

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

НАРИНСКАЯ НАТАЛЬЯ МИХАЙЛОВНА

Роль функциональных нарушений моторики кишечника у детей с атопическим
дерматитом (механизмы развития, диагностика, коррекция)

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
чл.-корр. РАЕН, д.м.н., профессор
Короткий Николай Гаврилович

Москва 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 3 |
| ГЛАВА 1. АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)..... | 12 |
| 1.1. Современные представления об атопическом дерматите у детей..... | 12 |
| 1.2. Атопический дерматит и состояние органов пищеварения..... | 19 |
| 1.3. Функциональные нарушения моторики органов пищеварения у детей и методы ее исследования..... | 28 |
| ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 32 |
| 2.1. Общая характеристика больных, вошедших в исследование..... | 32 |
| 2.2. Исследование вегетативного статуса..... | 40 |
| 2.3. Периферическая электрогастроэнтеромиография..... | 43 |
| 2.4. Исследование короткоцепочечных жирных кислот в стуле..... | 45 |
| 2.5. Характеристика препарата тримебутин..... | 47 |
| 2.6. Характеристика статистических методов, использованных в работе..... | 48 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 50 |
| 3.1. Состояние органов пищеварения у детей с атопическим дерматитом..... | 50 |
| 3.2. Результаты применения прокинетики в составе комплексной терапии атопического дерматита..... | 57 |
| 3.3. Результаты анализа корреляционных связей..... | 76 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 80 |
| Клинические примеры..... | 94 |
| ВЫВОДЫ..... | 103 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 105 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 106 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 107 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Атопический дерматит (АД) – хроническое аллергическое заболевание, развивающееся у детей с генетической предрасположенностью к атопии, которое имеет рецидивирующее течение и возрастные особенности клинических проявлений, характеризуется экссудативными и/или лихеноидными высыпаниями, повышением уровня сывороточного IgE и гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим факторам [18]. Это заболевание представляет собой актуальную проблему как в области дерматологии, так и для всей педиатрии в связи с высокой его распространенностью и нередко тяжелым и рецидивирующим течением. Установлено, что атопическим дерматитом страдают 10-28% детей раннего возраста во всем мире. За последние десятилетия в развитых странах мира распространенность атопического дерматита у детей возросла на 30-50%, в то время как до 1960 г. частота атопического дерматита составляла лишь 3% [23,93, 43].

Манифестация атопического дерматита у большинства детей происходит в первые два года жизни и лишь у 10% - в более старшем возрасте [106].

Прогноз заболевания, как правило, зависит от его тяжести и времени его начала. Атопический дерматит персистирует и периодически обостряется у 60% пациентов [26]. Однако к периоду зрелого возраста у 50-75% пациентов симптомы заболевания исчезают [105].

Степень разработанности проблемы

В большом числе случаев атопический дерматит сопровождается нарушениями функций органов пищеварения, которые могут способствовать прогрессированию основного заболевания. Так, по данным R.Rokaitė и L.Labanauskas (2005) различные гастроэнтерологические симптомы при атопическом дерматите наблюдались у 22%-72% детей [87]. По данным Н.Г.Соболевой и соавт. (2011) у детей с атопическим дерматитом признаки поражения пищеварительной системы были отмечены в 81,5% случаев [29]. В

ранее проведенных исследованиях Н.Г.Короткого и соавт. также были показаны значительные нарушения состояния поджелудочной железы и кишечника при atopическом дерматите [17,13]. В результате проведенного обследования 122 детей с atopическим дерматитом в возрасте от 5 до 15 лет те или иные изменения со стороны органов пищеварения были обнаружены у 97,5% детей, причем чаще всего наблюдались функциональные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и изменения со стороны поджелудочной железы.

Аллергический процесс, сопровождается повреждением кишечного эпителия и повышением проницаемости слизистой оболочки кишечника, что приводит к нарастанию потока антигенов, поступающих в системный кровоток и усугубляющих течение основного заболевания. Обусловленные atopическим процессом нарушения кишечника переваривания и всасывания еще более повышают антигенную нагрузку, и тем самым усиливают кожные проявления atopии.

Таким образом, поражение желудочно-кишечного тракта при atopическом дерматите является результатом комплексного процесса, непосредственно связанного с atopическим процессом, им инициированным и его поддерживающим. В связи с этими представлениями эффективное лечение atopического дерматита требует включения препаратов, корригирующих моторику и пищеварительную функцию желудочно-кишечного тракта.

Несмотря на многочисленные исследования, в настоящее время остается недостаточно изученной моторная функция желудочно-кишечного тракта при atopическом дерматите, которая может быть проанализирована с использованием современных методов исследования, в частности, периферической электроэнтерогастрографии. Во многих исследованиях указывалось на наличие нарушений кишечной микробиоты при atopическом дерматите, однако ее метаболическая активность практически не изучалась, в то время как это имеет важное значение для понимания характера нарушений и поиску новых путей коррекции гастроинтестинальных расстройств. Не оценивалась также у детей с atopическим дерматитом связь между нарушениями моторики желудочно-

кишечного тракта, состоянием кишечного микробиоценоза и активностью собственно кожного процесса.

Перечисленные выше аспекты определяют направление дальнейших исследований в области изучения атопического дерматита у детей и целесообразность настоящего исследования.

Цель настоящего исследования:

Повышение эффективности лечения атопического дерматита у детей на основании изучения характера нарушений моторики органов пищеварения и метаболической активности кишечной микрофлоры, определения механизмов их развития и влияния выявленных нарушений на течение основного патологического процесса.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинических проявлений атопического дерматита у детей на фоне гастроинтестинальных расстройств и связь последних с течением основного заболевания
2. Изучить особенности электрической активности и моторики кишечника у детей с атопическим дерматитом и их влияние на течение основного патологического процесса
3. Изучить особенности продукции короткоцепочечных жирных кислот кишечной микрофлорой у детей с атопическим дерматитом, их связь их с нарушениями моторики органов пищеварения и влияние на атопический процесс
4. Изучить особенности вегетативного статуса детей с атопическим дерматитом, их роль в патогенезе нарушений моторики органов пищеварения и связь с основным заболеванием
5. На основании полученных данных предложить возможные пути оптимизации лечения атопического дерматита в детском возрасте с учетом нарушений моторики органов пищеварения, метаболической активности кишечной микрофлоры и вегетативного статуса, оценить эффективность применения прокинетики тримебутина малеата в составе комплексного лечения заболевания

Научная новизна

В работе показана значительная частота поражения органов пищеварения у детей с атопическим дерматитом.

Впервые у детей с атопическим дерматитом было проведено исследование электрической активности органов пищеварения, косвенно указывающей на характер их моторики, и выявлены нарушения характерные для данного заболевания в виде снижения активности водителей ритма и сократительной активности миоцитов толстой кишки, указывающих на ее гипомоторику, а также у части больных повышения активности водителей ритма и активности миоцитов в двенадцатиперстной кишке.

Впервые у детей с атопическим дерматитом было выявлено увеличение суммарной продукции короткоцепочечных жирных кислот в стуле, как проявления измененной метаболической активности кишечной микрофлоры, выражающееся, в частности, повышение продукции уксусной кислоты и изокислот.

Впервые выявлена тесная связь между тяжестью атопического дерматита, оцениваемого по шкале SCORAD, и нарушениями моторики кишечника и изменением спектра короткоцепочечных жирных кислот в стуле, что позволяет на новом уровне разработать модель формирования нарушений со стороны органов пищеварения у детей с атопическим дерматитом.

Впервые показана эффективность применения прокинетики тримебутина малеата в составе комплексного лечения детей с атопическим дерматитом, положительным образом влияющего как на моторику кишечника, так и косвенным образом, на метаболическую активность кишечной микрофлоры и активность основного заболевания, что подтверждает предположение о тесной связи нарушений со стороны органов пищеварения с механизмами развития атопического дерматита.

Теоретическая и практическая значимость

На основании полученных результатов исследования электрической активности кишечника и метаболической активности кишечной микрофлоры у детей с атопическим дерматитом обоснована модель, описывающая взаимосвязь

основного патологического процесса и нарушений со стороны органов пищеварения.

Полученные в исследовании данные показывают значение нарушений моторики кишечника и как следствие необходимость учитывать функциональное состояние кишечника у детей с атопическим дерматитом с целью повышения эффективности лечения данного заболевания.

Выделены клинические симптомы со стороны органов пищеварения, наблюдающиеся у детей с атопическим дерматитом, позволяющие оценить их функциональное состояние и решить вопрос о назначении дополнительной терапии.

Результаты исследования способствуют раннему выявлению нарушений моторики органов пищеварения у детей с атопическим дерматитом на основании оценки клинических симптомов заболевания и при необходимости дополнительных методов исследования.

Показана возможность применения в практике детского дерматолога периферической электрогастроэнтеромиографии с целью диагностики нарушений моторики органов пищеварения, как простого, неинвазивного и доступного метода исследования, а также важное значение определения спектра короткоцепочечных жирных кислот в стуле для оценки состояния кишечного микробиоценоза.

В работе предложено введение в состав комплексной терапии атопического дерматита прокинетики тримебутина малеата при наличии жалоб, указывающих на возможное вовлечение в процесс органов пищеварения и развития функциональных нарушений их моторики. Такой подход продемонстрировал свою высокую клиническую эффективность, уменьшая не только проявления гастроинтестинальных нарушений, но главным образом положительно влияя на течение атопического дерматита.

Методология и методы исследования

Методология настоящего исследования спланирована с учетом современных принципов научного исследования. Проведение исследования осуществлялось с использованием общеклинических и специальных методов. В работе был

использован современный комплекс клинических (сбор и подробный анализ анамнестических данных и жалоб, определение степени тяжести атопического дерматита по шкале SCORAD, оценка эффективности терапии по показателям, принятым в доказательной медицине), лабораторных (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, определение содержания общего и специфического IgE, копрограмма, исследование короткоцепочечных жирных кислот в стуле) и инструментальных (эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, периферическая электрогастроэнтерография).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для детей с атопическим дерматитом характерна высокая частота вовлечения в патологических процесс органов пищеварения. Дети с атопическим дерматитом с высокой частотой предъявляют жалобы, на дискомфорт в области живота (в 92,7% случаев), урчание в животе (73,2%), боли в животе (68,2%), метеоризм (63,4%), тошноту (51,3%). Жалобы гастроинтестинального профиля находятся в тесной связи с тяжестью атопического дерматита при оценке его по шкале SCORAD, т.е. обусловлены основным заболеванием.

2. Изменения электрической активности органов пищеварения по данным периферической электрогастроэнтерографии при атопическом дерматите указывают на функциональные нарушения их моторики в виде снижения последней в толстой кишке и повышения – в двенадцатиперстной кишке. Они выражаются в снижении электрической активности толстой кишки (показателей коэффициента ритмичности и относительной мощности) и, в меньшей степени, повышении активности двенадцатиперстной кишки. Нарушения со стороны толстой кишки ассоциируются с болями в животе, метеоризмом, запорами, а дискинезия двенадцатиперстной – дискомфортом в эпигастральной области, болями в животе, тошнотой, изжогой. Выявленные нарушения электрической активности кишечника более выражены при высоких значениях индекса SCORAD и тесно связаны с клиническим проявлениями атопического дерматита и это

позволяет заключить, что нарушения моторики в значительной степени определяются течением атопического дерматита.

3. Изменения метаболической активности кишечной микрофлоры по результатам изучения спектра короткоцепочечных жирных кислот в стуле заключаются в увеличении суммарного содержания кислот, наиболее значимого повышения содержания уксусной кислоты, а также пропионовой и масляной кислот. Они определяются степенью тяжести АД по индексу SCORAD и нарушениями моторики толстой кишки, что указывает на их значение в развитии выявленных нарушений.

4. Состояние вегетативной нервной системы у детей с атопическим дерматитом в большинстве случаев характеризуется исходной симпатикотонией и гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью.

5. Применение в составе комплексной терапии прокинетики тримебутина малеата повышает общую эффективность лечения, заключающуюся в более значительном и стойком снижении тяжести атопического процесса, оцениваемой по шкале SCORAD, а также уменьшении выраженности клинических симптомов со стороны органов пищеварения, положительных изменений по результатам проведения периферической электрогастроэнтерографии и анализа спектра короткоцепочечных жирных кислот в стуле.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы дерматологических отделений в Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Российская детская клиническая больница Минздрава России» и в дерматологического отделения филиала «Черемушкинский» Государственного Бюджетного Учреждения г.Москвы «Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г.Москвы». Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии педиатрического факультета Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Профессионального Образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени

Н.И.Пирогова Минздрава России» при чтении лекций и проведении практических занятий для студентов 4, 5 курсов, клинических интернов и ординаторов.

Степень достоверности полученных результатов

Математическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Office Access 2003, Microsoft Excel 2007. При статистической обработке полученных результатов использовался метод вариационной статистики с использованием статистического пакета программы Microsoft Office Excel 2010. Для статистической обработки данных вычислялись средние арифметические значения для ряда данных (M), ошибки средних величине (m), достоверность полученных данных оценивалась с применением критерия Стьюдента (t), также был использован непараметрический критерий χ^2 , рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона. Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95% ($p < 0,05$).

Апробация работы

Основные положения диссертации были заслушаны, обсуждены и одобрены на следующих мероприятиях: XIX Международный Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (Москва, 13-15 марта 2012 г.), XI Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 23-25 октября 2012 г.), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Функциональная патология в детской гастроэнтерологии» (Самара, 25-26 сентября 2013 г.), XII Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 22-24 октября 2013 г.), XXI Международный Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (Москва, 18-20 марта 2014 г.), XIII Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 21-23 октября 2014 г.), VIII Международный форум дерматологов и косметологов (Москва, 18-20 марта 2015 г.), Конференции «Современные проблемы детской гастроэнтерологии. Апостоловские чтения» (Санкт-Петербург, 23-24 сентября 2015 г.), 6th European Pediatric GI Motility Meeting (Brussels, Belgium, 3-5.10.2013).

Результаты исследования были заслушаны, обсуждены и одобрены на заседании кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Профессионального Образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова Минздрава России» 24 июня 2015 года (протокол № 24/06Н).

Личное участие диссертанта

Автор непосредственно участвовала в организации и проведении работы, формулировании цели и задач исследования, разработке его плана и методических подходов, наборе клинического материала, проведении функциональных методов исследований, статистической обработке, анализе и интерпретации полученных данных.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, включая 5 публикаций в рецензируемых научных журналах и 6 в материалах научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 9 рисунками и 33 таблицами. Библиография включает 107 источника, из них 71 – на иностранных языках.

ГЛАВА 1. АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные представления об атопическом дерматите у детей

Согласно современному определению, под атопическим дерматитом (АД) понимают хроническое аллергическое заболевание, развивающееся у детей с генетической предрасположенностью к атопии, которое имеет рецидивирующее течение и возрастные особенности клинических проявлений, характеризуется экссудативными и/или лихеноидными высыпаниями, повышением уровня сывороточного IgE и гиперчувствительностью к аллергенам и различных неспецифическим агентам [18].

Первые описания АД были сделаны Jan Baptist van Helmont в 1607 г., затем Ernest Basnier в 1892 г., и Raymond Sabouraud в 1911 г. E. Basnier назвал это заболевание (в русскоязычной транскрипции) «пруриго диатезное», а французский дерматолог L.A.J. Brocq – «нейродермит». Синонимами АД также являются эндогенная экзема, нейродермит конституциональный, нейродермит разлитой, рассеянный, хронический, диффузный, почесуха диатезная, конституциональная, экзематоид поздний экссудативный [37, 43].

Проблема АД привлекает внимание значительного сообщества специалистов различных направлений как отечественных, так и зарубежных [14, 30, 23, 5, 21, 18, 34, 100, 38, 51, 82, 98, 68, 83, 3, 6, 7, 15].

В настоящее время АД страдают 10-28% детей раннего возраста во всем мире, причем за последние 50 лет распространенность АД у детей в развитых странах возросла на 30-50%, не превышая 3% до 1950-60 гг. [23, 93, 43].

Манифестация АД у большинства детей происходит в первые два года жизни и лишь у 10% - в более старшем возрасте [106]. При этом примерно у 30-80% детей с АД на первом году жизни в дальнейшем развивается астма или аллергический ринит, составляющие вместе т.н. «аллергическую триаду». Это явление получило название «аллергический марш» [97, 23].

Развитие АД обусловлено эндогенными и экзогенным факторами. К эндогенным факторам относится наследственность, атопия, гиперреактивность кожи, а к экзогенным – аллергены, бактерии, вирусы, грибы, ирританты, псевдоаллергены, психоэмоциональные нагрузки. Сочетание данных факторов приводит к манифестации болезни [16].

Хотя атопические механизмы играют важную роль в развитии АД, пищевая аллергия наблюдается только у 35% детей первого года жизни и у 2-3% детей старшего возраста, страдающих тяжелой формой заболевания. Прививки и инфекции могут приводить к временным обострениям АД, однако распространенность АД среди привитых и непривитых детей одинаковая. Неоправданный отказ от прививок пациентов с АД является для них дополнительным фактором риска [35].

Генетическая предрасположенность к развитию атопии определяется по меньшей мере 20 генами, локализующимися на 4, 5, 6, 7, 11, 13, 14-й хромосомах, кодирующими развитие специфических IgE-опосредованных и неспецифических неIgE-опосредованных механизмов [16, 44].

Наследственная предрасположенность имеет большое значение в развитии АД. Если оба родителя страдают аллергическими заболеваниями, то риск развития атопического дерматита у ребенка составляет 60-80%, у одного родителя - 40-50%. Риск заболевания атопическим дерматитом у ребенка от здоровых родителей составляет 10-20% [16]. В обширном когортном исследовании было показано, что отношение рисков развития АД у ребенка, один из родителей которого страдает этим заболеванием составляет 3,4 (95% CI, 2.,–4,4), но лишь 1,5 (95% CI, 1,0– 2,2) – если оба родителя страдают бронхиальной астмой и 1,4 (95% CI, 1,1–1.8) в случае аллергического ринита [48].

В последние годы в развитии АД также рассматривается значение генетически обусловленного дефекта синтеза белка филагрина, определяющего проницаемость эпидермиса и как следствие нарушенного его синтеза нарастающее взаимодействие иммунных клеток кожи с проникающими в нее антигенами окружающей среды и развитие воспалительного процесса [16]. Ген филагрина

(*FLG*) расположен на хромосоме 1q21 и для него описаны по крайней мере две значимые с точки зрения риска развития АД мутации R501X и 2282del4 [86].

Развитие АД связано, как правило, с комплексом причин, включая как повышение проницаемости кожного барьера, так и функциональную неполноценность клеток иммунной системы, развитие аллергии, нарушение обмена веществ, психоэмоциональные расстройства, микроциркуляторные нарушения.

В целом в патогенезе АД важно три вида нарушений:

- Дефекты барьерной функции эпидермиса. Вид и объем мутаций структурного белка филагрина влияют не только на степень тяжести АД, но также определяют вероятность ассоциации с аллергической астмой. Мутация гена филагрина сочетается с повышением чрезкожного проникновения аллергенов, так же повышается трансэпидермальная потеря воды. Развивающаяся в результате сухость кожи усиливается вследствие характерного для заболевания уменьшения синтеза эпидермальных барьерных липидов, особенно церамидов, к тому же ускоренно распадающихся. Экзогенные воздействия усиливают эти генетически обусловленные факторы.
- Дефекты врожденного иммунитета. Для атопического дерматита типичны рецидивирующие кожные инфекции. Склонность к инфекциям объясняется присущими заболеванию дефектами неспецифического иммунитета, такие как уменьшение некоторых противомикробных пептидов на поверхности кожи (β -дефензинов человека 2 и 3 типов, кателицидина), изменение экспрессии рецепторов клеточной поверхности, важных для неспецифического иммунитета («толл-подобных» рецепторов TLR2 и TLR4) [17].
- Дефекты иммунной регуляции. Аллергическое воспаление при АД формируется последовательно. Запуск иммунного ответа начинается с процессинга аллергена в дендритных клетках, макрофагах и его презентации Т-лимфоцитам, которые активируются и дифференцируются из Th0 в Th2,

что проявляется увеличением синтеза интерлейкинов IL-4, IL-5, IL-13. IL-4 является индуктором дифференцировки В-лимфоцитов в антител-продуцирующие клетки, IL-5 – фактором активации эозинофилов. Наблюдается увеличение продукции общего и специфического IgE и фиксация образовавшихся антител при помощи Fc-фрагмента к специфическим рецепторам на мембранах тучных клеток и базофилов. Также в развитии аллергического воспаления кожи принимают участия неспецифические (неиммунные) механизмы, нейропептиды, лейкотриены и нарушение барьерной функции эпидермиса [16].

Манифестация симптомов АД, как правило, начинается в раннем возрасте (от 2 до 6 месяцев) у детей с экссудативно-катаральным типом конституции. Первые симптомы поражения кожного покрова проявляются в области кожи щек и ягодиц и характеризуются гиперемией и отеком кожи с легким шелушением. Далее процесс захватывает шею, туловище, верхние и нижние конечности. Данные явления могут носить обратимый характер при своевременном проведении элиминационных мероприятий. У детей более старшего возраста кожа поражается в области сгибательных поверхностей локтевых и коленных суставов [16].

По клиническому течению можно выделить острый, подострый, хронический период и ремиссию заболевания. Острая фаза характеризуется яркой эритемой, отеком и появлением микровезикул с образованием корочек и чешуек. В подострой фазе будут наблюдаться эритема, расчесы, папулы и выраженное шелушение. Для хронической фазы характерно появление участков лихенизации. В период ремиссии практически полностью исчезают симптомы заболевания. Ремиссия может длиться от нескольких недель до нескольких месяцев. Полное клиническое выздоровление – это отсутствие клинических симптомов в течение 5 лет и более [16].

По степени тяжести течения АД подразделяют на легкий, средней степени и тяжелый. В зависимости от возраста принято подразделять атопический дерматит на три стадии: младенческую, детскую и подростковую. При младенческой форме на гиперемизированном и отечном фоне будут появляться микровезикулы и

микропапулы, будет выражена экссудация, корки, шелушения и трещины. Высыпания будут локализоваться в области лица, за исключением носогубного треугольника, на наружной поверхности верхних и нижних конечностей, в локтевых и подколенных ямках, на запястьях, туловище и ягодицах. Будет беспокоить зуд. Дермографизм в раннем возрасте будет красным либо смешанным. Для детской формы характерно гиперемия, отек и лихенификация. Так же папулы, бляшки, везикулы и эрозии, многочисленные эрозии, геморрагические корочки и трещины будут на фоне выраженной сухости кожи. Высыпания локализуются на сгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, локтевых и подколенных ямках и на тыльной поверхности кистей. Отмечается зуд различной интенсивности и дермографизм будет белым либо смешанным. Подростковая форма характеризуется образованием крупно лихеноидных папул с блестящей поверхностью и усилением кожного рисунка, появлением большого количества расчесов и геморрагических корочек. Локализация в области лица, шеи, верхней трети грудной клетки, в подколенных и локтевых ямках, на боковых поверхностях конечностей, на запястьях и на тыльной поверхности кистей. Отмечается сильный зуд и нарушение сна, вместе с развитием невротических реакций. Дермографизм белый [16].

Так же выделяют несколько клинико-морфологических форм атопического дерматита: 1) экссудативная форма, которая характеризуется образованием гиперемии, отека, экссудацией кожи и образованием корок, чаще всего встречается в раннем возрасте (до 1,5 лет), 2) эритематозно-сквамозная форма проявляется гиперемией, зудящими узелками, эрозиями, корками, шелушением и отсутствием мокнутия; в возрасте от 1.5 до 3 лет, 3) при эритематозно-сквамозной форме появляются лихеноидные папулы и очаги лихенификации на фоне застойной гиперемии, она формируется к 3 годам и бывает до 7-8 летнего возраста, 4) для лихеноидной формы характерна сухость, подчеркнутый кожный рисунок, папулезная инфильтрация, 5) при пруригинозной форме образуются высыпания на фоне лихенифицированной кожи в виде множественных, изолированных крупных

зудящих папул, на вершине которых образуются мелкие пузырьки с плотной покрышкой, обычно в 12-14 лет [16, 32].

Для оценки степени тяжести АД используется индекс SCORAD, рекомендованной Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии в 1992 г. [92]. Этот индекс учитывает следующие показатели: распространенность кожного процесса, интенсивность клинических проявлений и субъективные симптомы. Значения индекса SCORAD может находится в диапазоне от 0 (нет патологического кожного процесса) и до 103 (максимально выраженные проявления атопического дерматита [23].

Атопический дерматит может протекать с поражением ограниченных участков (локализованный). Патологический процесс может носить распространенный характер или универсальный характер – эритродермия [16].

Так же отдельно выделяют АД по клинико-этиологическим вариантам: с преобладанием сенсibilизации на пищевые, клещевые и грибковые аллергены (выявляют аллерген с помощью кожных и серологических проб) [65].

В настоящее время для постановки диагноза АД членами Американской академии, Американского колледжа и Объединенного совета по аллергии, астме и иммунологии (АААИ) предложен диагностический алгоритм, в котором выделяют обязательные и дополнительные критерии. К обязательным диагностическим критериям АД относятся:

- Зуд кожных покровов
- Типичная морфология и локализация высыпаний
- Хроническое рецидивирующее течение
- Атопия в анамнезе или наследственная предрасположенность к атопии.

Дополнительные критерии включают в себя:

- Ксероз (сухость) кожи
- Ладонный ихтиоз
- Реакция немедленного типа при кожных тестированиях с аллергенами
- Локализация кожного процесса на кистях и стопах

- Экзема сосков
- Восприимчивость к инфекционным поражениям кожи. Связанная с нарушением клеточного иммунитета
- Начало заболевания в раннем детском возрасте
- Эритродермия
- Рецидивирующий конъюнктивит
- Складки Денье-Морган (суборбитальные складки)
- Кератоконус (коническое выпячивание роговицы)
- Передние субкопсулярные катаракты
- Высокий уровень IgE в сыворотке крови

Диагноз АД подтверждается наличием трех и более основных и дополнительных признаков [23].

По гистологическим данным при наличии островоспалительных явлений в эпидермисе обнаруживается спонгиоз, акантоз, паракератоз и в дерме – периваскулярный инфильтрат. При хроническом воспалении наблюдается выраженный акантоз, участки гиперкератоза, папилломатоз и дермальная клеточная инфильтрация [16].

Осложнения в течении АД встречаются довольно часто. Из-за нарушения барьерной функции кожи, выраженной сухости, наличия повреждений кожного покрова и снижением иммунных механизмов защиты, а также при нерациональной наружной терапии нередко присоединяется вторичная инфекция бактериальной, вирусной и/или грибковой этиологии. Данные осложнения усугубляют и утяжеляют течение АД [35, 71]. Следствием болезни могут психоэмоциональные расстройства, а также нарушения сна. Ранняя диагностика и адекватное лечение АД могут предотвратить их развитие [71].

В лечении АД применяются средства различных групп [43]. Наружные средства являются основой терапии этого заболевания [58, 57]). Средствами первой линии являются топические кортикостероиды (эффективны с уровнем доказательности А [58, 52]). Топические ингибиторы кальциневрина являются

препаратами второй линии в случае средней степени и тяжелого АД (эффективны с уровнем доказательности А) [58,42,37]. Хотя антибиотики не снижают активность основного патологического процесса, но эффективны для лечения вторичного инфекционного поражения (уровень доказательности А) [39, 60]. Также для лечения тяжелого и рефрактерного АД может применяться ультрафиолетовая фототерапия (уровень доказательности В) [58, 60]. Иммуномодулирующие средства, включая циклоспорин и интерферон-гамма1b, также показали себя эффективными для лечения тяжелых и рефрактерных форм болезни (уровень доказательности А) [58, 60].

Прогноз, как правило, зависит от тяжести заболевания и времени его начала. АД персистирует и периодически обостряется у 60% пациентов [26]. Однако к периоду зрелого возраста у 50-75% пациентов симптомы исчезают [105].

В последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в лечении АД, однако многие аспекты патогенеза остаются пока неизученными. В частности, очевидна связь развития заболевания и тяжести его течения с состоянием органов пищеварения, но и в данном вопросе неисследованными остаются многие механизмы. В тоже время их понимание могло бы дать новые возможности для повышения эффективности проводимой терапии и профилактики осложнений.

1.2. Атопический дерматит и состояние органов пищеварения

В большом числе случаев АД сопровождается нарушениями функций органов пищеварения, которые могут способствовать прогрессированию основного заболевания. Так, по данным R.Rokaitė и L.Labanauskas (2005) боли в животе наблюдаются у 72% детей с АД, диарея – 57%, метеоризм – 49%, рвота – 37%, запор - 26%, тошнота – 22 [87].

В работе Н.Г.Соболевой и соавт., в рамках которой авторы обследовали значительную группу детей с атопическим дерматитом, наследственная отягощенность по гастроэнтерологической патологии была выявлена у 74,8% детей с АД, чаще по линии матери. Отягощенность по аллергическим заболеваниям у этих больных составила 65,7%, а по обоим факторам – 50,4%. Признаки поражения

пищеварительной системы были отмечены у 81,5% детей. Изолированный болевой абдоминальный синдром наблюдался у 2,4% детей, боли в животе в сочетании с диспепсическими жалобами – у 30,6%, сочетание болей с диспепсическим синдромом и нарушениями стула – у 68,4%. Также авторы отмечают снижение аппетита (41,5%), тошноту (37,8%) и отрыжку (23,1%). В обследованной группе детей гастроинтестинальные симптомы в большинстве случаев появились уже на первом году жизни и одним из частых проявлений были запоры. Манифестация гастроинтестинальным симптомам у этих детей часто наблюдалась на фоне раннего введения прикорма и нерационального вскармливания. Очевидно, что причиной развития указанных явлений стало несоответствие характера питания функциональным возможностям органов пищеварения ребенка. Нередко у детей с АД на первом году жизни наблюдались срыгивания (у 28% детей), часто связанные с введением в питание аллергенов, включая продукты, содержащие белок коровьего молока. У 75% детей со срыгиваниями на первом году жизни проявления гастроэзофагеального рефлюкса сохранились в более старшем возрасте. На основании полученных данных, можно сделать вывод, что у детей с пищевой аллергией и с АД наблюдаются нарушения моторики органов пищеварения, формирующиеся на первом году жизни и усугубляющиеся в дальнейшем. Что касается аллергического процесса, на первом году жизни сенсibilизация к коровьему молоку и куриному яйцу наблюдалась соответственно у 88,2% и 83,0% детей [29].

Одним из хорошо и давно известных феноменов, связанных с поражением ЖКТ при АД, является повышение проницаемости эпителиального барьера ЖКТ [65, 50]. Предполагается, что это повышение связано с аллергическим воспалением в кишечнике, как проявление атопического процесса, при котором не только кожа, но и кишечник становится органом-мишенью [63]. Следствием повышения проницаемости кишечного барьера является еще большее поступление антигенов из кишечника в организм больного.

Слизистая оболочка ЖКТ является важным барьером, защищающим организм от антигенов окружающей среды, поступающих в пищеварительный

тракт [89]. Помимо собственно эпителиальных клеток и межклеточных контактов в состав этого барьера входят также слизь, пищеварительные секреты, кишечная флора и иммунная система слизистой оболочки. Повышенная чувствительность детей раннего возраста к пищевым антигенам в частности обусловлена относительной незрелостью барьерных функций слизистых оболочек и кожи.

Повышенная проницаемость слизистых оболочек ЖКТ является ключевым фактором развития аллергических заболеваний, в т.ч. атопического дерматита. Повышенная проницаемость, обусловленная незрелостью данного барьера и, в ряде случаев, воспалением, повышает поток антигенов и способствует сенсibilизации [100, 74, 66, 45].

Снижение барьерных функций ЖКТ, обуславливающих избыточное поступление антигенов во внутреннюю среду организма, может быть связано с рядом неспецифических факторов:

- изменение состава слизи,
- недостаточная активность ферментов ЖКТ, в первую очередь, протеолитических, расщепляющих белки,
- нарушения внутрикишечного метаболизма (в частности, связанного с изменением состава кишечного микробиоценоза),
- повышенная проницаемость эпителиального слоя.

В норме поступление антигенов через слизистую оболочку обеспечивается двумя основными механизмами [89, 61]. Антигены могут всасываться путем трансцитоза эпителиальными клетками с последующим расщеплением в лизосомах на небольшие фрагменты со снижением таким образом антигенной нагрузки [49]. Второй путь – транспортировка неизмененных антигенов и представление их иммунной системе. Этот путь осуществляется клетками Пейеровых бляшек и составляют основу иммунологической защиты организма. Оба процесса обеспечивают и оральную толерантность, отсутствие ответа на ранее введенные в организм антигены [104].

В случае нарушения барьерной функции слизистой оболочки ЖКТ поток антигенов через нее многократно возрастает, в т.ч. через межклеточные

промежутки. Воспалительный процесс может усугублять эти нарушения, но аллергический процесс может быть сам по себе индуктором воспаления в слизистой оболочке ЖКТ.

Так, антиген-специфические антитела IgE были обнаружены в кале и кишечных смывах у пациентов с пищевой аллергией [70, 74], а также была обнаружена достоверная корреляция между степенью дегрануляции тучных клеток слизистой оболочки кишечника и ответом на слепое внутривентрикулярное введение антигена [91]. В исследовании Н.Мајатаа и соавт. определялась концентрация фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), эозинофильного катионического протеина и альфа-1-антитрипсина в кале как маркеров кишечного воспаления в ответ на двойное слепое плацебо контролируемое введение коровьего молока в желудок у детей с атопическим дерматитом. В результате повышенная концентрация альфа-1-антитрипсина была выявлена у 43% детей при введении аллергена, по сравнению с 1% в случае плацебо ($P=0.02$). Интересно, что повышение концентрации эозинофильного катионического протеина ассоциировалось с реакцией немедленного типа, а ФНО α – с замедленного [72].

У детей с атопическим дерматитом во многих исследованиях было показано повышение кишечной проницаемости [65, 50]. При этом у младших детей отмечается тенденция к более высокой проницаемости по данным теста с лактулозой/рамнозой. При этом исключение коровьего молока из питания у детей с аллергией к его белкам снижает проницаемость, а введение молока – повышает [66]. Важно, что проницаемость повышается в равной степени у пациентов с преимущественно кожными проявлениями и гастроинтестинальными симптомами. Показано также, что повышенное всасывание макромолекул у пациентов с аллергией к коровьему молоку возникает даже при минимальных изменениях слизистой оболочки тонкой кишки [59].

Т.Э.Боровик и соавт. в своих исследованиях показали, что у детей первого года жизни с АД достоверно повышается активность трипсина в сыворотке крови, снижается уровень ингибитора трипсина и соотношение ингибитор трипсина/трипсин, что указывает на риск развития панкреатита. Более того, у значительной

части детей ими была выявлена повышенная концентрация в стуле углеводов, в частности, лактозы, указывающих на повреждение кишечника с нарушением активности лактазы. Важно, что на фоне лечения выраженность указанных изменений уменьшается. При этом авторы считают целесообразным применение препаратов панкреатических ферментов у детей с АД [10].

В ранее проведенных исследованиях Н.Г.Короткого и соавт. были показаны значительные нарушения состояния ПЖ и кишечника при АД [17, 13]. В основу этой работы был положен анализ данных, полученных в результате комплексного клинико-лабораторного обследования 122 детей с АД в возрасте от 5 до 15 лет.

Обострение АД чаще провоцировали такие факторы, как нарушение диеты – у 89,3% детей и психоэмоциональные перегрузки – у 40,2%. При анализе наследственной отягощенности было выявлено, что у родителей 75,4% детей с АД отмечались различные аллергические заболевания, у 47,5% - заболевания органов ЖКТ. Среди сопутствующих патологических состояний у детей с АД чаще наблюдались функциональные нарушения моторики ЖКТ, изменения со стороны ПЖ, а также невротические реакции.

При оценке степени тяжести кожного процесса, которая проводилась по шкале SCORAD, больные были разделены на 3 группы с тяжелой степенью - 54 (44,3%) ребенка (средний показатель индекса SCORAD - $60,6 \pm 1,8$); со средней степенью тяжести - 42 (34,4%) ребенка (SCORAD - $35 \pm 1,14$); с легкой степенью тяжести - 26 (SCORAD - 21,3% детей ($19,6 \times 0,5$)).

В результате проведенных исследований те или иные изменения со стороны органов пищеварения обнаружены у 97,5% детей.

Больные жаловались на боли в животе, периодически возникающую тошноту, снижение и извращение аппетита, отрыжку, изжогу, неустойчивый стул, запоры, имеющие упорный характер, метеоризм. У 69,7% детей определялись признаки интоксикации: общая слабость, гиподинамия, быстрая утомляемость, повышенная раздражительность, невозможность сосредоточить внимание, иногда слезливость. При выяснении анамнеза у 86,9% детей родители отмечали длительные диспепсические расстройства, изменения стула.

Анализ результатов, полученных при исследовании панкреатических ферментов в крови, уровня триглицеридов в кале, УЗИ брюшной полости, копрологического исследования, показал значительные нарушения со стороны ПЖ при АД у детей. Одновременно с нарушением полостного пищеварения выявлено изменение и пищеварения мембранного. При этом показано наличие достоверной сильной корреляционной связи ($R=+0,76$, $p<0,01$) между уровнем липазы в сыворотке крови и лактазной недостаточностью, что указывает на тесную взаимосвязь выявленных нарушений переваривания и всасывания.

Было показано также снижение кишечного всасывания углеводов по данным ксилозного теста, а также нарушение всасывания липидов (неэстерифицированных жирных кислот по данным липидограммы кала), причем выраженность нарушений возрастала с нарастанием тяжести заболевания (по шкале SCORAD).

Таким образом у детей, страдающих АД, наблюдались изменения как полостного, так и пристеночного пищеварения, что обусловлено нарушением многоступенчатой ферментативной обработки, необходимой для последующего всасывания и ассимиляции продуктов гидролиза пищевых веществ.

Механизмы повреждения кишечного всасывания при АД связаны с массивной антигенной нагрузкой, что приводит к аллергическим реакциям, по принципу поражения «шокового органа» [24, 62, 77, 90, 95]. В результате воспаления в слизистой оболочке кишки, индуцированного пищевыми аллергенами, происходит изменение кишечной проницаемости, обусловленной местной реакцией гиперчувствительности. Многими авторами, в качестве доказательства местного аллергического воспаления, показано значительное увеличение содержания клеток, продуцирующих IgE, тканевая эозинофилия [28, 56], а также высокие концентрации цитокинов, катионного белка эозинофилов (ECP), $\alpha 1$ -антитрипсина [72].

Функциональные нарушения моторики толстой кишки нередко могут быть выявлены при заболеваниях атопической природы.

М.С.Тobin и соавт. установили, что среди взрослых больных с атопией достоверно чаще наблюдается синдром раздраженного кишечника (СРК) ($P =$

0,015), что позволило им предложить термин «атопический СРК». У больных с атопией в целом в 3,2 раза чаще (95% ДИ, 1,20-8,50, $P = 0,02$) отмечались полный набор признаков СРК, чем у больных без АД. По данным авторов среди атопических заболеваний наиболее часто СРК наблюдался среди больных с аллергическим ринитом (в 2,67 раза чаще по сравнению с популяцией; 95% доверительный интервал [ДИ], 1,10-6,49; $P = 0,03$), аллергической экземой (3,85 раза; 95% ДИ, 1,72-8,60; $P = 0,001$), а также у пациентов с депрессией (2,56 раза; 95% ДИ, 1,05-6,14; $P = 0,04$) [102].

По данным С.Сaffarelli и соавт., под наблюдением которых находились дети в возрасте 3-13 лет с аллергическими заболеваниями (сопоставляя их с детьми без аллергии), СРК был выявлен у 6,6% детей с аллергией и у 6,3% детей без аллергии ($p=0,581$). Сходной оказалась и частота запоров [46].

С другой стороны, систематические обзоры показывают, что у 20-65% лиц с СРК имеет место непереносимость продуктов питания, которую в большинстве случаев связывают с иммунологическими нарушениями. При этом исключение из питания продуктов, выявленных как причинно-значимые по результатам кожных прик-тестов, позитивно влияло на течение функциональных нарушений кишечной моторики [79].

По результатам проведенного мета-анализа аллергические заболевания входят в число наиболее часто наблюдаемы у лиц с СРК. Интересно и важно, что кроме аллергии у больных СРК, независимо от типа последнего, часто можно выявить функциональную диспепсию (т.е. нарушения моторики верхних отделов пищеварительного тракта) и депрессию (т.е. психоэмоциональные расстройства), а у лиц с СРК с диареей также и сахарный диабет [75].

В ходе анализа данных первичного звена медицинской помощи, в который вошли около 30000 пациентов, атопические расстройства были выявлены достоверно чаще среди лиц с ФН ЖКТ, по сравнению с контрольной группой. Они наблюдались среди больных СРК (отношение рисков (ОР) = 1,43, 1,29-1,58), функциональной диспепсией (ОР = 1,41, 1,26-1,58) и сочетанными ФН (ОР = 1,92, 1,75-2,12), в первую очередь в виде атопической астмы. Среди больных с

сочетанными ФН наблюдался высокий риск аллергического ринита/ сенной лихорадки (OR = 3,74, 3,32-4,20) и аллергического конъюнктивита (OR = 3,00, 2,49-3,62) [67].

По данным A.Shiotani и соавт. у 20-30% взрослых лиц с СРК отмечаются проблемы непереносимости продуктов питания, различного характера, а по данным более тщательных исследований - 1-7,5% [94]

С точки зрения патогенеза важно, что при СРК наблюдаются значительно повышенные по сравнению с данными контрольной группы уровни IgG4 (µg/L) к пшенице (395 IQR ±1,011 по сравнению с 0 IQR ±285, $p < 0,001$), говядине (1,079 IQR ± 930 по сравнению с 617 IQR ±435, $p < 0,001$), свинине (481 IQR ±379 по сравнению с 258 IQR ±496, $p < 0,001$), и баранине (241 IQR ±460 по сравнению с 167 IQR ±232, $p = 0,009$) [106].

В случае стресса, имеющего существенное значение в развитии многих функциональных заболеваний органов пищеварения, тучные клетки играют ключевую роль, высвобождая различные биологически активные вещества, что опосредуется взаимодействием рецепторов с такими медиаторами как анафилотоксины, нейропептиды и цитокины, что определяет не только возможность развития воспалительного процесса, но также нарушения кишечной моторики [101, 78, 41]

Таким образом, суммируя все вышеизложенное, можно предположить, что нарушение антигенного транспорта через слизистый барьер тонкой кишки при АД у детей происходит в результате:

- 1) снижения секреции ферментов ПЖ и тонкой кишкой, уменьшению притока крови к ПЖ и тонкой кишке, нарушению их трофики, повышению стимуляции сокращений гладкой мускулатуры тонкой кишки.
- 2) недостаточной ферментативной обработке пищевых веществ и деполимеризации за счет как полостного, так и мембранного пищеварения, что приводит к образованию и накоплению в тонкой кишке аллергенов;

3) дисфункции слизистой оболочки тонкой кишки, обусловленной реакцией гиперчувствительности в ответ на массивную атаку пищевыми аллергенами;

4) воспалительных явлений в тканях тонкой кишки (за счет пищевой аллергии, инфекции), а также атрофии кишечных ворсинок и снижения синтеза ферментов.

Состояние вегетативной нервной системы в значительной степени определяет функцию всех систем организма, в т.ч. органов пищеварения. При АД вегетативные нарушения также выявляются у значительного числа детей, в связи с чем можно предположить, что указанные изменения существенным образом сказываются на функционировании ЖКТ.

Так, по данным Л.В.Масленниковой и соавт. в группе из 30 детей в возраст 8-14 лет с АД у 40% детей была выявлена симпатикотония, а по данным клиноортостатической пробы – у 81,1% детей имела место асимпатикотоническая вегетативная реактивность. Также авторы отметили высокую частоту психоэмоциональных нарушений, в частности, нарушения сна были у 64,7% детей, а повышенная тревожность – у 53% [22].

А.С.Боткина и Е.В.Неудахин, обследовав 82 ребенка с АД (в возрасте до 3 лет – 28, 4-7 лет – 54) с применением кардиоинтервалографии (КИГ), показали достоверное уменьшение индекса напряжения, указывающее на преобладающую ваготонию. Она же находила свое выражение клинически в виде повышенного потоотделения, склонности к гиперемии кожных покровов, красного дермографизма, брадикардии. Кроме того, у детей часто отмечались боли в животе.

Авторы показали, что, наряду с повышением тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, происходит снижение активности отдела симпатического. Это наблюдение можно трактовать как повышение уровня автономного и снижение центрального контура регуляции функционирования организма, приводящее к снижению способности к адаптации и устойчивости к стрессам.

При этом у большинства детей наблюдалась гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность, более выраженная в старшей возрастной группе. В младшей возрастной группе часто наблюдалась нормальная реактивность. В стадии ремиссии атопического дерматита отмечалась тенденция к нормализации указанных показателей и восстановлению вегетативного баланса [11].

В итоге замыкается порочный патогенетический круг. Аллергический процесс, сопровождается повреждением кишечного эпителия и повышением проницаемости слизистой оболочки кишечника, что приводит к нарастанию потока антигенов, поступающих в системный кровоток, усугубляющий течение основного заболевания. Обусловленные атопическим процессом нарушения кишечного переваривания и всасывания в еще большей степени повышают антигенную нагрузку, и тем самым усиливают атопию. Таким образом, аллергия вызывает развитие мальабсорбции, которая в свою очередь усугубляет аллергические процессы. Разорвать этот порочный круг возможно проводя коррекцию функции органов пищеварения, параллельно с базисным лечением.

1.3. Функциональные нарушения моторики органов пищеварения у детей и методы ее исследования

Нарушения моторики органов пищеварения функционального происхождения широко представлены в педиатрической практике. Функциональные нарушения (ФН) первоначально рассматривались как рецидивирующие симптомы поражения ЖКТ без обнаружения какой-либо органической причины, связанные, в первую очередь, с нарушениями нервной регуляции органов пищеварения. Психическое напряжение, утомление, стрессы и социальная дезадаптация, согласно этим представлениям, способствуют нарушению нервной регуляции пищеварительного тракта, что приводит к висцеральной гиперчувствительности и к нарушению его моторики [98]. Такое понимание ФН остается актуальным и сегодня, однако оно значительно расширилось. На современном этапе сформировалась биопсихосоциальная модель, предусматривающая место в патогенезе ФР ЖКТ изменений мукозального

гомеостаза и воспалительного потенциала слизистой ЖКТ при активном участии в этом процессе кишечной микрофлоры. При этом моторика кишечника определяет состояние кишечного микробиоценоза, но и сами микроорганизмы, населяющие ЖКТ модулируют висцеральную чувствительность и как следствие моторную активность органов пищеварения [45, 55, 82, 69].

На международном уровне определение ФН, классификация, диагностические и лечебные подходы обобщены в рамках т.н. «Римского консенсуса», выработанного широкой группой ведущих экспертов и регулярно обновляемого, начиная с 1999 г. В последней (третьей) редакции Римского консенсуса (2006 год) указывается, что симптомы ФН развиваются из-за комбинации нескольких известных физиологических детерминант: нарушение моторики, висцеральная гиперчувствительность, изменение мукозального иммунитета и воспалительного потенциала, включающих в себя изменения в бактериальной флоре, а так же изменения регуляции оси центральная нервная системы – энтеральная нервная система, как находящейся под влиянием психологических и социокультурных факторов [88].

Для выявления нарушений моторики ЖКТ необходимо проведение исследований, большая часть которых является инвазивными и высоко технологическими. В связи с этим, особую актуальность приобретают неинвазивные и нетравматические методы диагностики, к которым относится метод периферической электрогастроэнтеромиографии (ПЭГЭГ) [25].

В основе электрофизиологии ЖКТ лежит учение о синцитивности гладкомышечной ткани, вследствие которой некоторые зоны действуют как электрические водители ритма (пейсмейкеры), от которых волна деполяризации распространяется на другие клетки со скоростью, зависящей от водителя ритма. Именно это свойство гладкомышечной ткани ЖКТ лежит в основе моторной и эвакуаторной функции пищеварительного тракта. Таким образом, регистрация электрических потенциалов ЖКТ позволяет оценить его моторно-эвакуаторную функцию.

Вопрос о локализации пейсмейкера ЖКТ остается открытым. Проведенные исследования показали, что «водитель ритма» желудка расположен в проксимальной части большой кривизны, а для тонкой кишки данную роль играет проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки (наиболее вероятные локализации – область впадения общего желчного протока, верхне-горизонтальная ветвь двенадцатиперстной кишки). Он генерирует медленные электрические волны с частотой наиболее высокой для всей тонкой кишки. Однако, достоверного морфологического подтверждения локализации пейсмейкерных зон не получено.

Многочисленными исследованиями было доказано существование тесной взаимосвязи между электрической и сократительной деятельностью ЖКТ. Электронная и механическая деятельность ЖКТ взаимообусловлены и отражают разные стороны сократительной деятельности: первая – функциональные состояния мышечного слоя органа, вторая – наличие реализованных, координированных сокращений. При этом характер и величина биоэлектрической активности в достаточно широком диапазоне совпадает с изменениями механической деятельности [25].

Было доказано, что нормальная электрофизиологическая деятельность желудка характеризуется следующим. Преобладающая частота как до, так и после пищевой нагрузки находится в диапазоне 2-4 цикл/мин (при этом после приема пищи происходит увеличение частоты биоэлектрической активности желудка по сравнению с тощачковым исследованием). После пищевой стимуляции происходит увеличение амплитуды биоэлектрической активности желудка в области основной частоты и снижение фактора нестабильности по частоте. Уменьшение последнего показателя свидетельствует об уменьшении аритмии, что вероятнее всего, обусловлено более координированной работой различных отделов желудка после приема пищи. По данным литературы, применение метода периферической ЭГЭГ повседневной клинической практике позволяет:

1. Оценить биоэлектрическую активность ЖКТ на основании полученных данных оценивать состояние моторно-эвакуаторной функции различных отделов ЖКТ

2. Выявлять на ранних стадиях функциональную и органическую патологию ЖКТ, когда возможности диагностики данных состояний другими методами еще невозможны или ограничены.
3. Адекватно подбирать корригирующую терапию, оценивать ее эффективность и изучать механизмы воздействия лекарственных препаратов на моторную функцию ЖКТ.

Таким образом, поражение ЖКТ при АД является результатом комплексного процесса, непосредственно связанного с атопическим поражением, им инициированным и его поддерживающим. В связи с этими представлениями можно сделать предположение, что эффективное лечение АД требует включения препаратов, корригирующих моторику и пищеварительную функцию ЖКТ.

Дальнейшие исследования в этом направлении позволят уточнить тонкие механизмы описанных выше процессов и, возможно, определить новые пути лечения АД. Так, недостаточно изучена моторная функция ЖКТ при АД с использованием современных методов исследования, в частности, ПЭГЭГ, позволяющей на основании оценки электрической активности различных отделов пищеварительного тракта представить тонкие механизмы его дискинезии.

В большинстве исследований указывалось на наличие нарушений кишечной микробиоты при АД, однако ее метаболическая активность практически не изучалась, в то время как это имеет важное значение для оценки выраженности процесса и поиску путей коррекции гастроинтестинальных расстройств. Не оценивалась у детей с АД связь между нарушениями моторики ЖКТ, состоянием кишечного микробиоценоза и активностью кожного процесса.

Также, несмотря на проведенные ранее работы, сопоставления характера вегетативных изменений с особенностями атопического процесса недостаточны, а анализ взаимосвязи кожного процесса, вегетативного статуса и функции ЖКТ практически не проводились.

Перечисленные выше аспекты определяют направление дальнейших исследований, которые могут открыть новые возможности терапии АД у детей.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных, вошедших в исследование

Всего в исследование были включены 41 ребенок с атопическим дерматитом в среднем возрасте $10,95 \pm 0,51$ лет (5-16 лет), 20 мальчиков и 21 девочка. Все дети наблюдались в дерматовенерологическом отделении (зав. отделением – д.м.н., проф. Н.Г.Короткий) ФГБУ «Российская детская клиническая больница МЗ РФ» (РДКБ) (гл. врач – д.м.н., проф. Н.Н.Ваганов).

Результаты оценки состояния кожных покровов (по шкале SCORAD) у обследованных детей до лечения приведены в таблице (Таблица 1).

Таблица 1. Оценка состояния кожных покровов (по шкале SCORAD) у детей (n=41) с атопическим дерматитом до лечения

| Показатели | M±m | SD | Min | Max |
|--------------------------------|--------------|--------|--------|--------|
| SCORAD | 62,495±1,612 | 10,321 | 45,500 | 82,000 |
| Площадь | 3,546±2,149 | 13,759 | 0,315 | 76,000 |
| Эритема | 2,143±0,095 | 0,608 | 1,000 | 3,000 |
| Отек (папулы) | 1,952±0,091 | 0,582 | 1,000 | 3,000 |
| Мокнутие (корки) | 1,738±0,085 | 0,544 | 1,000 | 3,000 |
| Экскориации (ссадины) | 1,786±0,064 | 0,415 | 1,000 | 2,000 |
| Лихенизация (утолщение) | 1,952±0,077 | 0,492 | 1,000 | 3,000 |
| Сухость | 2,071±0,087 | 0,558 | 1,000 | 3,000 |
| Зуд | 5,738±0,207 | 1,326 | 3,000 | 8,000 |

Все дети, вошедшие в исследование, имели индекс SCORAD выше 45, т.е. степень тяжести заболевания расценивалась как тяжелая. При этом большая часть детей вошла в интервал оценки от 41 до 60 – 23 ребенка. Распределение детей по тяжести процесса представлено на следующем рисунке (Рисунок 1).

Корреляционный анализ показал, что в значительной степени в группе вошедших в исследование детей значения индекса SCORAD определялись папулообразованием, мокнутием, сухостью, зудом, потерей сна (Таблица 2).

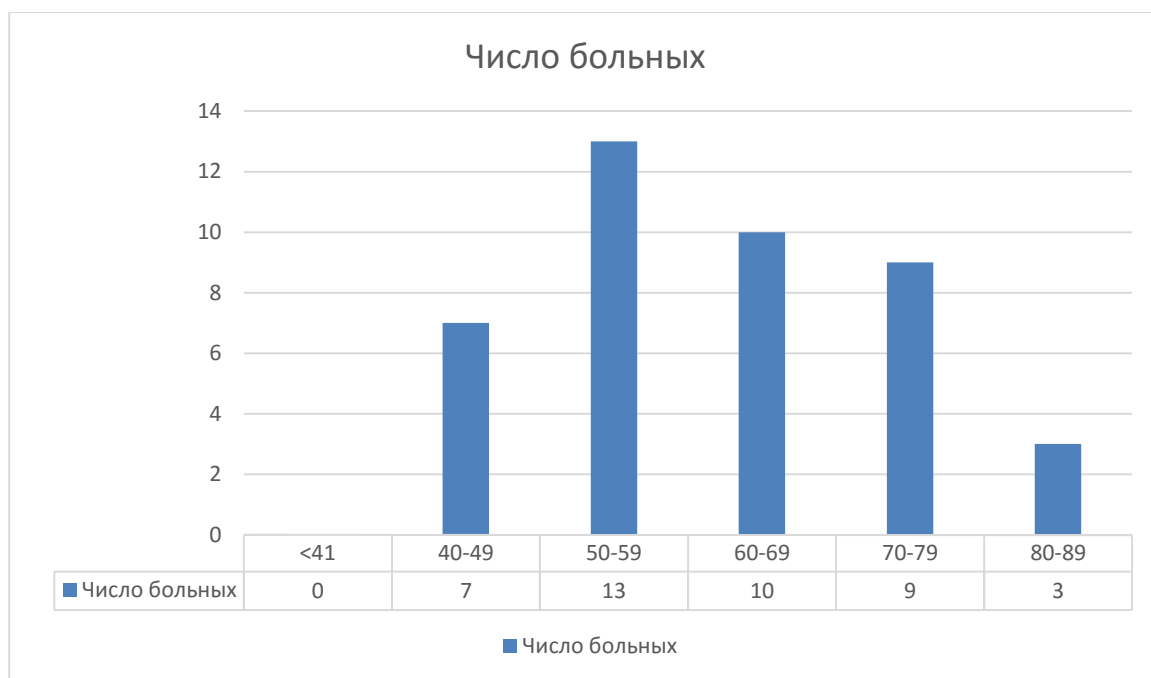


Рисунок 1. Гистограмма значений по шкале SCORAD, вошедших в исследование детей с атопическим дерматитом

Таблица 2. Корреляционная матрица показателей SCORAD по результатам обследования детей, вошедших в исследование

| Показатели | Scorad | Площадь | Эритема | Отек (папулы) | Мокнутие (корки) | Экскориации и (ссадины) | Лихенизация | Сухость | Зуд |
|-------------|--------|---------|---------|---------------|------------------|-------------------------|-------------|---------|--------|
| SCORAD | 1 | | | | | | | | |
| Площадь | 0,0003 | 1 | | | | | | | |
| Эритема | 0,697* | -0,208 | 1 | | | | | | |
| Отек | 0,743* | 0,127 | 0,515* | 1 | | | | | |
| Мокнутие | 0,793* | -0,069 | 0,661* | 0,529* | 1 | | | | |
| Экскориации | -0,084 | 0,300 | -0,188 | -0,138 | -0,096 | 1 | | | |
| Лихенизация | 0,443 | 0,130 | 0,0008 | 0,202 | 0,217 | 0,124 | 1 | | |
| Сухость | 0,617* | -0,029 | 0,464 | 0,305 | 0,430 | 0,025 | 0,229 | 1 | |
| Зуд | 0,710* | -0,181 | 0,550* | 0,427 | 0,679* | -0,174 | 0,209 | 0,357 | 1 |
| Потеря сна | 0,785* | -0,130 | 0,670* | 0,575* | 0,568* | -0,175 | 0,247 | 0,463 | 0,505* |

Примечание: * - выделены значения корреляции выше 0,5 (сильная корреляция)

Наличие у детей жалоб, позволяющих предположить патологию органов пищеварения, потребовало проведение дополнительных методов исследования, включая копрограмму, эзофагогастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы.

Дети с АД были разделены на две группы случайным образом (с помощью генератора случайных чисел: четные – 1-я группа, нечетные – 2 группа). Дети первой (основной) группы получали базисную терапию АД с дополнением ее прокинетиическим препаратом тримебутина малеат. Выбор данного препарата был обусловлен тем, что это – единственный прокинетиик, разрешенный в Российской Федерации у детей с возраста 3 лет, действующий на все отделы ЖКТ, включая толстую кишку. Препарат тримебутин дети получали в возрастной дозе в течение 4 недель. Дети второй (контрольной) группы получали только базисную терапию.

Дети были обследованы повторно в конце первой госпитализации, а также при повторной госпитализации через 7-9 месяцев.

В основную группу вошли 16 детей в возрасте 5-13 лет (средний возраст – $9,941 \pm 0,74$ лет), 8 мальчиков и 8 девочек. Повторно в течение первой госпитализации были обследованы 14 детей, при повторной госпитализации – 12 детей.

В контрольную группу вошли 24 ребенка в возрасте 6-16 лет (средний возраст – $11,64 \pm 0,65$ лет), 8 мальчиков, 16 девочек. Повторно в течение первой госпитализации было обследовано 22 ребенка, а при повторной госпитализации – 15 детей.

Всем детям проводилось общеклиническое и специальное обследование, представленное ниже (Таблица 3).

Таблица 3. Методы обследования детей.

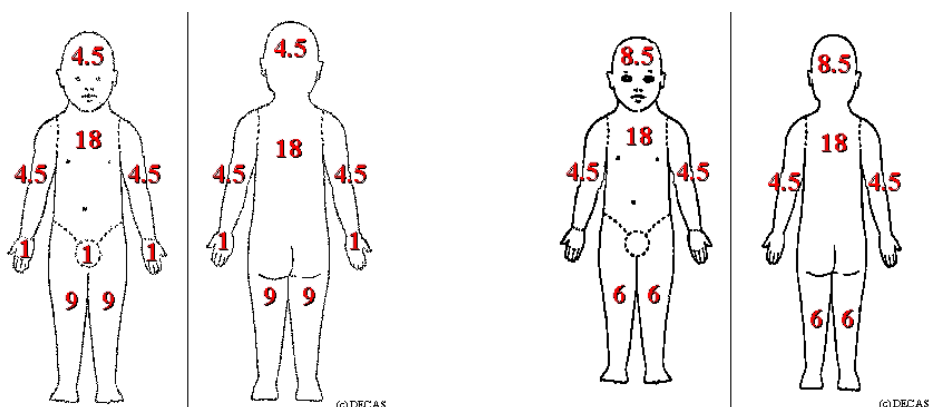
| Метод обследования | Объем обследования | | | |
|--|--------------------|--------|--------|-------|
| | Первое | Второе | Третье | Всего |
| Обследование | | | | |
| Общий анализ крови | 41 | | 27 | 68 |
| Биохимический анализ крови | 41 | | 27 | 68 |
| Общий анализ мочи | 41 | | 27 | 68 |
| Копрограмма | 41 | | 27 | 68 |
| Анализ кала на яйца глистов | 41 | | 27 | 68 |
| Анализ крови на IgE общий | 41 | | 27 | 68 |
| Анализ крови на IgE спец | 41 | | 27 | 68 |
| Эзофагогастродуоденоскопия | 6 | | 4 | 10 |
| ЭКГ | 37 | | 24 | 61 |
| УЗИ органов брюшной полости, почек и щитовидной железы | 41 | | 27 | 68 |
| Периферическая электрогастроэнтерография | 33 | 15 | 17 | 65 |
| Исследование короткоцепочечных жирных кислот в стуле | 35 | 15 | 20 | 70 |
| Итого | 439 | 30 | 281 | 750 |

Тяжесть основного патологического процесса оценивалась по индексу SCORAD.

Методика оценки проявлений и степени тяжести АД SCORAD включает комплексную оценку 3-х информационных блоков: распространенность кожных поражений (А), выраженность или интенсивность кожного поражения (В) и субъективные симптомы (С) [14].

А. Распространенность оценивается по правилу «девятки», где за единицу принята площадь ладонной поверхности кисти. На рисунках (Рисунок 2) представлены числа, соответствующие той или иной части поверхности кожи, для детей старше 2 лет и до 2-х лет. Например, если полностью поражена передняя поверхность одной нижней конечности, то балл равен 9, при поражении всей поверхности груди и живота - 18 и т.д. При оценке площади поражения необходимо

пользоваться правилом «ладони» («девятки»). Для этого нужно осмотреть кожу пациента и на картинке-трафарете записать контуры зон поражения. Затем каждой зоне дает оценку в баллах и суммирует их, как с передней, так и с задней поверхности тела. Общая сумма округляется с точностью до 5 баллов. Общая сумма может составить от 0 баллов (отсутствие кожных поражений) до 96 (для детей до 2-х лет) и 100 баллов (для детей старше 2-х лет и взрослых) при тотальном (максимальном) поражении кожи [14].



Оценочный лист для детей
старше 2 лет

Оценочный лист для детей до
2 лет

Рисунок 2. Оценочный лист для детей старше 2 лет и до 2 лет

В. Интенсивность клинических проявлений АД оценивается по шести симптомам: эритема, отек/папула, корки/мокнутие, эскориации, лихенификация, сухость кожи.

Степень выраженности (интенсивность) каждого симптома оценивается по 4-х балльной шкале: 0 - симптом отсутствует, 1 - слабо выражен, 2 - выражен умеренно, 3 - выражен резко. Оценка симптома проводится на участке кожи, где этот симптом максимально выражен. Один и тот же участок кожи может быть использован для оценки интенсивности любого количества симптомов.

Сухость кожи оценивается визуально и пальпаторно на непораженных участках кожи, т.е. вне участков с острыми проявлениями АД и лихенификацией. Симптом лихенификации оценивается у детей старше 2 лет.

На оценочный лист выносится произведенная оценка интенсивности каждого симптома в баллах, баллы суммируются. Интенсивность может быть оценена в диапазоне от 0 баллов (кожные поражения отсутствуют) до 18 баллов (максимальная интенсивность по всем шести симптомам).

С. Субъективные симптомы – зуд и нарушение сна, связанное с кожными поражениями и зудом. Эти признаки оцениваются у детей старше 7 лет при условии понимания родителями принципа оценки. Наиболее частой ошибкой является регистрация «нарушение сна» по различным поводам, не связанным с АД. Пациенту или его родителям предлагается указать точку в пределах 10-сантиметровой линейки соответствующую выраженности зуда и нарушению сна усредненную за последние несколько дней.

Каждый субъективный симптом оценивается от 0 до 10 баллов; баллы суммируются. Сумма баллов субъективных симптомов может колебаться в диапазоне от 0 до 20.

SCORAD – это комплексная оценка распространенности кожных поражений (А), их интенсивности (В) и субъективных симптомов (С). Расчет индекса SCORAD производится по формуле:

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

где А – сумма баллов распространенности поражения кожи, В – сумма баллов интенсивности проявлений симптомов АД, С – сумма баллов субъективных симптомов (зуд, нарушение сна).

Модифицированный индекс SCORAD ($A/5 + 7B/2$) используется у детей младше 7 лет или при неспособности больных провести оценку субъективных симптомов [14].

Значение индекса SCORAD могут варьировать от 0 (нет поражения кожного покрова) до 103 баллов (максимально выраженные кожные проявления atopического дерматита), а при применении модифицированного индекса максимально до 83 баллов [14].

Индекс SCORAD имеет основное предназначение для контроля за тяжестью и течением атопического дерматита у одного и того же пациента, так же он используется для оценки эффективности любых методов проводимой терапии [14].

Дети с атопическим дерматитом получали следующую базисную терапию:

Лечение больных с АД, в первую очередь, включает в себя меры, направленные на исключение и предупреждение с патогенетическими и причинными факторами. При нахождении аллергена вызывающего обострение атопического дерматита, нужно исключить контакт с ним. При наличии пищевой аллергии необходимо придерживаться элиминационных диет, выявление причинно-значимых аллергенов проводится с помощью аллергологического обследования. Так же из рациона питания исключаются продукты, обладающей повышенной сенсibilизацией, которые содержат пищевые добавки (разнообразные консерванты, красители и эмульгаторы) [14, 19, 20, 31].

Кроме устранения причинно-значимых аллергенов, так же нужно предусмотреть появление неспецифических «триггерных» факторов, таких как: стресс, экстремальные значения температуры окружающей среды, повышенная физическая нагрузка, различные химические вещества, шерстяные и синтетические вещи гардероба, а также наличие инфекционных заболеваний.

- Гипоаллергенный стол является первым и очень важным пунктом в лечении больных с атопическим дерматитом.
- Глюконат кальция 1т 3 р в день. Препараты кальция оказывают противозудное, десенсибилизирующее действие.
- Седативная микстура в возрастной дозировке. Неяфармакологическую терапию необходимо проводить для нормализации функциональных нарушений нервной системы, уменьшения невротических реакций, а так же для стабилизации психоэмоционального состояния. Могут назначаться препараты разных групп: нейролептики, антидипресанты, ноотропы и седативные препараты.
- Антигистаминные средства: тавегил, супрастин в дозировке 1 т в день. Показания для назначения антигистаминных препаратов является

выраженный кожный зуд и обострение кожных проявлений и общего состояния.

- Мембраностабилизирующие препараты: кетотифен 1 мг 2 раза в сутки. Показания к назначению мембраностабилизирующих препаратов является способность их к торможению высвобождения и синтеза медиаторов аллергического воспаления тучными клетками
- Применение антибактериальных препаратов при наличии инфекции. Наиболее эффективны эритромицин, азтромицин и кларитромицин в возрастных дозировках
- Применение антифунгицидных препаратов при присоединении грибковой инфекции, позволяет добиться улучшения в лечении атопического дерматита
- Противовирусные препараты (ацикловир, валтрекс) назначаются при рецидивах, спровоцированных *Herpes simplex*.
- При тяжелых формах атопического дерматита, больным назначают циклоспорин А в дозе 3-5 мг на 1 кг массы тела. Данный препарат подавляет активность Т-клеток и снижает их антигенную чувствительность за счет блокирования интерлейкинового механизма.
- Важным звеном в комплексной терапии АД у детей является местное лечение, которое должно проводиться с учетом фазы заболевания, стадии и степени выраженности кожного процесса. Применяют различные индифферентные пасты, мази, кремы и болтушки, содержащие в своем составе вещества обладающие противовоспалительным, кератолитическим и кератопластическим действием. Если данное наружное лечение оказывается не эффективным, то возникает необходимость в применении топических глюкокортикостероидов. Пример сочетания наружной терапии: дерматолово-борный крем + адвантан 1:1 2 раза в день; борно-дегтярная паста + адвантан 1:1 2 р в день,

туширование очагов метиленовым синим. На сухие участки – крем Унны 2 р в день.

- Задачами физиотерапии является нормализация функции центральной нервной системы, оказание гипосенсибилизирующего действия, общеукрепляющая, успокаивающая, антиоксидантная, противовоспалительная, трофическая и противозудная. Ванны с гумизолью, раствором илистой грязи, электросон, электрофорез, воздействие лазерного излучения низкой интенсивности. Физиотерапевтическое лечение не применяется при обострении кожного процесса.
- Необходимо ежедневное купание ребенка, которое очищает и гидратирует кожу, усиливает проникновение наружных препаратов, обеспечивает чувство комфорта.

2.2. Исследование вегетативного статуса

Исходный вегетативный тонус (ИВТ) определяли с помощью таблицы А.М.Вейна с соавт. (Таблица 4) [6], модифицированной для детей Н.А.Белоконь с соавт. [9], в которой зафиксированы клинические, электрофизиологические и лабораторные показатели. В норме ваготонических признаков должно быть не больше 6, а симпатикотонических - не больше 2. При увеличении количества тех или иных признаков делается заключение об ИВТ по ваготоническому или симпатикотоническому типу [36].

Для определения типа ИВТ также использовались интегральные показатели:

1. Вегетативный индекс Кердо

$$ВИ=(1-ДАД/ЧСС)*100$$

При ВИ = 0 – эйтония, при ВИ>0 – симпатикотония, при ВИ < 0 – ваготония.

2. Коэффициент Хильденбрандта.

$$К=ЧСС/ЧС, \text{ где } ЧС - \text{ число дыханий в минуту.}$$

В норме К = 2,8-4,9. При К > 4,9 - симпатикотония, при К < 2,8 - ваготония.

Таблица 4. Симптомы, характеризующие исходный вегетативный тонус

| Симптомы | Симпатикотония | Ваготония |
|--------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Цвет кожных покровов | бледность | Склонность к покраснению |
| Сосудистый рисунок | Не выражен | Мраморность, цианоз |
| Сальность | Снижена | Повышена, угревая сыпь |
| Потоотделение | Снижено | Повышено |
| Дермографизм | Бледный, розовый | Красный, возвышающийся |
| Температура тела | Тенденция к повышению | Обычно снижена |
| Ощущения зябкости | Отсутствует | Повышено |
| Душные помещения | Переносят нормальная | Плоха переносят |
| Масса тела | Склонность к похуданию | Склон.ь к избыточной массе |
| Аппетит | Повышен | Нормальный или снижен |
| Жажда | Повышена | Снижена |
| ЧСС | Тенденция к тахикардии | К брадикардии |
| САД | Повышено | Нормальное или снижено |
| ДАД | Нормальное или повышено | Норма или снижено |
| Сердцебиение | Часто | Редко |
| Кардиалгии | Редко | Часто |
| Обмороки | Не характерны | Характерны |
| Переносимость транспорта | Обычная | Плохая |
| ЧД | Норм или увеличена | Уменьшена |
| Жалобы на отдышку | Не характерны | Характерны |
| Астматический бронхит | Редко | Часто |
| Слюноотделение | Снижено | Повышено |
| Рвота, тошнота | Не характерно | Характерно |
| Моторика ЖКТ | Атонические запоры | Спастические запоры |
| Мочеиспускание | Редкое, обильное | Частое, необильное |
| Боли в ногах по вечерам | Не характерны | характерны |
| Головные боли | Редкие | Частые |
| Темперамент | Вспыльчивые | Апатичные |
| Сон | Беспокойный | Глубокий |

Вегетативная реактивность отражает способность нервной системы быстро реагировать, как на внутренние, так и на внешние раздражители. Для оценки вегетативной реактивности использовали стандартную клиноортостатическую пробу (КОП) [36].

Вегетативное обеспечение деятельности – это способность вегетативной нервной системы к поддержанию вегетативной реактивности на определенном уровне в долговременный период, что отражает состояние автономной системы регуляции. Для оценки также используют КОП: в горизонтальном положении, после 15-минутного отдыха, у ребенка фиксируется САД, ДАД и ЧСС, затем ребенок принимает вертикальное положение и эти показатели замеряются повторно, сразу после перехода в вертикальное положение и каждую минуту в течение 10 в положении стоя, потом каждую минуту в течение 4 минут в горизонтальном положении. Вычерчивается график на основании полученных данных. На оси абсцисс помечают минуты, а на оси ординат значения САД, ДАД, ЧСС. При анализе данных выделяют нормальный и 5 патологических вариантов КОП (гиперсимпатический, гипердиастолический, асимпатикотонический, симпатикоастенический астеносимпатический), которые указывают на избыточное, недостаточное или смешанное вегетативное обеспечение [36].

При проведении КОП, нормальной реакцией считается отсутствием жалоб, ЧСС увеличивается на 20 – 40%, по сравнению с исходным значением, САД и ДАД повышаются от 0 до + 15, пульсовое давление снижается не больше, чем на 50%.

Гиперсимпатикотоническая КОП характеризуется избыточным включением симпатико-адреналовой системы, у детей будет часто краснеть лицо и отмечаться чувство жара. Гипердиастолический и асимпатикотонический варианты свидетельствуют о недостаточном вегетативном обеспечении деятельности. Гипердиастолический вариант характеризуется изолированным избыточным подъемом ДАД, уменьшением пульсового давления и компенсаторное увеличение ЧСС, данный вариант считается неблагоприятным. При асимпатикотоническом варианте будет снижаться САД и ДАД, и компенсаторно увеличиваться ЧСС.

К смешанным вариантам относится симпатикоастенический, при котором после перехода в вертикальное состояние изначально возникает нормальная либо симпатикотоническая реакция, а затем, через 5 минут – асимпатикотоническая, и астеносимпатикотонический в первые минуты которого характерна асимпатикотоническая реакция, которая через 3-4 минуты сменяется гиперсимпатической [1,2,36].

2.3. Периферическая электрогастроэнтеромиография

Методика проведения периферической электрогастроэнтерографии

Для оценки биоэлектрической активности желудочно-кишечного тракта с помощью периферической ПЭГЭГ использовался прибор «Гастроскан-ГЭМ» (НПО «Исток», Фрязино, Россия).

Регистрация сигнала проводится с накожных электродов, расположенных на коже правого предплечья и правой голени, электрод сравнения закрепляется на левой голени. Участок кожи, на который накладывается электрод, предварительно необходимо обезжирить спиртом и покрыть электропроводной пастой.

Исследование проводится в два этапа длительностью по 40 минут, включающих тощаковое исследование, после 10-12 часового голода (ночной период), и начинающееся через 5-6 минут после наложения электродов, а также исследование после приема стандартного завтрака (200 мл теплого чая, 10г глюкозы, 100г белого хлеба).

В результате ПЭГЭГ проводится регистрация общего (суммарного) электрического сигнала от пяти отделов желудочно-кишечного тракта (желудок, двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка, толстая кишка) и электрического сигнала отдельно от каждого из этих отделов в соответствующем диапазоне частот: толстая кишка 0.010-0.030 Гц, желудок 0.031-0.070 Гц, подвздошная кишка 0.071 – 0.130 Гц, тощая кишка 0.131-0.180 Гц и двенадцатиперстная кишка 0.181 – 0.250 Гц. Полученные в результате исследования данные подвергаются автоматической статистической обработке с

использованием алгоритмов цифровой фильтрации и спектрального анализа и представляются в виде следующих показателей:

- Уровень электрической активности суммарный (PS)
- Уровень электрической активности по каждому из обследуемых отделов ЖКТ (P_i)
- Электрическая активность, относительная мощность (P_i/PS , OM) – процентный вклад каждого из отделов ЖКТ в общий частотный спектр. Амплитудная характеристика говорит о силе сокращений каждого отдела ЖКТ
- Коэффициент ритмичности (KR) – частотная характеристика, характеризующая ритмичность сокращений различных отделов ЖКТ
- Коэффициент соотношения (P_i/P_{i+1}) – соотношение электрической активности вышележащего отдела к нижележащему, свидетельствует о координированности сокращений различных отделов ЖКТ.

Нормальные значения основных показателей ПЭГЭГ представлены в таблице (Таблица 5).

Таблица 5. Нормальные показатели периферической ЭГЭГ

| Отдел ЖКТ | OM, % | KP |
|-------------------|------------|-----------|
| Желудок | 22,41±11,2 | 4,85±2,1 |
| ДПК | 2,1±1,2 | 0,9±0,5 |
| Тощая кишка | 3,35±1,65 | 3,43±1,5 |
| Подвздошная кишка | 8,08±4,01 | 4,99±2,5 |
| Толстая кишка | 64,04±3,20 | 22,85±9,8 |

Сокращения: OM – относительная мощность, KP – коэффициент ритмичности

Данные показатели оформляются в виде таблиц и графиков и выводятся на экран персонального компьютера.

Методика анализа полученных данных ЭГЭГ включает в себя следующее:

1. Сравнение результатов, полученных при тощачовом исследовании с нормальными значениями.
2. Сравнение результатов, полученных после стандартной пищевой нагрузки с данными тощачового исследования
3. Оценка скорости и силы ответа на пищевой стимулятор на частотах желудка и двенадцатиперстной кишки
4. Оценка длительности и фазовости ответа на пищевой стимулятор на частотах желудка и двенадцатиперстной кишки
5. Оценка ритмичности сокращений отделов ЖКТ
6. Оценка скоординированности работы отделов ЖКТ.

Метод ПЭГЭГ позволяет достоверно оценивать электрическую активность ЖКТ. Наиболее чувствительны и изменчивым показателем ПЭГЭГ является коэффициент ритмичности, который наиболее точно характеризует электрическую активность ЖКТ [25].

2.4. Исследование короткоцепочечных жирных кислот в стуле

Методика (Патент на изобретение РФ № 2145511 «Способ разделения смеси жирных кислот фракции C₂-C₇ методом газожидкостной хроматографии» от 09.04.1999 / авт. Иконников Н.С., Ардатская М.Д., Бабин В.Н., Минушкин О.Н. и др.) определения низкомолекулярных метаболитов сахаролитической толстокишечной микрофлоры, а именно КЖК (C₂-C₆) в кале складывается из двух этапов: процесса пробоподготовки и непосредственно газожидкостного хроматографического анализа (ГЖХ). В качестве эталонов в работе были использованы коммерческие уксусная, пропионовая, масляная, изомаляная, валериановая, изовалериановая, капроновая, изокапроновая кислоты [4].

Анализ образца методом ГЖХ проводится на хроматографе с детектором ионизации в пламени, используя кварцевую капиллярную колонку длиной 30 м., внутренним диаметром 0,25 мм., с неподвижной фазой типа FFAP толщиной

пленки 0,25 мкм. Режим работы – изотермический с температурой термостата 140 С°, с температурой испарителя и детектора 230 С°. Газ-носитель - азот, с давлением на входе в колонку 1,8 атм. Расход газа-носителя 2 мл/ мин, водорода 25 мл/ мин, воздуха 300 мл/ мин. Соотношение потоков газа-носителя на сброс и в колонку – 50:1. Время анализа – 10 мин [4].

Процесс пробоподготовки фекальных образцов включал: отбор образца в стерильную пробирку, его взвешивание (вес образца около 2 г), гомогенизацию в 3 мл дистиллированной воды и 2 мл «внутреннего стандарта» (α, α -диметилмасляной кислоты). Одна часть получаемого гомогенизата использовалась после центрифугирования (7000 об/мин в течение 10 мин.) для ГЖХ анализа (определение несвязанных КЖК). Во вторую часть вышеуказанного гомогенизата добавляли 2 мл 1N раствора соляной кислоты (для определения суммарного количества кислот), перемешивали и центрифугировали (7000 об/мин в течение 10 мин). Затем микрошприцем вводили пробы надосадочной жидкости объемом 1 мкл в испаритель хроматографа. Данный объем был установлен в результате контрольной работы. Из полученных хроматограмм содержание отдельной кислоты в мг/г образца, определяли по формуле:

$$P_n = P' S_n K_n / S' P_o ,$$

где P'- вес «внутреннего стандарта» в анализируемом образце, мг, S_n- площадь пика анализируемой кислоты, S'- площадь пика "внутреннего стандарта", P_o- вес анализируемого образца, мг, K_n- весовые поправочные коэффициенты: K₂ /уксусная кислота/=2,54 (±0,01); K₃ /пропионовая кислота/=1,55 (±0,01); K₄ /масляная и изомасляная/=1,19 (±0,01); K₅ / валериановая и изовалериановая/=1,08 (±0,01).

Анализ образца методом газожидкостной хроматографии проводится на хроматографе с детектором ионизации в пламени, используя кварцевую капиллярную колонку длиной 30 м., внутренним диаметром 0,25 мм., с неподвижной фазой типа FFAP толщиной пленки 0,25 мкм. Режим работы – изотермический с температурой термостата 140 С°, с температурой испарителя и

детектора 230 С°. Газ-носитель – азот. Процесс пробоподготовки фекальных образцов включает: отбор образца в стерильную пробирку, его взвешивание (вес образца около 2 г), гомогенизацию в 3 мл дистиллированной воды и 2 мл «внутреннего стандарта» (α,α -диметилмасляной кислоты) [4].

Нормальные величины содержания КЖК в стуле представлены в таблице (Таблица 6).

Таблица 6. Нормальный уровень короткоцепочечных жирных кислот в стуле у здоровых детей.

| Норма | M\pmm |
|------------------------------------|---------------------------|
| С2 (мг/л) | 0,634 \pm 0,004 |
| С3 (мг/л) | 0,189 \pm 0,001 |
| С4 (мг/л) | 0,176 \pm 0,004 |
| ИзоС _n (мг/л) | 0,059 \pm 0,0015 |
| ИзоСС _n /С _n | 0,430 \pm 0,14 |
| Анаэробный индекс | -0,576 \pm 0,1 |

2.5. Характеристика препарата тримебутин

Тримебутина малеат - лекарственное средство, оказывающее прокинетический эффект. Тримебутин, действуя на энкефалинергическую систему кишечника, является регулятором его перистальтики. Препарат действует на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, снижает давление сфинктера пищевода, способствует опорожнению желудка и усилению перистальтики кишечника, а также способствует ответной реакции гладкой мускулатуры толстой кишки на пищевые раздражители. Тримебутин восстанавливает нормальную физиологическую активность мускулатуры кишечника при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, связанных с нарушениями моторики. **Одна таблетка содержит:** активное вещество тримебутина малеат 100 или 200 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, кремния диоксид коллоидный, тальк, кукурузный крахмал, стеарат магния. Препарат разрешен в РФ для применения у детей с 3 лет. **Способ применения и дозировки:** тримебутин применяется перорально. Взрослым и детям с 12 лет: по 100-200 мг 3 раза в сутки. Дети 3-5 лет: по 25 мг 3 раза в сутки. Дети 5-12 лет: по 50 мг 3 раза в сутки.

2.6. Характеристика статистических методов, использованных в работе

Для статистической оценки полученных результатов были произведены расчёты статистических оценок (число наблюдений, среднее, среднеквадратичное отклонение, стандартная ошибка среднего, медиана, коэффициенты асимметрии и эксцесса) для всех групп и подгрупп и парных сравнений групповых средних по критерию Стьюдента (двусторонний вариант критерия с неравными СКО) и групповых медиан по критерию Манна-Уитни, выполнен корреляционный анализ. Описательная статистика и сравнения по t-критерию выполнены с использованием пакета программ Microsoft Excel версии Windows 2007, корреляционный анализ – с помощью пакета Statistica 5.0.

При статистической обработке данных использовались параметрические и непараметрические методы статистического анализа.

Для анализа выборок с распределениями, отличными от нормального, используются специальные методы, свободные от вида распределения (непараметрические): критерий Манна-Уитни для сравнения выборок (аналог критерия Стьюдента) и ранговый коэффициент корреляции Спирмена (аналог коэффициента корреляции Пирсона). Основной характеристикой центра выборки в этом случае является не среднее, а медиана.

В процессе составления корреляционной матрицы для каждой пары показателей были представлены: коэффициент корреляции (Пирсона), число наблюдений и вероятность равенства нулю коэффициента корреляции.

Условные обозначения статистических параметров в тексте и в таблицах представлены следующим образом: n – объем выборки, M – средняя арифметическая, p – величина показателя в долях единицы или в расчете на 100,

1000, 10000 и т.д., m – ошибка репрезентативности (средняя ошибка для средних или относительных величин), s – среднее квадратическое отклонение, V – коэффициент вариации, r – коэффициент корреляции, h – корреляционное отношение, t – критерий Стьюдента, U – критерий Уилкоксона (Манна-Уитни), p – доверительная вероятность (уровень значимости). Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Состояние органов пищеварения у детей с атопическим дерматитом

Всего в исследование были включены 41 ребенок с атопическим дерматитом в среднем возрасте $10,95 \pm 0,51$ лет (5-16 лет), 20 мальчиков и 21 девочка.

Все дети, вошедшие в исследование, имели индекс SCORAD выше 45, т.е. степень тяжести заболевания расценивалась как тяжелая. При этом большая часть детей вошла в интервал оценки от 41 до 60 – 23 ребенка. Распределение детей по тяжести процесса представлена на гистограмме (Рисунок 3).



Рисунок 3. Гистограмма значений по шкале SCORAD, вошедших в исследование детей с атопическим дерматитом

Корреляционный анализ показал, что в значительной степени в группе вошедших в исследование детей значения индекса SCORAD определялись папулообразованием, мокнутием, сухостью, зудом, потерей сна.

Существенных изменений в общем анализе крови у обследованных детей не было выявлено (Таблица 7).

Таблица 7. Показатели общего анализа крови у детей с атопическим дерматитом до лечения (n=41)

| | M | SD | m | Min | Max |
|-------------------|---------------|--------|-------|---------|---------|
| Эритроциты | 4,762±0,055 | 0,350 | 0,055 | 4,140 | 5,750 |
| Hb | 137,38 ±1,555 | 9,957 | 1,555 | 113,000 | 169,000 |
| Ht | 42,181±0,576 | 3,686 | 0,576 | 34,900 | 46,000 |
| Тромбоциты | 305,000±9,446 | 60,481 | 9,446 | 192,000 | 423,000 |
| Лейкоциты | 7,540±0,326 | 2,090 | 0,326 | 4,500 | 12,500 |
| Нейтрофилы | 44,127±1,728 | 11,064 | 1,728 | 27,000 | 65,000 |
| Моноциты | 6,931±0,363 | 2,322 | 0,363 | 3,000 | 14,000 |
| Эозинофилы | 7,083±0,776 | 4,969 | 0,776 | 1,000 | 18,000 |
| Базофилы | 0,446±0,058 | 0,371 | 0,058 | 0,000 | 1,100 |
| Лимфоциты | 41,273±1,817 | 11,637 | 1,817 | 3,000 | 65,000 |
| СОЭ | 4,711±2,760 | 2,760 | 0,431 | 1,000 | 12,000 |

Средние значения показателей общего анализа крови не выходили за рамки возрастной нормы при значительном индивидуальном диапазоне числа лимфоцитов, у части детей наблюдалась эозинофилия (16/41, 39%).

Уровень в крови IgE также колебался в широком диапазоне, но практически у всех детей был повышен, достигая у части из них крайне высоких величин, что отражает ключевое значение атопического процесса в развитии заболевания, по крайней мере у обследованных детей (среднее значение – 14981,92±9309,64 МЕ/мл, SD - 59610,82, диапазон: 10,30-300000,00, норма – менее 60 МЕ/мл).

У больных АД детей по полученным в работе данным чаще выявлялся симпатикотонический исходный вегетативный тонус (симпатикотонический – 25/41, 61,0% и ваготонический – 15/41, 36,6%), с преобладанием (по данным клиноортостатической пробы) гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью (32/41, 78,0%).

Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают высокую частоту у детей с АД вегетативных расстройств (Таблица 8).

Таблица 8. Результаты оценки вегетативного статуса у детей с атопическим дерматитом до лечения (n=41)

| Показатель | M±m | SD | Min | Max |
|---|--------------|-----------|---------|---------|
| ЧСС | 84,500±1,214 | 7,772 | 65,000 | 105,000 |
| САД | 95,643±1,750 | 11,205 | 55,000 | 118,000 |
| ДАД | 66,310±1,362 | 8,722 | 52,000 | 100,000 |
| ЧД | 20,548±0,328 | 2,098 | 17,000 | 24,000 |
| Индекс Кердо | 22,102±2,645 | 16,937 | -74,600 | 40,000 |
| Коэф. Хильденбрандта | 4,107±0,058 | 0,371 | 3,400 | 4,800 |
| | | | | |
| Показатель | n | % | | |
| Вегетативный тонус: симпатикотония | 25 | 61 | | |
| Реактивность: гиперсимпатикотоническая | 32 | 78 | | |

Большинство детей с АД предъявляли те или иные жалобы гастроэнтерологического профиля. Характер жалоб гастроэнтерологического профиля детей с АД до лечения представлен на рисунке (Рисунок 4). Чаще всего у детей с АД наблюдался дискомфорт в области живота (у 92,7% детей), также более чем в половине случаев отмечались (в порядке убывания) урчание в животе, боли в животе, метеоризм, тошнота. Реже дети жаловались на рвоту, диарею, изжогу, запор. При этом примерно в равной степени наблюдались симптомы поражения верхних и нижних отделов пищеварительного тракта, однако наиболее важным является факт их сочетанного поражения.

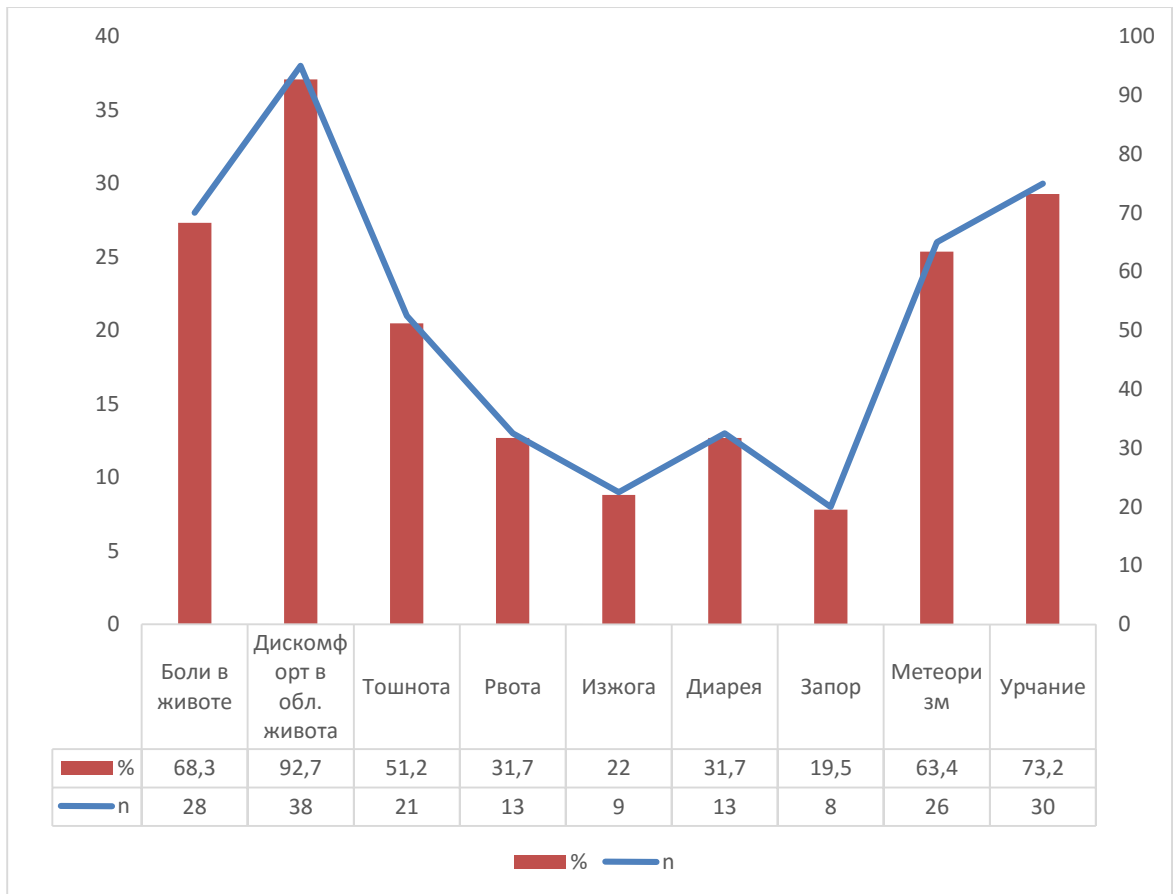


Рисунок 4. Характер жалоб гастроэнтерологического профиля детей с атопическим дерматитом до лечения (n=41)

В копрограмме чаще всего были выявлены жирные кислоты (у 17/41 детей, 41,5%) и мыла (18/41, 43,9%), что указывает на нарушение процессов кишечного всасывания, а также клетчатка (14/41, 34,1%) как косвенный маркер кишечного дисбиоза.

При проведении УЗИ поджелудочной железы у 26/41 детей было выявлено увеличение ее размеров.

Полученные данные указывает на высокую частоту расстройств со стороны органов пищеварения у детей с АД, которые требуют обследования, дифференцирования и лечения.

В работе проводилось исследование электрической активности ДПК и толстой кишки методом ПЭГЭГ с целью выявления нарушений их моторики, которые, в частности, могли бы быть причиной развития гастроинтестинальных жалоб. Результаты этого исследования приведены в таблице (Таблица 9).

Таблица 9. Результаты периферической электрогастроэнтеромиографии у детей с атопическим дерматитом до лечения (n=41)

| | Норма | M±m | Min | Max | n<N | n>N | n<N, , % | n>N, % |
|-----------------------------|------------|-------------|-------|-------|-----|-----|-------------|-----------|
| ОМ ДПК 1 | 2,1±1,2 | 3,54±0,22 | 1,20 | 8,02 | 0 | 20 | 0 | 48,8 |
| ОМ толстой кишки 1 | 64,04±3,01 | 43,68±1,11* | 31,04 | 57,47 | 33 | 0 | 80,5 | 0 |
| КР ДПК 1 | 0,9±0,6 | 3,54±0,41* | 1,27 | 14,84 | 0 | 33 | 0 | 80,5 |
| КР толстой кишки 1 | 22,85±9,8 | 19,02±1,50 | 3,40 | 52,20 | 0 | 20 | 17,1 | 7,3 |
| ОМ ДПК 2 | | 3,51±0,29 | 0,94 | 7,84 | | | | |
| ОМ толстой кишки 2 | | 39,83±1,49 | 23,20 | 58,38 | | | | |
| КР ДПК 2 | | 3,87±0,27 | 2,08 | 11,10 | | | | |
| КР толстой кишки 2 | | 21,20±1,15 | 11,10 | 40,28 | | | | |
| ОМ ДПК 2/1 | >2 | 1,15±0,09 | 0,42 | 3,04 | 25 | 2 | 61,0 | 4,9 |
| ОМ толстой кишки 2/1 | >2 | 1,14±0,04 | 0,72 | 1,84 | 31 | 0 | 75,0 | 0 |
| КР ДПК 2/1 | >2 | 1,03±0,14 | 0,26 | 4,68 | 31 | 4 | 75,6 | 9,8 |
| КР толстой кишки 2/1 | >2 | 1,03±0,11 | 0,12 | 3,28 | 29 | 4 | 70,7 | 9,8 |

Сокращения: ОМ – относительная мощность, КР – коэффициент ритмичности, ДПК – двенадцатиперстная кишки, 1 – исследование до еды, 2 – исследование после еды, 2/1– отношение показателей после и до еды

*Достоверные различия по сравнению с нормой при $p<0,05$

Полученные данные указывают на существенные изменения электрической активности органов пищеварения у детей с АД, по сравнению с нормой, отражающие дискинезию ЖКТ. В работе было выявлено достоверное повышение

средних значений коэффициента ритмичности и тенденция к повышению относительной мощности ДПК натошак, отражающие соответственно повышение активности водителей ритма и мощности сокращения миоцитов. При этом доля детей с повышением коэффициента ритмичности однозначно высока, составляя 80,5%, а доля детей с усилением мощности миоцитов составляет 48,8%. Следовательно, у большинства детей с АД имеет место усиление деятельности активности водителя ритма, которое, однако, не во всех случаях приводит к эффективным сокращениям и гипермоторике ДПК (у 13/33 детей с повышением КР, 31,7%, или 34,1% от общего числа обследованных детей), что может расцениваться как признак функциональной дуоденальной обтурации). В то же у другой части детей с АД активация водителя ритма ДПК является эффективной и характеризуется как ее гипермоторика (у 19/33 детей, 57,6%, или 46,3% от общего числа больных АД).

В толстой кишке натошак указанные параметры были в целом снижены, что указывает на ее гипомоторику. При этом натошак достоверно была снижена относительная мощность и выявлена тенденция к снижению коэффициента ритмичности. Снижение относительной мощности имело место у 33/42 детей (80,5%) а коэффициент ритмичности был изменен (снижен) у 17,1% (20/41) больных.

В то же время у значительного числа детей (примерно, у 1/3) наблюдалась повышенная постпрандиальная реакция: увеличение значений показателей более чем в 2 раза после приема стандартного завтрака. Это также указывает на гипермоторную реактивность ДПК и толстой кишки.

Результаты ПЭГЭГ указывают на значительные нарушения моторики ДПК и толстой кишки у детей с АД на фоне высокой активности процесса.

Нарушения моторики ЖКТ, а также многие другие причины, непосредственно связанные с основным заболеванием, обуславливают развитие у детей с АД дисбиотических расстройств кишечника. В настоящем исследовании была проведена оценка метаболической активности кишечной микрофлоры по спектру продуцируемых ею КЖК (Таблица 10).

Таблица 10. Результаты исследования короткоцепочечных жирных кислот у детей с атопическим дерматитом до лечения (n=41)

| Показатели | Норма | M±m | Min | Max | n<N | n>N | n>N, % |
|-------------------|--------------|--------------|-------|--------|-----|-----|--------|
| C2 | 0,634±0,004 | 1,744±0,132* | 0,497 | 3,462 | 1 | 35 | 85 |
| C3 | 0,189±0,001 | 0,710±0,061* | 0,145 | 2,191 | 1 | 41 | 100 |
| iC4 | | 1,186±0,141 | 0,050 | 2,914 | | | 0 |
| C4 | 0,176±0,004 | 1,048±0,116* | 0,182 | 2,982 | 0 | 41 | 100 |
| iC5 | 0,004±0,001 | 0,413±0,037* | 0,079 | 0,981 | 0 | 41 | 100 |
| C5 | | 0,168±0,013 | 0,040 | 0,315 | 0 | | |
| iC6 | | 0,019±0,002 | 0,001 | 0,084 | | | |
| C6 | | 0,098±0,010 | 0,001 | 0,225 | | | |
| isoCn(abs) | 0,059±0,0015 | 1,618±0,156* | 0,134 | 3,670 | 0 | 41 | 100 |
| EiC/EC | 0,430±0,004 | 0,472±0,049 | 0,053 | 1,338 | 0 | 41 | 100 |
| p(isoCn) | | 0,292±0,022 | 0,050 | 0,572 | | | 0 |
| p.C2 | | 0,332±0,022 | 0,114 | 0,616 | | | 0 |
| p.C3 | | 0,136±0,010 | 0,053 | 0,290 | | | 0 |
| p.C4 | | 0,189±0,015 | 0,044 | 0,385 | | | 0 |
| Ai | -0,576±0,1 | 1,251±0,127 | 0,280 | 4,621 | | | 0 |
| p.C3/ p.C4 | | 1,031±0,150 | 0,136 | 4,176 | | | 0 |
| E | | 5,387±0,280 | 1,769 | 9,701 | | | 0 |
| iC5/C5 | 1,471±0,130 | 3,115±0,391 | 0,398 | 12,661 | 8 | 29 | 70,7 |

Обозначения: C2 – уксусная кислота, C3 – пропионовая кислота, C4 – масляная кислота, isoCn(abs) – содержание изокилот, p.C2, p.C3, p.C4 – парциальное содержание соответствующих кислот в общей сумме КЖК, Ai – анаэробный индекс.

Абсолютное содержание кислот приведено в мг/л

*Достоверные различия по сравнению с нормой при $p < 0,05$

Выявленные нарушения характеризовались повышением практически у всех детей продукции микроорганизмами кишечника уксусной, пропионовой, масляной, валериановой кислот, а также изовалериановой кислоты. При достоверном повышении уровня продукции изокилот и незначительно повышенном (хотя и у всех детей) отношении EiC/EC, указывающем на некоторое преобладание изокилот над неизоформами, отмечено существенное преобладание изовалериановой кислоты над валериановой у значительного числа детей

(повышение отношения $iC5/C5$ у 70,7% больных с АД). Кроме того, был повышен анаэробный индекс (A_i).

Представленные данные указывают на увеличении активности сахаролитической флоры, сопровождающееся, однако нарастанием активности нехарактерных для нормальной микрофлоры протеолитических микроорганизмов при увеличении доли анаэробов.

Таким образом, у детей с АД были выявлены широкий спектр жалоб гастроэнтерологического профиля, включая боли в животе, тошноту и нарушения стула, косвенные признаки нарушения кишечного всасывания, установлены нарушения моторики ЖКТ в виде гипермоторики ДПК (хотя у части больных выявлены энтеромиографические признаки функциональной ее обтурации), гипомоторики толстой кишки, а также изменения кишечного микробиоценоза, выражающиеся в нарушении продукции КЖК.

Полученные результаты указывают на существенные изменения метаболической активности микробиоты, обусловленные изменением ее видового состава.

3.2. Результаты применения прокинетики в составе комплексной терапии атопического дерматита

В процессе исследования дети с АД были случайным образом разделены на две группы: в основной группе дети получали базисную терапию основного заболевания, дополненную прокинетиическим препаратом тримебутин, а в контрольной – только базисную терапию. Выбор данного препарата обусловлен тем, что это – единственный прокинетик, разрешенный в Российской Федерации у детей с возраста 3 лет, действующий на все отделы ЖКТ, включая толстую кишку. Дети были обследованы повторно в конце первой госпитализации, а также при повторной госпитализации через 7-9 месяцев. В основную группу вошли 16 детей с АД, в контрольную группу – 24 ребенка.

На фоне проводимого комплексного лечения наблюдалась положительная динамика состояния кожи по индексу SCORAD (Таблица 11).

Таблица 11. Динамика активности АД (по шкале SCORAD) у детей в основной и контрольной группах

| | Показатели | Основная группа | | | Контрольная группа | | |
|---------------------|------------------|-----------------|--------|--------|--------------------|-------|-------|
| | | M±m | Min | Max | M±m | Min | Max |
| Первое обследование | SCORAD | 69,529±1,39 | 58,00 | 82,00 | 57,71±2,05 | 45,50 | 81,00 |
| | Площадь | 7,977±5,15 | 0,54 | 76,00 | 0,53±0,02 | 0,32 | 0,81 |
| | Эритема | 2,471±0,12 | 2,00 | 3,00 | 1,92±0,12 | 1,00 | 3,00 |
| | Отек (папулы) | 2,235±0,11 | 2,00 | 3,00 | 1,76±0,12 | 1,00 | 3,00 |
| | Мокнутые (корки) | 2,059±0,06 | 2,00 | 3,00 | 1,52±0,12 | 1,00 | 3,00 |
| | Экскориации | 1,882±0,08 | 1,00 | 2,00 | 1,72±0,09 | 1,00 | 2,00 |
| | Лихенизация | 2,059±0,06 | 2,00 | 3,00 | 1,88±0,12 | 1,00 | 3,00 |
| | Сухость | 2,294±0,14 | 1,00 | 3,00 | 1,92±0,10 | 1,00 | 3,00 |
| | Зуд | 6,412±0,21 | 5,00 | 8,00 | 5,28±0,29 | 3,00 | 8,00 |
| | Потеря сна | 6,000±0,28 | 2,00 | 7,00 | 4,40±0,32 | 2,00 | 7,00 |
| Второе обследование | SCORAD | 47,643±1,781* | 37,000 | 65,000 | 41,29±1,17* | 33,00 | 51,00 |
| | Площадь | 17,209±6,289 | 0,360 | 54,000 | 38,00±1,36 | 27,00 | 49,00 |
| | Эритема | 1,357±0,133 | 1,000 | 2,000 | 1,07±0,05 | 1,00 | 2,00 |
| | Отек (папулы) | 1,500±0,139 | 1,000 | 2,000 | 1,00±0,00 | 1,00 | 1,00 |
| | Мокнутые (корки) | 1,143±0,097 | 1,000 | 2,000 | 1,00±0,00 | 1,00 | 1,00 |
| | Экскориации | 3,286±1,443 | 1,000 | 22,000 | 1,57±0,10 | 1,00 | 2,00 |
| | Лихенизация | 1,857±0,097 | 1,000 | 2,000 | 1,64±0,10 | 1,00 | 2,00 |
| | Сухость | 1,500±0,139 | 1,000 | 2,000 | 2,07±0,05 | 2,00 | 3,00 |
| | Зуд | 4,214±0,239 | 3,000 | 5,000 | 3,29±0,17 | 2,00 | 5,00 |
| | Потеря сна | 3,214±0,395 | 2,000 | 7,000 | 1,64±0,13 | 1,00 | 3,00 |
| Третье обследование | SCORAD | 49,833±2,70* | 36,000 | 66,000 | 57,71±1,70 | 52,00 | 65,00 |
| | Площадь | 8,583±5,64 | 0,270 | 59,000 | 0,42±0,02 | 0,36 | 0,54 |
| | Эритема | 1,833±0,11 | 1,000 | 2,000 | 2,14±0,13 | 2,00 | 3,00 |
| | Отек (папулы) | 1,500±0,15 | 1,000 | 2,000 | 2,00±0,00 | 2,00 | 2,00 |
| | Мокнутые (корки) | 1,417±0,15 | 1,000 | 2,000 | 1,71±0,16 | 1,00 | 2,00 |
| | Экскориации | 1,417±0,15 | 1,000 | 2,000 | 2,14±0,13 | 2,00 | 3,00 |
| | Лихенизация | 1,583±0,15 | 1,000 | 2,000 | 1,71±0,16 | 1,00 | 2,00 |
| | Сухость | 1,750±0,13 | 1,000 | 2,000 | 2,00±0,00 | 2,00 | 2,00 |
| | Зуд | 4,333±0,36 | 2,000 | 6,000 | 5,29±0,32 | 4,00 | 7,00 |
| | Потеря сна | 4,000±0,28 | 3,000 | 6,000 | 4,29±0,32 | 3,00 | 6,00 |

* Достоверное различие по сравнению с исходным значением при $p < 0,05$

При этом наиболее выраженная динамика отмечалась в течение первых недель лечения. Однако, если в основной группе достигнутое улучшение состояния сохранялось и в дальнейшем (получены достоверные различия, по сравнению с первым обследованием), то у детей в контрольной группе после улучшения состояния в течение первой госпитализации наблюдалось повторное ухудшение состояния и, по существу, возврат к первоначальным значениям показателей.

Динамика показателе общего анализа крови в ходе наблюдения у детей с АД представлена в таблице (Таблица 12).

Таблица 12. Динамика показателе общего анализа крови в ходе наблюдения у детей с атопическим дерматитом

| | Основная группа | | | Контрольная группа | | |
|----------------------------|-----------------|---------|---------|--------------------|------|-------|
| | M±m | Min | Max | M±m | Min | Max |
| Первое обследование | | | | | | |
| Эритроциты | 4,706±0,10 | 4,14 | 5,47 | 4,801±0,06 | 4,27 | 5,75 |
| НЬ | 139,000±2,59 | 127,00 | 169,00 | 136,370±1,955 | 113 | 152 |
| Тромбоциты | 297,467±16,72 | 201,00 | 423,00 | 309,708±11,349 | 192 | 423 |
| Лейкоциты | 6,894±0,43 | 4,90 | 12,00 | 7,970±0,452 | 4,5 | 12,5 |
| Нейтрофилы | 39,786±1,78 | 31,00 | 53,00 | 46,769±2,494 | 27 | 65 |
| Моноциты | 6,813±0,58 | 3,00 | 13,00 | 7,013±0,476 | 4 | 14 |
| Эозинофилы | 6,533±0,97 | 2,00 | 16,00 | 7,426±1,130 | 1 | 18 |
| Лимфоциты | 45,125±2,22 | 25,00 | 57,00 | 38,704±2,564 | 3 | 65 |
| СОЭ | 4,600±0,65 | 1,00 | 12,00 | 4,782±0,583 | 1 | 12 |
| Третье обследование | | | | | | |
| Эритроциты | 4,623±0,686 | 4,240 | 5,110 | 4,912±0,159 | 4,36 | 5,7 |
| НЬ | 133,000±1,639 | 126,000 | 140,000 | 139,185±5,731 | 121 | 168 |
| Тромбоциты | 332,000±24,372 | 237,000 | 435,000 | 264,571±23,383 | 184 | 357 |
| Лейкоциты | 6,860±0,308 | 4,780 | 7,860 | 6,294±0,901 | 4 | 12,13 |
| Нейтрофилы | 30,889±3,586 | 2,000 | 48,000 | 37,285±2,846 | 29 | 51 |
| Моноциты | 9,089±0,593 | 6,800 | 13,000 | 8,22±0,791 | 6 | 12 |
| Эозинофилы | 7,356±1,600 | 1,000 | 17,000 | 10,514±1,470 | 3 | 15 |
| Лимфоциты | 45,133±2,452 | 33,000 | 57,000 | 42,257±3,613 | 24 | 56 |
| СОЭ | 8,778±1,125 | 4,000 | 18,000 | 4,285±1,272 | 1 | 10 |

Существенных изменений показателей не было выявлено, хотя и наблюдалась тенденция к снижению числа эозинофилов и нарастанию лимфоцитов в течение первых недель лечения.

Также наблюдалась отчетливая динамика снижения уровня IgE в процессе лечения, указывающее на снижение активности atopического процесса (Таблица 13).

Таблица 13. Динамика уровня IgE в процессе лечения

| Основная группа | | | Контрольная группа | | |
|----------------------------|---------|---------|--------------------|--------|---------|
| M±m | Min | Max | M±m | Min | Max |
| Первое обследование | | | | | |
| 3251,600±1701,35 | 12,80 | 23900,0 | 5189,775±1677,735 | 10,300 | 30000,0 |
| Третье обследование | | | | | |
| 938,375±227,813 | 109,000 | 1820,00 | 3817,857±1112,186 | 398 | 9660 |

Проводимое лечение привело и к снижению выраженности гастроэнтерологических жалоб (Таблица 14, Таблица 15).

Таблица 14. Динамика гастроэнтерологических симптомов в ходе наблюдения у детей основной группы

| Показатели | Основная группа | | Контрольная группа | |
|---------------------------------|-----------------|-------|--------------------|-------|
| | n | % | n | % |
| Первое обследование | | | | |
| Боли в животе | 17 | 100 | 11 | 45,83 |
| Дискомфорт в обл. живота | 17 | 100 | 21 | 87,5 |
| Тошнота | 14 | 82,35 | 7 | 29,16 |
| Рвота | 10 | 58,82 | 4 | 16,66 |
| Изжога | 6 | 35,29 | 3 | 12,5 |
| Диарея | 8 | 47,05 | 5 | 20,83 |
| Запор | 4 | 23,52 | 4 | 16,66 |
| Метеоризм | 12 | 70,58 | 14 | 58,33 |
| Урчание | 13 | 76,47 | 17 | 70,83 |

Таблица 15. Динамика гастроэнтерологических симптомов в ходе наблюдения у детей основной группы (продолжение)

| Показатели | Основная группа | | Контрольная группа | |
|----------------------------|-----------------|-------------|--------------------|-----------------|
| | п | % | п | % |
| Второе обследование | | | | |
| Боли в животе | 7 | 50 | 6 | 25 |
| Дискомфорт в обл. живота | 13 | 92 | 13 | 54,16 |
| Тошнота | 2 | 14,3 | 3 | 12,5 |
| Рвота | 0 | 0 | 1 | 4,16 |
| Изжога | 3 | 21,4 | 2 | 8,33 |
| Диарея | 1 | 7,1 | 2 | 8,33 |
| Запор | 2 | 14,3 | 4 | 16,66 |
| Метеоризм | 7 | 50 | 8 | 33,33 |
| Урчание | 6 | 42,9 | 8 | 33,33 |
| Третье обследование | | | | |
| Боли в животе | 7 | 58,3 | 4 | 44,44 |
| Дискомфорт в обл. живота | 10 | 83,3 | 7 | 77,77 |
| Тошнота | 4 | 33,3 | 1 | 11,11 |
| Рвота | 0 | 0 | 1 | 11,11 |
| Изжога | 4 | 33,3 | 0 | 100* |
| Диарея | 0 | 0 | 0 | 100** |
| Запор | 2 | 16,7 | 1 | 11,11 |
| Метеоризм | 4 | 33,3 | 2 | 22,22 |
| Урчание | 8 | 66,7 | 3 | 33,33*** |

Примечания: Различия основной и контрольной групп (χ^2):

* - 110,526; $p < 0,01$, ** - 200,000; $p < 0,01$, *** - 21,782; $p < 0,01$

Достоверность различий результатов первого и третьего обследований в основной группе (χ^2):

| | | | |
|---------|--------------------|-----------|--------------------|
| Тошнота | 13,714; $p < 0,01$ | Запор | 1,125; $p > 0,05$ |
| Рвота | 13,987; $p < 0,01$ | Метеоризм | 27,405; $p < 0,01$ |
| Изжога | 0,089; $p > 0,05$ | Урчание | 2,428; $p > 0,05$ |
| Диарея | 61,438; $p < 0,01$ | | |

В основной группе наблюдалась положительная динамика в отношении всех рассматриваемых в исследовании симптомов со стороны органов пищеварения. Наиболее ярко положительная динамика проявилась в отношении болей в животе. При этом у большинства детей симптомы исчезали уже в течение первых недель лечения, но у части из них, хотя и незначительной, были вновь выявлены через несколько месяцев. В большей степени это относилось к изжоге и урчанию в животе. Возобновление у части детей с АД изжоги позволяет думать о наличии примерно у 1/4 больных гастроэзофагеального рефлюкса, требующего дополнительного обследования и лечения. Возобновление такого симптома как урчание в животе, видимо, указывает на необходимость у части детей более длительного лечения прокинетиками. В то же время динамика метеоризма была отчетливо положительной.

В контрольной группе на фоне лечения у значительной части детей исчезли боли в животе, дискомфорт в животе, тошнота, рвота, изжога, диарея, метеоризм и урчание при отсутствии какой-либо динамики у детей с запорами. Однако при повторной госпитализации практически многие симптомы (боли в животе, дискомфорт в животе, рвота) присутствовали вновь, а частота изжоги даже увеличилась. Доля детей с тошнотой, метеоризмом, урчанием в животе осталась низкой. Полученные данные указывают на то, что хотя лечение основного заболевания положительно сказывается на состоянии ЖКТ, однако в долгосрочном аспекте нарушения со стороны органов пищеварения сохраняются и требуют специализированного обследования и лечения.

Лечение в стационаре привело к существенному улучшению показателей копрограммы и результатов ультразвукового исследования органов пищеварения (Таблица 16).

Таблица 16. Динамика показателей копрограммы у детей с атопическим дерматитом

| | Основная группа | | Контрольная группа | |
|-------------------------------------|----------------------------|-------|--------------------|------|
| | n | % | n | % |
| | Первое обследование | | | |
| | n | | | |
| Копрограмма: нейтральный жир | 1 | 5,88 | 1 | 4,16 |
| Копрограмма: жирные кислоты | 12 | 70,58 | 8 | 33,3 |
| Копрограмма мыла | 11 | 64,70 | 11 | 45,8 |
| Копрограмма клетчатка | 8 | 47,05 | 10 | 41,7 |
| | Второе обследование | | | |
| Копрограмма нейтральный жир | 2 | 14,3 | 8 | 36,4 |
| Копрограмма: жирные кислоты | 2 | 14,3 | 7 | 31,8 |
| Копрограмма мыла | 3 | 21,4 | 4 | 18,2 |
| Копрограмма клетчатка | 5 | 35,7 | 9 | 40,9 |
| | Третье обследование | | | |
| Копрограмма нейтральный жир | 1 | 8,3 | 1 | 6,7 |
| Копрограмма: жирные кислоты | 4 | 33,3 | 6 | 40 |
| Копрограмма мыла | 4 | 33,3 | 7 | 58,3 |
| Копрограмма клетчатка | 3 | 25 | 4 | 26,7 |

Повышенное количество жирных кислот в стуле как косвенный признак нарушения всасывания в тонкой кишке при повторном поступлении наблюдалось у значительного числа детей, что требует дальнейшего анализа и может требовать продолжения терапии.

В контрольной группе наблюдался хороший ответ на проводимую базисную терапию и, хотя у части больных симптомы были выявлены при повторной госпитализации, доля детей с патологическими изменениями показателей копрограммы был ниже, чем при первичном обследовании. Тем не менее, частота нарушений была выше, по сравнению с основной группой.

Динамика показателей вегетативного статуса в ходе наблюдения у детей основной и контрольной групп приведены в таблицах (Таблица 17 - Таблица 19).

Таблица 17. Динамика вегетативного статуса в ходе наблюдения у детей с АД

| Показатели | Основная группа | | Контрольная группа | |
|---------------------------------------|----------------------------|------|--------------------|-------|
| | n | % | n | % |
| | Первое обследование | | | |
| Базальная симпатикотония | 11 | 64,7 | 14 | 58,33 |
| Гиперсимпатикотоническая реактивность | 12 | 70,5 | 20 | 83,33 |
| | Второе обследование | | | |
| Базальная симпатикотония | 11 | 78,6 | | |
| Гиперсимпатикотоническая реактивность | 11 | 78,6 | | |
| | Третье обследование | | | |
| Базальная симпатикотония | 0 | 0 | 4 | 44,44 |
| Гиперсимпатикотоническая реактивность | 8 | 66,7 | 6 | 66,66 |

Таблица 18. Динамика показателей вегетативного статуса в ходе наблюдения у детей с АД

| | Основная группа | | | Контрольная группа | | |
|--------------|----------------------------|--------|---------|--------------------|-----|-----|
| | M±m | Min | Max | M±m | Min | Max |
| | Первое обследование | | | | | |
| ЧСС | 84,941±1,65 | 75,00 | 103,00 | 84,2±1,731 | 65 | 105 |
| САД | 98,647±2,40 | 80,00 | 118,00 | 93,6±2,402 | 55 | 110 |
| ДАД | 65,118±1,59 | 52,00 | 75,00 | 67,12±2,035 | 55 | 100 |
| ЧД | 20,706±0,55 | 17,00 | 24,00 | 20,44±0,408 | 17 | 24 |
| Индекс Кердо | 24,294±1,31 | 17,00 | 34,00 | 23,156±1,526 | 11 | 40 |
| КХ | 4,109±0,10 | 3,50 | 4,70 | 4,106±0,073 | 3,4 | 4,8 |
| | Второе обследование | | | | | |
| ЧСС | 84,429±1,459 | 75,000 | 96,000 | | | |
| САД | 99,500±2,719 | 80,000 | 118,000 | | | |
| ДАД | 64,643±1,802 | 52,000 | 75,000 | | | |
| ЧД | 20,357±0,617 | 17,000 | 24,000 | | | |
| Индекс Кердо | 23,071±1,290 | 17,000 | 31,000 | | | |
| КХ | 4,161±0,109 | 3,500 | 4,700 | | | |

Таблица 19. Динамика гастроэнтерологических симптомов в ходе наблюдения у детей основной группы (продолжение)

| | Основная группа | | | Контрольная группа | | |
|---------------------|----------------------------|--------|---------|--------------------|------|-----|
| | M±m | Min | Max | M±m | Min | Max |
| | Третье обследование | | | | | |
| ЧСС | 84,250±1,855 | 79,000 | 103,000 | 86,666±1,924 | 80 | 90 |
| САД | 98,500±2,291 | 89,000 | 118,000 | 80±2,886 | 75 | 90 |
| ДАД | 65,417±1,550 | 58,000 | 72,000 | 56,666±0,962 | 55 | 60 |
| ЧД | 19,750±0,641 | 17,000 | 24,000 | 21,666±0,192 | 21 | 22 |
| Индекс Кердо | 22,583±1,464 | 18,000 | 31,000 | 34,6±2,049 | 25 | 40 |
| КХ | 4,264±0,094 | 3,600 | 4,700 | 3,86±0,043 | 3,75 | 4 |

Сокращения; КХ - Коэффициент Хильденбрандта

Больные АД в рамках настоящего исследования не получали специализированной вегетотропной терапии и, следовательно, изменения состояния вегетативной нервной системы были обусловлены течением основного патологического процесса. При преобладании в начале исследования детей с симпатикотоническим исходным вегетативным тонусом, доля их снижалась в процессе лечения и при последнем обследовании у всех детей в основной группе наблюдалась ваготония. При этом вегетативная реактивность в течение наблюдения не менялась, оставаясь гиперсимпатикотонической у большинства больных. Неизменными оставались и средние базальные показатели сердечно-сосудистой системы.

В контрольной группе на фоне лечения практически не менялась доля детей с симпатикотоническим исходным вегетативным статусом, но уменьшилась доля детей с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью в пользу детей с нормальной симпатикотонической реактивностью.

Полученные данные указывают на необходимость коррекции вегетативного статуса у детей с АД.

Данные о показателях электрической активности органов ЖКТ в ходе динамического наблюдения за больными АД в основной группе приведены ниже (Таблица 20, Таблица 21).

Таблица 20. Динамика показателей периферической электрогастроэнтерографии в ходе наблюдения у детей с АД

| | Основная группа | | | | Контрольная группа | | | |
|-------------------|----------------------------|--------------|-------|-------|--------------------|-------|-------|--|
| | Норма | M±m | Min | Max | M±m | Min | Max | |
| | Первое обследование | | | | | | | |
| ОМ ДПК 1 | 2,1±1,2 | 3,121±0,24 | 1,79 | 5,83 | 3,924±0,341 | 1,2 | 8,02 | |
| ОМ ТК 1 | 64,04±3,2 | 44,252±1,2 * | 33,11 | 51,50 | 43,181±1,781 * | 31,04 | 57,47 | |
| КР ДПК 1 | 0,9±0,5 | 3,739±0,80 | 1,48 | 14,84 | 3,362±0,415 | 1,27 | 7,9 | |
| КР ТК 1 | 22,85±9,8 | 20,128±2,71 | 9,22 | 52,20 | 18,035±1,667 | 3,4 | 33,6 | |
| ОМ ДПК 2 | | 3,242±0,43 | 1,46 | 7,84 | 3,756±0,401 | 0,94 | 7,43 | |
| ОМ ТК 2 | | 40,552±2,46 | 25,20 | 57,19 | 39,200±1,886 | 23,2 | 58,38 | |
| КР ДПК 2 | | 3,897±0,29 | 2,48 | 6,90 | 3,852±0,436 | 2,08 | 11,1 | |
| КР ТК 2 | | 22,803±1,91 | 11,50 | 40,29 | 19,766±1,398 | 11,1 | 32,3 | |
| ОМ ДПК 2/1 | | 1,117±0,11 | 0,43 | 1,93 | 1,194±0,146 | 0,512 | 3,037 | |
| ОМ ТК 2/1 | | 1,161±0,08 | 0,73 | 1,85 | 1,129±0,045 | 0,838 | 1,551 | |
| КР ДПК 2/1 | | 1,079±0,28 | 0,27 | 4,68 | 0,996±0,148 | 0,384 | 2,927 | |
| КР ТК 2/1 | | 1,020±0,20 | 0,35 | 3,28 | 1,039±0,127 | 0,119 | 2,359 | |

Сокращения: ОМ – относительная мощность, КР – коэффициент ритмичности, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ТК – толстая кишка, 1 – до еды, 2 – после еды, 2/1– отношение показателей после и до еды

Таблица 21. Динамика показателей периферической электрогастроэнтерографии в ходе наблюдения у детей с АД (продолжение)

| | Основная группа | | | | Контрольная группа | | | |
|----------------------------|-----------------|----------------|--------|---------|--------------------|--------|--------|--|
| | Норма | M±m | Min | Max | M±m | Min | Max | |
| Второе обследование | | | | | | | | |
| ОМ ДПК 1 | 2,1±1,2 | 3,241±0,341 | 1,200 | 7,399 | | | | |
| ОМ ТК 1 | 64,04±3,2 | 59,723±3,011 + | 41,880 | 74,338 | | | | |
| КР ДПК 1 | 0,9±0,5 | 2,392±0,096 * | 1,790 | 2,986 | | | | |
| КР ТК 1 | 22,85±9,8 | 14,929±0,769 + | 10,377 | 19,965 | | | | |
| ОМ ДПК 2 | | 4,430±0,563 | 1,900 | 9,030 | | | | |
| ОМ ТК 2 | | 103,532±11,74 | 31,390 | 153,128 | | | | |
| КР ДПК 2 | | 4,074±0,185 | 2,760 | 5,100 | | | | |
| КР ТК 2 | | 19,290±1,567 | 10,820 | 31,910 | | | | |
| ОМ ДПК 2/1 | | 0,913±0,113 | 0,289 | 1,705 | | | | |
| ОМ ТК 2/1 | | 1,638±0,137 | 0,787 | 2,346 | | | | |
| КР ДПК 2/1 | | 0,605±0,067 | 0,197 | 1,042 | | | | |
| КР ТК 2/1 | | 0,594±0,081 | 0,135 | 1,331 | | | | |
| Третье обследование | | | | | | | | |
| ОМ ДПК 1 | 2,1±1,2 | 2,605±0,212 | 1,560 | 3,530 | 2,137±0,199 | 1,010 | 3,76 | |
| ОМ ТК 1 | 64,04±3,2 | 58,030±4,49 + | 32,520 | 74,417 | 46,660±1,824 | 35,201 | 59,73 | |
| КР ДПК 1 | 0,9±0,5 | 7,776±2,079 * | 1,610 | 27,791 | 2,920±1,178 | 1,064 | 19,35 | |
| КР ТК 1 | 22,85±9,8 | 32,541±3,906 | 14,750 | 48,030 | 27,033±7,366 | 12,237 | 128,25 | |
| ОМ ДПК 2 | | 3,462±0,354 | 1,280 | 5,340 | 3,636±0,442 | 1,68 | 6,98 | |
| ОМ ТК 2 | | 94,496±12,788 | 41,280 | 164,616 | 81,353±7,541 | 40,11 | 128,16 | |
| КР ДПК 2 | | 6,528±0,698 | 3,270 | 10,077 | 3,283±0,194 | 2,077 | 4,605 | |
| КР ТК 2 | | 39,169±3,108 | 21,518 | 50,820 | 40,443±3,456 | 19,87 | 64,192 | |
| ОМ ДПК 2/1 | | 0,805±0,065 | 0,392 | 1,219 | 1,903±0,096 | 1,198 | 2,505 | |
| ОМ ТК 2/1 | | 1,720±0,203 | 0,788 | 2,472 | 1,794±0,114 | 1,052 | 2,462 | |
| КР ДПК 2/1 | | 1,419±0,519 | 0,492 | 7,572 | 1,987±0,252 | 0,483 | 5,012 | |
| КР ТК 2/1 | | 0,812±0,055 | 0,389 | 0,981 | 2,069±0,202 | 0,583 | 4,021 | |

Сокращения: ОМ – относительная мощность, КР – коэффициент ритмичности, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ТК – толстая кишка, 1 – до еды, 2 – после еды, 2/1– отношение показателей после и до еды

Обозначения: достоверные различия при $p < 0,05$ по сравнению

* - с нормой, + - с первым обследованием, # - с контрольной группой

Как указывалось выше, электрическая активность ЖКТ у детей с атопическим дерматитом характеризовалась повышением активности ДПК и снижением толстой кишки. На фоне проводимого комплексного лечения при втором обследовании наблюдалось достоверное повышение относительной мощности миоцитов толстой кишки при некотором снижении коэффициента ритмичности (водителей ритма), а также снижение коэффициента ритмичности ДПК при отсутствии динамика показателя относительной мощности ДПК.

При третьем обследовании наблюдалось дальнейшее повышение относительной мощности толстой кишки, а также тенденция к снижению относительной мощности ДПК и повышению коэффициента ритмичности толстой кишки. При этом относительная мощность ДПК и толстой кишки были уже в пределах нормы. Указанные изменения отсутствовали в контрольной группе.

Спектр изменений электрической активности ДПК и толстой кишки, наблюдаемых при третьем обследовании, представлен в таблице (Таблица 22) и на рисунках (Рисунок 5, Рисунок 6).

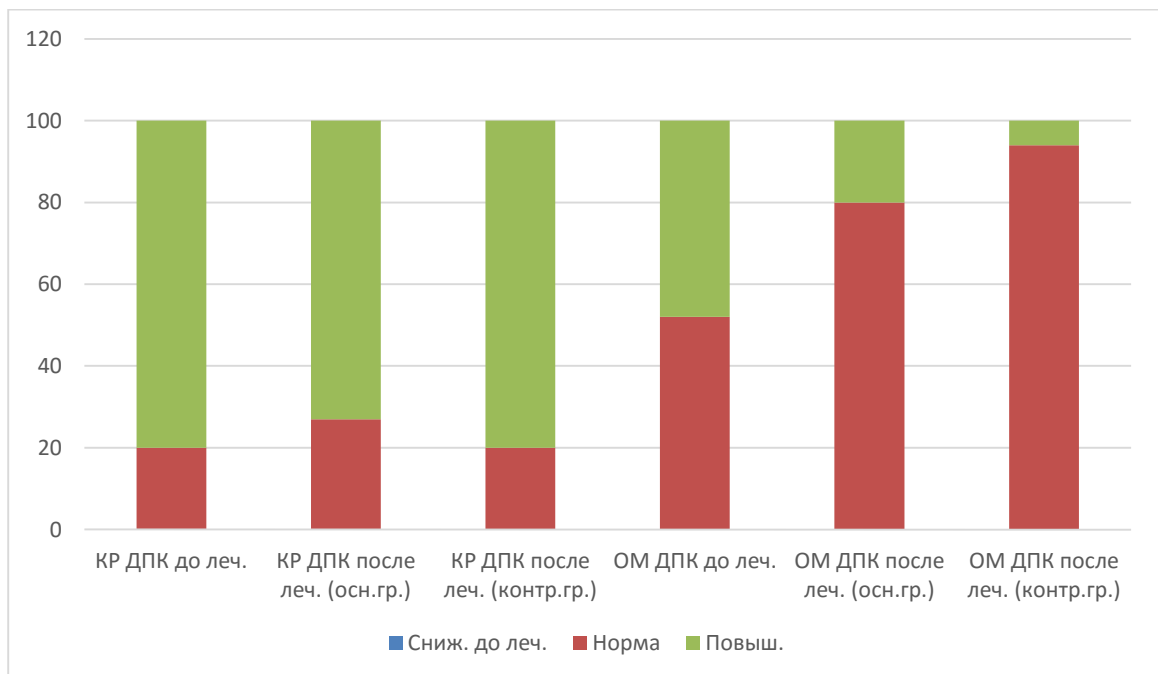


Рисунок 5. Динамика спектра показателей электрической активности двенадцатиперстной кишки на фоне лечения

Таблица 22. Доля сниженных и повышенных значений показателей периферической электрогастроэнтерографии у детей с АД в динамике (при третьем обследовании) в % (в скобках – n)

| | Основная группа | | Контрольная группа | | X ² | |
|------------------------|-------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------|
| | Снижены | Повышены | Снижены | Повышены | Сниж. | Повыш. |
| ОМ ДПК до еды | 0 | 20 (3) | 0 | 6,67 (1) | | |
| ОМ ТК до еды | 26,7 (4) | 0 | 100 (12) | 0 | | |
| КР ДПК до еды | 0 | 73,30 (11) | 0 | 80 (12) | | |
| КР ТК до еды | 0 | 40,0 (6) | 6,67 (1) | 0 | 6,186; p<0,01 | 50,000; p<0,01 |
| ОМ ДПК после/до | 73,30 (11) | 0 | 13,3 (2) | 40,0 (6) | 73,439; p<0,01 | 50,000; p<0,01 |
| ОМ ТК после/до | 26,7 (4) | 40,0 (6) | 20,0 (3) | 33,3 (5) | | |
| КР ДПК после/до | 66,60 (10) | 6,66 | 13,3 (2) | 26,6 (4) | | |
| КР ТК после/до | 73,30 (11) | 0 | 13,3 (2) | 73,3 (11) | | |

Сокращения: ОМ – относительная мощность, КР – коэффициент ритмичности, ДПК – двенадцатиперстная кишки, ТК – толстая кишка, после/до – отношение показателей после и до еды

χ^2 – достоверность различий основной и контрольной групп отдельно для сниженных и повышенных значений

Анализируя динамику спектра изменений электрической активности ЖКТ, можно отметить, что на фоне лечения как в основной, так и в контрольной группе значительно меняется характер активности миоцитов (относительная мощность) ДПК с восстановлением ее до нормальных показателей в большинстве случаев. Иная картина наблюдается в толстой кишке: достоверная нормализация показателей относительной мощности наблюдалась только в основной группе, т.е. у детей, которые помимо базисной терапии получали прокинетики.

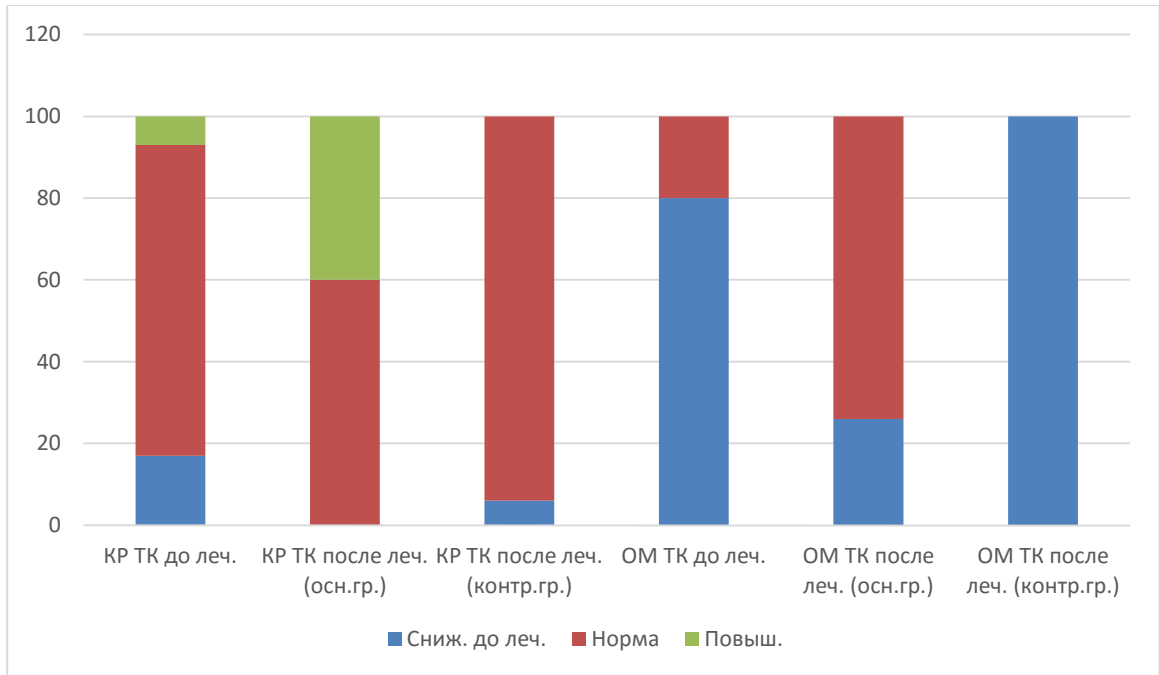


Рисунок 6. Динамика спектра показателей электрической активности толстой кишки на фоне лечения

Таким образом, базисная терапия оказывает влияние не только на состояние кожных покровов, но и на моторную функцию ЖКТ, в большей степени, на ДПК. Включение в лечение прокинетики тримебутина в большей степени влияет на моторику толстой кишки, восстанавливая ее моторику у больных АД.

В связи с тем, что моторика ЖКТ, особенно дистальных его отделов, существенным образом влияет на микробиоценоз кишечника в работе оценивались динамические изменения спектра КЖК на фоне проводимой терапии (Таблица 23 - Таблица 25). Суть выявленных изменений сводилась к следующему. При первом обследовании у детей с АД были выявлены существенные изменения метаболической активности кишечной микрофлоры, описанные выше. На фоне проводимого лечения в контрольной группе достоверной динамики показателей выявлено не было. В основной группе при втором обследовании, проведенном на фоне комплексной терапии, наметились некоторые изменения в спектре КЖК, выразившиеся в достоверном снижении уровня суммарной продукции кислот, парциальной доли C2 сумме всех КЖК, а также отчетливой тенденции (хотя и без статистически значимых различий) к снижению уровня продукции C2 и C4,

повышению iC4. При этом по сравнению с нормой сохранялись достоверные отличия основных показателей. В целом эти изменения можно охарактеризовать как первый шаг на пути восстановления микробиоценоза кишечника.

Таблица 23. Динамика спектра короткоцепочечных жирных кислот в ходе наблюдения у детей с АД

| | Основная группа | | | | Контрольная группа | | |
|-------------------|----------------------------|--------------|-------|-------|--------------------|-------|--------|
| | Норма | M±m | Min | Max | M±m | Min | Max |
| | Первое обследование | | | | | | |
| C2 | 0,634±0,004 | 1,501±0,17* | 0,50 | 2,72 | 1,910±0,183* | 0,507 | 3,462 |
| C3 | 0,189±0,001 | 0,717±0,08* | 0,22 | 1,50 | 0,705±0,087* | 0,145 | 2,191 |
| iC4 | | 0,936±0,21 | 0,05 | 2,91 | 1,356±0,186 | 0,119 | 2,877 |
| C4 | 0,176±0,004 | 0,669±0,07* | 0,18 | 1,39 | 1,306±0,173* | 0,238 | 2,982 |
| iC5 | | 0,297±0,02 | 0,08 | 0,48 | 0,492±0,054 | 0,116 | 0,981 |
| C5 | | 0,157±0,02 | 0,04 | 0,32 | 0,175±0,015 | 0,062 | 0,313 |
| iC6 | | 0,016±0,05 | 0,00 | 0,03 | 0,020±0,003 | 0,001 | 0,084 |
| C6 | | 0,105±0,02 | 0,00 | 0,23 | 0,093±0,01 | 0,001 | 0,179 |
| isoCn(abs) | 0,059±0,0015 | 1,249±0,215* | 0,134 | 3,269 | 1,869±0,205 | 0,369 | 3,67 |
| EiC/EC | 0,430±0,14 | 0,418±0,074 | 0,052 | 1,274 | 0,508±0,066 | 0,064 | 1,338 |
| p(isoCn) | | 0,268±0,032 | 0,049 | 0,560 | 0,308±0,029 | 0,060 | 0,572 |
| p.C2 | | 0,353±0,033 | 0,115 | 0,585 | 0,316±0,029 | 0,113 | 0,615 |
| p.C3 | | 0,163±0,013 | 0,088 | 0,283 | 0,117±0,013 | 0,052 | 0,289 |
| p.C4 | | 0,158±0,015 | 0,067 | 0,282 | 0,210±0,021 | 0,044 | 0,385 |
| Ai | -0,576±0,1 | 1,103±0,141 | 0,283 | 2,208 | 1,351±0,191 | 0,280 | 4,620 |
| p.C3/ p.C4 | | 1,252±0,214 | 0,446 | 4,167 | 0,880±0,203 | 0,136 | 4,176 |
| E | | 4,397±0,369 | 1,769 | 6,819 | 6,060±0,339 | 2,71 | 9,701 |
| iC5/C5 | | 2,645±0,484 | 0,955 | 7,675 | 3,434±0,569 | 0,397 | 12,661 |

Обозначения: C2 – уксусная кислота, C3 – пропионовая кислота, C4 – масляная кислота, isoCn(abs) – содержание изокилот, p.C2, p.C3, p.C4 – парциальное содержание соответствующих кислот в общей сумме КЖК, Ai – анаэробный индекс.

достоверные различия при $p < 0,05$ по сравнению

* - с нормой, + - с первым обследованием, # - с контрольной группой

Таблица 24. Динамика спектра короткоцепочечных жирных кислот в ходе наблюдения у детей с АД (продолжение)

| | Основная группа | | | | Контрольная группа | | |
|-------------------|----------------------------|---------------|-------|--------|--------------------|-----|-----|
| | Норма | M±m | Min | Max | M±m | Min | Max |
| | Второе обследование | | | | | | |
| C2 | 0,634±0,004 | 0,925±0,045* | 0,689 | 1,398 | | | |
| C3 | 0,189±0,001 | 0,627±0,041* | 0,455 | 0,900 | | | |
| iC4 | | 1,230±0,111 | 0,194 | 1,949 | | | |
| C4 | 0,176±0,004 | 0,454±0,039* | 0,222 | 0,711 | | | |
| iC5 | | 0,248±0,033 | 0,112 | 0,498 | | | |
| C5 | | 0,125±0,021 | 0,014 | 0,247 | | | |
| iC6 | | 0,056±0,010 | 0,010 | 0,106 | | | |
| C6 | | 0,076±0,008 | 0,031 | 0,120 | | | |
| isoCn(abs) | 0,059±0,0015 | 1,535±0,104* | 0,482 | 2,086 | | | |
| EiC/EC | 0,430±0,14 | 0,718±0,060 | 0,164 | 1,116 | | | |
| p(isoCn) | | 0,407±0,024 | 0,141 | 0,527 | | | |
| p.C2 | | 0,249±0,014 + | 0,170 | 0,409 | | | |
| p.C3 | | 0,168±0,011 | 0,118 | 0,257 | | | |
| p.C4 | | 0,122±0,011 | 0,069 | 0,192 | | | |
| Ai | -0,576±0,1 | 1,188±0,055 | 0,881 | 1,573 | | | |
| p.C3/ p.C4 | | 1,600±0,235 | 0,707 | 3,414 | | | |
| E | | 3,742±0,072 + | 3,235 | 4,160 | | | |
| iC5/C5 | | 4,811±2,047 | 0,607 | 30,630 | | | |

Обозначения: C2 – уксусная кислота, C3 – пропионовая кислота, C4 – масляная кислота, isoCn(abs) – содержание изоокислот, p.C2, p.C3, p.C4 – парциальное содержание соответствующих кислот в общей сумме КЖК, Ai – анаэробный индекс.

достоверные различия при $p < 0,05$ по сравнению

* - с нормой, + - с первым обследованием, # - с контрольной группой

Таблица 25. Динамика спектра короткоцепочечных жирных кислот в ходе наблюдения у детей с АД (окончание)

| | Основная группа | | | | Контрольная группа | | |
|-------------------|----------------------------|------------------|-------|-------|--------------------|-------|-------|
| | Норма | M±m | Min | Max | M±m | Min | Max |
| | Третье обследование | | | | | | |
| C2 | 0,634±0,004 | 0,758±0,04 + # | 0,587 | 0,972 | 1,915±0,241* | 0,943 | 2,826 |
| C3 | 0,189±0,001 | 0,693±0,052* | 0,464 | 0,934 | 0,582±0,075* | 0,386 | 0,998 |
| iC4 | | 0,998±0,142 | 0,207 | 1,748 | 1,211±0,401 | 0,145 | 2,907 |
| C4 | 0,176±0,004 | 0,374±0,022* + # | 0,252 | 0,473 | 1,745±0,378* | 0,435 | 2,993 |
| iC5 | | 0,188±0,016 + # | 0,100 | 0,266 | 0,625±0,08 | 0,225 | 0,867 |
| C5 | | 0,213±0,024 | 0,055 | 0,297 | 0,213±0,03 | 0,057 | 0,3 |
| iC6 | | 0,022±0,001 | 0,012 | 0,030 | 0,019±0,001 | 0,014 | 0,027 |
| C6 | | 0,043±0,006 # | 0,013 | 0,093 | 0,084±0,015 | 0,008 | 0,137 |
| isoCn(abs) | 0,059±0,0015 | 1,208±0,137* | 0,418 | 1,888 | 1,856±0,402* | 0,613 | 3,699 |
| EiC/EC | 0,430±0,14 | 0,614±0,081 | 0,162 | 0,933 | 0,445±0,111 | 0,167 | 0,963 |
| p(isoCn) | | 0,361±0,035 | 0,139 | 0,483 | 0,279±0,047 | 0,143 | 0,490 |
| p.C2 | | 0,234±0,016 + | 0,158 | 0,324 | 0,310±0,04 | 0,211 | 0,568 |
| p.C3 | | 0,210±0,014 + # | 0,144 | 0,276 | 0,098±0,015 | 0,052 | 0,181 |
| p.C4 | | 0,116±0,009 # | 0,071 | 0,158 | 0,260±0,046 | 0,102 | 0,483 |
| Ai | -0,576±0,1 | 1,440±0,09 | 0,970 | 2,039 | 1,31±0,23 | 0,35 | 2,59 |
| p.C3/ p.C4 | | 1,958±0,221 # | 1,157 | 3,551 | 0,53±0,13 | 0,14 | 1,07 |
| E | | 3,289±0,089 + # | 2,948 | 3,915 | 6,40±0,68 | 3,34 | 8,68 |
| iC5/C5 | | 1,098±0,201 + | 0,575 | 2,583 | 4,50±1,63 | 0,82 | 15,04 |

Обозначения: C2 – уксусная кислота, C3 – пропионовая кислота, C4 – масляная кислота, isoCn(abs) – содержание изокилот, p.C2, p.C3, p.C4 – парциальное содержание соответствующих кислот в общей сумме КЖК, Ai – анаэробный индекс.

достоверные различия при $p < 0,05$ по сравнению

* - с нормой, + - с первым обследованием, # - с контрольной группой

При проведении третьего обследования было установлено, что начавшийся положительный процесс изменений метаболической активности кишечной

микробиоты продолжился. Уровень продукции уксусной кислоты, который изначально был повышен в максимальной степени, не отличался от нормы и достоверно различался с таковым при первом обследовании. Общее содержание КЖК в стуле было достоверно ниже, чем общее их содержание до лечения. Содержание C3, C4 и общего содержания изокилот были повышены, по сравнению с нормой, но C4 и iC5, а также доля C2 и соотношение iC5/C5 были достоверно ниже, чем до лечения при повышении парциальной продукции C3. По сравнению с контрольной группой достоверно ниже были показатели общего содержания КЖК в стуле, C2, C4, iC5C6, pC4, а также повышено отношение долей C3 и C4 в общей сумме кислот.

Оценивая динамику структуры продукции КЖК (Таблица 26) можно сделать аналогичные заключения. Изменения спектра КЖК на фоне терапии у детей с АД в основной группе заключались в снижении продукции практически всех изученных в работе кислот, наиболее выраженное в отношении уксусной кислоты. Интересно, что продукция микрофлорой изовалериановой кислоты в течение первых недель лечения, наоборот, нарастала, но снижалась в течение последующих месяцев. При этом показатели продукции изокилот оставались повышенными даже в конце исследования, что указывает на необходимость продолжения терапии, возможно, с включением пре- или пробиотиков. Результаты исследования указывают на эффективность применения прокинетики тримебутина для коррекции моторики, но для коррекции состояния микробиоценоза требуются дополнительные терапевтические средства.

Таблица 26. Динамика структуры нарушения спектра короткоцепочечных жирных кислот у детей с атопическим дерматитом в % (в скобках абсолютное значение)

| | Основная группа | | | | | | X ² |
|-------------------|---------------------|------------|---------------------|------------|---------------------|-------------------|---------------------------|
| | Первое обследование | | Второе обследование | | Третье обследование | | |
| | Сниж. | Повышены | Сниж. | Повышены | Сниж. | Повышены | |
| C2 | 6,20 (1) | 87,50 (14) | 0 | 93,30 (14) | 0 | 50,00 (6) | 19,780; p<0,01 |
| C3 | 0 | 100 (16) | 0 | 100 (15) | 0 | 1 (12) | 129,495; p<0,01 |
| C4 | 0 | 6,20 (1) | 0 | 100 (15) | 0 | 1 (12) | 129,495; p<0,01 |
| iC5 | 0 | 100 (16) | 0 | 100 (15) | 0 | 1 (12) | 129,495; p<0,01 |
| isoCn(abs) | 0 | 100 (16) | 0 | 100 (15) | 0 | 1 (12) | 129,495; p<0,01 |
| EiC/EC | 62,50 (10) | 35,30 (6) | 0 | 100 (15) | 25,00 (3) | 66,70 (8) | 4,972; p<0,01 |
| iC5/C5 | 18,80 (3) | 62,50 (10) | 33,30 (5) | 53,30 (8) | 75,00 (9) | 25,00 (3) | 35,507; p<0,01 |
| | Контрольная группа | | | | | | |
| C2 | 0 | 87,50 (21) | | | 0 | 80,00 (12) | |
| C3 | 0 | 100 (24) | | | 0 | 80,00 (12) | |
| C4 | 0 | 100 (24) | | | 0 | 80,00 (12) | |
| iC5 | 0 | 100 (24) | | | 0 | 80,00 (12) | |
| isoCn(abs) | 0 | 100 (24) | | | 0 | 80,00 (12) | |
| EiC/EC | 0 | 100 (24) | | | 0 | 80,00 (12) | |
| iC5/C5 | 20,80 (5) | 79,20 (19) | | | 12,00 (2) | 67,00 (10) | |

Примечание: X² – достоверность различий основной и контрольной групп

Таким образом, при введении в комплексное лечение АД прокинетики наблюдался стойкий эффект, выражающийся в снижении изначально повышенной продукции КЖК в целом при снижении синтеза всех кислот, но в большей степени (до нормальных значений) уксусной кислоты, а также уменьшении доли продукции

изокислот. Полученные результаты указывают на большое значение нарушений моторики ЖКТ в развитии дисбаланса кишечной микрофлоры и возможность ее частичной коррекции при назначении прокинетических препаратов. В то же время этот эффект недостаточен и требуются дальнейшие исследования в этом направлении, в частности, возможности дополнения терапии на определенной этапе пре- и/или пробиотическими препаратами.

3.3. Результаты анализа корреляционных связей

В рамках настоящего исследования был проведен анализ корреляционных связей между оцениваемыми параметрами с целью углубления понимания механизмов развития патологического процесса при АД.

Были выявлены достоверные ($p < 0,05$) положительные связи между значением индекса SCORAD и симптомами со стороны органов пищеварения, включая боли в животе ($R = +0,454$), тошноту ($R = +0,473$), рвоту ($R = +0,430$), диарею ($R = +0,425$) и метеоризм ($R = +0,318$). При этом положительная корреляция различной степени отмечалась между болями в животе и многими проявлениями АД, однако в наибольшей степени они были связаны с такими симптомами как зуд и потеря сна (соответственно, $+0,440$ и $+0,463$). С этими же симптомами в значительной степени было связано и появление тошноты (соответственно, $+0,445$ и $+0,381$), но также с эритемой и мокнутием (соответственно, $+0,404$ и $+0,496$). Следовательно, можно говорить о неких механизмах, связывающих АД с появлением гастроинтестинальных симптомов.

Кроме того, оценивая вегетативный статус больных было также отмечено, что боли в животе, урчание и метеоризм чаще наблюдались у детей с ваготонией, что соответствует данным ранее проведенных исследований (Таблица 27).

Таблица 27. Частота различных гастроинтестинальных симптомов у детей с АД в зависимости от характера вегетативного статуса

| Симптомы | Симпатикотония | | Ваготония | | χ^2 |
|---------------------------------|----------------|--------------|-----------|-------------|--------------------------|
| | п | % | п | % | |
| Боли в животе | 21 | 60,0 | 23 | 92,0 | 28,070; p<0,01 |
| Дискомфорт в обл. живота | 31 | 88,57 | 25 | 100 | |
| Тошнота | 10 | 28,57 | 16 | 64,0 | 26,087; p<0,01 |
| Рвота | 7 | 20,0 | 6 | 24,0 | |
| Изжога | 6 | 17,14 | 8 | 32,0 | |
| Диарея | 7 | 20,0 | 7 | 28,0 | |
| Запор | 7 | 20,0 | 5 | 20,0 | |
| Метеоризм | 22 | 62,85 | 13 | 52,0 | |
| Урчание | 20 | 57,14 | 20 | 80,0 | 12,258; p<0,01 |

Примечание: χ^2 – достоверность различий в группах симпатикотонии и ваготонии

В исследовании была выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь средней силы между индексом SCORAD и показателями моторной активности толстой кишки: относительной мощностью до еды - -0,302, относительной мощностью после еды - -0,458 и отношением показателей относительной мощности после и до еды - -0,325. Следовательно, нарастание активности АД, действительно, сопровождается снижением активности миоцитов толстой кишки.

Интересно, что с этими показателями были связаны также выраженность зуда (соответственно, -0,448, -0,480, -0,321), потери сна (соответственно, -0,33742, -0,378, -0,435) и эритемы кожи (соответственно, -0,345, -0,430, -0,447).

Также была выявлена связь болей в животе с указанными показателями относительной мощности толстой кишки до еды ($R=-0,367$) и после еды ($R=-0,319$). В связи с этим можно предположить, что возникновение болей в животе при АД в определенной степени связано нарушением моторики толстой кишки.

Выраженность метеоризма незначительно коррелировала с отношением значений относительной мощности толстой кишки после/до еды ($R=-0,22848632$), а выраженность изжоги – с отношением значений относительной мощности ДПК после/до еды ($R=+0,250$).

При этом значения индекса Кердо незначительно (но достоверно) отрицательно коррелировали с относительной мощностью ДПК после еды ($R=-0,317$), а индекс Хильденбрандта с отношением значений коэффициента ритмичности толстой кишки после/до еды ($R=+0,204$).

Продукция КЖК кишечной микрофлорой также оказалась связанной с активностью основного патологического процесса. Была выявлена достоверная положительная корреляционная связь слабой силы значения индекса SCORAD с содержанием уксусной и пропионовой кислот в стуле (соответственно, $+0,297$ и $+0,218$), а также положительная корреляционная связь средней силы с парциальным содержанием уксусной кислоты ($R=+0,389$), но отрицательная корреляционная связь средней силы с содержанием изомасляной ($R=-0,341$) и изокапроновой кислот ($R=-0,322$), и парциальном количестве изокилот ($R=-0,486$).

В работе была выявлена положительная корреляция продукции изокапроновой кислоты с площадью кожного процесса и выраженностью эскориаций ($R=+0,307$ и $K=+0,379$, соответственно), а также парциальным содержанием уксусной кислоты и выраженностью мокнутия ($R=+0,329$). Можно предположить, что увеличение продукции указанных кислот кишечной микрофлорой могут определять характер кожного процесса.

Также обнаружена положительная корреляция между количеством валериановой кислоты в стуле и метеоризмом ($R=+0,356$), что может определяться взаимоотношением моторики и метаболической активностью кишечного микробиоценоза.

Связь моторики ЖКТ и продукции КЖК кишечной микрофлорой определяется следующим образом.

Относительная мощность толстой кишки была отрицательным образом связана с суммарной продукцией кишечной микрофлорой КЖК ($R=-0,354$), а также уксусной кислоты ($R=-0,241$) и масляной кислоты (с абсолютным ее количеством – $-0,393$, с долей в общем пуле – $-0,367$).

Синтез изовалериановой кислоты был положительно связан с активностью миоцитов толстой кишки: относительной мощностью до еды ($R=+0,440$), после еды ($R=+0,569$) и отношением указанных параметров ($R=+0,366$). С последними двумя показателями также было связано парциальное количество изокислот в стуле (соответственно, $+0,310$ и $+0,348$).

Интересно, что продукция уксусной кислоты также определялась моторикой ДПК: корреляция относительной мощности ДПК с абсолютным ее количеством в стуле составила $+0,334$, а с долей ее в общем пуле КЖК – $+0,311$.

Таким образом, прослеживается связь моторики ЖКТ и метаболической активности кишечной микрофлоры, причем как моторика, так и состояние микробиоценоза кишечника определяются основным патологическим процессом при АД, в свою очередь обуславливая развитие клинических симптомов, как гастроинтестинальных, так и кожных.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Атопический дерматит представляет собой актуальную проблему как в области дерматологии, так и в области педиатрии связи с высокой его распространенностью и нередко тяжелым и рецидивирующим течением. Известно, что АД страдают 10-28% детей раннего возраста во всем мире, а за последние десятилетия в развитых странах распространенность атопического дерматита у детей возросла на 30-50% [15,82,32]. Прогноз, как правило, зависит от тяжести заболевания и времени его манифестации. Атопический дерматит характеризуется периодическими обострениями у 60% больных [26].

Нередко АД сопровождается нарушениями функций органов пищеварения, которые могут способствовать прогрессированию основного заболевания [87, 29,17, 13]

Атопический процесс, вызывающий повреждение кишечного эпителия, повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника, нарушение процессов переваривания и всасывания, приводит в конечном итоге к нарастанию потока антигенов, поступающих в системный кровоток, что усугубляет течение основного заболевания. Таким образом, через поражение ЖКТ при АД замыкается патогенетический порочный круг, в результате которого поддерживается и усугубляется активность патологического процесса. Эффективное лечение АД должно быть направлено на лечение сопутствующей патологии.

Цель настоящего исследования:

Повышение эффективности лечения атопического дерматита у детей на основании изучения характера нарушений моторики органов пищеварения и метаболической активности кишечной микрофлоры, определения механизмов их развития и влияния выявленных нарушений на течение основного патологического процесса.

В связи с этим были поставлены следующие **задачи исследования:**

1. Изучить особенности клинических проявлений атопического дерматита у детей на фоне гастроинтестинальных расстройств и связь последних с течением основного заболевания
2. Изучить особенности электрической активности и моторики кишечника у детей с атопическим дерматитом и их влияние на течение основного патологического процесса
3. Изучить особенности продукции короткоцепочечных жирных кислот кишечной микрофлорой у детей с атопическим дерматитом, их связь с нарушениями моторики органов пищеварения и влияние на атопический процесс
4. Изучить особенности вегетативного статуса детей с атопическим дерматитом, их роль в патогенезе нарушений моторики органов пищеварения и связь с основным заболеванием
5. На основании полученных данных предложить возможные пути оптимизации лечения атопического дерматита в детском возрасте с учетом нарушений моторики органов пищеварения, метаболической активности кишечной микрофлоры и вегетативного статуса, оценить эффективность применения прокинетики тримебутина малеата в составе комплексного лечения заболевания

Всего в исследование были включены 41 ребенок с атопическим дерматитом в среднем возрасте $10,95 \pm 0,51$ лет (5-16 лет), 20 мальчиков и 21 девочка, с индексом SCORAD выше 45, т.е. тяжелым заболеванием.

В рамках исследования больным проводилось исследование электрической активности органов пищеварения методом ПЭГЭГ, косвенным образом отражающей моторную активность ЖКТ. Также проводилось исследование содержания КЖК в стуле методом высокоэффективной газожидкостной хроматографии, позволяющей оценить метаболическую активность кишечной микрофлоры.

Жалобы, указывающие на участие в патологическом процессе органов пищеварения, нередко наблюдаются при АД. В настоящем исследовании дети

предъявляли жалобы на дискомфорт в области живота (в 92,7% случаев), урчание в животе (73,2%), боли в животе (68,2%), метеоризм (63,4%), тошноту (51,3%). Реже дети жаловались на рвоту, диарею, изжогу, запор. При этом как правило наблюдались симптомы, указывающее на сочетанное поражение верхних и нижних отделов пищеварительного тракта. Эти данные сопоставимы с результатами исследования R.Rokaitė и L.Labanauskas (2005), которые отметили высокую частоту болей в животе у детей с АД, достигающую 72%, также как метеоризма – 49% и тошноты – 22% [87]. По данным Н.Г.Соболевой и соавт. признаки поражения пищеварительной системы были отмечены у 81,5% детей. Изолированный болевой абдоминальный синдром наблюдался у 2,4% детей, боли в животе в сочетании с диспепсическими жалобами – у 30,6%, сочетание болей с диспепсическим синдромом и нарушениями стула – у 68,4%. Также авторы отмечают снижение аппетита (41,5%), тошноту (37,8%) и отрыжку (23,1%). В обследованной группе детей гастроинтестинальные симптомы в большинстве случаев появились уже на первом году жизни и одним из частых проявлений были запоры [29]. В результате ранее проведенных исследований Н.Г.Короткого и соавт., в основу которой был положен анализ данных комплексного клинико-лабораторного обследования 122 детей с АД в возрасте от 5 до 15 лет, те или иные изменения со стороны органов пищеварения обнаружены у 97,5% детей. Основными жалобами были боли в животе, тошнота, снижение аппетита, отрыжка, изжога, неустойчивый стул, запоры, имеющие упорный характер, метеоризм [17,13].

По результатам настоящего исследования гастроэнтерологические жалобы больных находились в тесной связи с выраженностью проявлений основного заболевания. Более высокая величина индекса SCORAD в значительной степени определяла наличие болей в животе ($R=+0,454$), тошноту ($R=+0,473$), рвоту ($R=+0,430$), диарею ($R=+0,425$) и метеоризм ($R=+0,318$). Боли в животе чаще наблюдались у детей с выраженным зудом и потерей сна (соответственно, +0,440 и +0,463), также как и тошноты (соответственно, +0,445 и +0,381). Последняя также часто сочеталась с выраженными эритемой и мокнутием (соответственно, +0,404 и +0,496). Полученные данные позволили предположить, что развитие жалоб со

стороны органов пищеварения может определяться основным патологическим процессом, т.е. механизмами, непосредственно связанными с АД.

Изменения со стороны вегетативной нервной системы нередко наблюдаются у детей с АД. В ранее проведенных исследованиях Л.В.Масленниковой и соавт. у 40% детей с АД была выявлена симпатикотония, а по данным клиноортостатической пробы – у 81,1% детей имела место асимпатикотоническая вегетативная реактивность [22]. В то же время по данным А.С.Боткиной и Е.В.Неудахина, обследовавших 82 ребенка с АД с применением кардиоинтервалографии, показали достоверное уменьшение индекса напряжения, указывающее на преобладающую ваготонию, которая находила свое выражение клинически в виде повышенного потоотделения, склонности к гиперемии кожных покровов, красного дермографизма, брадикардии, а также частых болей в животе. При этом у большинства детей наблюдалась гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность, более выраженная в старшей возрастной группе. В стадии ремиссии атопического дерматита отмечалась тенденция к нормализации указанных показателей и восстановлению вегетативного баланса [11].

По данным, полученным в настоящем исследовании, у детей с АД чаще выявлялись симпатикотонический исходный вегетативный тонус (61,0%) с преобладанием (по данным клиноортостатической пробы) гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью (78,0%).

При этом боли в животе, урчание и метеоризм чаще наблюдались у детей с ваготонией, что соответствует данным ранее проведенных исследований.

В работе проводилось исследование электрической активности ДПК и толстой кишки методом ПЭГЭГ с целью определения характера моторики органов пищеварения, как одного из факторов гастроинтестинальных жалоб.

В работе были выявлены функциональные нарушения моторики (дискинезия) ЖКТ, которые характеризовались усилением моторной активности ДПК с повышением средних значений коэффициента ритмичности и тенденцией к

повышению относительной мощности ДПК натошак. При этом обращает на себя внимание высокая доля детей с повышением коэффициента ритмичности (80,5%), в то время как доля детей с усилением мощности миоцитов (относительной мощности) составляет лишь 48,8%. Это указывает на то, что у большинства детей с АД имеет место усиление деятельности активности водителя ритма, которое, однако, не во всех случаях приводит к эффективным сокращениям (у 34,1% от общего числа обследованных детей). Данный феномен можно расценить как признак функциональной дуоденальной обтурации. У другой части детей с АД наблюдается гипермоторика ДПК (46,3% от общего числа больных АД), характеризующаяся как повышением активности водителей ритма, так и сокращений миоцитов (и их электрической активности).

Иная ситуация наблюдается в толстой кишке, параметры электрической активности которой в целом были снижены, что указывает на ее гипомоторику. При этом натошак достоверно была снижена относительная мощность (у 80,5% детей) и выявлена тенденция к снижению коэффициента ритмичности (у 17,1%).

Связь характера моторики ЖКТ с основным патологическим процессом была подтверждена достоверной отрицательной корреляционной связью средней силы между индексом SCORAD и показателями моторной активности толстой кишки. Коэффициент корреляции относительной мощности до еды с индексом SCORAD составил -0,302, относительной мощностью после еды - -0,458 и отношением показателей относительной мощности после и до еды - -0,325. Таким образом, показано, что нарастание активности АД сопровождается снижением моторной активности толстой кишки.

При этом снижение моторики толстой кишки коррелировало с повышением выраженности зуда, потерей сна и эритемой. Это наблюдение можно трактовать двояко. С одной стороны, указанные симптомы отражают активность заболевания и входят в структуру индекса SCORAD, однако с другой стороны, возможны пока неустановленные патогенетические взаимосвязи кишечной моторики и атопии.

Вегетативная нервная система естественным образом определяет моторику ЖКТ. В настоящей работе значения индекса Кердо незначительно (но достоверно)

отрицательно коррелировали с относительной мощностью ДПК после еды ($R=-0,317$), а индекс Хильденбрандта – с отношением значений коэффициента ритмичности толстой кишки после/до еды ($R=+0,204$).

Кроме того, в работе была выявлена связь болей в животе с показателями относительной мощности толстой кишки до еды ($R=-0,367$) и после еды ($R=-0,319$). Замедление моторики таким образом может быть причиной возникновения болей в животе при АД. Также показатели относительной мощности толстой кишки связаны с возникновением метеоризма, хотя и в меньшей степени, чем это было показано для болевого синдрома.

Функциональные нарушения моторики ЖКТ, в первую очередь толстой кишки, могут быть причиной изменения состава кишечного микробиоценоза. В настоящем исследовании его характер определялся по спектру КЖК в стуле, основных метаболитов кишечной микрофлоры.

Выявленные в исследовании нарушения характеризовались повышением продукции микроорганизмами кишечника уксусной, пропионовой, масляной, валериановой кислот, а также изовалериановой кислоты. При достоверном повышении уровня продукции изокилот. Также было отмечено существенное преобладание изовалериановой кислоты над валериановой у значительного числа детей (повышение отношения $iC5/C5$ у 70,7% больных с АД).

Полученные данные указывают на увеличении активности сахаролитической флоры, сопровождающееся, однако нарастанием активности нехарактерных для нормальной микрофлоры протеолитических микроорганизмов при увеличении доли анаэробов.

В исследовании была выявлена связь активности АД с изменениями метаболической активности кишечной микрофлоры, скорее всего, опосредованные через изменения моторики ЖКТ. Так, показана достоверная положительная корреляционная связь средней силы значения индекса SCORAD с парциальным содержанием уксусной кислоты ($R=+0,389$), что позволяет предположить, что тяжесть АД определяет повышение продукции уксусной кислоты кишечной микрофлорой. При этом в работе была выявлена положительная корреляция

продукции изокапроновой кислоты с площадью кожного процесса и выраженностью эксфолиаций ($R=+0,307$ и $R=+0,379$, соответственно), а также парциальным содержанием уксусной кислоты и выраженностью мокнущих поражений ($R=+0,329$). Хотя можно предположить, что увеличение продукции указанных кислот кишечной микрофлорой могут определять характер кожного процесса, нельзя исключить, что в данном случае указанные кожные изменения являются наиболее яркими маркерами основного патологического процесса.

Характер моторики естественным образом определяет активность кишечного микробиоценоза. В работе была выявлена тесная отрицательная связь моторики толстой кишки с суммарной продукцией кишечной микрофлорой КЖК ($R=-0,354$), в частности, уксусной и масляной кислот. Другими словами, замедление моторной активности толстой кишки приводит к увеличению синтеза перечисленных КЖК.

С другой стороны, интересна выявленная в работе положительная корреляция между количеством изовалериановой кислоты в стуле и метеоризмом ($R=+0,356$), подчеркивающая тесную связь моторики ЖКТ и метаболической активностью кишечной микрофлоры.

Синтез изовалериановой кислоты был положительно связан с активностью миоцитов толстой кишки: относительной мощностью до еды ($R=+0,440$), после еды ($R=+0,569$) и отношением указанных параметров ($R=+0,366$). С последними двумя показателями также было связано парциальное количество изокилот в стуле (соответственно, $+0,310$ и $+0,348$).

Интересно, что продукция уксусной кислоты также определялась моторикой ДПК: корреляция относительной мощности ДПК с абсолютным ее количеством в стуле составила $+0,334$, а с долей ее в общем пуле КЖК - $+0,311$.

Ранее уже было показано, что при АД имеют место изменения кишечного микробиоценоза. Так, М.Н.Репецкая и соавт., изучив микробный пейзаж биоценозов кожи, слизистой ротоглотки и кишечника у 60 детей с АД, выявили значимые изменения как в количественном, так и в качественном составе перечисленных микробиоценозов [27].

При обследовании детей с АД в возрасте 6 месяцев было установлено, что тяжесть кожных проявлений обратно коррелирует с разнообразием кишечной микрофлоры ($r=-0,54$, $P=0,002$) и продукцией ею масляной кислоты ($r=-0,52$, $P=0,005$). В течение последующих трех месяцев наблюдения и лечения было показано нарастание микробного разнообразия в кишечнике ($P<0,001$), параллельно со снижением тяжести атопического дерматита ($P<0,001$) [76].

В ходе исследования, проведенного с участием 90 взрослых больных с АД, с использованием $16S$ rPHK-генетического анализа и метагеномного секвенирования, была выявлена строгая ассоциация между увеличением численности в толстой кишке *Faecalibacterium prausnitzii* и АД. Данный микроорганизм утилизирует в процессе своей жизнедеятельности многие клеточные компоненты, образующиеся при повреждении кишечного эпителия. При этом в стуле больных АД было показано снижение уровня бутирата и пропионата, обладающих противовоспалительным эффектом, в связи с увеличением численности штамма A2-165 *F.prausnitzii*, в отличие от ситуации, наблюдающейся при некоторых других заболеваниях, в частности, при болезни Крона [96]. При этом во многочисленных исследованиях, в первую очередь, на примере функциональных нарушений моторики толстой кишки (синдром раздраженного кишечника) была показана тесная взаимосвязь состояния кишечного микробиоценоза и кишечного транзита [84, 40, 61, 78, 53, 47, 84].

В отличие от ранее проведенных исследований, в настоящей работе было показана связь между тяжестью кожного процесса и АД с нарушениями моторики органов пищеварения, в частности, толстой кишки и кишечным дисбиозом, между нарушениями моторики и кишечной микробиоты, а также возможности повышения эффективности лечения АД путем коррекции нарушений со стороны ЖКТ.

На основании полученных данных нарушение функции органов пищеварения при АД представляется следующим образом. Основной патологический процесс определяет тяжесть заболевания, основными критериями которого являются площадь поражения кожных покровов, характер дерматологических проявлений, включая эритему, папулообразование, мокнутие,

зуд и как следствие нарушение сна. Выраженность перечисленных критериев формирует оценку тяжести АД по индексу SCORAD. Важно, что из перечисленных признаков зуд, нарушение сна, эритема и мокнутие в значительной степени коррелируют с гастроинтестинальными жалобами, таким как боли в животе, тошнота и метеоризм, что может быть использовано для предварительной оценки возможности сопутствующей патологии органов пищеварения у больного с АД.

Оценка по SCORAD хорошо коррелирует с нарушениями моторики ЖКТ, опосредованными, скорее всего, через изменения состояния вегетативной нервной системы. У детей чаще наблюдается симпатикотония, но нередко – ваготония, для которой в большей степени характерны боли в животе и метеоризм.

Нарушения моторики ЖКТ характеризуются повышением моторной активности ДПК и снижением – толстой кишки. В то же время у части детей возможно также замедление транзита по ДПК. Замедление моторики толстой кишки ассоциируется с болями в животе и метеоризмом, нарушения со стороны верхних отделов ЖКТ могут проявляться в большей степени дискомфортом в эпигастральной области, тошнотой, изжогой. Данное наблюдение может также использоваться для предварительной клинической оценки больного и определения тактики дальнейшего его ведения. Зуд, потеря сна, эритема и мокнутие хорошо коррелируют с нарушениями моторики толстой кишки.

Следствием нарушения моторики ЖКТ (естественно, в комплексе с другими причинами) является изменение кишечного микробиоценоза и профиля его метаболической активности. Выявлена связь между снижением электрической активности толстой кишки и повышением содержания КЖК в стуле, в частности, повышением уксусной кислоты, но также суммы изокилот (в т.ч. изовалериановой). При этом содержание изовалериановой кислоты коррелирует с таким симптомом как метеоризм. Более того, значение индекса SCORAD коррелирует с указанными изменениями спектра КЖК.

Таким образом, основной патологический процесс при АД через изменение вегетативной нервной системы (хотя детали этого и требуют уточнения) изменяют моторику ЖКТ, что приводит к изменению кишечного микробиоценоза. При этом

нельзя исключить, что изменение внутрикишечного метаболизма, изменение внутренней среды в кишечнике, всасывание метаболитов на фоне повышенной проницаемости кишечного барьера поддерживают активность АД.

Эти изменения дополняются другими, известными на сегодня нарушениями со стороны органов пищеварения при АД.

Так, известно, что для АД характерно повышение проницаемости эпителиального барьера ЖКТ, связанное с аллергическим воспалением в кишечнике как проявлением атопического процесса. Следствием повышения проницаемости кишечного барьера является еще большее поступление антигенов и токсических метаболитов из кишечника в организм больного [65,50,63,89,64,54]

В свою очередь, снижение барьерных функций ЖКТ может быть связано с недостаточной активностью ферментов ЖКТ, в первую очередь, протеолитических (панкреатических), расщепляющих белки и нарушения внутрикишечного метаболизма (в частности, связанного с изменением состава кишечного микробиоценоза).

Нарушения экзокринной функции ПЖ, проявляющаяся в виде повышенной экскреции триглицеридов с калом, способствует неполному расщеплению нутриентов в процессе кишечного пищеварения, что было показано в ряде предшествующих исследований. Также было показано снижение кишечного всасывания углеводов (по данным ксилозного теста) и нарушение всасывания липидов (неэстерифицированных жирных кислот по данным липидограммы кала), причем выраженность нарушений возрастала с нарастанием тяжести заболевания (по шкале SCORAD) [17]

Так замыкается порочный патогенетический круг, в котором аллергический процесс сопровождается повреждением кишечного эпителия и повышением проницаемости слизистой оболочки кишечника, что приводит к нарастанию потока антигенов, поступающих в системный кровоток и усугубляющий течение основного заболевания. С другой стороны, обусловленные атопическим процессом нарушения кишечного переваривания и всасывания усугубляют антигенную нагрузку и усиливают проявления атопии. Разорвать этот порочный круг возможно

проводя комплексную терапию: коррекцию функции органов пищеварения, параллельно с базисным лечением.

В рамках настоящего исследования дети с АД в дополнение к базисному лечению получали терапию прокинетиком тримебутина малеат, действующим на все отделы ЖКТ и оказывающим модулирующее влияние на моторику органов пищеварения.

Дети с АД были случайным образом разделены на две группы: в основной группе дети получали базисную терапию основного заболевания, дополненную прокинетическим препаратом тримебутин, а в контрольной – только базисную терапию. Дети были обследованы повторно в конце первой госпитализации, а также при повторной госпитализации через 7-9 месяцев. В основную группу вошли 16 детей с АД, в контрольную группу – 24 ребенка.

На фоне проводимого комплексного лечения наблюдалась положительная динамика состояния кожи по индексу SCORAD в обеих группах, однако в основной группе эффект оказался более выраженным. Наиболее выраженная динамика отмечалась в течение первых недель лечения. В основной группе достигнутое улучшение состояния сохранялось и в дальнейшем, а у детей в контрольной группе после улучшения состояния в течение первой госпитализации наблюдалось повторное ухудшение состояния с возвратом к первоначальным значениям показателей.

В основной группе наблюдалась положительная динамика в отношении всех рассматриваемых в исследовании симптомов со стороны органов пищеварения. Наиболее эффективно купировались боли в животе: обычно симптомы исчезали уже в течение первых недель лечения. В значительной степени это относилось также к изжоге и урчанию в животе. Примерно у 1/4 больных наблюдалось возобновление изжоги, что позволяет думать о наличии гастроэзофагеального рефлюкса, требующего дополнительного обследования и лечения. Можно предположить, что возобновление урчания в животе указывает на необходимость

у части детей более длительного лечения прокинетиками. Динамика метеоризма была отчетливо положительной.

В контрольной группе на фоне лечения у значительной части детей основные гастроинтестинальные симптомы исчезли (исключение составили запоры), но при повторной госпитализации многие из них (включая боли в животе, дискомфорт в животе) были вновь обнаружены, а частота изжоги даже увеличилась. Доля детей с тошнотой, метеоризмом, урчанием в животе осталась низкой. Полученные данные указывают на то, что, хотя лечение основного заболевания положительно сказывается на состоянии ЖКТ, однако в долгосрочном аспекте нарушения со стороны органов пищеварения сохраняются и требуют специализированного обследования и лечения.

На фоне проводимого комплексного лечения наблюдалось улучшение (хотя и неполное) основных показателей ПЭГЭГ: при втором обследовании наблюдалось достоверное повышение относительной мощности миоцитов толстой кишки при некотором снижении коэффициента ритмичности, а также снижение коэффициента ритмичности ДПК при отсутствии динамика показателя ее относительной мощности. При третьем обследовании эта тенденция сохранялась, причем относительная мощность ДПК и толстой кишки были в пределах нормы. Указанные изменения отсутствовали в контрольной группе.

Таким образом, можно сделать заключение, что базисная терапия, направленная на купирование основного патологического процесса оказывает влияние как на состояние кожных покровов, так и на моторную функцию ЖКТ. Включение в лечение прокинетика тримебутина усиливает этот эффект, в большей степени влияет на моторику толстой кишки, восстанавливая ее у больных АД в долгосрочном аспекте.

Что касается динамики спектра КЖК, на фоне проводимого лечения в контрольной группе достоверной динамики показателей не было, а в основной группе при втором обследовании, отмечались позитивные изменения, выразившиеся в достоверном снижении уровня суммарной продукции кислот, парциальной доли уксусной кислоты к сумме всех КЖК.

При проведении третьего обследования было установлено, что уровень продукции уксусной кислоты, который изначально был повышен в максимальной степени, не отличался от нормы и достоверно различался с таковым при первом обследовании. Общее содержание КЖК в стуле было достоверно ниже, чем общее их содержание до лечения. По сравнению с контрольной группой достоверно ниже были показатели общего содержания КЖК в стуле, уксусной и масляной кислот.

Изменения спектра КЖК на фоне терапии у детей с АД в основной группе заключались в снижении продукции практически всех изученных в работе кислот, наиболее выраженное в отношении уксусной кислоты. Интересно, что продукция микрофлорой изовалериановой кислоты в течение первых недель лечения, наоборот, нарастала, но снижалась в течение последующих месяцев.

Содержание изокилот оставалось повышенными даже в конце исследования, что указывает на необходимость продолжения терапии, возможно, с включением пре- или пробиотиков. Результаты исследования указывают на эффективность применения прокинетики тримебутина для коррекции моторики, но для коррекции состояния микробиоценоза требуются дополнительные терапевтические средства.

Полученные результаты указывают на большое значение нарушений моторики ЖКТ в развитии дисбаланса кишечной микрофлоры и возможность ее частичной коррекции при назначении прокинетики препаратов. В то же время этот эффект недостаточен и требуются дальнейшие исследования в этом направлении, в частности, возможности дополнения терапии на определенной этапе пре- и/или пробиотическими препаратами.

Также следует обратить внимание на наличие изжоги у некоторых детей с АД, как проявление гастроэзофагеального рефлюкса, требующего дополнительного обследования. Отсутствие эффекта у части детей в плане купирования данного симптома на фоне применения тримебутина, определяет необходимость на следующем этапе лечения применять специфических препаратов, включая ингибиторы H^+ - K^+ -АТФазы (протонной помпы) париетальных клеток желудка. Однако обоснование перечисленных

дополнительных методов терапии выходит за рамки настоящей работы и требует новых исследований в этом направлении. Выявленные в работе закономерности представлены на рисунке (Рисунок 7).



Рисунок 7. Общие закономерности взаимовлияния патологического процесса при атопическом дерматита на моторику желудочно-кишечного тракта и метаболическую активность кишечной микрофлоры

Полученные данные подтверждают также сделанные ранее предположения о механизмах развития нарушений моторики органов пищеварения и кишечного микробиоценоза при АД. Лечение прокинетиками может быть рекомендовано в составе комплексной терапии АД.

Клинические примеры

Клиническое наблюдение 1

Девочка Л., 13 лет, находилась в отделении дерматологии РДКБ в ноябре 2013 г. (1-я госпитализация) и сентябре 2014 г. (2-я госпитализация) с диагнозом: атопический дерматит, распространенная форма, тяжелое течение.

При поступлении отмечались жалобы на сильный кожный зуд, нарушение сна, раздражительность.

Анамнез жизни: Ребенок от 1 беременности и 1 родов, беременность протекала без особенностей, рост при рождении 52 см, вес при рождении 3500 г. Росла и развивалась по возрасту. Прививки по индивидуальному графику. Перенесенные заболевания: ветряная оспа и ОРВИ 3-4 раза в год.

Аллергологический анамнез отягощен по линии матери: у бабушки – бронхиальная астма.

Первые проявления заболевания появились после введения прикорма в виде эритемы и папул. Наблюдалась у педиатра и дерматолога по месту жительства. Лечилась с кратковременным положительным эффектом, в связи с чем была направлена в РДКБ.

Кожный процесс при первой госпитализации в отделение дерматологии РДКБ: островоспалительного характера, распространенный, симметричный. В области верхней трети туловища, сгибательных и разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей отмечается выраженная инфильтрация и сухость кожных покровов, многочисленные следы расчесов, трещины и корочки. В локтевых и подколенных сгибах на эритематозном фоне выраженная папулезная инфильтрация и лихенификация кожи, наличие эскориаций и геморрагических

корочек. В очагах поражения отмечается большое количество эрозий, эксфолиаций, многочисленных трещин и геморрагических корочки. Оценка по шкале SCORAD: 69. Волосы и ногти не изменены. Дермографизм белый, стойкий.

Содержание эозинофилов в лейкоцитарной формуле периферической крови (общий анализ крови): 10%, содержание в крови общего IgE – 309 МЕ/мл (норма: 1,31 – 60 МЕ/мл).

Девочку также беспокоили периодические боли в животе несвязанные с приемом пищи, стул – 1 раз в 2 дня. В копрограмме выявлено увеличение жирных кислот и мыл.

При проведении УЗИ выявлено незначительное увеличение левой доли печени и незначительное увеличение размеров поджелудочной железы.

На основании полученных данных был поставлен диагноз атопический дерматит, распространенная форма, тяжелое течение.

По данным ПЭГЭГ выявлено усиление моторики ДПК (повышение активности водителей ритма и миоцитов) и снижение активности миоцитов толстой кишки при некотором нарастание таковой водителей ритма.

При анализе спектра КЖК в стуле было выявлено увеличение как общего их содержания, так и большинства отдельных кислот, включая уксусную кислоту.

Девочка консультирована гастроэнтерологом. Заключение: функциональные нарушения органов пищеварения у ребенка с атопическим дерматитом.

В отделении дерматологии РДКБ девочка получила следующее лечение:

- Стол гипоаллергенный
- 10% сульфат магния по 1 десертная ложка утром
- Седативная микстура по 1 столовая ложка 3 раза в день
- Глюконат кальция по 50 мг 2 раза в день
- Тримебутин 100 мг 2 раза в день
- Тавегил 1 табл. утро
- Наружно: Туширование очагов 1% раствором метиленового синего
- Дерматолово-борный крем + элоком 1:1 2 раза в день

- Ванны с оксидат торфом №10
- Лазеротерапия №10

Лечение было продолжено и после выписки. Тримебутин девочка получала в течение 4 недель.

После проведенного лечения при повторной госпитализации было отмечено значительное улучшение со стороны основного заболевания: очаги лихенизации разрешились, сохраняются пятна умеренной застойной эритемы, сухость кожи. В крови количество эозинофилов в пределах нормы, уровень IgE в крови значительно снизился, по сравнению с предыдущим обследованием.

Динамика показателей кожного процесса и некоторых результатов обследования представлена в таблицах (Таблица 28 - Таблица 29).

Таблица 28. Динамика показателя SCORAD до и после лечения девочки Л.

| Показатели | Первое обследование | Второе обследование |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Площадь поражения | 76% | 31% |
| Эритема (гиперемия) | 2 | 2 |
| Отек/папулообразование | 2 | 1 |
| Мокнутие/корки | 2 | 1 |
| Эксфолиация | 2 | 1 |
| Лихенификация | 2 | 1 |
| Сухость | 2 | 2 |
| Зуд | 6 | 3 |
| Потеря сна | 6 | 3 |
| SCORAD | 69 | 40 |

Таблица 29. Результаты проведенного обследования до и после проведенного лечения девочки Л.

| Показатели | Первое обследование | Второе обследование |
|------------------------|---|--|
| Лимфоциты | 43 | 36 |
| Эозинофилы | 10 | 1 |
| СОЭ | 4 мм/ч | 7 мм/ч |
| Анализ крови на IgEобщ | 309 МЕ/мл (1,31 – 60 МЕ/мл) | 109 МЕ/мл (1,31 – 200 МЕ/мл) |
| Печень (данные УЗИ) | Незначительно увеличена левая доля | Не увеличена |
| Контурсы | ровные | ровные |
| Паренхима | однородная | Умеренно неоднородная |
| Поджелудочная железа | увеличена | не увеличена |
| Желчный пузырь | Обычной формы (функциональный перегиб) | Обычной формы (функциональный перегиб) |

Фотографии состояния кожи до и после лечения представлены ниже (Рисунок 8).



Рисунок 8. Состояния кожи у девочки Л. до (слева) и после (справа) лечения

Также после проведенного лечения наблюдалось отсутствие гастроэнтерологических жалоб, а показатели ПЭГЭГ нормализовались. Показатели содержания КЖК в стуле имели тенденцию к снижению, однако их значения не достигли нормы (Таблица 30, Таблица 31).

Таблица 30. Динамика показателей ПЭГЭГ девочки Л.

| | Желудок | ДПК | Тошая | Подвздошная | Толстая |
|-------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | До лечения | | | | |
| ОМ 1 | 31,775 | 2,940 | 3,603 | 12,204 (↑) | 49,478 |
| КР 1 | 6,553 | 1,484 (↑) | 2,083 | 3,449 | 9,218 (↓) |
| ОМ 2 | 49,546 (↑) | 2,881 | 4,984 | 13,646 (↑) | 28,943 (↓) |
| КР 2 | 17,453 (↑) | 2,790 (↑) | 4,497 | 7,208 | 15,514 |
| | После лечения | | | | |
| ОМ 1 | 32,946 | 1,561 | 3,269 | 11,800 | 50,425 |
| КР 1 | 9,984 (↑) | 1,617 (↑) | 2,773 | 4,992 | 14,750 |
| ОМ 2 | 25,510 | 1,284 | 2,794 | 8,686 | 61,726 |
| КР 2 | 19,521 (↑) | 3,271 (↑) | 5,621 (↑) | 9,727 (↑) | 37,931 (↑) |

Сокращения: ОМ – относительная мощность, КР – коэффициент ритмичности, 1 – до еды, 2 – после еды

Таблица 31. Динамика показателей содержания КЖК в стуле девочки Л.

| | С2 | С3 | С4 | Е |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| I | 0,922 (↑) | 0,399 (↑) | 0,724 (↑) | 3,416 (↑) |
| II | 0,603 | 0,290 | 0,504 | 3,166 |

Обозначения: С2 – уксусная кислота, С3 – пропионовая кислота, С4 – масляная кислота, iС4, iС5 – изоформы соответствующих кислот, Е – общее содержание КЖК

Абсолютное содержание кислот приведено в мг/л

I – до лечения, II - после лечения

Кроме того, при повторной госпитализации девочка не предъявляла жалоб гастроэнтерологического профиля, показатели копрограммы были нормальными, каких-либо изменений по результатам УЗИ выявлено не было.

Данное клиническое наблюдение представляет случай эффективного лечения атопического дерматита у девочки 13 лет, предъявляющей также жалобы гастроэнтерологического профиля. На фоне комплексного лечения состояние девочки значительно улучшилось как с точки зрения дерматологического, так и гастроэнтерологического процессов.

Клиническое наблюдение 2

Мальчик Г., 11 лет, находился в отделении дерматологии РДКБ в апреле 2013 г. с диагнозом: атопический дерматит, распространенная форма, тяжелое течение.

Жалобы при поступлении на сильный кожный зуд, нарушение сна, раздражительность, периодические боли в животе.

Анамнез жизни: Ребенок от 1 беременности и 1 родов, беременность протекала без особенностей, рост при рождении 55 см, масса при рождении 4100 г. Рос и развивался по возрасту. Прививки по индивидуальному графику. Перенесенные заболевания: ветряная оспа и ОРВИ 1-2 раза в год.

Аллергологический анамнез отягощен по линии отца: у бабушки – дисгидротическая экзема.

Первые ярко-красные высыпания на коже появились в возрасте 3-х недель после перехода на искусственное вскармливание. Педиатром по месту жительства был поставлен диагноз «аллергический диатез» и рекомендован перевод на другую смесь, однако и на новой смеси кожные изменения сохранялись.

Кожный процесс при первой госпитализации в отделение дерматологии РДКБ: островоспалительного характера, распространенный, симметричный. В области верхней трети туловища, сгибательных и разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей отмечается выраженная папулезная инфильтрация, многочисленные следы расчесов, трещины и корочки. В локтевых и подколенных сгибах на эритематозном фоне выраженная папулезная инфильтрация, большое

количество эрозий, эксфолиаций и лихенификация кожи и серозно-геморрагических корочек. Вне очагов кожа сухая. Оценка по шкале SCORAD - 54,5.

В общем анализе крови была выявлена эозинофилия (10%), содержание в крови общего IgE – 868.00 МЕ/мл (1,31-60 МЕ/мл).

На основании полученных данных был поставлен диагноз atopический дерматит, распространенная форма, тяжелое течение.

Мальчика также беспокоили боли в животе, несвязанные с приемом пищи, локализующиеся в эпигастральной области, отрыжка после еды, изжога.

В копрограмме патологических сдвигов выявлено не было. По данным УЗИ органов брюшной полости печень не увеличена, контуры ровные, паренхима однородная, стенки сосудов и протоков уплотнены, эхогенность обычная, поджелудочная железа несколько увеличена в хвосте, контуры ровные, паренхима с подчеркнутым сосудистым рисунком, эхогенность несколько повышена, вирсунгов проток не расширен, стенки не изменены, желчный пузырь обычной формы, в просвете пристеночный осадок, стенки плотные, холедох не расширен.

По данным эзофагогастродуоденоскопии слизистая оболочка пищевода в верхней и средней трети бледно-розовая, в нижней трети гиперемирована, складки кардии утолщены, розетка кардии смыкается не полностью, определяется гастроэзофагеальный пролапс в нижней трети пищевода. Заключение: эзофагит, гастроэзофагеальный рефлюкс, недостаточность кардии.

Ребенок был консультирован гастроэнтерологом. Заключение: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у мальчика с atopическим дерматитом.

В отделении ребёнок получал следующее лечение.

- Стол гипоаллергенный
- 10% сульфат магния по 1 десертной ложке 1 раз утром
- Седативная микстура по 1 столовая ложка 3 раза в день
- Глюконат кальция по 50 мг 2 раза в день
- Сандиммун-неорал 100 мг утром и 75 мг вечером

- Тримебутин 100 мг 3 раза в день (рекомендация гастроэнтеролога)
- Тавегил 1 табл. утром
- Наружно: Туширование очагов 1% раствором метиленового синего
- Серная мазь + адвантан 1:1 2 р в день
- Ванны с оксидат торфом №10
- Лазеротерапия №10

Лечение было продолжено амбулаторно. Тримебутин ребенок получал в течение 4 недель. По рекомендации гастроэнтеролога для продолжения лечения был назначен Нексиум в гранулах 20 мг 1 раз в день на 8 недель.

На фоне проводимого лечения при повторной госпитализации через 6 месяцев была отмечена положительная динамика как кожного процесса, так и снижение гастроэнтерологических жалоб. После проведенного лечения очаги лихенизации разрешились, сохраняются пятна умеренной застойной эритемы, сухость кожи. Динамика кожного процесса представлена в таблице (Таблица 32) и на рисунке (Рисунок 9)

Таблица 32. Динамика атопического дерматита у ребенка Г.

| Показатели по шкале SCORAD | До лечения | При выписке | Через 6 месяцев |
|-----------------------------------|-------------------|--------------------|------------------------|
| SCORAD | 54,5 | 35,7 | 24 |
| Площадь поражения Кожного покрова | 65% | 36% | 24% |



Рисунок 9. Динамика кожного процесса до (слева) и после (справа) лечения у ребенка Г.

Помимо клинического улучшения наблюдалось улучшение показателей ПЭГЭГ (Таблица 33).

Таблица 33. Динамика показателей ПЭГЭГ натошак у ребенка Г.

| | ОМ ДПК | ОМ толстая кишка | КР ДПК | КР толстая кишка |
|----|---------------|-------------------------|---------------|-------------------------|
| I | 3,612 | 46,420 (↓) | 1,888 | 12,773 (↓) |
| II | 3,530 | 62,520 | 1,220 | 44,100 |

Обозначения: I – до лечения, II – после лечения

Данное клиническое наблюдение представляет сочетание атопического дерматита и функциональных нарушений моторики верхних отделов пищеварительного тракта, которые привели к развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Комплексное лечение дало положительный результат.

ВЫВОДЫ

1. У большинства детей с атопическим дерматитом отмечаются жалобы, указывающие на поражение органов пищеварения, находящиеся в тесной взаимосвязи с проявлениями основного патологического процесса. Чаще всего наблюдался дискомфорт в области живота (в 92,7% случаев), урчание в животе (73,2%), боли в животе (68,2%), метеоризм (63,4%), тошноту (51,3%). Реже дети жаловались на рвоту, диарею, изжогу, запор. Эти жалобы находятся в тесной связи с выраженностью проявлений основного заболевания (по индексу SCORAD), в первую очередь это касалось болей в животе, тошноты, рвоты, диареи и метеоризма. Боли в животе чаще наблюдались у детей с выраженным зудом и потерей сна.

2. Характер моторики кишечника при атопическом дерматите в значительной степени определяется основным заболеванием, влияя на характер его течения. Изменения электрической активности органов пищеварения по данным периферической электрогастроэнтерографии при атопическом дерматите выражаются в снижении активности (показателей коэффициента ритмичности и относительной мощности) толстой кишки и, в меньшей степени, повышении активности двенадцатиперстной кишки. Эти данные косвенным образом указывают на гипомоторику нижних и гипермоторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Дискинезия толстой кишки чаще проявляется болями в животе, метеоризмом, запорами, а дискинезия двенадцатиперстной – дискомфортом в эпигастральной области, болями в животе, тошнотой, изжогой. Нарушения моторики кишечника более выражены при более высоких значениях индекса SCORAD и тесно связаны с выраженностью зуда и потерей сна. Можно заключить, что нарушения моторики в значительной степени определяются течением атопического дерматита.

3. Изменения метаболической активности кишечной микрофлоры при атопическом дерматите по результатам изучения спектра короткоцепочечных жирных кислот в стуле заключаются в увеличении суммарного содержания кислот,

наиболее значимого повышения содержания уксусной кислоты, а также пропионовой и масляной. Также повышается продукция изокислот, что указывает на существенные изменения в составе микробиоценоза. Степень нарушений спектра кислот коррелирует с индексом SCORAD и основными симптомами атопического дерматита, а также с нарушениями моторики толстой кишки, что указывает на их значение в развитии выявленных нарушений.

4. Состояние вегетативной нервной системы у детей с атопическим дерматитом в большинстве случаев характеризуется исходной симпатикотонией и гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью.

5. Применение в составе комплексной терапии атопического дерматита прокинетики тримебутина малеата повышает общую эффективность лечения, заключающуюся в более значительном и стойком снижении степени тяжести заболевания, оцениваемой по индексу SCORAD, а также уменьшению выраженности симптомов со стороны органов пищеварения, положительных изменений по результатам проведения периферической электрогастроэнтерографии и спектра короткоцепочечных жирных кислот. Полученные данные указывают на восстановление моторной активности толстой кишки и двенадцатиперстной кишки и метаболической активности кишечного микробиоценоза. Нормализация функции органов пищеварения повышает эффективность базисной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В процессе оценки состояния детей с атопическим дерматитом следует учитывать характер нарушений органов пищеварения. Тяжелый атопический дерматит часто сопровождается функциональными нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта. Их проявлениями являются боли в животе, дискомфорт в эпигастральной области, тошнота, метеоризм, урчание в животе, запор, диарея. С высокой частотой они наблюдаются при наличии выраженных проявлений основного заболевания, включая зуд, потерю сна, мокнутие. В этих случаях показано дополнительное обследование, включающее копрограмму, эзофагогастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование органов пищеварения с целью выявления патологических изменений, проведения дифференциальной диагностики и назначения терапии.

2. У детей с атопическим дерматитом при наличии гастроинтестинальных жалоб возможно применение электрогастроэнтеромиографии как неинвазивного высокоинформативного метода, позволяющего достоверно оценить характер электрической активности и моторики различных отделов кишечника. Основными оцениваемыми показателями при этом являются коэффициент ритмичности и относительная мощность миоцитов, снижающиеся при гипомоторике и повышающиеся при гипермоторике. Выявленные изменения могут быть в совокупности с клиническими данными показанием для назначения прокинетики. При отсутствии возможности проведения электрогастроэнтеромиографии решение о назначении прокинетики определяется клиническими данными.

3. При наличии признаков функциональных нарушений органов пищеварения у детей с атопическим дерматитом рекомендуется включение в состав комплексной терапии прокинетиков, действующих на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, к которым относится тримебутина малеат в возрастных дозировках на 4 недели. Возможно назначение повторного курса терапии при недостаточной эффективности первого.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – атопический дерматит

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВТ – исходный вегетативный тонус

КЖК – короткоцепочечных жирные кислоты

КОП – клиноортостатическая проба

КР – коэффициент ритмичности (показатель ПЭГЭГ)

ОМ – относительная мощность (показатель ПЭГЭГ)

ОР – отношение рисков

ПЖ – поджелудочная железа

ПЭГЭГ – периферическая электрогастроэнтерография

САД – систолическое артериальное давление

СРК – синдром раздраженного кишечника

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФН – функциональные нарушения

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антропов, Ю.Ф. Лечение детей с психосоматическими расстройствами /Ю.Ф. Антропов, Ю.С. Шевченко. – СПб, 2002. – 555 с.
2. Антропов, Ю.Ф. Фитотерапия психических расстройств /Ю.Ф. Антропов. – М.: ДеЛи принт, 2009. – 468 с.
3. Аравийская, Е.А. Современные представления о барьерных свойствах кожи. Новые средства для базового ухода при хронических дерматозах /Е.А. Аравийская, Е.В. Соколовский //Consilium Medicum, дерматология. – 2011. – № 1. – С.36-40.
4. Ардатская, М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05/ Ардатская Мария Дмитриевна. - М., 2003. – 260 с.
5. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика: пособие для врачей. - М., 2004. - 104 с.
6. Балаболкин, И.И. Атопический дерматит у детей /И.И. Балаболкин, В.Н. Гребенюк. – М.: Медицина, 1999. – 240 с.
7. Балаболкин, И.И. Современная концепция патогенеза и терапии атопического дерматита у детей /И.И. Балаболкин //Сб. трудов 2-го нац. конгресса РААКИ (21-24 сентября 1998 г.) «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммуно-дерматологии». – М. – 1998. – С.113-119.
8. Бальнеотерапия в комплексном лечении атопического дерматита и ихтиоза у детей /Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов, О.Н. Андреевко //Актуальные вопросы и особенности дерматовенерологии в детском возрасте. Проблемы и перспективы. – М.: «Медицинская книга», 2007. – С.17.

9. Белоконь, Н.А. Вегетативная-сосудистая дистония у детей (клиника, диагностика и лечение) /Н. А.Белоконь, С.Б. Шварков , М.Ф. Исмагилов //Методические рекомендации. – М., 1987. – 25с.
- 10.Боровик, Т.Э. Функциональное состояние поджелудочной железы и кишечника у детей с пищевой аллергией / Т.Э. Боровик, А.В. Сирота, В.А. Ревякина, Н.В. Митина //Педиатрия. – 1988г. - № 2. – С.77-79.
- 11.Боткина, А.С. Вегетативные нарушения у детей с атопическим дерматитом /А.С. Боткина, Е.В. Неудахин // Практическое руководство по детским болезням. Под ред. В.Ф.Коколиной и А.Г.Румянцева. Том XI. Детская вегетология. Под ред. Р.Р.Шиляева и Е.В.Неудахина. - М., Изд-во «Медпрактика-М», 2008. - С.333-338.
- 12.Вейн, А.М. Вегетативно-сосудистая дистония /А. М. Вейн, А.Д. Соловьева, О.А. Колосова. – М.: «Медицина», 1981. – 306 с.
- 13.Григорьева, Е.Б. Оценка функционального состояния поджелудочной железы и тонкой кишки при атопическом дерматите у детей, коррекция выявленных нарушений методом системной энзимотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10/ Григорьева Елена Борисовна. - М., 2000. - 22 с.
- 14.Короткий, Н.Г. Атопический дерматит у детей/ Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, А.В. Таганов, А.В. Моисеенко. - Тверь.: Изд-во «Триада», 2003. - 238 с.
- 15.Короткий, Н.Г. Атопический дерматит. Современные аспекты этиологии, патогенеза, клиники и терапии /Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров //Лекции по актуальным проблемам педиатрии. – РГМУ. – М., 2000. – С.471-480.
- 16.Короткий, Н.Г. Кожные и венерические болезни / Н.Г. Короткий, Н.М. Шарова //Учебник. - М.: Медицинское информационное агентство, 2007. - 336 с.
- 17.Короткий, Н.Г. Патогенетическая роль нарушений гормональной регуляции, полостного, пристеночного пищеварения и всасывания при атопическом дерматите у детей и их коррекция препаратом системной энзимотерапии/ Н.Г. Короткий, С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина, Е.Б.

- Григорьева //Росс. журн. кожных и венерических болезней. – 2000. - №1 – С.12–17.
- 18.Короткий, Н.Г. Современная наружная и физиотерапия дерматозов/ Н.Г. Короткий, А.А.Тихомиров, О.А. Сидоренко. - М.: Издательство «Экзамен», 2007. - 703с.
- 19.Короткий, Н.Г. Современные комбинированные средства наружной терапии атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией /Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов //Практика педиатра. – 2008. – С.28-32.
- 20.Короткий, Н.Г. Современные средства лечебно-косметического ухода и специфической гигиены в лечении атопического дерматита у детей /Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов //Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 4. – С.67-71.
- 21.Маланичева Т.Г. Атопический дерматит у детей, осложненный вторичной инфекцией / Т.Г. Маланичева, Л.А. Хаертдинова, С.Н. Денисова. – Казань.: Изд-во « Медицина», 2007. - 144 с.
- 22.Масленникова, Л.В. Нарушение вегетативного и психосоматического статуса, страдающих атопическим дерматитом / Л.В. Масленникова, О.В. Сухарева, И.Р. Давыдова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. - №3. – С. 45-46.
- 23.Мачарадзе, Д.Ш. Атопический дерматит у детей /Д.Ш. Мачарадзе. - М.: ГЭОТАР-медиа, 2007. - 384 с.
- 24.Пампура, А.Н. Значение липидных медиаторов воспаления при сочетанном поражении кожи и желудочно-кишечного тракта в обосновании терапии: Дис. ... канд. мед. наук. 14.00.05 /Пампура Александр Николаевич. - М., 1995. - 135 с.
- 25.Пономарева, А.П. Периферическая электрогастроэнтеромиография в детской гастроэнтерологии /А.П. Пономарева, Н.С. Рачкова, С.В. Бельмер, А.И. Хавкин. - М.: 2007. - 48 с.

26. Пыцкий, В.И. Аллергические заболевания/ В.И. Пыцкий. – М.: «Триада-Х», 1999. – 470 с.
27. Репецкая, М.Н. Микробиоценоз кожи и слизистых при атопическом дерматите у детей/ М.Н. Репецкая, Ю.Н. Маслов, Е.В. Шайдуллина, О.М. Бурдина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2014.- № 6. - С. 112-116.
28. Сазанова, Н.Е. Иммунологическая характеристика пищевой непереносимости у детей первых лет жизни /Н.Е. Сазанова, Л.Н. Варначева, А.В. Новикова А.В // Педиатрия. – 1992. - № 3. – С. 14-18.
29. Соболева, Н.Г. Дисфункции желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста с атопическим дерматитом / Н.Г. Соболева, С.А. Бойков, Н.С. Шатохина, Е.Г. Балянова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2011. - №1. – С. 43-6.
30. Тихомиров, А.А. Атопический дерматит /А.А. Тихомиров// Практическое руководство по детским болезням. Под ред. В.Ф.Коколиной и А.Г.Румянцева. Том XII. Детская дерматология. Под ред. Н.Г.Короткого и Н.М.Шаровой. - М.: Изд-во «Медпрактика-М», 2009. - С.148-160.
31. Тихомиров, А.А. Атопический дерматит у детей - стратегия и тактика рациональной фармакотерапии /А.А. Тихомиров, Н.Г. Короткий //Вопросы практической педиатрии. – 2011. – Т.6. – № 2. – С.58-62.
32. Тихомиров, А.А. Современные представления о классификации атопического дерматита /А.А. Тихомиров, Н.Г. Короткий //Consilium medicum, дерматология. – 2010. – № 2. – С.33-36.
33. Торопова, Н.П. Клинико-патогенетические особенности нейродермита у детей при заболевании органов пищеварения и организация лечебно-профилактической помощи: автореф. дисс ... докт. мед. наук: 15.00.01 /Торопова Нина Петровна. – Свердловск, 1981. – 35 с.
34. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита. Утверждено Президиумом РААКИ 23 декабря 2013 г. М., 2013. 27 с.

35. Хёгер, П.Г. Детская дерматология /П.Г. Хёгер. – М.: Изд-во «Бином», 2013. – 634 с.
36. Шиляева, Р.Р. Детская вегетология /Р.Р. Шиляева, Е.В. Неудахин. – М.: Изд-во «Медпрактика-М». - 2008. – С 25- 27.
37. Ashcroft, D.M. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials / D.M. Ashcroft, P. Dimmock, R.Garside , K. Stein, H.C. William// BMJ. – 2005. - Vol. 330 №7490. – P. 516-525.
38. Barczok, M. New allergy prevention guidelines - the accurate way to advise your patient/ M. Barczok// MMW Fortschr Med. – 2015. – Vol. 157 №5. – P. 65-6.
39. Bath-Hextall, F.J. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review/ F.J. Bath-Hextall, A.J. Birnie, J.C. Ravenscroft, H. C. Williams //Br J Dermatol. – 2010. – Vol.163 №1. – P.12-26.
40. Bennet, S.M. Gut microbiota as potential orchestrators of irritable bowel syndrome /S.M. Bennet, L. Ohman, M. Simren// Gut Liver. – 2015. - Vol. 9 №3. - P318-31.
41. Bentley, S.J. Food hypersensitivity in irritable bowel syndrome /S.J. Bentley, D.J. Pearson, K.J. Rix// Lancet. - 1983. – Vol. 2 №8345. – P.295-7.
42. Berger, T.G. The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns / T. G. Berger, M. Duvic, A.S. Van Voorhees, M.J. VanBeek, I.J. Frieden //Report of the American Academy of Dermatology Association Task Force J Am Acad Dermatol. – 2006. Vol. 54 №5. – P. 818-823
43. Berke, R. Atopic Dermatitis: An Overview / R. Berke, A. Singh, M. Guralnick// American Family Physician. – 2012. – Vol. 86 №1. – P. 35-43.
44. Boguniewicz, M. Atopic Dermatitis: A Disease of Altered Skin Barrier and Immune Dysregulation. / M. Boguniewicz, D.Y.M. Leung // Immunol Rev. - 2011. – Vol. 242 №1. – P. 233–246.

45. Bradesi, S. Eutamene H, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Buéno L. Acute and chronic stress differently affect visceral sensitivity to rectal distension in female rats. / S. Bradesi, H. Eutamene, R. Garcia-Villar, J. Fioramonti, L. Buéno // *Neurogastroenterol Motil.* - 2002. - Vol.14. - P.75-82.
46. Caffarelli, C. Characterization of irritable bowel syndrome and constipation in children with allergic diseases / C. Caffarelli, A. Coscia, F. Baldi, A. Borghi, L. Capra, S. Cazzato, L. Migliozzi, L. Pecorari, A. Valenti, G. Cavagni // *Eur J Pediatr.* – 2007. – Vol. 166 №12. – P.1245-52.
47. Casén, C. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD / C. Casen, H.C. Vebø, M. Sekelja, F.T. Hegge, M.K. Karlsson, E. Ciemniejewska, S. Dzankovic, C. Frøyland, R. Nestestog, L. Engstrand, P. Munkholm, O.H. Nielsen, G. Rogler, M. Simrén, L. Öhman, M.H. Vatn, K. Rudi // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2015. – Vol. 42 № 1. – P.71-83
48. Dold, S. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis / S. Dold, M. Wjst, E. von Mutius, P. Reitmeir, E. Stiepel. *Arch Dis Child.* - 1992. – Vol. 67. – P.1018–1022.
49. Ducroc, R. Horseradish peroxidase transport across rabbit jejunum and Peyer's patches in vitro / R. Ducroc, M. Heyman, B. Beaufriere, J. L. Morgat, J.F. Desjeux // *Am J Physiol.* - 1983. – Vol. 245. – P. 54-8
50. Dupont, C. Food-induced alterations of intestinal permeability in children with cow's milk-sensitive enteropathy and atopic dermatitis / C. Dupont, E. Barau, P. Molkhou, F. Ravnaud, J.P. Barbet, L. Dehennin // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 1989. – Vol. 8. – P.459-65
51. Eichenfield, L.F. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis / L.F. Eichenfield, W.L. Tom, S. L. Chamlin, S. R. Feldman, J. M. Hanifin, E.L. Simpson, T.G. Berger, J.N. Bergman, D.E. Cohen, K.D. Cooper, K.M. Cordoro, D.M. Davis, A. Krol, D.J. Margolis, A.S. Paller, K. Schwarzenberger, R.A. Silverman, H.C. Williams,

- C.A. Elmets, J. Block, C. G. Harrod, W. Smith Begolka, R. Sidbury // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. - Vol. 70 №2. – P. 338-51.
52. Ellis, C. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies / C. Ellis, T. Luger, D. Abeck, et al. // *Br J Dermatol.* - 2003. – Vol. 148 №suppl 63. – P. 3-10.
53. El-Salhy, M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. / M. El-Salhy // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21 №25. – P. 7621-36.
54. Fargeas, M.J. Boosted systemic immune and local responsiveness after intestinal inflammation in orally sensitized guineapigs / M.J. Fargeas, V. Theodorou, J. More, J.M. Wal, J. Fioramonti, L. Bueno // *Gastroenterology.* - 1995. – Vol. 109. – P. 53-62
55. Fukudo, S. Role of corticotropin-releasing hormone in irritable bowel syndrome and intestinal inflammation. / S. Fukudo // *J Gastroenterol.* - 2007.- Vol.42 Suppl 17.- P.48-51
56. Gallo, C. Chronic Urticaria Atopic Dermatitis and Celiac Disease / C. Gallo, G. Vighi, J. Schroeder, et al. // *Amer. J. Gastroenterol.* - 1992. – Vol. 87. – P. 1684.
57. Grimalt, R. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study / R. Grimalt, V. Mengeaud, F. Cambazard; Study Investigators' Group // *Dermatology.* - 2007. – Vol. 214 №1. – P. 61-67.
58. Hanifin, J.M. Guidelines of care of atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD) / J.M. Hanifin, K.D. Cooper, V.C. Ho, et al. // *American Academy of Dermatology Association “Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines” J Am Acad Dermatol.* – 2004. – Vol. 50 №3. – P. 391-404.,
59. Heyman, M. Antigen absorption by the jejunal epithelium of children with cow's milk allergy / M. Heyman, E. Grasset, R. Ducroc, J.F. Desjeux // *Pediatr Res.* – 1988. – Vol. 24. – P. 197-202

60. Hoare, C. Systematic review of treatments for atopic eczema / C. Hoare, A. Li Wan Po, H. Williams // *Health Technol Assess.* - 2000. – Vol. 4 №37. – P. 1-191
61. Hong, S.N. Unraveling the ties between irritable bowel syndrome and intestinal microbiota / S.N. Hong, P.L. Rhee // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 №10. – P. 2470-81.
62. Isolauri, E. Cow-milk allergy. / E. Isolauri // *Environmental Toxicology and Pharmacology.* – 1997. – Vol. 4. – P. 137-141.
63. Isolauri, E. Intestinal involvement in atopic disease / E. Isolauri // *J R Soc Med.* – 1997. – Vol. 90 Suppl. 30. – P. 15-20.
64. Isolauri, E. Lactobacillus casei strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow's milk in suckling rats / E. Isolauri, H. Majamaa, T. Arvola, I. Rantala, E. Virtanen, H. Arvilommi // *Gastroenterology.* – 1993. – Vol. 105. – P. 1643-50.
65. Jackson, P.G. Intestinal permeability in patients with eczema and food allergy / P.G. Jackson, M.H. Lessof, R.W.R. Baker, J. Ferrett, D.M. MacDonald // *Lancet.* - 1981. – Vol 1. – P.1285-6.
66. Jalonen, T. Identical intestinal permeability changes in children with different clinical manifestations of cow's milk allergy / T. Jalonen // *J Allergy Clin Immunol.* – 1991. – Vol. 88. – P. 737-42
67. Jones, M.P. Walker MM, Ford AC, Talley NJ. The overlap of atopy and functional gastrointestinal disorders among 23,471 patients in primary care / M.P. Jones, M.M. Walker, A.C. Ford, N.J. Talley // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 40 №4. – P. 382-91.
68. Katayama, I. Atopic dermatitis / I. Katayama // *Arerugi.* - 2011 . – Vol. 60 №12. – P. 1598-605.
69. Keita, A.V. The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors. / A.V. Keita, J.D. Söderholm // *Neurogastroenterol Motil.* - 2010.- Vol.22.- P.718-733

70. Klomannskog, S. Immunoglobulin E in faeces from children with allergy. Evidence of local production of IgE in the gut. / S. Klomannskog, B. Haneberg // *Int Arch Allergy Appl Immunol.* - 1985. - Vol 76 №1. – P. 33-7.
71. Lewis-Jones, S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. / S. Lewis-Jones // *Int J Clin Pract.* – 2006. – Vol. 60 №8. – P. 984-992.
72. Majamaa, H. Evaluation of gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema / H. Majamaa, E. Isolauri // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 1996. – Vol. 97. – P. 985-90.
73. Majamaa, H. Intestinal inflammation in children with atopic eczema: faecal eosinophil cationic protein and tumor necrosis factor-2 as noninvasive indicators of food allergy / H. Majamaa, A. Miettinen, S. Laine, E. Isolauri // *Clin Exp Allergy.* - 1996. – Vol. 26. – P. 181-7.
74. Marcucci, F. Specific IgE to food and inhalant allergens in intestinal washings of children affected by atopic eczema / F. Marcucci, L.G. Sensi, G. Bizzari // *Clin Allergy.* - 1985. – Vol. 15. – P. 345-54
75. Nellesen, D. Comorbidities in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic idiopathic constipation: a review of the literature from the past decade / D. Nellesen, A. Chawla, D.L. Oh, T. Weissman, B. J. Lavins, C.W. Murray // *Postgrad Med.* - 2013. - Vol. 125 №2. – P.40-50.
76. Nylund, L. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria /L. Nylund, M. Nermes, E. Isolauri, S. Salminen, W.M. de Vos, R. Satokari // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70 №2. – P. 241-4.
77. Oehling, A. Skin manifestation and immunological parameters in childhood food allergy /A. Oehling, M. Fembndez, H. Cyrdoba, et al. // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 1997. – Vol. 7. – P. 155-9.
78. O'Malley, D. Immunomodulation of enteric neural function in irritable bowel syndrome. / D. O'Malley // *World J Gastroenterol.* - 2015. – Vol 21 №24. – P. 7362-6.

79. Park, M.II. Is there a role of food allergy in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia? A systematic review / M.II. Park, M. Camilleri // *Neurogastroenterol Motil.* – 2006. – Vol. 18 №8. – P. 595-607
80. Petitpierre, M. Irritable bowel syndrome and hypersensitivity to food / M. Petitpierre, P. Gumowski, J.P. Girard // *Ann Allergy.* – 1985. – Vol 54 №6. – P. 538-40.
81. Philpott, H. Irritable bowel syndrome - An inflammatory disease involving mast cells. / H. Philpott, P. Gibson, F. Thien // *Asia Pac Allergy.* – 2011. – Vol. 1. – P. 36-42.
82. Proudfoot, L.E. The European TREATment of severe Atopic eczema in children Taskforce (TREAT) survey. / L.E. Proudfoot, A.M. Powell, S. Ayis, S. Barbarot, E. Baselga Torres, M. Deleuran, R. Fölster-Holst, C. Gelmetti, A. Hernández-Martin, M.A. Middelkamp-Hup, A.P. Oranje, K. Logan, M. Perkin, A. Patrizi, G. Rovatti, O. Schofield, P. Spuls, Å. Svensson, C. Vestergaard, C.F. Wahlgren, J. Schmitt, C. Flohr; European Dermato-Epidemiology Network (EDEN) // *Br J Dermatol.* - 2013. – Vol. 169 № 4. – P. 901-9.
83. Rahman, M.H. Minor criteria for atopic dermatitis in children / M. H. Rahman, L. Khondker, A.R. Hawlader, A. Ali, M.A. Hafiz, N.P. Ansari // *Mymensingh Med J.* - 2011. – Vol. 20 №3. – P. 419-24.
84. Ringel, Y. Intestinal microbiota and immune function in the pathogenesis of irritable bowel syndrome / Y. Ringel, N. Maharshak // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2013. – Vol. 305 №8. – P. 529-41.
85. Ringel, Y. The Intestinal Microbiota and Irritable Bowel Syndrome / Y. Ringel, T. Ringel-Kulka // *J Clin Gastroenterol.* - 2015. - 49 Suppl 1, 4th Triennial Yale/Harvard Workshop On Probiotic Recommendations - 2015 Update. – P. 56-59.
86. Rodriguez, E. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease / E. Rodriguez, et al // *J Allergy Clin Immunol.* – 2009. – Vol. 123. – P.1361–1370.

87. Rokaitė, R. Atopinių dermatitų sergančių vaikų virškinimo sistemos sutrikimai / R. Rokaite, L. Labanauskas // *Medicina (Kaunas)*. – 2005. – Vol. 41 №10. – P. 837-45
88. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. Douglas A. Drossman (Editor). Degnon Associates, Inc.; 3rd edition. 2006. 1048 p.
89. Sanderson, I.R. Uptake and transport of macromolecules by the intestine: possible role in clinical disorders (an update) / I.R. Sanderson, W.A. Walker // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol. 104. – P. 622-39
90. Schneider, L.C. Atopic disease, rhinitis and conjunctivitis, and upper respiratory infections / L.C. Schneider, M.R. Lester // *Curr. Opin. Pediatr.* – 1997. – Vol. 9. – P. 537-47.
91. Selbekk, B.H. A comparison between in vitro jejunal mast cell degranulation and intragastric challenge in patients with suspected food intolerance / B.H. Selbekk // *Scand J Gastroenterol.* – 1985. – Vol. 20. – P. 299-303.
92. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus report of European Task Force on atopic dermatitis // *Dermatology*. -1993.-Vol.186.-P.23-31
93. Shaw, T.E. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health / T.E. Shaw, G.P. Currie, C.W. Koudelka, E.L. Simpson // *J Invest Dermatol.* - 2011. – Vol. 131 №1. – P. 67-73.
94. Shiotani, A. Role of allergy in irritable bowel syndrome / A. Shiotani // *Nihon Rinsho*. – 2006. – Vol. 64 №8. – P.1532-5.
95. Sicherer, S.H. Manifestations of food allergy: evaluation and management / S. H. Sicherer // *Am. Fam. Physician*. – 1999. – Vol. 59. – P. 415-24, 429-30
96. Song, H. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis / H. Song, Y. Yoo, J. Hwang, Y.C. Na, H.S. Kim // *J Allergy Clin Immunol.* - 2015. - S0091-6749 (15) 01245-2

97. Spergel, J.M. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children / J. M. Spergel // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2010. – Vol. 30 №3. – P. 269-280.
98. Tack, J. Functional gastroduodenal disorders / J. Tack, N.J. Talley, M. Camitteri et al // *Gastroenterology.* - 2006. – Vol. 130 №5. – P. 1466-79. Александр. Ф. Психосоматическая медицина: пер с англ. М.; 2000.
99. Takeuchi, Y.L. Atopic dermatitis in children: general principles of management / Y.L. Takeuchi, S. Christen-Zaech // *Rev Med Suisse.* – 2013. – Vol. 9 №380. – P. 712, 714-7.
100. The epidemiology, causes and prevention of atopic eczema. Ed. H.C. Williams. Cambridge University Press. Cambridge, 2000. 22 p.
101. Theoharides, T.C1. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress / T.C1. Theoharides, D.E. Cochrane // *J Neuroimmunol.* – 2004. – Vol.146 №1-2. – P.1-12.
102. Tobin, M.C. Atopic irritable bowel syndrome: a novel subgroup of irritable bowel syndrome with allergic manifestations / M.C. Tobin, B. Moparty, A. Farhadi, M.T. DeMeo, P.J. Bansal, A. Keshavarzian // *Ann Allergy Asthma Immunol.* - 2008.- Vol.100.- P.49-53.
103. Wahab, M.A. Minor criteria for atopic dermatitis in children. / M. A. Wahab, M.H. Rahman, L. Khondker, A.R. Hawlader, A. Ali, M.A. Hafiz, N. P. Ansari // *Mymensingh Med J.* – 2011. – Vol. 20№3. – P. 419-24.
104. Weiner, H.L. Oral tolerance: immunologic mechanisms and treatment of animal and human organ-specific autoimmune diseases by oral administration of autoantigens / H. L. Weiner, A. Friedman, A. Miller et al // *Ann Rev Immunol.* - 1994. – Vol. 12. – P. 809-37
105. Wirtzer, A. Atopic dermatitis / A. Wirtzer, R. Ringenbach, G. Lawlor, T. Fisher // In.: *Manual of Allergy and Immunology: Diagnosis and Therapy*, Ed. Lawlor G. & Fisher T., Little Brown & Company, Boston, 1984. – P.183-191

106. Wolff, K.L. Atopic dermatitis / K.L. Wolff, R.I. Johnson // In: Wolff K, Johnson RA, Fitzpatrick TB. Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical. - 2009. – P. 34-36.
107. Zar, S1.. Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome / S1. Zar, M.J. Benson, D. Kumar // Am J Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100№7. – P. 1550-7.