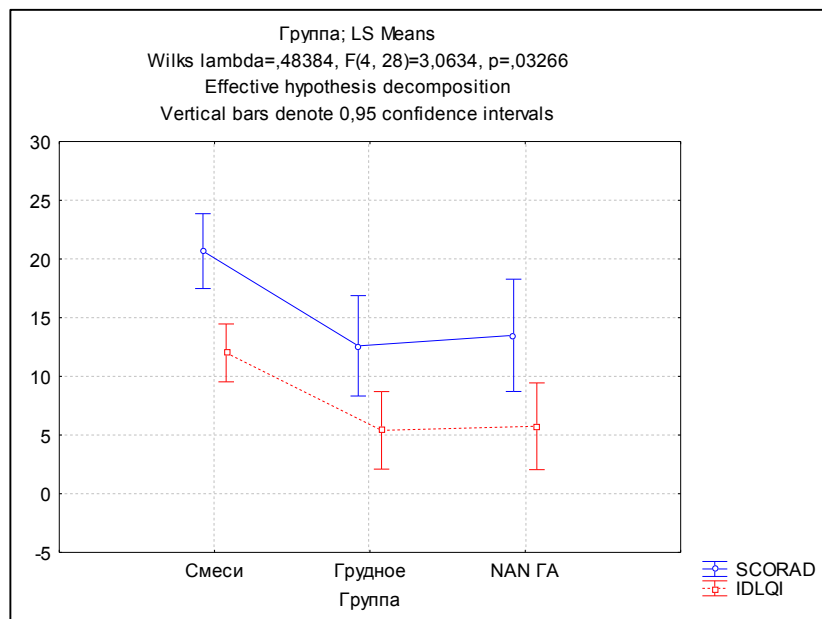


Рис. 4.17. Результат дисперсійного аналізу (One way ANOVA) показників шкал SCORAD і IDLQI в різних групах досліджуваних хворих (у балах)

Таблиця 4.14

Порівняння захворюваності на atopічний дерматит в 1 групі (стандартні адаптовані суміші) з 2 групою (частково гідролізована суміш)

Група	χ^2	P	ВШ	95% ДІ
1 група (стандартні адаптовані суміші)	1,29	0,25	2,57	0,60-11,41
2 група (ЧГС)	0,0005	1,00	1,14	0,20-6,24

При порівнянні захворюваності в досліджуваних групах, необхідно відзначити, що шанси появи АД у дітей, що знаходяться на штучному вигодовуванні стандартними сумішами, в 2,5 рази вище (ВШ 2,57; 95 % ДІ 0,60-11,41) в порівнянні з дітьми, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні. По ефективності профілактики харчової алергії частково гідролізована суміш наближається до грудного молока. Частково гідролізована суміш знижує шанси розвитку АД в першому півріччі життя більш ніж у 2 рази порівняно із звичайною молочною сумішшю (таблиця 4.14).

Таким чином, грудне молоко - головна складова в первинній профілактиці atopічного дерматиту у дітей з групи високого ризику розвитку алергічних реакцій. З метою первинної профілактики atopічного дерматиту у дітей першого року життя при недостатності грудного молока необхідно призначати суміші на основі часткових гідролізатів білка. Вигодовування частково гідролізованою сумішшю може знизити шанси розвитку atopічного дерматиту більш ніж в 2 рази (ВШ 2,25; 95 % ДІ 0,46-11,42) порівняно з вигодовуванням звичайною молочною сумішшю. Для ефективної профілактики алергічних захворювань у дітей першого року життя доцільно застосовувати ЧГС протягом 6 місяців від початку штучного вигодовування.

РОЗДІЛ 5

Оцінка ефективності диференційованої комплексної терапії АД у дітей раннього віку

5.1. Ефективність включення панкреатичних ферментів в комплексну терапію АД у дітей

У відповідності зі стандартами надання медичної допомоги, терапія АД у дітей проводилася по наказу МОЗ № 767 від 27-12-2005 «Протокол діагностики та лікування дітей з atopічним дерматитом». У хворих на АД відзначається різноманітність патологій органів і систем. Зміни в підшлунковій залозі нерідко призводять до порушення ферментативного розщеплення харчових компонентів у процесі кишкового перетравлення, що служить додатковим фактором сенсibiliзації. Харчові продукти - найбільш частий чинник, що провокує появу у дітей раннього віку першого висипань на шкірі.

Майже завжди у хворих на АД проявляється гіперчутливість не до одного, а до кількох харчових алергенів - перехресна сенсibiliзація. Високий ступінь сенсibiliзації до одного або декількох алергенів у дітей раннього дитячого віку виявляється у 82,1% хворих, до п'яти і більше алергенів - у 22,2%. У грудному і ранньому дитячому віці переважають порушення травлення і всмоктування [226, 227]. Підставою для призначення ферментів підшлункової залози є виражена екзокринна недостатність органів травлення, наявність диспанкреатизму у 64% дітей з АД. У дослідженнях, опублікованих раніше, була продемонстрована роль замісної терапії травними ферментами не тільки

нормалізацію ферментативного дисбалансу, але і нормалізацію мікрофлори кишечника, що може бути важливим при atopічному ураженні шкіри. Маніфестація клінічних ознак ураження травної системи, особливо підшлункової залози, відбувається навіть у дітей на першому році життя і частіше проявляється болем у животі (кишкова колька), відрижкою, блювотою, метеоризмом, частими рідкими випорожненнями. [228].

Проведено порівняльне контрольоване дослідження в паралельних групах, відібраних методом стратифікованої рандомізації серед дітей хворих на АД, що знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні раннього віку ООДКЛ. Родичі всіх пацієнтів отримали усну інформацію про всі процедури дослідження і дали інформовану згоду на участь в дослідженні. За результатами стратифікованої рандомізації пацієнти були розділені на 2 групи. 29 дітей протягом 2-х тижнів отримували перорально по 1000 МО/кг ліпази на добу. Дані пацієнти склали основну групу. Контрольну групу склали 30 дітей, які отримали стандартну терапію АД без панкреатичних ферментів. Статистично значущих клінічних відмінностей між групами не відзначалося.

Серед обстежених основної групи було 14 (48,27 %, 95 % ДІ 24,29 - 60,24) хлопчиків і 15 (51,73 %, 95 % ДІ 33,54 - 69,91) дівчаток. У контрольній групі було 16 (53,33 %, 95 % ДІ 35,47 - 71,18) хлопчиків і 17 (46,67 %, 95 % ДІ 28,81 - 64,52) дівчаток. Вік досліджуваних коливався в межах 2,5 - 18 місяців (8,12 95 % ДІ 7,24 - 9,00). За статистичної значущості клініко - лабораторні предиктори алергії в ранньому неонатальному періоді у двох досліджуваних групах були представлені: підвищенням рівня IgE (χ^2 - 11,07, p - 0,003), пелюшковим дерматитом (χ^2 - 8,83, p - 0,01), сухістю шкірних покривів (χ^2 - 7,72, p - 0,02), підвищенням рівня еозинофілів (χ^2 - 7,41, p - 0,02), токсичної еритемою (χ^2 - 6,60, p - 0,03). На момент надходження в стаціонар прояви АД по статистичної значущості були розподілені: папульозно - везикулярне висипання (χ^2 - 12,60, p - 0,001), гнейс (χ^2 - 12,00, p - 0,002), блідість обличчя з яскравим рум'янцем (χ^2 - 11,18, p - 0,003), ураження шкіри промежини (χ^2 -

8,56, $p = 0,01$), підвищення рівня еозинофілів ($\chi^2 = 8,55$, $p = 0,01$), підвищення рівня IgE ($\chi^2 = 7,85$, $p = 0,01$), шкірний свербіж ($\chi^2 = 6,27$, $p = 0,04$), себорейний дерматит ($\chi^2 = 6,04$, $p = 0,04$), посткатаральна гіперпигментація шкіри ($\chi^2 = 4,21$, $p = 0,12$). Відповідно до показників шкали SCORAD в основній групі легкий перебіг АД спостерігався у 41,37% (95% ДІ 23,44 - 59,29) досліджуваних хворих, середньотяжкий перебіг у 34,48 % (95% ДІ 17,18 - 51,77), важке у 24,15 % (95 % ДІ 8,57 - 39,72). У контрольній групі у 33,33% (95% ДІ 16,46 - 50,19) дітей відзначалися середньотяжкі і у 23,33% (95% ДІ -8,19 - 38,46) - тяжкі шкірні алергічні прояви. За результатами вивчення дерматологічної шкали індексу якості життя немовлят IDLQI в досліджуваних групах хворих статистично значущих відмінностей не спостерігалось.

Через 14 днів після надходження в стаціонар оцінювалася ефективність проведеної терапії. Динаміка змін шкали SCORAD оцінювалася за результатами ROC - аналізу. Найбільш ефективною статистичною моделлю слід зазначити основну групу досліджуваних хворих. В основній групі площа під кривою (ППК) склала 0,80 (95% ДІ 0,68 - 0,91), чутливість 93,10%, специфічність 58,62 % ($p = 0,0009$). У контрольній групі ППК була на рівні 0,74 (95% ДІ 0,61 - 0,86), чутливість 90,00 % , специфічність 46,66 % ($p = 0,0076$) (Рис. 5.1 і 5.2). Оцінка ефективності призначеної терапії в різних групах хворих проводилася також методом підрахунку кількості хворих, яких треба було пролікувати для редукування різних симптомів АД (КХПР). Даний метод також підтвердив, що більш ефективною статистичною моделлю є основна група досліджуваних хворих, отримувала по 1000 МО/кг ліпази у комплексній терапії АД. Повні дані представлені в таблиці 5.1.

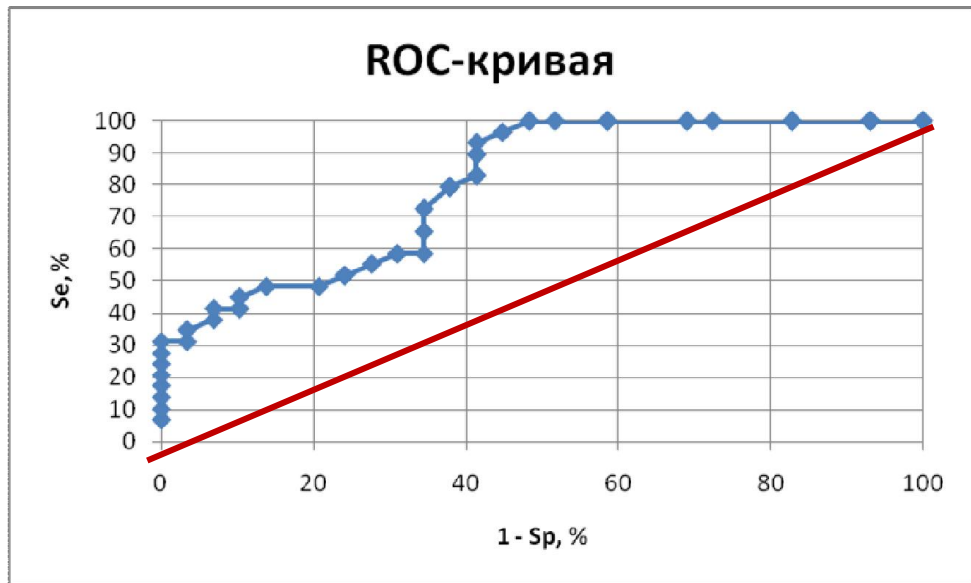


Рис. 5.1. Оцінка ефективності терапії АД у дітей з включенням панкреатичних ферментів за результатами ROC-аналізу шкали SCORAD

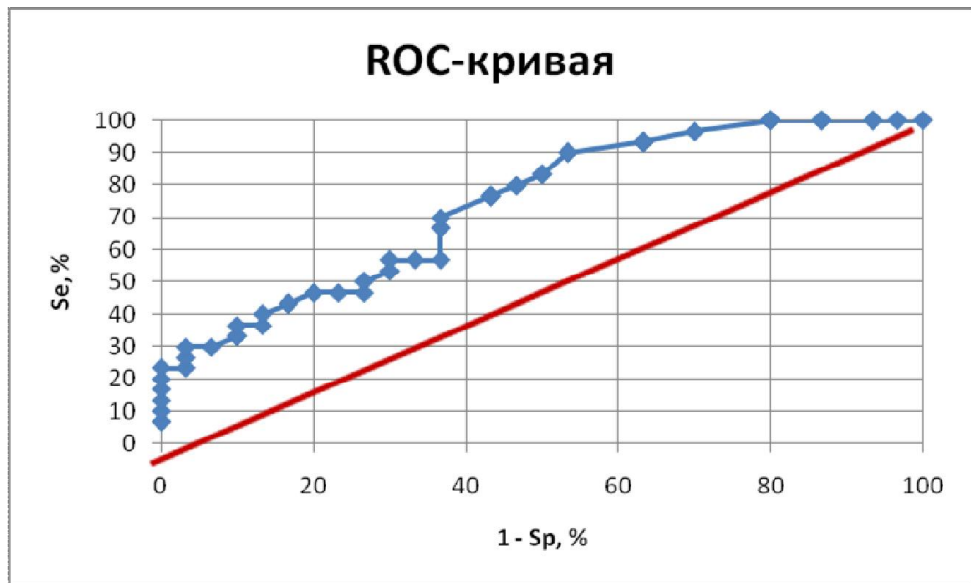


Рис. 5.2. Оцінка ефективності комплексної терапії АД у дітей без використання панкреатичних ферментів за результатами ROC-аналізу шкали SCORAD

Таблиця 5.1.

Оцінка ефективності терапії АД в різних групах досліджуваних хворих

Клініко-лабораторні дані	Основна група	Контрольна група
	КХПР (95% ДІ)	КХПР (95% ДІ)
Еозинофілія	4 (2 - ∞)	5 (2 - ∞)
Підвищення рівня IgE	4 (2 - ∞)	5 (2 - ∞)
Шкірний свербіж	3 (2 - 18)	4 (2 - 262)
Папульозно-везикулярний висип	3 (2 - 18)	4 (2 - 262)
Мокнуття і кірки	3 (2 - 10)	4 (2 - 44)
Гнейс	4 (2 - 10)	5 (3 - ∞)
Ураження шкіри промежини	3 (2 - 9)	4 (2 - 44)
Блідість обличчя з яскравим рум'янцем	3 (2 - 6)	4 (2 - 20)
Посткатаральна гіперпігментація	6 (3 - 233)	7 (3 - ∞)
Себорейний дерматит	5 (3 - 23)	7 (3 - ∞)

Таким чином, включення в комплексну терапію АД у дітей липази в дозі 1000 МО на 1 кг маси тіла зарекомендувало себе як ефективний метод лікування атопії у дітей.

5.2 Оцінка ефективності включення LGG в комплексну терапію АД у дітей

Представляє інтерес включення LGG не тільки в профілактичні заходи, а й в комплексну терапію АД у дітей.

У дітей раннього віку виражена неспроможність анатомічних і імунних бар'єрів ШКТ. Ураження цих бар'єрів в результаті запальних, інфекційних, паразитарних захворювань потенціює харчову сенсibiliзацію. Становлення біоценозу травного тракту значною мірою залежить від грудного вигодовування. Заселення кишечника патогенними мікроорганізмами знаходиться в зворотній залежності від наявності секреторних імуноглобулінів та інших факторів захисту, що надходять з молоком матері. Виникнення алергічних реакцій при дисбіозі пов'язують з підвищеним розмноженням гістаміногенної флори, що збільшує кількість гістаміну в організмі дитини.

В останні роки проводилися дослідження здатності прибутків протистояти дисфункції імунологічного бар'єру і бар'єру слизової оболонки кишечника, пов'язаного з алергією. Дослідження з використанням контрольної групи плацебо, що проводилося серед дітей, які страждають atopічною екземою, зумовленої алергією на молоко, показали, що інтенсивність і тривалість висипань на шкірі, а також суб'єктивні симптоми значно швидше йдуть у разі, якщо в елімінаційній дієті міститься культура L GG [229-231].

Лактобактерії опосередковано стимулюють синтез секреторного IgA імуноцитами травного тракту дитини, усуваючи, таким чином, неспроможність кишкового бар'єру. Це сприяє формуванню харчової толерантності і запобігає розвитку сенсibiliзації [233].

Проведено порівняльне контрольоване дослідження в паралельних групах, відібраних методом стратифікованої рандомізації серед дітей з АД, що знаходяться на стаціонарному лікуванні у відділенні раннього віку ООДКЛ. Родичі всіх пацієнтів отримали усну інформацію про всі процедури дослідження і дали інформовану згоду на участь в дослідженні. За результатами стратифікованої рандомізації пацієнти були розділені на 2 групи. 27 дітей протягом місяця щодня отримували перорально 1 млрд бактерій LGG (після виписки продовжували отримувати препарат амбулаторно). Дані пацієнти склали основну групу. Контрольну групу склали 30 дітей, який отримував

стандартну терапію АД без препаратів, що містять пробіотики. Статистично значущих клінічних відмінностей між групами не відзначалося. Всім дітям проводилися клінічні аналізи крові, біохімічні дослідження. Для оцінки тяжкості шкірних алергічних реакцій застосовувалися: система бальної оцінки ступеня тяжкості АД - SCORAD і IDLQI [232].

Серед обстежених основної групи було 14 (51,85%, 95 % ДІ 34,12-69,87) хлопчиків і 13 (48,15%, 95 % ДІ 30,12-65,87) дівчаток. У контрольній групі було 14 (46,66 %, 95 % ДІ 29,14-64,85) хлопчиків і 16 (53,34 %, 95 % ДІ 35,14-70,85) дівчаток. Вік досліджуваних коливався в межах 2,5-18 місяців ($8,4 \pm 1,1$). Вік матерів в основній групі склав $27,12 \pm 2,04$ років, в контрольній групі - $26,47 \pm 1,92$ років. В основній групі у 48,15 % (95 % ДІ 30,12-65,87) матерів відзначалися різні прояви алергічних захворювань, у 51,85 % (95 % ДІ 34,12-69,87) діагностовані прояви TORCH інфекції. У контрольній групі алергічні захворювання відзначалися у 43,33 % (95 % ДІ 25,28-60,71) матерів, TORCH інфекції діагностовано у 46,66 % (95 % ДІ 29,14-64,85) жінок.

Відповідно до показників шкали SCORAD в основній групі легкий перебіг АД спостерігалось у 44,44% (95% ДІ 25,27-62,72) досліджуваних хворих, середньотяжкий перебіг - у 33,33% (95% ДІ 15,26-50,73), тяжкий - у 22,23% (95% ДІ 6,37-37,62). У контрольній групі у 33,33% (95% ДІ 16,46-50,19) дітей відзначалися середньотяжкі і у 23,34% (95% ДІ 18,19-38,46) - тяжкі шкірні алергічні прояви. За результатами вивчення дерматологічної шкали індексу якості життя немовлят IDLQI, в досліджуваних групах хворих статистично значущих відмінностей не спостерігалось.

Тривалість перебігу основних проявів АД в різних групах досліджуваних хворих представлена в таблиці 5.2. Найбільш виражена позитивна клінічна динаміка відзначалася в основній групі, де до базової терапії АД були додані бактерії LGG. Середня тривалість уражень шкіри промежини в основній групі склала $5,95 \pm 0,58$ дня, в контрольній - $6,74 \pm 0,46$. Шкірний свербіж в основній групі тривав $6,79 \pm 0,73$, у контрольній групі - $7,52 \pm 0,62$ дня. Триваліше

утримувалися симптоми посткатаральної гіперпигментації - $8,85 \pm 0,75$ дня в основній і $9,98 \pm 0,63$ дня у контрольній групі.

Таблиця 5.2.

Середня тривалість основних клінічних проявів АД в різних групах обстежених хворих (у днях)

Симптом	Основна група (N=27)	Контрольна група (N=30)
	M±m	M±m
Шкірний свербіж	6,79±0,73	7,52±0,62
Папульозно-везикулярний висип	7,12±0,71	7,93±0,59
Мокнуття і кірки	6,14±0,74	6,89±0,67
Ураження шкіри промежини	5,95±0,58	6,74±0,46
Посткатаральна гіперпигментація	8,85±0,75	9,98±0,63
Себорейний дерматит	7,52±0,61	7,98±0,55

Через 14 днів після надходження в стаціонар оцінювалася ефективність проведеної терапії. Динаміка змін шкали SCORAD оцінювалася за результатами ROC - аналізу. У якості «порога відсікання» був обраний інтервал 7 днів. Найбільш ефективною статистичною моделлю слід зазначити основну групу досліджуваних хворих, які отримували бактерії LGG. В основній групі площа під кривою (ППК) склала 0,76 (95 % ДІ 0,63 - 0,89), чутливість 81,48 %, специфічність 59,25 % ($p = 0,006$). У контрольній групі ППК була на рівні 0,68 (95 % ДІ 0,55 - 0,82), чутливість 36,67 %, специфічність 90,00 % ($p = 0,03$) (рис. 5.2 - 5.3).

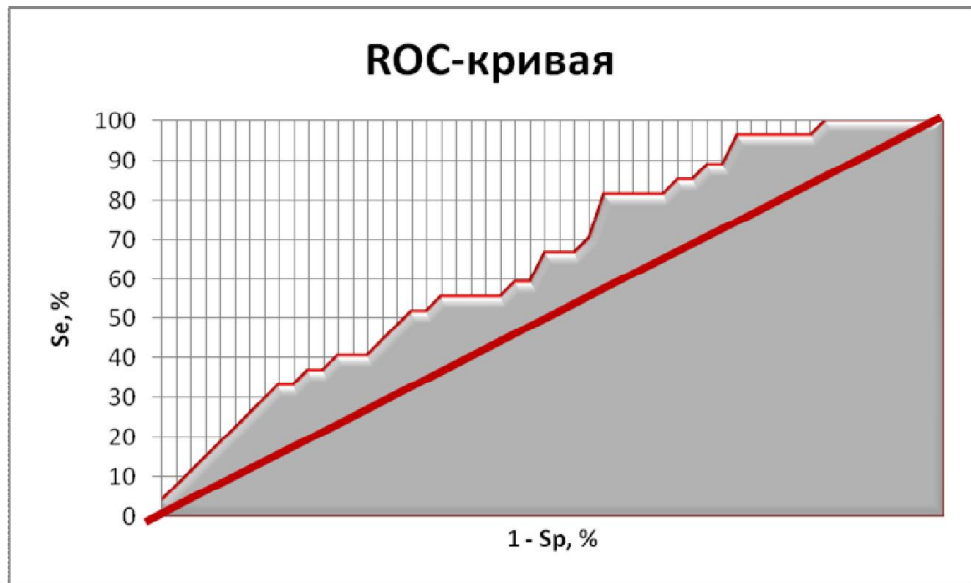


Рис. 5.3. Оцінка ефективності терапії АД у дітей з включенням бактерій *Lactobacillus rhamnosus* GG за результатами ROC-аналізу динаміки шкали SCORAD

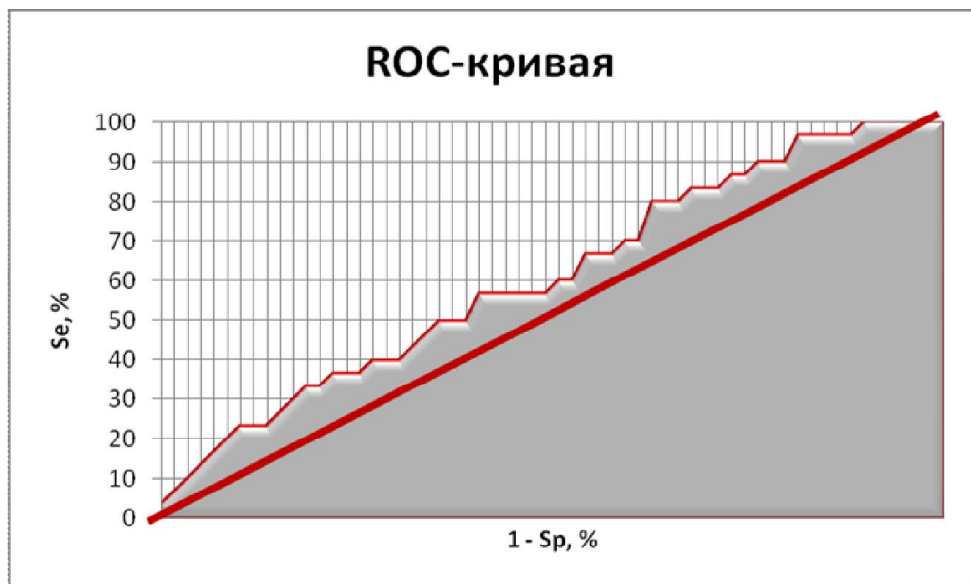


Рис. 5.4. Оцінка ефективності комплексної терапії АД у дітей без використання пробіотиків за результатами ROC-аналізу динаміки шкали SCORAD

Для переходу тяжкості захворювання в легкий перебіг за даними шкали SCORAD за вказаний час треба було пролікувати в основній групі 2 (95% ДІ 2-9), у контрольній групі - 3 (95% ДІ 2-20) хворих. ВШ переходу важкого і

середньотяжкого перебігу АД в легке за результатами оцінки шкали SCORAD в основній групі склало 0,18 (95% ДІ 0,05-0,62), в контрольній - 0,27 (95% ДІ 0,09-0,82). Для зниження показників шкали дерматологічного індексу якості життя дитини (IDLQI) нижче 10 балів («страждає незначно») необхідно було пролікувати в основній групі 2 (95% ДІ 2-8), у контрольній групі - 3 (95% ДІ 2-21) хворих. ВІШ переходу АД з рівнів «якість життя страждає дуже сильно» і «страждає досить сильно» до рівня «страждає незначно» в основній групі склало 0,16 (95% ДІ 0,05-0,72), в контрольній групі - 0,21 (95% ДІ 0,09-0,84).

На підставі аналізу співвідношення тривалості перебігу основних проявів АД, оцінки динаміки показників шкал SCORAD і IDLQI, ROC-аналізу, відносини шансів і оцінки показника «кількість хворих, яких треба лікувати певний час для досягнення позитивного результату у одного хворого» можна констатувати більш значну ефективність комплексної терапії АД з включенням LGG. Таким чином, застосування в комплексній терапії АД у дітей пробіотики LGG сприяє вираженій позитивній динаміці клінічних проявів захворювання за рахунок купування шкірного свербіння, інтоксикації і шкірних проявів алергії.

5.3 Оцінка ефективності включення урсодехсихолієвої кислоти в лікуванні АД у дітей

Зміни в гепатобіліарній системі нерідко призводять до порушення розщеплення харчових компонентів у процесі кишкового перетравлення, що служить додатковим фактором сенсibilізації. Харчові продукти - найбільш частий чинник, що провокує появу у дітей раннього віку першого висипань на шкірі. Враховуючи, що урсодехсихолієва кислота (УДК) має

гепатопротекторну дію, володіє помірним холеретичним і дезінтоксикаційним ефектом, даний препарат може бути використаний у комплексній терапії АД у дітей.

Нами проведено порівняльне контрольоване дослідження в паралельних групах, відібраних методом стратифікованої рандомізації серед дітей хворих на АД, що знаходяться на стаціонарному лікуванні у відділенні раннього віку ООДКЛ. За результатами стратифікованої рандомізації пацієнти були розділені на 2 групи. 17 дітей протягом 2-х тижнів отримували перорально по 10 мг/кг УДК на добу. Для дозування використовувався пластиковий разовий шприц без голки. Дані пацієнти склали основну групу. Контрольну групу склали 21 дитина, які отримували стандартну терапію АД без вище вказаного препарату. Статистично значущих клінічних відмінностей між групами не відзначалося.

Серед обстежених основної групи було 9 (52,94 %, 95 % ДІ 29,21 - 76,66) хлопчиків і 8 (47,06 %, 95 % ДІ 23,27 - 70,72) дівчаток. У контрольній групі було 12 (57,14 %, 95 % ДІ 35,97 - 78,30) хлопчиків та 9 (42,86 %, 95 % ДІ 21,69 - 64,02) дівчаток. Вік досліджуваних коливався в межах 2 - 16 місяців (7,28 95 % ДІ 5,86 - 8,69). Вік матерів в основній групі склав 26,35 (95 % ДІ 24,32 - 28,38) років, у контрольній групі - 27,47 (95% ДІ 25,92 - 29,02) років. В основній групі у 47,06 % (95% ДІ 23,27 - 70,72) матерів відзначалися різні прояви алергічних захворювань, у 52,94 % (95% ДІ 29,21 - 76,66) діагностовані прояви TORCH - інфекції. У контрольній групі алергічні захворювання відзначалися у 42,86 % (95 % ДІ 21,69 - 64,02) матерів, TORCH -інфекції діагностовано у 47,61 % (95 % ДІ 26,24 - 68,97) жінок.

В основній групі еозинофілія зустрічалася у 58,82 % (95 % ДІ 35,42 - 82,21) дітей, у контрольній групі у 47,61 % (95 % ДІ 26,24 - 68,97) хворих. Підвищення рівня Ig E відзначено у 47,06 % (95 % ДІ 23,27 - 70,72) дітей основної та у 52,38 % (95 % ДІ 31,01 - 73,74) дітей контрольної групи.

Відповідно до показників шкали SCORAD в основній групі легкий перебіг АД спостерігався у 41,37 % (95 % ДІ 23,44 - 59,29) досліджуваних хворих,

середньотяжкий перебіг у 34,48 % (95% ДІ 17,18 - 51,77), важке у 24,15% (95 % ДІ 8,57 - 39,72). У контрольній групі у 33,33 % (95% ДІ 16,46 - 50,19) дітей відзначалися середньотяжкі і у 23,33 % (95% ДІ 18,19 - 38,46) - тяжкі шкірні алергічні прояви. За результатами вивчення дерматологічної шкали індексу якості життя немовлят IDLQI в досліджуваних групах хворих статистично значущих відмінностей не спостерігалось. Тривалість перебігу основних проявів АД в різних групах досліджуваних хворих представлена на рис. 5.5 і в таблиці 5.3.

Найбільш виражена позитивна клінічна динаміка відзначалася в основній групі, де до базової терапії АД була додана УДК. Середня тривалість уражень шкіри промежини в основній групі склала $(4,35 \pm 0,49)$ днів, в контрольній - $(4,95 \pm 0,46)$ днів. Шкірний свербіж в основній групі тривав $(6,94 \pm 0,57)$, у контрольній групі - $(7,42 \pm 0,53)$ днів. Триваліше утримувалися симптоми посткатаральної гіперпігментації - $(8,52 \pm 0,67)$ днів в основній і $(9,09 \pm 0,61)$ днів у контрольній групі.

Таблиця 5.3.

Середня тривалість основних клінічних проявів АД в різних групах досліджуваних хворих в днях хвороби

Симптом	Основна група n = 17	Контрольна група n = 21
	M ± m	M ± m
Шкірний свербіж	$6,94 \pm 0,57$	$7,42 \pm 0,53$
Папульозно-везикулярний висип	$7,52 \pm 0,54$	$7,90 \pm 0,50$
Мокнуття і кірки	$5,64 \pm 0,51$	$5,95 \pm 0,46$
Ураження шкіри промежини	$4,35 \pm 0,49$	$4,95 \pm 0,46$
Посткатаральна гіперпігментація	$8,52 \pm 0,67$	$9,09 \pm 0,61$
Себорейний дерматит	$7,47 \pm 0,52$	$7,71 \pm 0,50$

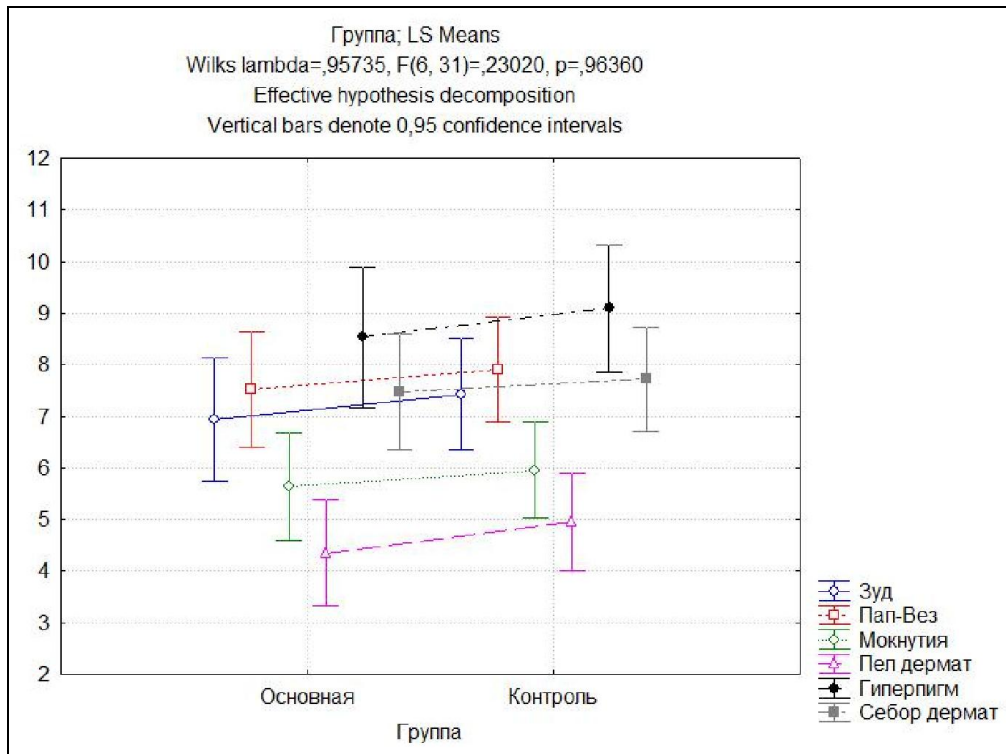


Рис. 5.5 Результат дисперсійного аналізу (One-way ANOVA) тривалості в днях клінічних симптомів АД в різних групах досліджуваних хворих

Через 14 днів після надходження в стаціонар оцінювалася ефективність проведеної терапії. Для розрахунку показника КХПР був обраний «поріг відсікання» рівний семи днів терапії. Найбільш ефективною статистичною моделлю себе проявила основна група досліджуваних хворих, отримувала УДК в комплексній терапії АД. Для редукування свербіжу в заданий термін треба було пролікувати 2 (95% ДІ 1 - 5) хворих, у контролі - 3 (95% ДІ 2 - 18). Для редукування симптомів себорейного дерматиту КХПР залишив 6 (95% ДІ 2 - ∞) в основній групі і 7 (95% ДІ 2 - ∞) у контрольній. Для перекладу тяжкості захворювання в легкий перебіг за даними шкали SCORAD за вказаний час треба було пролікувати в основній групі 2 (95 % ДІ 1 - 6), у контрольній групі 3 (95 % ДІ 2 - 22) хворих. Повні дані представлені в таблицях 5.4 - 5.6.

Таблиця 5.4

Оцінка ефективності терапії по редуцированню клінічних проявів АД у контрольній групі досліджуваних хворих

Симптом	ЗАР (95% ДІ)	ЗВР % (95% ДІ)	ВШ (95% ДІ)	КХПР (95% ДІ)
Шкірний свербіж	0,33 (0,05–0,60)	41(3 – 64)	0,22 (0,05 – 0,87)	3(2 - 18)
Папульозно-везикулярний висип	0,32 (0,06–0,59)	39(4 – 61)	0,19 (0,04 – 0,83)	3 (2 - 15)
Мокнуття і кірки	0,37 (0,10–0,65)	67 (13 – 87)	0,17 (0,04 – 0,71)	3 (2 – 9)
Ураження шкіри промежини	0,34 (0,06–0,61)	60 (4 – 83)	0,22 (0,05 – 0,85)	3 (2 - 16)
Посткатаральна гіперпігментація	0,23(-0,04–0,50)	29 (-9 – 54)	0,33 (0,08 – 1,31)	4 (2 – ∞)
Себорейний дерматит	0,15(-0,12–0,42)	39 (-57 – 77)	0,48 (0,12 – 1,87)	7 (2 – ∞)

Таблиця 5.5

Оцінка ефективності терапії АД у дітей з динаміки шкали SCORAD

Статистичний показник	Основна група	Контрольна група
ЗАР(95% ДІ)	0,47(0,18– 0,75)	0,33(0,04– 0,61)
ЗВР %(95% ДІ)	73(19– 91)	50(1 – 75)
ВШ(95% ДІ)	0,11(0,02 – 0,57)	0,25(0,07 – 0,91)
КХПР(95% ДІ)	2(1– 6)	3(2 – 22)

Таблиця 5.6

Оцінка ефективності терапії АД у дітей з динаміки шкали IDLQI

Статистичний показник	Основна група	Контрольна група
ЗАР(95% ДІ)	0,41(0,10– 0,71)	0,34(0,05– 0,62)
ЗВР %(95% ДІ)	64(8– 86)	55(3 – 79)
ВШ(95% ДІ)	0,16(0,03 – 0,75)	0,23(0,06 – 0,87)
КХІР(95% ДІ)	2(1– 9)	3(2 – 17)

Таким чином, можна зробити висновок, що прийом УДК сприяє вираженій позитивній динаміці клінічних проявів АД у дітей за рахунок купування шкірного свербіння, інтоксикації і шкірних алергічних реакцій. Препарат має широкий спектр холеретичної, гепатопротекторної і дезінтоксикаційної дії, що зумовлює високу ефективність застосування одного курсу препарату в комплексній терапії АД у дітей. УДК є високоефективним і безпечним засобом комплексної терапії АД у дітей на стаціонарному та амбулаторному етапі лікування.

РОЗДІЛ 6

Аналіз і узагальнення результатів

Результати проведених досліджень свідчать, що за соціальним статусом на першому місці представлені службовці (56,20%), на другому місці - домогосподарки (22,10%). В шлюбі перебували 77,8% вагітних. Дана вагітність була I лише у 40,0% жінок. 35,5% обстежених мали II вагітність, 6,7% - III вагітність, 17,8% - IV і більш вагітність. Ускладнення протягом вагітності мали всі жінки, які перебувають під наглядом. Середній вік матерів в різних групах склав від $25,40 \pm 1,29$ до $26,57 \pm 1,32$ років.

В рамках дослідження було проведено анкетування 102 вагітних жінок. Алергічні прояви в активній фазі на момент дослідження відзначалися у 17 жінок, що склало 16,66%. У решти вагітних алергічні захворювання зареєстровані в неактивній фазі хвороби. Клінічно вони проявлялися на atopічний дерматит - у 22,54% жінок, кропив'янкою - у 19,60%, набряком Квінке - у 19,60%, АР - у 19,60%. У 14,70% вагітних діагностована БА, 7 вагітних (6,86%) вказали на наявність анафілаксії в анамнезі. Поєднання алергічних проявів у обох батьків відзначено в 13,72% всіх випадків захворювань. 45,08% анкетованих вказували на побутову алергію, 39,21% - на харчову, 14,70% - на лікарську, 9,80% - на пильцову. 17,64% вагітних зазначили реакцію на засоби побутової хімії, косметику.

Серед факторів ризику в першій групі вагітних на першому місці зазначалося відсутність вищої освіти 45,45% (95% ДІ 28,46-62,43), потім аборт в анамнезі - 42,42% (95% ДІ 25,55-59, 28), третє місце - TORCH-інфекція 39,39% (95% ДІ 22,71-56,06). У другій групі лідируючим фактором ризику слід зазначити TORCH-інфекцію - 41,17% (95% ДІ 24,62-57,71), друге місце - відсутність вищої освіти - 32,35% (95% ДІ 16,62-48, 07), третє місце - анемія вагітних 29,41% (95% ДІ 14,09-44,72). У третій групі найбільш частим фактором ризику була TORCH-інфекція - 42,85% (95% ДІ 26,45-59,24), на другому місці - відсутність вищої освіти 37,14%

(95% ДІ 21,13-53, 14), на третьому місці - аборт в анамнезі - 34,28% (95% ДІ 18,55-50,00).

Хронічна соматична патологія була діагностована у 47,7% вагітних. Патологія декількох систем і органів (2-3 захворювання) зустрічалася у 2/3 жінок. За захворювання шлунково-кишкового тракту виявлені в групах від 20,58% (95% ДІ 6,99-34,16) до 27,27% (95% ДІ 12,07-42,46). У більшості жінок діагностовано хронічний гастродуоденіт. При порівнянні частоти факторів ризику в різних групах обстежених хворих не виявлено статистично значущих відмінностей в представлених показниках.

При порівнянні антропометричних показників при народженні, необхідно відзначити відсутність статистично значущих відмінностей у всіх досліджуваних групах. Всі діти народилися доношеними із середнім терміном гестації від $(39,18 \pm 0,59)$ до $(39,60 \pm 0,41)$ тижнів. Середня оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині коливалася в групах порівняння від $(7,64 \pm 0,18)$ до $(7,82 \pm 0,23)$ балів, на п'ятій хвилині від $(8,31 \pm 0,23)$ до $(8,50 \pm 0,18)$ балів.

В першу групу увійшли 14 хлопчиків (42,42 % (95 % ДІ 25,55-59,28)) і 19 дівчаток (57,58 % (95 % ДІ 40,71-74,44)). Всі діти були доношеними, середній термін гестації склав $(39,18 \pm 0,59)$ тижнів. Середня маса новонароджених склала $(3101,81 \pm 166)$ г, довжина тіла - $(50,18 \pm 1,09)$ см, окружність голови - $33,15 \pm 0,87$ см, грудної клітки $(32,81 \pm 0,73)$ см. У 3 -х новонароджених (9,09 % (95 % ДІ -0,71-18,89) відзначалася ЗВУР. Всі діти були прикладені до грудей в пологовому залі. Кон'югаційна жовтяниця зустрічалася у 10 (30,30 % (95 % ДІ 14,62-45,97) спостережуваних.

Диспептичний синдром у вигляді зригування, кишкових кольок і розрідженого стільця відзначався у 5 дітей (15,15 % (95 % ДІ 2, 91-27,38). Токсична еритема була у 5 новонароджених (15,15 % (95 % ДІ 2,91-27,38), сухість шкіри - у 4 (12,12 % (95 % ДІ 2,91-23,25). Пелюшковий дерматит і гнейс зустрічалися у новонароджених в одному випадку - 3,03 % (95 % ДІ -2,87-8,87). Еозинофілія була виявлена у 4 -х новонароджених - 12,12 % (95 % ДІ 2,91-23,25). Також у 12,12 % (95 % ДІ 2,91-23,25) дітей зафіксовано підвищення

показників IgE. Середнє значення IgE зазначалося на рівні ($0,85 \pm 0,28$) МО/л, еозинофіли - ($2,30 \pm 0,49$) %.

Друга група по статі була представлена 18 хлопчиками (52,95 % (95 % ДІ 36,17-69,72)) і 16 дівчатками (47,05 % (95 % ДІ 30,27-63,82)). Всі діти були доношеними, середній термін гестації склав ($39,35 \pm 0,39$) тижнів. Середня маса новонароджених склала ($3163,82 \pm 154,50$) г, довжина тіла - ($50,85 \pm 0,69$) см, окружність голови - ($33,38 \pm 0,76$) см, грудної клітки ($33,11 \pm 0,59$) см. ЗВУР зафіксована у 4 -х новонароджених (11,76 % (95 % ДІ 0,93-22,58)). Кон'югаційна жовтяниця зустрічалася у 10 (29,41 % (95 % ДІ 14,09-44,72)) спостережуваних.

Диспептичний синдром проявлявся відрижками, кишковими коліками і розрідженим стільцем у 8 дітей (23,52 % (95 % ДІ 9,26-37,77)). Токсична еритема була зафіксована у 14 новонароджених (41,17% (95% ДІ 24,62-57,71)), сухість шкіри - у 13 (38,23% (95% ДІ 21,89-54,56)). Пелюшковий дерматит діагностовано у 9 (26,47% (95% ДІ 11,64-41,29)) новонароджених, гнейс у 7 новонароджених - 20,58% (95% ДІ 6,99-34,16). Еозинофілія і підвищення рівня загального IgE були виявлені у 14 немовлят - 41,17% (95% ДІ 24,62-57,71). Середнє значення IgE зазначалося на рівні ($1,51 \pm 0,31$) МО/л, еозинофілів - ($3,38 \pm 0,59$)%.

Контрольна група представлена 18 хлопчиками (51,43% (95% ДІ 34,87-67,98)) і 17 дівчатками (48,57% (95% ДІ 32,01-65,12)). Всі діти були доношеними, середній термін гестації склав ($39,60 \pm 0,41$) тижнів. Середня маса новонароджених склала ($3131,14 \pm 156,02$) г, довжина тіла - ($51,00 \pm 0,62$) см, окружність голови - ($33,15 \pm 0,87$) см, грудної клітки ($33,05 \pm 0,59$) см. У 5-х новонароджених (14,28% (95% ДІ 2,68-25,87)) відзначалася ЗВУР. Кон'югаційна жовтяниця зустрічалася у 12 (34,28% (95% ДІ 18,55-50,00)) спостережуваних. Диспептичний синдром спостерігався у 10 дітей (28,57% (95% ДІ 13,60-43,53)). Токсична еритема і сухість шкірних покривів були зафіксовані у 14 новонароджених (40,00% (95% ДІ 23,76-56,23)). Пелюшковий дерматит діагностовано у 9 (25,71% (95% ДІ 11,23-40,18)) новонароджених,

гнейс у 6 новонароджених- 17,14% (95% ДІ 4,65-29,62)). Підвищений рівень загального IgE відзначений у 17 новонароджених (48,57% (95% ДІ 32,01-65,12)). Еозинофілія і підвищення рівня загального IgE були зафіксовані у 13 дітей - 37,14% (95% ДІ 21,13-53,14). Середнє значення IgE зазначалося на рівні $(1,59 \pm 0,16)$ МО/л, еозинофілів - $(3,51 \pm 0,55)\%$.

Статистично значимі відмінності між першою і другою групами виявлено при аналізі наступних клініко-лабораторних показників: пелюшковий дерматит ($\chi^2 = 5,51$, $p = 0,01$, ВШ = 11,52 (95% ДІ 1,32-263,30)), підвищення рівня IgE ($\chi^2 = 5,79$, $p = 0,01$, ВШ = 5,07 (95% ДІ 1,28-21,61)), сухість шкіри ($\chi^2 = 4,73$, $p = 0,02$, ВШ = 4,48 (95% ДІ 1,13-19,21)), еозинофілія ($\chi^2 = 4,73$, $p = 0,02$, ВШ = 4,48 (95% ДІ 1,13-19,21)), токсична еритема ($\chi^2 = 4,37$, $p = 0,03$, ВШ = 3,92 (95% ДІ 1,07-15,03)). Також, як і при порівнянні показників з другою групою, відзначено статистично значущі відмінності першої та контрольної груп за такими предикторам: підвищення рівня IgE ($\chi^2 = 8,93$, $p = 0,003$, ВШ = 6,84 (95% ДІ 1,76- 28,88)), сухість шкіри ($\chi^2 = 5,42$, $p = 0,02$, ВШ = 4,83 (95% ДІ 1,23-20,51)), пелюшковий дерматит ($\chi^2 = 5,27$, $p = 0,02$, ВШ = 11,07 (95% ДІ 1,27-252,79)), еозинофілія ($\chi^2 = 4,41$, $p = 0,03$, ВШ = 4,28 (95% ДІ 1,08-18, 25)), токсична еритема ($\chi^2 = 4,04$, $p = 0,04$, ВШ = 3,73 (95% ДІ 1,02-14,24)). При порівнянні клініко-лабораторних даних новонароджених другої та контрольної груп відзначено відсутність статистично значущих відмінностей серед усіх досліджуваних показників: ЗВУР ($\chi^2 = 0,0005$, $p = 1,0005$, ВШ = 1,25 (95% ДІ 0,25-6, 27)), жовтяниця ($\chi^2 = 0,03$, $p = 0,86$, ВШ = 1,25 (95% ДІ 0,40-3,90)), диспептический синдром ($\chi^2 = 0,04$, $p = 0,84$, ВШ = 1,30 (95% ДІ 0,38-4,37)) і т.д.

Результат проведеного дискримінантного аналізу показав статистично значущу різномірність першої групи в порівнянні з другою групою ($p = 0,036$) і контролем ($p = 0,032$). Разом з тим, за результатами порівняння другої і контрольної груп не виявлено статистично значущих відмінностей ($p = 0,94$). В якості дискримінуючого фактора був обраний показник «група».

Для визначення клінічної ролі сімейного алергічного анамнезу як фактора

ризик у АД у дітей був проведений порівняльний аналіз даних груп, до яких увійшли 31 вагітна жінка з алергічними захворюваннями в анамнезі, 14 - із сімейним алергічним анамнезом (поєднання алергічних проявів у обох батьків). В якості контролю проведено порівняння з групою з 50 жінок без алергічних захворювань. ВШ для першої групи склало 4,86 (ДІ 95% 1,59-15,19, -P 0,003), для групи з алергічним анамнезом в обох батьків - 8,20 (ДІ 95% 1,86-37,98, P - 0002).

Для виявлення значущості предикторів алергії у новонароджених різних груп спостереження, був використаний метод «Feature Selection and Variable Filtering» модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining) пакета STATISTICA 7.0. В якості оціночного коефіцієнта дихотомічних ознак застосовувався χ^2 з коефіцієнтом значущості P. В результаті проведеного дослідження найбільш значущим предиктором алергії у новонароджених слід відзначити підвищення рівня IgE ($\chi^2 = 11,07$, $p = 0,003$), на другому місці знаходиться пелюшковий дерматит ($\chi^2 = 8,83$, $p = 0,015$). На третьому місці зафіксована сухість шкірних покривів ($\chi^2 = 7,72$, $p = 0,021$), потім слідує еозинофілія ($\chi^2 = 7,41$, $p = 0,024$), токсична еритема ($\chi^2 = 6,60$, $p = 0,036$). Такі показники, як гнейс ($\chi^2 = 4,88$, $p = 0,086$), диспепсичні розлади ($\chi^2 = 1,77$, $p = 0,41$), ЗВУР ($\chi^2 = 0,52$, $p = 0,76$), жовтяниця ($\chi^2 = 0,21$, $p = 0,89$) не увійшли до статистично значущих предикторів алергії у новонароджених дітей.

У першій групі дітей в шестимісячному віці шкірні прояви алергії зафіксовані у 5 хворих (15,15% (95% ДІ 2,91-27,38)), у другій групі - у 15 (44,11% (95% ДІ 27,42-60,79)), в контрольній групі - у 20 чоловік (57,14% (95% ДІ 40,74-73,53)). За результатами представлених даних видно, що в другій групі кількість дітей з шкірними алергічними реакціями наближається до 50%, а в контрольній групі - перевищує 50% захворюваності алергією. Шанси наявності шкірних проявів алергії у другій групі по відношенню до першої дорівнюють 4,42 (95% ДІ 1,21 - 16,90), а в контрольній групі по відношенню до першої - 8,00 (95% ДІ 2,19 - 30,98). ВШ контрольної групи щодо другої значно нижче - 1,81 і відмінності статистично незначущі (95% ДІ 0,62 - 5,31). Первинна

профілактика АД з використанням LGG показала значиму клінічну ефективність. За результатами оцінки шкали SCORAD слід зазначити, що в першій групі досліджуваних дітей шкірні прояви АД зустрічалися виключно в легкій формі у 5 хворих. У другій досліджуваній групі у 13 дітей (86,66% (95% ДІ 69,45% - 103,86%)) зазначався легкий перебіг, у 2 дітей - середньотяжкий перебіг АД (13,34% (95% ДІ -3, 86% - 30,54%)). У контрольній групі легкий перебіг АД відзначався у 14 хворих (70,00% (95% ДІ 49,91 - 90,08)), середньотяжкий перебіг - у 4 дітей (20,00% (95% ДІ 2,46 - 37, 53)), важкий - у 2 (10,00% (95% ДІ - 3,14 - 23,14)).

За даними аналізу шкали IDLQI помірне погіршення якості життя зафіксовано у 100% хворих першої групи. У другій групі хворих у 13 дітей (86,66% (95% ДІ 69,45% - 103,86%)) відзначалося помірне погіршення якості життя, у 2 дітей виражене погіршення якості життя - (13,34% (95% ДІ -3,86% - 30,54%)), що повністю відповідає даним шкали SCORAD. У контрольній групі помірне погіршення якості життя відзначалося у 13 хворих (65,00% (95% ДІ 44,09 - 85,90)), виражене погіршення - у 4 дітей (20,00% (95% ДІ 2,46 - 37, 53)), сильно виражене погіршення - у 3 (15,00% (95% ДІ - 0,64 - 30,64)).

Для оцінки значущості клінічних симптомів і лабораторних показників АД у дітей різних груп спостереження, також був використаний метод «Feature Selection and Variable Filtering» модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining) пакета STATISTICA 7.0. В результаті проведеного дослідження найбільш значущим проявом АД у дітей у віці чотирьох місяців слід зазначити папулезно-везикулярні висипання ($\chi^2 = 12,60$, $p = 0,001$), на другому місці знаходиться гнейс ($\chi^2 = 12,00$, $p = 0,002$), на третьому місці слід зазначити супутник алергічних реакцій у дітей - кишкові кольки ($\chi^2 = 11,93$, $p = 0,002$). Далі за списком розташувалися блідість обличчя з яскравим рум'янцем ($\chi^2 = 11,18$, $p = 0,003$), пелюшковий дерматит ($\chi^2 = 8,56$, $p = 0,01$), еозинофілія - ($\chi^2 = 8,55$, $p = 0, 01$), підвищення рівня IgE ($\chi^2 = 7,85$, $p = 0,01$), шкірний свербіж ($\chi^2 = 6,27$, $p = 0,04$), запори і себореїний дерматит - по ($\chi^2 = 6,04$, $p = 0,04$). Статистично значущих відмінностей не виявлено серед симптомів - відрижки

($\chi^2 = 5,19$, $p = 0,07$) і посткатаральна гіперпігментація шкіри ($\chi^2 = 4,21$, $p = 0,12$). Перша група досліджуваних дітей проявила себе як найбільш ефективна статистична модель. Для нормалізації рівня еозинофілів і рівня IgE в першій групі у одного пацієнта необхідно було провести профілактичне лікування у 3-х чоловік (КХПР - 3 (95% ДІ 2 - 8), ЗАР - 0,33 (95% ДІ 0,12 - 0,54), ЗВР - 69 (95% ДІ 26 - 87), ВШ - 0,18 (95% ДІ 0,05 - 0,59)). У другій групі для досягнення подібного ефекту необхідно було пролікувати 4-х чоловік (КХПР - 4 (95% ДІ 2 - 15), ЗАР - 0,27 (95% ДІ 0,06 - 0,49), ЗВР - 58 (95% ДІ 11 - 80), ВШ - 0,27 (95% ДІ 0,09 - 0,79)). Для редукування папульозно-везикулярних висипань необхідно в першій досліджуваній групі провести профілактичний курс пробіотиками 3-м пацієнтам (КХПР - 3 (95% ДІ 2 - 5), ЗАР - 0,39 (95% ДІ 0,19 - 0,59), ЗВР - 81 (95% ДІ 43 - 94), ВШ - 0,10 (95% ДІ 0,02 - 0,40)). У другій групі необхідно пролікувати 6 чоловік (КХПР - 6 (95% ДІ 3 - ∞), ЗАР - 0,16 (95% ДІ -0,06 - 0,39), ЗВР - 33 (95% ДІ -20 - 63), ВШ - 0,50 (95% ДІ 0,19 - 1,34)). Найбільшу кількість хворих необхідно було пролікувати для редукування симптому «мокнуття й кірки» на обличчі, для першої групи даний показник склав 7 чоловік (КХПР - 7 (95% ДІ 3 - ∞), ЗАР - 0,13 (95% ДІ -0,03 - 0,30), ЗВР - 60 (95% ДІ -35 - 88), ВШ - 0,33 (95% ДІ 0,08 - 1,38)). Для другої групи аналогічний показник склав 19 осіб (КХПР - 19 (95% ДІ 4 - ∞), ЗАР - 0,05 (95% ДІ -0,13 - 0,24), ЗВР - 23 (95% ДІ -99 - 70), ВШ - 0,72 (95% ДІ 0,22 - 2,35)).

З вищесказаного випливає, що найменше шкірних алергічних реакцій зареєстровано в першій групі досліджуваних пацієнтів. У першій групі відзначалося виключно легкий перебіг шкірних алергічних реакцій з помірним погіршенням якості життя немовлят. При аналізі ROC-кривих, ЗАР, ЗВР, ВШ і КХПР перша група зарекомендувала себе, як краща статистична модель з оцінки ефективності проведених заходів з перинатальної профілактики АД у дітей.

Таким чином, нами розроблена і запропонована до впровадження нова схема перинатальної профілактики АД у дітей. Дана схема проста в застосуванні, економічна, клінічно ефективна.

У виникненні та розвитку atopії в ранньому дитячому віці, крім спадкових і екологічних факторів, значиму роль відіграє харчування. При природному вигодовуванні грудне молоко перешкоджає заселенню кишечника новонародженого патогенною мікрофлорою і запобігає розвитку дисбактеріозу кишечника, харчової алергії, хвороб органів травлення.

Серед дітей, хворих на алергічні хвороби шкіри, 70-80% знаходяться на ранньому штучному вигодовуванні, а у 30-75% дітей відзначається раннє введення прикорму, а також продуктів, що володіють високоалергенними властивостями. Часто призначається харчування, що не відповідає за обсягом і співвідношенню харчових інгредієнтів масі тіла та віку дитини. При цьому внаслідок надмірного надходження алергенів через шлунково-кишковий тракт запускаються імунопатологічні процеси, що сприяють формуванню алергії. Питання ефективної профілактики харчової алергії у дітей є актуальною проблемою сучасної педіатрії та алергології.

Проведено порівняльне контрольоване дослідження в паралельних групах, відібраних методом стратифікованої рандомізації по нозоформам серед 66 дітей з несприятливим алергічним анамнезом (наявність алергічних проявів у матерів, батьків, братів і сестер). За характером вигодовування всі пацієнти були розділені на 3 групи. 23 дитини першої групи зважаючи на недостатність грудного молока отримували стандартні адаптовані молочні суміші. 18 дітей, які одержували ЧГС через гіпогалактію матері, склали другу групу. У контрольну групу увійшли 25 дітей, які перебували виключно на грудному вигодовуванні. Всі діти спостерігалися в динаміці, до 6 -місячного віку фіксувалися шкірні алергічні прояви. Серед обстежених першої групи було 10 (43,47 % , 95 % ДІ 22,76 - 63,23 %) хлопчиків і 13 (56,53 %; 95 % ДІ 36,76 - 77,23 %) дівчаток. У другій групі хлопчики склали 38,88 % (95 % ДІ 16,46 - 61,53 %) - 7, дівчинки - 61,12 % (95 % ДІ 38,46 - 83,53 %) - 11. У контрольній групі було 12 (48,00 %; 95 % ДІ 28,41 - 67,58 %) хлопчиків і 13 (52,00 %; 95 % ДІ 32,41 - 71,58 %) дівчаток. Різні прояви АД до шестимісячного віку були зафіксовані в 1 - й групі у 39,13 % дітей, у другій групі (ЧГС) - у 22,22 %. У 3-й

контрольній групі, що одержувала грудне молоко, АД розвинувся у 20 % дітей. Відповідно до показників шкали SCORAD в першій групі у 3 дітей (33,33 %; 95 % ДІ 2,27 - 63,72 %) відзначалося середньотяжкий перебіг шкірних алергічних реакцій. У 6 дітей (66,67 %; 95 % ДІ 36,27 - 97,72 %) зафіксовано легкий перебіг АД. У другій групі (ЧГС) і в 3 групі (грудне вигодовування) у всіх хворих діагностовано легкий перебіг АД. За результатами дерматологічної шкали індексу якості життя немовлят IDLQI в першій групі виражене погіршення якості життя зафіксовано також у 3 -х пацієнтів. У всіх інших дітей, включаючи спостережуваних 2 -й і 3- ї груп, відзначалося тільки помірне погіршення якості життя.

Найбільш важкий перебіг АД у дітей першого півріччя життя зазначався в групі, що одержувала стандартні адаптовані молочні суміші в порівнянні з дітьми, що перебували на грудному вигодовуванні і в порівнянні з дітьми, які отримували ЧГС ($p < 0,05$).

ЧГС знижує шанси розвитку АД в першому півріччі життя більш ніж у 2 рази порівняно із звичайною молочною сумішшю.

Враховуючи те, що зміни в підшлунковій залозі нерідко призводять до порушення ферментативного розщеплення харчових компонентів у процесі кишкового перетравлення. Ці порушення служать додатковим фактором сенсibiliзації. Харчові продукти - найбільш частий чинник, що провокує появу у дітей раннього віку висипань на шкірі.

Підставою для призначення ферментів підшлункової залози є виражена екзокринна недостатність органів травлення, наявність диспанкреатизму у 64% дітей з АД.

Нами проведено порівняльне контрольоване дослідження в паралельних групах, відібраних методом стратифікованої рандомізації серед дітей хворих на АД, що знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні раннього віку ООДКЛ. Пацієнти були розділені на 2 групи. 29 дітей протягом 2-х тижнів отримували перорально по 1000 МО/кг ліпази на добу. Дані пацієнти склали основну групу. Контрольну групу склали 30 дітей, які отримали стандартну

терапію АД без панкреатичних ферментів. Статистично значущих клінічних відмінностей між групами не відзначалося.

Серед обстежених основної групи було 14 (48,27 %, 95 % ДІ 24,29 - 60,24) хлопчиків і 15 (51,73 %, 95 % ДІ 33,54 - 69,91) дівчаток. У контрольній групі було 16 (53,33 % , 95 % ДІ 35,47 - 71,18) хлопчиків і 17 (46,67 %, 95 % ДІ 28,81 - 64,52) дівчаток. Вік досліджуваних коливався в межах 2,5 - 18 місяців (8,12 95 % ДІ 7,24 - 9,00).

Через 14 днів після надходження в стаціонар оцінювалася ефективність проведеної терапії. Динаміка змін шкали SCORAD оцінювалася за результатами ROC - аналізу. Найбільш ефективною статистичною моделлю слід зазначити основну групу досліджуваних хворих. В основній групі площа під кривою (ППК) склала 0,80 (95 % ДІ 0,68 - 0,91), чутливість 93,10 % , специфічність 58,62 % ($p = 0,0009$). У контрольній групі ППК була на рівні 0,74 (95 % ДІ 0,61 - 0,86), чутливість 90,00 % , специфічність 46,66 % ($p = 0,0076$). Таким чином, включення в комплексну терапію АД у дітей ліпази в дозі 1000 МО/кг зарекомендувало себе як ефективний метод лікування атопії у дітей.

На наш погляд, представляє інтерес включення LGG не тільки в профілактичні заходи, а й в комплексну терапію АД у дітей. У дітей раннього віку виражена неспроможність анатомічних і імунних бар'єрів ШКТ. Заселення кишечника патогенними мікроорганізмами знаходиться в зворотній залежності від наявності секреторних імуноглобулінів та інших факторів захисту, що надходять з молоком матері. Виникнення алергічних реакцій при дисбіозі пов'язують з підвищеним розмноженням гістаміногенної флори, що збільшує кількість гістаміну в організмі дитини.

Ми провели порівняльне контрольоване дослідження в паралельних групах, відібраних методом стратифікованої рандомізації серед дітей з АД, що знаходяться на стаціонарному лікуванні у відділенні раннього віку ООДКЛ. Пацієнти були розділені на 2 групи. 27 дітей протягом місяця щодня отримували перорально 1 млрд бактерій LGG (після виписки продовжували отримувати препарат амбулаторно). Дані пацієнти склали основну групу.

Контрольну групу склали 30 дітей, який отримували стандартну терапію АД без препаратів, що містять пробіотики. Серед обстежених основної групи було 14 (51,85 %, 95 % ДІ 34,12-69,87) хлопчиків і 13 (48,15 %, 95 % ДІ 30,12-65,87) дівчаток. У контрольній групі було 14 (46,66 %, 95 % ДІ 29,14-64,85) хлопчиків і 16 (53,34 %, 95 % ДІ 35,14-70,85) дівчаток. Вік досліджуваних коливався в межах 2,5-18 місяців ($8,4 \pm 1,1$).

Найбільш виражена позитивна клінічна динаміка відзначалася в основній групі, де до базової терапії АД були додані LGG. Середня тривалість уражень шкіри промежини в основній групі склала ($5,95 \pm 0,58$) дня, в контрольній - ($6,74 \pm 0,46$). Шкірний свербіж в основній групі тривав ($6,79 \pm 0,73$), у контрольній групі - ($7,52 \pm 0,62$) дня. Триваліше утримувалися симптоми посткатаральної гіперпігментації - ($8,85 \pm 0,75$) дня в основній і ($9,98 \pm 0,63$) дня у контрольній групі. Через 14 днів після надходження в стаціонар оцінювалася ефективність проведеної терапії. Динаміка змін шкали SCORAD оцінювалася за результатами ROC - аналізу. У якості «порога відсікання» був обраний інтервал 7 днів. Найбільш ефективною статистичною моделлю слід зазначити основну групу досліджуваних хворих, які отримували бактерії LGG. В основній групі площа під кривою (ППК) склала 0,76 (95 % ДІ 0,63 - 0,89), чутливість 81,48 %, специфічність 59,25 % ($p = 0,006$). У контрольній групі ППК була на рівні 0,68 (95 % ДІ 0,55 - 0,82), чутливість 36,67 %, специфічність 90,00 % ($p = 0,03$).

На підставі аналізу співвідношення тривалості перебігу основних проявів АД, оцінки динаміки показників шкал SCORAD і IDLQI, ROC-аналізу, ВШ і оцінки показника КХПР можна констатувати більш значну ефективність комплексної терапії АД з включенням бактерій LGG.

Нами проведено порівняльне контрольоване дослідження в паралельних групах, відібраних методом стратифікованої рандомізації серед дітей хворих на АД, що знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні раннього віку ООДКЛ. Серед обстежених основної групи було 9 (52,94 %, 95 % ДІ 29,21 - 76,66) хлопчиків і 8 (47,06 %, 95 % ДІ 23,27 - 70,72) дівчаток, що отримували

перорально УДК. У контрольній групі було 12 (57,14 % , 95 % ДІ 35,97 - 78,30) хлопчиків та 9 (42,86 % , 95 % ДІ 21,69 - 64,02) дівчаток. Вік досліджуваних коливався в межах 2 - 16 місяців (7,28 95 % ДІ 5,86 - 8,69). Найбільш виражена позитивна клінічна динаміка відзначалася в основній групі, де до базової терапії АД був додана УДК. Середня тривалість уражень шкіри промежини в основній групі склала $(4,35 \pm 0,49)$ днів, в контрольній - $(4,95 \pm 0,46)$ днів. Шкірний свербіж в основній групі тривав $(6,94 \pm 0,57)$, у контрольній групі - $(7,42 \pm 0,53)$ днів. Триваліше утримувалися симптоми посткатаральної гіперпігментації - $(8,52 \pm 0,67)$ днів в основній і $(9,09 \pm 0,61)$ днів у контрольній групі.

Через 14 днів після надходження в стаціонар оцінювалася ефективність проведеної терапії. Для розрахунку показника КХПР був обраний «поріг відсікання» рівний семи днів терапії. Найбільш ефективною статистичною моделлю себе проявила основна група досліджуваних хворих, отримувала УДК в комплексній терапії АД. Для редукування свербіжів в заданий термін треба було пролікувати 2 (95 % ДІ 1 - 5) хворих, у контролі - 3 (95 % ДІ 2 - 18). Для редукування симптомів себорейного дерматиту - 6 (95 % ДІ 2 - ∞) хворих в основній групі і 7 (95 % ДІ 2 - ∞) у контрольній. Для перекладу тяжкості захворювання в легкий перебіг за даними шкали SCORAD за вказаний час треба було пролікувати в основній групі 2 (95 % ДІ 1 - 6), у контрольній групі 3 (95 % ДІ 2 - 22) хворих.

Таким чином, можна зробити висновок, що прийом УДК сприяє вираженій позитивній динаміці клінічних проявів АД у дітей за рахунок купування шкірного свербіння, інтоксикації і шкірних алергічних реакцій.

ВИСНОВКИ

1. Встановлена висока частота маніфестації АД на першому році життя у дітей, народжених від матерів з алергічними захворюваннями в анамнезі (57, 14% (95% ДІ 40, 74 - 73, 53), ВШ - 4,86 (ДІ 95% 1,59-15,19, P- 0,003)). Вирогідність виникнення АД значно зростає, якщо обидва батьки мають обтяжений алергічний анамнез (64, 28%, ВШ - 8,20 (ДІ 95% 1,86-37,98, P - 0002)).
2. Найбільш значущими предикторами АД в періоді новонародженості виявлено: пелюшковий дерматит ($\chi^2 = 8,83$, $p = 0,015$), сухість шкірних покривів ($\chi^2 = 7,72$, $p = 0,021$) і токсична еритема ($\chi^2 = 6,60$, $p = 0,036$). Маркерами сенсibiliзації у новонароджених є підвищення рівня загального IgE - ($1,59 \pm 0,16$) МО/л ($\chi^2 = 11,07$, $p = 0,003$), еозинофілія ($\chi^2 = 7,41$, $p = 0,024$).
3. Особливістю клінічної картини АД у малюків є переважання папульозно-везикулярних висипань ($\chi^2 = 12,60$, $p = 0,001$), гнейсу ($\chi^2 = 12,00$, $p = 0,002$), блідості обличчя з яскравим рум'янцем ($\chi^2 = 11,18$, $p = 0,003$), ураження шкіри промежини ($\chi^2 = 8,56$, $p = 0,01$). У більшості дітей з АД виявлена еозинофілія ($\chi^2 = 8,55$, $p = 0,01$), підвищення рівня загального IgE ($\chi^2 = 7,85$, $p = 0,01$).
4. Схема первинної перинатальної профілактики АД у дітей із застосуванням пробіотиків у матері перед пологами (LGG) і у новонароджених є високоефективною і безпечною. Відзначається тенденція до більш рідкісної зустрічальності алергічних висипань на першому році життя, рідше діагностується АД (15,15% (95% ДІ 2,91 - 27,38)), частіше формується локалізований алергічний процес, не виявляється алергічного ураження слизових, реєструється легкий перебіг АД, більш сприятлива морфологічна картина. Проведена перинатальна профілактика робить позитивний вплив на імунно-алергологічні показники: є тенденція до більш низького середнього рівня еозинофілів і загального IgE - ($2,19 \pm 0,86$) МО/л. Група постнатальної профілактики АД (LGG у дітей) показала себе як менш ефективна статистична модель. Однак, АД в даній групі діагностується рідше (44,11 % (95 % ДІ 27,42-

60,79) проти 57,14% (95 % ДІ 40,74-73,53) у контрольній групі), не відзначено важких форм хвороби за шкалами SCORAD і IDLQI. Середній рівень загального IgE склав $(3,43 \pm 0,95)$ МО/л. У дітей контрольної групи, які не отримували первинну профілактику АД, за даними шкал SCORAD і IDLQI зафіксовано найбільш важкий перебіг хвороби. Середній рівень загального IgE склав $(4,84 \pm 1,36)$ МО/л.

5. Грудне вигодовування сприяє профілактиці АД у дітей раннього віку. Частота АД у дітей, які знаходились на штучному вигодовуванні стандартними сумішами в 2,5 рази вище в порівнянні з дітьми, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні (ВШ 2,57; 95 % ДІ 0,60-11,41). По ефективності профілактики АД часткові сироваткові гідролізати наближаються до грудного молока (ВШ 2,25; 95 % ДІ 0,46-11,42).

6. Використання в комплексній терапії АД у дітей раннього віку LGG сприяє вираженій позитивній динаміці клінічних проявів захворювання. ВШ переходу важкої і сереньотяжкої течії АД в легку по результатам шкали SCORAD в групі дітей, яким призначався LGG, склало 0,18 (95% ДІ 0,05 - 0,62), в контрольній групі - 0,27 (95% ДІ 0,09 - 0,82). ВШ переходу показників IDLQI АД з рівнів «якість життя страждає дуже сильно» і «страждає досить сильно» до рівня «страждає незначно» в основній групі склало 0,16 (95% ДІ 0,05-0,72), в контрольній групі - 0,21 (95% ДІ 0,09-0,84).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Розроблено рекомендації про призначення жінкам у терміні гестації 34-36 тижнів пробіотика, що містить LGG, перорально щодня в добовій дозі 1,5 млрд живих бактерій протягом 14 днів, а новонародженим - двотижневий курс пробіотика, що містить LGG перорально щодня в добовій дозі 1 млрд живих бактерій при наявності несприятливого алергічного анамнезу у матері і особливо у обох батьків з метою первинної профілактики АД у дитини.
2. Запропановано вважати факторами ризику АД у новонароджених дітей пелюшковий дерматит при достатньому уході, сухість шкірних покривів і токсичну еритему з підвищеним рівнем загального IgE та еозинофілією.
3. Розроблено рекомендації щодо застосування ЧГС протягом 6 місяців від початку штучного вигодовування у дітей першого року життя з обтяженим алергічним анамнезом (наявність алергічних захворювань у матері або у обох батьків) при наявності у матері гіпогалакції з метою профілактики АД.
4. Запропановано включати в комплексну терапію АД LGG перорально щодня в добовій дозі 1 млрд живих бактерій протягом 1 місяця з метою підвищення ефективності лікування у дітей першого року життя.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Балаболкин И. И. Раннее лечение детей с атопией / И. И. Балаболкин // Педиатрия. — 2005. — № 2. — С. 56—58.
2. Балаболкин И. И. Актуальные проблемы аллергологии детского возраста на современном этапе / И. И. Балаболкин // Педиатрия. — 2012. — № 3. — С. 69—75.
3. Ласиця О. Л. Алергологія дитячого віку / О. Л. Ласиця, Т. С. Ласиця, С. М. Недельська. — К. : Книга плюс, 2004.
4. Садикова Т. Е. Клинико-патогенетические варианты атопического дерматита у детей / Т. Е. Садикова, И. И. Балаболкин // Российский педиатрический журнал. — 2011. — № 6. — С. 18—23.
5. Веселова Л. Лечение алергодерматозов/ Л. Веселова, И. Хомоганова, М. Савина//Врач.- 2007.- №2.- С. 35-38.
6. А. А. Тихомиров. Рациональная наружная терапия атопического дерматита у детей с применением современных эмоленгов / А. А. Тихомиров, Б. Н. Гамаюнов, В. Н. Короткий // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2011. - Т. 90, N 6. - С. 95-100
7. John H. Krouse. Managing the Allergic Patient /John H., MD, PhD, M. Jennifer Derebery, MD and Stephen J. Chadwick, MD - e-Book: Saunders, 2008
8. Атопічний дерматит у дітей / М. Л. Аряєв, В. А. Клименко, А. І. Кожем'яка, В. О. Фьоклін. — К., 2006. — С. 7—11.
9. Котегова О. М. Совершенствование методов первичной профилактики формирования аллергии у детей : диссертация кандидата медицинских наук : 14.00.09 / Котегова Ольга Михайловна. - Пермь, 2008. - 160 с.
10. Шамова А. Г. Ранняя профилактика и ее отдаленные результаты при атопии / А. Г. Шамова, Е. Г. Гомзина, А. Н. Степанова // Актуальные проблемы педиатрии : сб. материалов 11-го конгресса педиатров России. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 751—752.

11. Петухова А.В. Особенности течения гестационного периода при аллергической патологии / Петухова А.В., Падруль М.М., Пирожникова Н.М. // Перм.мед.журн. - 2010. - №5.- С.11-13

12. Высотина Анна Владимировна. Эффективность иммуномодулирующей терапии и магнитоинфракрасного лазерного излучения при тяжелом атопическом дерматите у детей раннего возраста: диссертация кандидата медицинских наук: 14.00.09 / Высотина Анна Владимировна. – Архангельск, 2008. - 105 с.

13. Ведерникова Светлана Владимировна. Комплексная оценка эффективности озонотерапии у пациентов с атопическим дерматитом: диссертация кандидата медицинских наук: 14.00.11/ Ведерникова Светлана Владимировна. – Новосибирск, 2009. – 143с.

14. Мачарадзе Д. Ш. Атопический дерматит у детей: что важно знать врачам и пациентам и родителям детей / Д. Ш. Мачарадзе. — М. ; Тверь : ООО Триада, 2005. — 288 с.

15. Баранов А. А. Детская аллергология / А. А. Баранов, И. И. Балаболкин. — М., 2006. — 688 с.

16. Лян Н. А. К вопросу о применении антигистаминных препаратов при бронхиальной астме у детей, имеющих сочетанную аллергическую патологию / Н. А. Лян, Ю. С. Смолкин // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2007. — № 1 (10). — С. 29—32.

17. Y. Zhao. Phenotypic and functional analysis of human T lymphocytes in early second- and third-trimester fetuses/ Y. Zhao, Z-P. Dai, P. Lv, X-M. Gao// J Clin Exp Immunol. – 2002. – Vol. 129(2). – P. 302–308.

18. Андреева Ольга Станиславовна. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы в период беременности: диссертация кандидата

медицинских наук: 14.00.43/Андреева Ольга Станиславовна. – Санкт-Петербург, 2006. – 180 с.

19. Н.В. Ефимова. Оценка информативности некоторых факторов в формировании аллергопатологии дыхательных путей у подростков/ Н.В. Ефимова, Е.А. Абраматец// Бюллетень Восточно -Сибирского Научного Центра СО РАМН. - 2012. - № 3-2. – С. 11-14.

20. Hanifin M. Diagnostic features of atopic dermatitis / M. Hanifin, G. Raika // *Acta Dermatol Venereol (Stockh)*. — 1980. — Vol. 114 (Suppl 1). — P. 146—583.

21. Bieber T. Atopic Dermatitis / Thomas Bieber // *Ann Dermatol*. — 2010, May. — Vol. 22 (2). — P. 125—137.

22. Carbone A. Pediatric atopic dermatitis: a review of the medical management / A. Carbone, A. Siu, R. Patel // *Ann Pharmacother*. — 2009. — Vol. 44. — P. 1448—1458.

23. Кудрявцева А. В. Патогенетическое обоснование комплексного лечения тяжелых форм атопического дерматита у детей и подростков : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. В. Кудрявцева. — М., 2012. — 48 с.

24. Th17 cells: a new therapeutic target in inflammatory dermatoses / A. Asarch, O. Barak, D. S. Loo, A. B. Gottlieb // *J Dermatolog Treat*. — 2008. — Vol. 6 (19). — P. 318—326.

25. Leung D. Y. Our evolving understanding of the functional role of filaggrin in atopic dermatitis / D. Y. Leung // *J Allergy Clin Immunol*. — 2009. — Vol. 124. — P. 494—495.

26. Genome-wide association analysis of canine atopic dermatitis and identification of disease related SNPs / S. H. Wood, X. Ke, T. Nuttall [et al.] // *Immunogenetics*. — 2009. — Vol. 61. — P. 765—772.

27. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys / M. I. Asher, S. Montefort,

B. Bjorksten [et al.] // *Lancet*. — 2006. — Vol. 368. — P. 733—743.

28. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods / M. I. Asher, U. Keil, H. R. Anderson [et al.] // *Eur Respir J*. — 1995. — Vol. 8. — P. 483—491.

29. Asher M. I. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee / M. I. Asher, S. K. Weiland // *Clin Exp Allergy*. — 1998. — Vol. 28 (Suppl 5). — P. 52—66.

30. Kyu Han Kim. Overview of atopic dermatitis / Kyu Han Kim // *Asia Pac Allergy*. — 2013, Apr. — Vol. 3 (2). — P. 79—87.

31. Prevalence and risk factors for atopic dermatitis: a cross-sectional study of 6,453 Korean preschool children / W. J. Choi, J. Y. Ko, J. W. Kim [et al.] // *Acta Derm Venereol*. — 2012. — Vol. 92. — P. 467—471.

32. Jonathan I. Silverberg. Racial and Ethnic Disparities in Atopic Dermatitis/ J. I. Silverberg// *Current Dermatology Reports*. — 2015. — Vol. 4. — P. 44-48.

33. Strachan D. P. Hay fever, hygiene, and household size / D. P. Strachan // *BMJ*. — 1989. — Vol. 299. — P. 1259—1260.

34. H. F. Jordaan. Aetiopathogenesis of atopic dermatitis / H. F. Jordaan, G. Todd, W. Sinclair, R. J. Green// *S Afr Med J*. — 2014. — Vol. 104(10). — P. 706-709.

35. В.І. Степаненко. Імуносупресивна терапія при атопічному дерматиті (Огляд сучасних літературних даних та обґрунтування перспективних напрямків подальших досліджень)/ В.І. Степаненко, К.Є. Іщейкін, П.П. Рижко, І.П. Кайдашев// *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. — 2005. — № 1. — С. 19-22.

36. Пыцкий В. И. Некоторые дискуссионные проблемы аллергологии. Дефиниции аллергологических терминов / В. И. Пыцкий // *Российский аллергологический журнал*. — 2005. — № 1. — С. 54—60.

37. Johansson S. G. O. A revised nomenclature for allergy — A condensed version of the EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force /

S. G. O. Johansson // *Allergy and Clin Immunol Intern.* — 2002. — N 14 (6). — P. 279—287.

38. van Beijsterveldt C.E. Genetics of parentally reported asthma, eczema and rhinitis in 5-yr-old twins/van Beijsterveldt C.E, Boomsma D.I.// *Eur Respir J.* - 2007. - Vol.29. – P.516–521.

39. A. Barry Kay. *Allergy and Allergic Diseases.*/ A. Barry Kay, Jean Bousquet, Patrick G. Holt, Allen P. Kaplan. - John Wiley & Sons, 2009 – P. 2184.

40. Barnes K. C. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009 / K. C. Barnes // *J Allergy Clin Immunol.* — 2010. — Vol. 125. — P. 16—29.

41. HLA- A, B, DR and DQ alleles study in Tunisian patients with atopic dermatitis / H. Affes, N. Mahfoudh, A. Kammoun [et al.] // *Tunis Med.* — 2007. — Vol. 85. — P. 834—838.

42. Ong P. Y. Atopic dermatitis / P. Y. Ong, M. Boguniewicz // *Prim Care.* — 2008. — Vol. 35. — P. 105—117.

43. Human leukocyte antigen (DR1)-DQB1*0501 and (DR15)-DQB1*0602 haplotypes are associated with humoral responses to early food allergens in children / E. M. Savilahti, J. Ilonen, M. Kiviniemi [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* — 2012. — Vol. 152. — P. 169—177.

44. IgE food sensitization in infants with eczema attending a dermatology department / D. J. Hill, R. G. Heine, C. S. Hosking [et al.] // *J Pediatr.* — 2007. — Vol. 151. — P. 359—363.

45. Izuhara K. Search of a novel diagnostic marker for allergic diseases by the microarray approach / K. Izuhara // *Rinsho Byori.* — 2006. — Vol. 54. — P. 738—743.

46. Owczarek W. The influence of the total immunoglobulin E level concentration in serum on the results of atopy patch tests in adult patients with atopic dermatitis / W. Owczarek, E. Paluchowska // *Pol Merkur Lekarski.* — 2009. — Vol. 27. — P. 311—314.

47. Quantitative analysis of nerve growth factor (NGF) in the atopic dermatitis and psoriasis horny layer and effect of treatment on NGF in atopic dermatitis / J. Yamaguchi, M. Aihara, Y. Kobayashi [et al.] // *J Dermatol Sci.* — 2009. — Vol. 53. — P. 48—54.

48. IL13 variants are associated with total serum IgE and early sensitization to food allergens in children with atopic dermatitis / S. E. Zitnik, F. Ruschendorf, S. Muller [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* — 2009. — Vol. 20. — P. 551—555.

49. The genetics of atopic dermatitis / N. Morar, F.C. Derm, A. G. Saffron [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* — 2006. — Vol. 118. — P. 7—10.

50. Экспрессия генов цитокинов в коже и периферической крови больных атопическим дерматитом и здоровых доноров / Т. М. Филимонова, О. Г. Елисютина, Е. С. Феденко [и др.] // *Российский аллергологический журнал.* — 2011. — Vol. 4 (1). — С. 398—400.

51. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis / C. N. Palmer, A. D. Irvine, A. Terron-Kwiatkowski [et al.] // *Nat Genet.* — 2006. — Vol. 38. — P. 441—446.

52. Filaggrin mutations in children with severe atopic dermatitis / N. Morar, W. O. Cookson, J. I. Harper, M. F. Moffatt // *J Invest Dermatol.* — 2007. — Vol. 127. — P. 1667—1672.

53. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood / J. N. Barker, C. N. Palmer, Y. Zhao [et al.] // *J Invest Dermatol.* — 2007. — Vol. 127. — P. 564—567.

54. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march / I. Marenholz, R. Nickel, F. Ruschendorf [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* — 2006. — Vol. 118. — P. 866—871.

55. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis / T. Nomura, A. Sandilands, M. Akiyama [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* — 2007. — Vol. 119. — P. 434—

440.

56. Identifying genes predisposing to atopic eczema / S. Forrest, K. Dunn, K. Elliott [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* — 1999. — Vol. 104. — P. 1066—1070.

57. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor / G. K. Hershey, M. F. Friedrich, L. A. Esswein [et al.] // *N Engl J Med.* — 1997. — Vol. 337. — P. 1720—1725.

58. Dichotomic nature of atopic dermatitis reflected by combined analysis of monocyte immunophenotyping and single nucleotide polymorphisms of the interleukin-4 / interleukin-13 receptor gene: the dichotomy of extrinsic and intrinsic atopic dermatitis / N. Novak, S. Kruse, S. Kraft [et al.] // *J Invest Dermatol.* — 2002. — Vol. 119. — P. 870—875.

59. Single nucleotide polymorphisms of the IL18 gene are associated with atopic eczema / N. Novak, S. Kruse, J. Potreck [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* — 2005. — Vol. 115. — P. 828—833.

60. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FCER1A as novel susceptibility locus / S. Weidinger, C. Gieger, E. Rodriguez [et al.] // *PLoS Genet.* — 2008. — Vol. 4. — P. e1000166.

61. Cookson W. O. C. M. Genetics, atopy and asthma / W. O. C. M. Cookson // *Allergology International.* — 1996. — Vol. 45 (1). — P. 3—11.

62. Зайков С.В. Атопічний дерматит у дітей / С.В. Зайков // *ДІТЯЧИЙ лікар.* — 2010. — № 2(4). — С. 51-57.

63. Leung D. Y. Atopic dermatitis: immunobiology and treatment with immune modulators / D. Y. Leung // *Clin. Exp. Immunol.* — 1997. — Vol. 107, Suppl. 1. — P. 25—30.

64. Izadpanah A. Antimicrobial peptides / A. Izadpanah, R. L. Gallo // *J Am Acad Dermatol.* — 2005. — Vol. 52. — P. 381—390.

65. McGirt L. Y. Innate immune defects in atopic dermatitis / L. Y. McGirt, L. A. Beck // *J Allergy Clin Immunol.* — 2006. — Vol. 118. — P. 202—208.

66. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis / P. Y. Ong, T. Ohtake, C. Brandt [et al.] // *N Engl J Med.* — 2002. — Vol.

347. — P. 1151—1160.

67. Deficiency of dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of patients with atopic dermatitis correlates with an impaired innate defense of human skin in vivo / S. Rieg, H. Steffen, S. Seeber [et al.] // *J Immunol.* — 2005. — Vol. 174. — P. 8003—8010.

68. Ong P. Y. Immune dysregulation in atopic dermatitis / P. Y. Ong, D. Y. Leung // *Curr Allergy Asthma Rep.* — 2006. — Vol. 6. — P. 384—389.

69. Beissert S. Regulatory T cells / S. Beissert, A. Schwarz, T. Schwarz // *J Invest Dermatol.* — 2006. — Vol. 126. — P. 15—24.

70. Staphylococcal enterotoxin B inhibits regulatory T cells by inducing glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein ligand on monocytes / I. D. Cardona, E. Goleva, L. S. Ou, D. Y. Leung // *J Allergy Clin Immunol.* — 2006. — Vol. 117. — P. 688—695.

71. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation / B. Homey, M. Steinhoff, T. Ruzicka, D. Y. Leung // *J Allergy Clin Immunol.* — 2006. — Vol. 118. — P. 178—189.

72. Kimura M. Correlation of house dust mite—specific lymphocyte proliferation with IL-5 production, eosinophilia, and the severity of symptoms in infants with atopic dermatitis / M. Kimura, S. Tsuruta, T. Yoshida // *J Allergy Clin Immunol.* — 1998. — Vol. 101. — P. 84—89.

73. Characteristics of extrinsic vs. intrinsic atopic dermatitis in infancy: correlations with laboratory variables / J. H. Park, Y. L. Choi, J. H. Namkung [et al.] // *Br J Dermatol.* — 2006. — Vol. 155. — P. 778—783.

74. Macrophage inflammatory protein 3alpha deficiency in atopic dermatitis skin and role in innate immune response to vaccinia virus / B. E. Kim, D. Y. Leung, J. E. Streib [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* — 2007. — Vol. 119. — P. 457—463.

75. Human epithelial cells stimulated with *Vibrio cholerae* produce thymic stromal lymphopoietin and promote dendritic cell-mediated inflammatory Th2 response / Bhowmick S, Chatterjee D, Chaudhuri K. // *Int J Biochem Cell Biol.* — 2012. - Vol. 44(11). - P. 79-90.

76. Exacerbation of allergic diseases by chemicals: role of TSLP / Segawa R, Hirasawa N. // *J Pharmacol Sci.* – 2014. - Vol. 124(3). - P. 301-306.
77. Atopic dermatitis - current insights into path physiology and management / Schmid-Grendelmeier P, Ballmer-Weber BK. // *Ther Umsch.* - 2010. - Vol. 67(4). - P.175-85.
78. Classification of inflammatory skin diseases: a proposal based on the disorders of the three-layered defense systems, barrier, innate immunity and acquired immunity / Dainichi T, Hanakawa S, Kabashima K. // *J Dermatol Sci.* – 2014. - Vol.76(2). - P. 81-89.
79. Тихомиров А. А. Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к терапии тяжелых форм атопического дерматита у детей : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.1010 / А. А. Тихомиров ; Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н. И. Пирогова. — М., 2014. — 348 с.
80. Лазерорефлексотерапия в комплексном лечении атопического дерматита у детей / Н. Г. Короткий, Н. М. Шарова, А. А. Тихомиров, О. Д. Куликова // *Актуальные вопросы дерматовенерологии : сб. трудов. Вып. V.* — Курск : КГМУ, 2004. — С. 71.
81. Пыцкий В. И. Механизмы возникновения и развития бронхиальных астм и основные принципы их лечения / В. И. Пыцкий. — М. : Фармарус Принт Медиа, 2008. — 56 с.
82. A study of autonomic nervous system status in children of asthmatic parents / Kumar S, Babbar R, Varshney VP, Daga MK, Dalvi VS. // *Indian J Physiol Pharmacol.* - 2012. - N 56(1). - P. 74-9.
83. Mental stress in atopic dermatitis--neuronal plasticity and the cholinergic system are affected in atopic dermatitis and in response to acute experimental mental stress in a randomized controlled pilot study / Peters EM, Michenko A, Kupfer J, Kummer W, Wiegand S, Niemeier V, Potekaev N, Lvov A, Gieler U. // *PLoS One.* - 2014. - N 2; 9(12):e113552.
84. Гущин И. С. Холинергическая система и особенности фармакологического вмешательства в нее некоторых антагонистов Н1-

рецепторов / И. С. Гущин // Российский аллергологический журнал. — 2005. — № 6. — С. 3—15.

85. Пыцкий В. И. Угнетение различными ирритантами образования активных форм кислорода лейкоцитами крови является одним из признаков феномена атопии / В. И. Пыцкий, О. Ю. Филатов, Н. М. Кузнецова // Астма. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 23—34.

86. Hanifin J. M. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis / J. M. Hanifin, S. C. Chan // *Dermatological Therapy*. — 1996. — Vol. 1. — P. 9—18.

87. Novak N. Advances in atopic dermatitis / N. Novak, Leung DY. // *Curr Opin Immunol*. — 2011. — Vol. 23(6). — P. 778-783.

88. Human stratum corneum lipids characterization and regional variations / M. A. Lampe, A. L. Burlingame, J. Whitney [et al.] // *J. Lipid Res*. — 1983. — Vol. 24. — P. 120—125.

89. Wilkinson J. D. The skin as a chemical barrier / J. D. Wilkinson // *The Physical Nature of the Skin* / eds. R. M. Marks, S. P. Barton, C. Edwards. — MPT Press, 1988. — P. 73—78.

90. Brown S. Atopic eczema and the filaggrin story / S. Brown, A. Irvine // *Semin Cutan Med Surg*. — 2008. — Vol. 27. — P. 128—137.

91. Meyer M. W. Filaggrin gene mutations are frequent and increase the risk of skin disease / M. W. Meyer, J. P. Thyssen // *Ugeskr Laeger*. — 2011. — Vol. 173 (43). — P. 2705—2708.

92. Functional analyses of the skin surface of the areola mammae: comparison between healthy adult male and female subjects and between healthy individuals and patients with atopic dermatitis. / Kikuchi K, Tagami H, Akaraphanth R, Aiba S. // *Br J Dermatol*. - 2011. - Vol. 164(1). - P. 97-102.

93. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus Aureus* / F. Rippke, V. Schreiner, T. Doering, H. I. Maibach // *Am J Clin Dermatol*. — 2004. — Vol. 5. — P. 217—223.

94. Intragenic Copy Number Variation within Filaggrin Contributes to the

Risk of Atopic Dermatitis with a Dose-Dependent Effect / S. J. Brown, K. Kroboth, A. Sandilands [et al.] // *J Invest Dermatol.* — 2011. — Vol. 10. — P. 2011—2022.

95. Atopic dermatitis: molecular mechanisms, clinical aspects and new therapeutical approaches / E. Galli, R. Cicconi, P. Rossi [et al.] // *Curr Mol Med.* — 2003. — Vol. 3. — P. 127—138.

96. Катосова Л. К. Роль золотистого стафилококка при atopическом дерматите у детей / Л. К. Катосова, И. И. Балаболкин, В. Г. Асеева // *Педиатрия.* — 2003. — № 6. — С. 32—36.

97. Смирнова Г. И. Герпетиформная экзема Капоши при тяжелом течении atopического дерматита у детей / Г. И. Смирнова // *Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей.* — М., 2003. — С. 181—182.

98. Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin 12 production / M. Gately, D. Y. Leung, A. Trumble [et al.] // *J Exp Med.* — 1995. — Vol. 181. — P. 747—753.

99. Зависимость тяжести течения atopического дерматита у детей от токсинпродуцирующих свойств штаммов золотистого стафилококка / А. В. Кудрявцева, Ф. С. Флуер, И. И. Балаболкин [и др.] // *Российский педиатрический журнал.* — 2009. — № 3. — С. 31—37.

100. Increased acetylcholine levels in skin. Biopsis of patients with atopic dermatitis / I. Wessler, T. Reinheimer, H. Kiebinger [et al.] // *Life Sci.* — 2003. — N 72. — P. 2169—2172.

101. Spergel J. M. Atopic dermatitis and the atopic march / J. M. Spergel, A. S. Paller // *J Allergy Clin Immunol.* — 2003. — Vol. 112. — P. S118—S127.

102. Spergel J. M. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children / J. M. Spergel // *Immunol Allergy Clin North Am.* — 2010. — Vol. 30. — P. 269—280.

103. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases / G. Ricci, A.

Patrizi, E. Baldi [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* — 2006. — Vol. 55. — P. 765—771.

104. Gustafsson D. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis — a prospective follow-up to 7 years of age / D. Gustafsson, O. Sjöberg, T. Foucard // *Allergy.* — 2000. — Vol. 55. — P. 240—245.

105. Van der Hulst A. E. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review / A. E. van der Hulst, H. Klip, P. L. Brand // *J Allergy Clin Immunol.* — 2007. — Vol. 120. — P. 565—569.

106. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis / R. Kapoor, C. Menon, O. Hoffstad [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* — 2008. — Vol. 58. — P. 68—73.

107. Warner J. O. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up / J. O. Warner // *J Allergy Clin Immunol.* — 2001. — Vol. 108. — P. 929—937.

108. Predictive value of food sensitization and filaggrin mutations in children with eczema / B. Filipiak-Pittroff, C. Schnopp, D. Berdel [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* — 2011. — Vol. 128. — P. 1235—1241.

109. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma / I. Marenholz, T. Kerscher, A. Bauerfeind [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* — 2009. — Vol. 123. — P. 911—916.

110. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth cohort study / D. A. Stern, W. J. Morgan, M. Halonen [et al.] // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372. — P. 1058—1064.

111. Wuthrich B. Natural course of AEDS / B. Wuthrich, P. Schmid-Grendelmeier // *Allergy.* — 2002. — Vol. 57. — P. 267—268.

112. Hogan M. B. Skin barrier function and its importance at the start of the atopic march / M. B. Hogan, K. Peele, N. W. Wilson // *J Allergy (Cairo).* — 2012. —

Vol. 2012. — P. 901—940.

113. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice / J. M. Spergel, E. Mizoguchi, J. P. Brewer [et al.] // *J Clin Invest.* — 1998. — Vol. 101. — P. 1614—1622.

114. Bronchial responsiveness to mite allergen in atopic dermatitis without asthma / M. Dohi, H. Okudaira, H. Sugiyama [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* — 1990. — Vol. 92. — P. 138—142.

115. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells / Z. Allakhverdi, M. R. Comeau, H. K. Jessup [et al.] // *J Exp Med.* — 2007. — Vol. 204. — P. 253—258.

116. Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis / E. B. Lee, K. W. Kim, J. Y. Hong [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* — 2010. — Vol. 21(2 Pt 2). — P. e457—e460.

117. Williams H. C. Clinical practice. Atopic dermatitis / H. C. Williams // *N Engl J Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 2314—2324.

118. Hanifin J. Diagnostic features of atopic eczema / J. Hanifin, G. Rajka // *Acta Derm Venereol.* — 1980. — Vol. 92. — P. 44—47.

119. The U. K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis / H. C. Williams, P. G. Burney, R. J. Hay [et al.] // *Br J Dermatol.* — 1994. — Vol. 131. — P. 383—396.

120. Діагностика та терапія atopічного дерматиту (Стандарти діагностики та терапії) / укл. : Л. Д. Калюжна, Я. Ф. Кутасевич, Е. М. Солошенко [та ін.]. — К., 2002. — 108 с.

121. Use of the Self-Administered Eczema Area and Severity Index by parent caregivers: results of a validation study / T. S. Housman, M. J. Patel, F. Camacho [et al.] // *Br J Dermatol.* — 2002. — Vol. 147. — P. 1192—1198.

122. Атопический дерматит у детей / Н. Г. Короткий, А. А. Тихомиров,

А. В. Таганов, А. В. Моисеенко. — Тверь : ООО «Издательство “Триада”», 2003. — 238 с.

123. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults. Practical consensus report / С. А. Akdis, М. Akdis, Т. Bieber [et al.] // J Allerg Clin Immunol. — 2006. — Vol. 188 (1). — P. 152—169.

124. PRACTALL Consensus report (Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology) // J Allergy Clin Immunol. — 2006. — Vol. 118. — P. 152—169.

125. Atopic eczema in children: Management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years / Quick reference guide. — December, 2007.

126. Guidelines on the management of atopic eczema / Primary Care dermatology Society & British Association of dermatologists. — 2006.

127. European Handbook of Dermatological Treatments / А. D. Katsambas, Т. М. Lotti (eds.). — Second edition. — Springer, 2003.

128. Management of atopic eczema in primary care / SIGN & NHS, National Meeting Draft 16th Sept 2009.

129. Guidelines of care for atopic dermatitis / American Academy of Dermatology // J Am Acad Dermatol. — 2004. — Vol. 50. — P. 391—404.

130. Frequency of application of topical corticosteroids for atopic eczema / Technology Appraisal Guidance (TA 81). — NICE, United Kingdom, Issue date: August 2004; Review date: July 2007.

131. Клинические рекомендации по ведению больных с атопическим дерматитом / Российское общество дерматовенерологов ; под ред. А. А. Кубановой. — М. : ДЭКС-Пресс, 2010.

132. Нові підходи до терапії та контролю атопічного дерматиту : метод. рекомендації / укл. : Л. Д. Калюжна, Я. Ф. Кутасевич, Т. В. Проценко, І. О. Олійник. — К., 2005.

133. Leung D. Y. Atopic dermatitis / D. Y. Leung, Т. Bieber // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 151—160.

134. Атопический дерматит : рук. для врачей / под ред. проф. Т. В. Проценко. — Донецк, 2003. — 148 с.
135. Патогенез, клиника, диагностика и лечение атопического дерматита: информационно-методическое пособие для практического врача / сост. : В. Г. Радионов, О. С. Гусак, В. Н. Любимцева [и др.]. — Изд. второе. — Луганск, 2003.
136. Allen B. R. Review of atopic dermatitis literature / B. R. Allen // *Atopy reports: atopic dermatitis and related disorders*. — 2001. — Vol. 1 (1). — P.7—9.
137. Hanifin J. M. Update on therapy of atopic dermatitis / J. M. Hanifin, S. J. Toft // *JACI*. — 1999. — Vol. 104. — P. S123—S125.
138. Williams H. C. Clinical practice. Atopic dermatitis / H. C. Williams // *N Engl J Med*. — 2005. — Vol. 352. — P. 2314—2324.
139. Bath-Hextall F. Dietary exclusions for established atopic eczema / F. Bath-Hextall, F. M. Delamere, H. C. Williams // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2008. — Vol. 23 (1) . — P. CD005203
140. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations / A. Muraro, S. Dreborg, S. Halken [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol*. — 2004. — Vol. 15. — P. 291—307.
141. Systematic review and evidence-based consensus guideline on prevention of allergy and atopic eczema of the German Network on Allergy Prevention (ABAP) / T. Schafer, C. Borowski, I. Reese [et al.] // *Minerva Pediatrica*. — 2008. — Vol. 60 (3). — P. 313—325.
142. Современные подходы к ведению пациентов с пищевой аллергией / О. Г. Шадрин [и др.] // *Современная педиатрия*. - 2012. - № 5. - С. 101-104.
143. Kramer M. S. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and /or lactation for preventing or treating atopic disease in the child / M. S. Kramer, R. Kakuma // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2006. — Vol. 3. — P. CD000133.

144. Immune factors in breast milk and the development of atopic disease. / Iyengar SR, Walker WA. // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2012. - Vol.55(6). - P.641-7.
145. Ломоносов К. М. Топические стероиды в лечении дерматозов с выраженным гиперкератозом / К. М. Ломоносов, Д. В. Игнатъев // *Consilium medicum. Дерматология.* — 2009. — № 2. — С. 3—8.
146. Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України (додаток: протоколи надання медичної допомоги) : Наказ МОЗ України від 07.06.2004 р. № 286.
147. Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України (додаток: протоколи надання медичної допомоги) : Наказ МОЗ України від 08.05.2009 р. № 312.
148. Практичний погляд на застосування топічних глюкокортикостероїдів для лікування стероїдчутливих дерматозів / К. В. Семенуха, О. В. Горбенко, О. А. Ковальська [та ін.] // *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* — 2010. — № 3 (38). — С. 71—76.
149. Порівняльний аналіз профілю безпеки топічних глюкокортикостероїдів з позицій доказової медицини / В. І. Степаненко, О. Ю. Туркевич, О. О. Сизон, О. В. Горбенко // *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* — 2010. — № 3 (38). — С. 53—63.
150. Atherton D. J. Topical corticosteroids in atopic dermatitis / D. J. Atherton // *BMJ.* — 2003. — Vol. 327. — P. 942—943.
151. Krakowski A. C. Topical therapy in pediatric atopic dermatitis / A. C. Krakowski, M. A Dohil // *Semin Cutan med Surg.* — 2008. — Vol. 27. — P. 161—167.
152. Wollenberg A. Proactive therapy of atopic dermatitis — an emerging concept / A. Wollenberg, T. Bieber // *Allergy.* — 2009. — Vol. 64. — P. 276—278.
153. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis / J. Callen, S. Chamlin, L. F. Eichenfield [et al.] // *British Journal of Dermatology.* — 2007. — Vol. 156 (2). — P. 203—221.

154. European Task Force on Atopic Dermatitis. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis / U. Darsow, J. Lübke, A. Taieb [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. — 2005. — Vol. 19. — P. 286—295.
155. Lubach D. Steroid-induced dermal atrophy. Investigations on discontinuous application / D. Lubach, A. Bensmann, U. Bornemann // *Dermatologica*. — 1989. — Vol. 179. — P. 67—72.
156. The penetration of 0.005% fluticasone propionate ointment in eyelid skin / M. H. Tan, M. Lebwohl, A. C. Esser [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. — 2001. — Vol. 45. — P. 392—396.
157. Przybilla B. Practical management of atopic eczema / B. Przybilla, B. Eberlein-König, F. Rueff // *Lancet*. — 1994. — Vol. 343. — P. 1342—1346.
158. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. / Leung DY, Guttman-Yassky E. // *J Allergy Clin Immunol*. - 2014. - Vol. 134(4). - P. 769-79.
159. Reduced filaggrin expression is accompanied by increased *Staphylococcus aureus* colonization of epidermal skin models. / van Drongelen V, Haisma EM, Out-Luiting JJ, Nibbering PH, El Ghalbzouri A. // *Clin Exp Allergy*. - 2014. - Vol. 44(12). - P. 1515-24.
160. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema / A. J. Birnie, F. J. Bath-Hextall, J. C. Ravenscroft, H. C. Williams // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2008. — Vol. 3. — P. CD003871.
161. Simons F. E. Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study G. H1-antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria / F. E. Simons // *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. — 2007. — Vol. 99 (3). — P. 261—266.
162. Klein P. A. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis / P. A. Klein, R. A. Clark // *Arch Dermatol*. — 1999. — Vol. 135. — P. 1522—1525.
163. Wahlgren C. F. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis / C. F. Wahlgren, O. Hagermark,

R. Bergstrom // *Br J Dermatol.* — 1990. — Vol. 122. — P. 545—551.

164. Langeland T. Therapeutic effect of loratadine on pruritus in patients with atopic dermatitis. A multicrossover-designed study / T. Langeland, H. E. Fagertun, S. Larsen // *Allergy.* — 1994. — Vol. 49. — P. 22—26.

165. Monroe E. W. Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis / E. W. Monroe // *Clin Ther.* — 1992. — Vol. 14. — P. 17—21.

166. Diepgen T. L. Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Longterm treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months / T. L. Diepgen // *Pediatr Allergy Immunol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 278—286.

167. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults / M. Hannuksela, K. Kalimo, K. Lammintausta [et al.] // *Ann Allergy.* — 1993. — Vol. 70. — P. 127—133.

168. Double-blind study of cetirizine in atopic eczema in children / M. La Rosa, C. Ranno, I. Musarra [et al.] // *Ann Allergy.* — 1994. — Vol. 73. — P. 117—122.

169. Simons F. E. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC Study Group. Early treatment of the atopic child / F. E. Simons // *J Allergy Clin Immunol.* — 1999. — Vol. 104. — P. 433—440.

170. Кацамбас А. Д. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / А. Д. Кацамбас, Т. М. Лотти. — М. : Медпресс-Информ, 2008. — С. 52—59.

171. Ревякина В. А. От атопического дерматита до бронхиальной астмы у детей / В. А. Ревякина, Т. А. Филатова // *Лечащий врач.* — 2006. — № 1. — С. 12—17.

172. Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов-иммунологов России. — М., 2004. — 96 с.

173. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. / Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY [et al.] // Guideline Otolaryngology Development Group. AAO-HNSF. Otolaryngol Head Neck Surg. - 2015. Vol. 152(1 Suppl). - S1-43.
174. Досвід застосування препарату "Феністил" в краплях та гелі у педіатричній практиці / Ю. В. Марушко // Перинатология и педиатрия. - 2013. - № 3. - С. 48-52.
175. Atopic dermatitis: skin-directed management. / Tollefson MM, Bruckner AL. // Section On Dermatology. Pediatrics. - 2014. - Vol. 134(6). - e1735-44.
176. Балаболкин И. И. Атопический дерматит у детей / И. И. Балаболкин, В. Н. Гребенюк. — М. : Медицина, 1999. — 240 с.
177. Короткий Н. Г. Атопический дерматит у детей — новый взгляд на старую проблему / Н. Г. Короткий, А. А. Тихомиров, О. А. Сидоренко // Кремлевский медицинский клинический вестник. — 2004. — № 2. — С. 20—25.
178. Кочергин Н. Г. Атопический дерматит / Н. Г. Кочергин // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 1988. — № 5. — С. 59—64.
179. Systemic therapy of childhood atopic dermatitis. / Slater NA, Morrell DS // Clin Dermatol. - 2015 . Vol.33(3). - P. 289-299.
180. Management of severe atopic dermatitis in children. / Tan AU, Gonzalez ME. // J Drugs Dermatol. - 2012. - Vol. 11(10). - P.1158-65.
181. Cyclosporine and Extracorporeal Photopheresis are Equipotent in Treating Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Cross-Over Study Comparing Two Efficient Treatment Modalities. / Koppelhus U, Poulsen J, Grunnet N, Deleuran MS, Obitz E. // Front Med (Lausanne). - 2014. - t 1;1:33.
182. Korstanje M. J. Cyclosporin maintenance therapy for severe atopic dermatitis / M. J. Korstanje, W. J. van de Staak // Acta Derm Venereol. — 1991. — Vol. 71. — P. 356—357.
183. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. S. Salek,

A. Y. Finlay, D. K. Luscombe [et al.] // *Br J Dermatol.* — 1993. — Vol. 129. — P. 422—430.

184. Sidbury R. Systemic therapy of atopic dermatitis / R. Sidbury, J. M. Hanifin // *Clin Exp Dermatol.* — 2000. — Vol. 25. — P. 559—566.

185. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study / T. H. van Joost, F. Heule, M. Korstanje [et al.] // *Br J Dermatol.* — 1994. — Vol. 130. — P. 634—640.

186. Wahlgren C. F. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis / C. F. Wahlgren, A. Scheynius, O. Hagermark // *Acta Derm Venereol.* — 1990. — Vol. 70. — P. 323—329.

187. Zaki I. Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporine / I. Zaki, R. Emerson, B. R. Allen // *Br J Dermatol.* — 1996. — Vol. 135. — P. 21—24.

188. Ellis C. On behalf of the ICCAD II Faculty International consensus conference on atopic dermatitis II (ICCAD II*): clinical update and current treatment strategies / C. Ellis, T. Luger // *Br J Dermatol.* — 2003. — Vol. 148. — P. 3—10.

189. Noh G. Intravenous immune globulin effects on serum-soluble CD5 levels in atopic dermatitis / G. Noh, F. Lozano // *Clin Exp Allergy.* — 2001. — Vol. 31. — P. 1932—1938.

190. *Handbook of Atopic Eczema* / eds. J. Ring, B. Przybilla, T. Ruzicka. — 2nd edn. — Heidelberg : Springer, 2005.

191. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome / M. Wakim, M. Alazard, A. Yajima [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* — 1998. — Vol. 81. — P. 153—158.

192. Krathen R. A. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis / R. A. Krathen, S. Hsu // *J Am Acad Dermatol.* — 2005. — Vol. 53. — P. 338—340.

193. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab / J. E. Lane, J. M. Cheyney, T. N. Lane [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* — 2006. — Vol. 54. — P. 68—72.

194. Infliximab in recalcitrant severe atopic eczema associated with contact allergy / N. Cassano, F. Loconsole, C. Coviello, G. A. Vena // *Int J Immunopathol Pharmacol.* — 2006. — Vol. 19. — P. 237—240.
195. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis / A. Jacobi, C. Antoni, B. Manger [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* — 2005. — Vol. 52. — P. 522—526.
196. Clinical use of probiotics in pediatric allergy (CUPPA): a world allergy organization position paper / A. Fiocchi, W. Burks, S. L. Bahna [et al.] // *World Allergy Organ J.* — 2012. — Vol. 5. — P. 148—167.
197. Oral probiotic bacterial administration suppressed allergic responses in an ovalbumin-induced allergy mouse model / H. Kim, K. Kwack, D. Y. Kim, G. E. Ji // *FEMS Immunol Med Microbiol.* — 2005. — Vol. 45. — P. 259—267.
198. Osborn D. A. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity / D. A. Osborn, J. K. Sinn // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2007. — Vol. 4. — P. CD006475.
199. Effects of *Lactobacillus salivarius* LS01 (DSM 22775) treatment on adult atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled study / L. Drago, E. Iemoli, V. Rodighiero [et al.] // *Int J Immunopathol Pharmacol.* — 2011. — Vol. 24. — P. 1037—1048.
200. Lee J. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis / J. Lee, D. Seto, L. Bielory // *J Allergy Clin Immunol.* — 2008. — Vol. 121. — P. 116—121.
201. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / T. R. Abrahamsson, T. Jakobsson, M. F. Bottcher [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* — 2007. — Vol. 119. — P. 1174—1180.
202. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / K. Kukkonen, E. Savilahti, T. Haahtela [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* — 2007. — Vol. 119. — P. 192—198.
203. Jenmalm M. C. Timing of allergy-preventive and immunomodulatory

dietary interventions are prenatal, perinatal or postnatal strategies optimal? / M. C. Jenmalm, K. Duchon // *Clin Exp Allergy*. — 2013. — Vol. 43. — P. 273—278.

204. Effect of probiotic mix (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / J. Y. Kim, J. H. Kwon, S. H. Ahn [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol*. — 2010. — Vol. 21 (2 Pt 2). — P. e386—e393.

205. Asthma prevention by Lactobacillus rhamnosus in a mouse model is associated with CD4 (+)CD25 (+)Foxp3 (+) T cells / S. O. Jang, H. J. Kim, Y. J. Kim [et al.] // *Allergy Asthma Immunol Res*. — 2012. — Vol. 4. — P. 150—156.

206. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma / W. Feleszko, J. Jaworska, R. D. Rha [et al.] // *Clin Exp Allergy*. — 2007. — Vol. 37. — P. 498—505.

207. Molecular and cellular basis of microflora-host interactions / Petra Winkler, D. Ghadimi, J. Schrezenmeir, J.-P. Kraehenbuhl // *J Nutr*. — 2007. — Vol. 137 (3 Suppl 2). — P. 756S—772S.

208. European Task Force on Atopic Dermatitis in 1993. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // *Dermatology (Basel)*. — 1993. — Vol. 186 (1). — P. 23—31.

209. Lewis-Jones M. S. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index / M. S. Lewis-Jones, A. Y. Finlay, P. J. Dykes // *Br J Dermatol*. — 2001. — Vol. 144.— P. 104—110.

210. Сучасні аспекти функціонального харчування у дітей раннього віку із закрепами / О. Г. Шадрін, Р. В. Марушко, Т. Л. Марушко, Т. С. Брюзгіна, Т. О. Лісяна // *Перинатология и педиатрия*. - 2010. - № 4. - С. 75-79.

211. Хашке Ф. Функциональное питание: пробиотики и кишечная микрофлора. Питание детей грудного и раннего возраста: опыт использования детских лечебных смесей Нестле в педиатрической практике / Ф. Хашке, О. К. Нетребенко. — М., 2002. — С. 70—78.

212. Познер М. Первичная профилактика аллергии — на каком этапе мы находимся сегодня? / М. Познер ; пер. с англ. Н. В. Вагеманс // *Детская медицина Северо-Запада*. — 2011. — Т. 2, № 1. — С. 57.

213. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children: Amendment to previous published articles in *Pediatric Allergy and Immunology* 2004, by an expert group set up by the Section on Pediatrics, European Academy of Allergology and Clinical Immunology / A. Host, S. Halken, A. Muraro [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. — 2008. — Vol. 19 (1). — P. 1—4.

214. Breast-feeding duration is a risk factor for atopic eczema / R. L. Bergmann, T. L. Diepgen, O. Kuss [et al.] // *Clin Exp Allergy*. — 2002. — Vol. 32. — P. 205—209.

215. Breast-feeding of allergic infant / E. Isolauri, A. Tahvanainen, T. Peltola [et al.] // *J Pediatr*. — 1999. — Vol. 134. — P. 27—32.

216. Chandra R. K. Cumulative incidence of atopic disorders in high risk infants fed whey hydrolysate, soy, and conventional cow milk formulas / R. K. Chandra, A. Hamed // *Ann Allergy*. — 1991. — Vol. 67. — P. 129—132.

217. Whey hydrolysate compared with cow's milk-based formula for weaning at about 6 months of age in high allergy-risk infants: effects on atopic disease and sensitization / H. Odelram, T. Vanto, L. Jacobsen [et al.] // *Allergy*. — 1996. — Vol. 51. — P. 192—195.

218. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized, double-blind trial / A. von Berg, S. Koletzko, A. Grübl [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. — 2003. — Vol. 11. — P. 533—540.

219. Watson W. T. Food allergy in children / W. T. Watson // *Clin Rev Allergy Immunol*. — 1995. — Vol. 13 (4). — P. 347—359.

220. Иво Нентвих. Антигенные свойства и профилактический эффект смеси на основе гидролизата сывороточного белка (Нипп НА1). «Хипп сервис» 1 / Иво Нентвих. — 2003.

221. Dieteri products for treatment of food allergy (joint statement of the

ESPACI and the ESPAGAN Commite of Nutrition / A. Host, B. Koletzko, O. Muraro [et al.] // J Brit Paediat Assoc. — 1999.

222. Ревякина В. А. Проблемы профилактики пищевой аллергии у детей / В. А. Ревякина, А. В. Гамалеева, М. Д. Бакрадзе // Детский доктор. — 2001. — № 4. — С. 48—50.

223. Ревякина В. А. Применение специализированных смесей на основе гидролизованного белка у детей группы высокого риска развития атопических заболеваний / В. А. Ревякина, А. В. Гамалеева, Т. Э. Боровик // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — № 1 (4). — С. 28—32.

224. Exl B. M. A review of recent development in the use of moderately hydrolyzed whey formulae in infant nutrition / B. M. Exl // Nutrition research. — 2001. — Vol. 21. — P. 355—379.

225. Induction of systemic immunologic tolerance to beta-lactoglobulin by oral administration of a whey protein hydrolysate / R. Fritsche, J. J. Pahud, S. Pecquet, A. Pfeifer // J Allergy Clin Immunology. — 1997. — Vol. 100. — P. 266—273.

226. Торопова Н. П. Тяжелые (инвалидизирующие) формы атопического дерматита у детей. Методы медико-социальной реабилитации / Н. П. Торопова, О. А. Синявская, А. М. Градинаров // Русский медицинский журнал. — 1998. — Т. 5, № 11. — С. 119—131.

227. Environmental associations with eczema in early life / J. M. Harris, P. Cullinan, H. C. Williams [et al.] // Br J Dermatol. — 2001. — N 144. — P. 795—802.

228. Охотникова Е. Н. Атопический дерматит: взгляд педиатра / Е. Н. Охотникова // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2010. — Спецвип. № 1. — С. 65—73.

229. Хавкин А. И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет / А. И. Хавкин // Русский медицинский журнал. — 2003. — № 11 (3). — С. 122—125.

230. Значение цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний толстой кишки у детей / С. В. Бельмер, А. С. Симбирцев, О. В. Головенки

[и др.] // Русский медицинский журнал. — 2003. — № 11 (3). — С. 116—119.

231. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial / M. Viljanen, E. Savilahti, T. Haahtela [et al.] // Allergy. — 2005. — Vol. 60 (4). — P. 494—500.

232. Lewis-Jones M. S. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index / M. S. Lewis-Jones, A. Y. Finlay, P. J. Dykes // Br J Dermatol. — 2001. — Vol. 144. — P. 104—110.

Додаток А

Опитувальник дерматологічного індексу якості життя немовляти

1	Як часто і сильно дитина чесалася останній тиждень?	Постійно	3
		Багато	2
		Мало	1
		Іноді	1
2	Яким був настрій дитини останній тиждень?	Постійно плакав	3
		Дуже дратівливим	2
		Мало дратівливим	1
		Веселим	1
3	За скільки часу йому зазвичай вдавалося заснути вночі на останньому тижні?	Більше 2 часов	3
		1-2 часа	2
		Від 15 хвилин до 1 години	1
		Не більше 15 хвилин	0
4	Скільки часу дитина провела без сну на останньому тижні?	5 годин або більше	3
		3 - 4 години	2
		1 - 2 години	1
		Менше 1 години	0
5	Чи заважав висип грати або купатися Вашій дитині останній тиждень?	Постійно	3
		Сильно	2
		Мало	1
		Анітрохи	1
6	Чи заважав висип Вашій дитині брати участь у звичайних заняттях Вашої сім'ї?	Постійно	3
		Сильно	2
		Мало	1
		Анітрохи	1
7	Чи були якісь проблеми під час їжі (при годуванні) Вашої дитини, пов'язані з висипом, на останньому тижні?	Постійно	3
		Сильно	2
		Мало	1
		Аніяких	1
8	Чи були якісь проблеми, пов'язані з лікуванням Вашої дитини на останньому тижні?	Постійно	3
		Сильно	2
		Мало	1
		Аніяких	1
9	Коли на останньому тижні дитину одягали і роздягали, чи було це незручним через висип?	Постійно	3
		Багато разів	2
		Іноді	1
		Анітрохи	1
10	Чи були проблеми з купанням дитини через висип за останній тиждень?	Постійно	3
		Багато	2
		Мало	1
		Не було	1

Додаток Б
Фактори перинатального ризику у матерів в різних групах досліджуваних хворих

1	2	3	4	5	6	7
Фактори перинатального ризику у матерів	Перша група		Друга група		Контроль	
	n = 33		n = 34		n = 35	
	N	% (95% ДІ)	N	% (95% ДІ)	N	% (95% ДІ)
TORCH-інфекція	13	39,39 (22,71-56,06)	14	41,17 (24,62-57,71)	1 5	42,85 (26,45-59,24)
Загроза переривання вагітності	5	15,15 (2,91-27,38)	4	11,76 (0,93-22,58)	4	11,42 (0,88-21,95)
Фетоплацентарна недостатність	6	18,18 (5,02-31,33)	5	14,70 (2,79-26,60)	6	17,14 (4,65-29,62)
Маткова кровотеча	3	9,09 (-0,71-18,89)	2	6,06 (-2,08-14,20)	2	5,71 (-1,97-13,39)
Передчасне відшарування плаценти	3	9,09 (-0,71-18,89)	4	11,76 (0,93-22,58)	4	11,42 (0,88-21,95)
Кесарів розтин	6	18,18 (5,02-31,33)	6	17,64 (4,82-30,45)	7	20,00 (6,74-33,25)
Анемія вагітних	10	30,30 (14,62-45,97)	10	29,41 (14,09-44,72)	1 1	31,42 (16,04-46,79)
Набряки	5	15,15 (2,91-27,38)	5	14,70 (2,79-26,60)	5	14,28 (2,68-25,87)
Гестоз 1-й половини вагітності	6	18,18 (5,02-31,33)	4	11,76 (0,93-22,58)	5	14,28 (2,68-25,87)
ГРВІ	8	23,52 (9,26-37,77)	8	23,52 (9,26-37,77)	9	25,71 (11,23-40,18)
Тютюнопаління	8	23,52 (9,26-37,77)	6	17,64 (4,82-30,45)	7	20,00 (6,74-33,25)

1	2	3	4	5	6	7
Аборт в анамнезі	14	42,42 (25,55-59,28)	9	26,47 (11,64- 41,29)	1 2	34,28 (18,55- 50,00)
Викидень	2	6,06 (-2,08-14,20)	1	2,94 (-2,73-8,61)	2	5,71 (-1,97-13,39)
Хронічні захворювання ШКТ	9	27,27 (12,07-42,46)	7	20,58 (6,99-34,16)	9	25,71 (11,23-40,18)
Складне фінансове становище	10	30,30 (14,62-45,97)	7	20,58 (6,99-34,16)	9	25,71 (11,23-40,18)
Несприятливі умови проживання	6	18,18 (5,02-31,33)	8	23,52 (9,26-37,77)	7	20,00 (6,74-33,25)
Відсутність вищої освіти	15	45,45 (28,46-62,43)	11	32,35 (16,62-48,07)	1 3	37,14 (21,13-53,14)

Додаток В
Клініко-лабораторна характеристика новонароджених в різних групах
обстежених дітей

Клініко-лабораторні прояви алергії у новонароджених	Перша група		Друга група		Контроль	
	n = 33		n = 34		n = 35	
	N	% (95% ДІ)	N	% (95% ДІ)	N	% (95% ДІ)
Хлопчики	14	42,42 (25,55-59,28)	18	52,95 (36,17-69,72)	18	51,43 (34,87-67,98)
Дівчинки	19	57,58 (40,71-74,44)	16	47,05 (30,27-63,82)	17	48,57 (32,01-65,12)
ЗВУР	3	9,09 (-0,71-18,89)	4	11,76 (0,93-22,58)	5	14,28 (2,68-25,87)
Жовтяниця	10	30,30 (14,62-45,97)	10	29,41 (14,09-44,72)	12	34,28 (18,55-50,00)
Токсична еритема	5	15,15 (2,91-27,38)	14	41,17(24,62-57,71)	14	40,00 (23,76-56,23)
Сухість шкіри	4	12,12 (2,91-23,25)	13	38,23 (21,89-54,56)	14	40,00 (23,76-56,23)
Пелюшковий дерматит	1	3,03 (-2,87-8,87)	9	26,47 (11,64-41,29)	9	25,71(11,23-40,18)
Гнейс	1	3,03(-2,87-8,87)	7	20,58 (6,99-34,16)	6	17,14 (4,65-29,62)
Диспептичний синдром	5	15,15 (2,91-27,38)	8	23,52 (9,26-37,77)	10	28,57(13,60-43,53)
Еозінофілія	4	12,12 (2,91-23,25)	14	41,17 (24,62-57,71)	13	37,14 (21,13-53,14)
Підвищення рівня Ig E	4	12,12 (2,91-23,25)	14	41,17 (24,62-57,71)	17	48,57 (32,01-65,12)

Додаток Г

Клініко - лабораторні прояви алергії в різних групах обстежених хворих у віці шести місяців

1	2	3	4	5	6	7
Клініко - лабораторні прояви	Перша група		Друга група		Контроль	
	n = 33		n = 34		n = 35	
Кількість випадків	N	%	N	%	N	%
		(95% ДІ)		(95% ДІ)		(95% ДІ)
Шкірний свербіж	5	15,15 (2,91-27,38)	10	29,41 (14,09-44,72)	15	42,85 (26,45-59,24)
Папульозно-везикулярний висип	3	9,09 (-0,71-18,89)	11	32,35 (16,62-48,07)	17	48,57 (32,01-65,12)
Мокнуття і кірки	3	9,09 (-0,71-18,89)	6	17,64 (4,82-30,45)	8	22,85 (8,93-36,76)
Гнейс	2	6,06 (-2,08-14,20)	3	8,82 (-0,71-18,35)	12	34,28 (18,55-50,00)
Пелюшковий дерматит	4	12,12 (0,98-23,25)	13	38,23 (21,89-54,56)	15	42,85 (26,45-59,24)
Блідість обличчя з яскравим рум'янцем	2	6,06 (-2,08-14,20)	5	14,70 (2,79-26,60)	14	40,00 (23,76-56,23)
Посткатаральна гіперпигментація	2	6,06 (-2,08-14,20)	4	11,76 (0,93-22,58)	8	22,85 (8,93-36,76)
Себорейний дерматит	1	3,03 (-2,87-8,87)	4	11,76 (0,93-22,58)	8	22,85 (8,93-36,76)
Кишкові кольки	6	18,18 (5,02-31,33)	8	23,52(9,26-37,77)	18	51,43(34,87-67,98)

1	2	3	4	5	6	7
Закрепи	1	3,03 (-2,87-8,87)	4	11,76 (0,93-22,58)	8	22,85 (8,93-36,76)
Зригування	6	18,18 (5,02-31,33)	9	26,47 (11,64-41,29)	14	40,00 (23,76-56,23)
Еозинофілія	5	15,15 (2,91-27,38)	7	20,58 (6,99-34,16)	17	48,57 (32,01-65,12)
Підвищення рівня IgE	5	15,15 (2,91-27,38)	7	20,58 (6,99-34,16)	17	48,57 (32,01-65,12)

Додаток Д

Оцінка ефективності профілактики atopічного дерматиту в групі перинатальної профілактики дітей у віці 6 місяців

Клініко-лабораторні дані	ЗАР (95% ДІ)	ЗВР % (95% ДІ)	ВШ (95% ДІ)	КХПР (95% ДІ)
Рівень еозинофілів	0,33 (0,12 – 0,54)	69 (26 – 87)	0,18 (0,05 – 0,59)	3(2 - 8)
Рівень IgE	0,33 (0,12 – 0,54)	69 (26 – 87)	0,18 (0,05 – 0,59)	3 (2 - 8)
Шкірний свербіж	0,27 (0,07 – 0,48)	65 (15 – 85)	0,23 (0,07 – 0,75)	4(2 - 14)
Папульозно-везикулярний висип	0,39 (0,19 – 0,59)	81 (43 – 94)	0,10 (0,02 – 0,40)	3 (2 - 5)
Мокнуття і кірки	0,13(-0,03 – 0,30)	60(-35 – 88)	0,33(0,08 – 1,38)	7(3 - ∞)
Гнейс	0,28(0,10 – 0,46)	82(29 – 96)	0,12(0,02 – 0,59)	4(2 - 10)
Пелюшковий дерматит	0,30 (0,10 – 0,50)	72(25 – 89)	0,18(0,05 – 0,62)	3(2 - 9)
Блідість обличчя з яскравим рум'янцем	0,33(0,15 – 0,52)	85(40 – 96)	0,09(0,02 – 0,45)	3(2 - 6)
Посткатаральна гіперпигментація	0,16(0,01 – 0,33)	73(-13 – 94)	0,21(0,04 – 1,08)	6(3 - 233)
Себорейний дерматит	0,19(0,04 – 0,35)	87(4 – 98)	0,10(0,01 – 0,85)	5(3 - 23)
Кишкові кольки	0,33(0,11 – 0,54)	65(23 – 84)	0,20(0,07 – 0,62)	3(2 - 8)
Закрепи	0,19 (0,04 – 0,35)	87(4 – 98)	0,10 (0,01 – 0,85)	5(3 - 23)
Зригування	0,21(0,01 – 0,42)	55(-3 – 80)	0,33(0,11 – 1,01)	5(2 - 128)

Додаток Е

Оцінка ефективності перинатальної профілактики atopічного дерматиту у другій досліджуваній групі дітей у віці 6 місяців

Клініко-лабораторні дані	ЗАР (95% ДІ)	ЗВР % (95% ДІ)	ВШ (95% ДІ)	КХПР (95% ДІ)
Рівень еозинофілів	0,27 (0,06 – 0,49)	58 (11 – 80)	0,27 (0,09 – 0,79)	4 (2 - 15)
Рівень IgE	0,27 (0,06 – 0,49)	58 (11 – 80)	0,27 (0,09 – 0,79)	4 (2 - 15)
Шкірний свербіж	0,13 (-0,09 – 0,35)	31 (-31 – 64)	0,55 (0,20 – 1,50)	7 (3 - ∞)
Папульозно-везикулярний висип	0,16 (-0,06 – 0,39)	33 (-20 – 63)	0,50 (0,19 – 1,34)	6 (3 - ∞)
Мокнуття і кірки	0,05 (-0,13 – 0,24)	23 (-99 – 70)	0,72 (0,22 – 2,35)	19 (4 - ∞)
Гнейс	0,19 (-0,01 – 0,39)	57 (-8 – 83)	0,33 (0,10 – 1,06)	5 (3 - ∞)
Пелюшковий дерматит	0,04 (-0,18 – 0,27)	11 (-58 – 50)	0,82 (0,31 – 2,16)	22 (4 - ∞)
Блідість обличчя з яскравим рум'янцем	0,25 (0,05 – 0,45)	63 (10 – 85)	0,25 (0,08 – 0,82)	4 (2 - 20)
Посткатаральна гіперпигментація	0,11 (-0,06 – 0,28)	49 (-54 – 83)	0,44 (0,12 – 1,65)	9 (3 - ∞)
Себорейний дерматит	0,11 (-0,06 – 0,28)	49 (-54 – 83)	0,44 (0,12 – 1,65)	9 (3 - ∞)
Кишкові кольки	0,27 (0,06 – 0,49)	54 (10 – 77)	0,29 (0,10 – 0,81)	4 (2 - 17)
Закрепи	0,11 (-0,06 – 0,28)	49 (-54 – 83)	0,44 (0,12 – 1,65)	9 (3 - ∞)
Зригування	0,13 (0,08 – 0,35)	34 (-32 – 67)	0,53 (0,19 – 1,49)	7 (3 - ∞)

«Затверджую»

Головному лікарю



КУ «Пологовий будинок № 7»

д.м.н. Москаленко Т.Я.

«__» _____ 2014

Акт впровадження

Найменування пропозиції: застосування препарату пробіотику штаму *Lactobacillus rhamnosus* LGG у перинатальній профілактиці atopічного дерматиту у дітей раннього віку.

Ким запропоновано, адреса: Аряєв М.Л., Шевченко І. М., Шевченко Н. В., Тіткова О. В.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров.2.

1. *Джерело інформації:* Аряєв М.Л., Шевченко І. М., Шевченко Н. В., Тіткова О. В.

LGG в перинатальній профілактиці алергических захворювань у дітей. *Buletin de perinatologie*- 2013. - № 4. - С. 55-59.

2. *Де і коли впроваджено:* КУ «Пологовий будинок № 7», 2012 р.
3. *Результати й ефективність застосування пропозиції:* застосування пробіотику штаму *Lactobacillus rhamnosus* LGG у вагітних жінок з алергічними проявами в анамнезі у дозі 1,5 млрд життєздатних бактерій починаючи з 35-36 тижня вагітності та їх дітей у дозі 1 млрд життєздатних бактерій протягом 1 місяця сприяє статистично значущому зниженню частоти і важкоті atopічного дерматиту.

Завідувач відділення

«Затверджую»

Головному лікарю
Одеської обласної дитячої
клінічної лікарні
Гудзь В. А.
« » 2014

Акт впровадження

Найменування пропозиції: застосування препарату урсодезоксихолієвої кислоти у комплексній терапії atopічного дерматиту у дітей.

1. *Ким запропоновано, адреса:* Аряєв М.Л., Шевченко І. М., Горностаєва Н. Ю., Кузьменко І. В., Тіткова О. В.
Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров.2.
2. *Джерело інформації:* Аряєв М.Л., Шевченко І. М., Горностаєва Н. Ю., Кузьменко І. В., Тіткова О. В.
Клінічне значення урсодезоксихолієвої кислоти у лікуванні atopічного дерматиту у дітей. Современная педиатрия. - 2012. - № 5. - С. 93-96.
3. *Де і коли впроваджено:* педіатричне відділення раннього віку ООДКЛ, 2012 р.
4. *Результати й ефективність застосування пропозиції:* застосування препарату урсодезоксихолієвої кислоти у дозі 10 мг/кг протягом 2 тижнів у комплексній терапії atopічного дерматиту у дітей сприяє виразній позитивній динаміці клінічних проявів захворювання.

Завідувач відділення



«Затверджую»

Головному лікарю
Одеської обласної дитячої
«ОДЕСЬКА
ОБЛАСНА ДИТЯЧА
КЛІНІЧНОЇ ЛІКАРНІ»

Гудзь В. А.
«__» _____ 2014

Акт впровадження

Найменування пропозиції: застосування панкреатичних ферментів у комплексній терапії atopічного дерматиту у дітей.

1. *Ким запропоновано, адреса:* Аряєв М.Л., Шевченко І. М., Кузьменко І. В., Тіткова О. В.
Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров.2.
2. *Джерело інформації:* Аряєв М.Л., Шевченко І. М., Кузьменко І. В., Тіткова О. В.
Панкреатичні ферменти в комплексній терапії atopічного дерматиту у дітей. Современная педиатрия. - 2011. - № 5. - С. 200-203
3. *Де і коли впроваджено:* педіатричне відділення раннього віку ООДКЛ, 2011 р.
4. *Результати й ефективність застосування пропозиції:* застосування панкреатичних ферментів у дозі 1000 МЕ протягом 2 тижнів у комплексній терапії atopічного дерматиту у дітей сприяє виразній позитивній динаміці клінічних проявів захворювання.

Завідувач відділення



«Затверджую»

Головному лікарю
Одеської обласної дитячої
обласної дитячої
клінічної лікарні
Гудзь В. А.
« » 2014



Акт впровадження

Найменування пропозиції: застосування препарату пробіотика штаму *Lactobacillus rhamnosus* LGG у комплексній терапії atopічного дерматиту у дітей раннього віку.

1. *Ким запропоновано, адреса:* Аряєв М.Л., Шевченко І. М., Кузьменко І. В., Тіткова О. В.
Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров.2.
2. *Джерело інформації:* Аряєв М.Л., Шевченко І. М., Кузьменко І. В., Тіткова О. В.
LGG у комплексному лікуванні atopічного дерматита у дітей.
Современная педиатрия. - 2013. - № 4. - С. 52-56
3. *Де і коли впроваджено:* педіатричне відділення раннього віку ООДКЛ, 2013 р.
4. *Результати й ефективність застосування пропозиції:* застосування у комплексній терапії atopічного дерматиту у дітей пробіотика штаму *Lactobacillus rhamnosus* LGG у дозі 1 млрд життєздатних бактерій протягом 1 місяця сприяє виразній позитивній динаміці клінічних проявів захворювання.

Завідувач відділення



«Затверджую»

Головному лікарю
 КУ «Міська дитяча поліклініка № 6»
 Півак О.Є.



« » 2014

Акт впровадження

Найменування пропозиції: застосування поірних сироваткових гідролізатів у профілактиці atopічного дерматиту у дітей раннього віку.

Ким запропоновано, адреса: Аряєв М.Л., Шевченко І. М., Тіткова О. В.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров.2.

1. *Джерело інформації:* Аряєв М.Л., Шевченко І. М., Тіткова О. В.

Гипоаллергенные смеси в профилактике atopического дерматита у детей
 Современная педиатрия- 2013. - № 2. - С. 124-127.

2. *Де і коли впроваджено:* КУ «Міська дитяча поліклініка № 6», 2013 р.

3. *Результати й ефективність застосування пропозиції:* застосування частково гідролізованих сумішей при недостатності грудного молока з ціллю профілактики знижує шанси розвитку atopічного дерматиту у дітей першого року життя у понад двічі порівняно зі звичайними адаптованими сумішами.

Завідувач відділення