

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

РЕШЕТИЛО ОЛЕСЯ ВАЛЕРІЇВНА

УДК 616.5-002-056.43-053.2-092

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ МОДЕЛІ ТА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА
ТЕРАПІЯ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ У ДІТЕЙ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Одеса – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України, м. Одеса.

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор
Стоєва Тетяна Вікторівна,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України,
завідувач кафедри педіатрії № 2, м. Одеса

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Колоскова Олена Костянтинівна,
ВДНЗ «Буковинський державний медичний
університет» МОЗ України,
завідувач кафедри педіатрії та дитячих
інфекційних хвороб, м. Чернівці

доктор медичних наук, професор
Большот Юрій Кононович,
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ
України», завідувач кафедри педіатрії № 3 та
неонатології, м. Дніпро

Захист дисертації відбудеться « 19 » жовтня 2020 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України (65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України (65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 3)

Автореферат розісланий « 19 » вересня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02
доктор медичних наук, професор

Н. В. Котова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Атопічний дерматит (АД) у дитячому віці залишається однією з найважливіших медичних і соціальних проблем сьогодення (М. Л. Аряєв, 2015; О. М. Охотнікова, 2019). Поряд із постійною тенденцією до зростання кількості дітей, хворих на АД, констатується недостатня ефективність використовуваних методів лікування та профілактики, що негативно позначається на якості життя маленьких пацієнтів (Ю. К. Больбот, 2016; Л. В. Беш, 2017; D. Voccardi, 2017; J. Marciniak, 2017).

Останнім часом досягнуто значних успіхів у розумінні патофізіології алергії завдяки застосуванню методів молекулярної діагностики, імунофенотипування, тканинної інженерії та вивчення епідермальних наноструктур (О. К. Колоскова, 2018; Т. Р. Уманець, 2019; С. Cole, 2014). Саме результати новітніх досліджень демонструють зміщення акценту з виключно імунних аспектів алергії у напрямку визнання ролі складної мережі імунно - генетичних і біохімічних взаємодій. Так, у глобальній стратегії Європейської академії алергії та імунології («Білі сторінки алергії», 2018) підкреслюється, що вивчення складних імунно-біохімічних процесів з виділенням окремих ендотипів запалення і фенотипів захворювання відкриває нові шляхи для ефективної діагностики і спрямованої корекції.

У структурі генетично - детермінованих факторів розвитку АД одним з провідних чинників є дисфункція білків епідермального бар'єру (О. П. Волосовець, С. П. Кривопустов, 2012; D. I. Batista, 2015). Доведено, що зниження експресії філагрину (Flg) у шкірі та мутації з втратою його функції пов'язані з порушенням гідратації рогового шару, підвищенням трансмембранної втрати вологи та рівнем рН шкіри (М. С. Zaniboni, 2016). У поодиноких дослідженнях впливу Flg на перебіг АД у дітей продемонстровано розбіжні (можливо через популяційні відмінності) варіанти поліморфізму, показано неоднозначні фактори сенсibiliзації і ризик виникнення ускладнень. При цьому досі не вирішено специфічних біомаркерів, які характеризують особливості клінічної картини та визначають прогноз захворювання і ризик маніфестації «атопічного маршу» за умов філагрин-асоційованого перебігу АД. Крім того, нез'ясованим остаточно залишається питання підбору засобів і схем топічної терапії з огляду на генетично - зумовлені порушення функції епідермального бар'єру.

З огляду на ініціативу асоціації алергологів PRACTALL (2012), наразі тривають дослідження метаболічного патерну АД, які здебільшого спрямовані на патологію дорослого віку й зосереджені на сполученні атопії та ендокринних розладів, серцево-судинної патології, вітамінно-мінерального дисбалансу (Т. В. Мельникова, 2014; И. Г. Ардатова, 2018; M. Bscheider, 2016; J. M. Gostner, 2017; P. M. Brunner, 2017; K. E. Lowe, 2020). Втім, у педіатричній практиці досі бракує даних відносно впливу на перебіг АД найпоширеніших обмінних розладів, серед яких важливе місце посідає порушення метаболізму щавлевої кислоти. Доведена патофізіологічна роль метаболітів оксалатного обміну у розвитку алергічного запалення при бронхіальній астмі (Г. Б. Федосєєв, Л. О. Шайлієва 2013, 2015), обґрунтовує доцільність розвитку даного напряму досліджень, а висока частота поєднання АД з дисметаболічною оксалатно-кальцієвою нефропатією у дитячому

віці (Г. Р. Давлетбаєва, 2015; Т. П. Борисова, 2016) підтверджує їхню актуальність та вказує на необхідність розробки відповідних діагностичних та лікувально-профілактичних схем.

Таким чином, у контексті сучасних уявлень про алергічне запалення, досягнення ефективного ведення хворих потребує урахування складних патофізіологічних механізмів з виділенням окремих клініко-патогенетичних моделей перебігу АД задля спрямованого таргетного коригувального впливу. Вищевикладене стало підставою для проведення даного дослідження та визначило його мету й основні завдання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету. Матеріали дисертації є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 2 Одеського національного медичного університету «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії при соматичних захворюваннях у дітей різного віку», № держреєстрації 0115U006650.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування дітей з atopічним дерматитом шляхом розробки диференційованих терапевтичних підходів залежно від клініко-патогенетичних моделей захворювання.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клініко-анамнестичні та медико-соціальні характеристики перебігу atopічного дерматиту у дітей.
2. Вивчити особливості клініко-патогенетичної моделі atopічного дерматиту у дітей з урахуванням молекулярно-функціонального стану білка епідермального бар'єру – філагрину.
3. Вивчити особливості клініко-патогенетичної моделі atopічного дерматиту у дітей з урахуванням процесів метаболізму та екскреції щавлевої кислоти.
4. Розробити диференційовані терапевтичні комплекси з урахуванням клініко-патогенетичних моделей atopічного дерматиту.
5. Оцінити ефективність запропонованих діагностично-терапевтичних алгоритмів із диференційованим застосуванням системних та топічних заходів при atopічному дерматиті з урахуванням показників якості життя дітей.

Об'єкт дослідження – перебіг atopічного дерматиту у дітей.

Предмет дослідження – клініко-анамнестичні особливості перебігу, молекулярно-генетичні патерни функціонування епідермального бар'єру, біохімічні характеристики обміну щавлевої кислоти, якість життя при atopічному дерматиті у дітей різного віку.

Методи дослідження – клініко-анамнестичні, лабораторні (загальні, біохімічні, мікробіологічні, молекулярно-генетичні), інструментальні (корнеометрія), а також відповідні способи статистичного аналізу для оцінки ефективності запропонованих діагностичних та терапевтичних алгоритмів.

Наукова новизна одержаних результатів та їхнє теоретичне значення.

Вперше представлено наукове обґрунтування та виділено окремі клініко-патогенетичні моделі перебігу АД у дітей.

Вперше досліджено характеристики atopічного дерматиту у дітей з урахуванням поліморфізму *R501X* та *2282del4* епідермального білка філагрину та на підставі виявлених клініко-молекулярних паралелей визначено біомаркери FLG - асоційованої моделі перебігу.

Вперше досліджено клініко-біохімічні особливості перебігу atopічного дерматиту за умов дисметаболізму щавлевої кислоти та доведено роль порушень оксалатного обміну в розвитку atopічного маршу та формуванні оксалуричного фенотипу у дітей. Вперше проведено вивчення конденсату видихуваного повітря (КВП) при atopічному дерматиті, показано спряженість механізмів екскреції продуктів обміну щавлевої кислоти із залученням кількох систем виведення, як от: нирки, легені, шкіра – при atopічному дерматиті у дітей.

Набули подальшого розвитку дослідження з якості життя (ЯЖ) при алергодерматозі у контексті не лише визначення найбільш вразливих сфер життєдіяльності дитини, а і в якості інструменту для подальшого ефективного ведення хворих та оцінки результативності терапії.

Вперше з позиції персоніфікованої медицини розроблено алгоритми диференційованої терапії з урахуванням клініко-патогенетичної моделі atopічного дерматиту у дітей. Обґрунтовано та доведено ефективність корнеотерапії із диференційованим застосуванням зволожувальних засобів залежно від молекулярно-функціональних властивостей епідермального бар'єру (патент України на корисну модель). Розроблено та доведено ефективність застосування дієти для корекції оксалатного метаболізму в комплексному лікуванні дитини з atopічним дерматитом.

Практичне значення одержаних результатів та їхнє впровадження у практику. Для визначення медико-соціальних особливостей перебігу АД на етапі первинної ланки надання медичної допомоги запропоновано застосування модифікованого опитувальника з оцінки ЯЖ, аналіз якого надає змогу не лише визначитися з окремими сферами самосприйняття дитини через нездоров'я, а й моніторувати перебіг хвороби та оцінювати ефективність терапевтичних заходів і задоволеність лікуванням у пацієнтів молодшого віку.

Для ефективного ведення дітей з АД запропоновано виділення окремих моделей перебігу захворювання з урахуванням генетично-молекулярних, клініко-фенотипічних та метаболічних характеристик.

Для пацієнтів дитячого віку з АД удосконалено та рекомендовано використання інформативних, неінвазивних і доступних діагностичних процедур (корнеометрія, біохімічний аналіз сечі та конденсату повітря, що видихується).

Розроблено алгоритми діагностики для кожної клініко-патогенетичної моделі з використанням інформативних діагностичних біомаркерів й апробовано

відповідні схеми терапії з диференційованим застосуванням системних та топічних заходів.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені у практику в Міській дитячій лікарні ім. академіка Б. Я. Резніка м. Одеса, Обласній дитячій клінічній лікарні м. Дніпро, Обласній дитячій клінічній лікарні м. Запоріжжя, Обласній дитячій клінічній лікарні м. Миколаїв, Міській дитячій клінічній лікарні м. Суми, Обласній дитячій клінічній лікарні м. Херсон, а також у навчальний процес кафедри педіатрії № 2 ОНМедУ при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами та науково-дослідну роботу. Впровадження підтверджені відповідними актами.

Особистий внесок здобувача в отримання результатів наукових досліджень. Наведені в дисертаційній роботі матеріали наукових досліджень є особистим вкладом здобувача в наукове завдання, що розв'язується. Дисертант самостійно здійснював ретроспективний аналіз медичної документації та проводив обстеження хворих на проспективному етапі. Особисто автором проведено аналіз клінічних та лабораторних даних, їхню статистичну обробку, підготовку та написання статей до публікації. Проведено впровадження результатів дослідження в практичну роботу дитячих лікувальних закладів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на таких наукових форумах: науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена пам'яті ак. Б. Я. Резніка «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині» (Одеса, 2015), 5th International conference on nutrition & growth (Paris, 2018), науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2015), XIII науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку» (Вінниця, 2016), науково-практична конференція з міжнародною участю «Медична наука та практика XXI століття» (Київ, 2019), науково-практична конференція з міжнародною участю «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (Дніпро, 2019), на засіданні асоціації педіатрів м. Одеси (2017, 2019). Апробація дисертаційної роботи проведена на спільному засіданні кафедр педіатрії № 1, педіатрії № 2, педіатрії № 3 з післядипломною підготовкою, пропедевтики педіатрії та УПК «Здоров'я матері і дитини. Спадкові хвороби» Одеського національного медичного університету.

Публікації. Наукові та практичні результати дисертації викладені повністю в опублікованих роботах. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, із них: 7 статей у виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, у тому числі 4 статті у зарубіжних виданнях, які включено до міжнародних наукометричних баз, 10 тез у матеріалах наукових конгресів та конференцій, з них 3 – за кордоном, отримано патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 150 сторінках, складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної

літератури, що включає 183 джерел, з них кирилицею – 90, латиницею – 93. Робота ілюстрована 23 рисунками, 16 таблицями та містить 3 додатки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Дослідження складалося з двох етапів – ретроспективного та проспективного. Відбір пацієнтів на етапах дослідження проводився відповідно до критеріїв включення (вік дитини від 3 до 12 років, діагностований АД, інформована згода) та виключення (супутні імунодефіцитні стани, ендокринна патологія, ускладнений перебіг АД, прийом системних стероїдів). На ретроспективному етапі для вивчення клініко-анамнестичних особливостей перебігу АД проаналізовано медичну документацію (форма 003/о) 89 дітей віком від 3 до 12 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в КУ МДЛ ім. Б. Я. Резніка м. Одеса за період з 2013 по 2018 рр. Для визначення вікових особливостей перебігу АД, ґрунтуючись на рекомендаціях PRACTALL щодо вікових характеристик, пацієнти були розподілені на 2 групи: молодшу (діти 3–5 років, n = 42) та старшу (діти 6–12 років, n = 47).

У ході проспективного етапу роботи проведено загальноклінічне обстеження хворих (n = 184) із використанням клініко-анамнестичних, лабораторних (загальні, біохімічні, алергологічні, мікробіологічні) та інструментальних методів. Клінічні ознаки АД визначали за допомогою діагностичних критеріїв Hamifin–Raika, наказу МОЗ України № 670, 2016 р. Для оцінки виразності ознак застосовували шкалу SCORAD та шкалу інтенсивності свербіння BRS (behavioral rating scores). З метою оцінки якості життя дітей при дерматологічних захворюваннях застосовували стандартні опитувальники: індекси якості життя дитини (CDLQI, IDLQI), індекс якості життя сім'ї (FDLQI) (M. S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, 1995).

Для визначення поліморфізму *FLG* досліджували букальний епітелій. Виділення та очищення ДНК з букальних клітин проводили за методом S. L. Dellaporta (1983), для виявлення мутацій застосовували метод ПЛР–ПДРФ із використанням специфічних праймерів: FіlH1F3 – RPT1P6CACGGAAAGGCTGGGCTGA/ACCTGAGTGTCCAGACCTATT та 2282del4 – RPT1P7/RPT2P1: AATAAGTCTGGACACTCAGGT /GGGAGGACTCAGACTGTTT (Palmer et al., 2006).

Задля з'ясування особливостей оксалатного обміну проводили біохімічне визначення метаболітів щавлевої кислоти у сечі, зібраної за 24 години (за методом Г. А. Сиворинівського, 1968) та у КВП (за методом Г. І. Сидоренка, 1980).

Визначення ступеня гідратації шкіри проводили методом корнеометрії з вимірюванням на 8 симетричних ділянках тіла діелектричних властивостей рогового шару епідермісу та розрахунком їхнього середнього значення.

Для обробки результатів досліджень були застосовані базові методи медичної статистики, параметричний та непараметричний аналіз; для визначення якості діагностичної моделі використовували ROC – аналіз, для оцінки ефективності запропонованих терапевтичних заходів – показники NNT та RRR.

Роботу виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю

людини у якості об'єкта дослідження», Наказу МОЗ України № 690 (від 23.09.2009 р.) та схвалено Комісією з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 11 від 09.12.2019 р.).

Результати досліджень та їх обговорення. Фрагмент роботи, виконаний на ретроспективному етапі, мав за мету визначення особливостей перебігу АД у дітей, з'ясування вікових відмінностей, оцінку ефективності лікування та ступеня впливу захворювання на якість життя.

Вивчення клінічних характеристик у загальній когорті хворих на АД показало, що перебіг середнього ступеня тяжкості діагностовано більш ніж у половини обстежених, легкий – у $(12,4 \pm 3,5)\%$, тяжкий – у $(34,8 \pm 5,1)\%$ дітей. Рецидиви АД документувалися з частотою від 2 до 5 разів на рік (середня частота загострень – $(3,6 \pm 1,2)$ раз на рік).

З огляду на концепцію «атопічного маршу» особливу увагу приділяли вивченню супутньої алергопатології, в структурі якої перше місце при АД посідала бронхіальна астма. Хоча достеменною різниці за супутніми алергічними станами у різні вікові періоди не встановлено, у старшій групі дітей АР та БА зустрічалися частіше, що, вочевидь, вказувало на поступову реалізацію АМ. Рівень маркерів алергічного запалення не зазнавав істотного впливу за умов прогресування АМ, при цьому у загальній когорті еозинофілію задокументовано у $(14,6 \pm 3,74)\%$, підвищення сироваткової концентрації Ig E – у $(61,8 \pm 5,2)\%$ дітей.

За результатами алергообстеження у хворих встановлено високий рівень полівалентної сенсibilізації з переважанням у спектрі харчових алергенів. Незважаючи на відсутність статистично значущої вікової різниці у спектрі харчової сенсibilізації (окрім зростання гіперчутливості до риби в старшому віці ($p < 0,05$)), виявлено переважання сенсibilізації до молока та яловичини у молодшому віці, до яйця, курятини та горіхів – у старшому віці.

У медичній документації, яку було проаналізовано, оцінка динаміки клінічних проявів і ефективності лікування проводилась переважно за шкалою SCORAD, втім, в історіях хвороби не знайшлося достатньої інформації відносно впливу захворювання на самосприйняття пацієнтів, їхній психосоціальний статус, задоволеність лікуванням.

Керуючись рекомендаціями WHO (World allergy organization – Всесвітня організація з алергії) щодо необхідності врахування впливу захворювання на якість життя, на проспективному етапі дослідження аналізували показники суб'єктивного ставлення дитини до нездоров'я. У ході роботи встановили, що хронічний рецидивний характер перебігу АД впливає на всі сфери життєдіяльності пацієнтів. Так, шкірні прояви захворювання, що супроводжувалися значним свербінням, негативно позначалися на самосприйнятті, стосуючись не лише фізичних і функціональних аспектів ЯЖ, але і психоемоційної сфери. Вимушене обмеження в режимі дня і дозвіллі, суворі елімінаційні дієти, неповноцінний сон, потреба у розлученні з улюбленими домашніми тваринами серйозно порушували психологічну рівновагу і суттєво знижували ЯЖ.

У групі обстежених дітей вихідні показники ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям виглядали так: за CDLQI – $(6,6 \pm 6,3)$ бала; за FDLQI – $(10,7 \pm 7,9)$ бала; за IDLQI

– $(7,7 \pm 5,5)$ бала. При цьому найбільш значущими для CDLQI були свербіння – $(1,7 \pm 0,7)$ бала і самооцінка – $(0,9 \pm 0,6)$ бала, для FDLQI – депресія $(1,9 \pm 0,6)$ бала, додаткова домашня робота – $(0,9 \pm 0,7)$ бала, фінансові витрати – $(1,5 \pm 0,7)$ бала, а для IDLQI – свербіння $(1,6 \pm 0,8)$ бала, настрої – $(1,2 \pm 0,8)$ бала, проблеми зі сном – $(1,0 \pm 0,7)$ бала.

Варто зазначити, що розбіжність індексів ЯЖ за даними батьків (proxy-report) та дітей (self-report) – так званий crossinformant variance феномен – ускладнював розшифрування даних. Крім того, при роботі з опитувальниками CDLQI виявилось, що більшість дітей 4–7 років не змогли однозначно обрати одну вірну відповідь, довго міркували, швидко втрачали цікавість, що призводило до необхідності залучення батьків до анкетування й, відповідно, не виключало стороннього впливу на вибір відповіді дитиною. Задля отримання істинної інформації про суб'єктивне відношення дитини до свого стану було розроблено модифіковану анімовану версію опитувальника CDLQI.

У результаті аналізу даних анкетування за CDLQI/modif встановлено, що індекс ЯЖ у середньому становив $(22,3 \pm 1,9)$ бала, а рівень впливу захворювання мав такий розподіл: $(8,1 \pm 3,5)\%$ – «дуже сильно», $(59,7 \pm 6,2)\%$ – «значно», $(21,0 \pm 5,2)\%$ – «незначно», $(11,3 \pm 4,1)\%$ – «не впливає». Діагностична значущість CDLQI/modif була підтверджена статистичними показниками: Se – 86,6 %; Sp – 83,3 % та результатами ROC – аналізу (рис. 1).

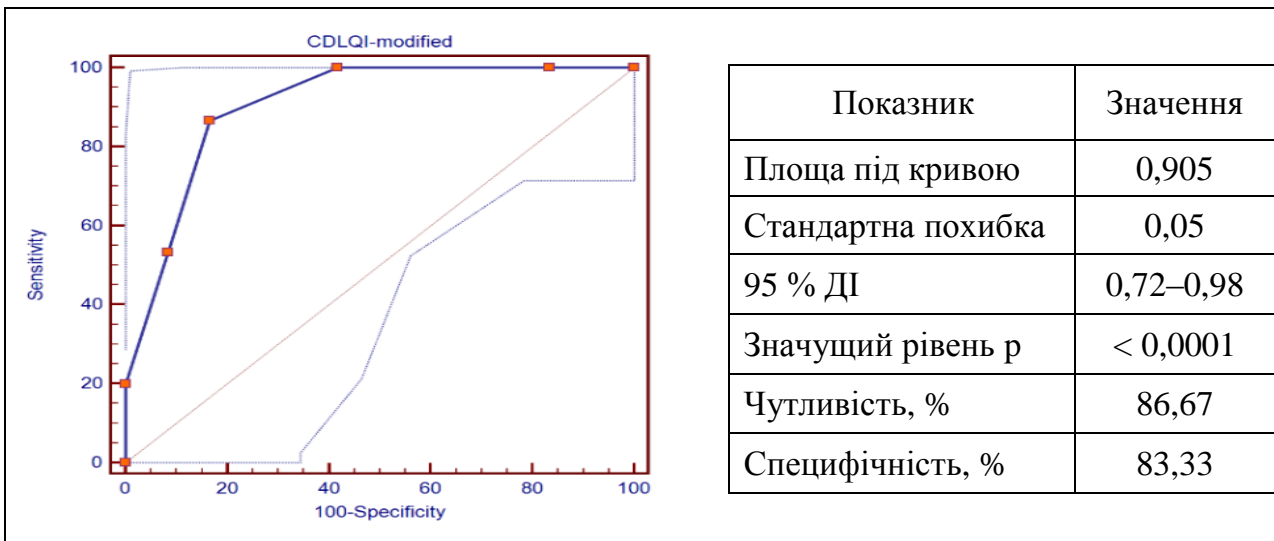


Рис.1 Результати ROC – аналізу щодо визначення діагностичної інформативності CDLQI/modif у дітей з atopічним дерматитом

Отже, отримані в ході дослідження результати показали, що незважаючи на відсутність суттєвих відмінностей за клінічними показниками АД у вікових групах від 3 до 7 років, існують певні вікові розбіжності в оцінці хворими власного стану, що необхідно враховувати при визначенні індексу ЯЖ і для аналізу ефективності терапії та задоволеності лікуванням.

Наступний етап роботи, ґрунтуючись на сучасних міжнародних рекомендаціях WBA відносно виділення окремих ендотипів алергічних захворювань, передбачав вивчення клініко-патогенетичних особливостей АД у дітей задля оптимізації діагностичних заходів та персоніфікації лікування.

Відповідно до завдань дослідження було вивчено особливості перебігу АД за умов структурно-функціональних змін епідермального білка філагрину у 111 дітей. Отримані дані виявили поліморфізм *FLG* у $(45,9 \pm 6,9)$ % обстежених, що більш ніж удвічі перевищувало показники, наведені у вітчизняних роботах, при цьому наближаючись до результатів європейських досліджень, у яких мутації *FLG* документуються у 50–60% випадків (Y. Liang, 2016).

У групі обстежених нами дітей найчастіше при АД зустрічався варіант поліморфізму *R501X* – $(78,40 \pm 5,76)$ %, що збігається з результатами, отриманими при обстеженні дорослих з АД (І. В. Паппа, 2015). При цьому варіант із делецією *2282del4* реєструвався у $(7,80 \pm 3,76)$ %, а компаундна гетерозиготність – у $(13,70 \pm 4,81)$ % пацієнтів. Аналіз розподілу алелів показав, що найбільш часто документувався гетерозиготний генотип *R501X* з відсутністю делеції *2282del4*, без гендерних відмінностей ($p > 0,05$), тимчасом як виявлення делеції *2282del4* частіше реєструвалось у хлопчиків ($p < 0,05$). Характерно, що в нашому дослідженні делеція *2282del4* у комбінації з гомозиготним *R501X* зустрічалася лише у хлопчиків.

Вивчення особливостей перебігу АД за умов генетичного поліморфізму *FLG* продемонструвало асоціативний зв'язок із тяжким перебігом захворювання у $(54,90 \pm 6,97)$ % дітей ($\chi^2 = 16,2$; $p < 0,05$). Аналізуючи характер захворювання в залежності від варіанта поліморфізму *FLG*, встановили обтяження перебігу АД за наявності *R501X Aa 2282del4* або *R501XAA 2282del4 del* у $(50,0 \pm 6,5)$ %, а при комбінації вказаних мутацій тяжкий перебіг виявлено більш ніж у 70 % пацієнтів. Перебіг середньої тяжкості діагностовано при *R501XAA 2282del4 del* у $(25,0 \pm 6,6)$ % дітей, при *R501XAa 2282del4* – у $(32,5 \pm 6,3)$ %. Слід зазначити, що легкий перебіг АД за умов комбінації *R501XAa* і *2282del4 del* не реєструвався в жодному випадку.

Вивчення стану епідермального бар'єру у дітей з АД за умов молекулярних змін *FLG* проводили з урахуванням результатів інструментального вимірювання зволоженості шкіри (рис. 2).

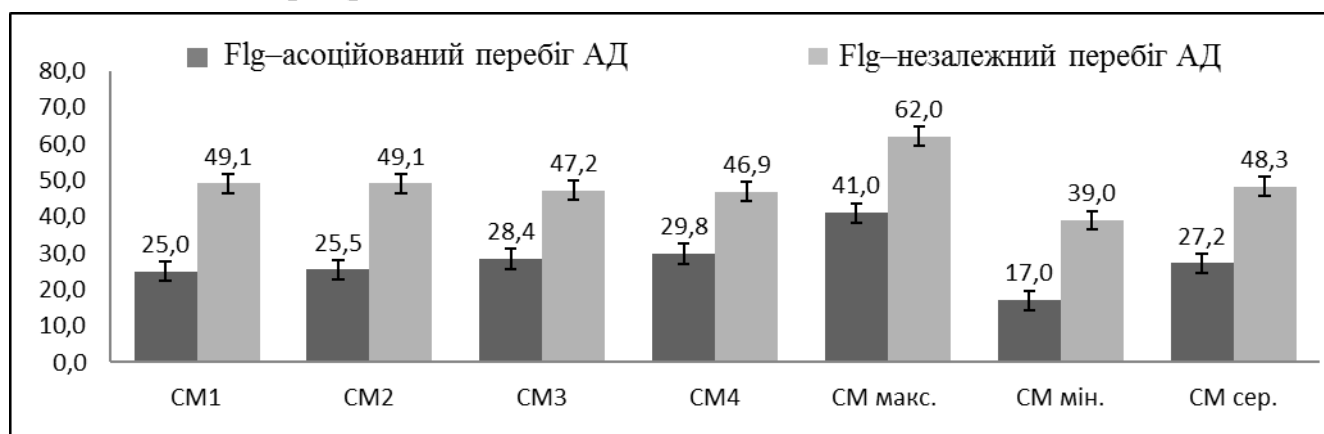


Рис. 2 Показники зволоженості шкіри у дітей з atopічним дерматитом за результатами корнеометрії (бальна оцінка):

зони вимірювання зволоженості шкіри: SM1 – обличчя; SM2 – передпліччя; SM3 – тулуб; SM4 – нижні кінцівки; SMсер – середній показник; SMмакс – максимальний показник; SMмін – мінімальний показник зволоженості

Для з'ясування впливу порушень *FLG* на функціональні властивості шкіри результати аналізували у двох групах: основна – асоційована з поліморфізмом *FLG* ($n = 51$) та контрольна – без виявленого поліморфізму *FLG* ($n = 60$). Отримані дані демонстрували значне зниження гідратації епідермісу у дітей з поліморфізмом *FLG* (рис. 2), що достовірно відрізнялось від показників групи контролю ($p < 0,01$). Порушення функції епідермального бар'єру також проявлялося пригніченням його антимікробних властивостей. Так, наявність порушень мікробіоценозу шкіри встановлено у $(27,4 \pm 6,2)\%$ дітей основної групи.

При визначенні впливу поліморфізму *FLG* на клінічний перебіг АД було доведено наявність асоціативних зв'язків із такими показниками: ранній дебют захворювання, переважно тяжкий перебіг АД, виразна сухість шкіри, сенсibiliзація до грибів та кліщів домашнього пилу, порушення мікробіому шкіри (рис. 3).

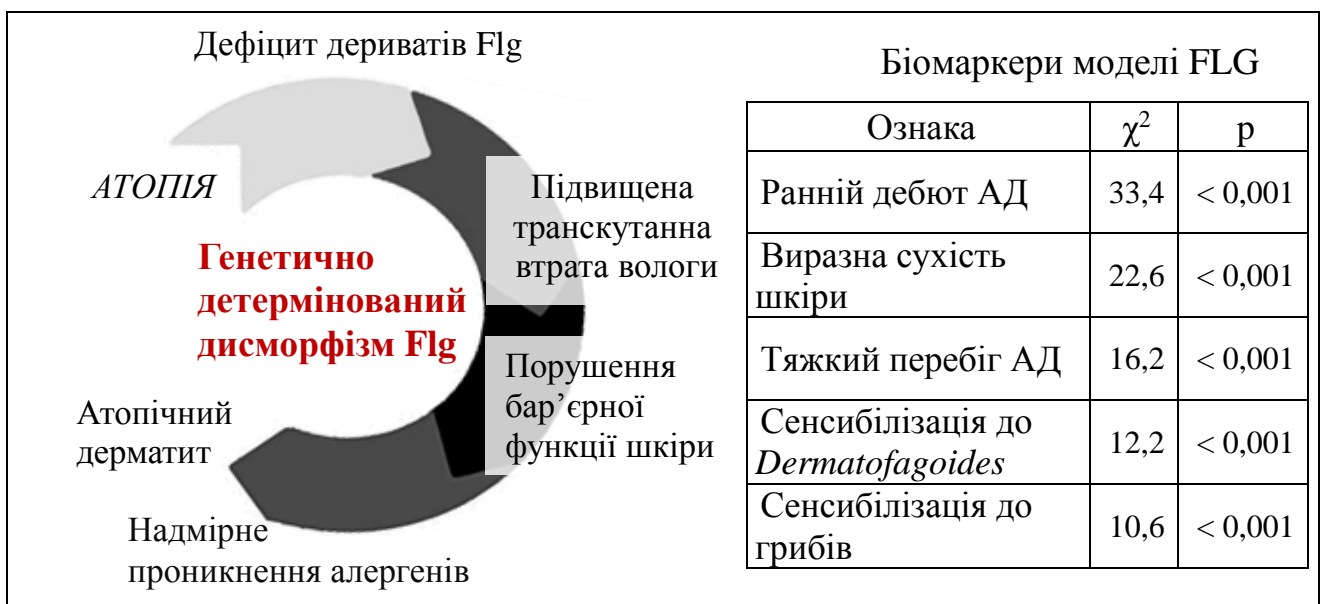


Рис. 3 Філагрин-асоційована модель перебігу атопічного дерматиту у дітей

З огляду на існуючі дані щодо ролі порушень Flg у розвитку алерго-сенсibiliзації, звертали увагу на особливості супутніх проявів харчової та респіраторної алергії. Задокументована у 2 дітей з харчовою алергією рання (ще до введення продуктів-алергенів у раціон) харчова сенсibiliзація, вочевидь, підтверджувала можливість розвитку імунної відповіді на потрапляння алергену не лише через травний тракт, а й крізь шкіру, саме через порушені бар'єрні властивості епідермісу. Вивчення особливостей супутньої респіраторної алергії показало, що сенсibiliзація до аероалергенів частіше ($(80,9 \pm 8,6)\%$) реєструвалась за умов поєднання АД та БА, втім, не відрізнялась достеменно від показників пацієнтів, які не мали респіраторних проявів алергії ($(56,7 \pm 9,0)\%$, $p > 0,05$). Це дозволяє припустити, що розвиток АМ визначається не лише морфо-функціональним станом Flg, а передбачає залучення й інших генетичних механізмів, як-от: поліморфізм у генах *TSLP*, *IL-33*, *SPINK5* тощо. Водночас доведене ключове місце дефекту Flg у патофізіології дисфункції епідермального бар'єру, обґрунтовує доцільність застосування відповідної терапевтичної корекції для запобігання прогресуванню алергічного запалення.

Отримані результати стали підґрунтям для виділення окремої патогенетичної моделі АД, згідно з якою гіперчутливість шкіри за умов генетично-детермінованого дефіциту дериватів Flg супроводжується підвищеною транскутанною втратою вологи в роговому шарі шкіри, що впливає на бар'єрні функції та спричинює надмірне проникнення алергенів (див. рис. 3).

З урахуванням отриманих даних розроблено схему ведення дітей із Flg-асоційованим перебігом АД, в основу якої покладено зменшення антигенного навантаження завдяки ефективному відновленню бар'єрної функції й зволоження шкіри. Задля визначення ефективності даної лікувальної схеми діти із виявленими мутаціями у гені *Flg* були репрезентативно розподілені на дві групи: основну (FLG1) та контрольну (FLG2). Базисні лікувальні заходи в обох групах передбачали призначення елімінаційного режиму, дієти із виключенням причинно-значущих і перехресних алергенів та стандартної медикаментозної терапії. Вибір топічного зволожувального засобу в групі FLG2 здійснювався емпірично, в групі FLG1 – диференційовано, на підставі результатів корнеометрії (СМ – corneometric). Порівняння результатів, отриманих безпосередньо після лікування, демонструвало більш високу ефективність ведення хворих у групі FLG1, а саме відновлення рівня зволоженості шкіри за результатами корнеометрії (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка показників корнеометрії у дітей з Flg-асоційованим перебігом атопічного дерматиту на фоні лікування

Показник	До лікування	Після лікування		p		
		Група FLG1	Група FLG2	1-2	1-3	2-3
	1	2	3			
СМ1	25,0±4,7	46,4±0,9	36,9±1,0	<0,001	<0,05	<0,001
СМ2	25,4±3,8	48,3±1,2	38,3±0,9	<0,001	<0,001	<0,001
СМ3	28,4±5,5	47,1±1,0	36,6±1,3	<0,001	>0,05	<0,001
СМ4	29,8±5,7	46,4±1,0	38,0±1,3	<0,01	>0,05	<0,001
СМ макс	41,0±5,9	59,2±1,1	45,1±0,6	<0,01	>0,05	<0,001
СМ мін	17,0±5,9	40,3±0,9	27,0±0,9	<0,001	>0,05	<0,001
СМ сер	27,2±5,5	47,1±5,3	37,4±4,9	<0,001	>0,05	>0,05

Примітка. Зони вимірювання зволоженості шкіри: СМ1 – обличчя; СМ2 – передпліччя; СМ3 – тулуб; СМ4 – нижні кінцівки, СМ сер – середній показник; СМ макс – максимальний показник; СМ мін – мінімальний показник зволоженості.

Адекватне зволоження шкіри у групі FLG1 супроводжувалося поліпшенням клінічних показників (індекс SCORAD $17,6 \pm 0,9$ проти $29,3 \pm 1,7$; $p < 0,001$), відновленням властивостей епідермального бар'єру (зменшення рівня мікробної контамінації на $19,0 \pm 2,1$ % проти $11,0 \pm 1,8$ %; $p < 0,05$).

Керуючись рекомендаціям *European dermatology forum*, важливим критерієм ефективності лікування вважали індекс ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям (“*health related quality of life*”), рівень якого на фоні лікування становив ($9,4 \pm 0,7$) бала у групі FLG1, та ($12,2 \pm 0,6$) бала у групі FLG2 ($p < 0,001$). Результативність терапії була підтверджена показниками доказової медицини: NNT – 1,771; RRR – 1,764.

Для з'ясування впливу обмінних процесів на перебіг АД було обрано метаболізм щавлевої кислоти (ЩК), порушення якого є найбільш розповсюдженим у дитячій популяції. За власними даними, поєднання оксалатної дисметаболическої нефропатії та шкірних проявів atopії сягає більше 30 %, а наявність оксалатно-кальцієвої кристалурії (ОКК) документується майже у 2/3 обстежених дітей з АД.

Вивчення особливостей перебігу АД, асоційованого з дисметаболізмом ЩК, проводили на підставі порівняння показників у дітей з виявленими порушеннями оксалатного обміну (основна група, $n = 45$) та у дітей без ознак оксалатного дисбалансу (контрольна група, $n = 28$).

Серед відмінних ознак передусім привертав увагу більш ранній початок маніфестації АД у дітей основної групи. Так, малюкова форма АД у пацієнтів з ОКК була документована у 21 дитини (46,6 %; ДІ 95% 44,4–48,7) та лише у 6 випадках (21,4 %; ДІ 95% 19,1–23,6) у групі контролю ($\chi^2 3,7$; $p = 0,05$). Ранній початок клінічних проявів можна пояснити підвищеною чутливістю імунних факторів до метаболічних зсувів, які відбуваються в умовах функціональної незрілості систем виведення. Вагомою ознакою ($\chi^2 5,07$; $p = 0,02$) виявилася й обтяженість за обмінними хворобами (сечокам'яна хвороба, жовчнокам'яна хвороба, ожиріння) у сімейному анамнезі.

Оцінка тяжкості захворювання за SCORAD показала, що кількість балів у більшості хворих відповідала середньому ступеню тяжкості АД, але центральна тенденція за медіаною була дещо вищою. Порівняння із контролем майже не виявило суттєвих розбіжностей за складовими SCORAD, лише інтенсивність свербіння була більш виразною у дітей з ОКК (4,3 проти 1,8; $p < 0,05$) і спостерігалась у більшій кількості хворих ($\chi^2 3,84$; $p = 0,004$). Аналіз виразності свербіння та пов'язаних із ним порушень життєдіяльності за індексом BRS показав, що у пацієнтів з ОКК загальна сума балів вдвічі перевищувала даний показник в групі контролю (6,4 та 3,2 відповідно), що доводило спроможність продуктів оксалатного метаболізму виступати у якості самостійних пруритогенів.

Для визначення біохімічних маркерів порушень обміну ЩК вивчали рівень екскреції оксалатів не лише з сечею, а й у КВП. У дітей основної групи рівень оксалатів сягав ($0,48 \pm 0,01$) ммоль/л у сечі та ($1,38 \pm 0,09$) мкмоль/л у КВП, що достовірно перевищувало референтні значення ($p < 0,05$). Важливо зазначити, що у дітей із супутньою БА рівень оксалатів у КВП становив ($0,50 \pm 0,01$) мкмоль/л, що втричі вище за нормативні показники ($p < 0,05$) та свідчить про іритантний вплив метаболітів ЩК на епітелій бронхів.

При вивченні особливостей перебігу АД виділено статистично значущі ознаки, пов'язані з дисметаболізмом ЩК (рис. 4). Слід зауважити, що у ($47,0 \pm 6,0$)% дітей основної групи спостерігався гіпероксалуричний фенотип, який характеризувався молочно-білим кольором шкіри, гіперпігментацією на спині, ластовинням та рудим волоссям, нападаподібним кашлем під час ГРЗ.

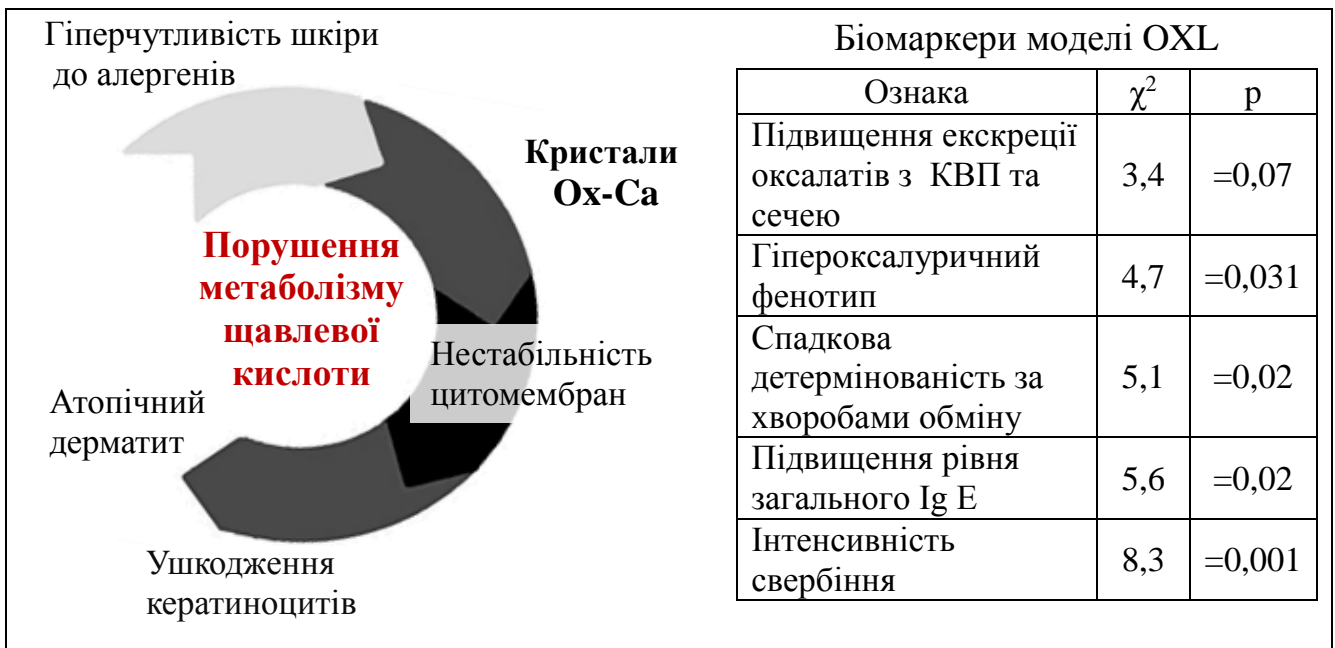


Рис. 4 Оксалат-асоційована модель перебігу атопічного дерматиту у дітей

Отже, наведені дані підтверджують системність дисметаболических проявів і наявну скомпрометованість шкіри як органа виділення. При цьому коморбідні при АД захворювання спряжені за патогенезом. Вочевидь, за умов дисметаболізму ЩК траєкторія алергії відтворює закономірності «атопічного маршу», а його прогресування визначається виразністю метаболічних зрушень. Отримані дані стали підґрунтям для виділення окремої патогенетичної моделі АД (див. рис. 4).

Слід наголосити, що відповідно до міжнародних рекомендацій *White Book Allergy – 2019*, метаболічні зміни позиціонуються як важливі маркери алергічних захворювань і виступають вагомими чинниками, що модифікують їхній перебіг. Саме тому корекція метаболічних зрушень не лише спричинює деескалацію алергічного запалення, а й попереджує прогресування атопічного маршу.

Для корекції метаболічних порушень при оксалат-асоційованій моделі АД було рекомендовано застосування в комплексі терапії розробленої гіпооксалатної дієти, аналіз ефективності якої проводився на підставі порівняння результатів у двох репрезентативних групах: основна (OXL1) і контрольна (OXL2). Базисні лікувальні заходи в обох групах передбачали призначення елімінаційного режиму, рекомендацій щодо догляду за шкірою, гіпоалергенного харчування та стандартної медикаментозної терапії. Дієтичні рекомендації у групі OXL2 обмежувалися виключенням з раціону харчування причинно-значущих алергенів. У групі OXL1 додатково вводилися обмеження на вживання продуктів, які містять у складі понад 100 мг/кг ЩК, паралельно збільшували дотацію кальціє- та магнієвмісних продуктів (900 та 200 мг/добу відповідно).

Застосування гіпооксалатної дієти поряд із корекцією метаболічних процесів супроводжувалося регресом клінічних проявів АД (RRR за SCORAD –

0,08, RRR за BRS – 0,33), поліпшенням ЯЖ (RRR – 0,12). Ефективність терапії підтверджено показниками доказової медицини: NNT – 2,56 та RRR – 0,86.

Таким чином, вивчення клініко-анамнестичних і психо-соціальних характеристик АД з урахуванням специфічних молекулярно-генетичних і метаболічних маркерів дозволило виділити окремі клініко-патогенетичні моделі (філагрин-асоційовану і оксалат-асоційовану) захворювання, обґрунтувати застосування спрямованої корекції та довести ефективність диференційованих терапевтичних схем.

ВИСНОВКИ

З огляду на високу розповсюдженість та остаточно нез'ясовані механізми розвитку алергічного запалення шкіри, у дисертаційній роботі представлено розв'язання актуального завдання сучасної педіатрії, що полягає у підвищенні ефективності ведення дітей з atopічним дерматитом шляхом розробки диференційованих терапевтичних підходів залежно від клініко-патогенетичних моделей захворювання.

1. На підставі вивчення клініко-анамнестичних даних встановлено, що перебіг atopічного дерматиту у дітей характеризується переважно середнім ступенем тяжкості ((51,7±5,3)%), супроводжується підвищенням рівня Ig E у сироватці крові ((61,8±5,2)%), асоціюється із спадковим atopічним ((33,7±4,9)%) та метаболічним ((52,8±5,3)%) анамнезом, високим рівнем сенсibiliзації до харчових ((52,8 ± 5,3)%) та побутових алергенів ((22,5±4,4)%), широким спектром коморбідної патології як алергічної ((66,0±5,0)%) так і неалергічної природи ((73,0±4,7)%). Клінічні прояви значною мірою впливають на показники якості життя, які виявилися заниженими у (54,0±6,0)% (за оцінкою хворих) та у (68,0±5,6) % (за оцінкою їх батьків), що несприятливо позначається на ефективності терапії (ВШ 2,6; 95 % ДІ 1,5–4,4) й спричинює зниження комплаєнтності.

2. Встановлено, що у (45,9 ± 6,9) % дітей з atopічним дерматитом визначається дисфункція епідермального білка філагрину внаслідок поліморфізму генів *R501X* ((78,4 ± 5,7)%) та *2282del4* ((7,8 ± 3,7)%). Філагрин-асоційована модель atopічного дерматиту характеризується зниженням гідратації епідермісу (середній рівень індексу корнеометрії (27,2 ± 5,5)од., що обтяжує перебіг захворювання (χ^2 16,2; $p = 0,001$), спричинює його більш ранній дебют (χ^2 33,0; $p = 0,001$), впливає на стан мікробіому шкіри (χ^2 1,928; $p = 0,001$), а також визначає ризик прогресування atopічного маршу (ВШ 2,7; 95 % ДІ 1,5–4,9) й призводить до зниження якості життя (ВШ 1,9; 95 % ДІ 1,2–3,1).

3. Встановлено, що при atopічному дерматиті у (61,6 ± 5,7) % дітей спостерігається дисметаболізм щавлевої кислоти, що призводить до залучення систем виведення для екскреції продуктів обміну і супроводжується підвищенням рівня оксалатів у сечі ((33,3 ± 5,5) %) та конденсаті видихуваного повітря ((25,8 ± 5,1)%). Оксалат-асоційована модель atopічного дерматиту клінічно характеризується високою інтенсивністю свербіння шкіри (χ^2 8,3; $p = 0,004$), супроводжується помірним підвищенням рівня Ig E (χ^2 5,63; $p = 0,018$), має спадковий характер метаболічних розладів (χ^2 5,07; $p = 0,02$), відповідає ознакам гіпероксалурічного фенотипу (χ^2 4,67; $p = 0,031$), що визначає висхідну

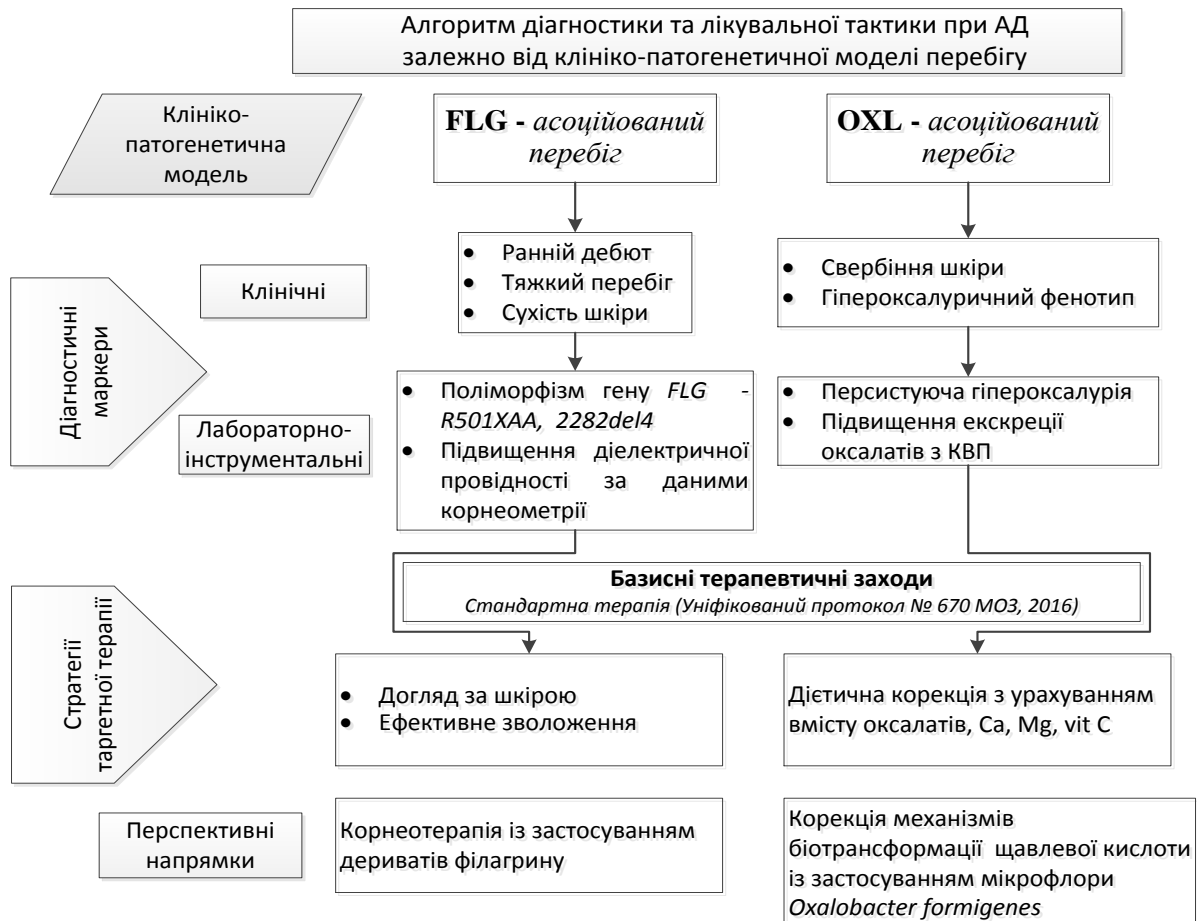
траєкторію atopічного маршу (ВШ 1,9; 95 % ДІ 1,1–3,1), спричинює зниження якості життя хворих (ВШ 2,5; 95 % ДІ 1,4–4,6).

4. З урахуванням виділених моделей atopічного дерматиту обґрунтовано та оцінено ефективність диференційованого залучення до схем загальної терапії патогенетично - спрямованої корекції: при структурно-функціональних порушеннях білка філагрину – спеціальних топічних зволожувальних засобів (показники ефективності – RRR 1,019; NNT 2,453), при порушеннях обміну щавлевої кислоти – дієти з низьким вмістом оксалатів (показники ефективності – RRR 0,867; NNT 2,564).

5. Доведено ефективність алгоритму діагностики та лікування при atopічному дерматиті у процесі порівняльного контрольованого відкритого дослідження на підставі визначення динаміки клініко-лабораторних показників та психоемоційного стану хворих за умов філагрин-асоційованого (Se 0,708; $p < 0,05$, Sp 0,619; $p < 0,05$) та оксалат-асоційованого (Se 0,667; $p < 0,05$, Sp 0,636; $p < 0,05$) перебігу захворювання. Зареєстровані зміни показників фізичного та психоемоційного стану, а також рівень соціального функціонування свідчили про покращання якості життя хворих дітей (інтегральне значення до лікування – $(22,30 \pm 0,94)$ бала, після лікування – $(6,05 \pm 0,83)$ бала ($p < 0,05$), RRR 0,923).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ефективного ведення дітей з АД рекомендовано застосування розробленого алгоритму, який передбачає виділення окремих патогенетичних моделей та проведення спрямованої корекції виявлених порушень.



2. Інформативним інструментом для визначення особливостей перебігу АД у дітей є спеціально розроблена модифікована шкала оцінки якості життя, адаптована для пацієнтів молодшого віку, яка дозволяє уточнювати інформацію щодо впливу захворювання шкіри на суб'єктивний стан та самопочуття дитини.

3. Для об'єктивної оцінки зволоженості шкіри у дітей з АД рекомендовано проведення корнеометрії, яка розширює діагностичні можливості та дозволяє здійснювати моніторинг ефективності терапевтичних заходів.

4. Для ефективного ведення хворих на АД дітей поряд із клініко-анамнестичними даними рекомендовано визначати у динаміці психо-фізичні та соціально-економічні складові якості життя, що дозволяє аналізувати не лише перебіг захворювання та спосіб життя, а й оцінювати еволюцію і ефективність терапії.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. О. В. Решетило. Особливості перебігу atopічного дерматиту у дітей за наявності поліморфізму (R501X) та (2282del4) в гені філагрину. *Сучасна педіатрія*. 2016. № 5 (77). С. 75–77.

2. Зубаренко О. В., Кравченко Т. Ю., Решетило О. В. Комплексна терапія дітей з atopічним дерматитом з використанням сорбентів. *Сучасна педіатрія*. 2017. № 2 (82). С. 86–90. (Дисертант брав участь в опрацюванні літературних джерел, проводив клініко-анамнестичне обстеження хворих).

3. Особливості перебігу atopічного дерматиту у дітей за умов дисметаболізму щавлевої кислоти. Т. В. Стоєва, О. В. Решетило, Т. І. Рижикова, С. В. Прохорова. *Здоров'я дитини*. 2018. № 2. С. 182–186. (Дисертант виконував клінічну частину, брав участь в аналізі результатів та формулюванні висновків).

4. Решетило О. В., Стоєва Т. В., Весилык Н. Л. Влияние atopического дерматита на качество жизни детей. *Международный научно-исследовательский журнал. Екатеринбург*. 2015. № 9 (40). С. 65–67. (Дисертантом проведено аналіз наукової літератури з проблеми, клінічні дослідження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

5. Стоєва Т. В., Решетило Л. В., Титкова Е. В. Эффективность гипooksалатной диеты в лечении детей с atopическим дерматитом. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2018. № 6. – С. 421–428. (Дисертант виконував клінічну частину, статистично обробив результати).

6. Reshetylo O. V. Corneometric features in atopіc dermatitis under the conditions of filaggrin dysmorphism in children. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. № 8 (10). P. 117–124. eISSN 2391-8306. DOI

7. Die besonderheiten des klinischen verlaufs von der atopischen dermatitis bei kindern berücksichtigend die eigenschaften der epidermalen barriere. Т. V. Stoieva, O. V. Reshetylo, N. L. Vesilyk, T. O. Bondarenko. *German Science Herald*. 2019. №4. P. 31–35. (Дисертант брав участь в опрацюванні літературних джерел, проводив обстеження хворих, статистично обробив результати).

8. Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей : пат. 108251 Україна: МПК (2015.01), А61В 10/00, G01N 33/48 (2006.01) / О. В. Решетило, Т. В. Стоєва,

Н. Л. Весілик, С. В. Прохорова, Т. И. Рижикова. № 201506598 ; заявл. 06.07.2015 ; опубл. 25.12.2015, Бюл. № 24. 4 с. (*Дисертант проводив аналіз наукової літератури, визначення патентного пошуку, оформлення патенту*).

9. Решетило О. В., Стоєва Т. В., Бондаренко Т. О. Анализ качества жизни при атопическом дерматите у детей. *Формы и методы социальной работы в различных сферах жизнедеятельности* : материалы 111 международной научно-практической конференции (Улан-Удэ, 9-10 декабря 2014г.). Улан-Удэ, 2014. С. 208–209. (*Дисертант виконував клінічну частину, статистично проаналізував та узагальнив отримані результати*).

10. Решетіло О. В., Карякина В. Е. Анализ якості життя у дітей с атопічним дерматитом. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини* : матеріали міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, присвяченої 85-річчю з дня заснування студентського наукового товариства (Одеса, 21 квітня 2015 р.). Одеса, 2015. С. 276. (*Дисертант виконував клінічну частину, статистично проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував доповідь*).

11. Решетило О. В., Карякина В. Е. Особенности течения атопического дерматита у детей в современных условиях. *Перший крок в науку - 2016* : матеріали XIII міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених (Вінниця, 7–8 квітня 2016 р.). Вінниця, 2016. С. 200–201. (*Дисертант виконував клінічну частину, статистично проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував доповідь*).

12. Решетило О. В., Стоєва Т. В., Весилык Н. Л. Влияние мутаций гена филагрина на течение атопического дерматита у детей. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 14–15 березня 2017 р.). Харків, 2017. С. 186–187. (*Дисертант аналізував наукову літературу з проблеми, брав участь в аналізі результатів та формулюванні висновків*).

13. The Impact Comorbid Diseases on Compliance in Children. T. V. Stoieva, E. V. Titcova, O. V. Jagiashvili, O. V. Nicolaichuk, V. V. Sytnic. O. V. Reshetilo. *SABHS-2017 : International Conference on Chemical Agricultural Biological and Health Sciences*. Bali, Indonesia, 2017. P. 110–112. (*Дисертант виконував клінічний фрагмент роботи стосовно особливостей коморбідної патології при атопічному дерматиті у дітей*).

14. Stoieva T. V., Reshetilo O. V. Low oxalate diet in children with atopic dermatitis. *NUTRITION & GROWTH* : materials of the 5th International conference (Paris, 1-3 march 2018.). Paris, 2018. Abstract number NGC18-0103. (*Дисертант виконував клінічну частину, брав участь у підготовці стендової доповіді*).

15. Решетіло О. В., Весілик Н. Л., Прохорова С. В. Особливості перебігу атопічного дерматиту за умов дисморфізму філагрину у дітей. *Медична наука та практика XXI століття* : матеріали міжнародної української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів (Київ, 12-14 жовтня 2019 р.). Київ, 2019. С. 76–77. (*Дисертант виконував клінічний фрагмент роботи, брав участь в аналізі результатів та формулюванні висновків*).

16. Решетіло О. В., Весілик Н. Л., Прохорова С. В. Вплив структурних змін філагрину на корнеометричні параметри шкіри при atopічному дерматиті у дітей. *Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук* : матеріали міжнародної науково-практичної конференції (Дніпро, 8–9 лютого 2019 р.). Дніпро, 2019. С. 62–64. (Дисертант виконував клінічний фрагмент роботи, брав участь в аналізі результатів та формулюванні висновків).

17. Решетіло О. В., Стоєва Т. В., Весілик Н. Л. Вплив метаболічних порушень на перебіг atopічного дерматиту у дітей. *Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики* : матеріали міжнародної науково-практичної конференції (Дніпро, 13–14 березня 2020 р.). Дніпро, 2020. С. 87–90. (Дисертант виконував клінічний фрагмент роботи, брав участь в аналізі результатів та формулюванні висновків).

18. Решетіло О. В., Стоєва Т. В., Весілик Н. Л. Диференційоване призначення емолієнтів в терапії дітей з atopічним дерматитом. *Рівень ефективності та вплив медичної науки на розвиток медичної практики: матеріали міжнародної науково-практичної конференції* (Київ, 6–7 березня 2020 р.). Київ, 2020. С. 65–66. (Дисертант виконував клінічний фрагмент роботи, брав участь в аналізі результатів та формулюванні висновків).

АНОТАЦІЯ

Решетіло О. В. Клініко-патогенетичні моделі та диференційована терапія при atopічному дерматиті у дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2020.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності ведення дітей з atopічним дерматитом шляхом розробки диференційованих терапевтичних підходів залежно від клініко-патогенетичних моделей захворювання.

З огляду на ключову роль епідермального бар'єру у патофізіології алергодерматозів проведено вивчення впливу структурно-функціональних порушень білка рогового шару філагрину (Flg) на перебіг АД у дітей. Встановлено частоту та варіанти поліморфізму *R501X* та *2282del4* у гені *Flg* при АД у дітей. За умов дисфункції Flg проведено вивчення діелектричних властивостей епідермісу та показано, що показники зволоженості шкіри за даними корнеометрії можуть використовуватися як функціональний маркер місцевого запалення (χ^2 0,000001; $p < 0,05$), а також для оцінки ступеня важкості АД й визначення ефективності проведеної терапії, що важливо враховувати в клінічній практиці. Показано, що відновлення адекватної зволоженості шкіри на фоні диференційованого використання емолієнтів супроводжується достовірною

регресією клінічних проявів (RRR 0,142) та суб'єктивних ознак за даними SCORAD (RRR 0,131).

У ході роботи доведено роль дисметаболізму щавлевої кислоти та вивчено особливості екскреції її метаболітів при АД у дітей. Показано, що вагомою клінічною ознакою АД за умов підвищення концентрації оксалатів у сечі та КВП є виразність свербіння шкіри (χ^2 8,3; $p=0,004$), що вказує на скомпрометованість шкіри як одного з органів виділення. Задля корекції метаболічних зрушень запропоновано застосування гіпооксалатної дієти, призначення якої в комплексі терапії супроводжувалось позитивною динамікою об'єктивних і суб'єктивних показників за SCORAD (RRR 0,086) та індексом свербіння – BRS (RRR 0,333).

Вивчення клініко-анамнестичних характеристик захворювання поряд із визначенням специфічних молекулярно-генетичних і метаболічних маркерів дозволило виділити окремі клініко-патогенетичні моделі (філагрин-асоційовану і оксалат-асоційовану) при АД і запропоновувати лікувально-діагностичний алгоритм, ефективність якого доведена за клініко-лабораторними показниками та індексом якості життя, а також підтверджена результатами безпосередніх і віддалених спостережень.

Ключові слова: діти, atopічний дерматит, епідермальний бар'єр, метаболізм оксалатів, корнеометрія.

АННОТАЦІЯ

Решетило О. В. Клинико-патогенетические модели и дифференцированная терапия при atopическом дерматите у детей. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2020.

Диссертация посвящена повышению эффективности ведения детей с atopическим дерматитом путем разработки дифференцированных терапевтических подходов в зависимости от клинико-патогенетических моделей заболевания.

Учитывая ключевую роль эпидермального барьера в патофизиологии аллергодерматозов, проведено изучение влияния структурно-функциональных нарушений белка рогового слоя *Flg* на течение АД у детей. Установлены частота и варианты полиморфизма *R501X* и *2282del4* в гене *Flg* при АД у детей. В условиях дисфункции *Flg* проведено изучение диэлектрических свойств эпидермиса и показано, что показатели увлажненности кожи по данным корнеометрии могут использоваться в качестве функционального маркера местного воспаления (χ^2 0,000001; $p < 0,05$), а также оценки степени тяжести АД и определения эффективности проводимой терапии, что важно учитывать в клинической практике. Показано, что восстановление адекватной увлажненности

кожи на фоне дифференцированного использования эмоллиентов, сопровождается регрессией клинических проявлений (RRR 0,142).

В ходе работы доказана роль дисметаболизма щавелевой кислоты и изучены особенности экскреции ее метаболитов при АД у детей. Показано, что значимым клиническим признаком АД при условии повышения концентрации оксалатов в моче и КВП является интенсивность зуда (χ^2 8,3; $p = 0,004$). Для коррекции метаболических изменений предложено применение гипооксалатной диеты, назначение которой в комплексе терапии сопровождалось положительной динамикой объективных и субъективных показателей по SCORAD (RRR 0,086) и BRS (RRR 0,333).

Изучение клиничко-анамнестических характеристик наряду с определением специфических молекулярно-генетических и метаболических маркеров позволило выделить отдельные клиничко-патогенетические модели (филаггрин-ассоциированную и оксалат-ассоциированную) при АД и предложить лечебно-диагностический алгоритм, эффективность которого доказана клиничко-лабораторными показателями, индексом качества жизни, а также подтверждена результатами непосредственных и отдаленных наблюдений.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, эпидермальный барьер, метаболизм оксалатов, корнеометрия.

ANNOTATION

Reshetilo L. V. Clinical and pathogenetical models and differentiated therapy in atopic dermatitis in children. – Qualifying scientific work written as a manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical sciences (PhD) in specialty 14.01.10 – Pediatrics. – Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2020.

The thesis is devoted to improving the efficiency of managing children with atopic dermatitis through the development of the differentiated therapeutic approaches depending on the clinical and pathogenetic models of the disease.

Taking into account the key role of the epidermal barrier in the pathophysiology of allergodermatosis, we studied the effect of structural and functional disorders of the stratum corneum protein *Flg* on the course of atopic dermatitis (AD) in children. The frequency and variants of *R501X* and *2282del4* polymorphism in the *Flg* gene in children with AD have been established. Under conditions of *Flg* dysfunction, a study of the dielectric properties of the epidermis was carried out and it was shown that the indicators of skin moisture according to corneometry data can be used as a functional marker of local inflammation (χ^2 0.000001; $p < 0.05$), as well as an assessment of AD severity and determination of the therapy effectiveness, which should be taken into account in clinical practice. Restoration of proper skin moisture against a background of differentiated use of emollents is accompanied by regression of clinical manifestations (RRR 0.142).

In our work, the role of oxalic acid dysmetabolism was proved and its metabolites excretion features in AD in children were studied. The important clinical sign of AD in the presence of rise of oxalates level in urine and the expired breath condensate is the intensity of itching (χ^2 8.3; $p=0.004$). To correct metabolic changes, the use of a low oxalate diet was proposed. The administration of the diet in the complex of therapy was accompanied by positive dynamics of objective and subjective indicators by SCORAD (RRR 0,086) and BRS (RRR 0,333).

The study of clinical and anamnestic characteristics, along with the determination of specific molecular genetic and metabolic markers, made it possible to identify separate clinical and pathogenetic models (filaggrin-associated and oxalate-associated) in AD and to propose a therapeutic and diagnostic algorithm, the effectiveness of which has been proven by clinical and laboratory indicators, quality of life index, and also confirmed by the immediate results and follow-up observations.

Key words: children, atopic dermatitis, epidermal barrier, oxalate metabolism, corneometry.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АД	- атопічний дерматит
АМ	- атопічний марш
АР	- алергічний риніт
БА	- бронхіальна астма
ДІ	- довірчий інтервал
КВП	- конденсат видихуваного повітря
ОКК	- оксалатно-кальцієва кристалурія
ПЛР-ПДРФ	- полімеразна ланцюгова реакція–поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів
ЩК	- щавлева кислота
ЯЖ	- якість життя
BRS	- behavioral rating scores (шкала свербіння)
CDLQI	- Children Dermatology Quality of Life index (індекс якості життя дитини)
CM	- Corneometric (корнеометрія)
IDLQI	- Infant's Dermatology Quality of Life index (індекс якості життя малюка)
FDLQI	- Family Dermatology Life Quality index (індекс якості життя сім'ї)
Flg	- філагрин
NNT	- number needed to treat (кількість хворих, що потребують лікування для запобігання одному додатковому випадку захворювання)
RRR	- Relative Risk Reduction (зниження відносного ризику)
SCORAD	- Scoring Atopic Dermatitis індекс тяжкості атопічного дерматиту)
SE	- Sensitivity (чутливість)
SP	- Specificity (специфічність)

Підписано до друку 09.09.2020. Формат 60 x 84/16. Папір офсетний. Зам. № 512
Друк Обл. - вид арк. 0,9.
Тираж 100 пр.
Юридична адреса типографії