

АНОТАЦІЯ

Вакула Д.О. Оптимізація шляхів діагностики, лікування та профілактики розвитку ускладнених форм atopічного дерматиту у дітей раннього віку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2021.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2021.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню ранньої діагностики, лікуванню та профілактики розвитку ускладнених форм atopічного дерматиту у дітей раннього віку на підставі вивчення фізичного, хімічного бар'єрів та бар'єру-мікробіому та дослідження змін імунологічних показників.

У роботі наведені дані обстеження 85 дітей основної групи з atopічним дерматитом, яких було розділено на групи за тяжкістю перебігу захворювання за шкалою SCORAD: 23 дитини увійшли до І групи, 28 – до ІІ групи та 34 дитини – до ІІІ. Пацієнти ІІІ групи були розділені на 2 підгрупи. Групу контролю склали 30 здорових дітей, які були репрезентативні за віком.

За результатами анкетування батьків дітей досліджуваних груп було виявлено, що особливу роль у розвитку atopічного дерматиту відіграє сімейний анамнез atopії (підтверджено наявність обтяженого анамнезу у 55,3% дітей основної групи), характер вигодовування на першому році життя, наявність професійних шкідливостей на роботі у матерів та несприятливі побутові умови (наявність вогкості, пилу, тарганів у оселі). Анкетування показало, що лише 20% батьків дітей основної групи зверталися по допомогу після появи перших шкірних проявів.

За даними об'єктивного обстеження було виділено та систематизовано основні клінічні варіанти ускладненого активізацією умовно-патогенними видами мікробіоти atopічного дерматиту: плями, що лущаться, із піднятим або

фестончатим краєм, подвійним контуром, чіткої форми, відмежовані; зливний сквамозно-еритематозний висип з крупно-пластинчастими лусочками на тлі гіперемії, із вираженою сухістю, гіперлінеарністю і тріщинами у місцях фізіологічних згинів; бляшковий псориазоподібний висип, часто на волосистій частині голови та/або диссемійовано по тілу; ділянки вираженої індурації місця висипки округлої форми, діаметром від 1 до 5 см, у поєднанні із везикулами, мокнуттям, мацерацією та вираженою гіперемією; розповсюджена форма із різнотиповими елементами висипу.

Виявлено, що визначення рівнів трансепідермальної втрати рідини в динаміці протягом лікування є якісним діагностичним критерієм покращення стану фізичного бар'єру ($p < 0,05$). Встановлено статистично значущі відмінності у розподілі генотипів rs9290927 гена щільних міжклітинних контактів Claudin-1 серед дітей з atopічним дерматитом та контрольної груп ($\chi^2 = 6,26$, $p < 0,05$): в основній групі превалював генотип AA (80,3%), генотип AT – у 15,2%, у групі контролю генотип AA виявлявся у 63% дітей та генотип AT у 37% дітей.

У дітей із клінічними ознаками ускладненого перебігу atopічного дерматиту, нетиповими для atopічного дерматиту за своєю морфологією та локалізацією висипання, що важко піддавалися терапії зволожуючими, протизапальними засобами та елімінаційною дієтою, які є першим етапом у лікуванні atopічного дерматиту згідно з міжнародними рекомендаціями, доведено активізацію умовно-патогенної мікрофлори шляхом виявлення змін рН шкіри ($pH < 5,52$ та $pH > 5,87$, $p < 0,001$, Sp - 86%, Se – 86,3%) та проведенням мікробіологічного дослідження.

За даними результатів мікробіологічного дослідження встановлено, що найбільш поширеним збудником був *Staphylococcus aureus*, рідше виявлялися *Streptococcus haemolyticus*, *Chryseobacterium speciesta* *Enterococcus faecalis*. Серед дітей, які мали ознаки активізації умовно-патогенної грибкової флори, виявлявся надмірний ріст *Candida albicans*, *Candida anonalbicans*, *Hormodendrum compactum*, *Aspergillus nidulans*, проте чутливість мікробіологічного методу виявлення мікотичної контамінації склала 21,4%. Виявлені зміни рН шкіри та

позитивна мікробіологічна культура потребувала призначення додаткової місцевої терапії.

За результатами дослідження показників імунного статусу діти із тяжким перебігом atopічного дерматиту були розділені на 2 підгрупи: підгрупу IIIa склали діти, які мали позитивну динаміку із проведенням лікуванням із подальшою клінічною ремісією, до підгрупи IIIb були включені діти, які мали ускладнений активізацією умовно-патогенною флорою atopічний дерматит та яким із проведенням лікуванням не вдавалося досягти клінічної ремісії протягом часу нашого спостереження (6-12 місяців). У підгрупі IIIb було виявлено нижчу за референтні значення активність середніх циркулюючих імунних комплексів, достовірно нижчий компонент комплементу C3, вищі показники ТПР-4, нижчі рівні CD3+, CD56+ та зниження сумарної кількості IgA, IgM, IgG у порівнянні з групами I, II та підгрупою IIIb ($p < 0,05$).

Проведений на підставі визначених рівнів CD3+, CD56+ та рівню компонента комплементу C3 ROC-аналіз дозволив прогнозувати затяжний характер перебігу ускладнених форм atopічного дерматиту ($AUC = 0,935$, $Se - 80,0\%$, $Sp - 84,62\%$, $p < 0,0001$) та ($AUC = 0,870$, $Se - 75\%$, $Sp - 75\%$, $p < 0,0001$) відповідно.

Концентрація IL-13 зростала із вираженістю проявів atopічного дерматиту. Проведений кореляційний аналіз виявив сильний позитивний зв'язок тяжкості atopічного дерматиту за шкалою SCORAD у групах I, II та IIIa із рівнями IL-13 ($r = + 0,73$; $p < 0,05$). У дітей із тяжким перебігом захворювання без клінічної ремісії (підгрупа IIIb) було виявлено достовірне зниження рівнів IL-13 та IL-4 у порівнянні з іншими групами дітей з atopічним дерматитом ($p < 0,05$).

Тяжкість atopічного дерматиту мала достовірний прямий зв'язок середньої сили із концентрацією IL-1 β ($r = +0,67$, $p < 0,05$). Рівні IL-1 β у підгрупах IIIa та IIIb достовірно не відрізнялися. Рівні IL-12 достовірно збільшувалися із тяжкістю АД ($p < 0,05$) та були достовірно вищими у підгрупі IIIb у порівнянні із підгрупою IIIa ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз рівнів IL-12 із показниками ТПР-4

у пацієнтів ШВ підгрупи виявив прямий кореляційний зв'язок слабкої сили ($r = +0,29$, $p < 0,05$).

Розроблена підстава оцінки морфологічних змін та змін рН шкіри математична модель дозволила з 95 % вірогідністю прогнозувати розвиток активації умовно-патогенної мікрофлори дітей раннього віку з atopічним дерматитом. На підставі отриманих даних запропоновано алгоритм ведення пацієнтів із тяжким перебігом atopічного дерматиту, який включає об'єктивний огляд, виявлення морфологічних змін активації умовно-патогенної мікрофлори шкіри, проведення рН-метрії шкіри та бактеріологічного дослідження.

Доведено, що використання емолієнтів при перших ознаках atopії на шкірі є ефективним методом профілактики прогресування захворювання, який допомагає достовірно відновити вологість шкіри на 4-5 добу при легких проявах atopії та на 10-14 добу у дітей із середньо-тяжким та тяжким перебігом atopічного дерматиту ($p < 0,05$). Призначення терапії *exjuvantibus* протигрибковими засобами у дітей з ознаками активації умовно-патогенної флори та змінами рН шкіри є ефективним та дозволяє відновити кислотність шкіри на 10-14 день лікування ($p < 0,001$). Для контролю відновлення фізичного бар'єру рекомендовано проводити вимірювання трансепідермальної втрати рідини, а хімічного бар'єру – шляхом вивчення рН шкіри до та після лікування ($p < 0,05$).

Наукова новизна дослідження. Вперше в Україні було вивчено роль гену *Claudin-1* та його зв'язок із формуванням та перебігом ускладнених форм atopічного дерматиту. Вперше розроблена стратегія диференційованих підходів до діагностики, лікування та профілактики розвитку ускладнених форм atopічного дерматиту у дітей раннього віку. Визначено особливості фізичного, хімічного бар'єру шкіри та особливості мікробіому шкіри у дітей раннього віку з ускладненими формами atopічного дерматиту. Поглиблено наукові дані щодо особливості перебігу ускладнених форм atopічного дерматиту у дітей та виділені їх клінічні варіанти. Доведено діагностичну значущість рН-метрії шкіри при активації умовно-патогенної грибкової мікрофлори. Поглиблено

наукові дані стосовно імунологічних змін у показниках вродженого та адаптивного імунітету при ускладнених формах atopічного дерматиту у ранньому віці. Встановлено фактори, які впливають на розвиток ускладненого неконтрольованого перебігу захворювання в ранньому віці, а саме, низькі рівні сумарних Ig (IgA, IgM, IgG), комплементу C3 та цитотоксичних клітин (CD3+, CD56+).

Практичне значення отриманих результатів. З метою удосконалення лікування на ранніх етапах розвитку ускладнених форм atopічного дерматиту за рахунок активізації умовно-патогенних мікроорганізмів запропоновано спосіб діагностики, який полягає в оцінці клінічних варіантів висипу на шкірі та вимірюванні рН шкіри. При $pH < 5,52$ та $> 5,87$ вірогідність розвитку ускладнених форм зростає до 95%. Виділено та систематизовано основні клінічні варіанти ускладненого активізацією умовно-патогенними видами мікробіоти atopічного дерматиту

Розроблено спосіб прогнозування розвитку затяжного неконтрольованого перебігу atopічного дерматиту у дітей раннього віку шляхом створення ROC-кривої показників клітинної ланки CD3+, CD 56+ та вродженого імунітету – рівня компонента комплементу C3.

Створено та впроваджено алгоритм ведення пацієнтів з ускладненими формами atopічного дерматиту.

Результати досліджень впроваджено в практику та використовуються у роботі інфекційно-боксованого відділення дітей раннього віку та денного стаціонару соматичного профілю поліклінічного відділення №1 КНП «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради, алергологічному відділенні КНП «Міська дитяча лікарня м. Львова», педіатричному відділенні КНП «Дитяча клінічна лікарня Святої Зинаїди» Сумської міської ради, КНП «Міська дитяча поліклініка №23» Харківської міської ради, інфекційно-боксованому відділенні для дітей молодшого віку НДСЛ «ОХМАДИТ».

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрі факультетської педіатрії Запорізького державного медичного

університету, кафедрі педіатрії №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедрі педіатрії Медичного інституту Сумського державного університету, кафедрі пропедевтики педіатрії Харківського національного медичного університету, кафедрі педіатрії №1 НМАПО імені П.Л.Шупика.

Ключові слова: діти, atopічний дерматит, алергія, лікування, профілактика.

Список публікацій здобувача

1. Nedelska S. M., Vakula D. O., Pakholchuk O. P. Cytokines profile (IL-4, IL-13) of children with severe forms of atopic dermatitis versus their grades of severity. *Biological markers in fundamental and clinical medicine*. 2019. Vol. 3, N 2. P. 29–33. (Дисертанткою проведено літературний пошук, статистична обробка результатів та підготовка до друку).

2. Недельська С. М., Вакула Д. О., Пахольчук О. П. Роль умовно-патогенних грибкових штамів у перебігу atopічного дерматиту у дітей. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. Вип. 3. С. 287–293. (Дисертанткою проведено набір хворих, клінічне спостереження, діагностика, лікування, літературний пошук, підготовлено статтю до друку).

3. Недельська С. М., Вакула Д. О. Особливості імунного статусу дітей із різною тяжкістю atopічного дерматиту. *Здоров'я дитини*. 2021. Т. 16, № 1. С. 20–26. (Дисертанткою проведено огляд хворих, літературний пошук, аналіз та статистична обробка даних, підготовлено статтю до друку).

4. Вакула Д. О. Діагностична значимість рН-метрії шкіри у дітей з atopічним дерматитом. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* (до 50-річчя заснування Запорізького державного медичного університету МОЗ України : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф., 30 квіт. 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 90.

5. Вакула Д. О. Умови формування та фактори ризику розвитку atopічного дерматиту у дітей раннього віку в Запорізькій області. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2019. № 2 (115). С. 67–68.

6. Вакула Д. О. Особливості імунітету у дітей раннього віку з ускладненими формами atopічного дерматиту. *XXIII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених*, 15-17 квіт. 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 163.

7. Вакула Д. О., Недельська С. М. Клінічні варіанти шкірних проявів atopічного дерматиту із вторинним грибковим інфікуванням у дітей раннього віку. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019* : зб. тез доп.

наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, 13-17 трав. 2019 р. Запоріжжя, 2019. С. 84–85. *(Дисертанткою проведено набір пацієнтів, клінічне спостереження, діагностика та лікування хворих, літературний огляд та підготовлено тези до друку).*

8. Вакула Д. О. Роль порушення шкірного бар'єру у дітей раннього віку з atopічним дерматитом. *Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань* : зб. тез доп. IV Всеукр. з'їзду алергологів України, 23-25 трав. 2019 р. К., 2019. С. 21.

9. Vakula D., Pakholchuk O. Features of the clinical course of atopic dermatitis related to the types of breeds of microorganisms in young children. *EAACI Congress 2019, 1-5 June 2019. Lisbon, 2019. P. 766.* *(Дисертанткою проведено обстеження хворих, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

10. Недельська С. М., Вакула Д. О. Імунний статус у дітей з різною тяжкістю atopічного дерматиту. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2020. № 2. С. 69–70. *(Дисертанткою проведено огляд хворих, проведено дослідження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

11. Вакула Д. О., Йожикова Д. О. Роль інтерлейкіну - 4 та інтерлейкіну-13 в залежності від важкості форми atopічного дерматиту у дітей. *Наукова конференція студентів ЗДМУ - 2021* : зб. тез доп. в рамках I туру «Всеукраїнського конкурсу студентських наукових робіт з галузей звань і спеціальностей у 2020-2021 н.р.», м. Запоріжжя, 05 лют. 2021 р. Запоріжжя, 2021. С. 31. *(Дисертанткою проведено огляд хворих, проведено дослідження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

12. Вакула Д. О., Йожикова Д. О. Роль маркерів запалення ІІ-1b та ТНФ-а у дітей раннього віку з atopічним дерматитом. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2021* : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, 15-16 квіт. 2021 р. Запоріжжя,

2021. С. 71. (Дисертанткою проведено огляд хворих, проведено дослідження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).