

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

РЕШЕТИЛО ОЛЕСЯ ВАЛЕРІЙВНА

УДК 616.5-002-056.43-053.2-092

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.10 «Педіатрія»

22 – Охорона здоров'я (222 – медицина)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело _____ О. В. Решетіло

Науковий керівник Стоєва Тетяна Вікторівна,
доктор медичних наук, професор

Одеса – 2020

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.

Поширеність алергічних захворювань неухильно збільшується у всьому світі, при цьому зберігається тенденція до зростання складності і тяжкості алергічних процесів в дитячому віці.

Сучасні несприятливі тенденції поширеності алергічних захворювань визначаються цілою низкою чинників, такими як спосіб і стиль життя, харчова поведінка, терміни маніфестації, наявність фонової патології та іншими причинами, які досі не встановлені.

За останній час досягнуті значні успіхи в розумінні патофізіології алергії, завдяки застосуванню молекулярної діагностики, імунофенотипуванню, тканинної інженерії і вивченню епідермальних наноструктур. Саме ці дослідження продемонстрували, що в основі алергічних процесів лежать складні гетерогенні патофізіологічні механізми, що охоплюють різні фенотипи і ендотипи патології, що визначають розвиток і подальший прогноз захворювання.

Особливе місце в структурі алергічних захворюванні займає Атопічний дерматит, який є одним з найпоширеніших запальних захворювань шкіри і зустрічається в дитячому віці з частотою 15 - 20%.

Почавшись часто вже в ранньому віці, захворювання має не тільки виражені клінічні прояви, а й істотно позначається на якості життя дитини. Доведено, що психо-емоційний дискомфорт і суб'єктивне неблагополуччя потенційно сприяють прогресуванню хвороби і обтяжують її перебіг. У зв'язку з вираженим впливом захворювання на якість життя, саме суб'єктивне сприйняття

свого стану і психосоціальна задоволеність маленького пацієнта сьогодні вважаються найбільш важливими маркерами ефективного ведення при atopічному дерматиті.

Доводиться констатувати, що в педіатричній практиці оцінки якості життя приділяється недостатньо уваги, перш за все, через відсутність адаптованих опитувальників, які враховують вікові психо-когнітивні особливості у дітей різних вікових груп. Крім того, традиційне визначення благополуччя дітей проводиться опосередковано з використанням анкетування батьків і вивченням таких показників, як дохід сім'ї, професійна активність, очікувана тривалість життя і т.д., таким чином, ігноруючи власну точку зору маленького пацієнта. Однак уявлення дітей і батьків про якість життя часто різняться, що не дозволяє зробити об'єктивний висновок про реальний стан справ.

У даному дослідженні запропоновані спеціально розроблені, адаптовані анкети-ілюстрації для пацієнтів дитячого віку, застосування яких дозволило оцінити суб'єктивні складові самосприйняття в сферах психічного, соціального і фізичного благополуччя і продемонструвало ефективні показники діагностичної чутливості і специфічності.

Важливо відзначити, що аналіз отриманих в результаті анкетування даних дозволив не тільки оцінити вплив захворювання на якість життя дитини, але і підвищити взаєморозуміння пацієнтів їх батьків і лікарів, позитивно впливаючи на комплаєнтність.

В основі сучасних терапевтичних стратегій при atopічному дерматиті, згідно з існуючими клінічними рекомендаціями, лежить переважно вплив на механізми алергії-імунних процесів. Що цілком обгрунтовано з урахуванням доведеної ролі клітин Th2, клітин типу В, лімфоїдних клітин, НК-клітин, базофілів, еозинофілів, тучних клітин і їх основних цитокінів в розвитку алергічної реакції. Саме фактори вродженого і набутого імунітету визначають розвиток ендотипу імунної відповіді 2 типу (Agache I., Akdis C. A, 2016). Однак, в даний час біомаркери даного ендотипу недостатньо специфічні, що ускладнює

вибір терапевтичних підходів і позначається на їх ефективності.

У той же час в патофізіології алергічних реакцій акцент зміщується з виключно імунних аспектів в напрямку визнання складної мережі імунно-генетичних і біохімічних взаємодій. У глобальній стратегії Європейської академії алергії та імунології (Білі сторінки алергії, 2018) підкреслюється, що вивчення складних імунно-біохімічних мереж з виділенням окремих ендотипів запалення і фенотипів захворювання відкривають шлях для точної діагностики і спрямованої корекції .

Серед генетично-детермінованих чинників розвитку atopічного дерматиту одним з провідних є дисфункція білків епідермального бар'єру - філаггіна і клаудина (D.I. Batista, 2015). Доведено, що зміни в бар'єрних білках, такі як зниження експресії філаггіна в шкірі, і мутації з втратою функції в гені філамен-пов'язаного білка філаггіну пов'язані зі зниженням гідратації рогового шару, підвищенням трансмембранної втрати вологи, більш високим рівнем рН шкіри, а також зниженням рівня антимікробної захисту, зокрема по відношенню до *Staphylococcus aureus*.

Відомо, що пацієнти з atopічним дерматитом за наявності мутацій філаггіну (*FLG*) демонструють більш важкий перебіг захворювання, а також високий ризик супутньої харчової алергії і виникнення інфекційних, зокрема, герпетичних уражень шкіри (Celakovska, 2015; Wisniewski 2013). При цьому проникненню зовнішніх алергенів і мікробних чинників сприяє епідермальний міжклітинний набряк і підвищена транскутантна втрата вологи.

Очевидно, в основі дефекту епідермального бар'єру, що виникає на тлі дефіциту філаггіна, лежать певні патофізіологічні механізми, які до теперішнього часу остаточно не вивчені.

За результатами власного дослідження поліморфізм гена *FLG* виявлено у $(45,9 \pm 6,98)\%$ дітей з atopічним дерматитом. При цьому в більшості випадків $(78,4 \pm 5,76)\%$ визначена мутація й *R501X*, дещо рідше $(7,8 \pm 3,76)\%$ виявлявс поліморфізм *2282del4*. Поєднання поліморфізму задокументовано у $(13,7 \pm 4,81)\%$ обстежених дітей.

В якості маркерів місцевого запалення в умовах дісморфізма філагрина сьогодні використовуються наступні показники: морфологічні (особливості ультраструктури корнеоцитів), функціональні (транспідермальних втрата води), біохімічні (продукти розкладання філагрина - гістидин, пірролідон-5-карбонова кислота і уроканова кислота). Вивчення клініко-діагностичний значущості деяких з показників свідчить про те, що дефіцит філагрину істотно впливає на топографію і функції корнеоцитів, що проявляється зниженням рівня натурального зволожуючого фактора (NMF). Причому, за деякими даними, показник зволоженості демонструє більш значний вплив на оцінку індексу шкірної структури (DTI), ніж параметри шкали SCORAD (Di, 2016)

Одним з доступних методів оцінки зволоженості шкіри є корнеометрія. Використання даного методу дозволило виявити порушення зволоженості шкіри у $61,25 \pm 5,7$ % дітей з atopічним дерматитом. Ступінь зниження зволоженості асоціювалась із наявністю дефектів у гені *FLG* ($\chi^2 - 0.000001$, $p < 0,05$), а сумарний показник корнеометрії виявився більш чутливим при оцінці ефективності проведеної терапії що, очевидно необхідно враховувати у клінічній практиці.

Патогенетично-обґрунтована топічна корнеотерапія з використанням препаратів - емолієнтів в групі дітей з функціональними порушеннями епідермального бар'єру сприяла відновленню зволоженості шкіри (сумарний індекс корнеометрії збільшився з $(27,2 \pm 5,5)$ до $(75,0 \pm 11,7)$ од, $p < 0,001$), що супроводжувалося достовірною регресією клінічних проявів (RRR 0,142) і суб'єктивних ознак за даними SCORAD (RRR 0,131).

З моменту публікації асоціацією практикуючих алергологів (PRACTALL) ініціативи щодо виділення конкретних фенотипів і ендотипов при астмі і алергії, все більшого значення приділяється розумінню взаємодій між імунною системою, мікробіомом, генетичними і психосоціальними факторами, харчуванням, а також особливостям метаболізму.

Очевидно, імунологічні зрушення, які притаманні процесам atopії, відбуваються під впливом метаболічних змін, в умовах накопичення і виділення

акумульованих продуктів обміну речовин, що впливає на клінічні ознаки, а, крім того, викликають додаткове навантаження на системи виведення - легені, шкіру, шлунково - кишковий тракт, нирки.

Зокрема, показано вплив порушень метаболізму щавлевої кислоти при бронхіальній астмі у результаті доведеної участі органів дихання у процесах виділення оксалатів (Г. Б. Федосєєв, 2013). Висока частота поєднання atopічного дерматиту з дисметаболичною оксалатно-кальцієвою нефропатією в дитячому віці опосередковано підтверджує роль метаболічних змін при atopічних станах. У ході наших досліджень виявлено, що дисметаболичні ознаки у вигляді оксалатно-кальцієвої кристалурії (ОКК) зустрічаються майже у 2/3 дітей з atopічним дерматитом. При аналізі клінічного перебігу atopічного дерматиту в поєднанні з ОКК встановлені наступні особливості: більш рання маніфестація алергічних проявів, наявність полівалентної сенсibiliзації з превалюванням харчових алергенів, обтяженість сімейного анамнезу з алергопатології ($91,1 \pm 4,2$)% і метаболічних захворювань (індекс обтяженості по хворобам обміну - уролітіаз, холелітіаз, ожиріння становив 0,5), істотна вираженість свербіжів шкіри (індекс BRS 6,4 бала), зниження рівня зволоженості шкіри на 35,5% відсотків, гіперіммуноглобулінемія E до 267U/мл, підвищення добової екскреції оксалатів з сечею, супутня респіраторна алергопатологія, підвищення рівня оксалатів у експіраті конденсату повітря, що видихається.

Очевидно, отримані результати підтверджують системність дисметаболических проявів і наявну скомпromетованість шкіри, як одного з органів виділення, що важливо для проведення оптимальної патогенетичної корекції. Крім того, отримані дані свідчать про те, що коморбідні при алергії захворювання не слід розглядати як окремі стани. Очевидно, що в умовах дисметаболізму щавлевої кислоти траєкторія алергії повторює закономірності «atopічного маршу а його прогресування від харчової алергії і шкірних проявів до респіраторного алергозу, визначається вираженістю метаболічних зрушень.

Застосування спеціально розробленої в ході роботи гіпоксалатної дієти

у дітей супроводжувалося регресом клінічних проявів atopічного дерматиту. Поряд з корекцією метаболічних процесів зареєстровано достовірну позитивну динаміку об'єктивних і суб'єктивних показників за шкалою SCORAD (RRR 0,086), індексу свербіння по BRS (RRR 0,333). Корекція обмінних порушень при atopічному дерматиті дозволяла запобігти прогресуванню atopічного маршу і поліпшити якість життя маленьких пацієнтів (RRR 0,120).

Таким чином, вивчення клініко-анамнестичних і психо-соціальних характеристик захворювання поряд з визначенням специфічних молекулярно-генетичних і метаболічних маркерів дозволило виділити окремі клініко-патогенетичні моделі (філагрин-асоційовану і оксалат-асоційовану) при atopічному дерматиті, і обґрунтувати застосування спрямованої корекції, ефективність якої була підтверджена результатами, як безпосередніх так і віддалених спостережень.

Ключові слова: діти, atopічний дерматит, філагрин, корнеометрія, дисметаболізм щавлевої кислоти, клініко-патогенетичні моделі, диференційована терапія.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. О. В. Решетіло. 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., Решетіло О. В. Комплексна терапія дітей з atopічним дерматитом з використанням сорбентів. *Сучасна педіатрія*. 2017. № 2 (82). С. 86–90.
3. Особливості перебігу atopічного дерматиту у дітей за умов дисметаболізму щавлевої кислоти. Т. В. Стоєва, О. В. Решетіло, Т. І. Рижикова, С. В. Прохорова. *Здоров'я дитини*. 2018. № 2. С. 182–186.

4. Решетило О. В., Стоева Т. В., Весилык Н. Л. Влияние атопического дерматита на качество жизни детей. *Международный научно-исследовательский журнал. Екатеринбург.* 2015. № 9 (40). С. 65–67.
5. Стоева Т. В., Решетило Л. В., Титкова Е. В. Эффективность гипооксалатной диеты в лечении детей с атопическим дерматитом. *Педиатрия. Восточная Европа.* 2018. № 6. – С. 421–428.
6. Reshetylo O. V. Corneometric features in atopic 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. T.V. Stoieva, O. V. Reshetilo, N. L. Vesilyk, T. O. Bondarenko. *German Science Herald.* 2019. №4. P. 31–35.
8. Спосіб лікування атопічного 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.
9. Анализ качества жизни при атопическом дерматите у детей. Решетило О. В., Стоева Т. В., Бондаренко Т. О. *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.
10. Решетіло О. В., Карякина В. Е. Аналіз 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.
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.

12. Решетіло О. В., Стоєва Т. В., Весілік Н. Л. Влияние мутаций гена филаггрина на течения 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.

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 : CABHS-2017. *International Conference on Chemical Agricultural Biological and Healt Sciences*. Bali, Indonesia, 2017. P. 110–112.

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.

15. Решетіло О. В., Весілік Н. Л., Прохорова С. В. Особливості перебігу атопічного дерматиту за умов дисморфізму філагрину у дітей. *Медицина наука та практика XXI століття*: матеріали міжнародної української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів (Київ, 12-14 жовтня 2019 р.). Київ, 2019. С. 76–77.

16. Решетіло О. В., Весілік Н. Л., Прохорова С.В. Вплив структурних змін філаггрина на корнеометричні параметри шкіри при атопічному 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.

17. Решетіло О. В., Стоєва Т. В., Весілік Н. Л. Вплив метаболічних порушень на перебіг атопічного 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.

18. Решетіло О. В., Стоєва Т. В., Весілік Н. Л. Диференційоване призначення емолієнтів в терапії дітей з атопічним дерматитом. *Рівень*

ефективності та необхідність вплив медичної науки на розвиток медичної практики: матеріали міжнародної науково-практичної конференції (Київ, 6-7 березня 2020 р.). Київ, 2020. С. 65–66.

ANNOTATION

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

The thesis for the degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.10 – Pediatrics. – Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2020.

The prevalence of allergic diseases is steadily rising around the world with a tendency to increasing complexity and severity of allergic processes in childhood.

Current adverse trends of allergic diseases rate are determined by a number of factors, such as mode and lifestyle, eating behavior, manifestation terms, the presence of background pathology and other causes that have not yet been identified.

Recently, significant progress has been made in the allergy pathophysiology understanding due to the use of molecular diagnostics, immunophenotyping, tissue engineering and the study of epidermal nanostructures. These studies have shown that the basis of allergic processes are complex heterogeneous pathophysiological mechanisms, covering various phenotypes and endotypes of pathology that determine the development and subsequent prognosis of the disease.

Atopic dermatitis occupies a special place in the allergic diseases structure. It is one of the most wide-spread inflammatory skin disease and occurs in childhood with the rate 15–20%.

Beginning often at the early age, the disease has not only pronounced clinical manifestations, but also significantly affects the quality of life of the child. It is proved that psycho-emotional discomfort and subjective distress potentially lead to the disease progression and complicate its course. Because of a pronounced impact of the disease on quality of life, the subjective perception of child's own condition and psychosocial satisfaction of a small patient today are considered as the most important markers of the atopic dermatitis effective management.

In pediatric practice, the assessment of quality of life is given insufficient attention, first of all on account of the lack of adapted questionnaires that take into

consideration the age psycho-cognitive characteristics in children of different ages. Besides, the traditional determination of children's well-being is carried out indirectly using the parents questionnaires and studying the following indicators: family income, professional activity, life expectancy, etc., so ignoring the young patient's own point of view. However, children's and parents' understanding of quality of life often differ, which does not allow to make an objective conclusion about the real state of affairs.

This study proposes specially designed, adapted questionnaires-illustrations for pediatric patients, the use of which allowed to assess subjective components of self-perception in the sphere of mental, social and physical well-being and demonstrated effective indicators of diagnostic sensitivity and specificity.

It is important to note that the analysis of the data obtained from the questionnaire allowed not only to assess the impact of the disease on the quality of life of the child, but also to increase mutual understanding of patients, their parents and doctors, positively affecting compliance.

The basis of modern therapeutic strategies in atopic dermatitis, according to existing clinical recommendations, is mainly the impact of immune processes on allergy mechanisms. It is fully justified with taking into account the proved role of Th2 cells, type B cells, lymphoid cells, NK cells, basophils, eosinophils, mast cells and their major cytokines in development of the allergic reaction. It is the factors of congenital and acquired immunity that determine the development of the type 2 immune response endotype (Agache I., Akdis C. A, 2016). However, now this endotype biomarkers are not specific enough, which complicates the choice of therapeutic approaches and affects their effectiveness.

At the same time, in the pathophysiology of allergic reactions, the emphasis shifts from exclusively immune aspects to the recognition of a complex network of immunogenetic and biochemical interactions. The global strategy of the European Academy of Allergy and Immunology (White Pages of Allergy, 2018) emphasizes that the study of complex immune-biochemical networks with the selection of individual inflammatory endotypes and disease phenotypes pave the way for accurate diagnosis and targeted correction.

Among the genetically determined factors in the development of atopic dermatitis, the leading one is dysfunction of epidermal barrier proteins — filaggrin and claudine [D.I. Batista, 2015]. It has been shown that changes in barrier proteins, such as decreased expression of filaggrin in the skin, and mutations with loss of function in the gene for filamen-bound filagrin protein are associated with decreased hydration of the stratum corneum, increased transmembrane moisture loss, higher pH skin, as well as a decrease in the level of antimicrobial protection, in particular to *Staphylococcus aureus*.

It is known that patients with atopic dermatitis in the presence of filaggrin mutations (FLG) show a more severe course of the disease, as well as a high risk of concomitant food allergy and infectious, in particular, herpetic skin lesions (Celakovska, 2015; Wisniewski 2013). At the same time penetration of external allergens and microbic factors is promoted by epidermal spongiosis and the increased transcutaneous loss of liquid.

Obviously, the basis of the of the epidermal barrier defect, which occurs against the background of filaggrin deficiency, are certain pathophysiological mechanisms that have not yet been definitively studied.

According to the results of our own study, FLG gene polymorphism was detected in $(45,9 \pm 6,98)$ % children with atopic dermatitis. Mutation and R501X were detected in most cases $(78,4 \pm 5,76)$ %, 2282del4 polymorphism was detected less often $(7,8 \pm 3,76)$ %. The combination of polymorphism was fixed in $(13,7 \pm 4,81)$ % examined children.

As markers of local inflammation under conditions of filaggrin dyslagphism the following indicators are used today: morphological (corneocytes ultrastructure peculiarities), functional (transepidermal water loss), biochemical (filaggrin degradation products — histidine, pyrrolidone-5-carboxylic acid) and urokanic acid. The study of clinical and diagnostic impotence of some indicators proves that the filaggrin deficiency significantly affects the topography and function of corneocytes, which is manifested by a decrease in the level of natural moisturizing factor (NMF). Besides, according to some data, the moisture index shows a more significant effect on

the assessment of the skin structure index (DTI) than the SCORAD scale parameters (Di, 2016)

One of the available methods for assessing skin moisture is corneometry. The use of this method revealed skin moisture disorders in $61,25 \pm 5,7\%$ of children with atopic dermatitis. The degree of decrease in moisture was associated with the presence of FLG gene defects ($\chi^2 - 0.000001$, $p < 0.05$), and the total corneometry was more sensitive in assessing the effectiveness of therapy, which obviously should be considered in clinical practice.

Pathogenetically-based topical corneotherapy with the use of drugs — emollients in the group of children with functional disorders of the epidermal barrier assisted in restoring skin moisture (the total corneometry index increased from $(27,2 \pm 5,5)$ to $(75,0 \pm 11,7)$ units, $p < 0.001$), which was accompanied by a significant regression of clinical manifestations (RRR 0,142) and subjective signs according to SCORAD (RRR 0,131).

Since the publication by the Practicing Allergologists Association (PRACTALL) of the initiative about selection of specific phenotypes and endotypes in asthma and allergy, more and more importance is given to understanding the interactions between the immune system, microbiome, genetic and psychosocial factors, nutrition and metabolism.

Obviously, immunological disorders attributable to atopy processes, occur under the influence of metabolic changes, under conditions of accumulation and excretion of accumulated metabolic products, which affects clinical signs, and, in addition, cause additional load on the excretory system — the lungs, skin, gastrointestinal tract, kidneys.

In particular, the influence of oxalic acid metabolism disorders in bronchial asthma as a result of proven participation of the respiratory organs in the processes of oxalate excretion is shown (GB Fedoseev, 2013). The high frequency of combination of atopic dermatitis with dysmetabolic oxalate-calcium nephropathy in childhood indirectly confirms the role of metabolic changes in atopic conditions.

Our research revealed that dysmetabolic signs as oxalate-calcium crystalluria (OCC) occur in almost 2/3 of children with atopic dermatitis. The analysis of the clinical course of atopic dermatitis in combination with OCC revealed the following features: earlier manifestation of allergic signs, the presence of polyvalent sensitization with a predominance of food allergens, the burdened anamnesis of allergic pathology ($91,1 \pm 4,2$)% and metabolic diseases (index of burdened anamnesis of metabolism — urolithiasis, cholelithiasis, obesity was 0,5), significant severity of itchy skin (BRS index 6,4 points), decreased skin moisture by 35,5%, hyperimmunoglobulinemia E to 267/ml, increased daily excretion of oxalates from urine, concomitant respiratory allergopathology, increased levels of oxalates in the exhaled condensate of exhaled air.

The results confirm the systemic dysmetabolic manifestations and the existing damaged skin as one of the excretory organs, which is important for optimal pathogenetic correction. In addition, the data obtained suggest that comorbid allergy diseases should not be considered as separate conditions. It is obvious that under conditions of oxacid acid dysmetabolism the trajectory of allergy repeats the laws of "atopic march", and its progression from food allergy and skin manifestations to respiratory allergy is determined by the severity of metabolic disorders.

The use of a specially developed in the course of hypo-oxalate diet in children was accompanied by regression of clinical manifestations of atopic dermatitis. Along with the correction of metabolic processes, a significant positive dynamics of objective and subjective indicators by SCORAD scale (RRR 0.086), BRS itching index (RRR 0.333) was registered. Correction of metabolic disorders in atopic dermatitis prevented the progression of the atopic march and improve the quality of life of young patients (RRR 0.120).

So, the study of clinical-anamnestic and psycho-social characteristics of the disease, along with the definition of specific molecular genetic and metabolic markers allowed to identify individual clinical and pathogenetic models (filaggrin-associated and oxalate-associated) in atopic dermatitis, and justify the use of targeted which was confirmed by the results of both direct and remote observations.

Key words: children, atopic dermatitis, filaggrin, corneometry, oxalic acid dysmetabolism, clinical and pathogenetic models, differentiated therapy.

LIST OF PUBLISHED WORKS ON THE THESIS SUBJECT

1. Reshetylo O. V. Osoblyvosti perebihu atopichnoho dermatytu u ditey za nayavnosti polimorfizmu (R501H) ta (2282del4) v geni filagrinu. *Suchasna pediatriya*. 2016. № 5 (77). S. 75–77.
2. Zubarenko O. V., Kravchenko T. Yu., Reshetylo O. V. Kompleksna terapiya ditey z atopichnym dermatytom z vykorystannyam sorbentiv. *Suchasna pediatriya*. 2017. № 2 (82). S. 86–90.
3. Osoblyvosti perebihu atopichnoho dermatytu u ditey za umov dysmetabolizmu shchavlevoi kysloty. T. V. Stoeva, O. V. Reshetylo, T. I. Ryzhykova, S. V. Prokhorova. *Zdorovya dytyny*. 2018. № 5. S. 182–186.
4. Reshetilo O. V., Stoeva T. V., Vesilyk N. L. Vliyanie atopicheskogo dermatita na kachestvo zhizni detey. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatelskiy zhurnal. Ekaterinburg*. 2015. № 9 (40). S. 65–67.
5. Stoeva T. V., Reshetilo L. V., Titkova E. V. Effektivnost gipooksalatnoy diety v lechenii detey s atopicheskim dermatitom. *Pediatriya. Vostochnaya Evropa*. 2018. № 6. – S. 421–428.
6. Reshetylo O. V. Corneometric features in atopic 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. T.V. Stoieva, O. V. Reshetilo, N. L. Vesilyk, T. O. Bondarenko. *German Science Herald*. 2019. №4. P. 31–35.
8. Sposib likuvannya atopichnoho dermatitu u ditey: pat. 108251 Ukraïna: MPK (2015.01), A61B 10/00, G01N 33/48 (2006.01) / O. V. Reshetylo, T. V. Stoeva,

N. L. Vesilyk, S. V. Prokhorova, T. I. Ryzhykova. № 201506598; zayavl. 06.07.2015; opubl. 25.12.2015, Byul. № 24. 4 s.

9. Analiz kachestva zhizni pri atopicheskom dermatite u detey. Reshetilo O. V., Stoeva T. V., Bondarenko T. O. *Formy i metody socialnoy raboty v razlichnykh sferakh zhiznedeyatelnosti: materialy 111 mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferencii* (Ulan-Ude, 9-10 dekabrya 2014g.). Ulan-Ude, 2014. S. 208–209.

10. Reshetylo O. V., Karyakina V. E. Analiz yakosti zhittya u ditey z atopichnym dermatytom. *Suchasni teoretychni ta praktychni aspekty klinichnoi medytsyny* : materialy mizhnarodnoi naukovoï konferencii studentiv ta molodykh vchenykh, prysvyachenoï 85-richchyu z dnya zasnuvannya studentskoho naukovoï tovarystva (Odesa, 21 kvitnya 2015 r.). Odesa, 2015. S. 276.

11. Reshetilo O. V., Karyakina V. E. Osobennosti techeniya atopicheskogo dermatita u detey v sovremennykh usloviyakh. Pershiy krok v nauku - 2016: materialy XIII mizhnarodnoi naukovoï konferencii studentiv ta molodykh vchenykh (Vinnytsya, 7-8 kvitnya 2016 r.). Vinnytsya, 2016. S. 200–201.

12. Reshetylo O. V., Stoeva T. V., Vesilyk N. L. Vliyanie mutatsii gena filaggrina na techeniya atopicheskogo dermatita u detey. *Problemnii pytannya diagnostyky ta likuvannya ditey z somatychnoyu patolohieyu: materialy ukrainskoi naukovo-praktychnoi konferencii likariv-pediatriv z mizhnarodnoyu uchastyu* (Kharkiv, 14–15 bereznya 2017 r.). Kharkiv, 2017. S. 186–187.

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 : CABHS-2017. *International Conference on Chemical Agricultural Biological and Healt Sciences*. Bali, Indonesia, 2017. P. 110–112.

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.

15. Reshetylo O. V., Vesilyk N. L., Prokhorova S. V. Osoblyvosti perebihu atopichnoho dermatytu za umov dysmorfizmu filagrynu u ditey. *Medychna nauka ta*

praktyka XXI stolittya: materialy mizhnarodnoi ukrainskoi naukovo-praktychnoi konferentsii likariv-pediatriciv (Kyiv, 12-14 zhovtnya 2019 r.). Kyiv, 2019. S. 76–77.

16. Reshetylo O. V., Vesilyk N. L., Prokhorova S.V. Vplyv strukturnykh zmin filahhrynu na korneometrychni parametry shkiry pry atopichnomu dermatyti u ditey. Perspektivni napryamy rozvytku suchasnykh medychnykh ta farmatsevtichnykh nauk : materialy mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii (Dnipro, 8-9 lyutoho 2019 r.). Dnipro, 2019. S. 62–64.

17. Reshetylo O. V., Stoeva T. V., Vesilyk N. L. Vplyv metabolichnykh porushen na perebih atopichnoho dermatytu u ditey. *Dosyahnennya medychnoi nauky yak chynnyk stabilnosti rozvytku medychnoi praktyky: materialy mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii (Dnipro, 13-14 bereznya 2020 r.). Dnipro, 2020. S. 87–90.*

18. Reshetylo O. V., Stoeva T. V., Vesilyk N. L. Dyferentsiyovane pryznachennya emolientiv v terapii ditey z atopichnym dermatytom. *Riven efektyvnosti ta neobkhdnist vplyv medychnoi nauky na rozvytok medychnoi praktyky: materialy mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii (Kyiv, 6-7 bereznya 2020 r.). Kyiv, 2020. S. 65–66.*

ЗМІСТ

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ..... | 21 |
| ВСТУП..... | 22 |
| РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ (огляд літератури) | 28 |
| 1.1 Сучасні уявлення про епідеміологічні та соціальні аспекти при атопічному дерматиті у дітей | 28 |
| 1.2 Неімунні фактори виникнення atopічного дерматиту у дітей | 35 |
| 1.2.1 Роль генетично-детермінованих порушень в реалізації atopії та перспективні напрямки їх корекції | 36 |
| 1.2.2 Роль метаболічних порушень у реалізації atopії та перспективні напрямки їх корекції | 43 |
| РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ..... | 49 |
| 2.1. Загальна характеристика обстежених дітей..... | 49 |
| 2.2. Методи обстеження хворих | 50 |
| 2.2.1. Кінічні методи обстеження..... | 50 |
| 2.2.2. Лабораторні методи дослідження | 51 |
| 2.2.3. Молекулярно-генетичні методи дослідження | 51 |
| 2.2.4. Аналіз конденсату видихуваного повітря | 54 |
| 2.2.5. Інструментальне обстеження. Корнеометрія | 55 |
| 2.3. Методи статистичного аналізу | 56 |
| РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО - АНАМНЕСТИЧНІ ТА СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ | 58 |
| 3.1. Клініко-анамнестичні характеристики дітей, хворих на atopічний дерматит | 58 |
| 3.2. Оцінка якості життя при atopічному дерматиті у дітей..... | 68 |
| РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ ЗА УМОВ ДИЗМОРФІЗМУ ФІЛАГРИНУ ТА МОЖЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНО-СПРЯМОВАНОЇ КОРЕКЦІЇ..... | 79 |
| 4.1. Особливості поліморфізму в гені білку філагрину та його вплив на клінічні характеристики та морфо-функціональні властивості шкіри при atopічному дерматиті у дітей | 79 |
| 4.2. Обґрунтування та оцінка ефективності диференційованого призначення емолієнтів в комплексі терапії дітей з atopічним дерматитом, асоційованим з дизморфізмом білку філагрину | 88 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| РОЗДІЛ 5 ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ ЗА УМОВ ДИСМЕТАБОЛІЗМУ ЩАВЛЕВОЇ КИСЛОТИ ТА МОЖЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНО-СПРЯМОВАНОЇ КОРЕКЦІЇ | 96 |
| 5.1. Особливості перебігу atopічного дерматиту у дітей із супутньою оксалатно-кальцієвою кристаллурією | 96 |
| 5.2. Обґрунтування корекції порушень метаболізму щавлевої кислоти та ефективність її застосування у дітей з atopічним дерматитом | 104 |
| РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ | 113 |
| ВИСНОВКИ | 134 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 136 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 137 |
| ДОДАТКИ | 157 |
| Додаток А Список опублікованих праць за темою дисертації | 157 |
| Додаток В Апробація..... | 160 |
| Додаток С Акти впровадження..... | 161 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АД – атопічний дерматит

АМ – атопічний марш

АР – алергічний риніт

БА – бронхіальна астма

ДІ – довірчий інтервал

КВП – конденсат видихуваного повітря

ОКК – оксалатно-кальцієва кристалурія

ПДРФ – поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів;

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ЩК – щавлева кислота

ЯЖ – якість життя

BRS – behavioral rating scores

CDLQI – Children Dermatology Quality of Life index (індекс якості життя дитини)

CM – Corneometric (корнеометрія)

FDLQI – Family Dermatology Life Quality index (індекс якості життя сім'ї)

Flg – філагрин

NNT – number needed to treat (кількість хворих, що потребують лікування для попередження одного додаткового випадку захворювання)

RRR – Relative Risk Reduction (зниження відносного ризику)

SCORAD – Scoring Atopic Dermatitis

SE – чутливість

SP – специфічність

IDLQI – індекс якості життя малюка

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Атопічний дерматит (АД) у дитячому віці залишається однією з найважливіших медичних і соціальних проблем сьогодення [5, 82, 100, 147, 151]. 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 [6, 12, 10].

Останнім часом досягнуто значні успіхи в розумінні патофізіології алергії завдяки застосуванню методів молекулярної діагностики, імунофенотипуванню, тканинної інженерії та вивченню епідермальних наноструктур [27, 44, 45, 50, 120]. Саме результати новітніх досліджень демонструють зміщення акценту з виключно імунних аспектів алергії у напрямку визнання ролі складної мережі імуно- генетичних і біохімічних взаємодій. Так, у глобальній стратегії Європейської академії алергії та імунології («Білі сторінки алергії», 2018) підкреслюється, що вивчення складних імуно-біохімічних процесів з виділенням окремих ендотипів запалення і фенотипів захворювання відкриває нові шляхи для ефективної діагностики і спрямованої корекції [60, 180].

У структурі генетично-детермінованих факторів розвитку АД одним з провідних чинників є дисфункція білків епідермального бар'єру [19, 41, 50, 149]. 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 [33, 49, 110, 182]. У поодиноких дослідженнях впливу Flg на перебіг АД у дітей продемонстровано розбіжні (можливо через популяційні відмінності) варіанти поліморфізму, показано неоднозначні фактори сенсibilізації 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 лишається питання підбору засобів та 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 здебільш спрямовані на патологію дорослого віку та зосереджені на сполученні atopії та ендокринних розладів, серцево-судинної патології, вітамінно-мінерального дисбалансу та інш. [3, 18, 53, 151, 175]. 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 [84], обґрунтовує доцільність розвитку даного напрямку досліджень, а висока частота поєднання АД з дисметаболічною оксалатно-кальцієвою нефропатією у дитячому віці [17, 156], підтверджує їх актуальність та вказує на необхідність розробки відповідних діагностичних та лікувально-профілактичних схем.

Таким чином, в 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 коригуючого впливу. Вищевикладене стало підставою 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 білку 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 білку 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 оксалурічного фенотипу у дітей. Вперше проведено вивчення конденсату видихуваного повітря 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 при алергодерматозі у контексті не лише визначення найбільш вразливих сфер життєдіяльності дитини, а й 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 зволожуючих засобів залежно від молекулярно-функціональних властивостей епідремального 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 якості життя, аналіз якого надає змогу не лише визначитися з окремими сферами самосприйняття дитини через нездоров'я, але й моніторувати перебіг хвороби та оцінювати ефективність терапевтичних заходів та 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 та 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 та 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. Чернівці, Дніпропетровській обласній дитячій клінічній лікарні, Міській дитячій клінічній лікарні № 19 м. Харків, у навчальний процес кафедри педіатрії № 2 ОНМедУ, при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами та у 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 вирішується. 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 наступних 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 джерела, з них кирилицею – 90, латиницею – 93. Робота ілюстрована 23 рисунками, 16 таблицями та містить 3 додатки.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ (огляд літератури)

1.1 Сучасні уявлення про епідеміологічні та соціальні аспекти при атопічному дерматиті у дітей

За визначенням атопічний дерматит (АД) – це хронічне алергічне захворювання, яке розвивається у осіб з генетичною схильністю до атопії, має рецидивний перебіг, вікові особливості клінічних проявів та характеризується підвищеним рівнем загального та специфічних Ig E у сироватці крові. Типовими клінічними проявами АД є екзематозні і ліхеноїдні висипи, що виникають внаслідок гіперчутливості до специфічних (алергени) і неспецифічних подразників [5, 6, 12, 76, 158].

Поняття «атопічний дерматит» уперше запропоновано в 1935 році Wize і Sulzberger (за деякими літературними джерелами Hill і Sulzberger, 1935). Термін визначав критерії діагностики даної нозології, якими користуються дотерер: значний свербіж, маніфестація у дитячому віці, хронічний перебіг, схожа патологія в родині, незвичайні реакції на звичайні для інших осіб тригерні впливи. У 1972 р термін АД було включено до міжнародної класифікації хвороб (МКХ) - Код L20 / Хвороби шкіри та підшкірної клітковини / Дерматит та екзема / Атопічний дерматит.

АД сьогодні вважається найбільш поширеним серед хронічних захворювань шкіри, займає одне з провідних місць у спектрі зазначеній патології, та привертає увагу не лише алергологів, педіатрів і дерматологів, а й імунологів та епідеміологів та інших спеціалістів [11, 78].

Протягом останніх десятиріч фахівці констатують неухильне зростання захворюваності на алергічну патологію серед дітей в усьому світі, рівень якої у

дитячій популяції сягає 15—25% [6, 82, 97, 118, 179]. Водночас спостерігається значне омолодження та тенденція до збільшення випадків тяжких алергічних реакцій, стійких до традиційної терапії. За опублікованими даними у США, наприклад, захворюваність на АД останнім часом зросла на 17,2%, в Європі - на 15,6% [104, 123, 170].

За результатами міжнародного дослідження астми та алергії у дітей ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood, 1991*) – при обстеженні близько 2 млн. дітей зі 100 країн світу було встановлено високу захворюваність на АД у дітей, зокрема у країнах Європи – 9,7-20%, Прибалтики – 5,4-6,5%, Африки – 22,5%, та Латинської Америки – 24%.

При вивченні проблеми привертає увагу той факт, що вітчизняні офіційні дані щодо розповсюдженості АД відрізняються від міжнародних показників. Наприклад, у Харківській області захворюваність складає 13,67‰, а в цілому по Україні цей показник не перевищує 8,43‰ [40]. Попри того, що світова статистика демонструє невпинне зростання захворюваності на АД, українські дані свідчать про її поступове зниження. На думку фахівців це не відповідає реальній ситуації, а офіційна статистика відбиває лише факт встановлення діагнозу АД у дітей, чиї батьки ініціативно звернулися до лікаря, не враховуючи тих дітей, які залишилися поза увагою медиків. Отже можна впевнено стверджувати, що в Україні показники справжньої захворюваності на АД наближуються до європейських значень [9], а для підтвердження цього необхідно проведення широкомасштабних досліджень, яких досі бракує. До того ж гіподіагностика АД суттєвим чином погіршує своєчасність та ефективність лікувально-реабілітаційних заходів й призводить до стрімкого каскаду інших atopічних захворювань, як-от алергічний риніт, бронхіальна астма.

Етапне виникнення клінічних проявів алергії в залежності від віку дитини сформульоване у концепції «атопічного маршу», відповідно до якої АД поряд з харчовою алергією є першими та найбільш виразними проявами цього клінічного феномену [27, 152, 157, 162, 163].

Слід додати, що чисельні наукові дослідження з вивчення патофізіології

алергічних реакцій базуються саме на теорії атопічного маршу, що є цілком виправданим й знайшло своє відображення в останній редакції Глобальної стратегії Європейської академії алергії та імунології (2018) [7].

З огляду на те, що АД є першим кроком «атопічного маршу», вивчено його значення у виникненні алергічного риніту та бронхіальної астми у дітей [42, 85, 94, 99, 109]. Так, за результатами тривалого багатоцентрового дослідження по вивченню атопії серед 1314 дітей Німеччини, у 69% пацієнтів з АД до 5-го віку формується сенсibilізація й до аероалергенів. Згодом у 45% хворих на АД розвивається алергічний риніт, у 43% – бронхіальна астма [153].

Показано, що наявність у дитини АД збільшує ризик розвитку в неї не лише харчової алергії, бронхіальної астми, алергічного риніту, але й інших імуноопосередкованих запальних захворювань [43, 46, 94, 127, 160, 161].

За даними вітчизняних авторів наявність АД збільшує ризик розвитку респіраторної алергії, а саме бронхіальної астми у сполученні з алергічним ринітом - на 16 %, бронхіальної астми - на 12 %, алергічного риніту - на 6 % [10]. А результати іноземних досліджень підкреслюють, що наявність та рання маніфестація множинних алергічних симптомів призводить до формування складнішого алергічного фенотипу у більш старшому віці [143].

На сучасному етапі важливу роль відведено вивченню молекулярно-генетичних основ «атопічного маршу». Зокрема, у масштабному дослідженні при генотипуванні 1563 дорослих пацієнтів, які хворіли на АД з дитинства, встановлено генетичні розбіжності ендотипів та виявлено що Flg-локус 5q31 між локусами RAD50 та IL-13 й 11q13.5-локус були асоційовані із сполученням АД та бронхіальної астми [13, 141]. Згодом з'являються нові дані відносно значущості інших локусів, як-от 6p12.3/EFHC1 та 12q21.3/SLC6A15 у розвитку та прогресуванні «атопічного маршу» [26, 100, 108]. Водночас роль спадкової алерго-обтяженості у розвитку «атопічного маршу» виявляється суперечливою. Так, у Шведській когорті серед 281 дитини з алергічною патологією сполучення екземи, астми, харчової алергії і ринокон'юнктивіту на фоні IgE- сенсibilізації не було пов'язано із спадковим фактором, і це дало

змогу стверджувати про те, що atopічний марш не залежить від алергічної спадковості [56].

Постає питання які саме чинники за умов IgE - сенсibilізації провокують розвиток Th - 2 відповіді та спричинюють поступове залучення різних систем органів в алергічний процес.

Отже, у контексті «атопічного маршу» доведено наявність патофізіологічного зв'язку між АД, бронхіальною астмою, алергічним ринітом, втім даний напрямок досліджень потребує подальшого розвитку і детального вивчення ролі сукупності генетичних, імунологічних та метаболічних факторів, наявності коморбідних станів та вікових анатомо-функціональних характеристик. [37, 112, 143, 146, 169, 173].

Наразі триває пошук причин розвитку АД, перелік яких поступово розширюється. Поряд із відомими чинниками, сьогодні серед зовнішніх факторів, що спричинюють розвиток АД, виділяють «західну» дієту з підвищеним вмістом цукру та поліненасичених жирних кислот, проживання в міських умовах та регіонах з недостатнім УФ-випроміненням та низькою вологістю, малочисельний склад сім'ї з високим рівнем освіти її членів [15, 59].

Дослідницький проект ISAAC (2012) продемонстрував підвищену значущість АД для країн, що розвиваються, де відбувається швидкий демографічний перехід, а також в розвинених країнах. Парадокс, але у дослідженні ISAAC доведено позитивний зв'язок зростання захворюваності на АД з валовим національним доходом. Імовірно цей факт пояснює запропонована ще наприкінці 1980-х років «гігієнічна гіпотеза», згідно до якої зниження мікробного антигенного навантаження у зв'язку з нечисленністю сім'ї та покращенням умов життя (так званий «західний стиль життя») спричинює дисбаланс між Th 2 - і Th1 - клітинами й розвиток алергічних реакцій. Відомо, що в багатодітних сім'ях, де не дуже ретельно дотримуються гігієнічних вимог, випадків алергічної патології значно менше [146, 148, 179]. Отже економічний аспект робить суттєвий внесок у медико-соціальний стан проблеми і вагомо впливає на фінансовий статус пацієнта та його родини [17, 67].

Істотний вклад у питання медико-соціального та економічного характеру при АД вносить й наявність супутньої патології, як алергічної [77, 85, 94, 163], так і неалергічної природи, як-от ожиріння, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ферментопатія підшлункової залози, D-вітамінодефіцит, тощо [14, 15, 20, 26, 25]. Проблема коморбідності, яка досліджується переважно у дорослих пацієнтів, постає передусім через зосередженість на ключовій ролі супутньої патології в ускладненні перебігу алергічного захворювання, важкості надання ефективної допомоги і досягнення контролю, необхідності індивідуалізації терапії. Здебільш це супутні хронічні патологічні стани, що притаманні дорослому віку - артрит, онкопатологія, хронічна обструктивна хвороба легень, діабет, серцево-судинні захворювання, захворювання нирок та гепатобіліарної системи, психічні та поведінкові розлади, остеопороз, тобто стани, які створюють значні проблеми зі здоров'ям та перебувають у центрі уваги національних зусиль з епіднадзора [18, 53, 99, 142]. На противагу цьому, коморбідна патологія при алергічних захворюваннях у дітей має свої відмінності. Поодинокі повідомлення відносно ролі коморбідності у дитячому віці демонструють, що супровідні патологічні стани є частими супутниками алергічної патології, та вважаються однією з причин виникнення резистентності до терапії, психосоматичних розладів та низької прихильності до лікування [51, 61, 72, 77, 85, 109]. Так, у дітей з atopічним статусом та супутньою патологією ШКТ доведено збільшення вмісту в сироватці крові IFN- γ та інтерлейкінів - 4, - 5 і -13, що свідчить про більш високу інтенсивність алергічного запалення, обтяжує перебіг основного захворювання та знижує рівень контролю [15]. Тому сьогодні актуальним є вивчення механізмів взаємовпливу алергічних захворювань та супутньої патології, дослідження особливостей реалізації алергопатології, та побудова моделей прогнозування перебігу хвороби в залежності від коморбідних станів [16, 57, 61].

На нашу думку, коморбідність при АД слід розглядати як один з вагомих факторів у розвитку Th-2-відповіді за умов функціональної незрілості систем елімінації - травної, сечовивідної, дихальної. Нажаль, в педіатрії дотепер бракує

досліджень з цього напрямку.

Отже, наявність коморбідної патології при АД, збільшуючи соціально-економічний тягар, через додаткові витрати на діагностично-лікувальні процедури, обмеження працездатності батьків, психологічну дезадаптацію дітей і батьків, може стати причиною неконтрольованого перебігу захворювання, призводить до збільшення витрат на охорону здоров'я й впливає на психосоціальний та економічний статус родини [67].

Серед інших соціальних аспектів при АД сьогодні неабияка роль відводиться стану *якості життя* (ЯЖ) пацієнта – суб'єктивному показнику, який поєднано із об'єктивними медичними даними забезпечує комплексний підхід до оцінки здоров'я.

У клінічних та популяційних дослідженнях для оцінювання якості життя враховуються такі складові як психологічний комфорт, соціальний добробут, фізичне й духовне благополуччя [7, 59, 69, 126, 170, 181]. А суто медичні аспекти ЯЖ стосуються таких напрямків:

- функціональні можливості, які включають збереження фізіологічних здібностей, що дозволяють реалізовувати повсякденну діяльність, соціальну, інтелектуальну і емоційну функції, створювати економічну забезпеченість;
- самосприйняття загального стану здоров'я, рівня добробуту і задоволеність життям;
- симптоми, які виникають через захворювання, їх динаміка під час лікування і профілактики [23, 28, 29, 48, 79, 140].

За умов АД усі означені сфери зазнають впливу. Так, дискомфорт, пов'язаний з шкірним свербінням, суттєво порушує сон та негативно впливає на щоденний спосіб життя дітей, в тому числі унеможливаючи заняття спортом та іншими видами шкільної діяльності. Спираючись на власний клінічний досвід, можна стверджувати, що для дітей з АД існують багаточисельні обмеження щодо вибору одягу, миючих засобів, можливості захоплюватися хобі, спілкуватися із домашніми тваринами, відвідувати цирк та зоопарк, гостювати у родичів, подорожувати та нарешті обирати професію. Елімінаційна дієта дуже засмучує

дитину, а іноді навіть дратує її. Ще більш складною виявляється ситуація, коли у різних дітей родини визначено неоднакові тригерні чинники АД, і це потребує чималих зусиль із боку батьків щодо виконання елімінаційних заходів, забезпечення дієтотерапії й одночасно адекватного харчування.

На практиці існують кілька підходів до визначення ЯЖ. Серед наявних у світовій медицині опитувальників «дослідження якості життя (*Quality of Life - QoL*)» окремо виділяють оцінювання «якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я» (*Health Related Quality of Life - HRQoL*).

Для оцінки якості життя при захворюваннях шкіри розроблено спеціальний опитувальник «Дерматологічний індекс якості життя» (*Dermatology Life Quality Index - DLQI*), питання якого сфокусовані на проблемах хворого із дерматологічною патологією і стосуються оцінки як суб'єктивних даних, так і оцінки ефективності ведення і лікування конкретного пацієнта. Численні дослідження, що стосуються дорослого контингенту хворих, довели інформативність даного методу. Наприклад, при обробці даних анкетування 384 дорослих пацієнтів з АД було розчислено середній індекс якості життя за DLQI, рівень якого корелював з основними клінічними показниками, зокрема свербінням, ксерозом та порушенням сну [153].

Поряд із урахуванням основних ознак захворювання, як-от тривалий (понад 18 годин на добу) свербіж, інтенсивність якого 40% пацієнтів з АД оцінюють на 6,5 з 10 балів та порушення сну (майже у половини хворих), показники опитувальника також визначають рівень психологічного комфорту та наявність депресії, яка має місце у 21,8% пацієнтів [170].

Важливу інформацію надають питання анкет відносно ефективності лікувальних заходів. Так, при визначенні впливу топічних пом'якшувальних засобів та стероїдів при АД, середній індекс DLQI за оцінкою пацієнтів склав 8,5 бали, через «часте» або ж «щонаочі» безсоння, пов'язане з інтенсивним свербінням шкіри [153].

Привертає увагу, що навіть під час ремісії алергічного захворювання, коли хворі не звертаються до лікаря і не отримують лікування, рівень ЯЖ виявляється

доволі низьким та становить лише $14,2 \pm 1,02$ бала . Даний факт, крім усього, підтверджує інформативність процедури анкетування у будь-яку фазу захворювання від загострення до ремісії, дозволяє зробити певні висновки щодо ефективності терапії та необхідності її корекції.

Варто зазначити, що кількість робіт з вивчення ЯЖ в педіатрії на порядок нижче, ніж у дорослих, хоча необхідність проведення таких досліджень не викликає сумніву.

Серед існуючих опитувальників для визначення ЯЖ у дітей доступними виявилися наступні: *Pediatric quality of life questionnaire* - PedsQL (J. Varni et al., USA, 2001), *Qualite de vie du Nourisson* - QUALIN (S. Manificat, A. Dazord, France, 2000), *Child health questionnaire* - CHQ (J. Landgraf et al., USA, 1997), *The Patient Evaluation and Conference System* - PECS (R. Havey et al., 1981; B. Silverstein et al., 1991), «Дитяча Я-концепція» (E. Piers, 1969). Наведені опитувальники мають широкий віковий діапазон, що утруднює їх інтерпретацію. Задля вирішення цієї проблеми більшість педіатричних анкет дублюється паралельними формами для заповнення дорослими (батьками або педіатром).

При патології шкіри у дітей застосовується спеціальний опитувальник - дитячий дерматологічний індекс якості життя *Children's Dermatology Life Quality Index* - CDLQI (M. Lewis-Jones, A. Finlay, 1993), який призначений для використання у віці з 5 до 16 років.

На практиці його використання виявляється достатньо інформативним. Втім, власний досвід показав, що не завжди результати, отриманні при аналізі дитячих анкет співпадають з результатами, наданими їх батьками.

Це так званий «*proxyproblem*» або «*crossinformant variance*» феномен, який досить докладно описаний в літературі і виявляє розбіжності відповідей у батьків, родичів, лікарів (*proxy-report*) та у дітей старше 5 років (*self-report*). Поряд із «*agespecificity*» ефектом, який пов'язаний із віковими відмінностями основних складових ЯЖ дитини, наведені особливості створюють певні труднощі в розшифруванні даних.

Вирішення питання вбачають у необхідності довести до дитини й надати

їй можливості усвідомити наявність власного захворювання, його впливу на обмеження повсякденної активності, відповідної певному віку, необхідності адаптувати письмову форму опитування з використанням зрозумілих картинок, піктограм і візуальних аналогових шкал замість слів.

Отже, вплив АД на якість життя виявляється вельми суттєвим, що зумовлено хронічним перебігом, необхідністю часто застосовувати медикаменти, дотримуватись численних обмежень в побуті й харчуванні. Оскільки максимальний ефект лікування визначається досягненням контролю над захворюванням, аналіз складових компонентів ЯЖ може з'явитися підґрунтям не лише в оцінці перебігу АД, але й у визначенні ефективності медичної допомоги, зокрема профілактики, лікування і реабілітації.

1.2. Неімунні фактори виникнення atopічного дерматиту у дітей

1.2.1. Роль генетично-детермінованих порушень в реалізації atopії та перспективні напрямки їх корекції

Хоча на сьогодні досить глибоко вивчені етіо-патогенетичні механізми, які характеризують розвиток алергічної патології, остаточно не розкритими залишаються питання значущості неімунних механізмів у патофізіології АД.

Наразі доведена роль генетично-детермінованих порушень, які створюють імунопатофізіологічну платформу для реалізації atopії, гіперчутливості до алергенів й неспецифічних подразників, гіперпродукції медіаторів запалення при алергічних станах [141]. Втім, наведених патогенетичних аспектів недостатньо для повного пояснення особливостей запальних процесів у шкірі, що відбуваються при АД. Ймовірно, саме порушення на молекулярному рівні

лежать в основі неспроможності епідермісу забезпечувати бар'єрну функцію й попереджувати транскутанне проникнення алергенів, що зрештою формує умови для формування хронічного запального процесу у шкірі.

За допомогою генетичного аналізу нині вже виділено гени-кандидати, які відповідають за певні функції епідермального бар'єру. На сьогодні оприлюднено дані відносно участі 26 генів у розвитку запалення при atopії. Для більшості з них позначений зв'язок з тим чи іншим алергічним станом [133]. За рекомендаціями інструкції з геномних та епігенетичних досліджень GWAS (genome-wide association studies) гени, що асоційовані з алергічними хворобами, прийнято розподіляти на дві групи: гени шкірного бар'єру та гени імунної відповіді. У деяких пацієнтів з алергопатологією обидва напрямки перетинаються, тим самим ініціюючи ланцюг запалення, який відповідатиме за розвиток певних клінічних нозоформ – АД, бронхіальна астма, алергічний риніт – або їх сполучення [113, 134, 149].

У групі генів шкірного бар'єру особливе місце посідає ген білку Filaggrin (*filament aggregating protein*) – *FLG*, який відповідає за регуляцію епідермального гомеостазу [132]. Саме завдяки білку Filaggrin формується білково-ліпідна структура рогового шару, відбувається диференціація кератиноцитів, створюється бар'єр, що перешкоджає втраті вологи і потраплянню алергенів і мікроорганізмів [139].

FLG — продукт протеолітично зміненого профілагрину, попередника, що містить 324 множинні філагринові одиниці, та знаходиться в кератогіалінових гранулах. Доведено, що саме проміжний філамент- асоційований протеїн поєднує волокна кератину в епідермісі. За умов алергічного процесу кератиноцити порушеного бар'єру виділяють імунні ад'юванти, що активують дозрівання клітин Лангерганса або дендритних клітин, а також впливають на їх здатність скеровувати поляризацію наївних Th-лімфоцитів і, відповідно, впливати на характер Th-відповіді. Ключові структурні білки верхнього шару епідермісу, що беруть участь в зроговінні, закодовані на хромосомі 1q21, саме в цьому локусі знайдений ген, що кодує філагрин [19, 137]. Тому поліморфізм

в гені *FLG* є найважливішим генетичним чинником розвитку АД, а ймовірно і atopічного маршу взагалі [27] через доведену роль мутації гена *FLG* на рівні 1q21, яка обумовлює порушення синтезу філагрину, індукуючи при цьому розвиток не лише АД, але й бронхіальної астми [113, 141, 144].

Наразі триває активне вивчення поліморфізму гену *FLG* і сьогодні вже описано більше 40 мутацій, що специфічні для різних популяцій та рас [35, 99]. Найбільш поширеними виявилися мутації у третьому екзоні - 2282del4 і R501X. При цьому в європейських регіонах найчастіше реєструють варіанти: R501X, 2282del4, S3247X, 3702delG, R2447X, а в азіатських країнах - 3321delA (Східна Азія), та Q2417X (Тайвань та Китай). Цікаво, що у РФ серед пацієнтів з АД з різною частотою описується поліморфізм R501X, 2282del4, S3247X, R2447X, а от носіїв мутації 3702delG взагалі не виявлено [110, 128]. Наведені дані яскраво демонструють різницю в популяційній генетиці *FLG* між Європою та Азією [95].

За розповсюдженістю мутації в гені *FLG* на хромосомі 1q21 зустрічаються у 50 - 60% європейців, які страждають на АД. У той же час, за даними вітчизняних досліджень, мутації R501X та 2282del4 в гені *FLG* простежуються лише у 20,6% хворих з АД, що вочевидь не відбиває реальну ситуацію, але свідчить про недостатнє залучення молекулярно-генетичного аналізу в діагностиці АД. [33].

Відкритим лишається питання про роль варіантів поліморфізму *FLG* у розвитку коморбінних алергічних станів. За існуючими даними мутації *FLG* (R501X та 2282del4 – відповідають за співіснування АД, алергічного риніту, бронхіальної астми, однонуклеотидний поліморфізм SNPs – АД і бронхіальної астми, поліморфізм rs11204981 – бронхіальної астми [27, 80].

Зосередження на проблемі у дитячій популяції показало, що нині, на жаль, бракує досліджень, присвячених вивченню ролі поліморфізму *FLG* при алергопатології у дітей. З нечисленних опублікованих даних витікає, що при АД у дітей східних країн мутація *FLG* 2282del4 реєструється з частотою 12,62%. В дитячій популяції українців поліморфізм *FLG* rs11204981 описаний у дітей, хворих на бронхіальну астму, при цьому 5% пацієнтів мають мінорну алель, 27%

- гетерозиготну алель та 67% - мажорну алель [27].

Невивченими остаточно також лишаються питання відносно ролі філагрину та його похідних у розвитку дефектів структури та бар'єрної функції епідермісу. Показано, що порушення бар'єрної функції шкіри пов'язано із дефіцитом кислот, ліпідів і ферментів у складі рогового шару внаслідок збою термінальної диференціації кератиноцитів саме через ультраструктурні дефекти філагрину. Крім того, дефіцит філагрину, знижуючи концентрацію гігроскопічних амінокислот, які утворюють так званий природний зволожуючий фактор (NMF), унеможлиблює адекватну гідратацію епідермісу, що є важливим компонентом його бар'єрної функції [110, 144, 176, 182].

Про функціональний взаємозв'язок основних компонентів епідермального бар'єру йдеться в оглядовій роботі вчених з Великобританії, яка базується на результатах багаторічних досліджень.

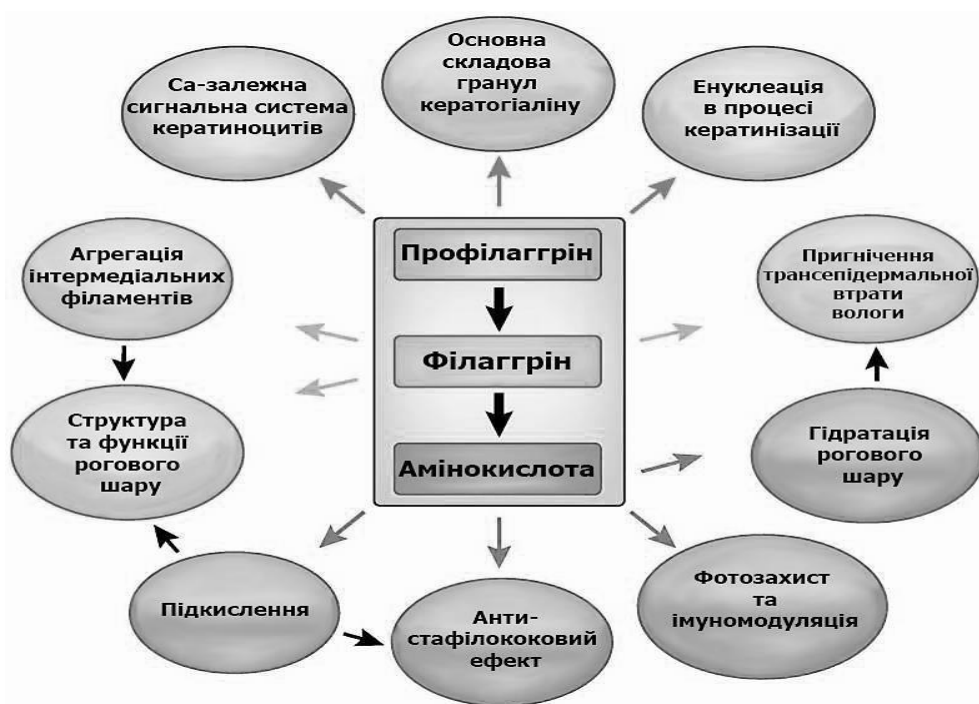


Рис. 1.1. Функції профілагрину, філагрину та амінокислот, пов'язаних із протеолізом філагрину (Sara J. Brown, W. H. Irwin McLean, 2012; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3378480/>)

Ще одним бар'єрним компонентом шкіри є антимікробний ефект, який визначається функцією кислот – продуктів розпаду філагрину у роговому шарі, фізіологічна концентрація котрих справляє пригнічуючий вплив на ріст *S.aureus* [165, 166, 171]. Показано, що у пацієнтів з АД та екземою, які є носіями гену FLG 2282del4 і R501X, значно частіше виявляються IgE – антитіла до антигенів грибів *Candida* и *Malassezia*, що імовірно пояснює механізми трансдермальної сенсibilізації за IgE-типом [122, 131].

Морфофункціональні порушення шкіри, спричинені дисморфізмом філагрину, певним чином можуть утруднювати синтез вітаміну Д, дефіцит якого, в свою чергу, поглиблює порушення цілісності епідермального бар'єру, оскільки кальцитріол активує проліферацію кератиноцитів та їх диференціювання [103]. Доведено, що активний синтез вітаміну Д в шкірі сприяє прискоренню відновлення епідермального бар'єру шляхом активації синтезу філагрину [117].

У теперішній час в ряді країн тривають дослідження щодо вивчення ролі профілаггрину, філаггрину й амінокислот у розвитку алергічних процесів, з'являються експериментальні дані, щодо можливості їх регулювання на рівні молекули FLG, вивчаються можливості топічної терапії, орієнтованої на відновлення епідермального бар'єру.

Результати аналізу анатомо-функціональних характеристик епідермального бар'єру, зокрема властивостей міжкератиноцитарного ліпідного матриксу, стали поштовхом до розвитку нового терапевтичного напрямку в дерматології, для якого відомий американський дерматолог Альберт Монтгомері Клігман (1916–2010 рр) запропонував термін «корнеотерапія». Цінним відкриттям при розробці вказаного терапевтичного напрямку було встановлення того факту, що шкіра здатна засвоювати жири та масла, нанесені на її поверхню, та використовувати їх для побудови власних ліпідних структур, вилучаючи з екзогенних керамідів, фосфоліпідів, тригліцеридів необхідні компоненти [56, 62, 91, 114, 174].

У фізіологічних умовах у результаті протеолітичного розпаду філагрину за участю ферменту пептид-дезамінази, у роговому шарі шкіри утворюється

комплекс з полікарбоксилових кислот та гігроскопічних амінокислот, сечовини, лактатних сполук та іонів металів, які зв'язують і зберігають воду в корнеоцитах. Саме ця вода є основною вологою пластин рогового шару. Окрім цього, в результаті метаболізму білка FLG утворюються активні сполуки, важливі для підтримки гомеостазу рогового шару - глютамін, гістидін, сечовина, тощо. Неабияку роль відіграють метаболіти FLG у функціонуванні природного зволожуючого фактору (natural moisturizing factor - NMF), який відповідає за хумектантні властивості та підтримку кислотного рівня рН шкіри, зчеплення корнеоцитів та їх диференціювання, а крім того впливає на біосинтез ліпідів кератиноцитами, підвищуючи активність ферментів сфінголіпідного метаболізму [19, 116]. Функціонування NMF тісно пов'язано з кераміди та іншими ліпідними сполуками, зокрема незамінними жирними кислотами, холестеролом, тригліцеридами, скваленом, що підтримують гідробаланс в екстрацелюлярному просторі епідермісу [19, 116, 168]. Доведено, що дисбаланс у будь-якій структурі NMF неминуче призводить до порушень шкірного бар'єру з надлишковою трансепідермальною втратою вологи [38, 49, 133, 134].

Саме тому сьогодні особливі сподівання покладаються на терапевтичний потенціал препаратів - емоментів для відновлення функції епідермального бар'єру. У теперішній час доведено, що за умов імунно-алергічного запалення постійне застосування зволожуючих засобів є одним з основних методів корекції бар'єрних властивостей шкіри [35, 66].

Арсенал топічних препаратів, що використовуються для відновлення бар'єрної функції шкіри, достатньо широкий, а дія обумовлена забезпеченням пасивного зволоження (за рахунок створення оклюзії на поверхні шкіри), активного зволоження (завдяки поповненню речовин, які складають натуральний зволожуючий фактор, або стимулюючих синтез власних факторів зволоження), та опосередкованого впливу на зволоженість (через вміст активних речовин та антиоксидантів) [13, 91, 92, 135, 136].

Єдиної затвердженої класифікації емоментів на сьогодні не існує. На практиці керуються «робочою» класифікацією, згідно якої емоменти

розподіляють за походженням: ліпідні, гідрофільні та змішані (водно-ліпідні) або амфифільні.

Склад препаратів виявляється різноманітним, що визначає не лише їх основний зволожуючий вплив, а й дозволяє очікувати додаткові ефекти [24, 156]:

-Ліпіди (мінеральна / рослинна олія, білий вазелін, рідкий парафін, ланолін, його похідні та ін.).

-Фізіологічні ліпіди і ліпоїди (цераміди, холестерол, сквален, тригліцериди, фосфоліпіди, вищі жирні кислоти).

-Регідратанти (гліцерин, сечовина, моно- й олігосахариди, компоненти NMF).

-Протисвербіжні компоненти (гліцерин, бісаболол), агоністи ендоканабіоїдних рецепторів (пальмітоїлетаноламін).

-Репаративні метаболотропні компоненти (декспантенол та ін.).

Визначення ефективності емоментів при АД у дітей показало добрий терапевтичний вплив при застосуванні деяких препаратів, що містять комбінацію мінеральних та рослинних олій [78], а також засобів, що містять холестерол з церамідами [90]. У той же час підбір зволожуючого засобу ставить певні труднощі. Передусім перевага надається застосуванню препаратів, виготовлених з органічної сировини (95% інгредієнтів природного походження), що не містять синтетичних барвників, силіконів, гліцерину, карбомерів, парабенів, біс- четвертичних солей амонію, або мають в складі невелику кількість мінеральних олій та нафтохімічних продуктів.

Вибір топічної терапії також має враховувати вікові анатомо-функціональні характеристики шкіри пацієнта, активність імунно-опосередкованого процесу, особливості сенсibiliзації, морфологію первинних та вторинних елементів шкіри, сезонність, режим дня пацієнта, консистенцію зволожуючого засобу.

На нашу думку, при призначенні емоменту вельми важливо враховувати і неімунні фактори алергічного запалення, до того ж саме ці фактори можуть визначати й тривалість корнеотерапії.

Зокрема, якщо в патофізіології процесу визначено роль мутації *FLG*, що свідчить про генетичне-обумовлене його походження й необхідність корекції на молекулярному рівні, вочевидь стає зрозумілим, що через низьку доступність генно-інженерних технологій на сучасному етапі, ефективним методом лишається пролонгована топічна зволожуюча терапія.

1.2.2. Роль метаболічних порушень в реалізації atopії та перспективні напрямки їх корекції

Новітні дослідження з виявлення численних генетичних асоціацій при АД, безумовно, внесли важливий вклад у розуміння патогенезу алергічних процесів. Звісно, майбутнє за вивченням епігеномних патернів, метилування, секвенування, впровадження нанотехнологій, розробкою гістонового коду, що допоможе розшифрувати молекулярні механізми патології. Тим що найменш, маючи складні етіопатогенетичні механізми, алергія тісно пов'язана й з іншими факторами. Отже необхідна інтеграція фенотипічної та генотипічної інформації для об'єктивної характеристики пацієнтів.

Як зазначено у рекомендаціях Європейської академії алергії та імунології – «*Білі сторінки алергії, 2018*» – алергологія є однією з перших спеціальностей, що використовує персоналізовану медицину для адаптації і ведення пацієнтів. Йдеться про застосування персоналізованої імунотерапії з урахуванням даних фармакогеноміки відносно індивідуальної відповіді пацієнта на терапію (зокрема імунотерапію), а також результатів фармакодинаміки, що базуються, перш за все, на індивідуальних особливостях метаболізму пацієнта [180]. За рекомендаціями глобальної стратегії саме такий системний підхід, що включає епігенетичний аналіз з оцінкою факторів навколишнього середовища та фармакоепігеномні дослідження, забезпечить більш глибокий погляд на алергічні захворювання, та буде сприяти прогресуванню ефективної медицині.

Оптимально це досягається шляхом розробки відповідних об'єктивних клінічних моделей з чітко визначеними граничними фенотипами, що дозволяють краще зрозуміти запальну прогресію й тяжкість захворювання.

Слід зауважити, що фенотип захворювання визначає будь-яку спостережувану характеристику захворювання без уточнення її механізму. У той же час ендотип хворобливого стану визначається різним патофізіологічними механізмами, які лежать в основі патології (Рис. 2).



Рисунок 1. 2 Фактори, що впливають на формування алергічного ендотипу (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2018).

У контексті ендотипів передбачається оцінка та вивчення впливу біологічних й патофізіологічних процесів на перебіг захворювання, виділення специфічних біомаркерів, а у подальшому визначення реакції на терапевтичне втручання в конкретній когорті пацієнтів [93, 151].

Серед наведених факторів привертає увагу значущість метаболічних розладів у розвитку алергічного захворювання.

У теперішній час метаболізм алергічних захворювань пов'язують із метаболізмом сфінголіпідів, аргініну і проліну, гліцерофосфоліпідів, сечовини ,

триптофану [18, 175], наявністю метаболічного синдрому (ожиріння, дисліпідемія, гіперінсулінемія), остеоартрозу, D – гіповітамінозу [96, 103] тощо. Наведені дослідження переважно носять експериментальний характер або стосуються вивчення метаболічних розладів дорослого віку. Нажаль роботи педіатричного напрямку поодинокі хоча дисметаболичні процеси у дітей не є рідкістю, до того ж вони мають свій певний спектр захворювань [20].

Якщо говорити за розповсюдженість, то серед найбільш часто документованих порушень метаболізму у дітей з алергічною патологією виявляються розлади обміну щавлевої кислоти, які супроводжуються розвитком дисметаболичної оксалатурічної нефропатії, інтерстиційного нефриту [1, 17], синдрому мальабсорбції [52]. Попри те, що у терапевтичній практиці найпоширенішим станом, що пов'язаний із розладами метаболізму щавлевої кислоти, є нефролітіаз, сьогодні активно вивчається роль порушень метаболізму оксалатів й при інших захворюваннях, зокрема при бронхіальній астмі у дорослих [84]. На підставі вивчення концентрації оксалатів у мокротинні пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням показано значущість мікро-кристалів солей щавлевої кислоти у бронхіальному секреті і стінці бронхів та патогенетичну роль у формуванні обструкції бронхів та респіраторного оксалозу [83]. Метаболізм щавлевої кислоти являє собою послідовність складних біохімічних процесів, що протікають за участю ряду амінокислот: гліцину, серину, триптофану. Екскреція продуктів метаболізму здійснюється переважно нирками [1], а за умов надлишкової продукції метаболітів, коли порушення набувають системного характеру, може спостерігатися відкладення оксалатів в ендотелії судин, в міокарді, гладеньких м'язах, щитоподібній залозі. При дисфункції основних транспортних механізмів у нирках і шлунково-кишковому тракті, підвищена здатність до формування оксалатів вимагає альтернативних способів екскреції метаболітів із залученням інших систем виділення, зокрема дихальної системи, шкіри [58].

Так, у дослідженнях Г.П. Поспехової, Г.Б. Федосєєва, Л.О. Шайлієвої вивчено вплив порушень метаболізму щавлевої кислоти й доведено вплив

респіраторної експірації оксалатів на формування запальної реакції, бронхіальної обструкції, кашльового синдрому, що дозволило авторам виділити окрема форму захворювання - респіраторний оксалоз [84].

Вивчення дисметаболических процесів у дітей [32, 52] продемонструвало роль травної системи у виведенні оксалатів при синдромі мальабсорбції, а також дозволило виявити їх шкідливу дію на структуру ворсин кишечника, мукозальний імунітет, кишковий мікробіом і формування сенсibiliзації до харчових алергенів при ентеро-оксалурічному синдромі.

Вочевидь, імунологічні зрушення, властиві процесам шкірної алергії, відбуваються під впливом обмінних порушень [58], та ймовірно можуть бути обумовлені надмірним накопиченням і виділенням продуктів метаболізму щавлевої кислоти.

У зв'язку із цим раціональні програми патогенетичної терапії при atopічному дерматиті повинні враховувати наявність супутніх метаболічних порушень, а також їх схильність до тривалого перебігу. Ефективність описаних у літературі лікувально-профілактичних заходів для корекції оксалатно-кальцієвої кристалурії доведена результатами численних клінічних досліджень [17].

Запропоновані схеми, перш за все, стосуються корекції харчового раціону із застосуванням спеціальної дієти, яка передбачає обмеження продуктів, що містять щавлеву кислоту [147], а також коригує рівень кальцію [77] та магнію [125]. Однак означені засоби корекції апробовані лише у пацієнтів з дисметаболичесною оксалатно-кальцієвою нефропатією та нефролітіазом [32], а їх терапевтична ефективність при алергопатології не доведена.

Слід зазначити, що специфічна гіпооксалатна дієта це не просто виключення з раціону продуктів, що містять щавлеву кислоту. Призначення такої дієти має враховувати певні особливості:

По-перше, саме аліментарний оксалат є субстратом для підтримання колонізації *Oxalobacter formigenes* в кишечнику, а її відсутність у складі кишкової флори спричинює підвищену абсорбцію аліментарного оксалату, тим

самим викликаючи його надлишок в організмі, підсилюючи навантаження на системи виведення [86]. Відповідно, дієтична корекція повинна враховувати особливості кишкового мікробіоценозу та потреби анаеробного мікроорганізму *O. formigenes* в оксалатах в якості джерела живлення.

По-друге, оптимальний метаболізм та адекватне виведення продуктів щавлевої кислоти відбувається за умов збалансованого вітамінно-мінерального складу – а саме, вмісту кальцію, який здатен зв'язувати оксалати та попереджувати кишкову гіпероксалурію [138], магнію, що сприяє розчиненню оксалатно-кальцієвих кристалів у сечі [21], піридоксину, спроможного знижувати ендогенну продукцію оксалатів та, на решті, аскорбінової кислоти, яка навпаки, індукує утворення оксалат-кристалів [82].

По-третє, що на нашу думку виявляється найбільш важливим й складним, це необхідність забезпечити дитину усіма необхідними харчовими нутрієнтами з урахуванням анатомо-фізіологічних та вікових потреб, при цьому враховуючи, що хворі на АД вже вимушені додержуватися елімінаційної дієти із певними обмеженнями у харчовому раціоні, які негативним чином можуть відбиватися не лише на соматичному, але й на психологічному (через необхідність обмеження багатьох продуктів і страв) стані здоров'я й якості життя. Нажаль, урахування наведених особливостей дієтотерапії досі не опрацьовано у клінічній практиці.

Отже, на нашу думку ефективне ведення дітей, хворих на АД, потребує виділення відповідних об'єктивних клініко-патогенетичних моделей з чітко визначеними об'єктивними діагностичними ознаками, задля таргетного впливу на запальну прогресію.

Підводячи підсумки розділу, слід наголосити на питаннях, які потребують першочергового розв'язання:

- Інтегральним показником, що відображує не лише клінічний стан хворої дитини й тяжкість перебігу захворювання, алей визначає його вплив на психологічний стан та соціалізацію пацієнтів і дозволяє оцінювати ефективність медичної допомоги є показник

якості життя. Існуючі інструменти для дослідження складових параметрів і аналізу якості життя дітей з АД не у повній мірі задовольняють клінічну практику;

- Розв'язання багатофакторної проблеми АД потребує одночасного врахування генетичних, епігенетичних, імунологічних, морфо-функціональних, мікробіологічних та метаболічних особливостей формування та перебігу захворювання, що на сучасному етапі може стати результативним завдяки виділенню окремих фенотипів з означеними клініко-анамнестичними характеристиками та чіткими лабораторними біомаркерами;
- Суттєву роль у розвитку АД у дітей відіграє наявність численних супутніх станів алергічної та неалергічної природи. Відокремлене вивчення коморбідної патології без урахування спільних молекулярно-генетичних основ та патофізіологічної спряженості механізмів розвитку, унеможлиблює розуміння ролі різних клініко- патогенетичних ендотипів в траєкторії «атопічного маршу»;
- Залишається актуальним вивчення значущості порушень епідермального бар'єру на ультраструктурному рівні за наявності дефектів в гені *FLG* у розвитку АД, а також можливостей корнеотерапії, орієнтованої на відновлення епідермального бар'єру, відносно запобігання прогресування atopічного маршу;
- Ефективне ведення хворих, що на сучасному етапі вимагає застосування індивідуальних підходів, потребує розробки персоніфікованих терапевтично-профілактичних алгоритмів з урахуванням генотипових та фенотипових особливостей захворювання задля належної адаптації пацієнтів та поліпшення якості їх життя.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика груп дослідження

Робота виконана із дотриманням морально-етичних принципів з урахуванням основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина виступає їх об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki 1994, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.) і рекомендації Комітету з біоетики при Президії АМН України (2002 р.) на підставі висновку комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету (протокол №11 від 09 грудня 2019 р.). Означене передбачало дотримання концепції інформованої згоди, урахування переваги користі над ризиком шкоди, принцип конфіденційності та поваги до особистості дитини та інших етичних принципів стосовно дітей, які виступають об'єктом дослідження.

Об'єктом клінічного дослідження був перебіг atopічного дерматиту у дітей віком від 3 до 11 років.

На ретроспективному етапі для визначення клініко-анамнестичних особливостей перебігу АД методом вкопіювання даних було опрацьовано 89 історій хвороби дітей, що перебували на лікуванні в МДЛ №2 м. Одеси.

На проспективному етапі для виділення окремих моделей та розробки диференційованої терапії з оцінкою її ефективності було обстежено 184 хворих - з FLG - асоційованим (51 дитина) та OXL - асоційованим (45 дітей) перебігом АД.

Особливості перебігу АД у дітей вивчали за допомогою комплексу клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних показників.

Всі пацієнти, які дали свою згоду на участь в дослідженні, були проінформовані про його цілі і завдання, а також про можливість у будь-який момент відмовитися від участі в ньому. Поршень етики не допускалося.

2.2. Методи обстеження хворих

2.2.1. Клінічні методи обстеження.

Клінічні методи обстеження включали катамнестичний та фізикальний аспекти: вивчення анамнезу життя, перебігу захворювання, загальних проявів і локальних симптомів ураження шкіри.

Обстеження хворих проводили посистемно, використовуючи звичайні прийоми: огляд, пальпація, перкусія, аускультация. У рамках об'єктивного обстеження в усіх хворих виявляли наявність окремих фенотипічних ознак та визначали ступінь важкості АД за індексом SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis). Оцінювали інтенсивність свербіжжю, використовуючи шкалу BRS (behavioral rating scores).

З метою оцінки якості життя дітей та їх батьків використовували опитувальники на основі CDLQI (індекс якості життя дитини при дерматологічних захворюваннях), FDLQI (індекс якості життя родини при дерматологічних захворюваннях) – шкал, запропонованих M. S. Lewis-Jones, A. Y. Finlay Названі опитувальники передбачали комплексний аналіз різних аспектів якості життя та включали такі складові, як психологічна, соціальна і фізична сфери життєдіяльності.

Для отримання релевантних даних анкетування модулі опитувальників були адаптовані з урахуванням вікових особливостей дитини: опитувальник (CDLQI/ mod 1) – для дітей від 3 до 7 років, опитувальник (CDLQI) – для дітей від 7 до 12 років, опитувальник (FDLQI) – для батьків дітей від 3 до 7 років, опитувальник.

Кожний опитувальник містив питання, відносно впливу АД на соціальну, побутову сфери життєдіяльності та на дозвілля пацієнта. Опитувальники для батьків, крім означених сфер, враховували матеріальну складову, зумовлену даною проблемою. До всіх питань пропонувалося 4 варіанти відповіді, кожний з яких оцінювався в балах. Мінімальний вплив захворювання на якість окремого аспекту життя оцінювався в 0 балів, максимальний вплив – в 3 бала. Найбільша можлива кількість балів, набраних за опитувальником – 30, вказує на значний

негативний вплив хвороби на якість життя; найменша – 0 балів, свідчить про відсутність впливу захворювання на якість життя пацієнта та сім'ї.

Оцінка комплаєнсу передбачала аналіз дотримання рекомендацій за результатами ведення щоденника пацієнта, який включав харчовий щоденник, відмітки про виконання медикаментозних призначень лікаря, позначки про дотримання гігієнічних процедур по догляду за atopічною шкірою, щоденної оцінки клінічних симптомів АД.

2.2.2. Лабораторні методи дослідження

Діагностичний спектр загальноклінічних лабораторних тестів включав загальний аналіз крові, стандартні біохімічні проби (визначення у сироватці крові рівня глюкози, холестерину, лужної фосфатази, гама-глутамілтранспептідази, білірубіну загального та його фракцій, трансаміназ, амілази та загального білку), загальний аналіз сечі та калу з визначенням фізичних, хімічних та мікроскопічних характеристик.

Алергологічні тести проводились методиками *in vitro* задля визначення рівня загального та специфічних Ig E.

Мікробіологічні дослідження передбачали проведення аналізу мікрофлори, що колонізує епідерміс, методом зішкребу шкіри.

В якості спеціальних досліджень всім хворим проводили визначення метаболічного профілю щавлевої кислоти на підставі комплексу тестів:

- біохімічний аналіз сечі, зібраної за 24 години для визначення рівня оксалатів (за методом Г. А. Сиворіновського, 1968);
- біохімічний аналіз конденсату видихуваного повітря (КВП) (за методом Г. І. Сидоренка, 1980) для визначення вмісту оксалатів;

2.2.3. Молекулярно-генетичні методи дослідження

Задля визначення поліморфізму гену *FLG* при АД у дітей, досліджували буккальний епітелій, який збирали в пробірку Eppendorf із стерильним фізіологічним розчином. Отриманий біоматеріал транспортували в лабораторію в спеціальних термоконтейнерах при температурі 4 °C. Виділення та очистку

ДНК з букальних клітин проводили за методом *S. L. Dellaporta (1983)*. Послідовність операцій була наступною: зібраний матеріал ретельно перемішували, відбирали 100 мкл рідини; у стерильну мікропробірку, добавляли 1000 мкл лізуючого розчину Деллапорта, перемішували на вортексі (vortex microspin FV – 2400) і інкубували при температурі 650 °С протягом 40 хвилин; після інкубації добавляли 285 мкл. 5М калій ацетату і перемішували на вортексі (vortex microspin FV – 2400); інкубація протягом 10 хв. в льоді; центрифугували 5 хвилин при швидкості 13 000 об/хв (на центрифугі: erpendorf Centrifuge 5424); переносили отриманий супернатант у нову мікропробірку із додаванням рівної кількості ізопропанолу, ретельно перемішували на вортексі (vortex microspin FV – 2400); інкубували 30 хв у морозильній камері (- 20 °С) для преципітації ДНК; центрифугували 15 хв при швидкості 13 000 об/хв для осадження ДНК (на центрифугі erpendorf Centrifuge 5424); видаляли супернатант, додавали 500 мкл 70% етилового спирту до осаду ДНК; перемішували на вортексі (vortex microspin FV – 2400), центрифугували 5 хв. при швидкості 13 000 об/хв (на центрифугі: erpendorf Centrifuge 5424); видаляли супернатант та добавляли 300 мкл ацетону; перемішували на вортексі (vortex microspin FV – 2400), центрифугували 1 хв при швидкості 13 000 об/хв (на центрифугі: erpendorf Centrifuge 5424); видаляли ацетон, якомога ретельніше та залишали пробірку відкритою; підсушували осад в Dry Block 1- 1,5 хв при $t = 50$ °С; розчиняли осад ДНК в 100 мкл деіонізованою H₂O; перемішували на вортексі (vortex microspin FV – 2400); визначали вміст ДНК на спектрофотометрі (Nanophotometr, Implen), відібрали аліквоту 5 мкл безпосередньо з пробірки із розчином ДНК.

Для виявлення мутації *R501X* використовували праймери (FіH1F3/RPT1P6): ACGGAAAGGCTGGGCTGA / ACCTGAGTGTCCAGACCT ATT. Для виявлення мутації *2282del4* використовували праймери RPT1P7/RPT2P1: AATAAGTCTGGACACTCAGGT /GGGAGGACTCAGACTG TTT (Palmer et al., 2006). Об'єм ампліфікаційної суміші дорівнював 20 мкл. ПЛР проводили на ампліфікаторі BIO-RAD (США), за рекомендаціями

експериментально підбирали необхідну програму змін температур і тривалості кожного кроку реакції для визначення поліморфізму досліджуваних генів. Для мутації *2282del4* використовували температурний режим: 95 °С - 30 сек, 57° С - 30 сек, 72° С - 1 хв.

Для виявлення мутації *R501X* використовували температурний режим: 95 °С - 30 сек, 58 °С - 30 сек, 72 °С - 40 сек. Фрагмент гену *FLG*, який використовували для визначення мутації *R501X*, мав довжину 312 п. н., для мутації *2282del4* – 811 п. н. Продукти ампліфікації визначали за результатами електрофорезу в 1% агарозному гелі. Амплікон *FLG R501X* підлягав впливу рестриктази *Hin1II* (*NlaIII*) (*Fermentas*, Литва), який розрізав сайт с послідовністю *CATG↓*.

Рестриктазу додавали з розрахунку 5 одиниць на 20 мкл суміші після ПЛР. Амплікон *FLG 2282del4* обробляли рестриктазою *AdeI* (*DraIII*) (*Fermentas*, Литва), яка розрізала сайт с послідовністю *CACNNN ↓ GTG*. Рестриктазу додавали з розрахунку 5 одиниць на 20 мкл суміші після ПЛР. Для проведення рестрикції зразки інкубували протягом 12 годин при 37 °С (*Palmer et al.*, 2006).

Визначення генотипів проводили за результатами електрофорезу в 3% агарозному гелі. Для визначення молекулярної маси фрагментів ДНК використовували маркер молекулярної маси *pUC19 DNA/Msp1(HpaII)*. Рестриктаза *Hin1II* (*NlaIII*) розрізає фрагмент гену *FLG R501X* на 3 або 2 фрагменти в залежності від наявності чи відсутності мутації. Якщо мутація присутня, то амплікон *FLG* розрізається на три фрагменти, якщо вона відсутня - то на два фрагменти. Рестриктаза *AdeI* (*DraIII*) не розрізає амплікон *FLG 2282del4*, якщо у фрагменті немає делеції. При наявності делеції у фрагменті з'являється сайт для *AdeI*, відбувається розщеплення амплікону ендонуклеазою, і на електрофореграмі це проявляється виявленням двох стрічок ДНК.

Агарозний гель фарбували бромистим етидієм і візуалізували у пронизуючому ультрафіолетовому світлі. Всього в дослідженні було проведено 111 ПЦР - тестів.

2.2.4. Аналіз конденсату видихуваного повітря

Відповідно до завдань роботи для визначення особливостей метаболізму та екскреції щавлевої кислоти вивчали характеристики конденсату повітря, що видихується (КВП). Конденсат збирали за методом Г. І. Сидоренка за допомогою спеціального модифікованого пристрою, в основі якого лежить здатність вологи видихуваного повітря конденсуватися при низькій температурі в спеціальному приладі (Л. Г. Кравченко 2006 р.). Під час збору КВП забезпечували усі необхідні для даної процедури умови та дотримувались існуючих рекомендацій (О. К. Колоскова, 2015 р) [47, 65].

Збір конденсату видихуваного повітря проводили у добре провітрюваному приміщенні при постійній вологості й температурі. Перед збором конденсату протягом 10 хвилин пропонували пацієнту адаптуватися до умов збору, ознайомитись з методикою проведення аналізу.

При підготовці й проведенні дослідження забезпечували чистоту збору конденсату, стежили за тим, щоб через руки обслуговуючого персоналу й пацієнта, а також з лабораторним посудом і загубниками в зібраний матеріал не потрапили продукти забруднення. Із цією метою пацієнтові пропонували ретельно зняти з області губ сліди можливого забруднення марлевою серветкою, а потім пропонували тричі прополоскати рот теплою кип'яченою водою й випити 50 мл. води. Після проведення цієї підготовки пацієнта зручно саджали і приєднували пристрій, через загубник, з'єднаний з конденсатором, що занурений у ємність із охолоджувачем. Збір конденсату видихуваного повітря виконувався протягом 10-15 хвилин. У процесі збору конденсату пацієнт правильно, рівномірно й вільно видихав у систему, а вдих робив через ніс.

Після відключення обстежуваного від пристрою, конденсат, що перебуває в конденсаторі, ретельно змивали зі стінок й об'ємним методом заміряли загальну кількість конденсату й проводили біохімічне дослідження його компонентів задля визначення рівня оксалатів.

2.2.5. Інструментальне обстеження. Корнеометрія

Корнеометрія – метод прямої оцінки гідратації рогового шару епідермісу. В основі роботи корнеометра лежить принцип конденсаторної ємності (зміна діелектричних властивостей шкіри в залежності від кількості вологи, що міститься в роговому шарі). Шкіра є діелектричним середовищем, відповідно, будь-які зміни діелектричної постійної в результаті змін вмісту води у поверхневих шарах шкіри, призводять до зсуву ємнісних характеристик вимірювальної системи [43].

Визначення діелектричних параметрів за допомогою корнеометра має наступні переваги: глибина проникнення електричних хвиль достовірно мала, тому вимірюється вологість саме поверхні шкіри у межах рогового шару; короткочасність вимірювання (близько 1 с) запобігає можливій оклюзії, яка впливає на точність вимірювань; виключений вплив на більш глибоко розташовані тканини; датчик вимірювання має невелику масу та простий у використанні; невеликий розмір вимірювальної головки датчика (діаметр 1 см) дозволяє проводити вимірювання на будь-яких ділянках шкіри.

Враховуючи можливості корнеометрії визначати сумарний вміст води в роговому шарі, даний метод застосовується як для первинної діагностики патології шкіри, так і для оцінки ефективності процедур, направлених на підвищення гідратації шкіри [89, 90]. Корнеометрія відноситься до напів-кількісних методів, її результат виражається в умовних одиницях (балах або корнеометричних одиницях).

Для отримання достеменних результатів обстежених пацієнтів заздалегідь попереджували не користуватися емолієнтами упродовж 24 год до проведення процедури. Задля усунення погрішностей у вимірюванні зволоженості шкіри, пов'язаних з потовиділенням та перепадами температури повітря у приміщенні й назовні, пацієнтам пропонувалося адаптуватися в процедурному кабінеті (де підтримувалася постійна температура 22 – 23 °С) протягом 30 хв. Обробивши контактну поверхню корнеометру дезінфікуючим

розчином та промокнувши сухою серветкою безпосередньо перед дослідженням, вмикали прилад та після звукового сигналу проводили вимірювання зволоженості шкіри: притискали контактну поверхню корнеометру до шкіри пацієнта всією площиною та утримували 1 сек. По закінченні виміру (після звукового сигналу), фіксували результати, які з'являлися на екрані. Вимірювання проводили на симетричних ділянках тіла у зонах обличчя, передпліччя, тулуба, сідниць. Окрім того фіксували крайні показники зволоженості - у найсухішій та найбільш зволоженій ділянці. Загалом у кожної дитини аналізували 5 зональних та 3 інтегральних показники.

2.3. Методи статистичного аналізу

Результати обстеження дітей з АД заносилися у спеціально розроблену електронну базу даних. Усі досліджені ознаки, у вигляді напівкількісних рангових або бінарних змінних занесено у базу даних «EXCEL» за наступними блоками: блок - 1 паспортні дані, блок - 2 клініко-анамнестичні ознаки, блок - 3 лабораторні та блок – 4 інструментальні дослідження.

Статистична обробка матеріалів проведена з використанням методів параметричного та непараметричного аналізу. Для виконання описової статистики розраховувались середні арифметичні значення (M), стандартні похибки середнього значення (m), 95% довірчі границі для середніх (DI). При порівняльному аналізі отриманих даних використовували критерій Стюдента (для параметричних методів), критерій Манна – Уїтні (для непараметричних методів).

При аналізі таблиць спряженості $n \times m$, а також при співставленні часток в групах порівняння використовували χ^2 критерій Пірсона. При значенні очікуваного явища від 5 до 9 - застосовувалась поправка Йейтса, при значенні очікуваного явища менше 5 - застосовували точний критерій Фішера. Для кількісного опису зв'язку досліджуваних ознак використовували характеристику відношення шансів (OR) з визначенням граничних значень із заданою довірчою

ймовірністю - довірчий інтервал (ДІ).

Взаємозв'язок двох кількісних ознак, а також якісної і кількісної ознаки вивчали методом кореляційного аналізу за методом Спірмена (r). За показниками кореляції оцінювали силу взаємозв'язку: до 0,25 – як слабку, 0,25

– 0,75 – як помірну, 0,75 та більше – як сильну.

Для оцінки діагностичної значущості застосованих методів дослідження використовували розрахунок показників:

–діагностична чутливість ($Se = a/a + c$),

–діагностична специфічність ($SP = d/b + d$),

–прогностична цінність позитивного результату ($PV+ = a/a+b$)

–прогностична цінність негативного результату ($PV- = d/c+d$)

Для оцінки ефективності запропонованих методів діагностики і терапії використовувався ROC – аналіз.

Для оцінки ефективності розроблених лікувальних схем проводили розрахунок показників відносного ризику (RR), показників зниження відносного ризику (RRR), показників кількості хворих, що потребують лікування для попередження одного додаткового випадку захворювання (NNT).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО - АНАМНЕСТИЧНІ ТА СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ

На ретроспективному етапі дослідження для визначення особливостей перебігу АД у дітей проводили детальне вивчення клінічних характеристик (оцінка ступеня важкості, особливості сенсibiliзації, частота і спектр коморбідної патології, рівень спадкової детермінованості) та даних лабораторної діагностики (алергологічне тестування з оцінкою рівня Ig E, специфічних антитіл, еозинофілії).

Враховуючи значущість психо-соціальних факторів у розвитку та прогресуванні АД під час ретроспективного та проспективного етапів дослідження особливу увагу приділяли аналізу параметрів самосприйняття дитини, її суб'єктивного ставлення до своєї хвороби, а також та визначенню якості життя та рівня задоволеності пацієнтів медичною допомогою.

3.1. Клініко-анамнестичні характеристики дітей, хворих на атопічний дерматит

В ході дослідження проведено ретроспективний аналіз 89 історій хвороби дітей віком від 3 до 12 років, які перебували на стаціонарному лікуванні з діагнозом АД у МДЛ м. Одеса за період з 2013 по 2018 рр. Відбір пацієнтів у дослідження здійснювали відповідно до критеріїв включення / виключення.

Критерії включення: діагностований на підставі діючого Уніфікованого Клінічного протоколу (наказ МОЗ України № 670 від 04. 07. 2016р) атопічний дерматит; вік дітей від 3 до 12 років, мінімальний обсяг лабораторного обстеження (ЗАК, ЗАС, загальний та специфічний Ig E).

Критерії виключення: вік дитини менше 3 років або старше 12 років, ускладнений перебіг дерматиту, супутні імунодефіцитні стани та/або ендокринна патологія, застосування системних стероїдів.

Вибір вікового діагнозу пацієнтів ґрунтувався на рекомендаціях Асоціації практикуючих алергологів PRACTALL, що виділяють 4 вікові групи дітей: 0 - 2 роки, 3 - 5 років, 6 - 12 років та підлітки.

З урахуванням суттєвого впливу на перебіг алергічного захворювання анатомо-функціональних особливостей шкіри, характеру вигодовування, перебігу вагітності, особливостей імунної відповіді у дітей раннього віку, а також значущості нейрогуморальних реакцій у підлітковому віці, для виключення додаткових факторів впливу на перебіг АД, у дослідження залучали дітей віком від 3 до 12 років.

Задля з'ясування вікових відмінностей перебігу АД загальну когорту обстежених було розподілена на молодшу (діти 3 - 5 років) та старшу (діти 6 - 12 років) групи.

При вивченні гендерних особливостей було встановлено, що у загальній групі обстежених хлопчики та дівчатка були представлені майже однаково: $48,3 \pm 5,3\%$ та $51,7 \pm 5,3\%$ відповідно. АД легкого ступеня важкості спостерігався у $12,4 \pm 3,5\%$, середнього ступеня – у $51,7 \pm 5,3\%$, важкий перебіг – у $34,8 \pm 5,1\%$ пацієнтів.

Дебют захворювання у $20,2 \pm 4,0\%$ дітей відбувся до 3-х місяців життя, у $18,0 \pm 3,8\%$ – до 6 місяців, у $22,5 \pm 4,2\%$ – до 1 року. На 2-му році життя АД був діагностований у $13,5 \pm 3,4\%$, на 3-му році – у $4,5 \pm 2,1\%$, на 4-му році – $3,4 \pm 1,8\%$ обстежених. Таким чином наведені дані свідчать про переважний початок захворювання у перші 2 роки життя дитини.

Під час аналізу анамнестичних даних особливу увагу приділяли частоті загострень АД. Так у $17,9 \pm 3,8\%$ хворих реєструвалося до 2-х загострень за рік, у $25,8 \pm 4,4\%$ – 3 загострення, у $29,2 \pm 4,6\%$ – 4 загострення, у $22,5 \pm 4,2\%$ – 5 загострень, у $3,4 \pm 1,8\%$ – більше 5 загострень. Тривалість останньої ремісії коливалася від декількох тижнів до 6 місяців: у $27,0 \pm 4,4\%$ випадків – 3 місяці, у $25,8 \pm 4,3\%$ – 2 місяці, у $16,9 \pm 3,7\%$ – 4 місяці. Ремісію тривалістю менше місяця зафіксовано у $15,7 \pm 3,3\%$, більше 6 місяців – у $14,6 \pm 3,5\%$ хворих.

При вивченні особливостей харчування на першому році життя було виявлено, що на грудному вигодовуванні до 3-х місяців знаходилося близько третини дітей – $36,0 \pm 3,8\%$, до 6 місяців – $30,3 \pm 4,6\%$, до 12 місяців – $15,7 \pm 3,6\%$ обстежених.

Отримання антибактеріальної терапії, що здатна справляти негативний вплив на стан мікробіоценозу кишківника, на першому році життя задокументовано у $38,2 \pm 5,2\%$ пацієнтів. У зв'язку із цим у подальшій роботі враховували, що висока частота застосування антибактеріальних препаратів є підґрунтям для надмірного проникнення різноманітних антигенів, ризику виникнення грибкової сенсibiliзації, а також для формування харчової алергії й розвитку псевдо-алергічних реакцій.

У ході роботи звертали увагу на рівень вакцинованості у дітей з АД. За отриманими даними вакцинація дітей, згідно затвердженого календаря, у повному обсязі була виконана лише у $35,9 \pm 5,1\%$ пацієнтів, що ймовірно, пояснюється повторними загостреннями atopічного дерматиту та необхідністю відтермінувати щеплення за медичними показами.

З огляду на важливість у розвитку atopічного дерматиту генетично-детермінованих механізмів детально проаналізовано сімейний анамнез. Встановлено що обтяжена спадковість за алергією спостерігалася у $33,7 \pm 4,9\%$ пацієнтів. У більшості хворих алергічні захворювання були наявні у обох батьків, atopія у одного з батьків зустрічалася у $17,9 \pm 4,1\%$ випадків.

При аналізі ефективності застосованої терапії при АД було виявлено, що, окрім загальноприйнятої терапії, згідно діючого протоколу (антигістамінні препарати, емолієнти, топічні стероїди), пацієнти також отримували: сорбенти ($43,8 \pm 5,3\%$), ферментні препарати ($38,2 \pm 5,2\%$), пробіотики ($40,5 \pm 5,2\%$), жовчогінні препарати ($42,5 \pm 5,2\%$). Наведені дані вказують на поліпрагмазію, адже призначення зазначених препаратів не завжди було обґрунтовано наявністю супутньої патології. У свою чергу, надлишкове застосування ліків може спричинювати розвиток медикаментозної алергії, особливо, за умов atopічного статусу. У той же час задокументована безмалю у 50% дітей частота

загострень ≥ 4 раз на рік дозволяє констатувати низький контроль захворювання.

Враховуючи спорідненість механізмів розвитку atopічних реакцій, при вивченні коморбідної патології в першу чергу звертали увагу на наявність алергічних захворювань, серед яких за частотою перше місце посідала бронхіальна астма ($37,0 \pm 5,1\%$), друге місце – алергічний риніт ($22,4 \pm 4,4\%$), третє – харчова алергія ($26,6 \pm 4,7\%$), четверте – кропив'янка ($15,7 \pm 3,9\%$). Інші алергічні захворювання (набряк Квінке, алергічний кон'юнктивіт, медикаментозна алергія) склали $16,9 \pm 3,9\%$. Слід звернути увагу, що поодинокі епізоди синдрому бронхіальної обструкції в анамнезі зареєстровані у $19,1 \pm 4,2\%$ пацієнтів, що може, з одного боку свідчити про гіподіагностику БА, а з іншого, про початок реалізації atopічного маршу із ризиком розвитку бронхіальної астми у перспективі.

Зважаючи на обтяжуючий вплив коморбідної патології на перебіг atopічного дерматиту, вивчали спектр супутньої соматичної патології. При цьому лідером виявилися захворювання шлунково-кишкового тракту, а саме – функціональні розлади біліарного тракту ($30,3 \pm 4,9\%$), функціональні розлади підшлункової залози ($26,9 \pm 4,7\%$), хронічний гастродуоденіт ($20,2 \pm 4,3\%$), порушення кишкового мікробіому ($20,5 \pm 4,3\%$). Суттєвий внесок у структурі коморбідних станів надавали захворювання сечовивідної системи. Так, більш, ніж у половини хворих було діагностовано супутню дисметаболічну нефропатію ($52,8 \pm 5,3\%$). Виявлені дисметаболічні порушення були представлені наступним чином: оксалатурія – $68,1 \pm 6,8\%$, фосфатурія – $10,6 \pm 4,5\%$, уратурія – $6,4 \pm 3,6\%$, змішані варіанти кристаллурії – $12,8 \pm 4,9\%$.

При вивченні клінічних характеристик АД передусім аналізували важкість перебігу за шкалою SCORAD із визначенням площі ураження шкіри, об'єктивних та суб'єктивних ознак У групі обстежених дітей площа ураження шкіри при загостренні в середньому становила $30,9\% \pm 18,2\%$, виразність морфологічних змін на шкірі в середньому оцінювалась в $7,2 \pm 3,2$ бала. Вагомість суб'єктивних ознак була представлена наступним чином: свербіж – $4,8 \pm 1,7$ бала, порушення сну – $4,8 \pm 1,6$ бала. Середній показник SCORAD склав

41,2 ± 16,2% бала.

При оцінці параклінічних особливостей перебігу АД у дітей встановлено, що рівень загального Ig E, який є маркером атопії, був підвищений у 61,8 ± 5,2% обстежених, а його середній показник склав 219,3 ± 222,6 kU. Гематологічний маркер алергічних процесів - еозинофілія - відзначалася у 14,6 ± 3,74% дітей, при цьому середній рівень еозинофілів в становив 6,0 ± 2,0 %.

Гіперчутливість до алергенів діагностувалася за допомогою визначення специфічних Ig E. При вивченні спектра сенсibiliзації було встановлено наявність сенсibiliзації до харчових (молоко – 23,6 ± 4,5%, яловичина – 25,8 ± 4,6%, яйце куряче – 31,5 ± 4,9%, курятина – 26,7 ± 4,7%, пшениця – 18,6 ± 4,1%, свинина – 14,6 ± 3,7%, риба – 24,7 ± 4,6%, горіхи – 17,9 ± 4,1%), побутових (кліщі домашнього пилу – 22,5 ± 4,4%) та епідермальних (23,6 ± 4,5%, з яких 17,6 ± 4,0% до епідермісу kota) алергенів.

Наразі діти віком від 3 до 7 років перебувають під ретельним наглядом батьків та дотримуються гіпоалергенної дієти, виконують рекомендації по догляду за шкірою, а спонтанні тригерні фактори у цьому віці мають невелике значення. Навпаки, у дітей 8 – 12 років розширюється коло соціальних зв'язків, збільшується час перебування поза увагою батьків, урізноманітнюється дозвілля, що спричинює збільшення антигенного навантаження й розширює спектр тригерних факторів. З урахуванням зазначених особливостей та керуючись рекомендаціями *PRACTALL*, задля визначення вікових відмінностей обстежені діти були розділені на дві групи: молодша – діти від 3 до 7 років та старша – діти 8 до 12 років.

Порівнюючи особливості перебігу АД у представлених вікових групах було виявлено, що у молодшій групі дещо переважали дівчатка (57,1 ± 7,6%), у той час як у старшій групі було більше хлопчиків (53,2 ± 7,3 %), хоча у цілому групи не відрізнялись за гендерною ознакою, ($p > 0,05$).

Важкий перебіг АД у молодшій групі спостерігався частіше: 42,8 ± 7,6% проти 27,6 ± 6,5% у старшій групі ($p > 0,05$). Перебіг АД середньої важкості діагностовано в молодшій групі у 22,7 ± 6,5%, у старшій – у 29,2 ± 6,6% ($p >$

0,05), а легкий перебіг – у $9,5 \pm 4,5\%$ та у $14,9 \pm 5,2\%$ відповідно ($p > 0,05$).

Обтяжена за atopією спадковість у молодшій групі спостерігалася у $31,0 \pm 7,1\%$ дітей, при цьому алергічні захворювання у одного з батьків діагностовано у $14,3 \pm 5,4\%$ випадків, а в обох батьків – у $16,7 \pm 5,8\%$; у старшій групі спадкова обтяженість зустрічалась частіше ($36,2 \pm 7,0\%$), atopія в одного з батьків – у $21,3 \pm 5,6\%$, а в обох батьків – у $15,0 \pm 5,2\%$. При цьому значимої різниці за даними спадкового анамнезу між групами не виявлено.

Аналіз виконання календаря вакцинопрофілактики, показав, що діти молодшого віку вакциновані в повному обсязі у $23,8 \pm 6,6\%$ випадків. Натомість діти старшого віку були щеплені вдвічі частіше ($46,8 \pm 7,3\%$), що, вочевидь, свідчить про прагнення медпрацівників та батьків надолужити відставання графіку вакцинації.

Порівняльний аналіз клініко-лабораторних даних у дітей молодшої та старшої вікових груп наведені у таблиці 3.1.

Як видно з табл. 3.1 середній бал за SCORAD у молодшій групі склав $45,2 \pm 17,5$ проти $37,6 \pm 14,4$ у старшій групі ($p > 0,05$); площа ураження в середньому в молодшій групі становила $32,1 \pm 17,5\%$, у старшій групі дещо менше $29,9 \pm 14,4\%$, ($p > 0,05$), що співвідноситься з більшим відсотком тяжкого перебігу захворювання саме в молодшій групі. Виразність об'єктивних ознак у молодшій групі також була трохи вищою, ніж у старшій групі ($8,0 \pm 2,8$) бали та ($5,2 \pm 3,5$) відповідно, ($p > 0,05$).

При оцінці суб'єктивних симптомів захворювання виявлено, що наявність свербіж у пацієнтів старшої групи додавала ($4,3 \pm 1,6$) бала, а у молодшій дещо вище – ($5,4 \pm 1,5$) бала; порушення сну в старшій групі склало ($4,4 \pm 1,6$) бали, а у молодшій групі – ($5,3 \pm 1,5$) бала. Вказані дані в цілому співвідносяться з важкістю перебігу atopічного дерматиту.

Таблиця 3.1

Особливості клініко-лабораторних показників при АД у дітей різних вікових груп

| Показники | Молодша група | Старша група | p |
|--------------------------------|---------------|--------------|---------|
| Легкий перебіг, % | 9,5 ± 4,5 | 14,9 ± 5,2 | > 0,05 |
| Перебіг середньої важкості, % | 22,7 ± 6,5 | 29,5 ± 6,6 | > 0,05 |
| Важкий перебіг, % | 42,8 ± 7,6 | 27,6 ± 6,5 | > 0,05 |
| Середній показник SCORAD, бали | 45,2 ± 17,5 | 37,6 ± 14,4 | > 0,05 |
| Площа ураження, % | 32,1 ± 17,2 | 29,9 ± 14,4 | > 0,05 |
| Об'єктивні ознаки SCORAD, бали | 8,0 ± 2,8 | 5,2 ± 3,5 | > 0,05 |
| Свербіж, бали | 4,3 ± 1,6 | 5,4 ± 1,5 | > 0,05 |
| Порушення сну, бали | 5,3 ± 1,5 | 4,4 ± 1,6 | > 0,05 |
| Ремісія менше 1 міс. | 24,6 ± 5,7 | 28,3 ± 6,2 | > 0,05 |
| Ремісія більше 6 міс. | 14,2 ± 5,2 | 8,7 ± 4,4 | > 0,05 |
| Підвищений рівень Ig E, % | 80,9 ± 5,9 | 40,6 ± 7,6 | < 0,001 |
| Еозинофілія, % | 23,8 ± 6,6 | 17,0 ± 5,6 | > 0,05 |

Аналізуючи параклінічні дані, було виявлено, що підвищення рівня загального Ig E вдвічі частіше реєструвалося у дітей старшої групи (80,9 ± 5,9%, проти 40,6 ± 7,6% – у молодшій групі (p < 0,001)), що, імовірно пояснюється більшою частотою псевдоалергічних реакцій у дітей молодшої групи та можливо наявністю порушень мікробіоценозу кишківника, що спричинює продукцію надлишкового гістаміну. Еозинофілія відзначалася частіше в групі дітей 3-7 років, втім не достеменно відрізнялась за частотою у групах порівняння (p > 0,05). Результати алергодіагностики показали, що середній показник рівня загального Ig E у старшій групі склав (295,6 ± 231,9 у молодшій групі – 134,0 ± 178, (p > 0,05), що вказує на зростання рівня сенсibilізації з віком дитини.

Таблиця 3.2

Спектр причино-значущих алергенів при АД у дітей різних вікових груп

| Причинно-значущі Алергени | Молодша група, % | Старша група, % | p |
|---------------------------|------------------|-----------------|--------|
| Молоко коров'яче | 30,9 ± 7,1 | 17,0 ± 5,5 | > 0,05 |
| Яйце куряче | 26,2 ± 6,8 | 36,2 ± 7,0 | > 0,05 |
| Пшениця | 16,7 ± 5,8 | 21,3 ± 5,6 | > 0,05 |
| Яловичина | 28,6 ± 6,7 | 23,4 ± 6,2 | > 0,05 |
| Курятина | 23,8 ± 6,6 | 29,8 ± 6,7 | > 0,05 |
| Риба | 14,3 ± 5,4 | 34,0 ± 6,9 | < 0,05 |
| Свинина | 11,9 ± 5,0 | 17,0 ± 5,5 | > 0,05 |
| Горіхи | 11,9 ± 5,0 | 23,4 ± 6,2 | > 0,05 |
| Кліщі домашнього пилу | 23,8 ± 6,6 | 23,4 ± 6,2 | > 0,05 |
| Епідермальні алергени | 21,4 ± 6,3 | 25,5 ± 6,4 | > 0,05 |

Як представлено у таблиці 3.2, сенсibilізація до яйця, молока, яловичини та курятини у пацієнтів молодшій групі зустрічалася частіше, ніж у дітей старшої групи. Це можна пояснити частішим вживанням молока молодшими дітьми, у той час як діти старшого віку частіше вживають кисломолочні продукти, які є менш антигенними. Також, має значення тривале дотримання елімінаційної дієти, коли виключення алергену може призвести до зниження рівня специфічних Ig E у сироватці крові. Близькі значення показників сенсibilізації до яйця та курятини, а також до молока та яловичини у групах порівняння можна пояснити схожістю антигенних структур відповідних груп алергенів та явищем перехресної алергії. У старшій групі дітей гіперчутливість до свинини й горіхів, хоча й не демонструвала значущої відмінності, але реєструвалася частіше, що ймовірно пов'язано із більш частим вживанням вказаних продуктів. У той же час у старшій групі статистично значимо переважала сенсibilізація до риби, можливо через необхідність виключити з меню яловичину, до якої дитина сенсibilізована, та замінювати її іншим білковими продуктами – рибою,

свининою. Очевидно, формування сенсibilізації до певних продуктів залежить від частоти їх вживання та вказує на тенденцію до поступового розширення спектру причинних факторів, навіть, за умов елімінації раніш встановлених алергенів.

Реакція на побутові та епідермальні алергени не відрізнялась достеменно у різних вікових групах. Звертало увагу, що сенсibilізація до кліщів домашнього пилу в обох група була представлена майже з однаковою частотою.

Отримані дані співпадають з результатами, отриманими Lim H. та співавторами 2013 р., які показали переважання харчових алергенів у спектрі сенсibilізації у дітей з АД: до молока – 86%, яйця – 82%, риби – 63%, злакових – 45%. За нашими даними у дітей старшого віку спостерігається зростання значущості пилоквих алергенів та зменшення ролі деяких харчових алергенів (молока, яловичини), хоча простежується зростання сенсibilізації до таких продуктів як яйце, курятина, свинина, горіхи, що співвідноситься з даними Kim K. H., 2013 р. і результатами Wolter S., Price H. N., 2014 р, які демонструють переважання інгаляційних алергенів та зменшення ролі харчових алергенів у дітей старшого віку [128,].

Особливості коморбідних станів алергічної й неалергічної природи у обстежених аналізували з урахуванням віку дітей (табл. 3.3). Супутню алергопатологію було представлено наступним чином: бронхіальна астма – у молодшій групі – $33,3 \pm 7,2\%$, у старшій – $40,4 \pm 7,3\%$ ($p > 0,05$), алергічний риніт – $25,5 \pm 6,5\%$ та $16,6 \pm 5,7\%$ відповідно ($p > 0,05$). Наведені результати можливо пояснюються прогресуванням атопічного маршу та, зростанням відсотку респіраторної алергопатології з віком дитини. Схожі дані наводить і J. Celakovska K. Ettlerova 2015 р [160], таку ж тенденцію демонструють результати Охотнікової О. М., що визначають поступовий ризик розвитку респіраторної алергії у 34% дітей старшого віку [57].

В обстежених нами дітей кропив'янка була представлена в обох групах: у старшій – $16,7 \pm 5,8\%$, у молодшій – $14,9 \pm 5,3\%$ ($p > 0,05$). Частота харчової алергії у старшій групі становила $27,7 \pm 6,7\%$, у молодшій – $26,2 \pm 6,8\%$ і за

рівнем не мала статистично значущої різниці ($p > 0,05$).

Таблиця 3.3

Особливості коморбідної патології АД у дітей різних вікових груп

| Спектр коморбідної патології | Молодша група, % | Старша група, % | p |
|-------------------------------------------|------------------|-----------------|---------|
| Бронхіальна астма | 33,3 ± 7,2 | 40,4 ± 7,3 | > 0,05 |
| Алергічний риніт | 25,5 ± 6,5 | 16,6 ± 5,7 | > 0,05 |
| Кропив'янка | 14,9 ± 5,0 | 16,7 ± 5,8 | > 0,05 |
| Харчова алергія | 26,2 ± 6,8 | 27,7 ± 6,7 | > 0,05 |
| Функціональні розлади біліарного тракту | 11,9 ± 5,0 | 38,3 ± 7,3 | < 0,001 |
| Функціональні розлади підшлункової залози | 21,4 ± 6,3 | 27,7 ± 6,7 | > 0,05 |
| Порушення мікробіоценозу кишківника | 26,2 ± 6,8, | 15,5 ± 5,4 | > 0,05 |
| Дисметаболічна нефропатія (ОКК) | 23,8 ± 6,6 | 46,8 ± 7,3 | < 0,05 |

Під час аналізу особливостей коморбідних станів у групах порівняння встановлено значуще переважання патології травної системи. При цьому функціональні розлади біліарного тракту у старшій групі склали 38,3 ± 7,3%, у молодшій групі – 11,9 ± 5,0%, що мало достеменну різницю, а функціональні розлади підшлункової залози зустрічалися у 27,7 ± 6,7% дітей старшої групи та у 21,4 ± 6,3% дітей молодшої групи, ($p > 0,05$). Характерно, що порушення мікробіоценозу кишківника частіше виявлялися у молодшій групі – 26,2 ± 6,8%, й асоціювалось з отриманням пацієнтами кількох курсів антибактеріальної терапії.

У спектрі коморбідних станів звертав на себе увагу високий рівень дисметаболічної нефропатії (переважно обумовленої порушенням обміну щавлевої кислоти), яку було діагностовано майже у 2/3 дітей з АД. Слід

вказати, що оксалатно-кальцієва кристалурія та оксалурія частіше реєструвалася у дітей старшої вікової групи – $46,8 \pm 7,3\%$ ($p < 0,05$), що на нашу думку пов'язано не тільки з ендogenous зсувами в оксалатному циклі, але й з певними особливостями харчового раціону.

3.2. Оцінка якості життя при atopічному дерматиті у дітей

Для більш глибоко уявлення про перебіг захворювання у дітей поряд із анамнестичними даними та клініко-параклінічними результатами у роботі було вивчено деякі медико-соціальні аспекти проблеми АД.

У теперішній час провідними клінічними рекомендаціями й настановами позначається єдина точка зору про важливість поліпшення якості життя хворих на алергічні захворювання. Сучасні способи лікування дозволяють досягти контролю алергічних процесів у більшості пацієнтів, втім досягнення фармакотерапії не привели до значних змін у соціальному статусі хворих. Наразі діагноз «атопічний дерматит» має виразну соціальну значущість, що знаходить відображення у мікро-соціумі, створюючи проблеми в сім'ї, дитячому колективі, обумовлюючи поряд з іншими факторами високу частоту тривожно-депресивних розладів [4, 7]. Вимушене спотворення виховного процесу, очікування несприятливих наслідків, соціальні обмеження та економічні витрати впливають на процеси адаптації та якість життя як дитини, так і всієї родини [48, 69, 102].

На проспективному етапі проведеного дослідження при оцінці окремих показників ЯЖ було виявлено суттєвий вплив на самосприйняття пацієнтів саме шкірних проявів хвороби ($2,78 \pm 0,02$ бала). Так, тривалі проблеми з боку шкіри проявлялися сукупністю ознак, а саме відчуттям стягнутості, підвищеної чутливості й дратівливості до зовнішніх подразників, втратою еластичності, шорсткістю, зморшкуватістю, лущенням, наявністю мікро-тріщин, схильністю до запалення. Ці зміни супроводжувалися виразними суб'єктивними відчуттями, як от стягання, поколювання, свербіння і біль, що, у свою чергу, негативно впливало на загальне самопочуття ($74,6 \pm 5,7\%$), сон ($71,2 \pm 5,9\%$) і настрої дитини (66,1

$\pm 6,2\%$).

Взагалі клінічні прояви алергічного запалення шкіри та їх вплив на суб'єктивне ставлення дитини пояснювали низьку загальну оцінку ЯЖ у обстежених, рівень якої становив $22,3 \pm 1,9$ бала. При цьому аналіз показників за окремими сферами свідчив про суттєвий внесок «психологічних» ($83,3 \pm 4,9\%$) та «фізичних» ($72,3 \pm 5,8\%$) проблем, а також важливість питань «соціальних взаємин» ($71,2 \pm 5,9\%$) та «навколишнього оточення» ($72,9 \pm 5,8\%$). Найбільш складною компонентою життєдіяльності виявилася «психологічна» сфера за наступними характеристиками: нестача «позитивних емоцій» ($52,5 \pm 6,5\%$), поганий настрій, відчуття тривоги та депресії, незадоволеність зовнішністю ($66,1 \pm 6,2$) низький рівень «самооцінки» ($64,4 \pm 6,5\%$). Невисокі результати стосувалися також сфери «фізична активність і втома», зокрема недолік «енергії в повсякденному житті» ($49,0 \pm 6,5\%$). У сфері соціальних взаємовідношень помітними виявилася значущість показників недостатньої з боку родичів та друзів, відчуття недостатньої «безпеки та захищеності» ($37,7 \pm 6,3\%$), а також проблеми у сфері «відпочинку та розваг» ($69,8 \pm 5,9\%$).

Дані, отримані в ході аналізу анкетування за шкалою FDLQI, свідчили, що усереднені результати за відповідями хворих дітей та їх батьків мали схожі тенденції (рис. 3.1). Втім, детальний розбір виявив наявність розбіжностей у «*child self-report*» та «*parent proxy-reports*» за показниками настроїв та сон дитини, гра та стосунки із друзями. Виразність виявленого «*crossinformant variance*» феномену була більш значною при порівнянні результатів анкетування батьків дітей молодшої вікової групи. З урахуванням того, що у таких випадках рівень якості життя при опитуванні пацієнтів виявлявся нижчим, ніж при опитуванні їх батьків, загальну оцінку робили на підставі даних CDLQI, а для отримання валідних результатів подальший аналіз проводили роздільно у групах дітей молодшого та старшого віку.

У дітей старшої вікової групи перебіг АД надавав незначного негативного впливу на ЯЖ, і визначався передусім самим фактом наявності захворювання, ніж реальними обмеженнями, що спричинює хвороба.

Crossinformant variance відхилення з більш суттєвим зниженням рівня ЯЖ отримано при анкетуванні батьків, а не самих дітей.

Визначення впливу захворювання на окремі складові ЯЖ у дітей старшої вікової групи свідчило про вагомий внесок психо-фізичної компоненти, а також рівня соціального добробуту (рис. 3. 1).

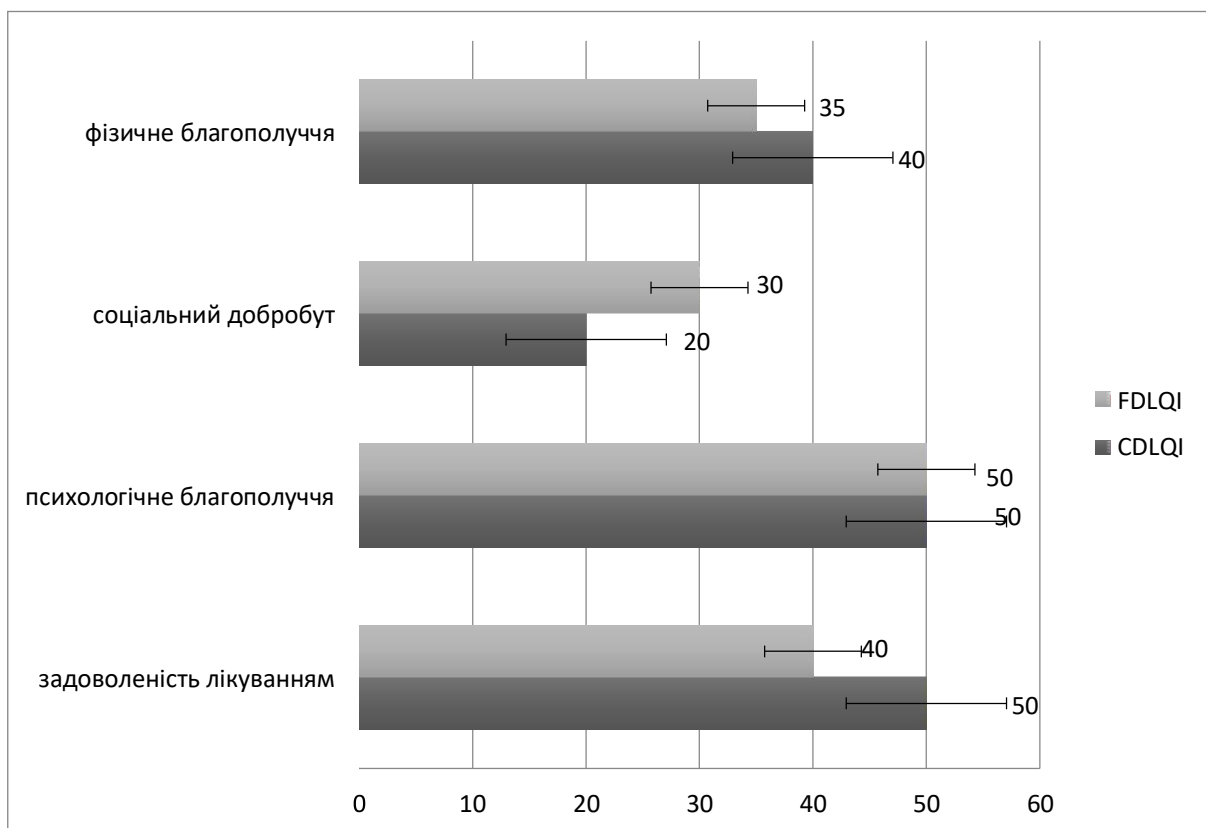


Рисунок 3. 1 Основні складові ЯЖ у групі дітей старшого віку за шкалами FDLQI, CDLQI

Як видно з наведеної діаграми, оцінка хворими та їх батьками представлених сфер ЯЖ була односпрямованою та не мала суттєвих розбіжностей. Даний факт ми пов'язуємо із тим, що діти старшої вікової групи повною мірою усвідомлюють наявність у них захворювання та, уявляючи причинно-наслідкові зв'язки на підставі формального логічного мислення, здатні робити відповідні висновки.

Розподіл складових ЯЖ за бальною оцінкою у дітей старшого віку представлений на рис. 3. 2.

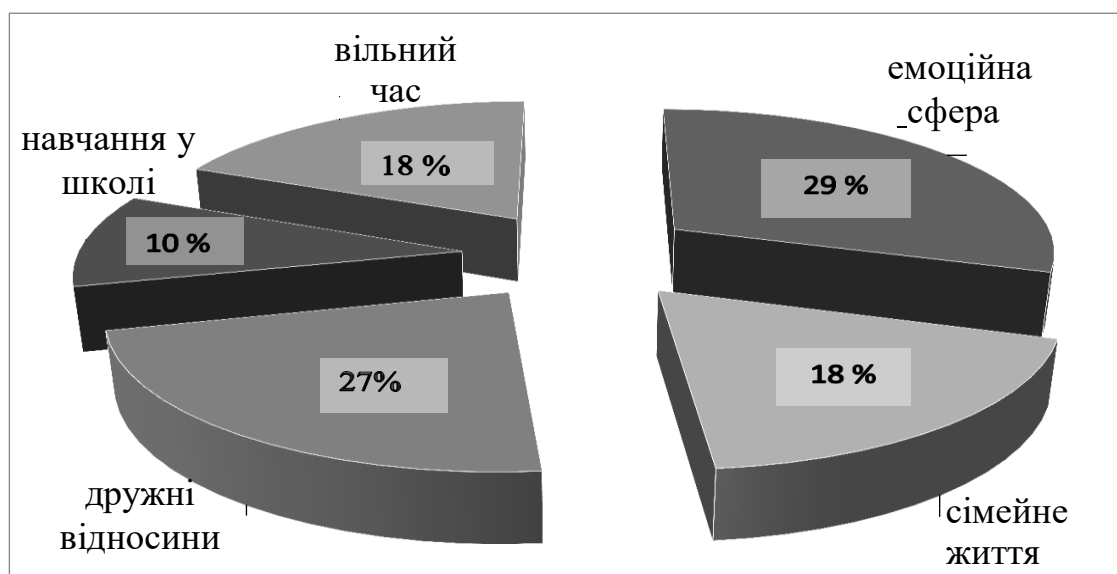


Рисунок 3. 2 Питома вага основних складових ЯЖ при АД у дітей старшого віку

Як видно з наведеної діаграми найбільший внесок у загальну оцінку ЯЖ здійснюється емоційною сферою та стосунками з однолітками.

Визначення суто медичних аспектів дозволило виявити, що найбільшу питому вагу у структурі ЯЖ має сфера функціональних можливостей, які стосуються стану фізіологічних функцій, необхідних для здійснення повсякденної діяльності, включаючи соціальні, інтелектуальні та емоційні характеристики. Для детального вивчення впливу захворювання на ЯЖ окремо аналізували показники у дітей різної статі (рис. 3. 3).

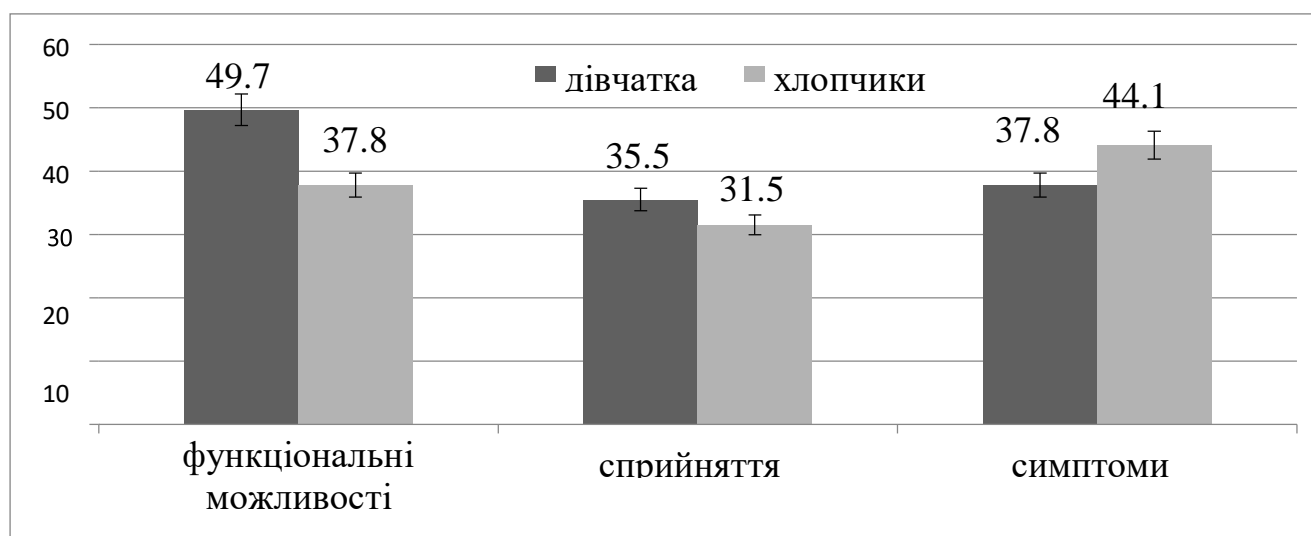


Рисунок 3. 3 Медичні аспекти ЯЖ у групі дітей старшого віку з урахуванням гендерних характеристик

Як можна бачити на діаграмі саме в емоційній сфері ми спостерігали найбільші гендерні розбіжності, що вочевидь пов'язано із більш прискіпливим ставленням дівчат як до власної зовнішності, так і чутливим відношенням до думки оточуючих однолітків та дорослих.

У сфері сприйняття, що включає оцінку загального стану здоров'я, рівня добробуту і задоволеність життям, відповіді хлопчиків і дівчат суттєво не відрізнялися. Рівень відношення дітей до симптомів АД, їх тривалості та динаміки під впливом лікування також виявився майже однаковим. Загальна оцінка задоволеності лікуванням у дітей старшої групи становила $2,3 \pm 0,7$ бала (у дівчат – 2,4 бала, у хлопчиків – 2,1 бала, $p > 0,05$).

При визначенні ЯЖ в групі дітей молодшого віку ми зіткнулися з деякими особливостями. Як вже було зазначено, загальні показники ЯЖ мали певні розбіжності при анкетуванні дітей та їх батьків. У той же час наше прагнення до самостійної оцінки дитиною свого стану, що саме відповідає визначенню ЯЖ, як суб'єктивного показника, зустрічало певні перешкоди. Обмеження були пов'язані із тим, що діти молодшого віку, ще не мають чіткого уявлення про стан здоров'я взагалі, не здатні пояснити причину хвороби, вони відчують труднощі при згадуванні свого стану упродовж певного часу, навіть у тижневий термін.

У зв'язку із означеними особливостями аналіз рівня ЯЖ у дітей молодшої групи проводили із застосуванням додаткового інструменту – адаптованої ілюстративної шкали – опитувальника CDLQI / mod. Перед застосуванням означеного засобу оцінки ЯЖ дитини з АД оцінювали придатність анкети для даного віку, проводили докладне пояснення і надавали інструкції з використанням зрозумілих дитині речень, пояснювали зміст, значення і варіанти відповідей. Під час опрацювання анкети дитина, проводячи самооцінку, об'єктивно відображала своє відношення до хвороби, до впливу лікування, визначала відносини з оточенням, які можуть бути невідомі батькам, наприклад, у дитячому садку. З будь-якого питання стосовно анкетування дитина мала змогу

звернутися за роз'ясненням до лікаря.

Для визначення інформативності розробленого опитувальника із визначення ЯЖ при АД у дітей молодшої групи проводили порівняльний аналіз результатів анкетування стандартної анкети CDLQI та її модифікованої версії CDLQI/mod (Рис. 3. 4).

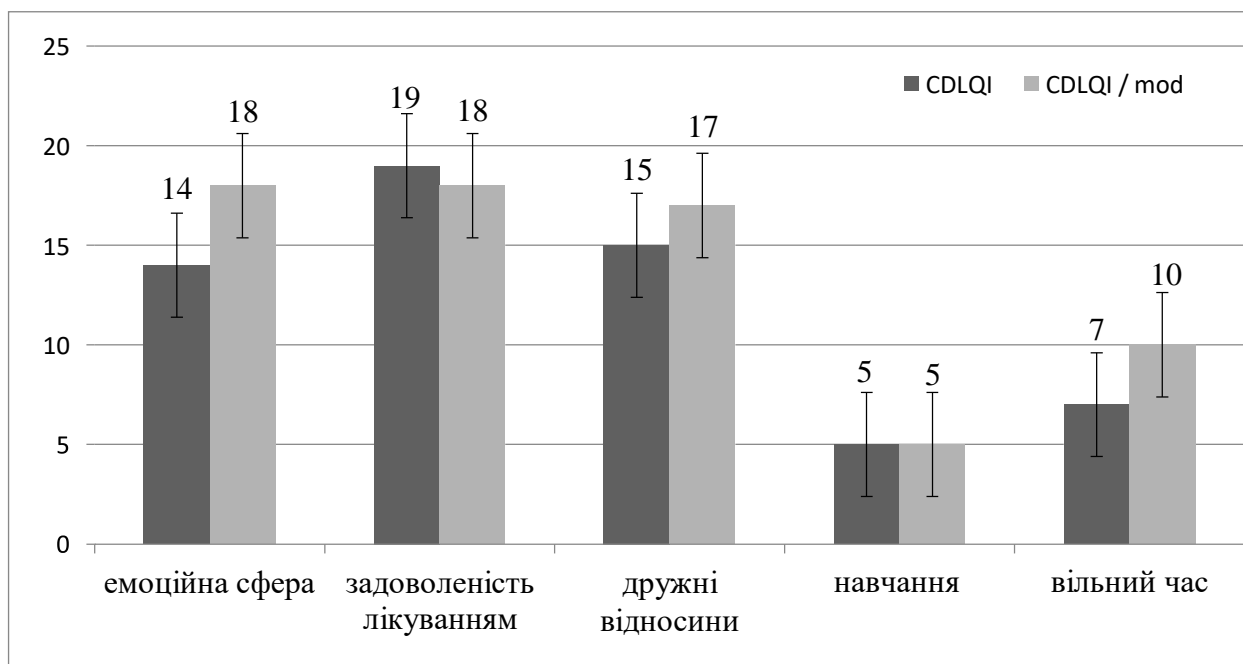


Рисунок 3. 4 Результати опитування дітей молодшої групи за анкетами CDLQI та CDLQI/mod

У процесі роботи було встановлено, що більш чутливими питаннями CDLQI/mod виявилися наступні: емоційна сфера, стосунки із друзями та дозвілля. Натомість меншу вагомість мав показник стану сімейного життя. А вплив захворювання на навчальний процес був мінімальним і за рівнем значущості співпадав при застосуванні CDLQI та CDLQI/mod.

Для підтвердження інформативності запропонованої анкети CDLQI/mod проводили розрахунок операційних характеристик методу. За результатами ROC - аналізу діагностична значущість CDLQI/mod при АД у дітей молодшої вікової групи склала AUC 0,91; Standard Error 0,06 (95% CI 0,73-0,98); Significance level P (Area =0.5) <0,0001; Se 86,67%; Sp 83,33 %; PPV 86,7% (95% CI 59,6 - 98,3); NPV 83,3 (95% CI 49,8, - 98,2) (рис. 3.5).

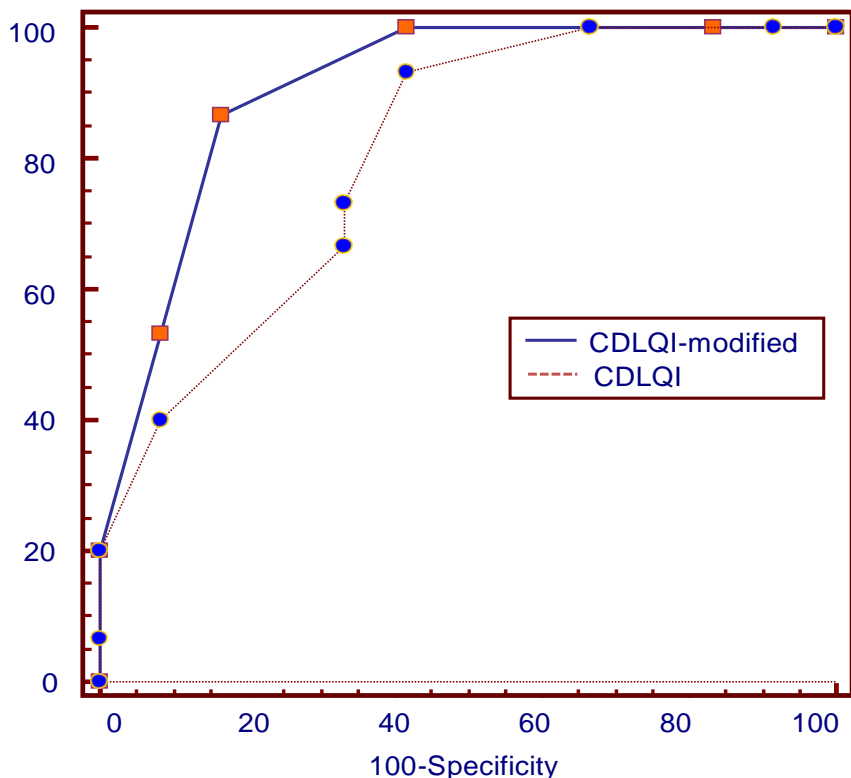


Рисунок 3.5 ROC – крива з діагностичної значущості CDLQI/mod при АД у дітей молодшої вікової групи.

Таким чином отримані дані відносно високої чутливості й специфічності запропонованої методики дозволили проводити подальший аналіз ЯЖ дітей, хворих на АД, на підставі результатів анкетування за допомогою CDLQI/mod.

Для з'ясування гендерних відмінностей дослідження ЯЖ дітей молодшої окремо аналізували дані анкетування хлопчиків та дівчат (Рис. 3.6).

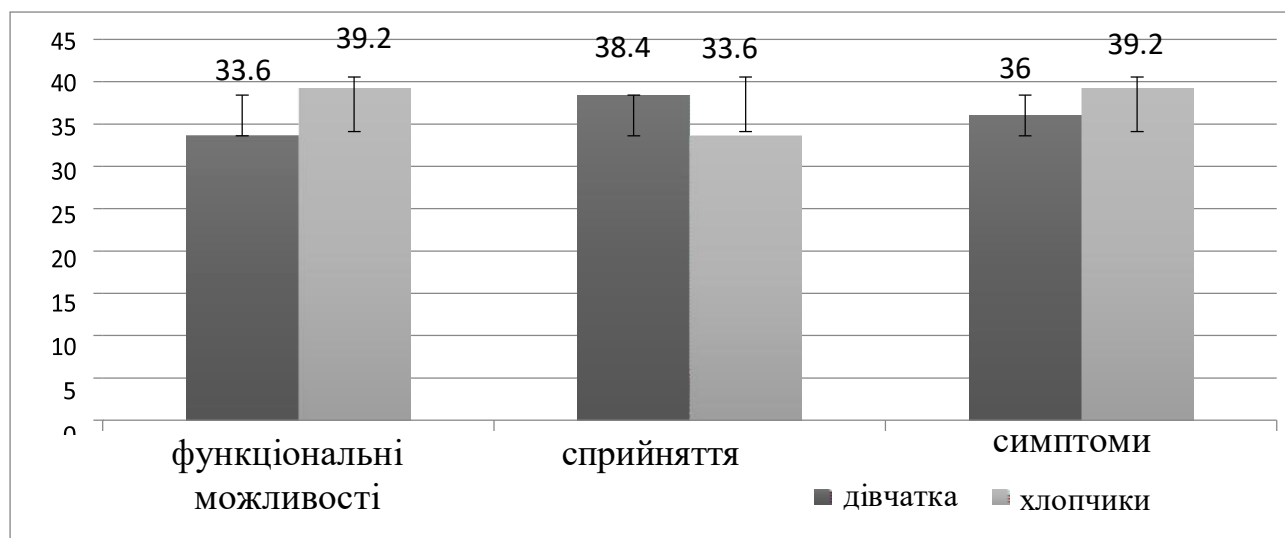


Рисунок 3. 6 Медичні аспекти ЯЖ у групі дітей молодшого віку з урахуванням гендерних характеристик

Як свідчить наведена діаграма медичні аспекти ЯЖ у пацієнтів молодшої групи демонстрували зсув акцентів з функціональних властивостей у бік симптоматичних проявів захворювання. Гендерні відмінності майже не позначалися на показниках самосприйняття. У той же час простежено тенденцію до більш суттєвого впливу фізіологічних дисфункцій та емоційного дисбалансу на ЯЖ дівчаток. Так само в групі дівчат більш істотним виявився вплив на рівень ЯЖ симптомів захворювання.

Відповідно до отриманих даних, гендерні відмінності певним чином були пов'язані й з віковими аспектами. При цьому питома вага клінічних ознак захворювання була найбільшою у загальній структурі медичних аспектів ЯЖ у пацієнтів молодшого віку. Натомість роль функціональних обмежень виявилася дещо нижчою. Вочевидь, діти молодшої групи у зв'язку із меншим колом соціальних стосунків та не таким різноманітним спектром дозвілля, як у пацієнтів старшої групи, не настільки гостро відчувають функціональні обмеження у повсякденному житті. Характерно, що показники самосприйняття не виявили достеменних вікових розбіжностей.

Результати порівняльного аналізу різних сфер ЯЖ у дітей старшої та молодшої вікових груп представлено на рисунку 3. 7.

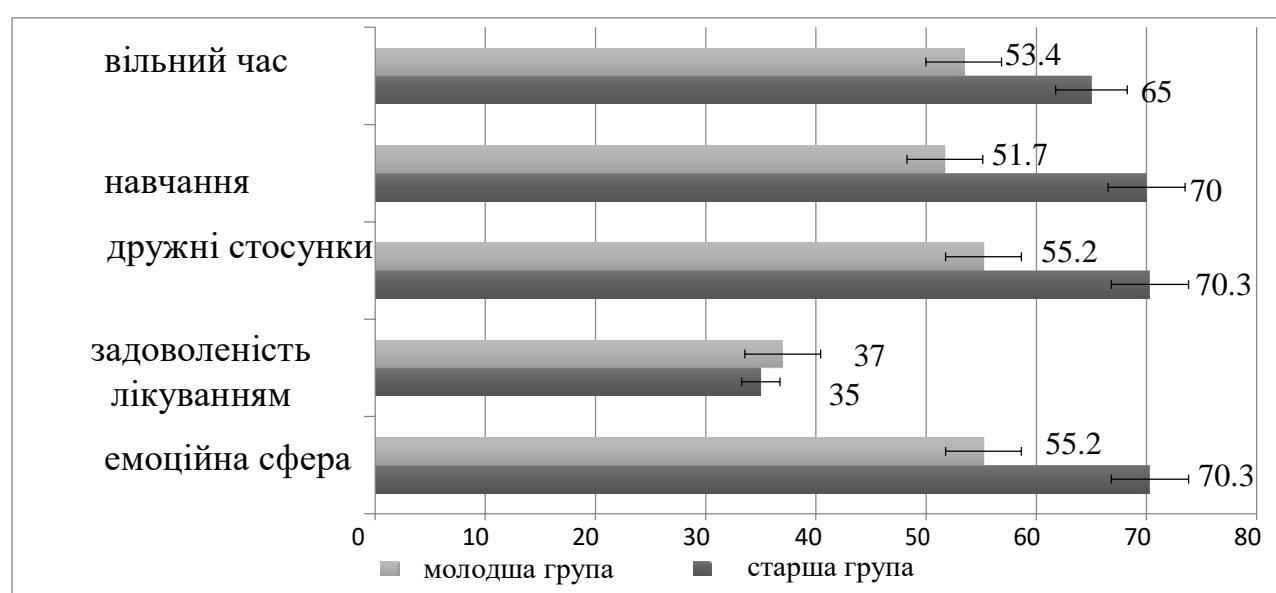


Рисунок 3. 7 Вікові особливості різних сфер ЯЖ у дітей, хворих на АД

Як продемонстровано на діаграмі 3. 7 при АД у дітей найбільшого впливу зазнає емоційна сфера ЯЖ. Для пацієнтів молодшого віку не менш важливими виявилися показники взаємовідносин з однолітками та сімейного мікроклімату, а от питання навчання, на відміну від результатів у старшій групі, не були настільки помітними, що імовірно пояснюється більш щадними режимами навчального процесу у дитячих дошкільних закладах. Необхідно зазначити, що незважаючи на відносно невеликий, порівняно із іншими результатами, внесок оцінки задоволеності лікуванням, аналіз даного показника у динаміці спостереження за дитиною надає важливу інформацію щодо ефективності проведеної терапії.

Підводячи підсумки вивчення ЯЖ дітей, хворих на АД, слід зазначити, що АД порушує звичайний для дітей спосіб життя, негативно впливає на гармонійний і духовний розвиток дитини. Захворювання стосується не лише дитини і певним чином впливає на всю родину. При цьому оцінка батьками наслідків хвороби для дитини, більшою мірою залежить від впливу цієї хвороби на них самих, і пов'язана із працевтратами батьків та іншими економічними аспектами.

Комплексне вивчення складових ЯЖ поряд із аналізом клінічних ознак може дати більш повну картину впливу нозогенних реакцій на стан та загальне самопочуття пацієнта, а також оцінити ефективність лікувальних заходів. Нажаль, незважаючи на велику кількість розроблених інструментів вимірювання ЯЖ у дітей та підлітків, жоден із них поки не набув статусу еталона, який міг би прийматися як базовий при АД.

У той же час покращання показників якості життя дає шанс на повноцінне життя дитині, дозволяє уникнути етичних проблем, конфліктів у суспільстві. Глибокий аналіз і розуміння емоціонального стану дитини, його власного самосприйняття поряд із урахуванням об'єктивних клінічних характеристик дозволяє оцінювати і прогнозувати перебіг захворювання, підвищує рівень комплаєнтності, як із маленькими пацієнтами, так і з їх родичами, сприяє

досягненню контролю над алергічними процесами.

Висновки до розділу:

– У результаті ретроспективного аналізу даних дітей з АД виявлено деякі особливості перебігу захворювання, як-от превалювання станів середньої важкості ($51,7 \pm 5,3\%$), підвищення сироваткового рівня IgE ($61,8 \pm 5,2\%$), спадковий атопічний ($33,7 \pm 4,9\%$) та метаболічний ($52,8 \pm 5,3\%$) анамнез, високий рівень сенсibilізації до харчових ($52,8 \pm 5,3\%$) та побутових ($22,5 \pm 4,4\%$) алергенів, широкий спектр коморбідної (переважно з боку травної і сечовивідної систем) патології;

– Загалом, достеменно значущих відмінностей перебігу АД в залежності від віку не встановлено. Розбіжності стосувалися наступних характеристик: тенденція до більш важкого перебігу АД у дітей молодшої групи ($p > 0,05$), підвищення концентрації IgE ($p < 0,001$) та наявність коморбідної патології з переважанням функціональних розладів травлення ($p < 0,001$) – у дітей старшої групи;

– У ході роботи встановлено суттєвий вплив АД на ЯЖ дітей та їх батьків. Інтегральний показник ЯЖ хворих становив $22,3 \pm 1,9$ бала, а його рівень відбивав ступень тяжкості захворювання. Серед досліджуваних сфер ЯЖ відмічався значний внесок «психологічних» питань ($83,3 \pm 4,9\%$), «фізичних» проблем ($72,3 \pm 5,8\%$), «соціальних взаємин» ($71,2 \pm 5,9\%$) та «навколишнього оточення» ($72,9 \pm 5,8\%$).

– При аналізі результатів анкетування дітей молодшої вікової групи у більшості випадків спостерігався «*crossinformant variance*» феномен. Застосування розробленого адаптованого опитувальника CDLQI/mod для дітей молодшої групи виявилось ефективним інструментом визначення ЯЖ при АД, що доведено результатами ROC- аналізу: AUC 0,91; Se 86,67%; Sp 83,33 %.

Результати досліджень даного розділу викладені у наступних публікаціях:

1. Решетило О. В., Стоева Т. В., Весилык Н. Л. Влияние атопического дерматита на качество жизни детей. Международный научно-исследовательский журнал. Екатеринбург. 2015. № 9 (40). С. 65–67.
2. Анализ качества жизни при атопическом дерматите у детей. Решетило О. В., Стоева Т. В., Бондаренко Т. О. 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.
3. 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 :CABHS-2017. International Conference on Chemical Agricultural Biological and Healt Sciences. Bali, Indonesia, 2017. P. 110–112.
4. Решетіло О. В., Карякина В. Е. Аналіз 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.
5. Зубаренко О. В., Кравченко Т. Ю., Решетіло О. В. Комплексна терапія дітей з атопічним дерматитом з використанням сорбентів. Сучасна педіатрія. 2017. № 2 (82). С. 86–90.
6. 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.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ ЗА УМОВ ДИЗМОРФІЗМУ ФІЛАГРИНУ ТА МОЖЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНО-СПРЯМОВАНОЇ КОРЕКЦІЇ

У даному розділі наведено дані порівняльного аналізу перебігу АД у дітей за умов структурно-функціональних змін білку філагрину. Вплив поліморфізму в гені білку філагрину на перебіг АД оцінювали, спираючись на вивчення клінічних показників, морфо-функціональних властивостей шкіри та результатів ПЛР. Виявлені асоціативні зв'язки клінічних та патофізіологічних характеристик дозволили виділити окрему модель перебігу АД у дітей та визначити її діагностичні біомаркери. З урахуванням отриманих даних обґрунтовано напрямки спрямованої патогенетичної корекції та проведено оцінку ефективності запропонованого лікувального комплексу за результатами безпосередніх та віддалених спостережень.

4. 1. Особливості поліморфізму в гені білку філагрину та його вплив на клінічні характеристики та морфо-функціональні властивості шкіри при atopічному дерматиті у дітей

Для вирішення поставлених завдань у результаті скринінгу було відібрано та обстежено 111 дітей у віці від 3 до 12 років з atopічним дерматитом. В процесі обстеження з'ясовували клініко-анамнестичні дані, оцінювали виразність клінічних ознак, проводили визначення рівня Ig E, аналізували спектр сенсibilізації, вивчали морфо-функціональний стан шкіри і ступінь її гідратації.

В результаті проведеного генетичного обстеження було встановлено, що у 51 (45,9 ± 6,98%) дитини з АД наявний поліморфізм у гені білку філагрину – *FLG*. Ці пацієнти увійшли в основну групу, ще 60 дітей без виявленого поліморфізму склали контрольну групу. У ході молекулярно-генетичного

дослідження мутацію R501X виявлено у 40 дітей ($78,4 \pm 5,76\%$), поліморфізм 2282del4 – у 4 хворих $7,8 \pm 3,76\%$, а їх поєднаний варіант R501X+2282del4 – у 7 ($13,7 \pm 4,81\%$) пацієнтів. Розподіл алельних варіантів поліморфізму *FLG* з урахуванням статі пацієнтів надано у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Гендерний розподіл алельних варіантів *FLG* у пацієнтів при АД у дітей

| Генотип | R 501 X AA 2282 de4AA | R 501 X Aa 2282 del 4AA | R 501 X Aa 2282 del 4del | R 501 X AA 2282 del 4del |
|-------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Дівчатка, % | $57,9 \pm 6,6$ | $28,0 \pm 6,0$ | $8,8 \pm 3,7$ | $5,3 \pm 2,9$ |
| Хлопчики, % | $51,9 \pm 6,8$ | $33,3 \pm 6,4$ | $7,4 \pm 3,6$ | $7,4 \pm 3,6$ |

Як видно з наведених у таблиці результатів варіанти поліморфізму гену *FLG* у дівчаток та хлопчиків розподілилися майже однаково: в обох групах переважала мутація R 501 X Aa. Незначне збільшення мутацій 2282 del 4del спостерігалось у хлопчиків, в той час як комбінований варіант був представлений з однаковою частотою, незалежно від гендерної ознаки.

Визначення впливу поліморфізму в гені *FLG* на перебіг АД проводили порівнюючи клініко-лабораторні характеристики в основній та контрольній групах. У ході аналізу значущих вікових відмінностей в групах порівняння не встановлено, проте, середній вік в основній групі виявився дещо більшим ($7,2 \pm 2,1$ проти $6,5 \pm 2,1$ р, $p > 0,05$). За гендерними ознаками групи достеменно не відрізнялися: в основній групі було 26 (50,9 %) хлопчиків та 25 (49%) дівчаток, у контрольній – 28 (46,5%) хлопчиків та 32 (53,3%) дівчинки. При з'ясуванні впливу поліморфізму *FLG* на ступінь важкості захворювання було встановлено, що в основній групі легкий перебіг АД встановлено у 7 ($13,7 \pm 4,81\%$) дітей, середньої важкості – у 16 ($31,3 \pm 6,49\%$), важкий у 28 ($54,9 \pm 6,97\%$) хворих. У контрольній групі результати значимо відрізнялися: легкий перебіг спостерігався у 20 ($33,3 \pm 6,08\%$) хворих, середньої важкості у 29 ($48,3 \pm 6,45\%$),

а важкий лише у 11 ($18,3 \pm 4,99\%$) пацієнтів, тобто, в контрольній групі відмічена тенденція до зменшення хворих з важким перебігом АД за рахунок збільшення відсотку дітей з легким перебігом хвороби.

Аналіз спадкового анамнезу в основній групі обстеження дозволив виявити спадкову обтяженість у $60,8 \pm 6,84\%$ пацієнтів, а у контрольній у $50 \pm 6,45\%$ дітей ($p > 0,05$). Діагностований АД у родичів першої лінії спорідненості в основній групі документовано в $72,6 \pm 6,25\%$ випадків. При цьому наявність АД хоча б у одного з батьків реєструвався в $62,7 \pm 6,77\%$, а наявність БА – у $41,2 \pm 6,89\%$ випадків.

Особливості алергічної відповіді при АД в обстежених дітей характеризувалися полівалентною сенсibilізацією. У контрольній групі здебільшого дебют захворювання провокувався харчовими алергенами та за даними визначення специфічних Ig E у сироватці крові частіше визначалася сенсibilізація до яловичини – $28,3 \pm 5,8\%$, рису – $25 \pm 5,6\%$, коров'ячого молока – $23,3 \pm 5,5\%$, гречки – $23,3 \pm 5,5\%$, курячого яйця – $16,7 \pm 4,8\%$, пшениці – $18,3 \pm 4,9\%$, вівсянки – $15,0 \pm 4,6\%$ та картоплі – $15,0 \pm 4,6\%$. В основній групі більшого значення набули побутові та грибкові алергени: сенсibilізація до *D. farina* та *D. pteronyssinus* спостерігалась у $72,5 \pm 6,25\%$ дітей, до грибкових алергенів – у $90,2 \pm 4,2\%$, зокрема до *Penicillium* – $52,9 \pm 7,0\%$, *Aspergillus niger* – $43,1 \pm 6,9\%$, *Alternaria tenuis* – $58,5 \pm 6,9\%$).

При вивченні особливостей клінічного перебігу встановлено ранню маніфестацію симптомів АД в основній групі, так у 42 ($82,4 \pm 5,33\%$) дітей перші ознаки АД з'явилися до 3-х місяців, на противагу тому, у контрольній групі ранні ознаки спостерігалися лише у 17 ($28,3 \pm 5,82\%$) обстежених, $p < 0,01$. У більшості дітей контрольної групи поява симптомів АД приходилася на термін з 3 до 6 міс ($31 (51,6 \pm 6,45\%)$) та з 6 до 18 міс ($12 (20,0 \pm 5,16\%)$) пацієнтів. Отримані дані підтверджують, що вікові особливості клінічного перебігу АД, асоціюються з морфо-функціональними особливостями шкіри, характерними для певного віку. Вочевидь анатомо-фізіологічні особливості шкіри дітей раннього та молодшого віку, як-от менша товщина епідермісу, його більш пухка структура, значний

вміст води в корнеоцитах та їх розріджене розташування, тонкий та пухкий роговий шар, незрілість еластичних волокон та водно-ліпідного шару, укупі із молекулярно-генетичними передумовами та порушенням структурних та функціональних властивостей основних білків епідермісу, зокрема філагрину, пояснюють її підвищену вразливість до численних тригерних впливів.

З огляду на існуючі дані про вплив поліморфізму в гені *FLG* не лише на мофро-функціональні характеристики шкіри, але й на розвиток атопії взагалі [14, 27, 80], у ході дослідження приділяли увагу наявності у обстежених дітей супутньої алергічної патології та інших коморбідних станів (табл. 4.2). Загальний рівень супутньої алергічної патології сягав $45,0 \pm 7,0\%$ у дітей основної групи та $55,1 \pm 6,1\%$ – у дітей групи контролю, $p > 0,05$.

Таблиця 4.2

Спектр супутньої патології алергічної та неалергічної природи у дітей з АД з урахуванням поліморфізму у гені *FLG*

| Супутня патологія | Основна група (n = 51) | | Контрольна група (n = 60) | | p |
|---------------------------------------------|---------------------------|------------|------------------------------|------------|--------|
| | n | M ± m, % | n | M ± m, % | |
| Харчова алергія | 18 | 35,3 ± 6,7 | 27 | 45,9 ± 6,4 | > 0,05 |
| Бронхіальна астма | 20 | 38,0 ± 6,8 | 17 | 28,9 ± 5,8 | >0,05 |
| Алергічний риніт | 3 | 5,7 ± 3,2 | 4 | 6,8 ± 3,2 | > 0,05 |
| Інші алергічні захворювання | 11 | 20,9 ± 5,7 | 21 | 35,7 ± 6,2 | > 0,05 |
| Функціональні розлади підшлункової залози | 12 | 23,5 ± 5,9 | 12 | 20,4 ± 5,2 | > 0,05 |
| Синдром подразненого кишківника з закрепами | 4 | 7,8 ± 3,8 | 7 | 11,9 ± 4,2 | > 0,05 |
| Порушення мікробіоценозу кишківника | 11 | 21,6 ± 5,8 | 16 | 27,2 ± 5,7 | > 0,05 |

Як свідчать наведені результати, у спектрі супутньої патології статистично значущої різниці між групами не виявлено, втім, в основній групі було дещо більше дітей з діагностованою БА, що можливо пояснюється раннім стартом АМ за наявності поліморфізму *FLG* та відповідно, більш раннім дебютом БА, як наступної сходинки каскаду atopічних реакцій. Характерно, що у контрольній групі збільшувалась кількість дітей із супутньою алергопатологією, як-от харчова алергія, кропив'янка та набряк Квінке. Вочевидь для пацієнтів цієї групи більш значимі були IgE - залежні механізми формування atopії, що свідчить про активне залучення імунологічних процесів у реалізацію АМ. До того ж звертає на себе увагу наявність у обстежених дітей супутньої патології травної системи, зокрема функціональних розладів підшлункової залози, біліарного тракту, порушень кишкового мікробіоценозу що потребує подальшого вивчення й урахування патогенетичних взаємозв'язків при функціональних розладах травлення, ферментопатіях та харчовій алергії.

З огляду на значущість філагрину, як одного з основних структурних компонентів епідермісу, окремо проводили вивчення впливу поліморфізму R501X Aa, 2282 del4 на шкірні прояви алергії (з оцінкою по SCORAD) і детально аналізували усі ознаки з урахуванням вікових характеристик дітей (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Оцінка ступеня важкості АД (за SCORAD) у дітей з виявленим поліморфізмом R501X Aa, 2282 del4

| Показник Вік | Площа ураження, % | Об'єктивні ознаки, бали | Інтенсивність свербежу, бали | Якість сну, бали | Індекс SCORAD, бали |
|-----------------|----------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------|---------------------------|
| 3 – 7 років | 55,3 ± 15,1 | 10,6 ± 1,7 | 5,3 ± 1,5 | 5,3 ± 1,7 | 58,4 ± 9,6 |
| 8 – 12 років | 50,0 ± 9,3 | 9,6 ± 1,6 | 5,6 ± 1,3 | 6,0 ± 0,9 | 54,9 ± 9,9 |
| p | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |

Як видно з наведених у таблиці 4.3. даних значущість ознак шкали SCORAD у дітей різних вікових груп за наявності поліморфізму R501X Aa, 2282 del4 майже не відрізнялась, що може свідчити про нівелювання вікових анатомо-фізіологічних особливостей шкіри у дітей за умов порушення синтезу філагрину. Вочевидь, дефект вказаного білку настільки впливає на якість епідермісу, що незважаючи на досить широкий віковий діапазон і очікувані вікові відмінності перебіг АД незалежно від віку мав схожі характеристики.

За об'єктивним характеристиками середнє значення індексу SCORAD в основній групі пацієнтів склало $52,8 \pm 7,5$ бала, а у контрольній – $33,0 \pm 4,0$ бала, $p < 0,05$; площа ураження – $52,1 \pm 13,2\%$ та $19,5 \pm 10,2\%$ відповідно, $p < 0,001$; виразність об'єктивних ознак – $10,2 \pm 1,7$ бала та $7,2 \pm 1,3$ бали відповідно, $p > 0,05$; інтенсивність свербіжжю – $3,5 \pm 0,5$ бала та $2,3 \pm 1,1$ бала.

відповідно, $p > 0,05$; порушення сну – $3,2 \pm 0,6$ бали та $1,8 \pm 0,6$ бали відповідно, $p > 0,05$. Тобто за наявності поліморфізму R501X Aa, 2282 del4 показники SCORAD мають більш виразні відхилення, а найбільш чутливим з них виявився показник, що характеризує площину ураження.

Подальший пошук ознак, що асоційовані із наявністю поліморфізму R501X Aa, 2282 del4, зосередили на вивченні особливостей епідермального бар'єру. З огляду на доведену роль бар'єрних білків у регулюванні процесів трансмембранного транспорту вологи, проводили вивчення зволоженості шкіри у дітей з АД за умов молекулярних змін філагрину на підставі результатів інструментального вимірювання діелектричних властивостей епідермісу (табл. 4.4).

При аналізі результатів корнеометрії виявлено, що у дітей основної групи зволоженість шкіри значно нижча, порівняно з показниками дітей контрольної групи (рис. 4.1). Найсухішими ділянками тіла у дітей з виявленим поліморфізмом R501X Aa, 2282 del4 були обличчя та верхні кінцівки, що можливо пояснюється підвищеною чутливістю даних зон до впливу зовнішнього середовища, оскільки зазначені анатомічні ділянки зазвичай завжди відкриті та часто контактують з миючим засобами, водою, зазнають значимих перепадів температур та ін.

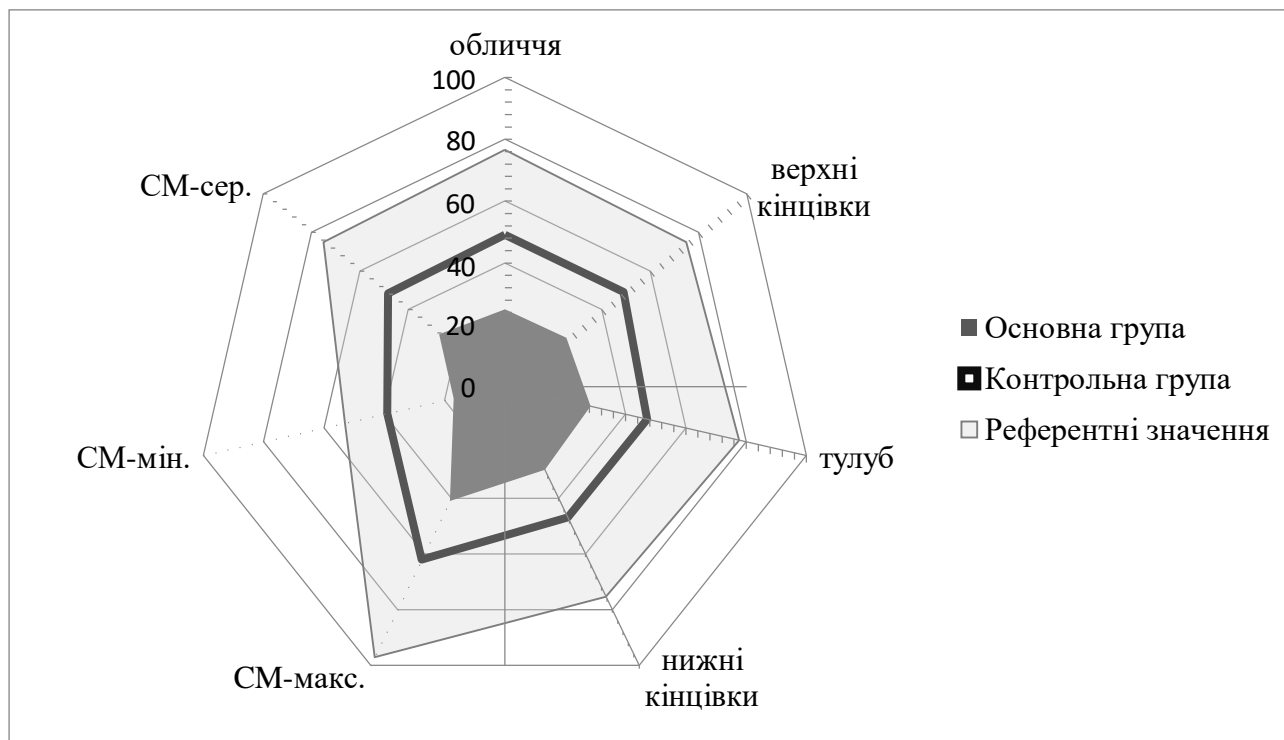


Рисунок 4.1 Рівень зволоженості шкіри при АД у дітей за результатами корнеометрії

Отримані дані засвідчують, що у дітей з АД за умов поліморфізму в гені філагрину відбувається активніша трансепідермальна втрата вологи, ніж при АД без порушення синтезу філагрину. Статистично значиме підвищення сухості епідермісу у дітей основної групи яскраво видно при зіставленні мінімальних показників зволоженості, отриманих при корнеометрії (рис. 4.1). Характерно, що в основній групі у всіх пацієнтів середній показник корнеометрії був менше 45 балів, а у 17 ($33,3 \pm 6,6\%$) дітей навіть ≤ 30 балів, що відповідає стану «дуже суха шкіра», у той же час у контрольній групі лише у 18 ($30,0 \pm 5,9\%$) дітей зволоженість шкіри була меншою за 45 балів, а хворих з показниками корнеометрії ≤ 30 балів у контрольній групі взагалі не було.

Отже результати зональної корнеометрії та її інтегральний показник – середній рівень зволоженості епідермісу – демонстрували достеменно зниження зволоженості шкіри за умов поліморфізму у гені філагрину, що вочевидь впливало й на захисні властивості шкіри.

Результати корнеометрії в групах обстежених дітей з АД

| Зони | Основна Група | Контрольна група | Референтні значення | р | | |
|-------------|------------------|---------------------|------------------------|--------|--------|------------|
| | 1 | 2 | 3 | 1-2 | 1-3 | 2-3 |
| СМ 1 | 25,0 ± 4,7 | 49,1 ± 4,7 | 76,6 ± 10,8 | <0,01 | <0,001 | <0,01 |
| СМ 2 | 25,5 ± 3,8 | 49,1 ± 4,8 | 75,0 ± 12,1 | <0,01 | <0,001 | <0,01 |
| СМ 3 | 28,4 ± 5,5 | 47,2 ± 4,6 | 77,7 ± 11,8 | <0,05 | <0,001 | <0,01 |
| СМ 4 | 29,8 ± 5,7 | 46,9 ± 6,1 | 75,3 ± 8,9 | >0,05 | <0,001 | <0,01 |
| СМ макс. | 41,0 ± 5,9 | 62,0 ± 5,2 | 97,0 ± 11,7 | < 0,05 | >0,05 | <0,00 1 |
| СМ мін. | 17,0 ± 5,9 | 39,0 ± 5,2 | 53,0 ± 11,7 | <0,01 | <0,001 | >0,05 |
| СМ сер. | 27,2 ± 5,5 | 48,3 ± 5,7 | 75,0 ± 11,7 | <0,05 | <0,001 | <0,01 |

Примітки: 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.

Дисфункція бар'єрних властивостей супроводжувалась певними змінами мікробіоценозу шкіри у вигляді зменшення щільності мікроорганізмів - коменсалів та збільшення рівня грибової контамінації. Так, при мікробіологічному дослідженні епідермісу у пацієнтів основної групи виділено *Staphylococcus Epidermidis* у 14 (27,4 ± 6,2%) дітей, у контрольній групі – у 24 (40,1 ± 6,3%) дітей. Грибкова флора (гриби роду *Candida* у титрі $\leq 10^3$) в зішкребах виявлена у 16 (31,4 ± 6,5%) дітей основної групи та у 7 (11,7 ± 4,1%) дітей групи контролю, $p < 0,05$.

У ході проведеного аналізу виявлено зворотній зв'язок між диморфізмом філагрину та порушенням морфо-функціонального стану шкіри ($r = - 0.89$)

Для визначення біомаркерів клініко-патогенетичної моделі перебігу АД, обумовленої поліморфізмом філагрину, вивчали значущість асоціативних зв'язків за критерієм χ^2 (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Характеристики перебігу АД у дітей з урахуванням поліморфізму *FLG*

| Ознака | Основна група | | Контрольна група | | χ^2 | p |
|------------------------------------------------|---------------|----------------|------------------|------------|-------------|---------|
| | n | % | n | % | | |
| Ранній дебют АД (до 3-х місячного віку) | 42 | 82,4±5,33 | 17 | 28,3 ± 5,8 | 33, 35 | p<0,001 |
| Важкий перебіг АД | 28 | 54,9± 7,0 | 11 | 18,4 ± 5,0 | 16,17 | p<0,001 |
| Підвищення рівня загального Ig E | 37 | 72,5 ± 6,3 | 45 | 75,2 ± 5,6 | 0,55 | p>0,05 |
| Еозинофілія | 37 | 72,5 ± 6,3 | 37 | 61,8 ± 6,3 | 1,46 | p>0,05 |
| Сенсибілізація до грибкових алергенів | 46 | 90,2 ± 4,2 | 21 | 35,1 ± 6,2 | 0,69 | p>0,05 |
| Сенсибілізація до <i>D. farinae</i> | 37 | 72,5 ± 6,3 | 20 | 33,4 ± 6,1 | 16,97 | p<0,05 |
| Сенсибілізація до <i>D. pteronyssinus</i> | 37 | 72,5 ± 6,3 | 6 | 10,0 ± 3,9 | 45,44 | p<0,05 |
| Сенсибілізація до домашнього пилу | 33 | 64,7 ± 6,7 | 12 | 20,0 ± 5,2 | 13,89 | p<0,05 |
| Сенсибілізація до пилоквих алергенів | 19 | 37,2 ± 6,8 | 19 | 31,7 ± 6,0 | 0,14 | p>0,05 |
| Полісенсибілізація до харчових алергенів | 7 | 13,7 ± 4,8 | 30 | 50,1 ± 6,5 | 16,32 | p<0,001 |
| Зниження зволоженості шкіри (≤ 45 балів) | 51 | 99,96±0,4 4 | 18 | 30,1 ± 5,9 | 0, 00001 | p<0,05 |
| Зменшення мікроорганізмів-коменсалів шкіри | 37 | 72,6± 6,2 | 36 | 30,1 ± 5,9 | 1,92 | p>0,05 |
| Зростання грибкової контамінації шкіри | 16 | 31,4 ± 6,2 | 7 | 11,7 ± 4,1 | 6,52 | p<0,05 |

Примітка: χ^2 розраховано з використанням поправки Фішера для $n < 5$ та поправки Йейтса для $5 \leq n \leq 9$.

4.2. Обґрунтування та оцінка ефективності диференційованого призначення емолієнтів в комплексі терапії дітей з atopічним дерматитом, асоційованим з дизморфізмом білку філагрину

Отримані у ході роботи дані про вплив структурно-функціональних порушень білку рогового шару філагрину на стан епідермального бар'єру стали підґрунтям для розробки схем комплексної терапії із спрямованою патогенетичною корекцією. З огляду на патофізіологічну роль хумектантних властивостей епідермісу в розвитку АД, а також на доведену значущість порушень зволоженості шкіри за умов дизморфізму філагрину, для таргетного терапевтичного впливу вважали доцільним застосовувати зволожуючу корнеотерапію.

При обґрунтуванні терапевтичних підходів при АД у дітей враховували наступні позиції:

- згідно існуючих клінічних настанов у лікуванні АД обов'язковим є довічне призначення зволожуючих засобів – емолієнтів, що дозволяє підтримувати гідробаланс шкіри та зменшувати клінічні прояви захворювання;
- сучасні тематичні публікації наводять рекомендації щодо частоти та способу нанесення препаратів, втім без жодних пропозицій щодо підбору засобу залежно від патогенетичної моделі перебігу АД у конкретного пацієнта;
- широке різноманіття емолієнтів за складом та їх відносно висока вартість утруднює підбір оптимального зволожуючого засобу для конкретного пацієнта, вимагає тривалого підбору препарату, що нерідко призводить до зниження комплаєнсу в зв'язку з труднощами досягненні ремісії захворювання та погіршує якість життя пацієнта і його родини;
- серед препаратів із доведеною терапевтичною ефективністю та безпечністю окреме місце посідають похідні сечовини (яка є

складовою природнього зволожуючого фактору та завдяки гігроскопічності, відповідає за утримування води у шкірі) та сквалану (який є насиченою формою сквалену, що у результаті гідрогенування стає стійким до окиснення та має поліпшені зволожуючі властивості), втім дотепер не існують чітких критеріїв для диференційованого призначення означених препаратів у дітей.

Отже, з огляду на безперечну необхідність у підтримці належної зволоженості шкіри при АД, постає питання відносно ефективного вибору емолієнтів з урахуванням індивідуальних властивостей епідермального бар'єру за умов поліморфізму *FLG*.

Для вирішення даного запитання було проведено динамічне спостереження клінічних та морфо-функціональних показників при АД у дітей з виявленим диморфізмом філагрину. Задля визначення ефективності диференційованого призначення емолієнтів у комплексній терапії АД діти загальної когорти ($n = 51$) були розділені на 2 групи, співставні за гендерно-віковими ознаками та ступенем важкості захворювання: основну – *FLG1* ($n = 26$) та контрольну – *FLG2* ($n = 25$). Базисні лікувальні заходи в обох групах передбачали призначення елімінаційного режиму, дієти із виключенням причино-значимих і перехресних алергенів та стандартної медикаментозної терапії. Вибір топічного зволожуючого засобу в групі *FLG2* здійснювався емпірично, в групі *FLG1* – диференційовано, на підставі результатів корнеометрії.

У процесі спостереження (на 30 день терапії) була відмічена позитивна динаміка і регрес симптомів АД в обох групах, проте кращі результати спостерігалися у групі *FLG1*. Так, індекс SCORAD у групі пацієнтів *FLG1* знизився до $17,62 \pm 0,93$, у той час як в групі *FLG2* тільки до $29,34 \pm 1,74$.

При детальному аналізі показників SCORAD виявлено, що інтенсивність об'єктивних ознак АД після 30 днів лікування у групі *FLG1* була значно нижчою, ніж в групі *FLG2* (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Динаміка показників SCORAD у дітей з Flg –асоційованим перебігом АД на фоні лікування

| Показники SCORAD, бали | До лікування | Після лікування | | p | | |
|------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|---------|---------|---------|
| | | Група FLG 1 | Група FLG 2 | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 1-2 | 1-3 | 2-3 |
| Об'єктивні ознаки | 10,2± 1,7 | 1,8 ± 0,2 | 2,6±0,2 | p<0,001 | p<0,001 | p<0,05 |
| Інтенсивність свербежу | 3,5±0,5 | 0,6±0,1 | 1,1±0,1 | p<0,001 | p<0,001 | p<0,01 |
| Якість сну | 3,2±0,6 | 0,7±0,1 | 3,2±1,1 | p<0,001 | p<0,001 | p<0,05 |
| Індекс SCORAD | 52,8±7,5 | 17,6±0,9 | 29,3±1,7 | p<0,001 | p<0,01 | p<0,001 |

Як видно з наведених даних, персоніфікований підбор емолієнту дозволив позитивно впливати й на суб'єктивні ознаки при АД. Так у дітей групи FLG1 достеменно знизилась інтенсивність свербіння ($p < 0,001$) та поліпшились показники якості сну ($p < 0,001$). Аналіз даних показників у групах порівняння також довів більш високу ефективність лікування у групі дітей FLG1: за інтенсивністю свербіння – на рівні $p < 0,01$, за якісними параметрами сну – на рівні $p < 0,05$.

Поліпшення перебігу АД відбувалось на фоні відновлення функцій епідермального бар'єру. Так, показники зволоженості шкіри (CM max) за корнеометричними вимірами становили у групі FLG1 $59,2 \pm 1,1$ од та у групі FLG2 – $45,1 \pm 0,6$ од. При цьому мінімальний показник зволоженості шкіри (CM min) у результаті проведеного лікування склав у групі FLG1 $40,3 \pm 0,8$ од., а у групі FLG2 – $26,9 \pm 0,8$ (табл. 4.7).

Динаміка показників корнеометрії (СМ) у дітей з Flg – асоційованим перебігом АД на фоні лікування

| Показник | До лікування | Після лікування | | p | | |
|----------|--------------|-----------------|------------|--------|--------|--------|
| | | Група FLG1 | Група FLG2 | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 1-2 | 1-3 | 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.

Керуючись рекомендаціям European dermatology forum, важливим критерієм ефективності лікування вважали індекс ЯЖ, пов'язаної із здоров'ям («health related quality of life»), рівень якого на фоні лікування склав $9,4 \pm 0,7$ бала у групі FLG1, та $12,2 \pm 0,6$ бала – у групі FLG2, $p < 0,001$ (рис. 4.2).

Результативність терапії, оцінена безпосередньо після курсу диференційованого застосування емолієнтів, підтверджено показниками доказової медицини: NNT – 1,771; RRR – 1,764.

Аналізуючи віддалені результати терапії, окрім загальноприйнятних критеріїв ремісії, як-от відсутність клінічних та шкірних морфологічних проявів АД, свербіння й порушень сну, до уваги брали й показник тривалості ремісії понад 90 днів та показник зволоженості шкіри 50 балів та вище

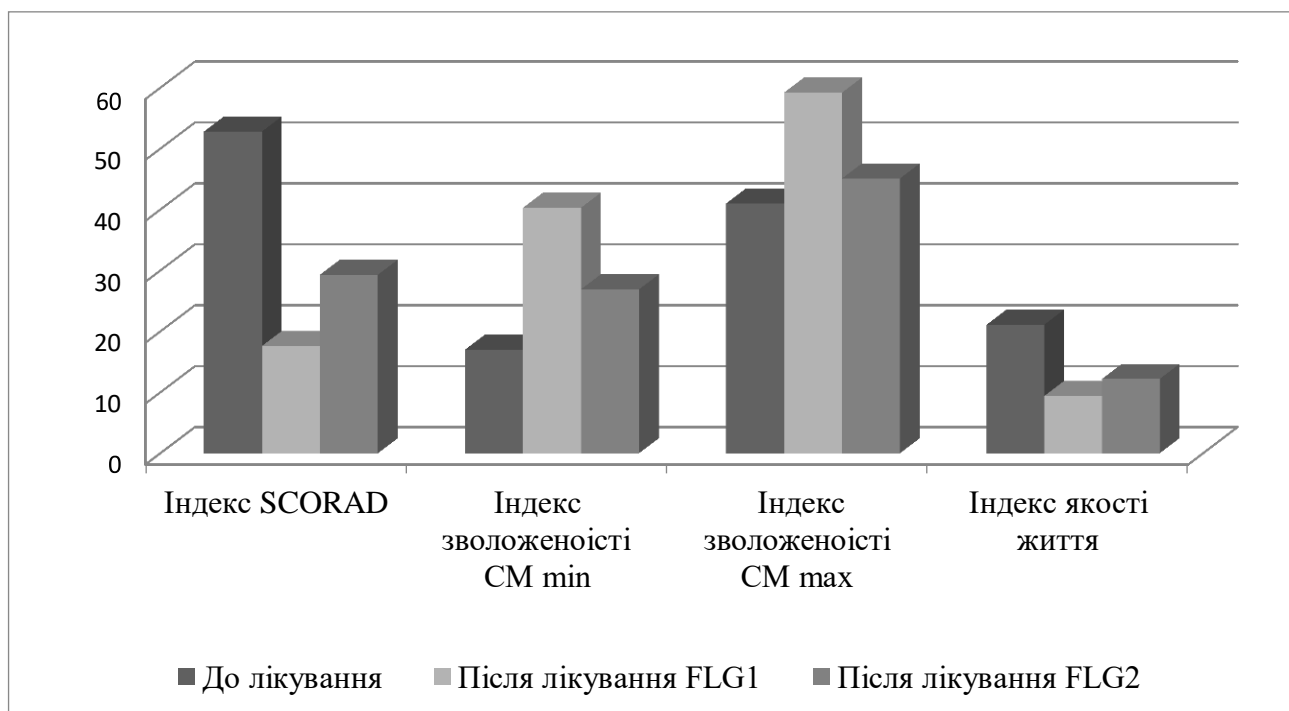


Рисунок 4.2 Динаміка показників ефективності терапії у дітей з Flg – асоційованим перебігом АД

За результатами віддалених спостережень тривалість ремісії у групі FLG1 значимо перевищувала аналогічний показник у групі FLG2. Так, частота загострень за період спостереження у дітей групи FLG1 була удвічі меншою, ніж у дітей групи FLG2, а тривалість загострень навіть втричі нижча порівняно з групою FLG2 (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Аналіз віддалених результатів лікування у дітей з Flg – асоційованим перебігом atopічного дерматиту

| Ознака | Група FLG 1 | Група FLG 2 | p |
|----------------------------|--------------|-------------|--------|
| Якість життя, бали | 5,5 ± 1,5 | 12,1 ± 2,5 | < 0,05 |
| Тривалість ремісії, дні | 143,8 ± 31,7 | 81,2 ± 19,5 | < 0,05 |
| Кількість загострень | 1,5 ± 0,6 | 3,5 ± 0,7 | < 0,05 |
| Тривалість загострень, дні | 11,5 ± 4,8 | 31,6 ± 8,3 | < 0,05 |
| СМ сер. | 64,4 ± 10,5 | 39,2 ± 6,7 | < 0,05 |

Таким чином, наведені у розділі результати показали доцільність виділення окремої клініко-патогенетичної моделі перебігу АД, асоційованого із молекулярно-функціональними змінами білку філагрину. Патолофізіологічна суть моделі полягає у тому, що генетично детермінований дизморфізм білку філагрину (з мутаціями у гені *FLG R501X* и *2282del4*) і, відповідно дефіцит його дериватів, призводить до зниження природнього зволожуючого фактору шкіри, та унаслідок пригнічення властивості бар'єрної системи рогового шару епідермісу, спричинює надмірне транскутанне проникнення антигенів. Діагностична значущість моделі базується на виділенні специфічних біомаркерів, які враховують клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні ознаки і мають високий рівень доказовості. Ефективність моделі підтверджено результатами динамічного спостереження, у ході якого на фоні призначення таргетної терапії, спрямованої на відновлення зволоженості шкіри, відбувалось поліпшення клінічного перебігу і стану шкіри, зменшення об'єктивних та суб'єктивних ознак АД, що позитивним чином відбивалося на показниках якості життя пацієнтів.

Висновки до розділу

- Молекулярні зміни у гені білку філагрину зустрічаються у $45,9 \pm 6,98\%$ дітей з АД. За частотою найбільш значущою виявилась мутація *R501X*, яку визначали у $78,4 \pm 5,76\%$ обстежених дітей. Структурні зміни у гені білку філагрину також було представлено наявністю поліморфізму *2282del4* – у $7,8 \pm 3,76\%$ та компаундної гетерозиготності *R501X* та *2282del4* – у $13,7 \pm 4,81\%$ пацієнтів.

- У результаті вивчення особливостей перебігу АД за умов молекулярних змін у гені філагрину доведено їх вплив на морфо-функціональний стан шкіри у вигляді значного зниження зволоженості епідермісу за даними корнеометрії (СМ сер за умов Flg-асоційованого перебігу становить $27,2 \pm 5,9$, а без порушень Flg – $48,3 \pm 5,7$, $p < 0,05$). Клінічний перебіг АД у дітей з виявленими змінами у гені *FLG* характеризується раннім дебютом

атопії (до 3-х місячного віку), більш важким перебігом захворювання, $p < 0,001$, супроводжується сенсibiliзацією до грибкових та побутових алергенів, $p < 0,05$.

- Призначення тривалої патогенетично-спрямованої корекції задля відновлення стану епідермального бар'єру і підтримки оптимальної зволоженості шкіри із диференційованим підбором емолієнтів супроводжувалось позитивним впливом на перебіг АД у вигляді зменшення об'єктивних та суб'єктивних симптомів (за SCORAD), зниженням частоти ускладнень, що дозволило досягати більш стійкої ремісії, скоротити тривалість загострень захворювання та достеменно покращити якість життя дитини.

- Виділення окремої моделі перебігу, асоційованої з молекулярними змінами білку філагрину (*FLG R501X* и *2282del4*), із доведеними клініко-патогенетичними характеристиками, інформативними діагностичними біомаркерами та визначеними терапевтичними мішенями дозволяє оптимізувати ведення дітей з АД.

Результати досліджень даного розділу викладені у наступних публікаціях:

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

2. 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

3. Die besonderheiten des klinischen verlaufs von der atopischen dermatitis bei kindern berücksichtigend die eigenschaften der epidermalen barriere. T.V. Stoieva, O. V. Reshetylo, N. L. Vesilyk, T. O. Bondarenko. German Science Herald. 2019. №4. P. 31–35.

4. Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей: пат. 108251 Україна: МПК (2015.01), A61B 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.

5. Решетіло О. В., Стоєва Т. В., Весілік Н. Л. Влияние мутаций гена филаггрина 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.

6. Решетіло О. В., Весілик Н. Л., Прохорова С. В. Особливості перебігу атопічного дерматиту за умов дисморфізму філаггрину у дітей. Медична наука та практика ХХІ століття: матеріали міжнародної української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів (Київ, 12-14 жовтня 2019 р.). Київ, 2019. С. 76–77.

7. Решетіло О. В., Весілик Н. Л., Прохорова С.В. Вплив структурних змін філаггрину на корнеометричні параметри шкіри при атопічному 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.

8. Решетіло О. В., Стоєва Т. В., Весілик Н. Л. Диференційоване призначення емолієнтів в терапії дітей з атопічним дерматитом. Рівень ефективності та необхідність вплив медичної науки на розвиток медичної практики: матеріали міжнародної науково-практичної конференції (Київ, 6-7 березня 2020 р.). Київ, 2020. С. 65–66.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ ЗА УМОВ ДИСМЕТАБОЛІЗМУ ЩАВЛЕВОЇ КИСЛОТИ ТА МОЖЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНО-СПРЯМОВАНОЇ КОРЕКЦІЇ

В даному розділі наведені дані порівняльного аналізу перебігу atopічного дерматиту у дітей з урахуванням супутніх порушень обміну щавлевої кислоти. Вплив метаболічних порушень на перебіг захворювання оцінювався на підставі вивчення клінічних показників, морфофункціональних параметрів шкірних покривів, особливостей екскреції метаболітів щавлевої кислоти. Виявлені асоціативні зв'язки клінічних та патофізіологічних характеристик дозволили виділити окрему модель перебігу АД у дітей та визначити її діагностичні біомаркери. З урахуванням отриманих даних обґрунтовано напрямки спрямованої патогенетичної корекції та проведено оцінку ефективності запропонованого лікувального комплексу за результатами безпосередніх та віддалених спостережень.

5.1. Особливості перебігу atopічного дерматиту у дітей із супутньою оксалатно-кальцієвою кристаллурією

Незважаючи на успіхи, досягнуті в розумінні патофізіології atopічних реакцій, мультифакторіальність АД вимагає подальшого дослідження його патогенетичних основ. Теорії генетичного детермінування, клітинного і гуморального імунного реагування, мікробіомного дисбалансу, психовегетативних реакцій наразі не в повній мірі пояснюють особливості клінічних проявів atopії, що послужило підставою до вивчення впливу метаболічних процесів у розвитку захворювання.

Доведено, що поряд з бар'єрною, рецепторною, терморегулюючою, імунною, дихальною, резорбтивною і видільною функціями шкіра приймає важливу участь у різних метаболічних процесах, обміні вуглеводів, білків,

ліпідів, води, вітамінів і мінеральних речовин, і за інтенсивністю незначно поступається печінці і м'язам. Певним чином така багатофункціональність може визначати і широту патологічних процесів, що виникають у шкірі, а за умов схильності до atopічних реакцій нашарування кількох патогенетичних механізмів здатне суттєво впливати на перебіг АД.

Слід зазначити, що сполучення кількох етіопатогенетичних механізмів позначається на прогресуванні алергічних реакцій. Так, найчастіше алергічна патологія розвивається в контексті «атопічного маршу», де початковим етапом є шкірні прояви atopії, які поступово трансформуються або доповнюються респіраторними симптомами. У таких випадках залучення додаткових тригерних впливів у загальні патофізіологічні механізми atopії не лише загострює перебіг захворювання, а й викликає прогресування atopічного маршу, що ускладнює ведення хворого.

Існує думка, що atopічний напрямок імунної відповіді реалізується під впливом гомеостатичних зсувів, пов'язаних із надмірним накопиченням й виділенням акумуляованих продуктів обміну речовин. Так, у роботах Г. Б. Федосєєва, Л. О. Шайлієвої (2013) показано вплив порушеного метаболізму щавлевої кислоти на формування і перебіг бронхіальної астми. Авторами зроблено висновок про участь органів дихання у процесах виділення оксалатів і показано вплив порушеного оксалатного обміну на клінічний перебіг захворювання [84]. Досліджень, присвячених вивченню ролі щавлевої кислоти у розвитку АД, ми не зустріли. Втім, у літературі широко описана коморбідність АД та його поєднання з дисметаболічними процесами, зокрема із оксалатно-кальцієвою нефропатією [17, 26].

У зв'язку з вищевикладеним нами було вивчено особливості клінічного перебігу та морфофункціонального стану шкіри у дітей з atopічним дерматитом в поєднанні з оксалатно-кальцієвою кристаллурією.

У результаті скринінгу було відібрано та обстежено 45 дітей у віці від 3 до 12 років з АД та супутньою оксалатно-кальцієвою кристаллурією (ОКК). В процесі обстеження з'ясовували клініко-анамнестичні дані, аналізували

виразність специфічних ознак (за шкалами SCORAD, BRS) і, поряд з загальноклінічними методами дослідження визначали концентрації оксалату у сечі і конденсаті повітря, що видихається (КВП).

Проведений для відбору пацієнтів попередній скринінг показав, що дисметаболичні ознаки у вигляді оксалатно-кальцієвої кристалурії зустрічаються майже у 2/3 дітей з АД. Визначення впливу порушень щавлевокислого метаболізму на перебіг atopічного дерматиту проводили порівнянням клініко-лабораторних характеристик у дітей із супутньою оксалатно-кальцієвою кристалурією – основна група (n – 45) та пацієнтів з АД без дисметаболичної нефропатії – (n = 28) контрольна група.

При аналізуванні достеменних вікових відмінностей в групах порівняння не виявлено, але середній вік пацієнтів в основній групі виявився дещо більшим, ніж у групі контролю – відповідно $(8,2 \pm 1,2)$ та $(7,8 \pm 2,5)$ роки. У той же час строки маніфестації atopічного дерматиту, поєданого з ОКК, припадали на більш ранній час. Так, за анамнестичними даними малюкова форма atopічного дерматиту в основній групі 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, $\chi^2 = 3,7$, $p = 0,05$.

Отримані дані підтверджують, що вікові особливості клінічного перебігу АД, асоціюються з певними метаболічними процесами, характерними для конкретного віку, що показано у деяких дослідженнях [78]. Наприклад, прояви малюкової форми більшою мірою пов'язані з особливостями функціонування лімфоїдної системи, анатомо-функціональними характеристиками шкіри і незрілістю ферментів травної системи, натомість на розвиток підліткової форми atopічного дерматиту істотно впливають ендокринні зміни, що відбуваються в організмі у даний період, зокрема секреторна активність кортизолу, інсуліну, трийодтироніну, тіроксін-глобуліну та ін.

Отже, ранній початок клінічних проявів у групі обстежених дітей можна пояснити підвищеною чутливістю імунних факторів до метаболічних зсувів, які проходять в умовах функціональної незрілості систем виведення.

Згодом значущість анатомо-функціональної незрілості зменшується і фактори імунної реактивності, які визначають активацію синтезу IgE антитіл, Т-хелперну орієнтованість алергічного запалення, секрецію прозапальних цитокінів, створюють основу для розвитку дитячої форми atopічного дерматиту. Однак, і в цьому періоді, вплив обмінних розладів триває, а сукупна дія імунних та метаболічних факторів позначається на особливостях перебігу захворювання.

За гендерними ознаками групи достеменно не відрізнялися: в обох випадках кількісно переважали дівчатка, співвідношення хлопчиків і дівчат становило 1: 1,8 в основній групі та 1 : 2,5 – у контрольній. В основній групі дітей перебіг АД легкого ступеня встановлено у 4 ($8,8 \pm 4,2\%$) дітей, середнього ступеня важкості – у 33 ($73,3 \pm 6,5\%$), важкий перебіг – у 8 ($17,7 \pm 5,7\%$) обстежених. Аналогічні результати виявлялась й у контрольній групі ($14,3 \pm 6,6\%$, $67,8 \pm 8,8\%$, $17,8 \pm 7,2\%$ - відповідно) з тенденцією до збільшення хворих із легким ступенем тяжкості і одночасним зниженням чисельності пацієнтів із перебігом середньої тяжкості.

Клінічні особливості АД в усіх випадках характеризувалися наявністю полівалентної сенсibiliзації. Здебільш визначався зв'язок маніфестації захворювання із впливом харчових алергенів. За даними алерготестування частота позитивних результатів за панеллю харчових алергенів склала: овочі та фрукти – $76,9 \pm 6,3\%$ (найбільш часто картопля), крупи – $67,7 \pm 6,9\%$ (переважно пшеничне борошно), яйця (курячі) – $61,5 \pm 7,3\%$, м'ясо (курка, яловичина, свинина, кролик) – $44,6 \pm 7,4\%$, морепродукти (частіше креветки) – $32,3 \pm 6,9\%$, молоко – $24,6 \pm 6,9\%$, шоколад – $21,5 \pm 6,1\%$, горіхи – $15,4 \pm 5,4\%$, цитрусові – $12,3 \pm 4,9\%$. У групі пацієнтів з ОКК серед харчових алергенів найбільш значущими виявилися м'ясо курки, кролика, креветки.

Позитивні проби з нехарчовими алергенами в основній групі зареєстровані у $57,7 \pm 7,4\%$ випадків, при цьому реакцію на епідермальні алергени виявлено у $65,4 \pm 7,1\%$ дітей, на домашній пил – у $30,7 \pm 6,8\%$, на пилок рослин – у $26,9 \pm 6,6\%$ обстежених. Серед причин поточного загострення найбільш часто вказувалося на порушення елімінаційної дієти ($71,2 \pm 6,7\%$),

недотримання правил догляду за шкірою ($19,2 \pm 5,9$ %).

Вивчення спадкового анамнезу в основній групі обстеження дозволило виявити обтяженість з алергопатології у ($91,1 \pm 4,2$)% пацієнтів. АД у родичів першої лінії спорідненості діагностований у $46,6 \pm 7,4$ % випадків, алергічний риніт – $36,5 \pm 7,2$ %,, бронхіальна астма – $24,4 \pm 6,4$ %. У 8 дітей ($19,5 \pm 5,8$ %) обидва батьки страждали на алергічного захворювання.

Індекс спадкової обтяженості по алергопатології у сім'ях дітей обох груп майже не відрізнявся і складав 0,39 в основній групі та 0,45 – в групі контролю. У той же час метаболічні захворювання у сімейному анамнезі зустрічалися достеменно частіше в основній групі ($\chi^2 - 5,07$, $p = 0,02$), а індекс обтяженості по обмінним хворобам (сечокам'яна хвороба, дисметаболічна нефропатія, жовчнокам'яна хвороба, ожиріння) був суттєво вищим у дітей з ОКК і складав 0,5 проти 0,2 у групі контролю.

При об'єктивному обстеженні було встановлено, що у більшості випадків спостерігалась еритематозно-сквамозна форма ($62,2 \pm 7,2$ %). Величина індексу SCORAD у пацієнтів основної групи перевищувала аналогічний показник у дітей без супутніх порушень обміну щавлевої кислоти, не досягаючи порогу достовірності.

Оцінка тяжкості захворювання з урахуванням індексу SCORAD виявила, що середній індекс дорівнював ($41,8 \pm 8,3$) бала, а рівень даного показника у більшості хворих відповідав середньому ступеню тяжкості АД, але центральна тенденція за медіаною була дещо вищою ($Me = 47$). Складові SCORAD за середніми показниками становили: площа ураження шкіри – $23,1 \pm 8,7$ %, загальна оцінка об'єктивних даних – $9,0 \pm 2,1$ бала, інтенсивність свербіння – $4,3 \pm 1,0$ бала, якість сну – $1,5 \pm 1,0$ бала.

Порівняння із контролем майже не виявило суттєвих розбіжностей по групах (табл. 5.1), лише інтенсивність свербіння була більш виразною у дітей основної групи (4,3 проти 1,8, $p < 0,05$) і спостерігалась у більшій кількості хворих ($\chi^2 - 3,84$, $p = 0,004$).

Таблиця 5.1

Бальна оцінка (за SCORAD) ступеня тяжкості АД у дітей з урахуванням метаболізму щавлевої кислоти

| Показник | Площа ураження | Об'єктивні ознаки | Інтенсивність свербіння | Якість сну | Індекс SCORAD |
|------------------|----------------|-------------------|-------------------------|------------|---------------|
| Основна група | 23,1 ± 8,7 | 9,0 ± 2,1 | 4,3 ± 1,0 | 1,5 ± 1,0 | 41,8 ± 8,3 |
| Контрольна група | 17,3 ± 7,2 | 7,2 ± 1,5 | 1,8 ± 0,8 | 2,9 ± 1,5 | 33,4 ± 8,4 |
| p | > 0,05 | > 0,05 | < 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |

Доведений асоціативний зв'язок між підвищеною екскрецією щавлевої кислоти та виразністю шкірних ознак, зокрема свербіння, став підставою для продовження даного напрямку дослідження. При вивченні природи свербіння враховували той факт, що надмірна здатність до формування оксалатів вимагає альтернативних способів екскреції метаболітів щавлевої кислоти із залученням не лише сечовивідних шляхів і травного тракту, а й інших способів, як-от дихальної системи та шкіри. Детальний аналіз виразності свербіння та пов'язаних із ним порушень повсякденного життя за індексом BRS показав, що у пацієнтів основної групи загальна сума балів BRS майже вдвічі перевищувала аналогічний показник групи контролю (6,4 та 3,2 – відповідно). Такі дані надавали нам підставу вважати, що продукти метаболізму щавлевої кислоти можуть впливати на вивільнення гістаміну або діяти у якості самостійних пруритогенів.

Проведена за визначенням діелектричної постійної епідермісу оцінка функціонального стану шкіри показала, що рівень загальної зволоженості у пацієнтів основної групи був знижений на 46,4% порівняно із нормативними показниками, а середній бал корнеометрії становив (40,2 ± 7,3) та виявився нижчим, ніж у контрольній групі (48,3 ± 5,7), $p > 0,05$,

Аналіз лабораторних маркерів алергічних реакцій демонстрував наявність у $75,5 \pm 6,4$ % дітей основної групи підвищеного рівня IgE, середній вміст якого склав 266,5 U/ml, що було у 1,8 рази нижче, ніж в групі контролю, де аналогічний показник сягав 475,6 U/ml. Незважаючи на те, що загальні показники IgE були не надто високими при ОКК, його гіперпродукція асоціювалась із більш тяжким перебігом atopічного дерматиту, це свідчило про потенціуючий вплив atopічних реакцій та метаболічного дисбалансу на клінічні прояви захворювання $\chi^2 - 5,63, p=0,018$.

Для оцінки значущості дисметаболізму щавлевої кислоти у розвитку алергічних процесів аналізували рівень добової екскреції оксалатів із сечею. Згідно отриманих результатів підвищений рівень екскреції оксалатів виявлено у 13 ($33,3 \pm 7,0$)% обстежених. При цьому анамнестичні дані 77,7% дітей містили інформацію про персистуючий сечовий синдром у вигляді оксалатно-кальцієвої кристалурії.

Вивчення перебігу алергічного захворювання у контексті «atopічного маршу» показало, що 7 дітей ($15,5 \pm 5,4$ %) основної групи мали алергічний риніт, 17 ($37,7 \pm 7,2$ %) – бронхіальну астму, 4 ($8,8 \pm 4,2$ %) – поєднані прояви респіраторного алергозу.

Вочевидь виявлена у обстежених дітей з ОКК сенсibilізація до інгаляційних алергенів зумовлює ймовірність прогресування atopічного маршу з розвитком респіраторних алергічних реакцій. Маючи в основі схожі патогенетичні механізми у вигляді локальної гіперпродукції IL-4, IL-5 із пошкодженням як респіраторного епітелію, так і кератиноцитів шкіри, поєднані шкірно-респіраторні прояви алергії свідчать про більш тяжкий перебіг atopічного синдрому, а також вплив на його розвиток не тільки імунних, але й метаболічних факторів.

Враховуючи єдність патофізіологічних механізмів та морфофункціональну схожість основних систем виведення, проводили дослідження екскреції похідних щавлевої кислоти за вмістом оксалатів в сечі і конденсаті повітря, що видихається.

Отримані дані порівнювали з результатами пацієнтів з еволюцією «атопічного маршу», в яких поряд з atopічним дерматитом було діагностовано бронхіальну астму (БА) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Рівень екскреції оксалатів при АД з урахуванням еволюції atopічного маршу

| Групи хворих | Контрольна група | Основна група | | Референтні значення | p<0,05 |
|---------------------------------|------------------|---------------|-----------|---------------------|-------------------|
| | | БА | + БА | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Вміст оксалатів у сечі, ммоль/л | 0,29±0,02 | 0,48±0,01 | 0,50±0,01 | 0,09±0,01 | 2-4 3-4 |
| Вміст оксалатів у КВП, мкмоль/л | 0,39±0,08 | 1,38±0,09 | 2,91±0,09 | 0,19±0,07 | 1-3 2-3 3-4 |

Відповідно до наведених у таблиці даних підвищення рівня оксалатів у досліджуваних зразках вказувало на внесок іритативного впливу кристалів оксалату у механізми бронхообструкції у дітей з atopією, а також підтверджувало залучення експіраторних систем у транспорт метаболітів щавлевої кислоти. Отримані дані збігаються з результатами інших робіт, в яких доведено вплив порушень обміну щавлевої кислоти на розвиток алергічної патології, зокрема респіраторного оксалозу [47, 60, 84].

З огляду на виявлені системні прояви у вигляді дисметаболічної оксалатно-кальцієвої кристалурії і підвищення екскреції оксалатів з сечею та експіратом конденсату повітря, при обстеженні дітей звертали увагу на присутність симптомів гіпероксалурічного фенотипу, як-от молочнобілий колір шкіри, пігментація на шкірі верхньої третини спини, нападоподібний виснажливий кашель під час гострої респіраторної патології, функціональні розлади біліарного тракту в анамнезі, певні ознаки яких були виявлені у 20,0% пацієнтів, $\chi^2 - 4,67$, $p = 0,031$.

Вочевидь отримані дані підтверджують системність дисметаболічних

проявів та наявну скомпроментованість шкіри, як одного з органів виведення, що потребує проведення подальших досліджень задля з'ясування патофізіологічних механізмів та визначення оптимальних заходів патогенетичної корекції.

5.2. Обґрунтування корекції порушень метаболізму щавлевої кислоти та ефективність її застосування у дітей з atopічним дерматитом

Отримані дані відносно системності проявів дисметаболізму щавлевої кислоти та його впливу на морфофункціональний стан шкіри слугували передумовою для розробки лікувального комплексу з урахуванням особливостей обмінних процесів у обстежених дітей з АД.

Як було показано вище, надмірний позанирковий транспорт метаболітів щавлевої кислоти пов'язаний не лише з підвищеною здатністю до формування кристалів оксалату кальцію, але й з порушенням екскреторних процесів, що потребує залучення різних систем виведення організму. Тобто для зниження навантаження на транспортні системи має бути застосована корекція, спрямована передусім на зниження ендогенної продукції оксалатів, а також попередження їх надмірного екзогенного надходження.

Саме такі терапевтичні заходи передбачені для хворих на дисметаболічну нефропатію та оксалатний нефролітіаз, а їх ефективність доведена численними дослідженнями. Означені підходи передусім стосуються корекції харчового раціону дитини з обмеженням продуктів з високим вмістом оксалатів, а також медикаментозної корекції залежно від виразності патологічних змін.

З огляду на доведену патогенетичну значущість супутніх дисметаболічних процесів та високу частоту оксалатно-кальцієвої кристалурії при АД у дітей, нами проведений аналіз ефективності включення заходів, що коригують метаболізм щавлевої кислоти у загально-терапевтичний комплекс.

Під нашим спостереженням знаходилось 45 дітей: 28 дівчаток (62,2%) і 17 хлопчиків (37,7%) с діагностованим АД у поєднанні з оксалатно-кальцієвою кристалурією. Для визначення ефективності запропонованої коригуючої терапії

діти були розподілені на 2 групи: основна (OXL1) і контрольна (OXL2), в яких спостерігали динаміку клінічних, морфо-функціональних та біохімічних показників. Групи порівняння були співставні за гендерно-віковими показниками і ступенем важкості АД. Базисні лікувальні заходи в обох групах передбачали призначення елімінаційного режиму, рекомендацій по догляду за шкірою, гіпоалергенного харчування та стандартної медикаментозної терапії. Дієтичні рекомендації у групі OXL2 обмежувалися виключенням з раціону харчування причино-значущих і перехресних алергенів. У групі OXL1 додатково вводилися обмеження на вживання продуктів, які містять у складі понад 100 мг/кг щавлевої кислоти, паралельно збільшували дотацію кальцій - та магнієвмісних продуктів (900 мг/добу та 200 мг/добу відповідно).

Складаючи дієту, використовували оновлену версію (2018) рекомендацій щодо вмісту оксалатів в продуктах, розроблену групою вчених під керівництвом Фредеріка Коу в рамках профілактичної програми при захворюваннях нирок (<https://kidneystones.uchicago.edu/about>).

З харчового раціону дітей основної групи повністю виключали продукти, що містять 100 і більше міліграмів оксалату, а також обмежували продукти, в яких міститься більше 50 мг оксалату (рис. 5.1).

Для зручності дотримання дієти і при складанні меню батькам пропонували використовувати спеціальні таблиці, в яких одиницями виміру вмісту речовини були не грами, а порція (наприклад, склянку). З огляду на можливість інтестинального виведення оксалатів з організму за умови їх зв'язування з кальцієм в кишечнику, рекомендували не обмежувати в дієті кальцій-вмісні продукти. Надходження необхідної кількості кальцію (добова доза 900-1100 мг з урахуванням віку) рекомендували забезпечувати за рахунок вживання молочних продуктів. На вибір пропонували: молоко (200 мг - один стакан), йогурт (250 мг - один стакан), кефір (240 мг - один стакан), сир (порція 95 мг - 100гр), сметана (100 мг - півсклянки), сир (порція 400 мг - (5 ломтиків) 50 г). При цьому виключали вживання молока рослинного походження (мигдальне, соєве) через високий вміст в ньому оксалатів.

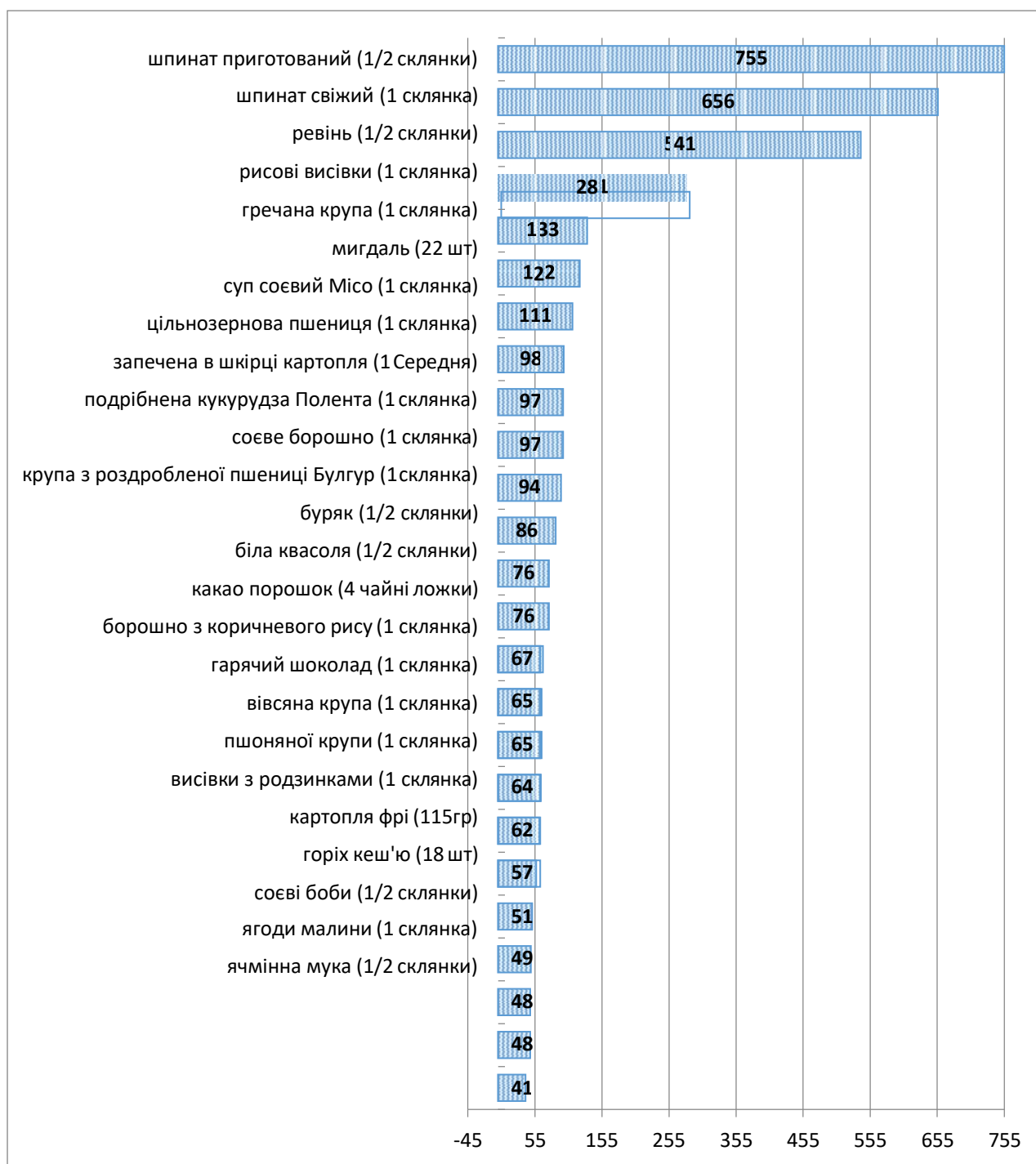


Рисунок 5. 1 Вміст оксалатів в деяких продуктах харчування (Fredric L. Сое, 2018)

У процесі спостереження (на 30-й день терапії) було задокументовано позитивну динаміку в обох групах дітей, однак більш виразний регрес клінічних проявів АД спостерігався у пацієнтів, які додержувались гіпооксалатної дієти.

Позитивний вплив запропонованої корекції підтверджувався поліпшенням показників, що відбивають метаболізм щавлевої кислоти (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Динаміка вмісту оксалатів у сечі та КВП у дітей з АД на фоні лікування

| Рівень оксалатів | До лікування | Після лікування | | Референтні значення | p<0,005 |
|---------------------------------|--------------|-----------------|-----------|---------------------|------------|
| | | OXL1 | OXL2 | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Вміст оксалатів у сечі, ммоль/л | 0,49±0,04 | 0,29±0,02 | 0,41±0,06 | 0,11±0,06 | 1-2 3-4 |
| Вміст оксалатів у КВП, мкмоль/л | 1,41±0,08 | 0,80±0,09 | 1,23±0,09 | 0,19±0,09 | 1-2 2-3 |

Як видно з наведених даних, рівень добової екскреції оксалатів з сечею у дітей основної групи достеменно знизився, у той час у контрольній групі даний показник практично не змінився. Дотримання дієтичних рекомендацій пацієнтами основної групи дозволило наблизити концентрацію оксалатів до референтного рівня, однак її величина не досягла нормативних значень, що, свідчило про необхідність пролонгування корекції.

Аналогічну тенденцію спостерігали за показниками концентрації оксалатів у КВП. Так, зниження рівня оксалатів під впливом лікування у дітей основної групи було більш значущим ($p < 0,005$), та достеменно відрізнялось від аналогічного показнику у групі контролю ($p < 0,005$). Характерно, що у пацієнтів із супутніми респіраторними проявами алергії, в яких визначалися найбільш високі вихідні показники вмісту оксалатів в КВВ (що підтверджувало вплив метаболічних порушень не тільки на перебіг алергодерматоза, а й про їх роль в прогресуванні atopічного маршу) під впливом проведеної корекції зменшувалась частота супутніх респіраторних симптомів.

Корекція обмінних процесів супроводжувалася поліпшенням клінічних показників. На фоні лікування у дітей основної групи відзначена достеменна позитивна динаміка об'єктивних і суб'єктивних показників, визначених за шкалою SCORAD (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Динаміка показників SCORAD у дітей з Oxl – асоційованим перебігом АД на фоні лікування

| Показники SCORAD | До лікування | Після лікування | | p | | |
|-------------------------|--------------|-----------------|------------|-------|-------|-------|
| | | OXL1 | OXL2 | 1-2 | 1-3 | 2-3 |
| | 1 | 2 | 3 | | | |
| Площа ураження | 23,6 ± 8,7 | 7,1 ± 3,8 | 16,4 ± 7,6 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Об'єктивні ознаки | 9,2 ± 3,3 | 1,8 ± 0,9 | 7,1 ± 1,8 | <0,05 | >0,05 | <0,05 |
| Інтенсивність свербіння | 3,4 ± 1,4 | 0,8 ± 0,5 | 1,2 ± 0,09 | <0,05 | <0,05 | >0,05 |
| Якість сну | 1,6 ± 1,4 | 0,1 ± 0,09 | 0,6 ± 0,1 | <0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Суб'єктивні ознаки | 5,1 ± 1,4 | 0,9 ± 0,5 | 1,3 ± 1,0 | <0,01 | <0,05 | >0,05 |
| Індекс SCORAD | 41,8 ± 14,8 | 8,5 ± 3,7 | 29,8 ± 7,3 | <0,05 | >0,05 | <0,05 |

Незважаючи на те, що достеменних відмінностей в групах порівняння за показником площі ураження шкірних покривів не було встановлено, корекція оксалатного обміну в основній групі дозволила істотно (більш, ніж в 3 рази) зменшити зону шкірних проявів алергії.

Під впливом гіпооксалатної дієти, включеної до комплексу лікування, спостерігалися значні зміни суб'єктивних симптомів, зокрема виразності свербіння. Так, у дітей групи OXL1 даний показник знизився більш, ніж у 4рази,

а в групі контролю – у 2,8 рази. Очевидно, зниження вмісту продуктів обміну щавлевої кислоти на фоні терапії супроводжується не тільки зменшенням навантаження по їх виведенню на нирки і респіраторну систему, а й на шкірні механізми екскреції.

З огляду на те, що клінічна реалізація АД та його симптоматика у обстежених дітей були пов'язані передусім із пруритогенним впливом оксалатів на шкіру, окремо у роботі за допомогою оціночної шкали BRS розраховували інтенсивність свербіння та її динаміку у ході лікування (рис. 5.2).

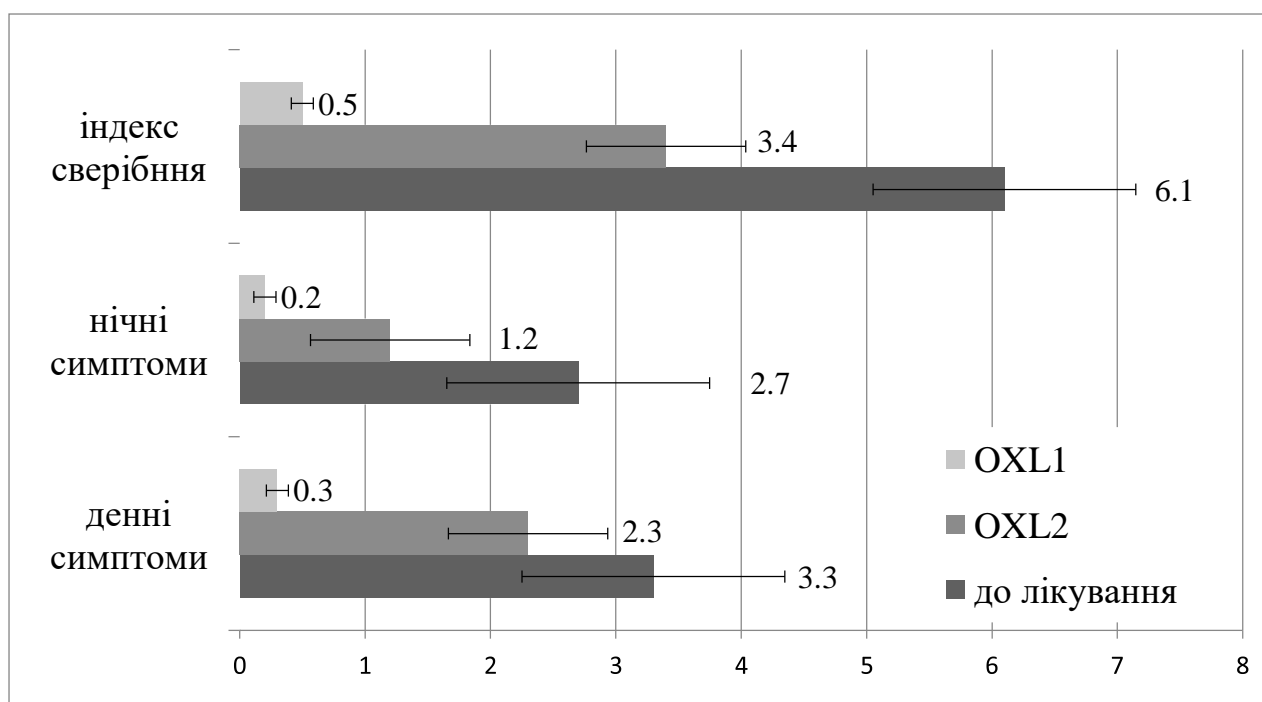


Рисунок 5. 2 Порівняльна ефективність терапії дітей з Oxl1 – асоційованим перебігом АД за бальною оцінкою BRS

Як видно з наведеної діаграми, у дітей основної групи спостерігався більш виражений регрес даної клінічної ознаки, при цьому інтегральний показник індексу свербіння демонстрував достеменні відмінності ($p < 0,05$) у групах порівняння. Згідно з отриманими даними нормалізація обмінних процесів супроводжується зниженням інтенсивності свербіння, що дозволяє підвищити ефективність і мінімізувати медикаментозну терапію основного захворювання, а також позитивно впливає на якість життя дитини.

За безпосередніми результатами показано ефективність запропонованої

схеми лікування: NNT – 2,564; RRR – 0,867; ЯЖ – 19,4. Віддалені результати продемонстрували позитивний терапевтичний ефект NNT – 1,887; RRR – 1,514; ЯЖ – 8,7.

Таким чином, наведені у даному розділі дані показали, що розвиток алергічної реакції в умовах підвищеного утворення та виведення продуктів обміну щавлевої кислоти відбивається на клінічних показниках захворювання. Зокрема, прояви шкірної алергії на тлі подразнюючого пруритогенного ефекту, що чиниться оксалатами, відрізняються виразністю свербіння і у значній мірі можуть обумовлювати підвищення гіперчутливості шкіри до різних антигенних стимулів. Отримані дані стали підґрунтям для виділення окремої клініко-патогенетичної моделі перебігу АД, асоційованого із дисметаболізмом щавлевої кислоти. Проведення відповідної корекції метаболічних порушень поряд із традиційно рекомендованими заходами дозволило підвищити ефективність ведення дітей з АД. Діагностична значущість моделі базується на виділенні специфічних біомаркерів, які враховують клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні ознаки і мають високий рівень доказовості. Ефективність моделі підтверджено результатами динамічного спостереження, у ході якого на фоні призначення таргетної терапії, спрямованої на зменшення утворення та екскреції оксалатів, відбувалось поліпшення клінічного перебігу і стану шкіри, зменшення об'єктивних та суб'єктивних ознак АД, що позитивним чином відбивалося на показниках якості життя пацієнтів.

Висновки до розділу

- При атопічному дерматиті у $47 \pm 6,0\%$ дітей спостерігається дисметаболізм щавлевої кислоти з надлишковим утворенням її похідних, що призводить до залучення різних систем виведення задля екскреції продуктів обміну і супроводжується підвищенням рівня оксалатів у сечі та конденсаті повітря, що видихується.

- Обмінні порушення впливають на перебіг atopічного дерматиту, обтяжуючи клінічні прояви захворювання, та асоціюються із спадковим характером метаболічних розладів ($\chi^2 - 5,07$, $p = 0,02$), більш ранньою маніфестацією ознак ($\chi^2 - 3,7$, $p = 0,05$), серед яких найбільш відмітною є інтенсивність свербіння ($\chi^2 - 8,3$, $p = 0,004$), а також помірним підвищенням рівня IgE ($\chi^2 - 5,63$, $p = 0,018$) та наявністю гіпероксалуричного фенотипу ($\chi^2 - 4,67$, $p = 0,031$).

- Застосування в комплексі терапії дієти з низьким вмістом оксалатів справляє позитивний вплив на обмін щавлевої кислоти у вигляді зниження її екскреції з сечею ($p < 0,05$) і змісту у конденсаті повітря, що видихається ($p < 0,05$), а також супроводжується покращенням клінічних показників за показниками шкал SCORAD ($p < 0,05$) й BRS ($p < 0,05$).

Корекція обмінних порушень у дітей з АД дозволяє оптимізувати терапевтичні заходи, запобігти прогресуванню atopічного маршу і поліпшити якість життя дітей, що обумовлює необхідність проведення подальших клінічних досліджень з вивчення ролі метаболізму щавлевої кислоти у розвитку алергічної патології і способів його модифікації за допомогою немедикаментозної та медикаментозної терапії.

Наведені у даному розділі результати досліджень знайшли відображення у наступних роботах:

1. Особливості перебігу atopічного дерматиту у дітей за умов дисметаболізму щавлевої кислоти. Т. В. Стоєва, О. В. Решетіло, Т. І. Рижикова, С. В. Прохорова. Здоров'я дитини. 2018. № 5. С. 182–186.

2. Стоєва Т. В., Решетіло Л. В., Титкова Е. В. Эффективность гипооксалатной диеты в лечении детей с atopическим дерматитом. Педиатрия. Восточная Европа. 2018. № 6. – С. 421–428.

3. Решетіло О. В., Карякина В. Е. Особенности течения atopического 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.

4. 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 : CABHS-2017. International Conference on Chemical Agricultural Biological and Healt Sciences. Bali, Indonesia, 2017. P. 110–112.

5. 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.

6. 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.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Незважаючи на широку палітру наукових досліджень, присвячених atopічному дерматиту у дітей, не можна вважати всі питання цілком розв'язаними. Атопічний дерматит сьогодні розглядається як мультифакторіальне захворювання, та сприймається як важлива медико-соціальна проблема, актуальність якої визначається невинним ростом захворюваності, хронічним і рецидивуючим перебігом, складністю в виборі диференційованих методів лікування. Неабияке місце АД посідає серед соціально значимої медичної патології, про що вказують дані ВООЗ, а також настанови Всесвітньої організації з алергії [64].

Патофізіологічні механізми АД відіграють суттєву роль у каскаді atopічного маршу (АМ). Наразі досить докладно описано послідовне залучення різних алергічних нозоформ, як от БА, АР, АД та ін., що приймається на сучасному етапі як закономірний ланцюг реалізації atopії. [94]. Тривають дослідження щодо вивчення ролі численних коморбідних станів у розвитку та прогресуванні алергічних процесів. Так, доведений вплив патології травної системи, психо-вегетативної дисфункції, вітамінно-мінерального дисбалансу, порушень мікробіому, що обтяжує перебіг АД [25, 26, 85, 162]. Активно вивчається вплив метаболічних порушень на клініку АД. Існують роботи, що вказують на коморбідність АД і дисметаболічної оксалатно-кальцієвої нефропатії [17, 26]. У рамках питання значущості метаболічних зсувів при алергічних станах досліджено вплив порушень метаболізму щавлевої кислоти на перебіг БА та доведено роль дисметаболізму оксалатів на характеристики бронхообструкції. Враховуючи те, що АД та БА є поступовими сходишками АМ, а шкіра, як і дихальна система поряд з іншим виконує й видільну функцію, зокрема елімінацію продуктів метаболізму, постає питання щодо можливості ірритантного впливу кристалів оксалату кальцію на функціональні структури та обтяження перебігу алергічної патології.

Дослідження останніх років дозволили розробити концепцію, згідно якої виділяють тріаду провідних механізмів: генетична схильність до atopії, порушення цілісності епідермального бар'єру та каскад імунних реакцій, які реалізують алергічне запалення в шкірі. Відносно генетично зумовленої atopії та імунологічних порушень, які притаманні АД, накопичено серйозну доказову базу. У той же час значущість структурно - функціональних порушень епідермального бар'єру в розвитку АД у дітей досліджено не достатньо. Зокрема, остаточно не встановлено роль генетично – детермінованого поліморфізму білків рогового шару шкіри, що впливає на клінічні особливості АД у дітей.

Саме вивчення функції специфічних білків епідермісу дозволить оптимізувати й терапевтичні заходи при АД, зокрема, обґрунтувати призначення локальної замісної терапії. Нажаль, сьогодні практикуючому лікарю – клініцисту бракує інформації та можливостей щодо діагностики структурно функціональних порушень епідермісу та їх корекції. У клінічних настановах в основі базисної терапії АД лежить застосування емолієнтів, які призначають з урахуванням сезонності, кліматичних умов, з рекомендаціями щодо кратності нанесення, проте, досі не має чітких алгоритмів диференційованого призначення зволожуючих засобів, залежно від певних патогенетичних механізмів сухості шкіри.

Клінічні прояви АД, як-от запалення шкіри, свербіж, порушення сну, косметичні порушення серйозно впливають на самопочуття дитини, виступають психофізичним тягарем, знижуючи якість життя пацієнта та родини [28, 64, 79]. Отже, почавшись часто вже в ранньому віці, захворювання має не тільки виразні клінічні прояви, а й істотно позначається на самосприйнятті дитини. Доведено, що психо-емоційний дискомфорт і суб'єктивне неблагополуччя потенційно спричинюють прогресування хвороби і обтяжують її перебіг [69, 79, 126]. У зв'язку з вираженим впливом захворювання на якість життя, саме суб'єктивне сприйняття свого стану і психосоціальна задоволеність маленького пацієнта сьогодні вважаються найбільш важливими маркерами ефективного ведення при atopічному дерматиті.

Таким чином, дотепер залишається ціла низка невирішених питань стосовно проблеми АД дитячого віку, а основною метою сучасних наукових досліджень є розробка схем ефективного ведення хворих, з урахуванням основних патогенетичних аспектів АД, задля досягнення стійкої ремісії, тривалої підтримки отриманого терапевтичного ефекту, відновлення якості життя.

Вищевикладене стало підставою для даного дослідження та визначило його мету – підвищення ефективності лікування дітей з atopічним дерматитом шляхом розробки диференційованих терапевтичних підходів залежно від клініко-патогенетичних моделей захворювання.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання:

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 білку 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.

Відповідно до завдань дослідження робота була проведена у два етапи. Ретроспективний етап проводився з метою вивчення клініко - анамнестичних та медико-соціальних характеристик перебігу atopічного дерматиту у дітей.

Для виявлення вікових особливостей перебігу АД, ґрунтуючись на рекомендаціях PRACTALL, відносно виділення вікових груп, пацієнти були

розподілені на 2 групи: молодшу (діти 3-5 років) та старшу (діти 6-12 років). Для оцінки перебігу АД використовували діагностичні критерії Namifin-Raika з оцінкою п'яти основних клінічних ознак.

При вивченні клінічних особливостей перебігу було встановлено, що АД середнього ступеня важкості діагностовано більш, ніж у половини обстежених, легкий перебіг – у $12,4 \pm 3,5\%$, важкий – у $34,8 \pm 5,1\%$. Хронічний рецидивуючий перебіг захворювання характеризувався наявністю загострень від 2 до 5 разів за рік, середня частота рецидивів складала $3,6 \pm 1,2$ рази на рік.

Особливості морфології і поширеності шкірних уражень демонстрували деякі вікові відмінності: переважання еритематозно-сквамозної форми з елементами ексудації у дітей молодшої групи, і наявність вогнищ ліхеніфікації на фоні гіперемії, інфільтрації – у пацієнтів старшої групи. Втім, на основі ретроспективних даних важко було оцінити еволюцію морфологічних змін, зумовлених сухістю шкіри.

В якості додаткових критеріїв діагностики у клінічній характеристиці хворих були задокументовані ксероз, хейліт, «атопічні долоні» – долонна гіперлінійність, білий дермографізм, кератоконус, свербіж при потовиділенні.

З огляду на концепцію АМ особливу увагу приділяли вивченню супутніх алергічних захворювань, у структурі яких перше місце посідала бронхіальна астма. Достеменною різниці за нозологіями алергічної природи залежно від віку не встановлено ($p > 0,05$). Проте, слід зазначити, що у дітей старшої групи алергічний риніт та БА зустрічалися частіше, що вказувало на 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 даними алергообстеження було виявлено високий рівень полівалентної сенсibilізації з переважанням у спектрі харчових алергенів. Хоча статистично значущих відмінностей у спектрі сенсibilізації залежно від віку не встановлено (окрім зростання гіперчутливості до риби у старшому віці ($p < 0,05$)),

спостерігалось переважання сенсibiliзації до молока та яловичини – в молодшому віці, до яйця, курятини та горіхів – у старшому віці.

Необхідно зазначити, що на ретроспективному етапі для оцінки динаміки клінічних проявів і ефективності лікування при АД застосовувалась шкала SCORAD. Поряд з урахуванням частоти загострень і тривалості ремісії показники SCORAD слугували критерієм для оцінки ступеня важкості АД.

У той же час, у проаналізованій медичній документації не знайшлося згадувань щодо впливу захворювання на самосприйняття пацієнтів, їх психосоціальний статус. В поодиноких випадках були наведені дані про психокогнітивні і психосоціальні аспекти, втім повноцінна оцінка показника якості життя, який на сьогоднішній день позиціонується як один з основних критеріїв важкості захворювання, не проводилась. У зв'язку із чим, на проспективному етапі дослідження для визначення особливостей перебігу захворювання приділяли увагу вивченню якості життя дітей з atopічним дерматитом.

У ході проведеного аналізу було встановлено, що хронічний і рецидивуючий характер перебігу АД чинить вплив на всі сфери життєдіяльності дитини (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Характеристики ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям, у дітей, хворих на АД

| Складові якості життя | Проблемні питання самосприйняття та життєдіяльності | Частота виявлення $M \pm m, \%$ |
|-------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Психологічні | Незадоволеність власною зовнішністю | $88,7 \pm 4,0$ |
| | Тривожність та стрес | $54,8 \pm 6,3$ |
| Соціальні | Труднощі у комунікації з однолітками | $66,1 \pm 6,0$ |
| | Вплив на сімейні стосунки | $66,1 \pm 6,0$ |
| | Вплив на суспільне життя сім'ї | $66,3 \pm 4,8$ |
| | Додаткові витрати на лікування | $67,7 \pm 5,9$ |
| Фізичні / функціональні | Обмеження у спорті | $59,7 \pm 6,2$ |
| | Обмеження в дозвіллі | $48,4 \pm 6,3$ |
| | Додатковий обсяг робіт по дому | $50,0 \pm 6,3$ |

Шкірні прояви захворювання, що супроводжувались значним свербінням, негативно відображались на самосприйнятті, стосуючись не лише фізичних і функціональних аспектів ЯЖ, але й психоемоційної сфери.

Варто зауважити, що вимушене обмеження у режимі дня і дозвіллі, суворі елімінаційні дієти, неповноцінний сон, необхідність розлучатися з улюбленими домашніми тваринами серйозно порушували психологічну рівновагу і суттєво знижували якість життя обстежених дітей.

Згідно з рекомендаціям European dermatology forum, якість життя, яка пов'язана з здоров'ям (*health related quality of life*), дозволяє аналізувати не тільки перебіг захворювання, спосіб життя, благополуччя і психологічну рівновагу пацієнта, а й оцінювати еволюцію і ефективність терапевтичних стратегій [4].

У цьому контексті на перший план виходить медико-соціальна складова якості життя, пов'язаної зі здоров'ям. Так, часті пропуски шкільних занять через проблеми з шкірою, порушення нічного сну у результаті шкірного свербіння були причиною поганої успішності ($61 \pm 6,3\%$) і порушень соціальних відносин – ($57 \pm 5,4\%$).

Важливими виявилися й фінансові затрати, що стосувалося необхідності придбання необхідних медикаментів, засобів по догляду за шкірою, бавовняного одягу, постільних приналежностей, засобів для спеціального прибирання приміщень й зберігання одягу. Слід зазначити, що рівень витрат, пов'язаних із захворюванням, відображався на загальному бюджеті сім'ї та у $44,0 \pm 5,1\%$ випадків оцінювався батьками як «значні витрати».

Отже, не вчиняючи безпосереднього впливу на самосприйняття дитини, економічний аспект є вагомим фактором і дозволяє скласти більш повне уявлення про ЯЖ не тільки пацієнта, а й всієї родини. При цьому необхідність врахування фінансово-економічних особливостей вимагає залучення батьків до анкетування для вивчення ЯЖ дитини та сім'ї.

Для отримання достовірних даних про ЯЖ дітей з АД в даному дослідженні були використані стандартні опитувальники (розробники А.У. Finlay; G.K Khan): CDLQI - для анкетування дітей старше 4 років, FDLQI – для анкетування батьків,

IDLQI – для оцінки якості життя дітей молодше 4 років.

Підсумкові результати для різних опитувальників поділились наступним чином: CDLQI – $6,6 \pm 6,3$ бала; FDLQI – $10,7 \pm 7,9$ бала; IDLQI – $7,7 \pm 5,5$ бала. При цьому найбільш значущими для CDLQI були свербіж ($1,7 \pm 0,7$) бала і занижена 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, для IDLQI – свербіж ($1,6 \pm 0,8$) бала, настрій ($1,2 \pm 0,8$) бала, проблеми зі сном ($1,0 \pm 0,7$) бали.

У ході аналізу було встановлено, що зниження ЯЖ корелювало зі ступенем важкості АД, хоча оцінка самих пацієнтів та їх батьків не завжди співпадала. Так, діти з легким перебігом АД оцінювали якість життя (CDLQI) більш оптимістично, ніж їх батьки (FDLQI), а у випадках середньоважкого і важкого перебігу оцінка дітей і батьків не відрізнялась, що можливо свідчить про вплив захворювання на психо-емоційний стан дитини. При цьому сімейний індекс ЯЖ меншою мірою враховував психо-поведінкові реакції дитини, орієнтуючись переважно на фінансові та побутові проблеми.

Ще більш неоднозначні результати демонстрував аналіз ЯЖ у дітей молодше 4 років за індексом IDLQI, який передбачає безпосередню оцінку ЯЖ дитини його батьками. За умов легкого перебігу захворювання сумарний індекс IDLQI був вище аналогічного показника в FDLQI, на відміну від середньоважкого і важкого перебігу, де ЯЖ за версією IDLQI зазнавала більш істотного впливу.

Отже відмінність у показниках сумарної оцінки результатів за різними опитувальниками ускладнює інтерпретацію даних, що не дозволяє достовірно встановити ступінь впливу захворювання на ЯЖ.

В пошуках оптимального інструменту для оцінки ЯЖ у дітей молодшої групи, було додатково застосовано опитувальник IDLQI, рекомендований для застосування у дітей від 1-го до 4-х років, із залученням батьків в безпосередній оцінці ЯЖ дитини. За отриманими даними встановили: за умов легкого перебігу АД батьки оцінюють ЯЖ дитини краще, порівняно з дітьми та оцінкою батьків

за версією FDLQI.

Щодо оцінки ЯЖ за умов середньоважкого та важкого перебігу захворювання за версією IDLQI, батьки оцінили ЯЖ дітей гірше, ніж ЯЖ сім'ї, проте краще, ніж самі діти. Вочевидь це свідчить про нівелювання психо-емоційних страждань дитини, коли має місце недооцінка впливу захворювання на ЯЖ маленького пацієнта його батьками.

На результати тестування також впливали наступні фактори: при роботі з опитувальниками CDLQI більшість дітей 4 - 7 років були не в змозі однозначно обрати одну вірну відповідь, тривало розмірковували, швидко втрачали інтерес, що призводило до необхідності залучення батьків до анкетування й не виключало їх впливу на вибір відповіді.

Задля отримання істинної інформації про суб'єктивне відношення дитини до свого стану було розроблено спеціальну модифіковану анімовану версію опитувальника *children life quality index* – CDLQI / modif.

У ході аналізу результатів анкетування за CDLQI/modif були встановлені суттєві розбіжності у відповідях: оцінюючи питання емоційної сфери за CDLQI / modif виявлено погіршення у $78 \pm 4,8\%$, проти $42 \pm 5,3\%$ за CDLQI, проблеми у стосунках із друзями – $56 \pm 5,1\%$ за CDLQI/ modif проти $36 \pm 6,3\%$ за CDLQI, обмеження у дозвіллі – $64,0 \pm 4,5\%$ проти $44,0 \pm 5,7\%$, відповідно.

Аналіз даних анкетування за CDLQI / modif показав, що індекс ЯЖ у середньому склав $22,3 \pm 1,9$ бали, а рівень впливу захворювання мав наступний 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 86,67 %; Sp 83,33 % та результатами ROC - аналізу (рис. 6.1).

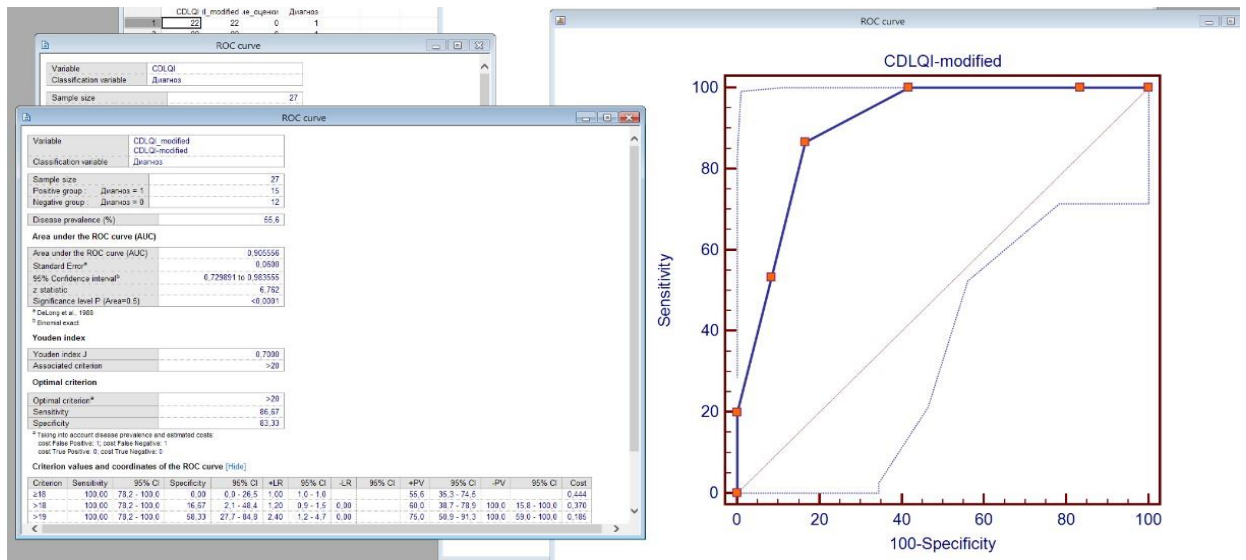


Рисунок 6. 1 Результати ROC – аналізу по визначенню діагностичної інформативності CDLQI / modif у дітей з АД

Отже, більше ніж половина хворих зазнавала суттєвого впливу захворювання на ЯЖ, при цьому спостерігалась залежність рівня ЯЖ від важкості перебігу захворювання, що продемонстровано на рис. 6.2.

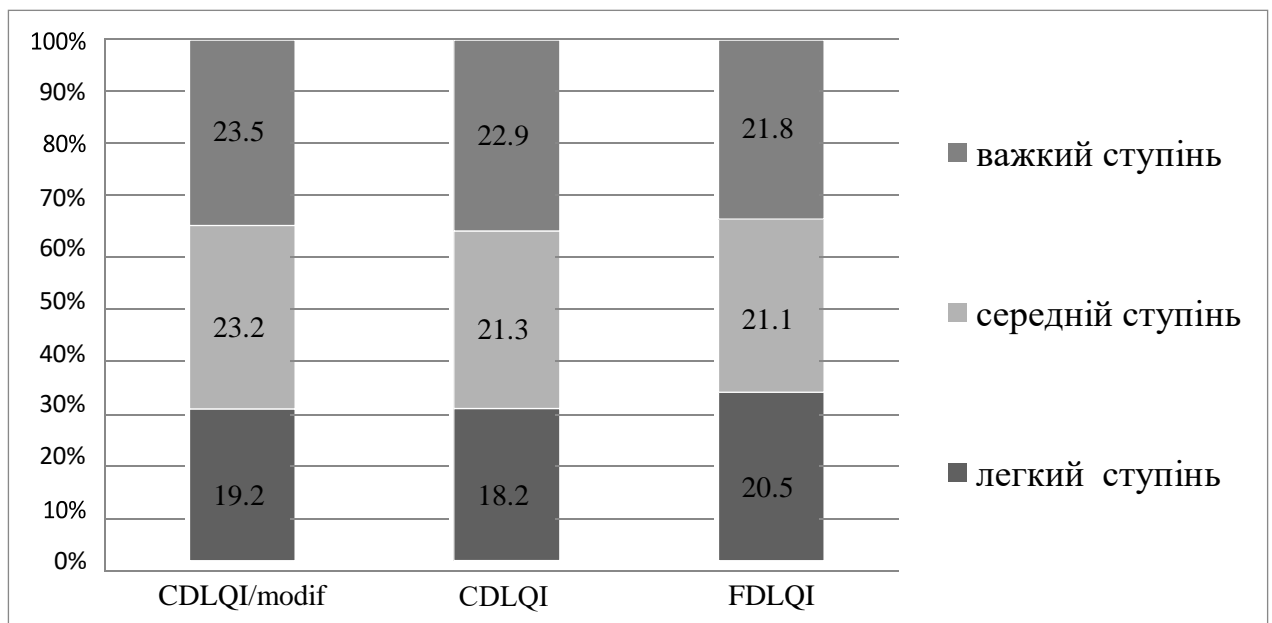


Рисунок 6. 2 Результати оцінки ЯЖ за шкалами FDLQI, CDLQI та CDLQI / modif залежно від ступеня тяжкості АД у дітей.

Аналізуючи отримані дані було встановлено, що оцінка ЯЖ батьками

відповідає характеру перебігу захворювання, а кількість балів збільшується відповідно до посилення важкості АД. Означене свідчить про вплив виразності захворювання на ЯЖ сім'ї. На противагу цьому, при аналізі відповідей самих пацієнтів встановлено, що діти при легкому перебігу хвороби оцінювали ЯЖ оптимістичніше за батьків, навпаки, за умов середньоважкого та важкого перебігу кількість балів майже не відрізнялась, що вказувало на більш суттєвий вплив захворювання, зокрема на психоемоційний стан дитини, навіть, за умов перебігу середньої важкості. Окрім того діти, порівняно із батьками, набирали більшу кількість балів, оцінюючи ЯЖ за умов важкого та середньоважкого перебігу АД. На нашу думку це означає, що індекс ЯЖ сім'ї не у повній мірі враховує безпосереднього впливу захворювання на психоемоційний стан дитини, тобто, батьки більшою мірою зосереджені на фінансових та побутових питаннях та недооцінюють належно ступінь впливу захворювання на самосприйняття дитини.

Так само неоднозначно при визначенні ЯЖ смій трактувався й показник задоволеності лікуванням, який є неабияким критерієм впливу захворювання на усі сфери життєдіяльності, але при виборі відповіді батьки передусім враховували економічні збитки, пов'язані з хворобою дитини і визначали їх як значні у $67,7 \pm 5,9\%$ випадків. Навпаки відповіді дітей стосовного питання задоволеності лікуванням були більш об'єктивними та базувались на власному самопочутті та віддзеркалювали реакцію дитини на усунення або зменшення під впливом терапії проблем зі шкірою, а також на можливість зменшення дієтичних та режимних обмежень.

Отже, враховуючи отримані дані щодо неблагополуччя у певних сферах життєдіяльності та самосприйняття дитини при АД, стає зрозумілим, що визначення індексу ЯЖ на етапах динамічного спостереження (загострення, ремісія) має бути застосовано як для суб'єктивної оцінки пацієнта, так і для з'ясування ефективності терапевтичних заходів.

Задля оптимізації діагностичних заходів та персоніфікації лікування у дизайні даної роботи передбачено вивчення певних патогенетичних моделей перебігу АД, з огляду на сучасні Міжнародні рекомендації, викладені у *White book allergy*, щодо необхідності виділення окремих ендотипів алергічних захворювань.

Відповідно до завдань вивчали особливості перебігу АД за умов поліморфізму у гені білку філагрину. Отримані дані виявили поліморфізм *FLG* у $45,9 \pm 6,98\%$ обстежених дітей, що більш ніж вдвічі перевищує результати інших вітчизняних досліджень, при цьому наближаються до даних, представлених європейськими країнами, в яких мутація *FLG* виявлена у 50 - 60% випадків [41, 50, 56].

У групі обстежених нами дітей найчастіше при АД зустрічався варіант поліморфізму *R501X* – $78,4 \pm 5,76\%$, що збігається з результатами, отриманими при обстеженні дорослих з АД [33]. При цьому варіант із делецією *2282del4* реєструвався у $7,8 \pm ,76\%$, а компаундна гетерозиготність – у $13,7 \pm 4,81\%$ пацієнтів. Варіанти розподілу алельних варіантів *FLG* у обстежених дітей подано на рис 6.3.

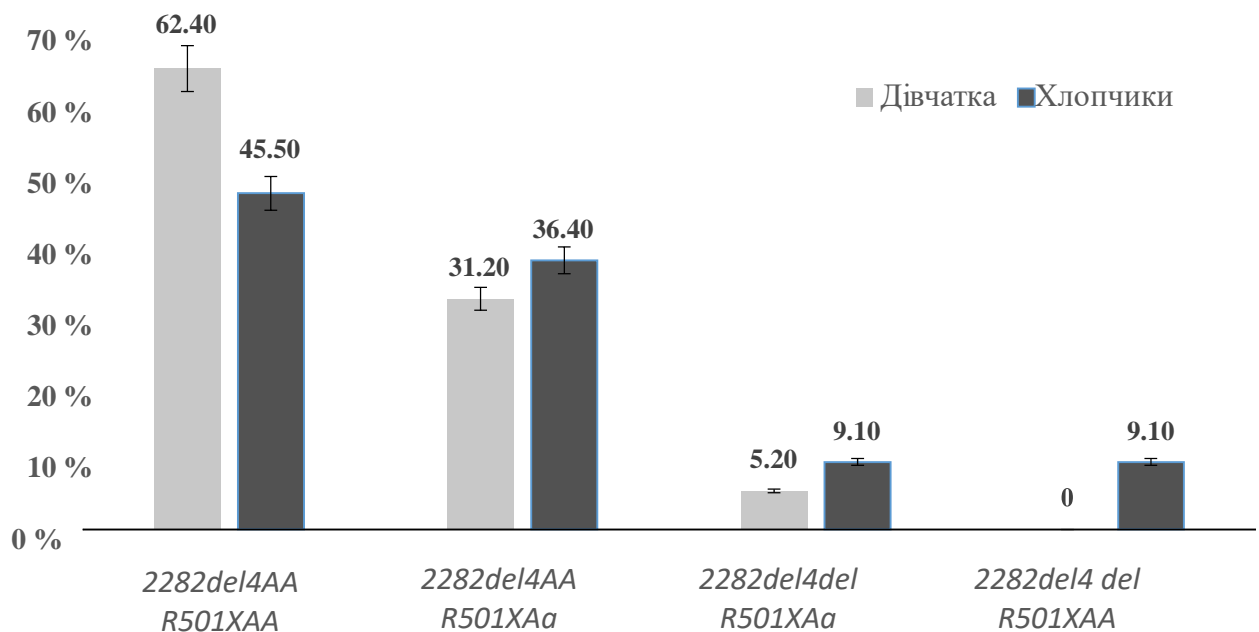


Рисунок 6. 3 Гендерний розподіл алельних варіантів *FLG* у дітей з АД

Як видно з наведеної діаграми, у дітей з АД найбільш часто документувався гетерозиготний генотип *R501X* з відсутністю делеції *2282del4*, без гендерних відмінностей ($p > 0,05$), у той час, як виявлення делеції *2282del4* частіше реєструвалось у хлопчиків ($p < 0,05$). Характерно, що у 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 важким перебігом захворювання у $54,9 \pm 6,97\%$ дітей ($\chi^2 = 16,2$, $p < 0,05$). Аналізуючи характер захворювання в залежності від варіанту поліморфізму *FLG*, встановлено обтяження перебігу АД за наявності *R501X Aa 2282del4* або *R501XAA 2282del4 del* у $50,0 \pm 4,9\%$, а при комбінації вказаних мутацій важкий перебіг виявлено більш, ніж у 70% пацієнтів. Перебіг середньої важкості діагностовано при *R501XAA 2282del4 del* у $25,0 \pm 4,3\%$ дітей, при *R501XAa 2282del4* – у $32,5 \pm 4,8\%$. Слід зазначити, що легкий перебіг АД за умов комбінації *R501XAa* і *2282del4 del* не реєструвався в жодному з випадків (рис. 6.4).

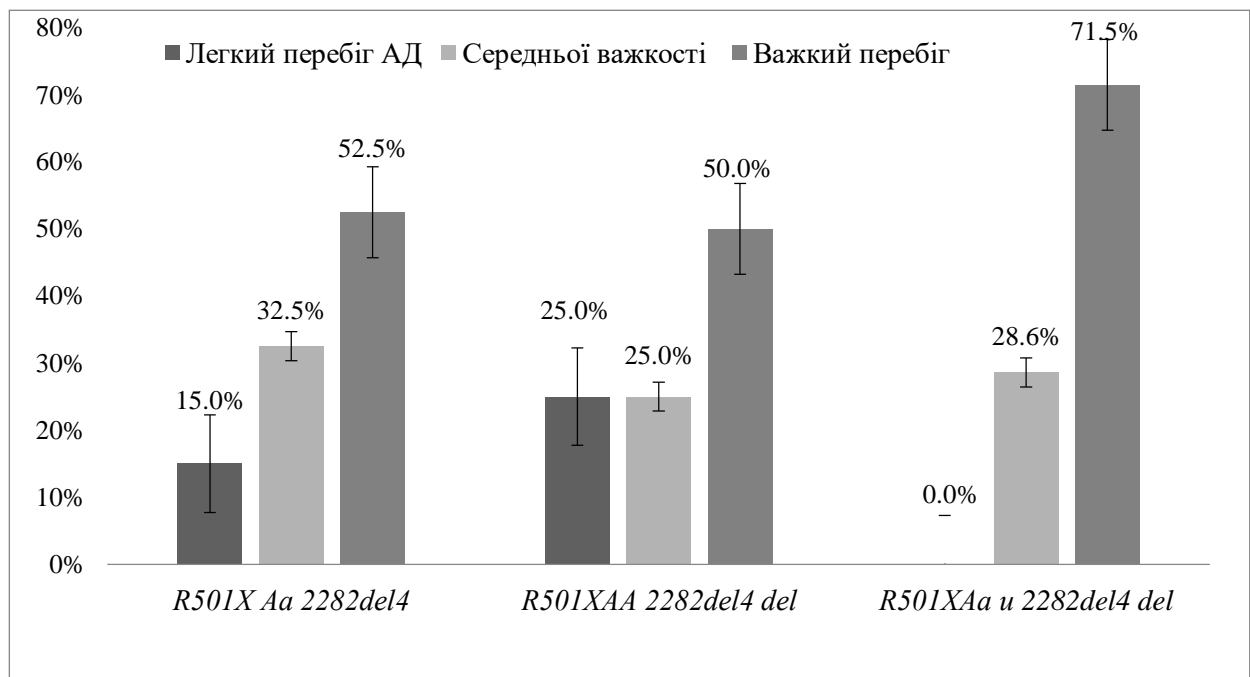


Рисунок 6.4 Важкість перебігу АД у обстежених дітей з урахуванням варіанту поліморфізму в гені *FLG*

З метою вивчення впливу поліморфізму *FLG* на характеристики епідермального бар'єру застосовували інструментальне вимірювання зволоженості шкіри. Для з'ясування впливу порушень *FLG* на функціональні властивості шкіри результати аналізували у двох групах: основана – асоційована з поліморфізмом *FLG* ($n = 51$) та контрольна – без виявленого поліморфізму *FLG* ($n = 32$). Отримані дані демонстрували значне зниження гідратації епідермісу у дітей з виявленим поліморфізмом *FLG* (рис. 6.5), що достеменно відрізнялось від показників групи контролю, $p < 0,01$.

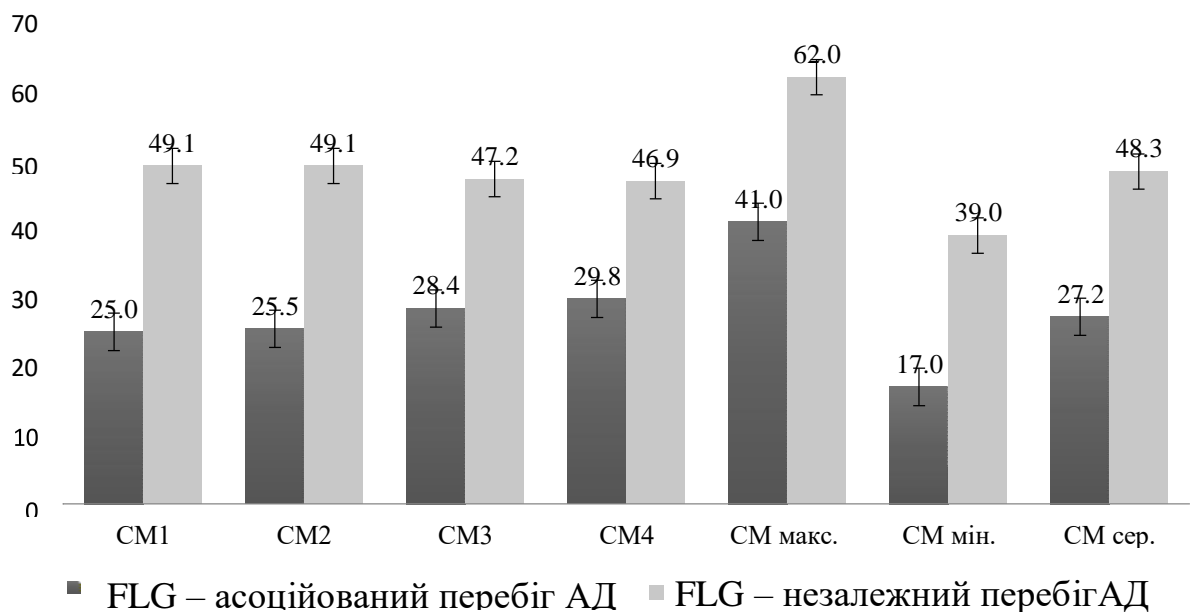


Рисунок 6.5 Показники зволоженості шкіри у дітей з АД за результатами корнеометрії (бальна оцінка).

Примітки: CM1 - обличчя, CM2 – передпліччя, CM3 – тулуб, CM4 – нижні кінцівки, CM сер – середній показник, CM макс – максимальний показник, CM мін – мінімальний показник зволоженості.

Як видно з наведеної діаграми, особливо низькі показники зафіксовано на відкритих ділянках шкіри: обличчя та передпліччя, що вочевидь пояснюється додатковим впливом зовнішніх факторів та більш частим застосуванням миючих засобів, що за умов дисморфізму філагрину призводить до надмірної транскутанної втрати вологи. Нажаль, відсутність рутинної практики щодо

об'єктивної оцінки зволоженості шкіри за допомогою корнеометрії обмежує не тільки діагностичні можливості, але й не дозволяє здійснювати моніторинг ефективності терапевтичних заходів.

Порушення функції епідермального бар'єру також проявлялося пригніченням його антимікробних властивостей. Так, наявність порушень мікробіому при АД встановлено у $72,6 \pm 6,2\%$, дітей основної групи та у $30,1 \pm 5,9\%$ дітей групи контролю.

При визначенні впливу поліморфізму *FLG* на клінічний перебіг АД було встановлено наявність асоціативного зв'язку з наступними показниками: раннім дебютом захворювання, переважно важким перебігом, вираженою сухістю шкіри, переважною сенсibilізацією до грибів та кліщів домашнього пилу, порушенням мікробіому шкіри (рис. 6. 6).

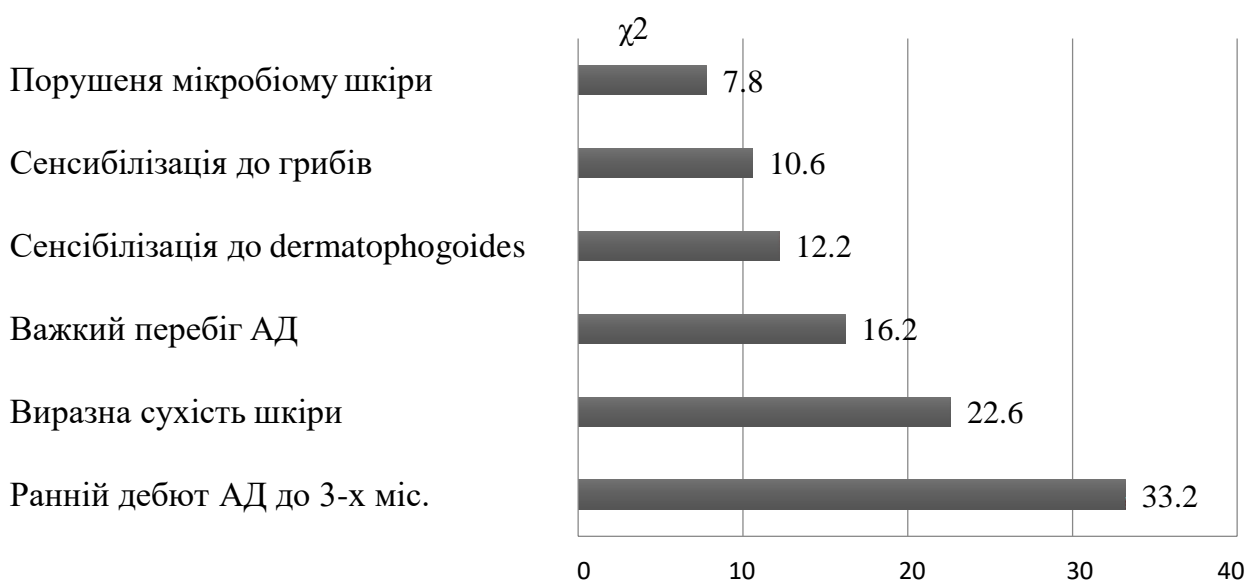


Рисунок 6. 6 Рівень асоціативного зв'язку клінічних ознак із поліморфізмом *FLG* у дітей з АД

Отримані дані збігаються із результатами досліджень Bremner S.F., Simpson E.L., в яких доведено кореляцію між мутацією *FLG* та зниженням гідратації епідермісу, важкістю перебігу захворювання та сенсibilізацією до кліщів [101], але дещо різняться з даними A.H. Ziyab та співавторів, які вказують на сенсibilізацію переважно до харчових та аероалергенів у пацієнтів з АД за умов поліморфізму *FLG* [183]. Опубліковані у роботі А. П. Белозьорова дані

відносно високої частоти виявлення IgE – антитіл до антигенів грибів у пацієнтів з АД та екземою, які є носіями *2282del4* і *R501X*, також співпадають із нашими результатами [9].

Поряд з виявленими загальними тенденціями в описанні клінічних характеристик і спектрі сенсibilізації при мутації *FLG*, існують і деякі відмінності. Наприклад, є дослідження, які довели зв'язок поєднання мутацій *FLG* з високим рівнем сенсibilізації до епідермісу kota [183]. Вочевидь, виявлені відмінності зумовлені тим, що пацієнти, які не мають вивчених нами мутацій, можуть бути носіями й інших дефектів в гені *FLG*, наприклад *R 2447X*, *S3247X*, *3321delA*, *S2554X*, *S2889X*, *S3296X*, крім того клінічні прояви залежать і від інших етіопатогенетичних факторів, здатних індукувати розвиток АД у кожного конкретного пацієнта.

На підставі отриманих даних була виділена окрема патогенетична модель АД, згідно якої 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 призводить до надмірного проникнення алергенів (рис. 6.7).



Рисунок 6.7 Патогенетична модель FILAGGRIN - асоційованого перебігу АД

З урахуванням отриманих даних в основу запропонованої схеми ведення дітей із Flg - асоційованим перебігом АД покладено заходи по зменшенню антигенного навантаження завдяки ефективному відновленню бар'єрної функції за допомогою зволоження шкіри.

Задля визначення ефективності розробленої 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 причино-значимих та перехресних алергенів, медикаментозної терапії із застосуванням антигістамінних препаратів, топічних стероїдів, за необхідності топічних антимікробних/антимікотичних препаратів. Рекомендації по догляду за шкірою включали вимоги до проведення гігієнічних процедур, вибору одягу та предметів постільної білизни. Вибір топічного зволожуючого засобу в групі FLG2 здійснювався емпірично, в групі FLG1 – диференційовано на підставі результатів корнеометрії.

Порівняння результатів, отриманих безпосередньо після лікування в обох групах, демонструвало більш високу ефективність ведення хворих у групі FLG1, а саме відновлення рівня зволоженості шкіри за результатами корнеометрії ($59,2 \pm 1,1$ бали) проти ($45,1 \pm 0,6$ бала), $p < 0,001$, відновлення активності епідермального бар'єру (зменшення рівня мікробної контамінації на $19,0 \pm 2,7\%$ проти $11,0 \pm 1,8\%$, $p < 0,05$), зниження індексу SCORAD ($17,6 \pm 0,9$) проти ($29,3 \pm 1,7$), $p < 0,001$, підвищення якості життя ($9,4 \pm 0,7$) проти ($12,2 \pm 0,6$), $p < 0,001$.

З позиції доказової медицини на підставі безпосередніх результатів було доведено високу ефективність запропонованої терапії: NNT – 2,453; RRR– 1,019; ЯЖ – 21,2 бали.

Ефективність обраної терапевтичної стратегії підтверджувалась також віддаленими результатами: тривалість ремісії в групі FLG1 склала $143,8 \pm 31,7$ днів, проти $81,2 \pm 19,5$ днів, $p < 0,05$, кількість загострень $1,5 \pm 0,6$ проти $3,5 \pm 0,7$, $p < 0,05$, тривалість загострень $11,5 \pm 4,8$ днів проти $31,6 \pm 8,3$ днів, $p < 0,05$,

рівень зволоженості шкіри $64,4 \pm 10,5$ бала проти $39,2 \pm 6,7$ балів, $p < 0,05$, показники ЯЖ – $5,5 \pm 1,5$ бала проти $12,0 \pm 2,5$ бала, $p < 0,05$.

Показники доказової медицини, розраховані при аналізі віддалених результатів, також підтвердили ефективність застосованої терапевтичної стратегії: NNT – 1,771; RRR – 1,764; ЯЖ – 9,4 бала.

Пошук метаболічних модифікаторів АД зосередили на вивченні особливостей обміну щавлевої кислоти з огляду на високу частоту сполучення оксалатної дисметаболическої нефропатії та шкірних проявів атопії, на що вказують дані літературних джерел та результати власних спостережень. У ході проведеного дослідження встановлено, що в структурі коморбідних станів при АД рівень дисметаболическої оксалатної нефропатії сягає більше 30%, а наявність оксалатно-кальцієвої кристалурії документується майже у 2/3 обстежених дітей. Для визначення біохімічних маркерів порушень обміну ЩК вивчали рівень екскреції оксалатів не лише з сечею, а й у КВП. У дітей з АД і супутньою оксалатно-кальцієвою кристалурією рівень оксалатів в середньому становив $0,48 \pm 0,01$ ммоль/л у сечі та $1,38 \pm 0,09$ мкмоль/л у КВП, що достеменно перевищувало референтні значення ($p < 0,05$). Важливо зазначити, що у обстежених дітей з супутньою БА рівень оксалатів у КВП становив у середньому $0,50 \pm 0,01$ мкмоль/л, що втричі вище за нормативні показники ($p < 0,05$) та свідчить про іритантний вплив метаболітів на епітелій бронхів.

Аналізуючи клінічні особливості перебігу АД за умов дисметаболізму щавлевої кислоти, було встановлено, що за шкалою SCORAD переважав перебіг середнього ступеня важкості (середній бал склав $41,8 \pm 8,3$). При цьому статистично значимі розбіжності за показниками SCORAD виявлено лише при оцінці інтенсивності свербіння: $4,3 \pm 1,0$ бала проти $1,8 \pm 0,7$ бала в групі контролю ($p < 0,05$). Оцінюючи інтенсивність свербіння за шкалою BRS було встановлено, що у пацієнтів з дисметаболическими розладами щавлевої кислоти показники були вдвічі вищі. Вочевидь, зазначені дані вказують на системний характер дисметаболических проявів та залучення шкіри, як органу виведення, в системний процес, що, в свою чергу проявляється посиленням свербожу.

При вивченні особливостей перебігу АД виділено наступні статистично значущі ознаки, пов'язані з дисметаболізмом щавлевої кислоти: інтенсивність свербіння шкіри, наявність гіпероксалурічного фенотипу, гіперімуноглобулінемія Е, спадкова детермінованість за метаболічними порушеннями, порушення екскреції оксалатів з КВП та сечею (рис. 6.8).

Слід зазначити, що у $47 \pm 6,0$ % пацієнтів спостерігався гіпероксалурічний фенотип, який характеризувався молочно-білим кольором шкіри, веснянками, рудим волоссям, пігментацією на шкірі верхньої третини спини, нападаподібним виснажливим кашлем під час гострої респіраторної інфекції та наявністю ОКК.

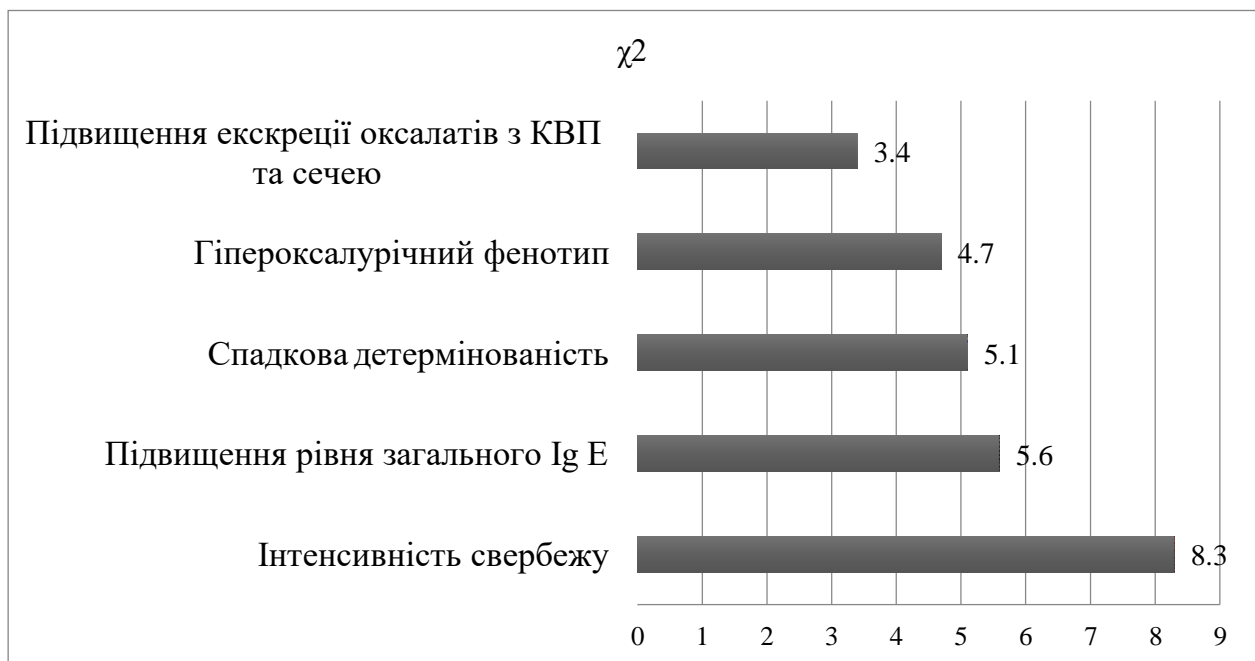


Рисунок 6. 8 Рівень асоціативного зв'язку клінічних ознак із дисметаболізмом щавлевої кислоти у дітей з АД

Отже, наведені результати підтверджують системність дисметаболических проявів і наявну скомпromетованість шкіри, як одного з органів виділення, що важливо для проведення оптимальної патогенетичної корекції. Крім того, отримані дані свідчать про те, що коморбідні при алергії захворювання не слід розглядати як відокремлені стани. Очевидно, що в умовах дисметаболізму щавлевої кислоти траєкторія алергії повторює закономірності «атопічного маршу», а його прогресування від харчової алергії і шкірних проявів до респіраторного алергозу, визначається ступенем метаболічних зрушень.

Отримані дані стали підґрунтям для виділення окремої патогенетичної моделі АД, в якій порушення метаболізму ЩК з її надмірним утворенням та підвищеною екскрецією, на фоні atopічної схильності, підвищує гіперчутливість шкіри до алергенів через нестабільність клітинних мембран та внаслідок пошкодження кератиноцитів кристалами оксалату (рис. 6.9).



Рисунок 6. 9 Патогенетична модель OXALAT - асоційованого перебігу АД

З урахуванням отриманих даних в основу запропонованої схеми ведення дітей із OXALAT - асоційованим перебігом АД покладено заходи по зменшенню ендогеної продукції та екзогенного надходження оксалатів завдяки призначенню коригуючої гіпооксалатної дієти.

Слід наголосити, що відповідно до міжнародних рекомендацій *White Book Allergy, 2019* метаболічні зміни сьогодні позиціонуються як важливі маркери перебігу алергічних захворювань, а порушення обмінних процесів можуть виступати вагомими чинниками, що здатні модифікувати перебіг АД. При цьому спрямована корекція виявлених метаболічних зсувів не лише

спричинює деескалацію алергічного запалення у шкірі, але й попереджує прогресування атопічного маршу.

Для корекції метаболічних порушень при OXALAT - 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 по догляду за шкірою, гіпоалергенного харчування та стандартної медикаментозної терапії. Дієтичні рекомендації у групі OXL2 обмежувалися виключенням з раціону харчування причинозначущих алергенів. У групі OXL1 додатково вводилися обмеження на вживання продуктів, які містять у складі понад 100 мг/кг ЩК, паралельно збільшували дотацію кальцій - та магнієвмісних продуктів (900 мг/добу та 200 мг/добу відповідно).

Застосування спеціально розробленої в ході роботи гіпооксалатної дієти у дітей супроводжувалося регресом клінічних проявів АД. Поряд з корекцією метаболічних процесів зареєстровано достеменно позитивна динаміка об'єктивних і суб'єктивних показників за шкалою SCORAD (RRR 0,086), шкалою свербіння BRS (RRR 0,333).

За безпосередніми результатами показано ефективність запропонованої схеми лікування: NNT – 2,564; RRR – 0,867; ЯЖ – 19,4. Віддалені результати продемонстрували позитивний терапевтичний ефект. NNT – 1,887; RRR – 1,514; ЯЖ – 8,7.

Корекція обмінних порушень при атопічному дерматиті дозволяла запобігти прогресуванню атопічного маршу і поліпшити якість життя маленьких пацієнтів (RRR 0,12).

Таким чином, вивчення клініко-анамнестичних і психо-соціальних характеристик захворювання поряд з визначенням специфічних молекулярно-генетичних і метаболічних маркерів дозволило виділити окремі клініко-

патогенетичні моделі (філагрин-асоційовану і оксалат-асоційовану) при atopічному дерматиті і обґрунтувати застосування спрямованої корекції, що було покладено в основу спеціально розробленого лікувально-діагностичного алгоритму (рис. 6.10).



Рисунок 6.10 Алгоритм діагностики та лікувальної тактики при АД залежно від клініко-патогенетичної моделі перебігу

Застосування диференційованої терапії, залежно від клініко-патогенетичних моделей захворювання, дозволило підвищити ефективність ведення дітей з АД.

Отримані дані переконливо свідчать, що урахування наявності у дитини з АД коморбідних станів, метаболічних розладів, характеристик фенотипу алергічного захворювання, персоналізований підбір засобів системної та місцевої терапії дозволяє досягти більшого терапевтичного ефекту, що, у свою чергу, зменшує витрати на лікування, покращує процеси взаємодії лікаря, пацієнта та його батьків, позитивно впливає на комплайєнтність.

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 атопічним дерматитом шляхом розробки диференційованих терапевтичних підходів залежно від клініко-патогенетичних моделей захворювання.

1. На підставі вивчення клініко-анамнестичних даних встановлено, що перебіг атопічного 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 атопічним ((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 атопічним дерматитом визначається дисфункція епідермального білка філагрину внаслідок поліморфізму генів *R501X* ((78,4 ± 5,7)%) та *2282del4* ((7,8 ± 3,7)%). Філагрин–асоційована модель атопічного 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 атопічного 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 $(61,6 \pm 5,7)$ % дітей спостерігається дисметаболізм щавлевої кислоти, що призводить до залучення систем виведення для екскреції продуктів обміну і супроводжується підвищенням рівня оксалатів у сечі $((33,3 \pm 5,5)$ %) та конденсаті видихуваного повітря $((25,8 \pm 5,1)\%)$. 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 гіпероксалуричного 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 психо-емоційного 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 клініко-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 самовідчуття дитини.

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

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аверьянова Н. И., Балужева Л. Г., Иванова Н. В., Рудафина Т. И. Нарушения обмена щавелевой кислоты у детей. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 3. С. 174–179.
2. Адаскевич В. П. *Кожный зуд. Междисциплинарный феномен*. М.: Издательство Панфилова, 2014. 260 с.
3. Ардатова И. Г., Тихомиров А. А., Короткий Н. Г. Коморбидность atopического дерматита и функциональных изменений поджелудочной железы. *Трудный пациент*. 2018. Т. 16, № 8/9. С. 54–57.
4. Арсеньева А. А. Индивидуально-психологические характеристики пациентов с atopическим дерматитом. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2013. № 5/6. С. 8–13.
5. Аряев Н. Л., Клименко В. А., Феклин В. А. Atopический дерматит в практике педиатра. К., 2007. 32 с.
6. Atopический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии / Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов, А. А. Кубанова, и др. *Вопросы современной педиатрии*. 2016. Т. 15, № 3. С. 279–294. DOI: <http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1566>
7. Банадига Н. В., Гаріян Т. В., Фтьомова О. Я. Вивчення якості життя дітей з atopічним дерматитом в практиці педіатра. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2014. № 2. С. 10–11.
8. Белоусова Т. А., Каиль-Горячкина М. В. Персонифицированный подход к выбору средств базовой терапии при сухой коже. *Consilium Medicum*. 2017. Прил. № 2. С. 38–42.
9. Белозеров А. П. Показатели сенсibilизации к антигенам условно-патогенных грибов *Malassezia* и *Candida* у больных алергодерматозами с мутациями гена филаггрина *Дерматология и венерология*. 2011. № 4. С. 27–32.
10. Беш Л. В. Atopічний дерматит у дітей: аналіз діагностичних і тактичних помилок. *Здоров'я України*. 2013. Алергологія: тематичний номер. С. 52–53.

11. Беш Л. В. Зовнішня терапія atopічного дерматиту у дітей: запитання і відповіді. *Алергія у дитини*. 2015. № 17. С. 2–4.
12. Больбот Ю. К. Аллергия – болезнь цивилизации. Механизмы развития заболеваний и подходы к терапии. *Здоровье ребенка*. 2009. № 2(17). С. 55–62.
13. Больбот Ю. К. Бордий Т. А. Атопический дерматит: во главе угла – наружная терапия. *З турботою про дитину*. 2015. № 2 (52). С. 20–26.
14. Больбот Ю. К., Годяцкая Е. К., Бордий Т. А. Дефицит витамина d как фактор риска рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. Т. 63, 4. С. 241–242.
15. Больбот Ю. К., Каличевская М. В. Особенности цитокинового статуса у детей с бронхиальной астмой и сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта. *Здоровье Таджикистана*. 2015. № 1. С. 69–73.
16. Больбот Ю. К., Калічевська М. В. Фактори ризику розвитку патології верхнього відділу травного тракту у дітей із бронхіальною астмою. *Здоров'я дитини*. 2015. № 3. С. 40–43.
17. Борисова Т.П. Гипероксалурия и оксалатно-кальциевая кристаллурия: механизмы развития и возможности коррекции // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології.- 2016.- Том 9, №3. – С. 51-57
18. Вахламов В. А., Меньков Н. В. Метаболические нарушения у больных бронхиальной астмой на фоне базисной терапии глюкокортикостероидами. *Медицинский альманах*. 2011. № 5 (18). С. 181–184.
19. Волосовец А. П., Кривопустов С. П., Павлик Е. В. Роль филлагрина в аллергологии детского возраста. *Здоровье ребенка*. 2013. № 2. С. 12–15.
20. Волосовец А.П., Кривопустов С.П., Макуха Н.Т. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с избыточной массой тела *Здоровье ребенка*. 2015. № 8. С. 51-55
21. Вошула В. И. Метафилактика мочекаменной болезни. *Здоровье мужчины*. 2015. № 1 (52). С. 4–8.

22. Гастроінтестинальні порушення у дітей з atopічним дерматитом / О. М. Охотнікова, Л. В. Бондаренко, Т. П. Іванова и др. *Современная педиатрия*. 2014. № 8. С. 104–109.
23. Гірник Є. Г. Вплив atopічного дерматиту на психологічний стан та соціальну адаптацію пацієнтів. *Галицький лікарський вісник*. 2015. Т. 22, № 2. С. 22–24.
24. Горобець А. О. Принципи догляду за шкірою дітей з atopічним дерматитом. *Современная педиатрия*. 2015. № 4 (68). С. 111–115.
25. Давлетбаева Г. Р. Иммунные нарушения у детей с atopическим дерматитом в сочетании с хроническими заболеваниями. *Вестник современной клинической медицины*. 2015. Т. 8, № 4. С. 56–64.
26. Давлетбаева Г. Р. Рецидивирующие инфекции мочевых путей у детей с atopическим дерматитом. *Проблемы медицины в современных условиях: Междунар. науч.-практ. конф. : сб. науч. тр. Казань, 2014*. С. 132–134.
27. Дитятковський В. О. Atopічний марш у педіатрії: генотип-асоційовані механізми Частина 1. Генотип-асоційовані механізми хвороб atopічного маршу в дітей. *Здоров'я дитини*. 2017. Т. 12, № 4. С. 498–504. DOI: 10.22141/2224-0551.12.4.2017.107632
28. Довжанский С. И. Качество жизни – показатель состояния больных хроническими дерматозами. *Вестник дерматологии*. 2001. № 3. С. 12–21.
29. Жерносек В. Ф., Новикова М. Е. Качество жизни и его особенности у детей с аллергическими заболеваниями. *Медицинские новости*. 2004. № 11. С. 26–30.
30. Зайнуллина О. Н., Печкуров Д. В., Хисматуллина З. Р. Микробиоценоз кожи у детей с atopическим дерматитом. *Казанский медицинский журнал*. 2017. Т. 98, № 4. С. 597–602.
31. Зайцева С. В. Роль эмоленов в патогенетической терапии atopического дерматита у детей. *Медицинский совет*. 2017. № 1. С. 45–50.
32. Зубаренко А. В., Стоева Т. В. Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике Сообщение 2. Принципы лечения и профилактики. *Здоровье ребенка*. 2011. № 3 (30). С. 97–104.

33. Зуева М. И. Мутации R501 X и 2282 del4 гена FLG у больных аллергодерматозами. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна*. 2011. Вып. 13, № 947. С. 93–97.
34. Изменения Уровня увлажненности кожи у больных атопическим дерматитом при использовании эомолента XERA-CalAD Лысенко О.В. Зиганшин О. Р, Ковалева С.А, Смирнова Д.В. Эффективная фармакотерапия. *Дерматология и дерматокосметология*. – 2016. №1. С. 6-10.
35. Калюжная Л. Д. Разнообразие топической терапии атопического дерматита как фактор преодоления кортикофобии / Л. Д. Калюжная // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. – 2014. – № 8 (77). – С. 19–23.
36. Калюжная Л. Д., Паппа И. В. Особенности аллергологического статуса пациентов больных атопическим дерматитом в зависимости от семейной предрасположенности. *Дерматологія та венерологія*. 2015. № 2. С. 49–60.
37. Квашнина Л. В., Матвиенко И. Н. Особенности кожи у детей раннего возраста и подходы к сохранению ее физиологического состояния. *Современная педиатрия*. 2017. № 2 (82). С. 38–41.
38. Киндеева Е. Т., Варламов Е. Е., Пампура А. Н. Функциональное состояние кожного барьера у детей с атопическим дерматитом. *Российский аллергологический журнал*. 2013. Т. 10, № 1. С. 52–57.
39. Клименко В. А. Криворотько Д. Н. Анализ выдыхаемого воздуха как маркер биохимических процессов в организме. *Здоровье ребенка*. 2011. № 1 (28). С. 138–143.
40. Клименко В. А. Медикаментозное лечение атопического дерматита у детей раннего возраста. *Здоров`я України. Тематичний номер. Педіатрія*. 2018. червень. С. 30–31.
41. Клиническое значение мутаций гена FLG у детей с атопическим дерматитом / Варламов Е. Е., Тагирова М. К., Комова Е. Г. и др. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015. № 2 (60). С. 87–91.

42. Колоскова О. К., Білик Г. А. Щодо питання коморбідності бронхіальної астми й алергічного риніту у шкільному віці. *ScienceRise*. 2015. № 10/3 (15). С. 47–51.
43. Колоскова О. К., Білоус Т. М. Ефективність базисного протизапального лікування бронхіальної астми у дітей з супутнім алергійним ринітом. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2015. № 3 (22). С. 58–63.
44. Колоскова О. К., Марусик У. І. Ефективність програмної гіпоалергенної дієтотерапії при атопічному дерматиті у дітей грудного віку. *Дитячий лікар*. 2014. № 8 (37). С. 58–60.
45. Колоскова О. К., Марусик У. І., Кордунян Н. В. Клініко-параклінічні особливості перебігу атопічного дерматиту на тлі порушення мікробного пейзажу кишечника у немовлят. *Актуальна інфектологія*. 2015. № 2 (7). С. 39–42.
46. Колоскова О. К., Мислицька Г. О., Білоус Т. М., Тарнавська С. І. Клінічно-спірографічні особливості коморбідності атопічної бронхіальної астми з алергічним ринітом у шкільному віці. *Современная педиатрия*. 2019. № 3. С. 30–34.
47. Колоскова О. К., Шахова О. О., Тарнавська С. І., Шевченко Н. О. Динамічні показники активності запалення дихальних шляхів у підлітків, хворих на бронхіальну астму. *Современная педиатрия*. 2017. № 2. С. 102–105.
48. Кочергин Н. Г., Смирнова Л. М. Дерматологическое качество жизни как психоматический симптом дерматоза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2006. № 4. С. 11–15.
49. Круглова Л. С., Понич Е. С., Левшин Р. Н. Барьерная функция кожи: основные причины нарушений и методы коррекции. *Южно-Уралальский медицинский журнал*. 2015. № 2. С. 37–44.
50. Левашева С. В. Мутации гена филагрина как фактор нарушения регуляции эпидермального барьера у детей. *Лечащий Врач*. 2016. № 1. С. 24–26.
51. Лимаренко М. П. Ферментопатия как причина кожных проявлений атопии у детей. *Здоровье ребенка*. 2015. № 2 (62). С. 93–96.

52. Мельник В. А., Мельник А. И. Особенности обмена щавелевой кислоты при расстройствах тонкокишечного переваривания и всасывания у детей с синдромом мальабсорбции и кожными проявлениями аллергии. *Аллергические заболевания у детей: материалы науч.-практ. конф.* (Новосибирск, декабрь 1998). Новосибирск, 1998. С. 160–169.
53. Мельникова Т. В. Тяжесть течения атопического дерматита у пациентов, страдающих патологией гепатобилиарной системы. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. Павлова*. 2014. Т. 21, № 1. С. 54–57.
54. Мочульська О. М. Сучасні принципи зовнішньої терапії атопічного дерматиту у дітей. *Современная педиатрия*. 2018. № 7 (95). С. 78–81.
55. Мурашкин Н. Н., Амбарчян Э. Т., Епишев Р. В., Материкин А. И. Барьерные свойства кожи в норме и патологии. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2015. № 6. С. 165–169.
56. Мутации гена филаггрина как фактор нарушения регуляции эпидермального барьера у детей / С. В. Левашова, Э. И. Эткина, Л. Л. Гурьева и др. *Лечащий врач*. 2016. № 1. С. 24–27.
57. Охотникова О. М., Шарикадзе О. В. Бронхиальная астма и аллергический ринит у детей до 6 лет: особенности терапии коморбидной патологии *Современная педиатрия*. 2015. № 8 (72). С. 65–67. DOI: <https://doi.org/10.15574/79304>
58. Обменные нефропатии у детей: причины развития, клиничко-лабораторные проявления / Э. А. Юрьева, В. В. Длин, М. В. Кудин и др. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016. Т. 61, № 2. С. 28–34.
59. Орлов Е. В., Мостовая Л. И., Коннов П. Е., Арсентьева А. А. Уровень тревожности и дерматологический индекс качества жизни больных атопическим дерматитом. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014. № 3. С. 48–51.
60. Особливості біохімічних показників конденсату видихуваного повітря у дітей за різних фенотипів бронхіальної астми / О. К. Колоскова, Л. О. Безруков,

Л. А. Іванова та ін. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2013. Т. 3, № 3. С. 13–19.

61. Охотнікова О. М., Бондаренко Л. В., Іванова Т. П. Гастроінтестинальні порушення у дітей з atopічним дерматитом. *Современная педиатрия*. 2014. № 8 (64). С. 104–109.

62. Охотнікова О. М., Яковлева Н. Ю., Черниш Ю. Р. Сучасні аспекти зовнішньої протизапальної терапії atopічного дерматиту у дітей. *Современная педиатрия*. 2016. № 2. С. 92–99.

63. Поддерживающая фармакотерапия atopического дерматита / И. В. Петрова, Н. Н. Омаров, М. С. Саргсян и др. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018. Т. 16, № 1. С. 60–63.

64. Поздеев О. П. Оценка влияния atopического дерматита на качество жизни пациента. *Практическая медицина*. 2013. № 1/4 (73). С. 112–113.

65. Пристрій для збирання конденсату з повітря, що видихують: пат. 13369 Україна: МПК А61В10/00. № 200511340; заявл. 30.11.05; опубл. 15.03.06, Бюл. № 3.

66. Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей: наказ МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р. Київ, 2005. 35 с.

67. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при atopічному дерматиті. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Атопічний дерматит»: Наказ МОЗ України від 04.07.2016 р. № 670. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_670_ukpmd_ad.pdf. (дата звернення: 11.07.2020).

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

69. Рзаева Т. Ш., Акімова Н. А. Взаимосвязь физического и психического здоровья в учении Авиценны. *Бюллетень медицинских интернет конференций*. Т. 5, вып. 12. С. 1786.

70. Самцов А. В., Соколовский Е. В., Аравийская Е. А. Рекомендации по лечению атопического дерматита (атопической экземы) Американской академии дерматологии, Европейской академии дерматологии и Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Мнение Экспертов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015. № 6. С. 11–16.
71. Соболева К. Б., Кравченко Л. Г. Вміст кальцію та хлоридів в конденсаті повітря, що видихається, при бронхіальній астмі у дітей. *Запорожский медицинский журнал*. 2007. № 4. С. 77–79.
72. Сорокман Т. В., Попелюк О.-М. В., Лозюк І. Я. Особливості перебігу поєднаної патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та алергодерматозів у дітей. *Здоровье ребенка*. 2017. Т. 12, № 3. С. 324–328.
73. Спосіб лікування атопічного дерматиту у дітей: пат. 108251 Україна: МПК А61К31/10, А61Р17/00, G01N27/00. № 2016 00308; заявл. 14.01.2016; опубл. 11.07.2016, Бюл. № 13.
74. Стоева Т. В., Решетило О. В., Титкова Е. В. Эффективность гипооксалатной диеты в лечении детей с атопическим дерматитом. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2018. Т. 6, № 3. С. 421–428.
75. Стоева Т. В., Решетило О. В., Рижикова Т. І. Прохорова Особливості перебігу атопічного дерматиту у дітей за умов дисметаболізму щавлевої кислоти. *Здоровье ребенка*. 2018. № 2. С. 182–186.
76. Тлиш М. М., Глузмин М. И., Карташевская М. И., Псавок Ф. А. Атопический дерматит у детей: перспективы применения инновационных средств в наружной терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016. Т. 92, № 2. С. 96–102.
77. Триггерные факторы формирования коморбидной аллергической бронхиальной астмы / Е. В. Надей, В. И. Совалкин, Г. И. Нечаева и др. *Лечащий врач*. 2018. № 5. С. 24–28.
78. Уманець Т. Р., Лапшин В. Ф., Тжердж Л. М., Матвеева С. Ю. Атопический дерматит у детей: оптимизация противозудной терапии. *Перинатология и педиатрия*. 2013. № 3 (55). С. 43–47.

79. Усманова А. Р., Файзуллина Е. В., Бунакова Л. К., Кузнецова Р. Г. Влияние уровня стресса на качество жизни дерматовенерологических больных. *Практическая медицина*. 2013. Т. 1, № 1/2 (69). С. 120–123.
80. Функціональне значення однонуклеотидного поліморфізму (RS11204981) в гені філагрину (FLG) для лікування бронхіальної астми у дітей з атопічним дерматитом / О. П. Волосовець, Б. С. Досенко, С. П. Кривопустов и др. *Здоровье ребенка*. 2015. № 1. С. 14–18.
81. Фурман Е. Г., Печенкин Ю. М. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха при респираторны заболеваниях у детей. Реальность и перспективы. *Пермский медицинский журнал*. 2014. Т. 31, № 2. С. 136–141.
82. Хамаганова И. В., Новожилова О. Л., Воронцова И. В. Эпидемиология атопического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017. № 16 (4). С. 21–25.
83. Хухліна О. С., Вілігорська К. В., Андрусак О. В., Антонів А. А. Нові підходи до лікування хронічного обструктивного захворювання легень та коморбідного хронічного пієлонефриту (огляд літератури). *Буковинський вісник*. 2017. Т. 21, № 3 (83). С. 161–168.
84. Шайлиева Л. О., Федосеев Г. Б., Зорина М. Л. Лечение больных с бронхолегочной патологией в сочетании с нарушениями обмена щавелевой кислоты. *Клиническая медицина*. 2013. № 8. С. 49–53.
85. Шарова Н. М., Наринская Н. М., Уджуху В. Ю., Короткий Н. Г. Коморбидные состояния и сопутствующая патология у больных хроническими дерматозами в детском возрасте. *Вопросы детской диетологии*. 2018. № 1. С. 55–57.
86. Шестаев А. Ю., Паронников М. В., Протощак В. В. Метаболизм оксалата и роль *oxalobacter formigenes* в развитии мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013. № 2. С. 68–72.
87. Шмелькова К. С. Порушення дермального бар'єру як причини хронізації дерматозів. *Дерматология та венерология*. 2016. № 1 (71). С. 11–15.

88. Щегельская Т. Ю. Современные средства ухода за кожей детей как основа базовой терапии при атопическом дерматите. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016. № 12 (3) С. 487–489.
89. Яловенко О.І. Значимість методу корнеометрії у гігієнічній оцінці властивостей косметичних засобів. *Довкілля та здоров'я*. 2010. №4. С. 51-54.
90. Янбеков Т. Б, Брылин К. В. Особенности влияния эмоленга локобейз рипеа на уровень увлажненности кожи у детей больных атопическим дерматитом. *Здоровье и образование*. 2016. №12. С. 87-88.
91. A functional mechanistic study of the effect of emollients on the structure and function of the skin barrier / S. G. Danby, J. Chalmers, K. Brown et al. *British Journal of Dermatology*. 2016. Vol. 175, N 5. P. 1011–1019.
92. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis / Y. C. Giam, A. A. Hebert, M. V. Dizon et al. *Asia Pacific Allergy*. 2016. Vol. 6, N 2. P. 120–129. DOI: 10.5415/apallergy.2016.6.2.120
93. *Agache I., Akdis C. A.* Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergology international*. 2016. Vol. 65, N 3. P. 243–252. DOI: 10.1016/j.alit.2016.04.011
94. Allergic Comorbidity of Asthma or Wheezing, Allergic Rhinitis, and Eczema: Result From 333 029 Allergic Children in Shanghai, China / Heyu Ji, Yi Hu, Ting Zhang et al. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2019. Vol. 34, iss. 2. P. 189–195. URL: <https://doi.org/10.1177/1945892419883238>. (дата звернення: 12.07.2020).
95. Association between P478S polymorphism of the filaggrin gene & atopic dermatitis / S.–Y. Kim, S. W. Yang, H.–L. Kim et al. *The Indian journal of medical research*. 2013. Vol. 138, N 6. P. 922–927.
96. Associations of maternal and fetal 25–hydroxyvitamin D levels with childhood eczema: The Generation R Study / T. Gazibara, N. J. Elbert, H. T. den Dekker et al. *Pediatric allergy and immunology*. 2016. Vol. 27, N 3. P. 283–289. DOI: 10.1111/pai.12530

97. Atopic Dermatitis in a High-Risk Cohort: Natural History, Associated Allergic Outcomes, and Risk Factors / C. Carlsten, H. Dimich–Ward, A. Ferguson et al. *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2013. Vol. 110, N 1. P. 24–28.
98. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, ige autoreactivity and new therapies / M. Furue, T. Chiba, G. Tsuji et al. *Allergology International*. 2017. 66. Vol. 3. P. 398–403. DOI: 10.1016/j.alit.2016.12.002
99. Atopic eczema and fracture risk in adults: A population–based cohort study / K. E. Lowe, K. E. Mansfield, A. Delmestri et al. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020. Vol. 145, N 2. P. 563–571. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.09.015
100. Bin L., Leung D. Y. M. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy, asthma, and clinical immunology*. 2016. Vol. 12. P. 52–66. DOI: 10.1186/s13223-016-0158-5
101. Bremner S.F., Simpson E.L. Dust mite avoidance for the primary prevention of atopic dermatitis: a systematic review and meta–analysis. *Pediatric allergy and immunology*. 2015. Vol. 26, N 7. P. 646–654. DOI: 10.1111/pai.12452
102. Bronkhorst E., Schellack N., Motswaledi M. H. Effects of childhood atopic eczema on the quality of life. *Current Allergy & Clinical Immunology*. 2016. Vol. 29, N 1. P. 18–22.
103. Bscheider M., Butcher E. C. Vitamin D immunoregulation through dendritic cells. *Immunology*. 2016. Vol. 148, N 3. P. 227–236. DOI: 10.1111/imm.12610
104. Burden of Atopic Dermatitis in the United States: Analysis of Healthcare Claims Data in the Commercial, Medicare, and Medi–Cal Databases / Shrestha S., Miao R., Wang L. et al. *Advances in Therapy*. 2017. Vol. 34, N 8. P. 1–18. DOI: 10.1007/s12325-017-0582-z
105. Cabanillas B., Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. *Current opinion in immunology*. 2016. Vol. 42. P. 1–8. DOI: 10.1016/j.coi.2016.05.002
106. Committee for Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis of Japanese Dermatological Association. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016 / H. Saeki, T. Nakahara, A. Tanaka et al.

The Journal of dermatology. 2016. Vol. 43, N 10. P. 1117–1145. DOI: 10.1111/1346-8138.13392

107. Content of markers of respiratory tract remodeling in exhaled breath condensate in children suffering from bronchial asthma / O. K. Koloskova, T. M. Bilous, G. A. Bilyk et al. *Journal of Medical Sciences*. 2017. Vol. 37, N 5. P. 190–194.

108. Czarnowicki T., Krueger J. G., Guttman Y. E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017. Vol. 139, N 6. P. 1723–1734. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.004

109. de Groot E. P. Comorbidity in childhood asthma. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 2016. 155 p.

110. Dennin M., Lio P. A. Filaggrin and childhood eczema. *Archives of disease in childhood*. 2017. Vol. 102, N 12. P. 1101–1102. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313010

111. Dereure O. Microbiome cutane et dermatite atopique: un second genome? *Realites Therapeutiques en Dermato–Venerologie*. 2014. Vol. 237, N 1. P. 49–51.

112. Development of Respiratory Allergies, Asthma and Allergic Rhinitis in Children with Atopic Dermatitis / A. Cosickic, F. Skokic, A. Selimovic et al. *Acta clinica Croatica*. 2017. Vol. 56, N 2. P. 308–317. DOI: 10.20471/acc.2017.56.02.15

113. Eczema severity in preadolescent children and its relation to sex, filaggrin mutations, asthma, rhinitis, aggravating factors and topical treatment: a report from the BAMSE birth cohort / N. Ballardini, I. Kull, C. Soderhall et al. *The British journal of dermatology*. 2013. Vol. 168, N 3. P. 588–594. DOI: 10.1111/bjd.12196

114. Edwards C. Measurements of structure and function of skin: emollient effects on atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. 2016. Vol. 175, N 5. P. 868–869. DOI: 10.1111/bjd.14942

115. Effects of a New Emollient–Based Treatment on Skin Microflora Balance and Barrier Function in Children with Mild Atopic Dermatitis / P. Bianchi, J. Theunis, C. Casas et al. *Pediatric dermatology*. 2016. Vol. 33, N 2. P. 165–171.

116. Egawa G., Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergology international*. 2018. Vol. 67, N 1. P. 3–11. DOI: 10.1016/j.alit.2017.10.002
117. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention / E. L. Simpson, J. R. Chalmers, J. M. Hanifin et al. *Journal Allergy Clinical Immunology*. 2014. Vol. 134, N 4. P. 818–823. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.005
118. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and pediatric patients / A. Wollenberg, A. Oranje, M. Deleuran et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016. Vol. 30, N 5. P. 729–747. DOI: 10.1111/jdv.13599
119. Exhaled nitric oxide during infancy as a risk factor for asthma and airway hyperreactivity / D. Chang, W. Yao, C. J. Tiller et al. *The European respiratory journal*. 2015. Vol. 45, N 1. P. 98–106. DOI: 10.1183/09031936.00034614
120. Filaggrin–stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis / C. Cole, K. K. Kroboth, N. J. Schurch et al. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014. Vol. 134, N 1. P. 82–91. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.04.021
121. Friedlander S. F., Simpson E. L., Irvine A. D., Eichenfield L. F. The Changing Paradigm of Atopic Dermatitis Therapy. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2016. Vol. 35, N 5. P. 97–99. DOI: 10.12788/j.sder.2016.044
122. Gaitanis G., Velegraki A., Mayser P., Bassukas I. D. Skin diseases associated with *Malassezia* yeasts: facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2013. Vol. 31, N 4. P. 455–463. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.012
123. Garg N., Silverberg J. I. Epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Clinics in dermatology*. 2015. Vol. 33, N 3. P. 281–288. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2014.12.004
124. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med* 2008; 5: 6: 131.

125. High Dietary Magnesium Intake Decreases Hyperoxaluria in Patients With Nephrolithiasis / B. H. Eisner, S. Sheth, S. P. Dretler et al. *Urology*. 2012. Vol. 80, N 4. P. 780–783. DOI: 10.1016/j.urology.2012.06.033
126. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: An analysis using the National Health and Wellness Survey / L. Eckert, S. Gupta, C. Amand et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017. Vol. 77, N 2. P. 274–279.e3. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.04.019
127. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder / P. M. Brunner, J. I. Silverberg, E. Guttman–Yassky et al. *The Journal of investigative dermatology*. 2017. Vol. 137, N 1. P. 18–25. DOI: 10.1016/j.jid.2016.08.022
128. Kim K. H. Overview of atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy*. 2013. N 3. P. 79–87.
129. Koloskova O. C., Bilous T. M., Mikaluk L. V. Indices of exhaled breath condensate in children with bronchial asthma under the deletion polymorphism of genes GSTT1 and GSTM1. *European Journal of Medicine*. 2014. Vol. 3. P. 149–154. DOI: 10.13187/ejm.2014.5.149
130. Kong T. S., Han T. Y., Lee J. H., Son S. J. Correlation between severity of atopic dermatitis and sleep quality in children and adults. *Annals of dermatology*. 2016. Vol. 28, N 3. P. 321–326.
131. Leung D. Y. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergology international*. 2013. Vol. 62, N 2. P. 151–161. DOI: 10.2332/allergolint.13–RAI–0564
132. Leung D. Y., Guttman–Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014. Vol. 134, N 4. P. 769–79. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.008
133. Levin J., Friedlander S. F., Del Rosso J. Q. Atopic Dermatitis and the Stratum Corneum. Part 2: Other Structural and Functional Characteristics of the Stratum Corneum Barrier in Atopic Skin. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2013. Vol. 6, N 11. P. 49–54.

134. Liang Y., Chang C., Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis–Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2016. Vol. 51, N 3. P. 315–328. DOI: 10.1007/s12016-015-8508-5
135. Lindh J. D., Bradley M. Clinical Effectiveness of moisturizers in atopic dermatitis and related disorders: a systematic review. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2015. Vol. 16, N 5. P. 341–359. DOI: 10.1007/s40257-015-0146-4
136. Lio P. A. Efficacy of a Moisturizing Foam in Skin Barrier Regeneration and Itch Relief in Subjects Prone to Atopic Dermatitis. *Journal of drugs in dermatology*. 2016. Vol. 15, N 11. P. 77–80.
137. Lodén M. Treatments Improving Skin Barrier Function. *Current problems in dermatology*. 2016. Vol. 49. P. 112–122. DOI: 10.1159/000441586
138. Lumlertgul N., Siribamrungwong M., Jaber B. L., Susantitaphong P. Secondary Oxalate Nephropathy: A Systematic Review. *Kidney International Reports*. 2018. Vol. 3, N 6. P. 1363–1372. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.07.020
139. McAleer M. A., Irvine A. D. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013. Vol. 131. P. 280–291. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.668
140. Measurement properties of quality of life measurement instruments for infants, children and adolescents with eczema: protocol for a systematic review / D. Heintz, C. A. Prinsen, A. M. Drucker et al. *Systematic reviews*. 2016. Vol. 5. P. 25. DOI: 10.1186/s13643-016-0202-z
141. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes / J. M. Anto, J. Bousquet, M. Akdis et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017. Vol. 139, N 2. P. 388–399. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.940
142. Meta-analysis derived atopic dermatitis (MADAD) transcriptome defines a robust AD signature highlighting the involvement of atherosclerosis and lipid metabolism pathways / D. A. Ewald, D. Malajian, J. G. Krueger et al. *BMC Medical Genomics*. 2015. Vol. 8. P. 60. DOI: 10.1186/s12920-015-0133-x

143. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march / I. Marenholz, J. Esparza-Gordillo, F. Ruschendorf et al. *Nature communications*. 2015. Vol. 6, N 6. P. 8804. DOI: 10.1038/ncomms9804
144. Mutations in the gene filaggrin in patients with atopic dermatitis as a risk factor for the severity of the disease / I. I. Balabolkin, I. A. Larkova, V. A. Bulgakova et al. *Allergy*. 2016. Vol. 71, N S102. P. 300–301. DOI: 10.1111/all.12974
145. Nephropathy in dietary hyperoxaluria: A potentially preventable acute or chronic kidney disease Robert H Glew, Yijuan Sun, Bruce L Horowitz, Konstantin N Konstantinov *World J Nephrol* 2014 N 612. P. 2-142
146. New insights into the phenotypes of atopic dermatitis linked with allergies and asthma in children: An overview / F. Amat, A. Soria, P. Tallon et al. *Clinical and experimental allergy*. 2018. Vol. 48, N 8. P. 919–934. DOI: 10.1111/cea.13156
147. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Annals of nutrition & metabolism*. 2015. Vol. 66, N 1. P. 8–16. DOI: 10.1159/000370220
148. Porcaro F., Corsello G., Pajno G. B. SLIT's Prevention of the Allergic March. *Current allergy and asthma reports*. 2018. Vol. 18, N 5. P. 31. DOI: 10.1007/s11882-018-0785-7
149. Portelli M. A., Hodge E., Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clinical and experimental allergy*. 2015. Vol. 45, N 1. P. 21–31. DOI: 10.1111 / cea.12327
150. Possible immunological consequences of filaggrin gene mutation. A case study of a 3-year-old allergic girl / A. Ogrodowczyk, B. Wroblewska, L. H. Markiewicz et al. *Central-European Journal of Immunology*. 2013. Vol. 38, N 3. P. 403–407.
151. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis–PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / A. Muraro, R. F. Jr. Lemanske, P. W. Hellings et al. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016. Vol. 137, N 5. P. 1347–1358.

152. Preventing Atopic Dermatitis and ALLergies in Children – the PreventADALL study / K. C. L. Carlsen, E. M. Rehbinder, H. O. Skjerven et al. *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 10. P. 2063–2070. DOI: 10.1111/all.13468
153. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth / A Langenbruch, M. Radtke, N. Franzke et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014. Vol. 28, N 6. P. 719–726. DOI: 10.1111/jdv.12154
154. Recommendations from a European Roundtable Meeting on Best Practice Healthy Infant Skin Care / U. Blume–Peytavi, T. Lavender, D. Jenerowicz et al. *Pediatric dermatology*. 2016. Vol. 33, N 3. P. 311–321. DOI: 10.1111/pde.12819
155. Reshetilo O. V. Corneometric feature in atopic dermatitis under the conditions of filaggrin dysmorphism in children. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. Vol. 8, N 10. P. 117–124. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1462058>
156. Sathishkumar D., Moss C. Topical Therapy in Atopic Dermatitis in Children. *Indian journal of dermatology*. 2016. Vol. 61, N 6. P. 656–661. DOI: 10.4103/0019-5154.193677
157. Scheinmann P., Thi N. P., Karila C., de Blic J. Allergic march in children, from rhinitis to asthma: management, indication of immunotherapy. *Archives de pédiatrie*. 2012. Vol. 19, N 3. P. 330–334.
158. Schnopp C., Mempel M. Atopic dermatitis in children. New aspects. *Der Hautarzt*. 2015. Vol. 66, N 4. P. 245–251. DOI: 10.1007/s00105-015-3608-y
159. Seite S., Zelenkova H., Martin R., Fierer N. Using a specific emollient to manage skin microbiome dysbiosis. *Journal of The American Academy of Dermatology*. 2016. Vol. 74, N 5. P. 89–94.
160. Sensitization to aeroallergens in atopic dermatitis patients: association with concomitant allergic diseases / J. Celakovska, K. Ettlerova, K. Ettler et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015. Vol. 29, N 8. P. 1500–1505. DOI: 10.1111/jdv.12891
161. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis / J. Wisniewski, R. Agrawal, S. Minnicizzi et al.

- Clinical and experimental allergy*. 2013. Vol. 43, N 10. P. 1160–1170. DOI: 10.1111/cea.12169
162. Shaker M. New insights into the allergic march. *Current opinion in pediatrics*. 2014. Vol. 26, N 4. P. 516–520. DOI: 10.1097/MOP.000000000000120
163. Simpson E. L. Comorbidity in atopic dermatitis. *Current dermatology reports*. 2012. Vol. 1, N 1. P. 29–38. DOI: 10.1007/s13671-011-0003-5
164. Skin barrier in atopic dermatitis / S. Kezic, N. Novak, I. Jakasa et. P. 542–556. DOI: 10.2741/4225 253 al. *Frontiers in bioscience*. 2014. Vol. 19
165. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year / E. A. Kennedy, J. Connolly, J. O. Hourihane et al. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017. Vol. 139, N 1. P. 166–172. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.029
166. Staphylococcus aureus colonization in acute and chronic skin lesions of patients with atopic dermatitis / H. Y. Park, C. R. Kim, Huh I. S. et al. *Annals of dermatology*. 2013. Vol. 25, N 4. P. 410–416. DOI: 10.5021/ad.2013.25.4.410
167. Stoieva T. V., Reshetilo O. V., Vesilyk N. L., Bondarenko T. O. Die besonderheiten des klinischen verlaufs von der atopischen dermatitis bei kindern berücksichtigend die eigenschaften der epidermalen barriere. *Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald*. 2019. Vol. 4. P. 21–35. DOI:10.19221/201947
168. T Helper 1 and T Helper 2 Cytokines Differentially Modulate Expression of Filaggrin and its Processing Proteases in Human Keratinocytes / Z. H. Di, L. Ma, R. Q. Qi et al. *Chinese medical journal*. 2016. Vol. 129, N 3. P. 295–303. DOI: 10.4103/0366-6999.174489
169. The allergic phenotype during the first 10 years of life in a prospective cohort / S. Björkander, J. Hallberg, J. O. Persson et al. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2019. Vol. 7, iss. 3. P. 170–182. DOI: 10.1002/iid3.255

170. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association / A. M. Drucker, A. R. Wang, W.Q. Li et al. *The Journal of investigative dermatology*. 2017. Vol. 137, N 1. P. 26–30. DOI: 10.1016/j.jid.2016.07.012
171. The complex biology and contribution of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis, current and future therapies / L. Hepburn, D. J. Hijnen, B. R. Sellman et al. *The British journal of dermatology*. 2017. Vol. 177, N 1. P. 63–71. DOI: 10.1111/bjd.15139
172. The Impact Comorbid Diseases on Compliance in Children / T. V. Stoeva, E. V. Titcova, O. V. Reshetilo et al. *International Conference on Chemical Agricultural Biological and Healt Sciences (CABHS–2017)*, Bali (Indonesia), 2–3 Februry, 2017. 2017. P. 110–112. URL: <https://doi.org/10.17758/EIRAI.F0217218>. (дата звернення: 12.07.2020).
173. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis / A. Otsuka, T. Nomura, P. Rerknimitr, et al. *Immunological reviews*. 2017. Vol. 278, N 1. P. 246–262. DOI: 10.1111/imr.12545
174. The role of tight junctions in skin barrier function and dermal absorption / K. Bäsler, S. Bergmann, M. Heisig et al. *Journal of controlled release*. 2016. Vol. 242. P. 105–118. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.08.007
175. Tryptophan Metabolism in Allergic Disorders / J. M. Gostner, K. Becker, H. Kofler et al. *International archives of allergy and immunology*. 2017. Vol. 72, N 9. P. 1327–1337.
176. *Van Smeden J., Bouwstra J. A.* Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. *Current Problems in Dermatology*. 2016. Vol. 49. C. 8–26. DOI: 10.1159/000441540.
177. Vitamin D and atopic dermatitis in childhood / M. Vestita, A. Filoni, M. Congedo et al. *Journal of Immunology Research*. 2015. Vol. 2015. P. 257879. DOI: 10.1155/2015/257879.
178. Wegienka G., Zoratti E., Johnson C. C. The role of the early-life environment in the development of allergic disease. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2015. Vol. 35, N 1. P. 1–17. DOI: 10.1016/j.iac.2014.09.002.

179. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2014. Part 1. Epidemiology, risk factors and outcomes / S. J. Hatfield, N. K. Rogers, A. Lloyd-Lavery et al. *Clinical and experimental dermatology*. 2016. Vol. 41, N 8. P. 843–846. DOI: 10.1111/ced.1297777
180. White Book on Allergy: Update 2013 / World Allergy Organization (WAO). Sections 2.4, 4.2, 6.1. URL: <https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WhiteBook2-2013-v8.pdf> (дата звернення: 09.07.2020).
181. Yaghmaie P., Koudelka C. W., Simpson E. L. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013. Vol. 131, N 2. P. 428–433. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.10.041
182. Zaniboni M. C., Samorano L. P., Orfali R. L., Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2016. Vol. 91, N 4. P. 472–478.
183. Ziyab A.H. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014 г. PMID: 25277085 2014; 164 (4): 308-18. DOI: 10,1159 / 000365990.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. О. В. Решетіло. Особливості перебігу atopічного дерматиту у дітей за наявності поліморфізму (R501X) та (2282del4) в гені філаггріну. *Сучасна педіатрія*. 2016. № 5 (77). С. 75–77.
2. Зубаренко О. В., Кравченко Т. Ю., Решетіло О. В. Комплексна терапія дітей з atopічним дерматитом з використанням сорбентів. *Сучасна педіатрія*. 2017. № 2 (82). С. 86–90.
3. Особливості перебігу atopічного дерматиту у дітей за умов дисметаболізму щавлевої кислоти. Т. В. Стоєва, О. В. Решетіло, Т. І. Рижикова, С. В. Прохорова. *Здоров'я дитини*. 2018. № 2. С. 182–186.
4. Решетіло 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.
5. Стоєва Т. В., Решетіло Л. В., Титкова Е. В. Эффективность гипооксалатной диеты в лечении детей с atopическим дерматитом. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2018. № 6. – С. 421–428.
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.
8. Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей: пат. 108251 Україна: МПК (2015.01), А61В 10/00, G01N 33/48 (2006.01) / О. В. Решетіло, Т. В. Стоєва, Н. Л. Весілік, С. В. Прохорова, Т. І. 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. Анализ качества жизни при атопическом дерматите у детей. Решетило О. В., Стоева Т. В., Бондаренко Т. О. *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

10. Решетило О. В., Карякина В. Е. Аналіз 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.

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.

12. Решетило О. В., Стоева Т. В., Весілик Н. Л. Влияние мутаций гена филаггрина 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.

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 : CABHS-2017. *International Conference on Chemical Agricultural Biological and Health Sciences*. Bali, Indonesia, 2017. P. 110–112.

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.

15. Решетіло О. В., Весілик Н. Л., Прохорова С. В. Особливості перебігу atopічного 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.
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.
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.
18. Решетіло О. В., Стоєва Т. В., Весілик Н. Л. Диференційоване призначення емолієнтів в терапії дітей з atopічним дерматитом. *Рівень ефективності та необхідність вплив медичної науки на розвиток медичної практики: матеріали міжнародної науково-практичної конференції* (Київ, 6-7 березня 2020 р.). Київ, 2020. С. 65–66.

ДАНІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Решетіло О. В., Карякина В. Е. Аналіз 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.
2. Решетіло 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.
3. Решетіло О. В., Стоєва Т. В., Весілік Н. Л. Влияние мутаций гена филаггрина на течения 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.
4. 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.
5. Решетіло О. В., Весілік Н. Л., Прохорова С.В. Вплив структурних змін філаггрина на корнеометричні параметри шкіри при атопічному 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.

«Затверджую»

Головний лікар (директор)

Борзена Г. В.

(посада підпис)

Н КП, ЗОКДА - ЗОР

(назва лікувального закладу)

« 11 » *сервня* 20 *18* р.**Акт впровадження**

1. *Найменування пропозиції:* Оптимізація лікування дітей з atopічним дерматитом за допомогою диференційованого підбору емолієнтів.

2. *Ким запропоновано, адреса:* Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Весілик Н. Л., Прохорова С. В., Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров., 2.

3. *Джерело інформації:* Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Весілик Н. Л., Прохорова С. В., Рижикова Т. І. Патент на корисну модель №108251 «Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей» Власник Одеський національний медичний університет и 2016 00308, заяв. 14.01.2016, опубл. 11.07.2016, бюл. №13. – 3 с.

4. *Де і коли впроваджено:* *Н КП, ЗОКДА - ЗОР, у червні*
неможливо відрізнити

5. *Результати застосування пропозиції:* підвищення терапевтичної ефективності, зменшення кількості рецидивів, подовження ремісії, зниження фармакологічного навантаження при atopічному дерматиті у дітей

6. *Ефективність застосування пропозиції:* індивідуальний підбір засобів базисного догляду за шкірою у дітей з atopічним дерматитом за допомогою корнеометрії дозволяє підвищити ефективність лікування, сприяє зменшенню частоти загострень та покращенню якості життя дитини.

7. *Зауваження, пропозиції:* рекомендується для впровадження у роботу алергоцентрів, дитячих алергологічних кабінетів та відділень.

Відповідальний за впровадження
(посада, підпис)

Оксана Ю
Зов. Підписання

« Затверджую »

Головний лікар (директор)

(посада підпис)



КМДЛ "МЦДЦ" МОУ

(назва лікувального закладу)

« 12 » липня 2018 р.

Акт впровадження

1. *Найменування пропозиції:* Оптимізація лікування дітей з atopічним дерматитом за допомогою диференційованого підбору емолієнтів.
2. *Ким запропоновано, адреса:* Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Весілик Н. Л., Прохорова С. В., Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров., 2.
3. *Джерело інформації:* Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Весілик Н. Л., Прохорова С. В., Рижикова Т. І. Патент на корисну модель №108251 «Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей» Власник Одеський національний медичний університет у 2016 00308, заяв. 14.01.2016, опубл. 11.07.2016, бюл. №13. – 3 с.
4. *Де і коли впроваджено:* алерго-пульмонологічне відділення, консультативна поліклініка
5. *Результати застосування пропозиції:* підвищення терапевтичної ефективності, зменшення кількості рецидивів, подовження ремісії, зниження фармакологічного навантаження при atopічному дерматиті у дітей
6. *Ефективність застосування пропозиції:* індивідуальний підбір засобів базисного догляду за шкірою у дітей з atopічним дерматитом за допомогою корнеометрії дозволяє підвищити ефективність лікування, сприяє зменшенню частоти загострень та покращенню якості життя дитини.
7. *Зауваження, пропозиції:* рекомендується для впровадження у роботу алергоцентрів, дитячих алергологічних кабінетів та відділень.

Відповідальний за впровадження

[Signature]

(посада, підпис)

« Затверджую »

Директор КНП «Херсонська дитяча
обласна клінічна лікарня»
Херсонської обласної ради



_____ І. В. Холодняк

« 05 » вересня 20 18 р.

Акт впровадження

1. *Найменування пропозиції:* Оптимізація лікування дітей з atopічним дерматитом за допомогою диференційованого підбору емолієнтів.
2. *Ким запропоновано, адреса:* Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Весілик Н. Л., Прохорова С. В., Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров., 2.
3. *Джерело інформації:* Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Весілик Н. Л., Прохорова С. В., Рижикова Т. І. Патент на корисну модель №108251 «Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей» Власник Одеський національний медичний університет и 2016 00308, заяв. 14.01.2016, опубл. 11.07.2016, бюл. №13. – 3 с.
4. *Де і коли впроваджено:* Консультативна поліклініка КНП «Херсонська дитяча обласна клінічна лікарня» Херсонської обласної ради, протягом року.
5. *Результати застосування пропозиції:* підвищення терапевтичної ефективності, зменшення кількості рецидивів, подовження ремісії, зниження фармакологічного навантаження при atopічному дерматиті у дітей
6. *Ефективність застосування пропозиції:* індивідуальний підбір засобів базисного догляду за шкірою у дітей з atopічним дерматитом за допомогою корнеометрії дозволяє підвищити ефективність лікування, сприяє зменшенню частоти загострень та покращенню якості життя дитини.
7. *Зауваження, пропозиції:* рекомендується для впровадження у роботу алергоцентрів, дитячих алергологічних кабінетів та відділень.

Відповідальний за впровадження

Зав. консультативною поліклінікою
КНП «Херсонська дитяча обласна
клінічна лікарня»
Херсонської обласної ради



_____ Н. М. Марченко

(посада, підпис)

« Затверджую »

Тимчасово виконуючий обов'язки директора
Комунальне некомерційне підприємство
Сумської обласної ради «Обласна дитяча
клінічна лікарня»

Марія ОНОШКО

(посада підпис)



« 10 » листопада 20 18 р.

Акт впровадження

1. *Найменування пропозиції:* Оптимізація лікування дітей з atopічним дерматитом за допомогою диференційованого підбору емолієнтів.
2. *Ким запропоновано, адреса:* Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Весілик Н. Л., Прохорова С. В., Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров., 2.
3. *Джерело інформації:* Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Весілик Н. Л., Прохорова С. В., Рижикова Т. І. Патент на корисну модель №108251 «Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей» Власник Одеський національний медичний університет у 2016 00308, заяв. 14.01.2016, опубл. 11.07.2016, бюл. №13. – 3 с.
4. *Де і коли впроваджено:* Комунальне некомерційне підприємство Сумської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня»
5. *Результати застосування пропозиції:* підвищення терапевтичної ефективності, зменшення кількості рецидивів, подовження ремісії, зниження фармакологічного навантаження при atopічному дерматиті у дітей
6. *Ефективність застосування пропозиції:* індивідуальний підбір засобів базисного догляду за шкірою у дітей з atopічним дерматитом за допомогою корнеометрії дозволяє підвищити ефективність лікування, сприяє зменшенню частоти загострень та покращенню якості життя дитини.
7. *Зауваження, пропозиції:* рекомендується для впровадження у роботу алергоцентрів, дитячих алергологічних кабінетів та відділень.

Завідувач соматичного відділення

(посада, підпис)

Л. А. Одинець

«Затверджую»
 Головний лікар
 КУ МДЛ ім. ак. Б. Я. Резніка
 Рижикова Т. І.

«16» січня 2019

Акт впровадження

1. *Найменування пропозиції:* Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей.
2. *Ким запропоновано, адреса:* Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Весілик Н. Л., Прохорова С. В., Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров., 2.
3. *Джерело інформації:* Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Весілик Н. Л., Прохорова С. В., Рижикова Т. І.. Патент на корисну модель №108251 «Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей» Власник Одеський національний медичний університет и 2016 00308, заяв. 14.01.2016, опубл. 11.07.2016, бюл. №13. – 3 с.
4. *Де і коли впроваджено:* педіатричне відділення № 3, МДАЦ КУ МДЛ ім. ак. Б. Я. Резніка, 2019 р.
5. *Результати застосування пропозиції:* підвищення терапевтичної ефективності, зменшення кількості рецидивів, подовження ремісії, зниження фарм. навантаження.
6. *Ефективність застосування пропозиції:* індивідуальний підбір базисного догляду за шкірою у дітей з atopічним дерматитом за допомогою корнеометрії дозволяє персоніфікувати терапію, що підвищує ефективність лікування та призводить до скорочення тривалості і зменшення частоти загострень захворювання тим самим подовжуючи період ремісії та покращення якості життя дитини.
7. *Зауваження, пропозиції:* не має

Завідувач відділення



Стуканова С. Г.

« Затверджую »

Директор Комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико - санітарної допомоги № 2»

Сумської міської ради

Г.І. Івженко

(посада підпис)

« 13 » березня 20 19 р.

Акт впровадження

1. *Найменування пропозиції:* Комплексна терапія дітей з atopічним дерматитом із використанням гіпооксалатної дієти.
2. *Ким запропоновано, адреса:* Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Тіткова О. В. Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров., 2.
3. *Джерело інформації:* Стоєва Т. В., Решетіло Л. В., Тіткова Е. В. Ефективність гіпооксалатної дієти в ліченні дітей с atopіческим дерматитом // Педиатрия. Восточная Европа. 2018. № 3. – С. 421–428.
4. *Де і коли впроваджено:* Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико - санітарної допомоги № 2» Сумської міської ради.
5. *Результати застосування пропозиції:* зменшення клінічних проявів захворювання, подовження ремісії при atopічному дерматиті у дітей.
6. *Ефективність застосування пропозиції:* корекція обмінних порушень у дітей з atopічним дерматитом дозволяє оптимізувати терапевтичні заходи, запобігти прогресуванню atopічного маршу і поліпшити якість життя дітей.
7. *Зауваження, пропозиції:* немає

Відповідальний за впровадження

(посада, підпис)

« Затверджую »

Директор КНП «Херсонська дитяча
обласна клінічна лікарня»
Херсонської обласної ради


_____ І. В. Холодняк

« 01 » квітня 20 19 р.

Акт впровадження

1. *Найменування пропозиції:* Комплексна терапія дітей з atopічним дерматитом із використанням гіпооксалатної дієти.
2. *Ким запропоновано, адреса:* Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Тіткова О. В. Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров., 2.
3. *Джерело інформації:* Стоєва Т. В., Решетіло Л. В., Тіткова Е. В. Ефективність гіпооксалатної дієти в ліченні дітей с atopіческим дерматитом // Педиатрия. Восточная Европа. 2018. № 3. – С. 421–428.
4. *Де і коли впроваджено:* Консультативна поліклініка КНП «Херсонська дитяча обласна клінічна лікарня» Херсонської обласної ради, протягом року.
5. *Результати застосування пропозиції:* зменшення клінічних проявів захворювання, подовження ремісії при atopічному дерматиті у дітей.
6. *Ефективність застосування пропозиції:* корекція обмінних порушень у дітей з atopічним дерматитом дозволяє оптимізувати терапевтичні заходи, запобігти прогресуванню atopічного маршу і поліпшити якість життя дітей.
7. *Зауваження, пропозиції:* немає

Відповідальний за впровадження

Зав. консультативною поліклінікою
КНП «Херсонська дитяча обласна
клінічна лікарня»
Херсонської обласної ради



_____ Н. М. Марченко

(посада, підпис)

« Затверджую »

Головний лікар (директор)

(посада підпис)



ІМБІЛ "МОРКІ" МДР

(назва лікувального закладу)

« 16 » травня 2019 р.

Акт впровадження

1. *Найменування пропозиції:* Комплексна терапія дітей з atopічним дерматитом із використанням гіпооксалатної дієти.
2. *Ким запропоновано, адреса:* Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Тіткова О. В. Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров., 2.
3. *Джерело інформації:* Стоєва Т. В., Решетіло Л. В., Тіткова Е. В. Ефективність гіпооксалатної дієти в ліченні дітей с atopіческим дерматитом // Педиатрия. Восточная Европа. 2018. № 3. – С. 421–428.
4. *Де і коли впроваджено:* алерго-педиатричне відділення консультативне поліклініка
5. *Результати застосування пропозиції:* зменшення клінічних проявів захворювання, подовження ремісії при atopічному дерматиті у дітей.
6. *Ефективність застосування пропозиції:* корекція обмінних порушень у дітей з atopічним дерматитом дозволяє оптимізувати терапевтичні заходи, запобігти прогресуванню atopічного маршу і поліпшити якість життя дітей.
7. *Зауваження, пропозиції:* немає

Відповідальний за впровадження

головний лікар

(посада, підпис)



« Затверджую »

Головний лікар

КУ МДЛ ім. ак. Б. Я. Резніка

Рижикова Т. І.

« 22 » Травня 2019

Акт впровадження

1. *Найменування пропозиції:* Комплексна терапія дітей з atopічним дерматитом з використанням гіпооксалатної дієти.
2. *Ким запропоновано, адреса:* Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Тіткова О. В. Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров., 2.
3. *Джерело інформації:* Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Тіткова О. В., Одеський національний медичний університет. Ефективність гіпооксалатної дієти в лікуванні дітей з atopічним дерматитом.
4. *Де і коли впроваджено:* педіатричне відділення № 3, МДАЦ КУ МДЛ ім. ак. Б. Я. Резніка, 2019 р.
5. *Результати застосування пропозиції:* підвищення терапевтичної ефективності, зменшення тривалості загострення, подовження ремісії.
4. *Ефективність застосування пропозиції:* на підставі сучасних власних доказових даних з урахуванням особливостей надання медичної допомоги запропоновані практичні підходи до лікування atopічного дерматиту у дітей з порушенням обміну щавелевої кислоти з застосуванням гіпооксалатної дієти, що підвищує ефективність лікування, скорочуючи термін загострення та подовжуючи ремісію.
5. *Зауваження, пропозиції:* не має

Завідувач відділення  «Стуканова С. Г.»

«Затверджую»

Начальник служби з педіатрії
КП «Дніпропетровська обласна дитяча
клінічна лікарня ДОР»

Огнянова В.О.

«12» лютого 2020 р.



Акт впровадження

1. *Найменування пропозиції:* Спосіб лікування дітей з atopічним дерматитом шляхом диференційованого підбору емоліентів.
2. *Ким запропоновано, адреса:* Стоєва Т.В., Решетіло О.В., Весілик Н.Л., Прохорова С.В., Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров., 2.
3. *Джерело інформації:* Стоєва Т.В., Решетіло О.В., Весілик Н.Л., Прохорова С.В., Рижикова Т.І. Патент на корисну модель №108251 «Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей» Власник - Одеський національний медичний університет у 2016 00308, заяв. 14.01.2016, опубл. 11.07.2016, бюл. №13.-3с.
4. *Де і коли впроваджено:* відділення пульмонології з алерголіжками КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР», вересень 2019 р. - березень 2020 р.
5. *Результати застосування пропозиції:* підвищення терапевтичної ефективності лікування atopічного дерматиту у дітей, зменшення кількості рецидивів, подовження ремісії, зниження фармакологічного навантаження.
6. *Ефективність застосування пропозиції:* індивідуальний підбір базисного догляду за шкірою у дітей з atopічним дерматитом за допомогою корнеометрії дозволяє персоніфікувати терапію, що підвищує ефективність лікування та призводить до скорочення тривалості і зменшення частоти загострень захворювання тим самим подовжуючи період ремісії та покращення якості життя дитини.
7. *Зауваження, пропозиції:* немає

Відповідальна за впровадження: зав. відділенням пульмонології з алерголіжками КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР»
Забудська О.Г. Забудська

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

в. о. ректора

Одеського національного
медичного університету

Вастьянов Р. С.

«05» вересня 2020 р.**Акт впровадження**

1. Найменування пропозиції: Спосіб лікування дітей з atopічним дерматитом шляхом димференційованого підбору емолієнтів.
2. Ким запропоновано, адреса: Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Весілик Н. Л., Прохорова С. В., Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров., 2.
3. Джерело інформації: Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Весілик Н. Л., Прохорова С. В., Рижикова Т. І. Патент на корисну модель №108251 «Спосіб лікування atopічного дерматиту у дітей» Власник Одеський національний медичний університет и 2016 00308, заяв. 14.01.2016, опубл. 11.07.2016, бюл. №13. – 3 с.
4. Де і коли впроваджено: у навчальний процес кафедри педіатрії № 2 ОНМедУ при проведенні практичних занять на тему: Атопічний дерматит зі студентами 4 курсу, 2019 р.
5. Терміни впровадження: вересень 2019 р. – вересень 2020р.
6. Результати застосування пропозиції: підвищення терапевтичної ефективності, зменшення кількості рецидивів, подовження ремісії, зниження фарм. навантаження.
7. Ефективність застосування пропозиції: індивідуальний підбір базисного догляду за шкірою у дітей з atopічним дерматитом за допомогою корнеометрії дозволяє персоніфікувати терапію, що підвищує ефективність лікування та призводить до скорочення тривалості і зменшення частоти загострень захворювання тим самим подовжуючи період ремісії та покращення якості життя дитини.
8. Зауваження, пропозиції: не має

Відповідальний за впровадження:
Асистент кафедри
педіатрії № 2 ОНМедУ, к. мед. н.,



Джагиашвілі О. В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

в. о. ректора

Одеського національного
медичного університету

д. мед. н. , професор Васьнянов Р. С.

«05» вересня 2020 р.

Акт впровадження

1. Найменування пропозиції: Комплексна терапія дітей з atopічним дерматитом з використанням гіпооксалатної дієти.
2. Ким запропоновано, адреса: Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Тіткова О. В. Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров., 2.
3. Джерело інформації: Стоєва Т. В., Решетіло О. В., Тіткова О. В., Одеський національний медичний університет. Ефективність гіпооксалатної дієти в лікуванні дітей з atopічним дерматитом.
4. Де і коли впроваджено: у навчальний процес кафедри педіатрії № 2 ОНМедУ при проведенні практичних занять на тему: Атопічний дерматит зі студентами 4 курсу, 2019 р.
5. Терміни впровадження: вересень 2019 р. – вересень 2020 р.
6. Результати застосування пропозиції: підвищення терапевтичної ефективності, зменшення тривалості загострення, подовження ремісії.
7. Ефективність застосування пропозиції: на підставі сучасних власних доказових даних з урахуванням особливостей надання медичної допомоги запропоновані практичні підходи до лікування atopічного дерматиту у дітей з порушенням обміну щавелевої кислоти з застосуванням гіпооксалатної дієти, що підвищує ефективність лікування, скорочуючи термін загострення та подовжуючи ремісію.
8. Зауваження, пропозиції: не має

Відповідальний за впровадження:

Асистент кафедри
педіатрії № 2 ОНМедУ, к. мед. н.



Джагішвілі О. В.