

ОЦІНКА ЗНАЧУЩОСТІ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Атопічний дерматит (АД) — хронічне алергічне захворювання шкіри, що розвивається у осіб з генетичною схильністю до атопії і має рецидивний перебіг з віковими особливостями клінічних проявів. Характеризується підвищеним рівнем загального і специфічних IgE в сироватці крові. Типовими клінічними проявами АД є екзематозне та ліхеноїдне висипання, що виникають внаслідок гіперчутливості до специфічних (алергени) і неспецифічних подразників [1].

Це одне з найбільш поширених захворювань шкіри, яке вражає до 20 % дітей і 1–3 % дорослих у більшості країн світу. Дане ураження шкіри часто є першим кроком у виникненні інших атопічних захворювань, таких як риніт та/або астма [2].

В етіопатології АД мають значення кілька аспектів. Окрім генетичного впливу (80 % рівень збігу в однойцевих близнюків, 20 % — у різнояцевих), до переліку характерних патологічних особливостей належать: імунне відхилення в бік Th2 у фазі ініціації з подальшим збільшенням вироблення IgE; недостатня бар'єрна функція шкіри внаслідок порушення метаболізму ліпідів та/або утворення структурних білків епідермісу; посилена колонізація па-

тогенними мікроорганізмами, такими як *Staphylococcus aureus* і *Malassezia furfur* (на відміну від *Staphylococcus epidermidis* у здорових осіб) з подальшим підвищенням сприйнятливості до інфікування шкіри; сильний психосоматичний вплив з порушенням вегетативної нервової системи і подальшим збільшенням продукції медіаторів запалення різними клітинами, наприклад еозинофілами [3].

Сьогодні спостерігається зростання захворюваності на АД у всьому світі, що пов'язано з несприятливим впливом багатьох чинників сучасної цивілізації. В Україні відмічається поступове зростання захворюваності та поширеності АД серед дітей віком від 0 до 17 років [4]. Це зумовлює актуальність вивчення факторів ризику розвитку АД.

Доведеними факторами ризику розвитку АД є: атопія у сімейному анамнезі та мутації з втратою функції гена філагрину (FLG). Дані про значення інших факторів розвитку захворювання є суперечливими.

За різними даними, близько 70 % хворих на АД мають у сімейному анамнезі атопічні захворювання. Ризик виникнення АД у 2–3 рази вищий у дітей, у яких один з батьків має атопічне захворювання, і він зростає у 3–5 разів, якщо обоє батьки

мають атопію [5]. Існують дані про те, що наявність АД у матері є більш важливим прогностичним фактором.

Ген *FLG* кодує профілагрин, який розпадається на мономери філагрину. Ці білки відіграють ключову роль в остаточній стадії диференціювання епідермісу й утворення шкірного бар'єру, в тому числі й рогового шару. Продукти розпаду філагрину є частиною природного зволожувального фактора, який сприяє гідратації епідермісу і здійсненню бар'єрної функції. Мутації *FLG* призводять до ризику раннього розвитку АД та тяжчого перебігу хронічної форми захворювання [6]. Однак слід зазначити, що значна кількість пацієнтів з АД не мають відомих мутацій *FLG* і, навпаки, приблизно у 40 % людей з мутаціями *FLG* атопічний дерматит не розвивається [7]. Даний факт підкреслює необхідність більш детального вивчення факторів, що сприяють розвитку АД, які не належать до розряду генетичних.

За даними P. Vager et al., шлях розродження не впливає на ймовірність розвитку АД [8]. Дані про асоціацію маси при народженні з ризиком розвитку АД є суперечливими. У низці досліджень вказувалася роль великої маси тіла при народженні як фактора розвитку АД, тимчасом як інші дані свідчили про обернений зв'язок маси тіла

при народженні та ризику розвитку захворювання [9]. У пацієнтів з АД доволі часто спостерігається сенсibilізація до певних харчових алергенів. Однак дані про вплив терміну введення першого підгодовування і виключення потенційних харчових алергенів з раціону дитини також суперечливі. За даними F. R. Creer et al., ці заходи не змінюють ризик розвитку АД [10]. Більшість досліджень, в яких вивчався вплив модифікації материнського молока і дитячого харчування, не доводять його захисного ефекту. Однак у деяких дослідженнях останніх років відзначається позитивний вплив на перебіг АД гідролізованих і пробіотичних добавок. Виявлено, що ці підходи можуть мати позитивний ефект у запобіганні розвитку захворювання у дітей з групи високого ризику, які отримують не тільки грудне молоко [11]. Слід зазначити, що суперечливість даних і відсутність достатніх доказів не дають можливості рекомендувати конкретні дієтичні заходи для первинної профілактики АД.

Немає погоджених результатів щодо впливу статі на ризик розвитку АД. Більш високий рівень освіти батьків є фактором ризику розвитку АД, однак вплив цього фактора недостатньо зрозумілий [12].

Проживання в міській місцевості, ймовірно, збільшує ризик АД, але результати досліджень, у яких здійснювалися спроби визначити причинні фактори навколишнього середовища, не є остаточними [13]. Перебування у дошкільному закладі освіти може впливати на ризик розвитку АД, але необхідні дослідження, у яких був би запропонований кращий контроль провокуючих чинників [14]. Також достеменно не зрозумі-

ло, який вплив на ризик розвитку та перебіг АД мають домашні тварини. Результати двох недавніх досліджень показали, що у власників котів посилюється ефект мутації філагрину [15; 16]. У пацієнтів з АД часто виявляється сенсibilізація до кліщів домашнього пилу, однак переконливі докази щодо ефективності стратегії усунення дії кліщів для запобігання АД відсутні.

Існують дані про вплив мікробних чинників у ранньому віці, які вказують на те, що ендотоксини сільськогосподарських тварин, собак можуть мати захисний ефект щодо зменшення ризику розвитку АД [17]. Використання непастеризованого молока і гельмінтози також можуть мати захисне значення, але застосовувати такі заходи не рекомендується у зв'язку з потенційним ризиком для здоров'я. Переконливих даних щодо впливу прийому антибіотиків на ризик розвитку АД у ранньому віці немає [18].

Паління (активне і пасивне) не має значного впливу на ризик розвитку АД, хоча результати досліджень є суперечливими [19]. Слід зазначити, що паління, у тому числі пасивне, має багато інших негативних наслідків для здоров'я.

Мета дослідження — проведення монофакторного аналізу факторів ризику розвитку atopічного дерматиту у дітей для оцінки їх статистичної значущості, а також визначення їхньої ролі при проведенні диференційної діагностики.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження були включені 110 хворих дітей у віці від 2 міс. до 12 років з проявами АД, які утворили основну групу. Діагноз АД встановлювали відповідно до критеріїв Hanifin and Rajka.

Головними критеріями були:
— свербіж шкіри;
— типова морфологія і локалізація шкірних висипань;
— хронічний рецидивний перебіг захворювання;
— атопія в особистому та/або сімейному анамнезі.

До додаткових критеріїв було включено: ксероз (сухість шкіри); іхтіоз (в основному долонний); реакція гіперчутливості негайного типу при проведенні шкірних тестів з алергенами; локалізація шкірного процесу на п'ястях і стопах; хейліт; екзема сосків; схильність до інфекційних уражень шкіри, пов'язаних з порушенням клітинного імунітету; початок захворювання у ранньому дитячому віці; еритродермія; рецидивний кон'юнктивіт; інфраорбітальна складка Денні — Моргана; кератоконус; передня субкапсулярна катаракта; тріщини за вухами; високий рівень IgE в сироватці крові; потемніння ділянок біля очей; блідість або еритема обличчя; білий лішай; непереносимість їжі, непереносимість вовни і ліпідних розчинників; перифолікулярна локалізація висипань; вплив емоційних чинників на перебіг захворювання; білий дермографізм. Для ідентифікації діагнозу АД необхідна була наявність трьох основних і трьох додаткових ознак. Сверблячка є обов'язковим критерієм для постановки діагнозу АД.

Критеріями виключення діагнозу була наявність таких захворювань і станів: неспецифічні запальні захворювання шкіри (себорейний дерматит, контактний дерматит тощо); імунodefіцити; онкологічні захворювання шкіри; вроджені генетичні, метаболічні та аутоімунні захворювання з ураженням шкіри; паразитарні та інфекційні захворювання шкіри (короста, трихофітія, ураження шкіри при

ВІЛ-інфекції та ін.) До контрольної групи увійшли 50 практично здорових дітей з аналогічним розподілом за статтю та віком.

Монофакторний аналіз проводився за допомогою пакета статистичних програм STATISTICA 6 і включав розрахунок відношення шансів (ВШ) і його 95 % довірчого інтервалу (ДІ), а також атрибутивного ризику (АР). Показник АР характеризує індивідуальний вплив наявності певного фактора на ризик виникнення АД у дитини. Під час дослідження оцінювали

значущість факторів ризику розвитку АД у дітей за методом “Feature Selection and Variable Filtering” модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining).

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження факторів ризику проводилося як традиційне перехресне обсерваційне на основі аналізу опитувальника, до якого входили 16 питань. Фактори, використані для статистичного аналізу, були відібрані емпіричним шляхом. До них

зараховано спадкові чинники (наявність atopічних або алергічних захворювань у сімейному анамнезі), особливості перебігу перинатального періоду (вид розродження, маса тіла при народженні тощо), фактори навколишнього середовища. Особлива увага приділялась факторам, пов'язаним з особливостями вигодовування і харчування дитини і матері.

Результати монофакторного аналізу представлені в табл. 1

При визначенні ролі спадкових факторів було виявлено, що

Таблиця 1

Фактори, що впливають на розвиток atopічного дерматиту у дітей

| Фактор ризику | АД (n=25), % (95% ДІ) | Контрольна група (n=25), % (95% ДІ) | ВШ | 95% ДІ | χ^2 | P | ϕ |
|--|-----------------------|-------------------------------------|----------|----------------|----------|-------|--------|
| Атопія у одного з батьків | 72,00 (54,39–89,60) | 8,00 (-2,63–18,63) | 29,57 | 4,65–244,94 | 18,75 | 0,000 | 0,65 |
| Атопія у обох батьків | 12,00 (-0,73–24,73) | 0,00 | ∞ | 0,45– ∞ | 1,42 | 0,23 | 0,25 |
| Розродження за допомогою кесаревого розтину | 36,00 (17,18–54,81) | 36,00 (17,18–54,81) | 0,44 | 0,12–1,58 | 1,29 | 0,25 | -0,20 |
| Маса тіла при народженні більше 4 кг | 24,00 (7,25–40,74) | 8,00 (-2,63–18,63) | 3,63 | 0,55–29,76 | 1,34 | 0,24 | 0,22 |
| Перше прикладання до груді через 2–6 год після народження | 36,00 (17,18–54,81) | 36,00 (17,18–54,81) | 1,00 | 0,27–3,70 | 0,00 | 1,00 | 0,00 |
| Перше прикладання до груді більше 6 год після народження | 40,00 (20,79–59,20) | 32,00 (13,71–50,28) | 1,41 | 0,38–5,41 | 0,09 | 0,77 | 0,08 |
| Тривалість грудного вигодовування менше 4 міс. | 56,00 (36,54–75,45) | 52,00 (32,41–71,58) | 1,17 | 0,33–4,15 | 0,00 | 1,00 | 0,04 |
| Тривалість грудного вигодовування менше 6 міс. | 44,00 (24,54–63,45) | 56,00 (36,54–75,45) | 2,02 | 0,53–7,77 | 0,78 | 0,37 | 0,17 |
| Раннє введення прикорму (у віці до 6 міс.) | 36,00 (17,18–54,81) | 4,00 (-3,68–11,68) | 13,50 | 1,46–313,06 | 6,12 | 0,013 | 0,4 |
| Раннє введення продуктів-облігатних алергенів | 84,00 (69,62–98,37) | 92,00 (81,36–102,63) | 0,46 | 0,05–3,39 | 0,19 | 0,66 | -0,12 |
| Антибактеріальна терапія у перші 3 міс. життя | 40,00 (20,79–59,20) | 44,00 (24,54–63,45) | 0,84 | 0,23–3,02 | 0,00 | 1,00 | -0,04 |
| Велика кількість продуктів-облігатних алергенів у раціоні матері під час вагітності та годування | 92,00 (81,36–102,63) | 64,00 (45,18–82,81) | 6,47 | 1,06–50,41 | 4,20 | 0,04 | 0,34 |
| Вища освіта батьків | 68,00 (49,71–86,28) | 72,00 (54,39–89,60) | 0,83 | 0,20–3,26 | 0,00 | 1,00 | -0,04 |
| Наявність домашніх тварин (кіт) | 16,00 (1,62–30,37) | 28,00 (10,39–45,60) | 0,49 | 0,10–2,31 | 0,46 | 0,49 | -0,15 |
| Паління матері | 24,00 (7,25–40,74) | 60,00 (40,79–79,20) | 0,21 | 0,05–0,82 | 5,25 | 0,022 | -0,37 |
| Несприятливе середовище, параметри повітря | 72,00 (54,39–89,60) | 48,00 (28,41–67,58) | 2,78 | 0,74–10,74 | 2,08 | 0,13 | 0,25 |
| Вплив побутових алергенів | 48,00 (28,41–67,58) | 28,00 (10,39–45,60) | 2,37 | 0,63–9,12 | 1,36 | 0,24 | 0,21 |

наявність atopії у одного з батьків у сімейному анамнезі майже в 30 разів підвищує ризик розвитку atopічних станів у дитини. Відсутність статистично достовірного зв'язку цих станів з atopією в обох батьків у нашому дослідженні, очевидно, пов'язано з невеликим об'ємом вибірки. Вид розродження, маса тіла при народженні, час першого прикладання до грудей, а також інші перинатальні фактори не виявилися статистично достовірно значущими в досліджуваній когорті дітей з АД. Тривалість грудного вигодовування менше 6 міс. і його раннє припинення (у віці до 4 міс.) також не продемонстрували статистичної значущості як фактори ризику розвитку atopічного дерматиту, тимчасом раннє введення страв підгодовування, яке відзначалося у 36 % хворих на atopічний дерматит, у 13,5 рази підвищує ризик розвитку захворювання (95 % ДІ 1,46–313,06). Наявність в раціоні вагітної жінки значної кількості продуктів, що є облігатними алергенами, статистично достовірно підвищує ризик розвитку АД у дитини (ВШ 6,47; 95 % ДІ 1,06–50,41).

Фактори навколишнього середовища, а саме наявність домашніх тварин, постійний вплив побутових алергенів і пасивного куріння тощо не продемонстрували у досліджуваній когорті статистичної достовірності.

Висновки

1. Виділено групи факторів, що впливають на ризик розвитку atopічного дерматиту у дітей. До них належать спадкові чинники, фактори перебігу вагітності та перинатального періоду, харчові чинники, а також фактори навколишнього середовища.

2. Найбільшу статистичну значущість в нашому дослідженні

де продемонстрували спадкові чинники, а також фактори харчування, що пов'язано з роллю харчової алергії як тригера і кофактора розвитку АД у дітей.

Ключові слова: діти, atopічний дерматит, фактори ризику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis / L. F. Eichenfield et al. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb. Vol. 70 (2). P. 338–351.
2. Spergel J. M. From atopic dermatitis to asthma: the atopimarch. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010. Vol. 105. P. 99–106.
3. Atopic dermatitis: a practice parameter update. 2012 / L. Schneider et al. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2013. Vol. 131. P. 295–299.
4. Беш Л. В. Профілактика та лікування atopічного дерматиту у дітей: сучасний погляд на проблему. *Здоров'я України. Педіатрія*. 2016. № 1 (36). С. 9.
5. Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors / H. J. Wen et al. *Br J Dermatol*. 2009. Vol. 161. P. 1166–1172.
6. Irvine A. D., McLean W. H., Leung D. Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011. Vol. 365. P. 1315–1327.
7. Волосовец А. П., Кривоустов С. П., Павлик Е. В. Роль филагрина в алергології дитячого віку. *Здоров'я дитини*. 2013. Т. 2, № 45. С. 156–161.
8. Bager P., Wohlfahrt J., Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2008. Vol. 38. P. 634–642.
9. Impaired fetal growth decreases the risk of childhood atopic eczema: a Swedish twin study / C. Lundholm et al. *Clin Exp Allergy*. 2010. Vol. 40. P. 1044–1053.
10. Creer F. R., Sicherer S. H., Burks A. W. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional intervention on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of

complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008. Vol. 121. P. 183–191.

11. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis / C. Pelucci et al. *Epidemiology*. 2012. Vol. 23. P. 402–414.

12. Epidemiologic, clinical and socioeconomic factors of atopic dermatitis in Spain / A. Martorell Aragones et al. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2009. Vol. 19 (Suppl 2). P. 27–33.

13. Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review / M. E. Scharam et al. *Br J Dermatol*. 2010. Vol. 162. P. 964–973.

14. Association between attendance of day care centres and increased prevalence of eczema in the German birth cohort study LISAPLUS / C. Cramer et al. *Allergy*. 2011. Vol. 66. P. 68–75.

15. Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and the interaction with cat exposure / M. L. Schuttelaar et al. *Allergy*. 2009. Vol. 64. P. 1758–1765.

16. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure / H. Bisgaard et al. *PLoS Med*. 2008. Vol. 5. P. e131.

17. Flohr C., Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol*. 2011. Vol. 41. P. 1–34.

18. Schmit J., Schmitt N. M., Kirch W., Meurer M. Early exposure to antibiotics and infections and the incidence of atopic eczema: a population-based cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010. Vol. 21. P. 292–300.

19. Parental smoking increases the risk for eczema with sensitization in 4-year-old children / M. Bohme et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2010. Vol. 125. P. 941–943.

Надійшла до редакції 05.04.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Т. В. Стоєва,
дата рецензії 10.04.2018

УДК 616.5-002-056.43-053.2

О. О. Старець, О. В. Федоренко, С. Б. Черниш
ОЦІНКА ЗНАЧУЩОСТІ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗ-
ВИТКУ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ

Мета дослідження — проведення монофакторного аналізу факторів ризику розвитку atopічного дерматиту (АД) у дітей для оцінки їх статистичної значущості, а також визначення їхньої ролі при проведенні диференційної діагностики. У дослідження були включені 110 дітей від 2 міс. до 12 років з АД (основна група). До контрольної групи увійшли 50 практично здорових дітей з аналогічним розподілом за статтю та віком. Монофакторний аналіз проводився за допомогою пакета статистичних програм STATISTICA 6 та включав розрахунок відношення шансів та його 95 % довірчого інтервалу й атрибутивного ризику. Також проводилася оцінка значущості факторів ризику розвитку АД у дітей за методом “Feature Selection and Variable Filtering” модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining). Згідно з отриманими результатами, найбільшу статистичну значущість у даному дослідженні продемонстрували спадкові чинники, а також фактори харчування, що пов’язано з роллю харчової алергії як тригера і кофактора розвитку АД у дітей.

Ключові слова: діти, atopічний дерматит, фактори ризику.

UDC 616.5-002-056.43-053.2

O. O. Starets, O. V. Fedorenko, S. B. Chernysh
ASSESSMENT OF RISK FACTORS OF ATOPIC DER-
MATITIS IN CHILDREN

The study was aimed on the monofactorial analysis of risk factors of atopic dermatitis (AD) in children and evaluation of their statistical significance. 110 children from 2 month to 12 years with atopic dermatitis were involved in the study. The control group consists of 50 healthy children with a similar gender and age. The monofactorial analysis was performed by means of the statistical software STATISTICA 6 and included the calculation of the odds ratio and its 95 % confidence interval and the attributive risk. The significance of the risk factors for atopic dermatitis development in children was estimated by “Feature Selection and Variable Filtering” method of the Data Mining module. Hereditary factors, peculiarities of the course of the perinatal period, environmental factors, and factors related to the child and mother’s nutrition were studied. Results of the study showed that the greatest statistical significance in our study was hereditary factors and nutritional factors, associated with the role of food allergy as a trigger and cofactor for the development of AD in children.

Key words: children, atopic dermatitis, risk factors

УДК 616.62-002-036.1

Т. В. Стоєва, *д-р мед. наук, проф.*,
Т. Л. Годлевська, *канд. мед. наук*

ОСОБЛИВОСТІ УРОДИНАМІКИ НИЖНІХ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ З НЕЙРОГЕННИМ СЕЧОВИМ МІХУРОМ ЗА УМОВИ ВПЛИВУ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ

Одеський національний медичний університет

Визначення показників уродинаміки нижніх сечовивідних шляхів має важливе значення при діагностиці захворювань сечовивідної системи [1–4]. Порушення сечовиведення в дитячому віці досить розповсюджене і трапляється майже у третині дітей віком від 4 до 15 років [1]. У віці 5 років нейрогенні порушення спостерігаються у 15–20 % дітей, а на момент вступу до школи — у 7–12 % дітей [2]. Уродинаміка нижніх сечовивідних шляхів у дитячому віці знач-

ною мірою визначається психоемоційним станом дитини, її особистісним сприйняттям впливу факторів навколишнього середовища. Дослідження останнього часу свідчать на користь важливої ролі тривоги — реактивної, а також особистісної — у появі розладів уродинаміки нижніх сечовивідних шляхів у дітей з нейрогенним сечовим міхуром [3; 4].

Одним із факторів, які впливають на стан психореактивності, є неінвазивні електричні

позраження структур мозку, що можуть бути здійснені за допомогою імпульсів електричного струму, імпульсів магнітного поля високої індукції [6; 7]. Варто зазначити, що вплив транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) ефективний щодо регуляції тону сечового міхура у хворих з частковим розтинном спинного мозку [8], а також у пацієнтів з хворобою Паркінсона [5]. До останнього часу не було досліджено особливості уродинаміки за умов впливу транскраніальним імпульсним магнітним полем.

© Т. В. Стоєва, Т. Л. Годлевська, 2018