

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

УДК 616.5-092-085.2-053.2

ЮЛДАШЕВ МУЗАФФАР АКРАМОВИЧ

МЕХАНИЗМЫ ПРЕ- И ПОСТНАТАЛЬНОГО ФОРМИРОВАНИЯ
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ

(клинико-экспериментальное исследование)

14.00.11- Кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Ташкент – 2009

Работа выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте

Научный консультант: Доктор медицинских наук, профессор
Шахабиддинов Тургун Турсунович.

Официальные оппоненты: Академик Российской академии медико-технических наук, доктор медицинских наук, профессор **Ваисов Адхам Шавкатович**

Доктор медицинских наук, профессор
Рахматов Акрам Баратович

Доктор медицинских наук, профессор
Арипова Тамара Уктамовна

Ведущая организация: Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ

Защита диссертации состоится «___» _____ 2009 г. в «___» часов на заседании Специализированного совета Д.087.01.03. при Ташкентской медицинской академии (700048, ул. Пахлавон Махмуд 103).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентской медицинской академии
Автореферат разослан «___» _____ 2009 г.

**Ученый секретарь
специализированного совета,
доктор медицинских наук,
профессор**

ИСМАИЛОВА Г.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Атопический дерматит (АД) – одно из самых распространенных заболеваний в современной медицине и он тесно взаимосвязан с ростом аллергических заболеваний, нарастающим неблагополучием экологической ситуации, снижением здоровья женщин в период беременности и лактации.

По мнению Н.П. Тороповой и О.А. Сиявской (1993), Г.И. Смирновой (1998), И.И. Балаболкина и В.Н. Гребенюк (1999), Ю.В. Сергеева (2002), Н.Г. Короткого с соавт.(2003), Д.Ш. Мачарадзе (2007), N. Ahberg et al. (1995), S.T. Holgate (1999), A. Kemp, V. Bjorksen (2003), в ближайшие годы АД будет расти и становится тяжелее вследствие прогрессивного ухудшения экологии, снижения здоровья населения в каждом следующем поколении. Актуальность АД также обусловлена низкой эффективностью терапии, особенно у детей, из-за недостаточности наших знаний о закономерностях системогенеза, этиологии и сложности патогенеза; слабого взаимодействия педиатров, аллергологов и дерматологов.

АД, являясь самым ранним проявлением атопического синдрома, наблюдается, в подавляющем большинстве случаев, в первые месяцы, на первом году жизни. Он провоцируется, как правило, аллергенами пищи матери или искусственных питательных смесей. Структурно-функционально незрелый желудочно-кишечный тракт, иммунная и другие системы (И.М. Воронцов, 1997; И.М. Воронцов, Е.М. Фатеева, 1997, 1998; А.В. Мазурин, И.М. Воронцов, 1999; К.А. Зуфаров, А.Ю. Юлдашев, 2001; А.Ю. Юлдашев с соавт. 2008; Ogra et al, 1999; W.Walker, 2005 и др.) не могут эффективно гидролизовать, связать и утилизировать аллергены и запускают реакции иммунного воспаления в коже и других органах (В.Н. Титов, 2007).

По мнению А.А. Баранова, Л.А. Шеплягиной (2000), А.А. Баранова с соавт. (2000) и др., недостаточная эффективность средств сохранения и восстановления здоровья детей должны быть направлены на изучение закономерностей системогенеза, формирование функциональных систем, механизмов их адаптаций и нарушений после рождения. Следует также учитывать, что даже при вскармливании грудным молоком возможности адаптивного развития организма неразрывно связаны с наследственностью, экологией, осложнениями беременности и т.д. Болезни, передаваемые половым путем, экстрагенитальные заболевания матери, патология беременности и родов, преждевременный перевод на смешанное и искусственное вскармливание и т.д. оказывают существенное влияние на развитие, тяжесть АД (обзор: Д.Ш. Мачарадзе, 2007).

Питание, как отмечают А.М. Уголев (1991), И.М. Воронцов, Е.М. Фатеева, 1997; В.М. Луфт (2003); И.А. Конь (2005, 2007) и др., оказывает прямое воздействие на структурно-функциональное состояние органов и систем, метаболические процессы в них, являясь фактором поддержания их адаптации и здоровья, либо нарушений и возникновения болезней. Оно тем более значимо, чем меньше возраст ребенка. Питание естественное грудное, а затем дефинитивное является сложным процессом, особенно в период

постнатального становления, интеграции структур, органов, регуляторных систем организма, и его закономерности недостаточно изучены. В динамике возраста многочисленные функции пищеварительной системы обуславливают активные взаимодействия со всеми органами и системами. Однако исследования, раскрывающие механизмы взаимосвязи, структуру уровней регуляции гомеостаза внутренней среды в тонкой кишке у детей различного возраста, противоречивы. Фундаментальные исследования интеграции внутренних органов с кожей, регуляторными системами позволят повысить эффективность лечения и предупредить ее заболевания.

Степень изученности проблемы.

Труды Н.П. Тороповой и О.А. Синявской (1993), Г.И. Смирновой (1998), И.И. Балаболкина и В.Н. Гребенюк (1999), Ю.В. Сергеева (2002), Н.Г. Короткого с соавт. (2003), Д.Ш. Мачарадзе (2007) и др. внесли определенный вклад в углубление представлений об этиологии, патогенезе, лечении и профилактике АД. Однако, механизмы его развития и формирования недостаточно расшифрованы, относительно мало работ по ранней профилактике болезни, здоровья матерей группы риска в периоды беременности и родов, последующего развития ребенка. Необходимо также отметить, что для успешного решения проблемы АД требуются целенаправленные исследования по изучению развития и становлению органов пищеварения, иммунной системы слизистой кишечника, организации пищеварения и всасывания, регуляции гомеостаза внутренней среды, роли и значения эндоэкологии, интеграции регуляторных систем организма.

Тонкая кишка и её бактериальная флора при оптимальной организации полостного, мембранного пищеварений и всасывания обеспечивают организм необходимыми нутриентами, образуют недостающие, разрушают токсические и избыточные компоненты пищи (А.М. Уголев, 1991, В.М. Луфт, 2003), нормализуют структуру и функцию внутренних органов. Однако, до настоящего времени представления о закономерностях развития и становления тонкой кишки, интеграции её функций, регуляторных систем, взаимоотношении с микрофлорой недостаточны, порой противоречивы. Это не позволяет обосновать полноценное, рациональное, патогенетически обоснованное лечение и профилактику АД у детей различного возраста.

Связь диссертации с тематическими планами НИР. Работа выполнена в соответствии с планами НИР Ташкентского педиатрического медицинского института. Тема диссертационной работы утверждена решением Ученого Совета института №9 от 27 апреля 2007г.

Цель исследования. Изучение механизмов развития, формирования атопического дерматита у детей, совершенствование методов его лечения, профилактики и реабилитации на основе экспериментального установления в тонкой кишке закономерностей становления и интеграции пищеварительно-всасывательной и иммунной функций, уровней регуляции гомеостаза внутренней среды организма.

Задачи исследования.

1. Определить у обследуемых детей различного возраста особенности топографии, морфологии и степени тяжести кожного процесса.
2. Определить показатели клеточного иммунитета, антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) к тканевым антигенам (ТА) кишечника, почек, печени, легких и мозга.
3. Установить эффективность традиционной и рациональной терапии у детей с АД различной степени тяжести на основании показателей клеточного иммунитета и АСЛ к тканевым антигенам.
4. Определить влияние профилактических и лечебных мероприятий в группе женщин высокого риска до и во время беременности, родов, коррекции питания на состояние здоровья, показатели АСЛ к тканевым антигенам и частоту кожных заболеваний.
5. Изучить становление функциональной системы пищеварения и всасывания, иммунной системы слизистой оболочки (ИССО) тонкой кишки крыс в постнатальном онтогенезе, до периода полового созревания.
7. Установить структуру уровней регуляции гомеостаза в слизистой оболочке тонкой кишки.

Объект и предмет исследования. Дети различного возраста, больные АД, женщины репродуктивного возраста группы риска, экспериментальные животные (крысы лабораторные различного возраста, безмикробные, моноконтаминированные, конвенциональные).

Методы исследования. Клинические, иммунологические, морфологические, морфометрические, биохимические и статистические.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. При АД у детей различного возраста в крови показатели клеточного иммунитета и АСЛ к тканевым антигенам изменяются в зависимости от возраста и степени тяжести болезни. АСЛ наиболее выражено увеличиваются к тканевым антигенам кишечника и почки, меньше - к другим органам и характеризуют полиорганность заболевания;
2. При АД у детей кожный процесс полиморфен, имеет для каждой возрастной группы характерную топографию, морфологию и течение. Показатель SCORAD минимален у детей раннего возраста, максимален - в возрасте 7-14 лет;
3. Традиционное лечение улучшает течение кожного процесса у всех детей с различной степенью тяжести, однако показатели иммунитета нормализуются лишь в группе с легкой степенью тяжести и незначительно меняются в группе со средней и тяжелой степенью АД. Рациональная патогенетически обоснованная терапия АД у детей всех возрастных групп при различной степени её тяжести нормализует показатели клеточного иммунитета и АСЛ к тканевым антигенам кишечника, почки, печени, легких и мозга;
4. Реабилитация и длительная ремиссия АД достигаются регулярным контролем состояния здоровья отягощенных и переболевших детей, проведением комплексных профилактических мероприятий за 1-1,5мес до

- сезонного обострения и включает элиминационную диету, употребление гипоаллергенных продуктов с повышенным содержанием кисло-молочных, растительной клетчатки, неседативных антигистаминных препаратов (Зиртек), окиси Zn, пре- и пробиотиков, антиоксидантов и ферментов поджелудочной железы (Креон), увлажняющих кремов;
5. Профилактика и лечение экстрагенитальных и гинекологических заболеваний матерей группы риска до планируемой беременности, в динамике гестации, профилактика осложнений беременности и родов, гипоаллергенная диета, раннее прикладывание к груди и продолжительное (6-12мес) естественное вскармливание, максимально отсроченное введение прикорма, индивидуальная коррекция питания матери и ребенка при смешанном и ребенка – при искусственном, окончательном питании существенно снижают показатели АСЛ к тканевым антигенам, частоту соматических заболеваний и поражения кожи у детей;
 6. Тонкая кишка и иммунная система её слизистой оболочки развиваются и осуществляют структурно-функциональное становление в постнатальном периоде жизни синхронно, в соответствии с законами системогенеза: фрагментарно, гетерохронно, консолидируясь и интегрируясь, гармонично при естественном вскармливании, испытывая морфо- и иммуногенное влияние индигенной микрофлоры;
 7. Структурно-функциональная интеграция пищеварительно-всасывательной, иммунной систем слизистой оболочки тонкой кишки, уровней регуляции гомеостаза в ней является совершенной адаптацией к последовательной смене типов питания: грудное-смешанное-окончательное. Нарушение этой интеграции и всасывание антигенов активизирует макрофагальную систему и иммунное воспаление органов, показателем степени которого являются АСЛ к тканевым антигенам.

Научная новизна. Получены результаты, раскрывающие у детей с АД зависимые от возраста показатели клеточного иммунитета и иммунорегуляторного индекса. Введение в клиническую практику при АД метода АСЛ и выявление зависимости его увеличения от степени поражения органов и тяжести заболевания во все возрастные периоды позволяет установить вовлеченность внутренних органов в патологический процесс, полиорганность поражения, эффективность проводимой терапии. АСЛ к тканевым антигенам внутренних органов характеризуют также успешность проводимых лечебных и профилактических мероприятий у матерей группы риска, профилактических и реабилитационных мероприятий у переболевших или наследственно отягощенных детей.

Впервые экспериментально установлено структурно-функциональное несовершенство тонкой кишки, её иммунной системы после рождения, различная иммуногенность и морфогенность представителей индигенной и патогенной кишечной микрофлоры. Раскрыты механизмы интеграции структур, осуществляющих пищеварительно-всасывательную, иммунную функции; формирование адаптированной к антигенам пищи функциональной системы, обеспечивающей в тонкой кишке гомеостаз внутренней среды;

регулируемый транспорт нутриентов в кровь и лимфу. В различные возрастные периоды морфологически представлены механизм поступления антигенов пищи из просвета кишки во внутреннюю среду; иммунное воспаление и функционально-метаболическая активность макрофагов. На основе проведенных исследований разработана высокоэффективная, патогенетически обоснованная рациональная терапия, которая нормализует показатели клеточного иммунитета, АСЛ к тканевым антигенам кишки, почки, печени, легких и мозга.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Углубление представлений о механизмах развития и формирования АД у детей различного возраста, коррекция здоровья женщин группы риска, патогенетически обоснованная рациональная терапия позволяют осуществить эффективное его лечение и профилактику, уменьшить частоту обострений и увеличить продолжительность ремиссии. Лечение экстрагенитальных заболеваний до и в период гестации, профилактика осложнений беременности и родов уменьшает частоту АД у детей. Установление закономерностей системогенеза при формировании функциональных систем организма, интеграции пищеварительно-всасывательной и иммунной систем слизистой оболочки тонкой кишки; уровней регуляции гомеостаза внутренней среды организма позволяют рассматривать питание как важнейший фактор адаптации, средство профилактики или развития болезни, в частности АД.

На этой основе разработаны патогенетически обоснованные диеты и схемы терапии (элиминационная, гипоаллергенная) АД, совершенствованы и оптимизированы профилактические и лечебные мероприятия.

Морфо- и иммуногенное свойство микроорганизмов позволяет использовать их штаммы при разработке функционального питания, совершенствовать и оптимизировать профилактическое питание, развивать диетотерапию.

Показатели АСЛ к тканевым антигенам внутренних органов характеризуют степень их поражения и вовлеченность в патологический процесс. Это позволяет распознать заболевание органа (ов) до клинической манифестации его заболевания и осуществить раннее его лечение и профилактику.

Экспериментальные модели могут помочь изучению атопического синдрома, механизмов полиорганного поражения, межорганых и межсистемных взаимодействий, роли регуляторных систем организма при АД у детей.

Реализация результатов. Результаты исследований внедрены в учебный процесс кафедры дерматовенерологии ТашПМИ и Городском детском медицинском консультативно-диагностическом центре. По материалам диссертации изданы монография, методическая рекомендация и информационное письмо.

Апробация работы. Результаты исследований обсуждены на Международных конгрессах Европейской Академии дерматовенерологов (Прага, 2002; Барселона, 2003; Мальта, 2003; Будапешт, 2004; Лондон, 2005; Родос, 2006; Стамбул, 2008, Париж, 2008), Всемирном 21 конгрессе дерматологов (Буэнос Айрес, Аргентина, 2007), V и VI научно-практической конференции «Социально-значимые заболевания в дерматовенерологии. Диагностика, терапия, профилактика» (Москва, 2005, 2006), конференции, посвященной 70-летию проф. Азизовой С.С. «Экспериментал ва клиник фармакологиянинг долзарб муаммолари» (Ташкент, 2004), Республиканских научно-практических конференциях: «Актуальные проблемы дерматологии и венерологии» (Самарканд, 2004; Карши, 2005; Ташкент, 2006), «Современные проблемы диагностики, лечения и профилактики аллергических заболеваний» (Ташкент, 2006); Республиканской научно-практической конференции аспирантов, докторантов и соискателей (Ташкент, 2007), обществе дерматовенерологов г.Ташкента и Ташкентской асти (2005, 2006), научно-практической конференции «Актуальные проблемы детской оториноларингологии» (Ташкент, 2006), «Актуальные вопросы детской неврологии» (Ташкент, 2006), VIII Международном конгрессе морфологов (Орел, 2006), V съезде дерматовенерологов Узбекистана, (Ташкент, 2008), межкафедральном заседании ТашПМИ (2008), ТМА (2008) и межкафедральном семинаре ТашИУВ (2008).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 37 работ, из них 1 монография, 16 журнальных статей (4 зарубежные), 18 тезисов (12 зарубежных), методическая рекомендация и информационное письмо.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 250 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав: обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные исследования и их обсуждение; выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 455 отечественных и зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 29 таблицами, 84 рисунками, 35 фотографиями больных и 2 диаграммами.

Основное содержание работы

В 1 главе рассматриваются и анализируются многочисленные данные литературы по развитию и формированию АД у детей. Отмечено, что неуклонный рост числа и степени тяжести заболевания обусловлены наследственной предрасположенностью, антигенами, соматическими и гинекологическими заболеваниями матери, употреблением высокоаллергенных продуктов во время беременности, несбалансированным питанием при раннем переводе ребенка на смешанное или искусственное питание (Н.П. Торопова, О.А. Синявская, 1993; Г.И. Смирнова, 1998; И.И. Балаболкин, В.Н. Гребенюк, 1999; Ю.В. Сергеева, 2002; Д.Ш. Мачарадзе, 2007). Несовершенство пищеварительной, иммунной и других систем, особенно на первом году жизни (К.А. Зуфаров, А.Ю. Юлдашев, 2001; Н.Н. Яригин, 2003; Р.М. Хаитов, 2005; А.Ю. Юлдашев с соавт., 2008; W. Walker, 2005 и др.), рассматриваются как существенные, предрасполагающие

факторы развития АД. Рассматривая и анализируя работы по профилактике АД (Г.И. Смирнова, 1998; И.И. Балаболкин, В.Н. Гребенюк, 1999; Мачарадзе, 2007; A. Berg et al. 2003; M.S Kramer, R. Kakuma, 2004; и др.), отмечается мультифакторность, трудоемкость и длительность лечения АД. При проведении реабилитационных мероприятий, наряду с решенными задачами, отмечаются нерешенные (Н.П. Торопова, О.А. Синявская, 1993; Г.И. Смирнова, 1998; Д.Ш. Мачарадзе, 2007). Профилактика, лечение и реабилитация АД, несомненно, требуют научно обоснованных подходов, углубления исследований по возрастным особенностям иммунной, пищеварительной и других систем организма, их взаимосвязи для обеспечения совершенной адаптации и здоровья, патогенетически обоснованного лечения и ремиссии.

Вторая глава посвящена описанию материала и методов исследования. Клинические исследования проведены в течение 2002-2007 годов в отделении дерматологии клиники ТашПМИ, Городском детском медицинском консультативно-диагностическом центре, НИИЭМИЗ, ПНИКЭБЛ ТМА. Обследованы 264 ребенка в возрасте от 2 месяцев до 14 лет (мальчиков 127; 48% и девочек – 137; 52%) и 47 женщин репродуктивного возраста группы риска. Обследуемые дети были разделены на 6 групп, согласно возрастной периодизации (Аршавский И.А., 1975; Мазурин А.В., Воронцов И.М., 1999): до 4мес (I, n=42), 5-6мес (II, n=42), 7-12мес (III, n=42), 1-3 года (IV, n=44), 3-7 лет (V, n=45), 7-14 лет (VI, n=49). Диагноз «Атопический дерматит» (АД) и его клинические формы у обследуемых установлены на основании клинических проявлений, диагностических критериев J.M. Hanifin и G. Rajka (1980) и анамнеза. При необходимости дети были проконсультированы педиатром, гастроэнтерологом, невропатологом и другими специалистами. Клиническая характеристика заболевания осуществлена на основании классификации В.Н. Гребенюка и А.М. Маннанова (1985). Оценка течения и степени тяжести АД проведена с помощью индекса SCORAD (<40 - легкая, >40<70 - средняя, >70 - тяжелая степень).

В зависимости от клиники заболевания у обследуемых детей различались экссудативная (n=43), эритематозно-сквамозная (n=151), эритематозно-сквамозная с лихенификацией (n=49), лихеноидная (n=20), пруригинозная (n=1) формы АД. Клинически АД характеризовался хронически-рецидивирующим течением, ощущениями сильного зуда, типичной морфологией и определенной локализацией кожного процесса.

В каждой возрастной группе одна половина больных получала традиционную, другая – рациональную терапию. Оценка обеих видов лечения проведена у 143 детей, которые наблюдались в течение 3 лет. Эффективность терапии определена на основании динамического наблюдения их состояния и обследования в процессе лечения и ремиссии, по показателям иммунитета, клинико-лабораторным данным.

В каждой возрастной группе иммунологические исследования проведены двукратно – при поступлении и через 3мес. после лечения, при

рецидиве – аналогично. Иммунологические исследования осуществлены в лаборатории клинической морфологии и иммунологии (зав. лабораторией - д.м.н., профессор Гулямов Н.Г.) НИИ ЭМИЗ (директор - профессор М.Д. Ахмедова) МЗ РУз.

Для количественной регистрации АСЛ, специфически sensibilizированных к ГА различных органов (почки, кишечник, печень, мозг и легкие) использована реакция непрямого розеткообразования (РНРО; Ф.Ю. Гариб с соавт., 1983).

Общее количество Т-(CD3⁺), В-(CD20⁺) лимфоцитов, Т-хелперы (CD4⁺), Т-супрессоры (CD8⁺), естественные киллеры (CD16⁺), иммунорегуляторный индекс (отношение CD4⁺ к CD8⁺, ИРИ) определяли с помощью антилимфоцитарных моноклональных антител производства НИИ Иммунологии МЗ РФ (Москва, фирма «Сорбент») по методу Ф.Ю. Гариб с соавт. (1995).

Нарушения микробиоценоза кишечника у детей с АД коррегировались согласно принципов его рациональной терапии (В.М. Коршунов с соавт., 1996; А.В. Бондаренко с соавт., 1998; С.В. Вельмер, Т.В. Гасилина, 1998; В.А. Таболин, А. Г. Кноль, 1998 и др.): им вводили бифидо- и лактобактерии производства Института микробиологии АН РУз (зав.лаб.- к.м.н. Д.К. Огай), энтеросорбенты (активированный уголь, фильтрум-сти), ферменты (креон), витамины (А, Е), окись цинка и гипоаллергенная диета, при выявлении патогенных микроорганизмов вводили бактериофаги.

При традиционной терапии АД использованы антигистаминные, десенсибилизирующие, мочегонные, витамины (А, Е), энтеросорбенты (активированный уголь, фильтрум сти), ферменты поджелудочной железы.

В зависимости от характера кожного процесса при обеих видах терапии осуществлялось наружное лечение; при необходимости применяли седативные средства.

При обследовании больных по разработанной схеме собирался анамнез, где особое внимание обращалось на наличие (отсутствие) заболеваний у родителей и близких родственников, течение беременности и родов, характер вскармливания, продолжительность естественного (грудного) вскармливания, время введения прикорма, болезни после рождения, особенности их течения и лечения, аллергические проявления и т.д., состояние внутренних органов, в частности желудочно-кишечного тракта.

Учитывая высокую значимость фактора питания для оптимального структурно-функционального развития и становления, совершенной адаптации органов и систем, организма в целом после рождения, несовершенство многих функциональных систем (пищеварительной, иммунной, нервной, эндокринной и т.д.), переход от стерильных внутриутробных условий к внеутробным, связанным с контаминацией микроорганизмами, недостаточную изученность закономерностей системогенеза, когда в постнатальном периоде формируются функциональные системы, обратные связи между ними, осуществляется их

интеграция, нами для установления механизмов развития АД, регуляции гомеостаза внутренней среды проведены экспериментальные исследования.

Степень морфо- и иммуногенного влияния кишечных микроорганизмов и их антигенов изучена нами совместно с НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН (проф. О.В. Чахава, д.м.н. Е.М. Горская) и кафедрой гистологии и мед. биологии ТМА (проф. К.Р. Тухтаев). Свето- и электронно-микроскопически исследованы структурные особенности слизистой оболочки тонкой кишки, пейеровой бляшки крыс породы OFA и линии F-344 Фишер безмикробных (n=6), моноконтаминированных лактобактериям (*Lactobacillus plantarum* 8P-A3; *Lactobacillus fermentum* 90T-S4; через 1 и 14 суток; n=10), холерными вибрионами (*V. cholerae* или *V. eltor*; через 20 часов и 18 суток; n=10); контаминированных представителями нормальной кишечной микрофлоры (через 14 дней и 3 мес; n=10).

У вышеуказанных групп животных, а также конвенциональных в возрасте 1, 3, 7, 21 и 90 дней (n=36) после рождения свето- и электронно-микроскопически изучены кусочки ткани 12-типерстной, тощей, подвздошной кишок и пейеровая бляшка.

У конвенциональных 3мес крыс под микроскопом МБС-2 вдоль тонкой кишки подсчитано общее число пейеровых бляшек, расстояние между ними, масса. На полутонких срезах в различных структурно-функциональных зонах пейеровой бляшки подсчитано абсолютное и относительное число отдельных видов клеток.

Анализ кинетики лимфоцитов зон пейеровой бляшки осуществлен на основании подсчета индекса меченных ядер (ИМЯ) через 1, 3, 7 и 24 часа после одно-, двух- и трехкратной инъекций H^3 -тимидина (2мВк/кг; n=36).

При бактериологическом исследовании кишечника безмикробных крыс после введения кишечных микроорганизмов установлено их приживление и регулярное высеивание в количестве 1×10^7 - 1×10^8 /г.

Учитывая высокую значимость фактора питания и высокую аллергизирующую способность ингредиентов, входящих в состав нутриентов питательных смесей, нами углубленно исследованы механизмы всасывания грудного молока, 7% раствора бычьего сывороточного альбумина и гамма-глобулина человека (1-3, 14 и 21 дня после рождения крыс), альбумина (3мес) через 5, 15, 30, 60мин, 3, 6 и 9 часов после однократного кормления. Идентификация перорально введенного и абсорбированного слизистой оболочкой тонкой кишки белка осуществлена иммунофлуоресцентным методом. Для определения участия ферментов в динамике пищеварения и всасывания в гомогенате слизистой оболочки тонкой кишки биохимически изучены активности кислой фосфатазы и катепсина Д. В качестве субстратов использованы соответственно бетта-глицерофосфат и гемоглобин (А.А. Покровский, А.И. Арчаков, 1968). Активность ферментов выражали в мкмольх в мин. на мг белка. Учитывая участие бокаловидных клеток в процессах пищеварения и всасывания, формировании надэпителиального

слоя слизи и поддержании гомеостаза подсчитывали относительное их число (%) в те же сроки опытов в криптах и на поверхности ворсинок (n=110).

Светооптические исследования проведены после соответствующей фиксации на парафиновых и полутонких срезах, окрашенных соответственно гематоксилин-эозином и основным фуксином-метиленовым синим, ШИК-реакцией. Для электронно-микроскопических исследований кусочки тканей тонкой кишки, пейеровой бляшки фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида (20 мин) и 1% растворе OsO₄ (1,5 часа) при pH 7,3-7,4. После соответствующей проводки кусочки заключены в аралдит или эпон-812. Срезы после контрастирования просмотрены в электронном микроскопе JEM-100S. Электронно-микроскопическое выявление кислой фосфатазы в энтероцитах тонкой кишки в динамике процесса всасывания гетерогенного белка производилось по Гомори.

Количественные результаты клинических и экспериментальных исследований обрабатывали методами вариационной статистики на персональном компьютере Р-IV с применением пакета программ. При этом вычисляли среднюю арифметическую (M), среднюю ошибку (m) и достоверность (P). Различие сравниваемых величин достоверно при P<0,05 (Г.Ф. Лакин, 1990).

В третьей главе, состоящей из клинической (3.1.1-3.1.7 подглавы) и экспериментальной (3.2.1-3.2.4 подглавы) разделов, последовательно изложены результаты собственных исследований.

В первой подглаве (3.1.1) приводятся результаты анализа форм, степени тяжести и активности АД при обследовании детей различного возраста. У 95% (35,98%) детей первая манифестация болезни наблюдается до 4мес возраста; 41 (15,53%) - в течение 12мес; 21 (7,95%) - после 1 года жизни. В возрасте до 1 года процесс носит острый характер, очаги поражения располагаются на лице, шее, разгибательной поверхности рук и ног, ягодицах. Кожный процесс характеризуется мокнутием, эритемой, шелушением, папулезными высыпаниями, эксфолиациями. В старшем возрасте он имеет менее острый характер, располагаясь на шее, кистях, локтевых и коленных сгибах. Течение патологического процесса в коже отличается резистентностью к проведенной терапии, сухостью, шелушением, лихенификацией, сопровождаясь интенсивным зудом, часто осложняясь вторичным инфицированием. У детей до 1 года наследственность отягощена: у каждого пятого (19,04%) причина манифестации - нарушение диеты кормящей матери и (или) введение прикорма, перевод на искусственное питание. У больных детей отмечаются также явления нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта (нерегулярный стул, вздутие живота).

У детей до 1 года жизни наблюдается экссудативная и эритематозно-сквамозная формы заболевания. В возрасте старше 1 года экссудативная форма практически не встречается. Из 42 детей у 13(30,95%) установлена II, 10 (23,8%) - III степень активности и тяжести болезни.

Если рассмотреть эритематозно-сквамозную форму АД абсолютное число и относительная доля больных постепенно возрастает от 25 (2-4мес, 59,5%) до 42 (1-3 года, 95,5%). Она имела средне-тяжелое течение у 77 из 83 детей (92,7%) до 1 года жизни. У 7 детей (8,4%) данной группы АД протекал крайне тяжело из-за выраженной аллергической реактивности. При комплексном обследовании смежными специалистами были выявлены ЖДА III степени у 18 детей (21,7%), рахит (n=9; 10,8%) и другие соматические заболевания. У одного больного 7 мес после контакта с больным простым герпесом развилась герпетиформная экзема Капоши, которая протекала остро, с выраженными симптомами интоксикации, высокой температурой (до 39,8⁰C); на коже лица и кистей рук эритематозно-сквамозные участки, геморрагические корочки, кровоточащие эрозии и трещины, везикулы, явления афтозного стоматита, полиаденит.

В возрасте 1-3 года АД протекал с I (20,45%), II (59,1%) и III (20,45%) степенью активности и тяжести кожного процесса.

В возрастной группе 3-7 лет (n=45) диагностированы эритематозно-сквамозная (n=14; 31,1%), эритематозно-сквамозная с лихенификацией (n=23; 51,5%), лихеноидная (n=8; 17,8%) формы АД. Рецидивы болезни 2-3 раза в год, и имеют продолжительность ремиссии до 1 (n=11; 24,4%), 2 (n=23; 51,1%), 3 и более (n=11; 24,4%) месяцев. В этой группе больных АД наследственность отягощена у 9 (20%), сопутствующие болезни отмечены практически у всех обследуемых. Из 14 детей с эритематозно-сквамозной формой у 3 наблюдалась I, 7 – II и 4 – III степень и тяжесть АД. В отличие от детей младшего возраста (до 1 года) эта форма характеризуется меньшей распространенностью кожного процесса, стойкостью эритемы и шелушения очагов поражения, множеством папул, сильным зудом и резистентностью к проводимой терапии.

Возрастная группа 7-14 лет (n=49) характеризуется разнообразием клинических форм: эритематозно-сквамозная (n=12; 24,5%; II степень активности и тяжести – у 9; III – 3 детей); эритематозно-сквамозная с лихенификацией (n=24; 48,9%; II – 18; III – 3), лихеноидная (n=12; 24,5%; II степень активности и тяжести – у 9, III – 3), пруригинозная (n=1; 2%; III). У обследуемых детей данной возрастной группы наследственность отягощена у 14 (28,6%) детей; среди сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечаются хронический тонзиллит (n=6; 12,2%); кариес (n=37; 75,5%); энтеробиоз (n=13; 26,5%).

У детей 7-14 лет 2-3 рецидива в год с длительностью ремиссии до 1мес у 14 (28,6%), 2мес – 19 (38,8%), 3 и более месяцев – 16 (32,6%). Торпидность кожного процесса, высокая частота рецидивов у большинства из обследуемых детей являются причиной их госпитализации.

На основании динамичного наблюдения течения болезни у детей от 2-4мес до 14 лет делается заключение о существовании возрастных особенностей форм АД, частоте рецидивов, высказывается предположение о связи их с анатомо-физиологическими особенностями кожи и иммунной системой ребенка.

В подглаве 3.1.2. рассматривается частота основных и дополнительных признаков АД у обследуемых 264 детей. За основу приняты большие и малые критерии J. Hanifin @ G. Raika (1980), которые подходят для клинической диагностики как аллергической, так и неаллергической форм АД.

На основании исследования частоты основных и дополнительных признаков делается заключение о том, что систематизация симптомов болезни по их взаимосвязи, морфологии, топографии, возрастным особенностям, основным и дополнительным признакам необходимы для установления особенностей клинической характеристики АД у обследуемых детей, дифференциальной диагностики и патогенетически обоснованной терапии и профилактики.

В главе 3.1.3. осуществлена оценка степени тяжести АД у обследуемых детей по индексу SCORAD (J. Hanifin @ G. Raika, 1980)

Значения индекса SCORAD имели высокую степень корреляции с клинической картиной и тяжестью болезни; у 11 (4,16%) обследуемых он был в пределах 20-30; 75 (28,4%)-30-40; 50 (19,32%) -40 -50; 52(10,69) -50-60; 37(14,01%)-60-70 25(9,47%) -70-80, 13(4,92%) – 80-103 балла. У 86 (32,6%) обследуемых больных отмечается легкая (<40 баллов), 140 (53%) – средняя(>40 <70 баллов) и 38 (14,4%) – тяжелая (>70 баллов) степень АД.

Среди 264 больных в 1-6 возрастных группах средний показатель индекса SCORAD был равен соответственно $23,5 \pm 1,1$; $28,7 \pm 1,4$; $36,3 \pm 2,1$; $46,4 \pm 1,57$; $52,71 \pm 2,34$; $60,1 \pm 2,87$ баллам. На основании этих данных приходим к заключению, что в первых 2 возрастных группах (до 4 и 5-мес.) степень тяжести кожного процесса почти одинакова. В других возрастных группах различия достоверны и они увеличиваются. Самый высокий - $60,1 \pm 2,87$ -индекс установлен в группе детей 7-14 лет, где АД характеризуется упорным и длительным течением, частыми обострениями, трудно поддается лечению.

В главе 3.1.4. осуществлена оценка состояния кожного процесса после традиционной (n=131) и рациональной (n=133) терапии. Рациональная терапия, рассматриваемая как патогенетически обоснованная, осуществлена согласно рекомендаций В.М. Коршунова с соавт. (1996); В.П. Крылова с соавт. (1998) и И.Я. Конь (2004) и др.

После проведения традиционной терапии больные в соответствии со значениями индекса SCORAD 16 (12,2%) имели 20-30, 18 (13,7%) – 31-40; 33 (25,2%) – 41-50; 26 (19,8%) – 51-60; 21 (16%) – 61-70; 9 (6,9%) – 71-80; 8 (6,1%) – более 80 баллов (min-21,7, max-92,7). Рациональная терапия среди 133 больных детей позволяет их распределить следующим образом: 15 (11,3%) имели 20-30; 25 (18,8%)-31-40; 21 (15,8%)-41-50; 28(21,1%)- 51-60; 18(13,5%)-61-70; 15(11,3%)-71-80; 11(8,3%) – более 80 баллов.

На основании этих данных кажется, что эффективность рациональной и традиционной терапии существенно не различаются. Однако, при проведении рациональной терапии регрессия клинических проявлений (распространенность, зуд, площадь поражения и т.д.) происходит быстрее, чем при традиционном лечении. Среднее значение индекса SCORAD после традиционной и рациональной терапии составляет соответственно 40-50 и

20-30 баллов. Аналогичное, почти 2-кратное различие среднего значения индекса SCORAD установлено нами в шести возрастных группах после обеих видов терапии.

На основании этого рациональная терапия АД у обследуемых детей в возрасте от 2мес до 14 лет рассматривается как более эффективная, патогенетически обоснованная, чем традиционная.

В подглаве 3.1.5. приводятся показатели иммунного статуса и АСЛ, специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам у детей с АД до и после традиционной и рациональной терапии. Как отмечают Н.В. Кунгуров (1997, 1998), Г.И. Смирнова (1998); Н.П. Торопова (2003), А.В. Чебуркин (2003), Е.А. Репина (2003), И.И. Балаболкин (2005), Н.И. Урсова (2007), Т.Н. Короткова с соавт. (2007), Д.Ш. Мачарадзе (2007), W. Walker (2005), основой развития АД у детей является недостаточная сформированность иммунной системы, дискоординированная структурно-функциональная деятельность составляющих её элементов и тогда она, естественно, в различных органах (в коже в том числе) обуславливает структурные и метаболические повреждения. Вследствие этого показатели АСЛ повышаются уже при минимальных признаках поражения структур органа, до проявления каких-либо клинических признаков его патологии, до выявления их другими клинико-инструментальными методами.

У обследуемых детей 2-4-мес. возраста (n=42) в зависимости от тяжести АД наблюдаются закономерные сдвиги субпопуляций Т- и В-лимфоцитов. Показатель общего количества Т-лимфоцитов при легкой, средней и тяжелой степени АД уменьшается соответственно в среднем на 8 ($P>0,05$), 15 и 21% ($P<0,01$). Супрессоры достоверно, на 25%, уменьшаются лишь при тяжелой степени тяжести заболевания. Т-хелперы увеличиваются соответственно изменению супрессоров. Показатель В-лимфоцитов прогрессивно возрастает от 1,25 (легкая) до 1,9 раза (тяжелая степень АД). ЕКК также возрастают: в 1,3 (легкая), 1,9 (средняя) и 1,7 раза (тяжелая степень). В результате отмеченных сдвигов субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, ИРИ, независимо от тяжести заболевания, увеличивается в 1,7 раза в среднем.

Показатель АСЛ к тканевым антигенам почти в 2 раза увеличивается при средней и тяжелой степени АД. Наиболее значимо они возрастают по отношению к тканям кишечника и почек, менее – легких и печени, т.е. у детей 2-4мес возраста при АД в патологический процесс вовлечены более кишечник и почки, менее – легкие и печень.

У обследуемых детей 5-6мес возраста (n=42), больных АД, показатели клеточного иммунитета и АСЛ к тканевым антигенам кишечника, почек, печени, легких и мозга почти аналогичны описанным выше, у детей 2-4мес возраста.

У детей 7-12мес возраста при легкой степени АД показатель общих Т-лимфоцитов почти на уровне здоровых детей ($P>0,05$). Доля CD4⁺ и CD20⁺ увеличивается соответственно в среднем в 1,66 и 1,26 раза ($P<0,01$); CD8⁺ и CD16⁺, наоборот, уменьшается соответственно в 1,3 раза ($P<0,05$) и 1,36

($P < 0,01$) раза. При средней и тяжелой степени АД существенно ($P < 0,01-0,001$) уменьшаются Т-супрессоры и В-лимфоциты; $CD4^+$ и $CD16^+$ почти не меняются. Показатель ИРИ, независимо от тяжести болезни, возрастает в среднем на 180%. Это свидетельствует о взаимосвязанном изменении хелперов и супрессоров, однако он не отражает характера кожного процесса.

Показатели АСЛ к тканевым антигенам внутренних органов существенно увеличиваются к кишечнику и почке по мере прогрессирования тяжести АД.

Отмеченные сдвиги клеточного иммунитета происходят на фоне интенсивного становления органов кроветворения и иммунологической защиты (Ю.Е. Вельтищев, В.В. Длин, 2005).

У обследуемых детей в возрасте 1-3 года АД легкой, средней и тяжелой степени вызывает почти однотипные изменения показателей клеточного иммунитета: $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ умеренно уменьшаются ($P < 0,05-0,01$); $CD16^+$ и $CD20^+$ меняются недостоверно; ИРИ, существенно возрастая по сравнению с его значением у здоровых детей ($P < 0,01$), при тяжелой степени болезни становится столь вариабельным, что с показателями в норме достоверно не различается ($P > 0,05$).

В возрасте 3-7, 7-14 лет динамика показателей клеточного иммунитета и ИРИ почти аналогична. Между тем показатели АСЛ к тканевым антигенам изучаемых внутренних органов возрастают по мере увеличения тяжести кожного процесса. Кроме того, если они существенно ($P < 0,01$) увеличиваются к тканям кишечника и почки, умеренно к другим изучаемым органам, то у детей 7-14 лет существенно ($P < 0,01$) возрастают ко всем органам. Надо полагать, что длительное течение заболевания вызывает в них прогрессирование патологического процесса и нарастание иммунной реакции.

Отмеченные сдвиги клеточного иммунитета у обследуемых детей различного возраста и степени тяжести заболевания в последующем позволят объективно оценить эффективность терапии, прогнозировать обострения и ремиссии АД.

Лечение АД, как показывают многочисленные исследователи (Н.П. Торопова, О.А. Синявская (1993); Г.И. Смирнова (1998); И.И. Балаболкин, В.Н. Гребенюк, (1999); Казначеева, (1999); Н.П. Торопова, (2003); И.И. Балаболкин, (2005); Д.Ш. Мачарадзе, (2007) и др., недостаточно эффективно, всегда сопряжено с определенными трудностями. Причиной тому не только полиэтиологичность и мультифакториальность заболевания, но и в том, что после рождения происходит интенсивное формирование и адаптация функциональных систем организма (иммунной, эндокринной и нервной), интеграция периферической (иммунная система слизистых оболочек, кожи) и центральной (костный мозг и тимус) иммунной систем, органов и систем, обеспечивающих гомеостаз внутренней среды (кишка, печень, легкое, почки, макрофагальная система организма).

Учитывая это, а также рекомендации В.М. Коршунова с соавт. (1996), А.В. Бондаренко с соавт. (1998), С.В. Белмер, Т.В. Гасилина (1998), В.А.

Таболина, А.Г. Кноль (1998), И.Я. Конь (2005, 2006) W. Walker (2005) нами рекомендуется комплексная рациональная терапия, которая включает:

1. Идентификацию и элиминацию факторов, вызывающих или обостряющих АД;
2. Иммунокоррекцию с помощью пре- и пробиотиков, микроэлементов;
3. Гипоаллергенную и элиминационную диету;
4. Коррекцию нарушений микробиоценоза, пищеварения и всасывания;
5. Коррекцию метаболических нарушений;
6. Местную противовоспалительную терапию.

Основной целью лечения АД является: устранение как клинических проявлений болезни, так и нормализация выявленных сдвигов показателей клеточного иммунитета и АСЛ к тканевым антигенам, т.е. восстановление свойств регуляторной системы и структурно-функциональных повреждений кишки, печени, почек, легких и мозга.

Через 3мес после проведения традиционной терапии обследуемых детей 2-12 месячного возраста с легкой степенью тяжести АД отмечается супрессия показателей клеточного иммунитета: доля суммарных Т- и В-лимфоцитов уменьшается соответственно в 1,13 ($P<0,05$) и 1,93 раза ($P<0,01$) в среднем; доля $CD8^+$ почти не меняется. В результате ИРИ снижается до $1,35\pm 0,04$ (до лечения $3,07\pm 0,4$; у здоровых детей $1,77\pm 0,12$). При средней и тяжелой степени АД традиционная терапия не оказывает влияния на показатели $CD3^+$; $CD4^+$ уменьшается соответственно на 138 и 124% ($P<0,01$); $CD20^+$ становится меньше, чем у здоровых детей, снижаясь в динамике лечения в 2-2,5 раза в среднем. $CD8^+$ лимфоциты почти не реагируют на проводимое лечение. ИРИ, снижаясь, с его значением у здоровых детей достоверно не различается.

Показатели АСЛ к ТА кишечника через 3мес после традиционного лечения нарастают независимо от тяжести заболевания. По отношению к другим органам АСЛ либо уменьшаются, либо остаются без изменения.

Следовательно, у детей 2-12 мес. возраста традиционная терапия АД различной степени тяжести, не нормализуя показатели клеточного иммунитета и АСЛ к ТА, оказывает разнонаправленное влияние.

Через 3мес после рациональной терапии как изучаемые показатели клеточного иммунитета, так и АСЛ к ТА кишечника, почек, печени, легких и мозга нормализуются практически при легкой и средней степени тяжести АД. При тяжелой степени АД доля $CD4^+$ и $CD8^+$ уменьшается соответственно до $30,08\pm 0,47\%$ (у здоровых детей $27,00\pm 0,36\%$, $P<0,01$), $18,58\pm 0,59$ (у здоровых детей – $16,58\pm 0,35$; $P<0,05$). Характерно, что ИРИ при этом нормализуется. По-видимому, при тяжелой форме АД, показатели клеточного иммунитета нормализуются медленнее, чем при легкой и средней степени тяжести патологического процесса в коже и других органах. Однако нормализация ИРИ - процесс, осуществляемый на уровне организма - свидетельствует о постепенном восстановлении взаимоотношений отдельных субпопуляций Т- и В- лимфоцитов. Рециркулируя в системе кровь-ткани

внутренних органов и лимфе, они участвуют в регуляции восстановительных процессов (А.Г. Бабаева, 2006).

У детей 1-3 года традиционная терапия легкой, средней и тяжелой степени АД практически не оказывает влияния на показатели Т-клеточного звена иммунитета. Доля В-лимфоцитов становится достоверно меньше (в среднем на 127%), чем у здоровых детей. Показатели АСЛ к ТА при легкой степени АД указывают на их нормализацию в печени, мозге и легких, сохраняясь почти на том же, что и до лечения уровне, в кишке и почке. АСЛ к кишке, почкам, печени при средней и тяжелой степени возрастают от 1,5 до 2 и более раз. Лишь к тканям мозга показатель АСЛ не меняется со временем и в зависимости от степени тяжести АД.

Рациональная терапия детей 1-3 лет с АД различной степени тяжести нормализует почти все показатели клеточного иммунитета и АСЛ к ТА изучаемых органов. Лишь $CD4^+$ снижается еще более значительно, чем до лечения - в среднем на 15% ($P<0,05$). Возможно, это закономерная реакция клеточного звена иммунитета при данной терапии и восстановлении структуры и функции внутренних органов.

У детей 3-7 летнего возраста традиционная терапия легкой степени АД вызывает незначительные изменения показателей клеточного иммунитета. Суммарная доля Т-лимфоцитов ($CD3^+$) от $50,8\pm 1,1$ увеличилась до $55,36\pm 0,82\%$ (у здоровых детей $61,9\pm 0,52$), доля В-лимфоцитов уменьшилась от $11,0,5\pm 0,5$ до $9,18\pm 0,38\%$ (у здоровых детей $11,5\pm 0,22\%$ $P<0,05$). Если показатель АСЛ к ТА легких и мозга нормализуется, то к кишке и почке не изменяется, к печени возрастает от $2,6\pm 0,11$ (до лечения) до $4,27\pm 0,3$.

Традиционная терапия АД средней и тяжелой степени на показатели клеточного иммунитета почти не оказывает влияния: $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ остаются на том, что и до лечения сниженном уровне; $CD20^+$ уменьшается при средней и тяжелой степени соответственно на 159 ($P<0,01$) и 119% ($P<0,05$) в среднем.

Если рассмотреть показатели АСЛ при средней степени тяжести АД, то к кишке, легким, печени, почке они увеличиваются соответственно в 2,66; 1,85; 1,88, 1,36 раза в среднем. При тяжелой степени АД самый значительный прирост отмечен в отношении кишки: в 2,77, чем до лечения. Аналогичный прирост АСЛ наблюдается по отношению к ТА печени (2 раза), почек (1,57 раза) легких (1,78 раза).

Следовательно, у детей 3-7 лет с увеличением тяжести АД АСЛ к тканевым антигенам кишки, печени, легких нарастают.

При рациональной терапии обследуемых детей 3-7 лет практически все показатели клеточного иммунитета и АСЛ к ТА изучаемых органов нормализуются. Аналогичное наблюдается при сравнении эффективности рациональной и традиционной терапии у обследуемых детей 7-14 лет.

Таким образом комплексная рациональная терапия АД у обследуемых детей по сравнению с традиционной рассматривается как патогенетически обоснованная, более эффективная: она оказывает нормализующее влияние

почти на все показатели клеточного иммунитета, ИРИ и АСЛ к тканевым антигенам кишки, печени, почек, легких и мозга.

В подглаве 3.1.6. представлены результаты профилактики развития атопии у детей при рождении от женщин группы риска. При одинаковой генетической предрасположенности к АД, важное значение имеют факторы, отягощающие течение беременности, родов, послеродового периода. Они негативно влияют на развитие и становление функциональных систем организма (П.К. Анохин, 1975; К.В. Судаков, 2005), выработку факторов роста, ангиогенеза и т.д. до и после родов. Они вызывают задержку созревания, гипотрофию органов, дискоординацию деятельности регуляторных систем, организма в целом.

С целью профилактики и снижения АД детей у 47 женщин репродуктивного возраста (21-34 года) группы риска за 3мес до планируемой беременности, на основании результатов комплексного обследования, амбулаторно или стационарно проведено соответствующее лечение. В течение 9 месяцев беременности, после рождения ребенка - на протяжении периода грудного вскармливания - они регулярно обследовались для установления состояния здоровья и питания. Коррекция нарушения у них как здоровья, так и питания проводилась со смежными специалистами. При разработке диеты из числа продуктов исключались высокоаллергенные (молоко, различного рода пищевые добавки и красители, копченые колбасы, рыбы, соленые и маринованные помидоры и т.д.), рекомендовались местные кисломолочные продукты, обогащенные бифидо- и лактобактериями; ограничивались бульоны, приправы и экстрактивные вещества, вызывающие гиперемии желудочно-кишечного тракта. В рацион вводились пищевые волокна, которые способствуют нормализации функции органов желудочно-кишечного тракта, устраняют запоры, осуществляют сорбцию микроорганизмов, токсинов и канцерогенов, оказывают гипосенсибилизирующий эффект.

Во время беременности проводилась просветительская работа о преимуществах грудного вскармливания, его продолжительности, ближайших и отдаленных последствиях искусственного вскармливания, анатомо-физиологических особенностях детей грудного возраста, критических периодах до 14-летнего возраста.

В результате проведенных совместно с гинекологами, неонатологами мероприятий реже выполнялись Кесарево сечение, эпидуральная анестезия, стимуляция родов, введение антибиотиков. Лечение дисбактериоза родовых путей и подготовка к естественным родам осуществлялись назначением свеч с лактобактериями; детям после рождения в течение 7-10 дней рекомендовалось введение per os пробиотиков.

Патогенетически обоснованные рекомендации женщинам группы риска во время беременности и после родов, продолжительное грудное вскармливание, введение пре- и пробиотиков детям, соответствующее лечение позволяют детям основной группы через 6-8мес после их рождения иметь относительно более низкие показатели частоты заболеваемости и АСЛ

к ТА, чем у детей контрольной группы. Вследствие этого существенно реже (11,1% против 43,2%) наблюдаются поражения кожи.

Таким образом, целенаправленные лечебные и профилактические мероприятия в группе женщин высокого риска до и во время беременности, во время и после родов, у родившихся у них детей при естественном вскармливании практически в 2 раза улучшают показатели здоровья, поражение кожи уменьшается почти в 4 раза.

В подглаве 3.1.7. приводятся результаты реабилитации и противорецидивного лечения детей с АД. Комплексные противорецидивные и реабилитационные мероприятия начинаются со времени первого обращения больного ребенка и начала его лечения. Они предполагают установление наследственной отягощенности, особенностей течения и осложнений при беременности и родах, наличия или отсутствия заболеваний у матери, эффективности лечения заболеваний и использованных лекарств; питания матери, продолжительности естественного вскармливания и времени введения прикорма или искусственного вскармливания, перенесенных заболеваний и т.д. На этом этапе реабилитация включает организацию естественного вскармливания (у детей 1 года жизни), гипоаллергенное питание матери, терапию сопутствующих заболеваний, организацию диетического индивидуального питания (у детей старше 1 года жизни и находящихся на дефинитивном питании) рациональное (патогенетическое) лечение. Особое внимание уделялось состоянию органов ЖКТ: при АД у детей в 100% случаев наблюдается его нарушение. Учитывая структурно-функциональную несовершенство органов пищеварения детей (О.К. Нетребенко, 2005, 2006; W. Walker, 2005), реабилитационные мероприятия включают индивидуализацию диеты матери и ребенка в периоды грудного и смешанного вскармливания, гипоаллергенную и элиминационную терапию при искусственном или окончательном питании. При признаках недостаточности ферментов, микроэлементов, нарушениях микробиоценоза кишечника назначались ферменты поджелудочной железы (креон), окись цинка, селен, пре- и пробиотики. При обнаружении патогенных штаммов микроорганизмов назначались бактериофаги. При использовании растительных волокон, энтеросорбентов, пре- и пробиотиков, нормализация микробиоценоза (эндоэкологии) толстого и тонкого кишечника, как отмечают многие исследователи (И.А. Хавкин, 2006; W. Walker, 2005; Mayer, 2005 и др.), восстанавливаются барьерно-защитные, гомеостазирующие свойства слизистой оболочки кишки, предотвращается всасывание аллергенов.

Среди антигистаминных средств при АД у детей был выбран Зиртек, который обладает и противовоспалительной активностью (Д.Ш. Мачарадзе, 2007). При комплексной терапии с Зиртеком 59 детей с АД в возрасте 6мес-14 лет через 4-8недель у 80% из них наблюдалась ремиссия. При дальнейшем приеме Зиртека (1мес и более) и выполнении рекомендаций дерматолога и педиатра обострения не наблюдались.

При хроническом течении АД противорецидивное лечение осуществлено за 1-1,5мес до его обострения, которое включало: гипоаллергенную диету с обогащением её кисломолочными продуктами, антиоксиданты, пищевые волокна, Зиртек, окись цинка, пре-и пробиотики, креон, витамины (дифференцировано), атаракс (для нормализации нервно-психических расстройств). Эффективность противорецидивных и реабилитационных мероприятий повышается при применении адекватных наружных средств (кремы «Алиса», «Тик-так» с добавлением масляного раствора аевита).

Таким образом, патогенетическая рациональная терапия болезни, профилактические мероприятия в виде гипоаллергенной и элиминационной диеты, продолжительного естественного вскармливания, комплексные противорецидивные мероприятия обеспечивают продолжительную ремиссию, улучшают качество жизни.

В подглаве 3.2.1. приводятся результаты экспериментальных исследований развития и становления слизистой оболочки тонкой кишки в сроки 1,3, 7, 14, 21 и 90 дней после рождения крыс. Как и у человека (О.В. Волкова, М.И. Пекарский, 1976), при рождении крыс образование ворсинок и крипт осуществляется гетерохронно и фрагментарно: наряду с немногочисленными сформированными пальцевидной формы ворсинками (длина в среднем 400мкм) имеются многочисленные формирующиеся. В проксимо-дистальном направлении уменьшаются диаметр кишки (от 1,6 до 1,1мм, $P<0,01$), число формирующихся ворсинок (от 14,3 до 8,9; $p<0,001$), крипт (от 38,7 до 19,5; $P<0,001$), высота ворсинок (от 380 до 280мкм в среднем, $P<0,01$). Соответственно этим особенностям развития структурно-функциональных единиц вдоль тонкой кишки уменьшаются количество энтероцитов и, следовательно, всасывающая поверхность её слизистой оболочки. Лишь доля бокаловидных клеток на поверхности редких ворсинок и митотически делящихся энтероцитов в образующихся криптах возрастают соответственно в 3,5 и 1,3 раза в среднем. На поверхности сформированных ворсинок, кроме дифференцированных каемчатых энтероцитов с многочисленными эндоцитозными образованиями между основаниями микроворсинок, имеются единичные бокаловидные, эндокринные, нейрорецепторные клетки. Под эпителием, в собственной пластинке, лимфатические и кровеносные капилляры умеренно развиты, соединительнотканые клетки не дифференцированы, нервные волокна и окончания редкие. Естественное вскармливание, как указывают И.М. Воронцов и А.В. Мазурин (1980), "позволило оптимальным способом разрешить, казалось бы, неразрешимые противоречия между огромными относительными потребностями во всех биологических ингредиентах питания, которые свойственны всем новорожденным и растущим млекопитающим, и относительно низкой структурно-функциональной степенью развития аппарата пищеварения". Как ни в один из периодов развития млекопитающих, грудное молоко, благодаря сбалансированности белков, жиров и углеводов, возможности полного усвоения, огромному

арсеналу биологически активных веществ (гормоны, факторы роста, иммуноглобулины, лейкоциты крови, простагландины и т.д., И.М. Воронцов, Е.М. Фатеева, 1998; Отто, 2002; И.Я. Конь, 2004; О.К. Нетребенко, 2005, 2006; W. Walker, 2005 и др.) оказывает прямое воздействие на дифференцировку эпителия, соединительной и нервной тканей, интеграцию всех структур слизистой оболочки, различных отделов тонкой кишки, формирующейся лимфоидной ткани. Если принять во внимание постулаты А.М. Уголева (1991) и В.М. Луфта (2003) о значении фактора питания, после рождения млекопитающих, функциональная система мать-грудное молоко-ребенок индивидуально обеспечивает гармоничную реализацию закономерностей системогенеза (П.К. Анохин, 1975; К.В. Судаков, 2005). Благодаря обратным связям интегрируются структуры органа, все иерархические уровни организма, формируются совершенные функциональные системы организма.

У крыс при естественном вскармливании в течение 3 недель после рождения (у человека к концу 1 года жизни в среднем; И.М. Воронцов, 1997; И.М. Воронцов, А.В. Мазурин, 1999) завершается топографическое становление системы крипта-ворсинка, устанавливается проксимодистальный градиент всех параметров слизистой оболочки. В её собственной пластинке дифференцируются макрофаги, плазмоциты, Т- и В-лимфоциты и другие соединительнотканые клетки, интегрирующие свою деятельность с лейкоцитами крови, эпителием, нервными образованиями. К этому времени одновременно с тонкой кишкой структурно-функциональное становление осуществляют желудок (О.З. Кадыров, 2002), поджелудочная железа (О. Амируллаев, 1996), печень (С.Т. Арзубаева), иммунная система ее слизистой оболочки (А.Ю. Юлдашев с соавт., 2008). Объединение органов пищеварения в единую высокоорганизованную функциональную систему (интегрированы пищеварительно-всасывательная, иммунная, нервная и эндокринная системы), обеспечивающую гомеостаз внутренней среды организма, является следствием прямого воздействия грудного молока, содержащихся в нем всех ингредиентов.

В течение периода 21 день-3мес после рождения усложняются и совершенствуются интегративные взаимоотношения структур слизистой оболочки. После перехода на окончательное питание гармоничные интегративные взаимоотношения структур тонкой кишки, совершенность её функциональной системы гомеостаза предупреждают проникновение антигенов из просвета кишки в кровь или лимфу.

В подглаве 3.2.2. рассматриваются особенности процесса всасывания в тонкой кишке грудного молока и гетерогенных белков (бычий сывороточный альбумин, человеческий гамма-глобулин) в сроки 1, 3, 7, 14 и 21 дни, гетерогенных белков – в 3мес после рождения крыс. Причиной такого пристального внимания к процессу всасывания в тонкой кишке в периоды естественного и дефинитивного вскармливания являются противоречивость имеющихся представлений о его механизмах, недооценка фактора питания как источника огромного количества нервных, эндокринных и иммунных

сигналов, возможности его прямого воздействия на структурно-функциональные параметры и метаболические процессы в органах, в частности в коже (А.М. Уголев, 1991; В.М. Луфт, 2003; А.И. Хавкин, 2006 и др.). При естественном вскармливании в сроки 1, 3, 7, 14 дней после рождения несоответствие между низкой структурно-функциональной степенью развития слизистой оболочки тонкой кишки и огромной потребностью в нутриентах (белки 2,7-2,8г/кг, жиры 6,0-6,5г/кг и углеводы – 12-15г/кг), биологически активных веществах оптимально разрешается эндоцитозным способом абсорбции, высокой скоростью их транспорта в лимфатические и кровеносные капилляры. При транспорте гетерологичных белков, входящих в состав искусственных питательных смесей, через 20мин после рецепторного эндоцитоза в каемчатых энтероцитах индуцируется образование лизосом, где переваривается определенная их часть. Другая часть фагоцитируется и расщепляется в лизосомах макрофагов, обнаруживаемых под эпителием, в стромах ворсинок. Оставшаяся непереваренная часть абсорбированного белка, поступающая в лимфатические и кровеносные капилляры и циркулирующую кровь, доставляется в печень, легкие, почки, кожу (В.Н. Титов, 2007). В них также активируется протеолиз абсорбированных кишечником белков, иммунное воспаление (К.А. Зуфаров с соавт., 1987; Ю.В. Наточин с соавт., 2007; В.Н. Титов, 2007), повышается активность лизосомальных ферментов (кислая фосфатаза и катепсин Д).

Если при однократном кормлении грудным молоком транспорт его ингредиентов в слизистой оболочке тонкой кишке продолжается около 5 часов, то при абсорбции гетерогенных белков он длится не менее 9 часов, что, естественно, обуславливает дискоординацию деятельности как структур тонкой кишки, так и взаимосвязанных с ней внутренних органов.

После перехода на дефинитивное питание пероральное введение 21-дневным и 3мес крысам гетерологичных белков морфологически не позволяет установить признаки их абсорбции эндоцитозом в каемчатые энтероциты, однако между основаниями микроворсинок выявляются единичные эндоцитозные везикулы. В тонкой кишке и других внутренних органах через 1 и 3 часа после введения белка активность кислой фосфатазы и катепсина Д не увеличивается, остается почти на том же уровне, что и до кормления. Отмечается лишь увеличение секреции бокаловидных клеток, митотической активности эпителия крипт (от $23,7 \pm 0,3$ до $31,2 \pm 0,5\%$, $P < 0,01$). Сравнительное изучение механизмов всасывания в тонкой кишке в различные возрастные периоды позволяет считать адаптацию его структуры и функции к естественному вскармливанию (гомологичные белки матери, 1-14 дни после рождения), дефинитивному питанию (белки гетерологичны, абсорбция мономеров, 21 и 90 дни после рождения) совершенной. При абсорбции гетерологичных белков (модель искусственного кормления детей) дискоординируется деятельность цитоплазматических структур абсорбирующих клеток ворсинок, непрерывность прерывистого процесса в слизистой оболочке тонкой кишки. Образование в энтероцитах и макрофагах

лизосом, продолжительное (до 9 и больше часов) их функционирование отражает как нарушение сбалансированности питания, так и взаимосвязанных процессов в функциональной системе, обеспечивающей быстрые и медленные адаптации, гомеостаз. В половозрелом возрасте интеграция органов пищеварения, регуляторных образований тонкой кишки в единую функциональную систему, расщепляя последовательно гетерогенные белки, предотвращает их всасывание в энтероциты и, следовательно, во внутреннюю среду организма.

В подразделе 3.2.3. представлены результаты исследований структурно-функционального развития и становления иммунной системы слизистой оболочки (ИССО) тонкой кишки.

Внутриутробное развитие человека, как и других млекопитающих, осуществляется в стерильных условиях. Вследствие этого периферические органы иммунологической защиты, в частности структуры ИССО тонкой кишки, едва различаются (З.С. Хлыстова, 1998; W. Walker, 2005). У крыс при рождении единичные скопления лимфобластов располагаются в каудальных частях 12-перстной и подвздошной кишок. Через 7 дней в среднем в 10 раз увеличиваются как число образующихся узелков, так и их линейные параметры. Через 14 дней после рождения крыс число ассоциированных с эпителием кишки лимфоидных образований (пейерова бляшка) составляет $10,8 \pm 1,6$. Они куполообразно выбухают в просвет кишки и оттесняют на периферию крипты и ворсинки. Через 3 недели, т.е. ко времени перехода животных на дефинитивное питание, при увеличении вдоль тонкой кишки их числа до $14,5 \pm 1,6$ топографически в каждом лимфоидном узелке различаются характерные для взрослых структурно-функциональные зоны. Эпителий, выстилающий их, образованный М-, нейрорецепторными и каемчатыми клетками, интенсивно инфильтрирован лимфоцитами.

Одновременно со структурно-функциональным становлением системы крипта-ворсинка, пищеварительно-всасывательной функции, проксимодистальных градиентов тонкой кишки в собственной пластике (эфферентное звено ИССО) осуществляется дифференцировка и интеграция клеток рыхлой соединительной ткани и лейкоцитов крови.

Таким образом, после рождения при естественном вскармливании, формировании нормального микробиоценоза происходит взаимосвязанное становление и интеграция двух наиболее важных функций слизистой оболочки. Развиваясь фрагментарно, гетерохронно, каждая из функций (пищеварительно-всасывательная и иммунная) консолидируется в единую функциональную систему, которая обеспечивает динамичную связь внешней (просвет кишки) и внутренней (кровь и лимфа) сред организма, гомеостаз. Расщепляя нутриенты до мономеров и постепенно, в течение 5-6 часов транспортируя их во внутреннюю среду; она тесно взаимодействует с микроорганизмами, препятствует их транслокации и всасыванию антигенов. У стерильных крыс, как и других млекопитающих (З.С. Хлыстова, 1998), из-за отсутствия микроорганизмов в просвете кишки афферентное звено ИССО почти не развивается. В собственной пластинке кишки макрофаги и

плазмоциты единичны, функционально не активны. Тучные и эозинофильные клетки взаимодействуют между собой и нервными окончаниями, однако они не активны, содержат много секреторных гранул. Межэпителиальные лимфоциты единичны.

Если стерильным крысам вводить лактобактерии, патогенную (вибрионы холеры) или индигенную кишечную микрофлору обнаруживается соответственно слабая, выраженная и умеренная активация ИССО тонкой кишки. Через 3-4 недели после введения индигенной микрофлоры стерильным крысам строение слизистой оболочки, ИССО тонкой кишки и 3 мес крыс, выросших в естественных условиях вивария, видимых различий не имеют. На этом основании делается заключение о различной степени морфогенного и иммуногенного влияния представителей кишечной микрофлоры на слизистую оболочку тонкой кишки, её иммунную систему. В физиологических условиях млекопитающие (человек, крыса, мышь и т.д.) обладают естественным, генетически детерминированным иммунитетом, который препятствует персистенции патогенных микроорганизмов в кишечном тракте (А.И. Хавкин, 2006).

Радиоавтографически, свето- и электронно-микроскопически установлено, что в афферентном звене ИССО антигены пищи и микробов М-клетками из просвета кишки постоянно транспортируются и перевариваются в макрофагах, стимулируют Т- и В-лимфоциты. Они с высокой интенсивностью, мигрируя в региональные лимфоузлы и далее в кровь, разносятся по организму и распределяются в слизистых оболочках органов, коже и т.д. Благодаря этому осуществляется интегрирование органов периферической и центральной иммунной систем, афферентного и эфферентного звеньев ИССО, обратная связь между ними и внутренними органами, кожей.

В эфферентном звене, как известно, В-бласты дифференцируются в плазматические клетки, которые в слизистых оболочках, в основном, продуцируют IgA. Последний в тонкой кишке, соединяясь с секреторным компонентом, включается в состав надэпителиального слоя слизи, гликокаликса и плазмолеммы энтероцитов (Р. Ogra et al., 1998; Р.М. Хаитов, 2005 и др.).

На основании полученных результатов делается заключение, что ИССО тонкой кишки оптимально развивается при естественном вскармливании, под влиянием антигенов грудного молока и нормальной микрофлоры. Она, благодаря структурно-функциональным особенностям (афферентное и эфферентное звенья), активно взаимодействует с внешней и внутренней средами, является источником нервных, гормональных и иммунных сигналов, интегрируется тесно с пищеварительно-всасывательной функцией тонкой кишки.

В подглаве 3.2.4. на основании собственных результатов, а также данных А.М. Уголева (1972-1991), Ю.М. Гальперина, П.И. Лазарева (1986), И.А. Морозова с соавт. (1986; 1998), К.А. Зуфарова (1970-2002), Р. Ogra et al. (1998), L. Johnson (2001), W. Walker (2005) и др. рассматриваются уровни

регуляции гомеостаза в тонкой кишке. Первым уровнем является просвет кишки, где нутриенты, смещающиеся в нем в дистальном направлении, подвергаясь полостному и симбионтному пищеварению, вступают во взаимодействие с надэпителиальным слоем слизи. Являясь II уровнем регуляции, он определенной толщины как вдоль, так и по периметру представляет собой гель. Надэпителиальный слой слизи формируется в результате секреции желез Бруннера и бокаловидных клеток, включает экструзированные энтероциты, фрагменты ворсинок с их компонентами, панкреатические и энтеральные ферменты, субстрат-связывающие белки, секреторный иммуноглобулин А, лизоцим, лактоферрин, бактерии резидентной флоры, лейкоциты (И.А. Морозов, 1998; А.И. Хавкин, 2006). Высокая вязкость, эластичность, стабильность свойств, упорядоченная трехмерная структура, концентрация гидролитических ферментов и т.д. обеспечивают переваривание и дальнейшее перемещение нутриентов к поверхности эпителия

Следующий, III слой – водно-электролитный обеспечивает физическую и химическую защиту гликокаликса и поверхности всасывающих клеток ворсинок.

В IV зоне - гликокаликса и плазмолеммы всасывающих клеток - содержатся собственно энтеральные ферменты и секреторный иммуноглобулин А. Функционируя как молекулярное и иммунное сито, он завершает гидролиз (мембранное пищеварение) и с помощью транспортных ферментов сопряжено переносит образующие моно- и димеры белков, углеводов в клетку (А.М. Уголев, 1972, 1986, 1991). Детализация каждого уровня гидролиза нутриентов объясняется тем, что нарушение их интегрированной деятельности, обратной связи между ними позволяет антигензначимым субстратам достичь плазмолеммы энтероцитов ворсинок и абсорбироваться путем рецепторного эндоцитоза. Это подтверждается и исследованиями Ю.В. Наточина с соавт. (2007). Абсорбированные нерасщепленные антигены могут индуцировать образование лизосом в энтероцитах, макрофагах, связываясь с тучными клетками собственной пластинки тонкой кишки. Однако, при преодолении лизосом энтероцитов (V), интерстиция (VI) и мезентериальных лимфоузлов (VII уровень гомеостазирования) антигены попадают в кровь и активируют в печени, легких, почке, коже макрофаги и другие клетки, вызывая в них иммунное воспаление.

Это обуславливает увеличение АСЛ к тканевым антигенам кишечника, печени, легких и почек при средней и тяжелой степени тяжести АД у детей различного возраста. В.Н. Титов (2007) отмечает, что при искусственном вскармливании детей в раннем постнатальном онтогенезе, у взрослых - при нарушении процесса пищеварения - во внутрисосудистый пул по лимфатическим путям попадают экзогенные белки – аллергены. Если часть выводится и реабсорбируется почкой, другая фагоцитируется пулом макрофагов печени, легких и других органов, эндотелиоцитами капилляров.

Локально регулируемая и функционально единая система фагоцитирующих мононуклеаров формирует очаги воспаления в местах выхода антигена в рыхлую соединительную ткань (печень, легкие, почки, кожа), активирует эндогенное воспаление (системное полиорганное иммунное воспаление). Высокие значения АСЛ к тканевым антигенам кишечника, почек, легким и печени, как считает Г.А. Игнатьева (2007), объясняется тем, что в интерстиции внутренних органов и коже инициализация иммунного ответа направлена не на патоген как таковой, а всегда на их клетки и ткани, поврежденные аллергеном. Единственным, хотя и не абсолютным инструментом профилактики иммунного воспаления в тканях (в частности изучаемых органах и коже), по её мнению, является предупреждение их транспорта во внутреннюю среду секреторными антителами (sIgA).

Восстановление уровней гомеостаза в тонкой кишке (пре- и пробиотики, энтеросорбенты, ферменты, микроэлементы), иммунного потенциала, элиминационная и гипоаллергенная диеты позволяют нормализовать поражение кожи и показатель АСЛ к тканевым антигенам внутренних органов.

Таким образом, в динамике индивидуального развития у млекопитающих в тонкой кишке формируется совершенная интегрированная многоуровневая функциональная система пищеварения, всасывания и регуляции гомеостаза. Она возникает в раннем постнатальном онтогенезе, при становлении пищеварительно-всасывательной и иммунной функций тонкой кишки, последовательной естественной смене типов питания, гармоничном взаимодействии регуляторных систем, различных иерархических уровней органа и организма в целом. Её нарушения у детей в пре- и постнатальном периоде из-за наследственной отягощенности, искусственного вскармливания, различных соматических и других заболеваний, высокоаллергенных нутриентов, экологических факторов и т.д. обуславливают развитие АД у детей. Комплексная патогенетически обоснованная терапия больных детей различного возраста, противорецидивные мероприятия, профилактика осложнений беременности и родов, продолжительное естественное вскармливание уменьшают его частоту и рецидивы.

В заключении работы результаты клинико-экспериментальных исследований рассматриваются и анализируются в свете многочисленных данных литературы. На их основании сформулированы следующие

Выводы

1. При атопическом дерматите у обследуемых детей количество CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ и CD20⁺ лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс в зависимости от возраста и характера течения болезни изменяются по - разному: общее число Т-лимфоцитов и Т-супрессоров уменьшается во всех возрастных группах и прогрессирует по мере возрастания степени тяжести болезни; Т-хелперы на 1 году жизни увеличиваются, в возрасте 1-3 года – уменьшаются, а затем до 14 лет находятся на уровне их нормальных значений; естественные киллеры в

течение 1 года после рождения увеличиваются, а затем, до 14 лет становятся меньше, чем у здоровых детей. Иммунорегуляторный индекс увеличивается значительно (в 1,7-1,8 раз в среднем) у детей 1 года и умеренно (в 1,2-1,3 раза в среднем) в последующие годы жизни.

2. При atopическом дерматите у обследуемых детей АСЛ, специфически сенсibilизированные к тканевым антигенам, увеличиваются соответственно степени его тяжести и более выражено к кишке и почкам, чем к печени, легким и мозгу, и свидетельствует о полиорганности поражения, мере вовлеченности их в патологический процесс.
3. Кожный процесс у обследуемых детей VI возрастных групп локализуется в различных участках, однако наиболее часто в области лица (80,7%), шеи (45,8%), сгибательной поверхности локтевого и коленного суставов (44, 3%), живота и ягодиц (30%) и кистей рук (20,1%). Тяжесть течения АД минимальна в возрасте до 1 года (21,4 балла по индексу SCORAD) и максимальна в 7-14 лет (94,4); по степени тяжести легкая отмечена у 38 (14,4%), средняя – 140 (53,0%) и тяжелая - 86 (32,6%) детей. В возрасте 7-14 лет тяжелая степень болезни характеризуется также длительным и упорным течением.
4. При лечении обследуемых детей с АД установлено, что традиционная терапия улучшает кожный процесс у всех детей, однако показатели клеточного иммунитета и АСЛ нормализуются лишь при легкой степени тяжести болезни, мало меняются при средней и тяжелой степени. Нарастание показателей АСЛ к тканям кишечника, почек и легких соответственно степени тяжести АД, особенно после первого года жизни, следует рассматривать как основу обострений, частых рецидивов. Рациональная терапия как патогенетически обоснованная в основном нормализует показатели клеточного иммунитета и АСЛ у детей во всех возрастных группах и при различной степени тяжести АД.
5. Реабилитация и противорецидивное лечение достигаются регулярным контролем состояния здоровья у наследственно отягощенных, переболевших детей, проведением профилактических мероприятий за 1-1,5мес до рецидива, включающих гипоаллергенную, элиминационную диету с включением кисломолочных продуктов, растительной клетчатки, неседативных антигистаминных препаратов (Зиртек); окиси цинка, пре- и пробиотиков, антиоксидантов, ферментов поджелудочной железы, наружно – увлажняющих кремов.
6. Комплексная коррекция состояния здоровья матерей группы риска до планируемой беременности, в динамике гестации, гипоаллергенная диета, профилактика гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, осложнений беременности и родов, раннее прикладывание к груди и продолжительное естественное вскармливание, максимально отсроченное введение дополнительного питания существенно снижают риск развития АД у детей. Коррекция питания у матери при естественном вскармливании, матери и ребенка - при смешанном, ребенка – при искусственном и окончательном питании улучшают состояние здоровья и показатели АСЛ к тканевым антигенам кишечника, легких, почек, печени и мозга.

7. Тонкая кишка и иммунная система её слизистой оболочки после рождения претерпевают структурно-функциональное становление в соответствии с закономерностями системогенеза. Фрагментарно и гетерохронно развивающиеся вдоль тонкой кишки ворсинки и крипты, эпителий и соединительнотканые бластные клетки, дифференцируются, интегрируются, консолидируются, устанавливают обратные связи, адаптируются к изменениям пищи и микробиоценоза, формируют совершенную функциональную систему регуляции гомеостаза.
8. Интеграция полостного, симбионтного, мембранного пищеварений и всасывания между собой и иммунной системой слизистой оболочки тонкой кишки, формирование уровней регуляции гомеостаза в тонкой кишке являются совершенной адаптацией к динамично меняющимся в просвете кишки антигенам пищи и микроорганизмов и рассматривается в качестве основного механизма профилактики повреждения органов, в частности кожи

Практические рекомендации

1. В качестве оценки эффективности профилактики, проведенного лечения рекомендуется наряду с характеристикой иммунного статуса определение АСЛ к тканевым антигенам внутренних органов
2. При АД у детей с хронически-рецидивирующим течением для удлинения ремиссии рекомендуются гипоаллергенная, элиминационная диета, пре- и пробиотики, ферменты поджелудочной железы (Креон), Зиртек, окись цинка, контроль состояния внутренних органов и своевременная их коррекция
3. Профилактика АД у детей, родившихся у женщин группы высокого риска, достигается лечением до и во время беременности гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, осложнений беременности и родов, длительным естественным вскармливанием, гипоаллергенной диетой.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Монография

1. Юлдашев А.Ю., Каххаров З.А., Юлдашев М.А., Ахмедова Х.Ю. Функциональная морфология иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки. –Ташкент: Янги аср авлоди, 2008.-48с.

Журнальные статьи

2. Азизова Ф.Х., Ахмедова Х.Ю., Юлдашев М.А. Кинетика популяций лимфоцитов лимфатического узелка подвздошной кишки крыс.//Рос. морфол. ведомости. –Москва, 2001.-№1-2.-С.121-122.
3. Муртазаев С.М., Юлдашев М.А. Патогенетические механизмы некоторых соматических заболеваний у детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба.//Педиатрия. –Москва, 2001.-№1.-С.102.
4. Зуфаров К.А., Садыкова З.Ш., Азизова Ф.Х., Юлдашев М.А. Возрастная динамика популяции и плотности тучных клеток в слизистой оболочке бронхов у человека.//Морфология. -Москва, 2003.-№1.-С.45-47.
5. Хакимов Ш.К., Юлдашев М.А. Камкон эмизикли аёллар лактациясининг хусусиятлари ва унинг болалар гипотрофиясига таъсири. //Мед. журнал Узбекистана. –Ташкент, 2005. -№1.-С.43-44
6. Нуралиев Н.А., Самандарова Б.С., Матназарова Г.С., Шарипов Г.Т., Юлдашев М.А. Эмизувчи аёллар кукрак сутигади махсус булмаган химоя омилларининг холати // Узбекистон тиббиет журнали –Тошкент,2005.-№4.-Б.57-59
7. Юлдашев А.Ю., Каххаров З.А., Юлдашев М.А., Абдукаримова Н.У. Возрастные особенности строения лимфоидных узелков тонкой кишки у крыс. //Мед. журнал Узбекистана. –Ташкент, 2006.-№1.-С.72-77
8. Юлдашев А.Ю., Каххаров З.А., Юлдашев М.А., Ахмедова Х.Ю. Иммунная система слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта: особенности развития, становления и функционирования. //Мед. журнал Узбекистана. –Ташкент, 2006. -№6.-С.89-92
9. Юлдашев А.Ю., Каххаров З.А., Худайбердыев Я.К., Юлдашев М.А. Морфологические особенности слизистой кишечника при различной эндоэкологии в ней. //Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент, 2006. №2. -С.105-107
10. Юлдашев А.Ю., Каххаров З.А., Юлдашев М.А. Возрастные особенности строения лимфоидных узелков тонкой кишки у крыс //Мед. журнал Узбекистана. –Ташкент, 2006. - №1.-С.72-77.
11. Юлдашев А.Ю., Каххаров З.А., Князева Л.С., Юлдашев М.А. Внутри- и внеклеточный паразитизм и уровни организации иммуно-барьерных свойств тонкой кишки. //Инфекция, иммунитет, фармакология. –Ташкент, 2006.-№5.-С.60-63.
12. Юлдашев А.Ю., Каххаров З.А., Ахмедова Х.Ю., Юлдашев М.А. Иммунная система слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта: особенности развития, становления и функционирования и механизмы регуляции синтеза иммуноглобулина Е. //Мед. журнал Узбекистана. –Ташкент, 2006. - №6.-С.89-92.

13. Юлдашев А.Ю., Юлдашев М.А., Каххаров З.А. Становление иммунной системы слизистых оболочек и механизмы регуляции секреции иммуноглобулина Е. //Педиатрия. –Ташкент, 2006.- №3-4.-С.108-112
 14. Юлдашев М.А. Лечение кандидоза у детей раннего возраста с атопическим дерматитом. //Доктор ахборотномаси. –Самарканд, 2007. - №2.-С.129-131.
 15. Юлдашев М.А. Рациональная диетотерапия при дисбиотических нарушениях у детей раннего возраста с атопическим дерматитом. //Мед. журнал Узбекистана. –Ташкент, 2007. - №2.-С.61-65.
 16. Мухамеджанова Р.Ш., Абдуллаев М.И., Юлдашев М.А. Особенности этиологии и патогенеза атопического дерматита у детей грудного возраста. //Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. -Ташкент, 2008.- №3. –С.5-7.
 17. Шадиев Х.К., Шахабиддинов Т.Т., Юлдашев М.А. Флуконазол в лечении кандидоза у детей раннего возраста с атопическим дерматитом. //Клиническая дерматология и венерология. -Москва, 2008. - №6. -С.57-60.
- Тезисы:**
18. Yuldashev M.A., Shahabiddinov T.T., Ryanskaya N.V. The pathogenetic substantiation of the treatment of atopic dermatitis in children of the early age with eubiotics. //Abstracts of the 20 st Word congress of Dermatology.-Paris, France. - 2002. -P.1s427
 19. Shahabiddinov T.T., Yuldashev M.A., Ryanskaya N.V. Rational therapy of atopic dermatitis in children of the early age. //Abstracts of the 11 st Congress EADV.-Germany. - 2002.-P.213
 20. Юлдашев М.А. Дифлазон и имудон в терапии атопического дерматита у детей раннего возраста. //Тезисы матер. IV научно-практ. конф. «Терапия социально-значимых заболеваний в дерматовенерологии». -Москва. -2005. – С.190-191
 21. Shahabiddinov T.T., Yuldashev M.A., Mukarramov M.A., Ryanskaya N.V. The efficacy of pathogenetically valid primary prophylaxis of atopic dermatitis in children of the early age. //Abstracts of the 14 st Congress EADV. –London, England. -2005.-P.07.21
 22. Юлдашев А.Ю., Юлдашев М.А. Функциональная система мать-грудное молоко-ребенок. //Тезисы матер. конф. к 80-летию академика К.А. Зуфарова. - Ибн Сино. – Ташкент,2005.-№1-2.-С.70
 23. Юлдашев М.А. Методы коррекции дисфункции желудочно-кишечного тракта у детей первого года жизни с атопическим дерматитом. //Тезисы матер. науч. практ. конф. «Актуальные проблемы дерматологии и венерологии». -Ташкент. -2006.-С.196-197
 24. Юлдашев М.А. Топические бактериальные иммунокорректоры в терапии атопического дерматита у детей. //Тезисы матер. науч. практ. конф. «Актуальные проблемы детской оториноларингологии». -Ташкент. -2006.- С.230-231
 25. Юлдашев М.А. Рациональная антианемическая терапия атопического дерматита у девочек-подростков. //Тезисы матер. междун. конф. молодых ученых «Молодость и наука: от мечты к открытию», посвящ. к 75-летию

юбилею КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. –Астана, Казахстан. -2006.-С.130-131.

26. Юлдашев М.А. Атаракс в лечении атопического дерматита у детей. //Тезисы матер. науч. практ. конф. «Актуальные проблемы неврологии». Сборник тезисов. -Ташкент. -2006. - С.212-213
27. Yuldashev M.A. Pathogenetic proved therapy of atopic dermatitis at children of early age. //Abstracts of the 15 st Congress EADV. (October 4-7). –Greece. -2006.-P.65
28. Yuldashev M.A. Perfection of initial preventive maintenance of atopic dermatitis. //Abstracts of the 15 st Congress EADV (October 4-7). –Greece. -2006.-P.71
29. Юлдашев А.Ю., Юлдашев М.А. Иммунная система слизистых оболочек как самостоятельная функциональная система организма. //Тезисы матер. VIII конгресса международной ассоциации морфологов. -Морфология. – Москва,2006. - №4. -С.146
30. Shakhbiddinov T.T., , Karimova D.F., Yuldashev M.A. Correction of a feed and microflora of intestines of pregnant and feeding mothers with risk of development atopia. //Abstracts of the 21 st Word congress of Dermatology. - Buenos Aires, Argentina. -2007. -P.162.
31. Yuldashev M.A. Hypoallergenic mixes in feed of children of the first year of life with atopic dermatitis.//Abstracts of the 5 st EADV Spring symposium.-Турция. – 2008. -С.23
32. Yuldashev M.A. Efficiency of application elidel in the treatment of atopic dermatitis at children of early age.//Abstracts of the 5 st EADV Spring symposium. - Турция. -2008. -С.24.
33. Yuldashev M.A. Methods of correction of dysfunction of a alimentary tract at children of the first year of life with atopic dermatitis//Abstracts of the 5 st EADV Spring symposium.-Турция.- 2008. -С.25.
34. Yuldashev M.A. Preventive maintenance of an allergy to fibers of the cow milk by an induction of food tolerance hypo allergy children's mixes.// Abstracts of the 5 st EADV Spring symposium.-Турция. – 2008. –С.368
35. Юлдашев М.А. Профилактика аллергии к белкам коровьего молока путем индукции пищевой толерантности гипоаллергенными детскими смесями. //Тезисы матер. V съезда дерматовенерологов Республики Узбекистан. Ташкент. - 2008.-С.150.

Методические рекомендации

36. Атопический дерматит у детей. /Шадиев Х.К., Шахабиддинов Т.Т., Юлдашев М.А., Мухамеджанова Р.Ш. //Методические рекомендации. –Ташкент, 2008. - 13с.
37. Механизмы пре- и постнатального формирования атопического дерматита у детей и совершенствование методов профилактики, лечения и реабилитации. //Информационное письмо. -Ташкент, 2008. -4с.

РЕЗЮМЕ

диссертации Юлдашева Музаффара Акрамовича на тему: «Механизмы пре- и постнатального формирования атопического дерматита у детей и совершенствование методов профилактики, лечения и реабилитации» (клинико-экспериментальное исследование) на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.11- Кожные и венерические болезни.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит (АД), клеточный иммунитет, антигенсвязывающие лимфоциты (АСЛ), лечение, реабилитация, тонкая кишка, иммунная система слизистой.

Объект исследования: 264 детей с АД, 47 женщин, 218 крыс, сыворотка, лимфоциты крови, кусочки слизистой тонкой кишки, пейерова бляшка.

Цель исследования: изучение механизмов развития, формирования атопического дерматита у детей, совершенствование методов его лечения, профилактики и реабилитации на основе экспериментального установления в тонкой кишке закономерностей становления и интеграции пищеварительно-всасывательной и иммунной функций, уровней регуляции гомеостаза внутренней среды организма.

Методы исследования. Клинические, иммунологические, морфологические, биохимические, статистические.

Полученные результаты и их новизна. При АД у детей общее число Т-лимфоцитов и Т-супрессоров уменьшается, АСЛ к тканевым антигенам, особенно кишечника, увеличиваются соответственно степени его тяжести. ИРИ на первом году увеличивается в 1,7-1,8 раза, в последующие годы - 1,2-1,3 раза. Рациональная терапия по сравнению с традиционной является высокоэффективной, нормализует показатели клеточного иммунитета и АСЛ. Комплексная коррекция здоровья женщин группы риска до, во время беременности, профилактика осложнений, естественное вскармливание, гипоаллергенная диета снижают риск развития АД у детей. Взаимосвязанное структурно-функциональное становление тонкой кишки и её иммунной системы, интеграция; адаптация в динамике естественного вскармливания и перехода на дефинитивное питание, формирование совершенной функциональной системы регуляции гомеостаза при пищеварении и всасывании рассматриваются в качестве основного механизма профилактики атопических заболеваний. На основе полученных клинико-экспериментальных результатов разработаны методы патогенетически обоснованной профилактики, лечения и реабилитации детей с АД.

Практическая значимость. Установление механизмов развития АД у детей позволяет совершенствовать методы профилактики, лечения и реабилитации; оценить эффективность терапии, уменьшить частоту обострений, увеличить продолжительность ремиссии, совершенствовать и оптимизировать питание.

Степень внедрения и экономическая эффективность. В практику здравоохранения внедрены методическая рекомендация и информационное письмо. Совершенствование методов профилактики, лечения и реабилитации позволит сократить расходы на 88.450 сум при лечении одного больного ребенка.

Область применения. Дерматовенерологические стационары, диспансеры, НИИЦ, учебный процесс в ВУЗах и ИУВ.

Тиббиёт фанлари доктори илмий даражасига талабгор Юлдашев Музаффар Акромовичнинг 14.00.11 – тери ва таносил касалликлари ихтисослиги бўйича «Болалардаги атопик дерматитини пре- ва постнатал шаклланиши механизми ва профилактика, даволаш ва реабилитация услубларини таккомиллаштириш» (клиник-экспериментал изланиш) мавзусидаги диссертациянинг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч сўзлар: болалар, атопик дерматит (АД), ҳужайравий иммунитет, антиген боғловчи лимфоцит (АБЛ), даволаш, реабилитация, ингичка ичак, шиллиқ парда иммун тизими.

Тадқиқот объектлари: АДли 264 бола, 47 аёл, 218 каламуш, қон зардоби, лимфоцитлар, ингичка ичак шиллиқ пардасининг бўлакчалари, пейер пилакчаси.

Ишнинг мақсади: Болалардаги атопик дерматитни ривожланиш ва шаклланиш механизмларини ўрганиш, тажрибада ингичка ичакда озуқа парчалаш-сўриш ва иммун функцияларни шаклланиш ва интеграцияланиш қонуниятларини, ички муҳитни гомеостазини регуляциясини таъминлашини аниқлаш асосида унинг профилактика, даволаш ва реабилитация услубларини таккомилаштириш.

Тадқиқот методлари: клиник, иммунологик, морфологик, биокимёвий ва статистик.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Болаларда АДда Т-лимфоцитлар, Т-супрессорлар камаяди, аъзоларни (айниқса ичакни) тўқимасини АБЛ касаллик оғирлигига монанд кўпаяди; ИРИ бир ёшга қадар 1,7-1,8, сўнг 1,2-1,3 баробар ошади. Рационал даволаш анъанавийга нисбатан самарали, ҳужайравий иммунитетни ва АБЛ нормаллаштиради. Соғлиги мавҳум бўлган аёллар хомиладорликдан олдин, пайтида, туғиш мобайнида соғлиги комплекс тикланса, асоратсиз бўлса, гипоаллерген диета қулланса, бола табиий озикланса унда АД ривожланиш хавфи пасаяди. Ингичка ичак ва унинг иммун тизими бирга ривожланиб интеграцияланади; табиий озикланиш ва дефинитив овқатланишга ўтаётганда адаптация муккамал функционал тизим шаклланади. Унинг асосида ингичка ичакда озика парчалаш ва сўриш, гомеостазни регуляция қилиш механизмлари болалардаги АД патогенетик асосланган даволаш, профилактика ва реабилитация услублари ишлаб чиқилди.

Амалий аҳамияти. Болалардаги АДни механизми аниқлаши профилактика, даволаш ва реабилитацияни таккомиллаштиришга, ремиссияни узайтиришга, касаллик зўриқишини камайтиришга имконият берди. АБЛ услуги асосида даволаш самарадорлигини баҳолаш мумкин.

Тадбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги. Соғлиқни сақлаш амалиётига услубий қўлланма ва ахборот хати тадбиқ этилди. АДни профилактика, даволаш ва реабилитациясини таккомиллаштириш ҳар бир беморга сарф харажатларни 88.450 сўмга камайтирди.

Қўлланиш соҳаси: дерматовенерология стационарлари, диспансерлар, ИТИ, ОУЮ ва МОИ ўқув процессида.

RESUME

dissertation of Yuldashev Muzaffar Akramovich on the scientific degree competition of the doctor of sciences in medical specialty 14.00.11 - Skin and venereal diseases subject: mechanisms of the pre- and postnatal formation of the atopic dermatitis in children and improvement of the methods of the preventive maintenance, treatment and rehabilitations" (the clinic experimental research).

Keywords: children, atopic dermatitis (AD), cellular immunity, antigen-linking lymphocytes (ALL), treatment, rehabilitation, small intestine, immune system mucous (Payer's plaque).

Object of research: 264 children with AD, 47 women, 218 rats, serum, blood lymphocytes, slices of a mucous thin gut, Payer's plaque.

Research objective: studying of mechanisms of development, formation of the atopic dermatitis at children, perfection of methods of its treatment, preventive maintenance and rehabilitation on the basis of an experimental establishment in a thin gut of laws of formation and integration digestive-absorption and immune functions, levels of regulation of a homeostasis of the internal environment of an organism.

Research methods: Clinical, immunologic, morphological, biochemical, statistical

The results achieved and their novelty: At atopic dermatitis at children the general number of T-lymphocytes and T-suppressors decreases, ALL to tissue antigens, especially intestines, increase according to degree of its gravity. IRI 1, 20 -1, 30 times increases on the first year, in 1, 7-1, 8 times next years. Rational therapy in comparison with traditional is highly effective, normalizes indicators of cellular immunity and ALL. Complex correction of health of women of group of risk before and during pregnancy, preventive maintenance of the complications, natural feeding, a hypoallergenic diet reduce risk of development the AD at children. The interconnected structurally functional formation of a thin gut and its immune system, integration; adaptation in dynamics of natural feeding and transition on definitive feeding, formation of perfect functional system of regulation of a homeostasis at digestion and absorption is considered as the basic mechanism of atopic diseases. On the basis of the received clinic-experimental results, methods of pathogenetic proved preventive maintenance, treatment and rehabilitation of children with AD are developed.

The practical importance. The establishment of mechanisms of development the AD at children allows to improve methods of preventive maintenance, treatment and rehabilitation, to estimate efficiency of therapy, to reduce frequency of aggravations, to increase duration of remission, to improve and optimize feeding

Degree of embed and economic efficacy: In public health services practice the methodical recommendation and the circular are introduced. Perfection of methods of preventive maintenance, treatment and rehabilitation will allow cutting down expenses on 88.450 sums in the treatment of one sick child.

Sphere of usage: Skin and venereal diseases hospitals, clinics, SRIC, educational process in HIGH SCHOOLS and IPE