

На правах рукописи

ПОСЕВИНА АНАСТАСИЯ НИКОЛАЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЫ
У ДЕТЕЙ И СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КОЖИ**

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Ставрополь – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Лебеденко Александр Анатольевич

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Набока Юлия Лазаревна

Официальные оппоненты:

Пампура Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел аллергологии и клинической иммунологии, руководитель отдела
Малюжинская Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней педиатрического факультета, заведующая кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение)

Защита состоится «26» ноября 2019 г. в 13.30 часов на заседании диссертационного совета Д 208.098.01 при Ставропольском государственном медицинском университете (355017, Ставрополь, ул. Мира, 310).
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ставропольского государственного медицинского университета и на сайте www.stgtmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Калмыкова Ангелина Станиславовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Острая крапивница (ОК) является одной из самых сложных и распространенных проблем современной аллергологии, уступая по частоте встречаемости лишь бронхиальной астме (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы, 2015). Распространенность крапивницы составляет от 1 до 5 % в популяции, а в детском возрасте достигает 6 % (Балаболкин И.И. и др., 2015).

Пациенты, страдающие крапивницей, обращаются за медицинской помощью к врачам различных специальностей: педиатрам, терапевтам, аллергологам-иммунологам, дерматологам. Тяжесть течения и длительность заболевания несет как прямые, так и непрямые материальные затраты (Белоусова Т.А. и др., 2015; Абакарова А.М. и др., 2017). Концепция персонализированной медицины подразумевает выбор адекватной терапии на основании понимания механизмов заболевания и индивидуальных особенностей пациента с целью повышения эффективности и безопасности терапии, минимизации затрат государства и пациента на лечение и рационального использования инновационных технологий (Козлова Я.И., 2016).

Широкий спектр патогенетических механизмов развития и этиологических причин крапивницы часто не дает возможности выделить те, которые имеют доминирующее влияние на клинические проявления заболевания. Роль многих факторов, которые возможно участвуют в развитии этого дерматоза, в настоящее время не выяснена (Gimenez-Arnau A.M. et al., 2015; Dreyfus D., 2017). Поэтому исследования, направленные на изучение отдельных звеньев этиопатогенеза крапивницы с целью дальнейшей разработки адекватной терапии, имеют значительную актуальность.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время большое внимание уделяется роли микробиоты организма человека в развитии atopических заболеваний (Huang Y.J. et al., 2017). Микробиота кожи, с одной стороны, является одним из защитных механизмов организма, а с другой — неисчерпаемым резервуаром возбудителей экзогенных и эндогенных инфекций. Доказано, что при ряде заболеваний отмечаются качественные и количественные изменения микробных паттернов кожного покрова. В то же время установлена связь между микробным составом кожи и кишечника (Lee S.Y. et al., 2018). В связи с этим обоснованным является использование в лечении ряда аллергических заболеваний препаратов для подавления роста и размножения условно-патогенной микробиоты и проведение корректиру-

ющей терапии, направленной на восстановление биоценоза как кожи и кишечника. Исследованию состояния микробиоты отдельных биотопов организма при аллергических заболеваниях посвящен ряд работ, но они, в основном, касаются микробиоты толстого кишечника и реже — бронхолегочной системы (Schommer N.N., 2013; Huang Y.J. et al., 2017). Отдельные авторы изучали влияние микрофлоры кожи на течение атопического дерматита (Salava A., 2014). Однако до настоящего времени отсутствуют данные о состоянии микробиоценоза кожи при крапивнице у детей и влиянии его изменений на течение и прогноз заболевания.

Поэтому в данном контексте представляется актуальным исследование качественного и количественного состава микробиоты пораженного и непораженного участков кожи в сопоставлении с состоянием микробиоты толстого кишечника у детей с крапивницей, что является важным, с точки зрения обоснования практического подхода к лечению этой многочисленной когорты пациентов.

Цель исследования — оптимизация диагностики острой крапивницы у детей и обоснование прогностической значимости состояния микробиоты кожи на ее клиническое течение.

Задачи исследования

1. Провести клинико-анамнестические сопоставления у детей с острой крапивницей различной степени тяжести.

2. Исследовать микробиоту кожи у детей I группы здоровья в возрасте от 3 до 14 лет для разработки регионального реестра нормативных показателей кожной микробиоты.

3. Выявить кластерные характеристики микробиоты пораженного и непораженного участков кожи у пациентов с острой крапивницей и детей I группы здоровья.

4. Установить взаимосвязи особенностей клинического течения крапивницы различной степени тяжести у детей с состоянием микробиоты кожи.

5. Выявить предикторы тяжелого течения острой крапивницы у детей с учетом особенностей микробиоты кожи и кишечника.

Научная новизна. Впервые определены особенности микробиоты непораженного и пораженного участков кожи у детей с острой крапивницей различной степени тяжести. На непораженном участке кожи при легкой степени ОК повышена частота обнаружения *Propionibacterium* spp., при средней тяжести — *Bacteroides* spp., при тяжелой степени — *S.aureus*, *Micrococcus* spp снижена. На пораженном участке кожи при средней степени тяжести ОК повышена частота обнаружения *Bacteroides* spp., снижена частота обнаружения *S.aureus* и

Bacillus spp., при тяжелой степени ОК частота обнаружения *S. aureus* повышена.

Впервые составлен региональный реестр микробиоты кожи здоровых детей в возрасте от 3 до 14 лет, включающий 12 таксонов микроорганизмов, из них 7 относят к факультативно-анаэробным с доминированием *S. epidermidis*, *Micrococcus* spp., пять — к неклостридиально-анаэробным с доминированием *Peptococcus* spp.

Впервые установлено, что предиктором тяжелого течения острой крапивницы у детей является повышение частоты обнаружения *S. aureus*.

Теоретическая и практическая значимость работы. Составленный региональный реестр микробиоты кожи у детей может быть использован в практической работе педиатров и дерматологов с целью диагностики и лечения кожных, в том числе и аллергических, заболеваний.

У детей с ОК целесообразно проводить исследование микробиоты кожи с целью ее последующей коррекции симбиотическими препаратами для оптимизации терапии.

Результаты исследований по изучению микробиоты кожи и кишечника в дальнейшем могут быть положены в основу показаний для пересадки микробиоты кожи детям с тяжелым течением крапивницы.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование представляет собой прикладное одномоментное поперечное научное исследование, основанное на клинико-лабораторном обследовании.

Методологической базой исследования послужили клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы, а также исследования, касающиеся изучения микробиома человека при atopических заболеваниях.

Клиническая база: соматическое отделение детской городской больницы №2 г. Ростова-на-Дону и педиатрическое отделение клиники Ростовского государственного медицинского университета.

Объект исследования: 62 пациента с острой крапивницей и группа контроля (31 чел.) — дети I группы здоровья.

Гипотеза исследования: изучение клинико-anamnestических данных с оценкой их влияния на тяжесть течения острой крапивницы у детей. Изучение микробиоты кожи у детей в зависимости от степени тяжести крапивницы с целью выявления предикторов тяжелого течения.

Предмет исследования: анамnestические данные, клинико-лабораторные показатели, характеризующие состояние больных кра-

пивницей, рекомендуемые общепринятыми клиническими рекомендациями, и бактериологическое исследование микробиоты кожи и толстого кишечника.

Программа исследования включала подписание информированного согласия, сбор анамнеза с последующим клиническим осмотром, анализ полученных из медицинской документации данных и данных непосредственного обследования с целью выявления связей между событиями.

Методы обследования пациентов: выкопировка данных из истории болезни, антропометрия, клинический осмотр, общий анализ крови, иммуноферментный анализ для определения общего и специфического IgE, бактериологическое исследование кожи и толстого кишечника. Бактериологическое исследование кожи проводилось по методике Покатилова А.Б. (1993). Бактериологическое исследование толстого кишечника проводили согласно ОСТ 91500.11.0004-2003, Приказ МЗ РФ №231 от 9 сентября 2003г.

Положения, выносимые на защиту

Микробиота кожи пораженного и непораженного участков кожи у пациентов с крапивницей имеет существенные отличия, по сравнению с микробиотой кожи детей I группы здоровья.

Отличия микробиоты пораженного и непораженного участков кожи у детей зависят от степени тяжести острой крапивницы.

Повышение частоты обнаружения *S.aureus* является предиктором тяжелого течения острой крапивницы у детей.

Степень достоверности. Степень достоверности результатов обеспечивается достаточным количеством обследованных пациентов (в выборке 62 пациента с крапивницей, 31 ребенок I группы здоровья), использованием приборов и реактивов, имеющих все необходимые разрешения для использования. Все расчёты выполнялись в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Результатом кластерного анализа стали построенные дендрограммы. Для кластеризации по количественным показателям использовалось нормализованное манхэттенское расстояние по наличию/отсутствию признака (мера Жаккарда). Уровень различий принимался за статистически значимый при $p \leq 0,05$.

Практическое использование результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность МБУЗ «Детская городская больница №2» г. Ростова-на-Дону и педиатрического отделения клиники РостГМУ. Основные положения диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедрах детских болезней №2, педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ФГБОУ

ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации и апробация работы. По теме диссертации опубликовано 26 работ, в том числе 5 работ в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Результаты работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции студентов, интернов и молодых ученых «Актуальные вопросы педиатрии» (Ростов-на-Дону, 2014); межрегиональной научно-практической конференции «Эколого-гигиенические проблемы здоровья детей и молодежи» (Ростов-на-Дону, 2015); 2 итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2015); 70 итоговой научной конференции РостМУ (Ростов-на-Дону, 2016); 3 итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2016); 71 итоговой научной конференции студентов РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2017); 4 итоговой научной сессии молодых ученых (Ростов-на-Дону, 2017); 72 итоговой научной конференции студентов РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2018); 73 итоговой научной конференции студентов РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2019).

Апробация диссертации состоялась на заседании научно-координационного совета «Научно-организационные основы профилактики, диагностики и лечения важнейших заболеваний женщины, матери и ребенка» и кафедры детских болезней №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, 2019).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 148 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы», трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, иллюстрирована 37 таблицами и 45 рисунками. Список литературы включает 222 источника, из которых 67 отечественных и 155 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа проводилась на базе соматического отделения детской городской больницы №2 г. Ростова-на-Дону (гл. врач Пятницкая С.А.), педиатрического отделения клиники Ростовского государственного медицинского университета (зав. отделением к.м.н. Мальцев С.В.),

кафедре микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования проведено комплексное обследование 94 детей, которые были разделены на 2 группы: I группа (основная, n=63) — пациенты с диагнозом ОК, II группа (контрольная, n=31) — дети I группы здоровья. Группы были сопоставимы по возрасту, гендерным признакам. В обеих группах преобладали мальчики (51,9 % и 61,3 % соответственно). Возраст детей составлял от 3 до 14 лет. Постановка диагноза проводилась в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению крапивницы (2015). Обследование детей проводили после получения согласия родителей. Применяемые диагностические методы соответствовали принципам биологической этики и медицинской деонтологии.

Критерии включения пациентов в исследование: отсутствие сопутствующих острых инфекционных заболеваний; отсутствие сопутствующих дерматологических заболеваний; информированное согласие родителей.

Критерии исключения: перенесенные в течение 1 месяца до исследования инфекционные заболевания; антибактериальная терапия в предшествующие 3 месяца до исследования; перенесенные в последние 3 месяца кишечные инфекции.

Учитывая, что у подавляющего большинства пациентов продолжительность эпизода заболевания составляла менее семи дней использование шкалы UAS 7 было затруднено. Поэтому степень тяжести течения крапивницы оценивали на основании разработанных нами критериев (табл. 1).

Таблица 1 - Оценка степени тяжести острой крапивницы

Балл	Общее количество уртикарий	Зуд	Длительность высыпаний (дни)
0	нет	нет	нет
1	< 40	Умеренный или отсутствует	< 3
2	40-70	Выраженный, не нарушает сон	3-5
3	> 70	Интенсивный, нарушает сон	> 5

Примечание: степень тяжести заболевания оценивали, используя сумму баллов: легкая ≤ 3; среднетяжелая — 4-6; тяжелая — 7-9

В результате проведенного исследования установлено, что в изучаемой когорте пациентов преобладали мальчики (61,9 %), однако достоверно чаще ($p<0,05$) данный эпизод крапивницы развивался у девочек дошкольного возраста, в сравнении с мальчиками. Ведущими триггерами в развитии данного эпизода явились пищевые продукты (38,1 %) и лекарственные препараты (31,7 %), однако обращает на себя внимание высокий процент неустановленных факторов (20,6 %).

Изучение анамнестических данных показало, что аллергоанамнез был отягощен у 56 (88,9 %) детей с ОК ($p<0,05$). Дети в анамнезе имели атопический дерматит (28,6 %), бронхиальную астму (8,9 %), аллергический ринит (8,9 %), проявления пищевой сенсибилизации (66,1 %) и лекарственной экзантемы (41,1 %). Сопутствующая патология различных органов и систем выявлена у 48 (76,2 %) обследованных с ОК ($p<0,05$) с доминированием заболеваний желудочно-кишечного тракта (66,7 %) и нервной (58,3 %) системы.

Определение степени тяжести ОК показало, что в исследуемой когорте у 32 (50,8 %) больных ОК диагностирована средняя тяжесть, у 16 (25,4 %) — тяжелая, а у 15 (23,8 %) — легкая степень тяжести заболевания. Необходимо отметить тенденцию к утяжелению течения заболевания у детей с повторными эпизодами острой крапивницы ($p=0,02$).

Анализ причин развития данного эпизода ОК показал, что для детей со среднетяжелым течением характерна связь с пищевой сенсибилизацией (46,9 %), а развитие тяжелого течения достоверно чаще ассоциировано с приемом лекарственных препаратов, а также с неустановленным триггером ($p<0,05$). Также хочется отметить, что в ответ на воздействие пыльцы растений и контактных триггеров развивалась только легкая форма крапивницы.

Выявлена 100 % отягощенность аллергологического анамнеза для детей с тяжелым течением ОК с достоверным преобладанием пищевой сенсибилизации ($p<0,05$). У этих пациентов достоверно чаще, помимо основной, наблюдалась сопутствующая симптоматика (87,5 %) в виде болей в животе, тошноты, однократной рвоты, незначительного разжижения стула, головной боли ($p=0,01$).

При оценке дополнительных методов исследования выявлены достоверные изменения в гемограмме у 54 (85,7 %) детей ($p=0,02$). В гемограмме у отмечали лейкоцитоз (33,3 %), эозинофилию (28,8 %), нейтрофилез (42,8 %), увеличение СОЭ (14,3 %). Достоверные отличия ($p<0,05$) показателей гемограммы у детей с различной степенью тяжести крапивницы выявлены при сравнении легкой и тяжелой форм ОК. Для легкой степени тяжести ОК, в сравнении с тяжелой, характерны

более низкие показатели эозинофилов и более высокие — палочко-ядерных нейтрофилов и лимфоцитов. По данным ультразвуковой диагностики органов ЖКТ, 60,3 % ($p=0,04$) пациентов с острой крапивницей имели следующие изменения: перегибы желчного пузыря (44,7 %), диффузные изменения печени (42,1 %) и (или) поджелудочной железы (21,1 %).

Изучение проводимой догоспитальной терапии выявило, что среди детей с ОК различные препараты получали 50,8 %. Терапия включала парентеральное введение антигистаминных (АГ) препаратов I поколения в комбинации с глюкокортикостероидами (ГКС), энтеральное использование АГ II поколения. Пациентам с легкой и тяжелой формами ОК чаще ($p<0,05$) проводилось догоспитальное лечение, в сравнении со среднетяжелой формой. Достоверные отличия в стационарном лечении детей выявлены в зависимости от степени тяжести ОК ($p<0,05$). Разница в частоте применения установлена для анксиолитиков и ГКС, которые чаще назначали при тяжелой крапивнице ($p<0,05$). Выявлено достоверное ($p<0,05$) увеличение частоты применения АГ I поколения при сравнении легкой и среднетяжелой, легкой и тяжелой форм ОК. Аналогичная ситуация зафиксирована для назначения инфузионной терапии ($p<0,05$).

Продолжительность данного эпизода крапивницы у пациентов составила, в среднем, $7,3\pm1,46$ дней. Уменьшение отеков Квинке у детей отмечалось через $1,74\pm0,66$ дней от начала заболевания. Длительность сохранения уртикарий на коже больных составила $5,7\pm0,33$ часа, в последующем элементы угасали и появлялись вновь на следующие сутки, меня локализацию. Зуд у детей, в среднем, сохранялся в течение $3,14\pm0,15$ часов. Дольше всего элементы сыпи угасали на коже пациентов с тяжелой формой крапивницы, однако более длительный зуд отмечали дети со среднетяжелым течением.

Катамнестическое наблюдение за пациентами проводилось в течение одного года. Установлено, что повторных эпизодов крапивницы не было у 18 (28,6 %) пациентов. Рецидив в виде одного — двух эпизодов в течение года отмечен у 29 (46,0 %) детей, у остальных же (25,4 %) повторные эпизоды крапивницы отмечались три и более раз. Этим детям требовалось проведение повторного лечения.

В ходе проведенного исследования микробиоты кожи детей I группы здоровья на коже верифицированы 12 таксонов микроорганизмов (табл. 2), из них 7 относились к ФАБ с доминированием *S.epidermidis* (90,3 %) и *Micrococcus* spp. (61,3 %), 5 — к НАБ с доминированием *Peptococcus* spp. (41,9 %). Средний уровень обсемененности ФАБ составил $\lg 2,3$ КОЕ/см², НАБ — $\lg 2,1$ КОЕ/см². *S.aureus* регистрировали на

коже у 38,7 % детей, однако его количество ($\lg 5,3$ КОЕ/см²) превышало ($p < 0,05$) аналогичные показатели для других представителей микробиоты.

Таблица 2 - Микробиота кожи детей контрольной группы (n-31)

Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)	Среднее количество (КОЕ/см ²)
Факультативно-анаэробные бактерии		
<i>S.epidermidis</i>	90,3	1,2 [1,0;2,0]
<i>Micrococcus spp.</i>	61,3	2,3 [1;3,2]
<i>S.aureus</i>	38,7	5,9 [2,0;12,0]
<i>Bacillus spp.</i>	35,5	1,0 [1,0;1,0]
<i>Corynebacterium spp.</i>	22,6	1,7 [1,0;3,0]
<i>S.haemolyticus</i>	16,1	1,0 [1,0;1,0]
<i>Enterococcus spp.</i>	16,1	2,9 [2,0;4,0]
Некlostридиально-анаэробные бактерии		
<i>Peptococcus spp.</i>	41,9	2,5 [1,7;3,0]
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	29,0	2,6 [1,0;3,0]
<i>Propionibacterium spp.</i>	16,1	1,2 [1,0;1,6]
<i>Veillonella spp.</i>	16,1	3,1 [3,0;3,3]
<i>Eubacterium spp.</i>	9,7	1,0 [1,0;1,0]

Анализ микробиоты неизмененного участка кожи детей с ОК выявил 13 таксонов микроорганизмов: 6 — ФАБ с доминированием *S.epidermidis* (69,8 %) и *S.aureus* (54,0 %), 7 — НАБ с доминированием *Peptococcus spp.* (42,9 %).

Установлено достоверное снижение ($p < 0,05$) частоты обнаружения *S.epidermidis*, *Micrococcus spp.*, *Bacillus spp.* и увеличение ($p > 0,05$) концентрации *S.epidermidis*, *Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, по сравнению с аналогичными показателями у детей контрольной группы (табл. 3). На неизмененном участке кожи отсутствовали *S.haemolyticus*, *Enterococcus spp.*, но обнаруживали *Bacteroides spp.* и *Fusobacterium spp.*, по сравнению с контрольной группой. Средний уровень обсемененности ФАБ неизмененного участка кожи составил $\lg 3,1$ КОЕ/см², НАБ - $\lg 1,7$ КОЕ/см².

В то же время на пораженном участке кожи детей с ОК верифицированы 11 таксонов микроорганизмов: 6 — ФАБ с доминированием *S.aureus* (69,8 %), *S.epidermidis* (60,3 %) и 5 — НАБ с доминированием *Peptococcus spp.* (61,9 %). Выявлено снижение частоты обнаружения

($p<0,05$) *S.epidermidis*, *Micrococcus* spp., *Bacillus* spp. в сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе (табл. 4).

Таблица 3 - Сравнение частот обнаружения и медианных концентраций микроорганизмов, верифицированных на коже детей I группы здоровья и больных ОК (неизмененная кожа)

Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)			Медианная концентрация (КОЕ/см ²)		
	1	2	p	1	2	p
Факультативно-анаэробные бактерии						
<i>S.epidermidis</i>	90,3	69,8	0,03*	1,2 [1,0;2,0]	3,4 [2,0;4,0]	0,05*
<i>Micrococcus</i> spp.	61,3	36,5	0,04*	2,3 [1;3,2]	1,5 [1,0;2,0]	0,05*
<i>S.aureus</i>	38,7	54,0	0,2	5,9 [2,0;12,0]	3,7 [2,0;5,0]	0,05*
<i>Corynebacterium</i> spp.	22,6	34,9	0,72	1,0 [1,0;1,0]	8,4 [5,0;9,0]	0,05*
<i>Bacillus</i> spp.	35,5	7,9	0,007*	1,7 [1,0;3,0]	1,4 [1,0;2,0]	0,09
<i>S.haemolyticus</i>	16,1	0	0,009*	1,0 [1,0;1,0]	0	0,41
<i>Enterococcus</i> spp.	16,1	0	0,009*	2,9 [2,0;4,0]	0	0,41
<i>S.pyogenes</i>	0	4,8	1	0	1,0 [1,0;1,0]	1
Некловстридиально-анаэробные бактерии						
<i>Peptococcus</i> spp.	41,9	42,9	1	2,5 [1,7;3,0]	2,1 [1,0;3,0]	0,67
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	29,0	28,6	1	2,6 [1,0;3,0]	3,3 [1,0;5,0]	1
<i>Propionibacterium</i> spp.	16,1	27,0	0,37	1,2 [1,0;1,6]	1,3 [1,0;3,0]	0,74
<i>Veillonella</i> spp.	16,1	11,1	1	3,1 [3,0;3,3]	1,0 [1,0;1,0]	0,82
<i>Eubacterium</i> spp.	9,7	7,9	1	1,0 [1,0;1,0]	1,8 [1,0;3,0]	0,99
<i>Bacteroides</i> spp.	0	30,2	<0,001*	0	1,0 [1,0;1,0]	0,045*
<i>Fusobacterium</i> spp.	0	4,8	1	0	1,0 [1,0;1,0]	0,93

Примечание: 1 — показатели микробиоты кожи детей I группы здоровья (n=31); 2 — показатели микробиоты кожи больных ОК (неизмененная кожа) [n=62]. В таблице встречаемость представлена в виде частот. Сравнения осуществлялись с помощью точного теста Фишера. Поправка на множественные сравнения проводилась по методу Холма. * $p<0,05$. В таблице средние значения представлены в виде Медиана (Нижний квартиль — Верхний квартиль); сравнение осуществлялось с помощью теста Краскала-Уоллиса. Парные апостериорные сравнения производились с помощью метода Неманьи. * $p<0,05$

Таблица 4 - Сравнение частоты обнаружения и медианных концентраций микроорганизмов, верифицированных на коже детей I группы здоровья и больных ОК (пораженная кожа)

Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)			Медианная концентрация (КОЕ/см ²)		
	1	2	p	1	2	p
Факультативно-анаэробные бактерии						
<i>S.epidermidis</i>	90,3	60,3	0,01*	1,2 [1,0;2,0]	4,4 [2,0;6,0]	0,05*
<i>Micrococcus spp.</i>	61,3	20,6	<0,001*	2,3 [1;3,2]	2,1 [1,0;3,0]	0,001*
<i>S.aureus</i>	38,7	69,8	0,02*	5,9 [2,0;12,0]	4,0 [2,0;6,0]	0,06
<i>Corynebacterium spp.</i>	22,6	23,8	1	1,0 [1,0;1,0]	1,4 [1,0;2,0]	1
<i>Bacillus spp.</i>	35,5	7,9	0,007*	1,7 [1,0;3,0]	1,0 [1,0;1,0]	0,08
<i>S.haemolyticus</i>	16,1	0	0,009*	1,0 [1,0;1,0]	0	0,41
<i>Enterococcus spp.</i>	16,1	0	0,009*	2,9 [2,0;4,0]	0	0,41
<i>S.pyogenes</i>	0	4,8	1	0	4,6 [3,0;6,0]	0,93
Некlostриально-анаэробные бактерии						
<i>Peptococcus spp.</i>	41,9	61,9	0,16	2,5 [1,7;3,0]	2,3 [1,0;3,0]	0,64
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	29,0	36,5	1	2,6 [1,0;3,0]	1,3 [1,0;2,0]	0,99
<i>Propionibacterium spp.</i>	16,1	39,7	0,1	1,2 [1,0;1,6]	1,0 [1,0;1,0]	0,35
<i>Veillonella spp.</i>	16,1	14,3	1	3,1 [3,0;3,3]	1,0 [1,0;1,0]	0,005*
<i>Eubacterium spp.</i>	9,7	0	0,1	1,0 [1,0;1,0]	0	0,73
<i>Bacteroides spp.</i>	0	20,6	0,008*	0	1,5 [1,0;2,0]	0,24

Примечание: 1 — показатели микробиоты кожи детей контрольной группы (n=31); 2 — показатели микробиоты кожи больных ОК (пораженная кожа) [n=62]. В таблице встречаемость представлена в виде частот. Сравнения осуществлялись с помощью точного теста Фишера. Поправка на множественные сравнения проводилась по методу Холма. *p<0,05. В таблице средние значения представлены в виде Медиана (Нижний квартиль — Верхний квартиль); сравнение осуществлялось с помощью теста Краскала-Уоллиса.

Обнаружено повышение частоты обнаружения (p<0,05) *S.aureus*, *Propionibacterium spp.*, достоверное снижение (p<0,05) *S.epidermidis*, *Micrococcus spp.*, *Bacillus spp.* и отсутствие *S.haemolyticus*, *Enterococcus spp.*, *Eubacterium spp.*, однако на пораженном участке регистрировали *Bacteroides spp.* (20,6 %).

Зарегистрирована достоверная (p<0,05) тенденция к повышению частоты обнаружения *S.aureus*: участок кожи детей контрольной группы (38,7 %) → неизменный участок кожи больных ОК (54,0 %) → пораженный участок кожи больных ОК (68,8 %). При этом отмечена противоположная тенденция для показателя частоты обнаружения *S.epidermidis* (p<0,05): участок кожи здоровых детей (90,3 %) → неизменный участок кожи больных ОК (69,9 %) → пораженный участок кожи больных ОК (60,3 %).

Сравнение между микробными паттернами непораженного и пораженного участков кожи детей с ОК выявило достоверное повышение (критерий Мак-Немара) частоты обнаружения *S.aureus* ($p=0,002$), *Peptococcus* spp. ($p=0,0023$), а также значимое повышение ($p<0,05$) медианных концентрации (критерий Вилкоксона) *S.aureus*, *Peptococcus* spp., *Bacteroides* spp. и снижение ($p<0,05$) *Corynebacterium* spp. и *Peptostreptococcus* spp. на пораженном участке кожи.

Проведенная иерархическая кластеризация по признакам частот встречаемости и концентрации различных таксонов микробиоты кожи у здоровых детей и больных ОК выявила низкие уровни подобия изучаемых признаков, так как в визуализируемые кластеры практически равнозначно входят как обследуемые контрольной группы, так и больные ОК (рис. 1-2).

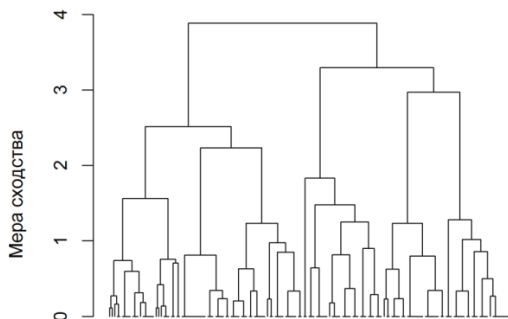


Рисунок 1 - Иерархическая кластеризация результатов встречаемости различных таксонов микроорганизмов кожи у детей I группы здоровья и больных острой крапивницей

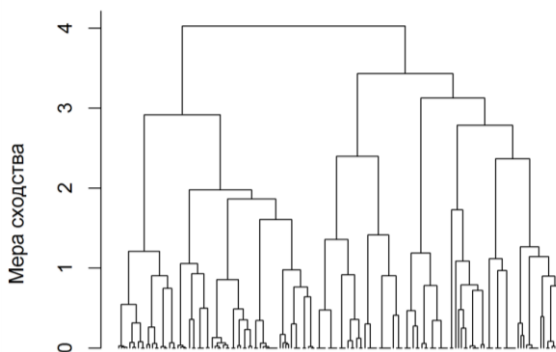


Рисунок 2 - Иерархическая кластеризация результатов по концентрации микроорганизмов, обнаруженных на коже детей I группы здоровья и больных ОК

Анализ частоты встречаемости и концентрации микроорганизмов, верифицированных на непораженном и пораженном участках кожи у больных ОК различной степени тяжести, по сравнению с аналогичными результатами, полученными в контрольной группе, показал, что на непораженном участке кожи у больных с легкой степенью тяжести ОК повышена ($p<0,05$) частота обнаружения *Propionibacterium* spp., при средней степени тяжести ОК изучаемый признак повышен для *Bacteroides* spp., а у детей с тяжелой степенью ОК повышена частота обнаружения *S. aureus* и снижена — *Micrococcus* spp. ($p<0,05$). На пораженном участке кожи у больных со средней степенью тяжести ОК повышена ($p<0,05$) частота обнаружения *Bacteroides* spp. и снижена ($p<0,05$) — *S. aureus* и *Bacillus* spp. При тяжелой степени ОК исследуемый признак повышен для *S. aureus* ($p<0,05$).

При попарном сравнении в группах частот встречаемости отдельных таксонов микроорганизмов как на непораженном, так и пораженном участках кожи наиболее значимые различия выявлены между больными среднетяжелой и тяжелой ОК и обследуемыми контрольной группы.

Анализ средних уровней концентраций микроорганизмов, верифицированных на непораженном участке кожи больных с легкой степенью ОК, выявил повышение значений ($p<0,05$) для *S. epidermidis* и снижение ($p<0,05$) — *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. и *Veillonella* spp. При среднетяжелой ОК снижена ($p<0,05$) концентрация *Propionibacterium* spp., при тяжелой степени ОК повышена концентрация ($p<0,05$) *Bacteroides* spp. На пораженном участке кожи больных ОК различной степени тяжести значимых отличий по концентрации микроорганизмов не обнаружено. На пораженном участке кожи у детей со среднетяжелым течением ОК повышена ($p<0,05$) частота обнаружения *Bacteroides* spp. и снижена ($p<0,05$) — *S. aureus* и *Bacillus* spp. При тяжелой ОК нарастала ($p<0,05$) частота присутствия *S. aureus*.

Полученные данные исследования микробиоты толстого кишечника детей I группы здоровья (бифидо-, лактобактерии, энтерококки, КОС, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, типичные *E. coli*) соответствовали показателям отраслевого стандарта. Количество бактероидов, эубактерий, пептострептококков было достоверно ниже ($p<0,05$). У 15 (48,4 %) детей в фекалиях регистрировали *S. aureus*.

Анализ микробиоты кишечника больных ОК, по сравнению с обследуемыми контрольной группы, в фекалиях выявил достоверное повышение ($p<0,05$) частоты обнаружения энтерококков, коагулазонегативных стафилококков (КОС), дрожжеподобных грибов рода *Candida*, снижены ($p<0,05$) — *S. aureus* (см. табл. 5). Обнаружены лак-

тозонегативные (19,1 %) и гемолитические (17,5 %) *E.coli.*, а также *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *M. morganii*, которые отсутствовали у здоровых детей. Видовой спектр дрожжеподобных грибов рода *Candida* шире, чем у здоровых детей и включал 4 вида: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*.

Таблица 5 - Частота встречаемости (%) представителей микробиоты толстого кишечника у пациентов с крапивницей и детей I группы здоровья

Микроорганизмы	ОК n=63	Контрольная группа n=31	p
Бифидобактерии	88,9	100,0	0.09
Лактобактерии	93,6	100,0	0.3
Бактероиды	65,1	80,6	0.2
Энтерококки	95,2	35,5	<0.0001
Эубактерии	60,3	80,6	0.06
Пептострептококки	9,5	25,8	0.06
<i>E.coli</i> типичные	98,4	93,5	0.3
<i>E.coli</i> лактозонегативные	19,1	0	0.007
<i>E.coli</i> гемолитические	17,5	0	0.01
Другие условно-патогенные энтеробактерии	22,2	0	0.004
<i>S.aureus</i>	19,1	48,4	0.007
КОС	90,5	58,1	0.0006
грибы рода <i>Candida</i>	79,4	51,6	0.008

Примечание: в таблице встречаемость представлена в виде частот; сравнение осуществлялось с помощью точного теста Фишера

Проведенная иерархическая кластеризация результатов по частоте встречаемости различных таксонов микроорганизмов в толстом кишечнике у здоровых детей и больных ОК свидетельствовала о наличии бактериальных спектров, характерных для больных ОК (рис. 3). В то же время иерархическая кластеризация результатов по концентрации микроорганизмов, выделенных из толстого кишечника детей I группы здоровья и больных ОК, показала низкий уровень отличий, т.е., несмотря на выявленные статистически значимые различия, группа (дети I группы здоровья, больные ОК) не является фактором, существенно связанным с концентрацией микроорганизмов (рис. 4).

Сравнительный анализ между микробиотой кишечника больных ОК и детей контрольной группы выявил достоверное ($p<0,05$) снижение количества бифидо- и лактобактерий, а *S.aureus* — выше ($p<0,05$), по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе. У детей с различными вариантами течения ОК частота обнаружения в фекалиях бифидо-, лактобактерий, бактероидов, типичных *E. coli* варьировалась незначительно ($p>0,05$).

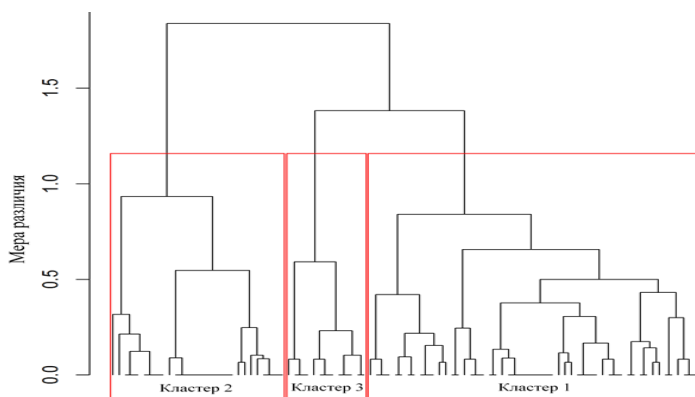


Рисунок 3 - Иерархическая кластеризация результатов по частоте встречаемости микроорганизмов в толстом кишечнике у детей I группы здоровья и больных острой крапивницей

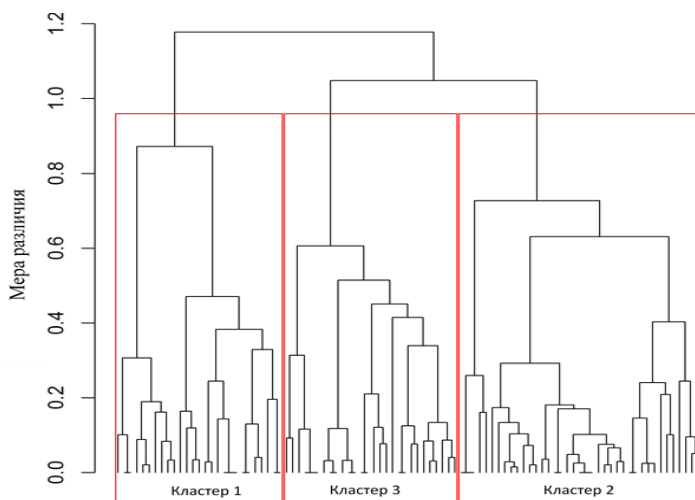


Рисунок 4 - Иерархическая кластеризация результатов по концентрации микроорганизмов в толстом кишечнике у детей I группы здоровья и больных острой крапивницей

Однако при легкой степени тяжести ОК повышено ($p<0,05$) обнаружение энтерококков и снижено ($p<0,05$) — *S.aureus*. При среднетяжелой степени ОК повышены ($p<0,05$) частоты обнаружения гемолитических и лактозонегативных *E.coli*, а также кандид, при тяжелом течении ОК — других представителей семейства *Enterobacteriaceae*. При легкой степени ОК повышена ($p<0,05$) средняя концентрация бактериоидов, при среднетяжелой ОК снижена ($p<0,05$) концентрация бактериоидов, при тяжелой ОК снижена ($p<0,05$) концентрация бактериоидов и повышена ($p<0,05$) концентрация *S.aureus*.

Таким образом, у пациентов с острой крапивницей установлены нарушения микробиоты кожи, заключающиеся, прежде всего в увеличении частоты обнаружения *S.aureus* и снижении *S. epidermidis* на уртикария, по сравнению с неизмененным участком кожи больных ОК и группой контроля, а также выявление *Bacteroides* spp. как на непораженной, так и на пораженной коже. Причем при тяжелом течении ОК выявлено достоверное повышение частоты обнаружения *S.aureus* в обоих изучаемых локусах кожи. Это позволяет утверждать участие нарушений микробиоты кожи в патогенетических механизмах развития острой крапивницы. Полученные результаты позволят в дальнейших исследованиях изучить эффективность пересадки микробиоты кожи в лечении тяжелых форм повторных эпизодов крапивницы.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что для пациентов с острой крапивницей вне зависимости от степени тяжести ее течения характерна отягощенность личного аллергоанамнеза с достоверным преобладанием пищевой сенсибилизации, наличие сопутствующей соматической патологии, более тяжелое течение повторных эпизодов острой крапивницы. У детей с тяжелым течением острой крапивницы выявлено частое развитие отека Квинке и дополнительной симптоматики (боли в животе, тошнота, рвота, разжижение стула).

2. Разработан региональный реестр нормативных показателей микробиоты кожи детей I группы здоровья в возрасте от 3 до 14 лет, который может быть использован для диагностики болезней кожи как инфекционного, так и неинфекционного, в т.ч. аллергического генеза.

3. У больных острой крапивницей и у детей I группы здоровья выявлен низкий уровень подобия спектров и концентраций паттернов микроорганизмов при проведении иерархической кластеризации между микробиотой кожи.

4. Установлены достоверные взаимосвязи между тяжестью течения крапивницы и микробными паттернами кожи: у больных с легкой сте-

пенью тяжести острой крапивницы на непораженном участке кожи повышена частота обнаружения *Propionibacterium* spp., при средней степени тяжести — *Bacteroides* spp., при тяжелой — повышение *S. aureus* и снижение — *Micrococcus* spp.; у больных со средней степенью тяжести острой крапивницы на пораженном участке кожи повышена частота обнаружения *Bacteroides* spp. и снижена — *S. aureus* и *Bacillus* spp., при тяжелой степени повышена — *S. aureus*.

5. Предикторами тяжелого течения острой крапивницы у детей является повышение частоты обнаружения *S. aureus* как на пораженной, так и на непораженной коже.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ввести в план обследования детей с крапивницей оценку микробиоты кожи в сравнении с показателями разработанного нами регионального реестра микробиоты кожи с целью прогнозирования тяжести течения заболевания.

2. Использовать обнаружение *S. aureus* на коже детей с ОК как предиктор тяжелого течения острой крапивницы, требующий коррекции терапии.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Впервые проведенное исследование микробиоты пораженного и непораженного участков кожи при крапивнице доказывает влияние на течение и прогноз заболевания дисбиотических изменений в составе микробиоценоза кожи.

Перспективным направлением является изучение и сравнение микробных паттернов кожи при различных аллергодерматозах с целью их дифференциальной диагностики, а также прогнозирования развития обострений и ухудшении течения. Полученные результаты могут явиться основой для дальнейшей разработки плана коррекции дисбиоза микробиоты кожи.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Крапивница у детей: современный взгляд на проблему / Л.П. Сизякина, А.А. Лебеденко, С.В. Мальцев, **А.Н. Посевина**, Л.А. Аверкина // Медицинский вестник Юга России. - 2015. - №4. - С. 5-13.

2. Особенности микроэлементного статуса у детей с острой крапивницей / Г.Э. Яловега, А.А. Лебеденко, С.В. Мальцев, Т.С. Калмыкова, Л.А. Аверкина, **А.Н. Посевина** [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2016. - №2. - С. 101-104.

3. Особенности течения крапивницы у детей с нарушением микроэлементного состава организма [Электронный ресурс]/ Л.А. Аверкина, А.О. Фуник, **А.Н. Посевина** [и др.]// Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №6. – Режим доступа: [<http://www.science education.ru/ru/article/view?id=25893>].

4. Микробиота кожи детей с острой крапивницей / **А.Н. Посевина**, А.А. Лебеденко, Ю.Л. Набока [и др.]// Вестник национального медико-хирургического центра им. И.И. Пирогова. – 2016. – Т.11, №4. – С. 56-58.

5. Дисмикрэлементозы у детей с крапивницей различной степени тяжести / А.А. Лебеденко, Г.Э. Яловега, С.В. Мальцев, Л.А. Аверкина, **А.Н. Посевина** [и др.]// Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2017. - Т. 12, № 1. - С. 24-27.

6. Мальцев, С.В. Нейрогуморальная регуляция сердечной деятельности у детей с острой крапивницей / С.В. Мальцев, Л.А. Аверкина, **А.Н. Посевина**// Тезисы VIII Всероссийского Конгресса «Детская кардиология 2014». - Москва, 2014. - С. 254-255.

7. Аверкина, Л.А. Влияние острой крапивницы на кардиогемодинамические особенности у детей / Л.А. Аверкина, **А.Н. Посевина** // Материалы научно-практической конференции студентов, интернов, и молодых ученых «Актуальные вопросы педиатрии».- Ростов-на-Дону, 2014. - С. 3-4.

8. Современный взгляд на проблему крапивницы у детей / **А.Н. Посевина**, С.В. Мальцев, А.А. Лебеденко, Л.А. Аверкина // Сборник статей по материалам межрегиональной научно-практической конференции «Эколого-гигиенические проблемы здоровья детей и молодежи». - Ростов-на-Дону, 2015. - С. 65-74.

9. Аверкина, Л.А. Особенности спектрального анализа variability сердечного ритма у детей с острой крапивницей / Л.А. Аверкина, **А.Н. Посевина** // Материалы научно-практической конференции студентов, интернов, и молодых ученых «Актуальные вопросы педиатрии», Ростов-на-Дону. - 2015. - С.50-53.

10. Посевина, А.Н. Выраженность клинических проявлений крапивницы у детей и состояние микробиоты кишечника / **А.Н. Посевина**, Л.А. Аверкина, А.А. Лебеденко // Сборник материалов 2 итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ. - Ростов-на-Дону, 2015. - С. 62-64.

11. Лебеденко, А.А. Крапивница / А.А. Лебеденко, Т.Д. Тараканова, **А.Н. Посевина**. - Ростов-на-Дону: РостГМУ, 2016. - 29 с.

12. Нарушения в микроэлементном составе волос у детей с различной степенью тяжести крапивницы / А.А. Лебеденко, Г.Э. Яловега,

С.В. Мальцев, О.Е. Семерник, Л.А. Аверкина, **А.Н. Посевина**, А.О. Фуник // International Scientific and Practical Conference World science. - 2016. - Т. 3, № 2 (6). - С. 34-36.

13. Характеристика дисмикрозлементозов у детей с крапивницей / Г.Э. Яловега, С.В. Мальцев, Л.А. Аверкина, **А.Н. Посевина** [и др.] // Современные научные исследования и инновации. - 2016. - №3 (59). - С. 761-764.

14. Выявление факторов риска развития острой крапивницы у детей / **А.Н. Посевина**, Л.А. Аверкина, М.Е. Васильченко [и др.] // Сборник материалов 70 итоговой научной конференции. - Ростов-на-Дону, 2016. - С. 190-191.

15. Изменения кардиогемодинамических показателей у детей с острой крапивницей / Л.А. Аверкина, **А.Н. Посевина**, А.А. Лебеденко [и др.] // Материалы XV съезда кардиологов Юга России «Аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний». - Ростов-на-Дону, 2016. - С.3.

16. Микробиота кожи у детей с крапивницей / **А.Н. Посевина**, Л.А. Аверкина, А.А. Лебеденко, Ю.Л. Набока // Сборник материалов 3 итоговой научной сессии молодых ученых. - Ростов-на-Дону, 2016. - С. 69-71.

17. Дисмикрозлементозы у детей с крапивницей различной степени тяжести / Л.А. Аверкина, **А.Н. Посевина**, А.О. Фуник, А.А. Лебеденко // Сборник материалов 3 итоговой научной сессии молодых ученых. - Ростов-на-Дону, 2016. - С. 43-45.

18. Оценка микробиоты кожи детей с крапивницей / А.А. Лебеденко, Ю.Л. Набока, **А.Н. Посевина**, Л.А. Аверкина// Апробация. - 2017. - Т.52, №1. - С.91-94.

19. Роль микроэлементного статуса организма у детей с крапивницей / А.А. Лебеденко, Г.Э. Яловега, Л.А. Аверкина, С.В. Мальцев, **А.Н. Посевина** [и др.] // Апробация. - 2017. - Т.52, №1. - С.83-86.

20. Текущие вопросы детской аллергологии / А.А. Лебеденко, Т.П. Шкурат, Г.Э. Яловега, Ю.Л. Набока, Т.Д. Тараканова, С.В. Мальцев, Т.Б. Козырева, О.Е. Семерник, Л.А. Аверкина, **А.Н. Посевина**[и др.] - Ростов-на-Дону: РостГМУ, 2017. 115 с.

21. Влияние вегетативного гомеостаза на течение острой крапивницы у детей / Л.А. Аверкина, **А.Н. Посевина**, А.С. Мясникова [и др.]// Сборник материалов 71 итоговой научной конференции студентов РостГМУ. - Ростов-на-Дону, 2017. - С. 71-72.

22. Аверкина, Л.А. Сравнительная характеристика показателей кардиогемодинамики у детей с различной степенью тяжести крапивницы / Л.А. Аверкина, **А.Н. Посевина**, А.А. Лебеденко // Сборник материалов

4 итоговой научной сессии молодых ученых. - Ростов-на-Дону, 2017. - С. 117-118.

23. Состояние микробиоты кожи и кишечника при крапивнице у детей / **А.Н. Посевина**, Л.А. Аверкина, А.А. Лебеденко, Ю.Л. Набока // Сборник материалов 4 итоговой научной сессии молодых ученых. - Ростов-на-Дону, 2017. - С. 73-75.

24. State microbiota defeat and unaffected children skin with urticaria/ **A.N. Posevina**, A.A. Lebedenko, Y.L. Naboka [at al.]// Family Practice. - 2017. - Volume 34, Issue 6 (2). – P. 1459 – 1465.

25. Микробиота кожи при крапивнице у детей/ **А.Н. Посевина**, Л.А. Аверкина, К.Г. Тихомирова [и др.]// Сборник материалов 72 итоговой научной конференции студентов РостГМУ. - Ростов-на-Дону, 2018. - С. 54-54.

26. Особенности структурных и функциональных показателей сердца при острой крапивнице у детей с учетом дизэлементозов / **А.Н. Посевина**, Л.А. Аверкина, К.Г. Тихомирова [и др.]// Сборник материалов 73 итоговой научной конференции студентов РостГМУ. - Ростов-на-Дону, 2019. - С. 85-86.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антигистаминные

ГКС – глюкокортикостероиды

КОС – коагулазонегативные стафилококки

ОК – острая крапивница