

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 616.5-002-056.43-036.1-071/-078-08-035-053.8(043.3)

**Милькото
Надежда Алексеевна**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ТЯЖЕСТИ И ПОДХОДЫ К ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ВЗРОСЛЫХ**

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни

Витебск, 2023

Научная работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Научный руководитель: Шиманская Ирина Григорьевна, кандидат медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: Козин Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Качук Марина Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры кожных и венерических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 21 ноября 2023 года в 12.00 часов на заседании совета по защите диссертаций К 03.16.02 при УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по адресу: 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе 27, конференцзал; тел./факс (0212) 37-21-49; e-mail: vitebsk-derma@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Витебский государственный ордена Дружбы медицинский университет»: 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе 27.

Автореферат разослан 20 октября 2023 года.

Ученый секретарь Совета
по защите диссертации К 03.16.02,
кандидат медицинских наук, доцент



М.А. Катина

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) – широко распространенное кожное заболевание, встречающееся во всех странах, у лиц обоего пола, в разных возрастных группах [Wollenberg A. et al., 2018]. Рост заболеваемости наблюдается во всем мире, что может быть связано с загрязнением окружающей среды, алергизирующим действием пищевых примесей и другими причинами [Harris J.M., 2001]. Заболеваемость АД в экономически развитых странах мира составляет 15-20 на 1000 населения, а среди детей этот показатель достигает 10-20%. Обследование в школах Великобритании детей в возрасте от 9 до 12 лет показало, что в 1964, 1989, 1994 и 1999 годах доля АД составляла 5; 12; 18 и 21%, соответственно [Larsen F.S., Hanifin J.M., 2002]. В США показатель заболеваемости составляет от 11 до 17% [Абрамовитс У. и др., 2017]. В России отмечена устойчивая тенденция к увеличению заболеваемости АД: в 2001 – 1180; в 2017 – 1841 случаев на 100000 населения [Атопический дерматит: клин. Рекомендации, 2020]. Высокий уровень заболеваемости, рецидивирующее течение патологического процесса придают эпидемиологии заболевания особую актуальность. В настоящее время в дерматологии приоритетными становятся вопросы развития резистентности к традиционной терапии и поиск путей ее преодоления [Faust K., Raes J., 2012; Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., 2017].

Нарушения эпидермального барьера у пациентов с АД создают благоприятные условия для поступления аллергенов трансдермально с вовлечением механизмов, приводящих к повреждению кожи, активации бактериальной и грибковой флоры, ранней сенсibilизации организма, инициации и хронизации воспаления. Одной из причин развития резистентности к стандартной терапии у страдающих АД является присоединение вторичной бактериальной и грибковой инфекции с формированием осложненных форм дерматоза. При этом особое внимание обращают на роль инфекции в поддержании непрерывно рецидивирующего течения хронических дерматозов и формировании торпидных форм [Мокроносова М.А., 2009; Рыбальченко О.В. и др., 2010]. В связи с этим актуальным является изучение предрасполагающих факторов развития осложненных форм дерматоза и возможность управления ими, верификация возбудителей и определение их вирулентных свойств. При этом значение бактериальных факторов в патогенезе резистентных форм АД изучено достаточно хорошо [Nakatsuji T., Gallo R. L., 2012]. Роль же грибковых возбудителей изучена недостаточно, в то время как АД относят к группе «малассезия-ассоциированных дерматозов».

Изучение клинико-анамнестических данных и результатов инструментального обследования, молекулярно-генетическая идентификация дерматофитов, дрожжей и малассезий являются необходимым инструментом для диагностики и выбора тактики лечения пациентов с АД.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Работа выполнена по плану научных исследований государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО) в рамках научно-исследовательской работы «Разработать алгоритм лечения пациентов с резистентными формами атопического дерматита и экземы» Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограммы «Внутренние болезни», номер государственной регистрации 20180533 от 02.05.2018, срок выполнения: 2018 – 2020 гг.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: повысить качество оказания медицинской помощи пациентам с атопическим дерматитом на основе определения патогенетических факторов заболевания и разработки нового метода дифференцированного лечения резистентных форм заболевания.

Задачи исследования:

1. Провести анализ заболеваемости атопическим дерматитом (АД) в 2012-2019 гг. среди населения г. Минска.

2. Разработать дерматоскопический индекс (ДИ) у пациентов с атопическим дерматитом, определить влияние тяжести течения заболевания на его значение и динамику.

3. Выявить особенности показателей липидного (Аро-А, Аро-В), витаминного (витамин Д) и минерального (общий кальций) обмена у пациентов с атопическим дерматитом и их влияние на тяжесть течения заболевания.

4. Оценить видовой состав микромицетов в соскобах пораженной кожи пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от степени тяжести заболевания и выявить предикторы риска развития тяжелого течения и прогрессирования заболевания.

5. Разработать метод дифференцированного лечения пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от степени тяжести и провести его клинико-лабораторную оценку.

Объект исследования: для решения поставленных задач обследовано 160 человек. Объектом исследования являлись 130 пациентов Минского городского клинического центра дерматовенерологии (МГКЦД) (2016-2020 гг.), страдающих АД и 30 практически здоровых человек без дерматологической патологии; компьютерная база данных и отчетная медицинская документация МГКЦД за 2012-2019 гг.

Предмет исследования: медико-статистические показатели, характеризующие заболеваемость АД среди населения г. Минска в 2012-2019 гг.; показатели липидного (аполипротеины – Аро-А, Аро-В), минерального (общий кальций) и витаминного (витамин Д) обменов в сыворотке крови у пациентов, микромицеты, присутствующие в соскобах пораженной кожи пациентов, дерматоскопический индекс, динамика индекса SCORAD (scoring of atopic dermatitis – шкала атопического дерматита); эффективность применения в клинической практике алгоритма дифференцированного лечения АД.

Научная новизна

Впервые выявлена взаимосвязь между уровнем общего кальция и витамина Д сыворотки крови пациентов и тяжестью течения атопического дерматита.

Впервые в Республике Беларусь проведен анализ заболеваемости атопическим дерматитом в 2012-2019 гг. среди населения г. Минска. Установлено преобладание среди пациентов лиц женского пола, наибольшая заболеваемость была отмечена в возрастной группе 0-14 лет. Выявлена устойчивая тенденция к росту заболеваемости и распространенности атопического дерматита среди населения г. Минска.

Разработан дерматоскопический индекс у пациентов с атопическим дерматитом, определено влияние тяжести течения заболевания на его значение и динамику.

Впервые изучен с использованием метода ПЦР видовой состав грибов рода *Candida* и *Malassezia* как представителей кожной микрофлоры при атопическом дерматите и их значение как предикторов риска развития тяжелого течения и резистентных форм заболевания.

Впервые разработан и внедрен в клиническую практику в Республике Беларусь патогенетически обоснованный метод дифференцированного лечения атопического дерматита с учетом видового состава микромицетов (грибов рода *Candida* и *Malassezia*) в соскобах с пораженной кожи.

Положения, выносимые на защиту

1. Заболеваемость атопическим дерматитом в г. Минске в 2012-2019 гг. характеризуется неоднородностью, с общей тенденцией к росту ($R^2 = 0,63$), наряду с увеличением распространенности ($R^2 = 0,71$), с существенным ростом в 2017-2019 гг. Среднее значение доли обращений по поводу атопического дерматита впервые в текущем году составило 4,25%, впервые в жизни – 3,59% от всех обращений по поводу дерматологических заболеваний. Заболевание чаще регистрируется у женщин (58,1%) и в возрастной группе от 0 до 14 лет (27,9%).

2. Усовершенствованы диагностические возможности оценки тяжести клинических проявлений атопического дерматита на основе анализа и уточнения дерматоскопических критериев заболевания, совместного использования значений индекса SCORAD и дерматоскопического индекса.

3. Подтверждено патогенетическое значение снижения уровня витамина Д в сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом в развитии обострений и прогнозе заболевания. Влияние показателей Аро-А и Аро-В, а также общего кальция в сыворотке крови пациентов с атопическим дерматитом на тяжесть течения заболевания не установлено.

4. Установлен видовой состав микромицетов в соскобах пораженной кожи пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от степени тяжести заболевания, выявлены возбудители и их ассоциации, имеющие большее патогенетическое значение. Предложен метод оценки риска прогрессирования атопического дерматита (низкий, средний, высокий риск) с учетом результатов

клинико-инструментального обследования, спектра микроорганизмов, выявленных в соскобах кожи пациентов, индекса SCORAD и ДИ.

5. Разработан и внедрен метод дифференцированного лечения пациентов с atopическим дерматитом в зависимости от степени тяжести заболевания и роли микромицетов кожи, установлена его высокая клиническая и экономическая эффективность (сокращение кратности госпитализаций с 2,1 до 1,7; средней длительности койко-дней с 13,9 до 11,3; годовой экономической эффект от внедрения результатов диссертационного исследования – 1 539 493,04 белорусских рублей).

Личный вклад соискателя ученой степени

Соискателем совместно с научным руководителем определена тема, объект и предмет диссертационного исследования, обоснованы цель и задачи. Автором лично проведен анализ научной литературы по теме диссертации, определен круг нерешенных вопросов по диагностике и лечению АД, выполнен патентный поиск, разработан дизайн исследования, персонифицированная анкета пациента. Клиническое обследование пациентов, разработка ДИ, забор и подготовка биологического материала для лабораторного и ПЦР-исследования проводились соискателем самостоятельно.

Диссертантом лично сформирована компьютерная база данных, выполнен ретроспективный, проспективный и статистический анализ полученных результатов, подготовлен иллюстративный материал и рукопись диссертации. Формулировка основных выводов и положений, выносимых на защиту, осуществлялась при консультативной помощи научного руководителя.

Совместно с научным руководителем разработан алгоритм дифференцированного лечения АД с учетом видового состава микромицетов пораженной кожи. На основании проведенного соискателем исследования разработаны две инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь, вклад – 80% [23, 24].

Лабораторные исследования проведены на базе отдела метаболической диагностики и ПЦР-группы научно-исследовательской лаборатории государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» совместно с ведущими научными сотрудниками к.б.н. Руденковой Т.В. и к.б.н. Полуян О.С. Автор освоила методики и участвовала в выполнении лабораторно-инструментальных исследований по теме диссертации (вклад соискателя – 60%). Совместно с соавторами разработаны: метод диагностики резистентных форм АД, алгоритм дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами АД и экземы [23, 24] и осуществлено их внедрение в практику здравоохранения (вклад соискателя – 80%).

Основные научные результаты диссертационной работы получены автором лично, отражены в научных публикациях, доложены и обсуждены на научно-практических конференциях [19, 20, 21, 22].

В моноавторстве опубликовано 2 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень изданий, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий в Республике

Беларусь [8, 17]. Две публикации подготовлено в соавторстве с научным руководителем, восемнадцать – в составе коллектива авторов. Соискателем совместно с научным руководителем подготовлены пять рационализаторских предложений [25-29], разработаны и утверждены в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь две инструкции по применению [23, 24], осуществлено внедрение результатов исследований в клиническую работу учреждений здравоохранения и учебный процесс учреждений образования, подготовлено 1 учебно-методическое пособие [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Суммарное доленое участие соискателя в публикациях составляет 80%, в инструкции по применению и рационализаторских предложениях – 75%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: Юбилейной научно-практической конференции «Современные тенденции развития дерматовенерологической науки и практики», г. Минск, 27.04.2018 г.; Первом национальном конгрессе по пластической хирургии и косметологии, г. Минск, 31.05-01.06.2018 г.; VIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Витебские дерматологические чтения: доказательная медицина в дерматовенерологии», г. Витебск, 05.04.2019 г.; Областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии», г. Гомель, 18.04.2019 г.; IX Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Витебские дерматологические чтения: междисциплинарные аспекты в дерматовенерологии», г. Витебск, 28.09.2020 г.; Международной научно-практической онлайн конференции «DERMx SUMMIT 2020», 29-31.10.2020 г.; X Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Витебские дерматологические чтения: неотложная дерматология», г. Витебск, 05.04.2021 г.; Юбилейной научно-практической конференции «Дерматовенерология и косметология: от теории к практике», г. Минск, 25.06.2021 г. Получено 18 актов о практическом использовании результатов диссертационного исследования, из них 9 актов о внедрении в учебный процесс, 5 удостоверений на рационализаторское предложение.

Опубликованность результатов

По материалам диссертации опубликовано 22 научные работы общим объемом 8,23 авторских листа: 18 статей в рецензируемых научных журналах, в том числе 11 статей, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий в Республике Беларусь и 7 публикаций в сборниках научных трудов; 4 в материалах конференций и тезисах докладов. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению [23, 24], издано учебно-методическое пособие [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы (одна глава), описания объектов и методов

исследования (одна глава), изложения полученных результатов (пять глав), заключения, библиографического списка и приложений. Полный объем диссертации составляет 128 страниц компьютерного текста, содержит 26 таблиц и 20 иллюстраций (16 страниц), 23 приложения (23 страницы). Раздел «Библиографический список» (11 страниц) содержит 131 наименование и включает «Список использованных источников» (44 на русском и 87 на английском языке) и «Список публикаций соискателя» (22 работы автора по теме диссертации).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач выполнено проспективное одномоментное нерандомизированное клиническое исследование по определению видового состава микромицетов (дерматофитов, дрожжей, малассезий) в соскобах с пораженной кожи у пациентов с АД. В ходе выполнения работы использовали клинические, клинико-инструментальные (дерматоскопия), биохимические, молекулярно-биологические (ПЦР в режиме реального времени, ПЦР с обратной транскрипцией) методы (рисунок 1). Также проведен ретроспективный анализ заболеваемости АД среди населения г. Минска в период с 2012 по 2019 гг.

Объектом исследования являлись 130 пациентов МГКЦД (2016-2020 гг.), 83 мужчины и 47 женщин, страдающих АД, и группа контроля – 30 практически здоровых лиц, 19 мужчин и 11 женщин (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика обследованного контингента по полу и возрасту

Группы исследования	Пациенты с АД	Здоровые лица	p
Количество пациентов	130	30	–
Средний возраст, лет (Me [LQ/UQ])	24 [21;34]	31 [25;33]	0,053
Количество мужчин	83	19	–
Количество женщин	47	11	–
Средний возраст мужчин, лет (Me [LQ/UQ])	23 [21;33]	29 [25;33]	0,095
Средний возраст женщин, лет (Me [LQ/UQ])	25 [20;39]	31 [23;33]	0,344

Примечание – p – уровень статистической значимости для сравнения двух групп (критерий Манна-Уитни)

Этапы работы: проспективное диагностическое исследование пациентов с АД, визуальная оценка с применением оценочной шкалы SCORAD, подтвержденная фотодокументированием, дерматоскопия, определение видового состава микромицетов в соскобах пораженной кожи пациентов с АД, разработка метода дифференцированного лечения АД. Разработана анкета, которая позволила объективно оценить тяжесть клинических проявлений по данным анамнеза, с учетом показателей по шкале SCORAD и ДИ (тяжелое течение (n=63), средне-тяжелое (n=54), легкое течение заболевания (n=13)), что в дальнейшем позволило разработать дифференцированный алгоритм лечения и реабилитации пациентов с АД.

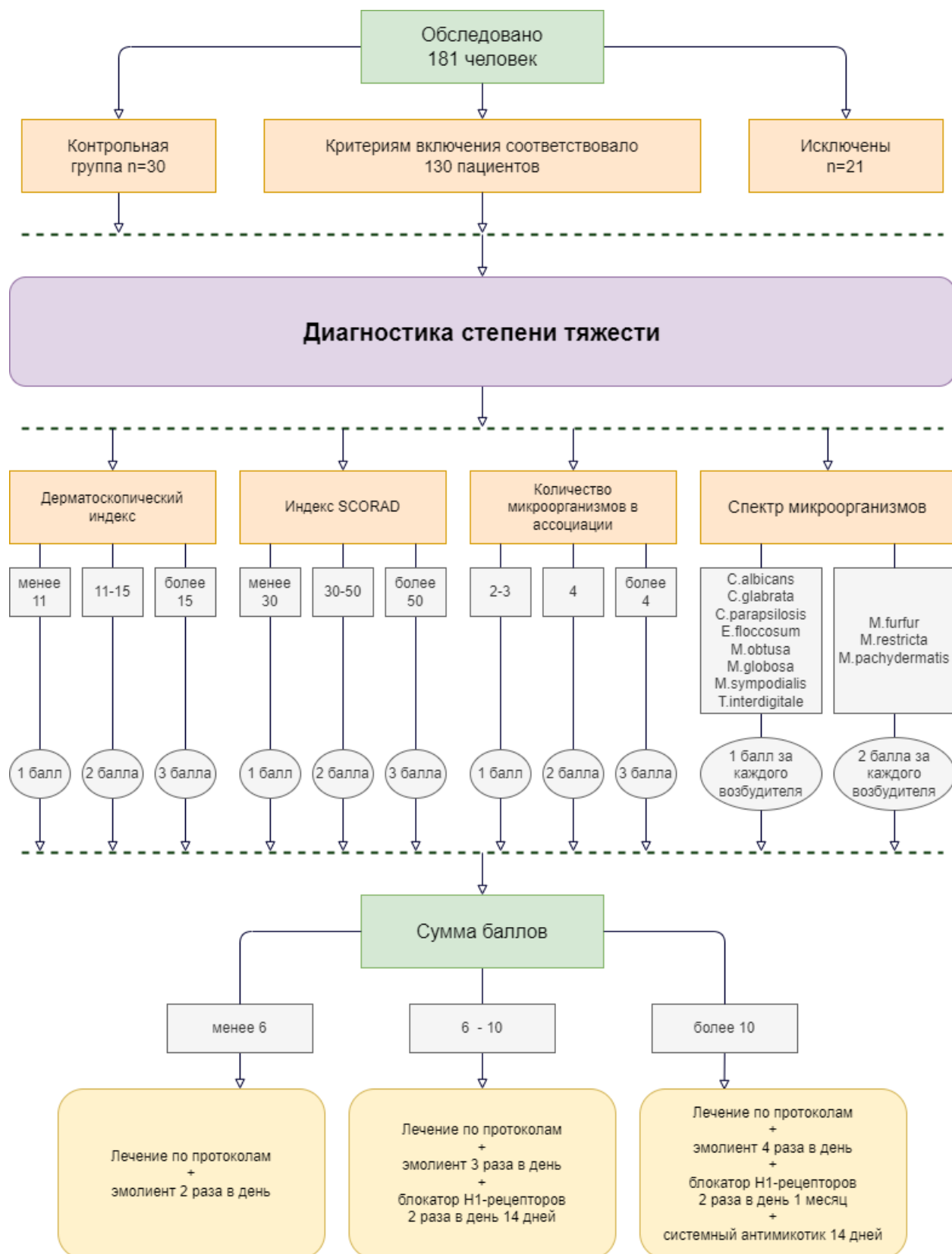


Рисунок 1 – Дизайн исследования

У 130 пациентов, включенных в исследование выявлены следующие особенности клинического течения АД: длительное течение заболевания (до 44

лет) и частота обострений от 2-х до 6 раз в год. Распространенность кожного процесса составила от 40 до 80% площади. При оценке интенсивности клинических проявлений в зонах поражения на фоне значительно выраженной эритемы (81%), в ряде случаев сопровождающейся экссудацией, отмечались многочисленные папулезные элементы ярко красного цвета различных размеров и формы, при разрешении которых образовывались очаги лихенификации кожи.

При проведении клинико-лабораторных исследований использовали методы количественного определения компонентов липидного (Аро-А, Аро-В), минерального (общий кальций) и витаминного обмена (витамин Д) в сыворотке крови.

Определение концентрации Аро-А и Аро-В проводили с использованием биохимического анализатора «Dialab Autolyzer» (Австрия), с применением диагностических наборов производства CORMAY (Польша). Для определения содержания общего кальция в сыворотке крови использовали широко применяемый в клинической практике стандартный колориметрический метод. Общий уровень витамина Д определяли по уровню кальцидиола (25-ОН витамина Д) в сыворотке крови.

В зависимости от степени тяжести заболевания помимо применения лекарственных средств, регламентированных «Клиническими протоколами диагностики и лечения пациентов с болезнями кожи и подкожной клетчатки» (2008), дополнительно назначались цетиризин и итраконазол пациентам со средне-тяжелым и тяжелым течением заболевания. Наружно – увлажняющий крем с фруктовыми (АНА) кислотами следующего состава: в качестве закисляющих веществ использовались полигидроксикислоты – гликолевая (0,1%), яблочная (0,05%), винная (0,05%) и лимонная (0,05%). Также в состав входил Д-пантенол (5%) (улучшение гидратации рогового слоя, уменьшение трансэпидермальной потери воды, противовоспалительное действие, активизация эпителизации) и аллантоин (1%) (очищение и стимуляция восстановления эпидермиса).

Алгоритм дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами АД и экземы реализуется поэтапно. На начальном этапе проводят оценку формы и стадии заболевания общепринятыми методами. Далее выполняется балльная оценка дерматоскопических симптомов, клинических проявлений и тяжести течения заболевания.

Проводят расчет показателя Р – показатель индивидуальной тяжести течения заболевания – путем суммирования полученных баллов.

В случае, если показатель Р составляет ≤ 5 (легкое течение) – последовательность медицинской помощи определяется согласно приложению 1 к алгоритму дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами атопического дерматита и экземы [24]:

цетиризин 10 мг внутрь 1 раз в сутки 10 дней;
наружно – 0,1% крем мометазона фураат 1 раз в сутки (утром) 5-7 дней;
наружно – крем с АНА-кислотами 2 раза в сутки 1 месяц (наносится через 30-40 минут после нанесения мометазона).

В случае, если показатель Р составляет 6-10 баллов (средне-тяжелое течение) последовательность медицинской помощи определяется согласно приложению 2 к алгоритму дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами атопического дерматита и экземы [24]:

цетиризин 10 мг внутрь 2 раза в сутки 14 дней;

наружно – 0,1% крем мометазона фуруат 1 раз в сутки (утром) 7-10 дней;

наружно – крем с АНА-кислотами 3 раза в сутки 1 месяц (наносится через 30-40 минут после нанесения мометазона).

В случае, если показатель Р составляет ≥ 11 (тяжелое течение) – объем медицинской помощи определяется приложению 3 к алгоритму дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами атопического дерматита и экземы [24]:

цетиризин 10 мг внутрь 2 раза в сутки 30 дней;

итраконазол – по 100 мг внутрь 2 раза в сутки 14 дней;

наружно – 0,1% крем мометазона фуруат 1 раз в сутки (утром) 10-14 дней;

наружно – крем с АНА-кислотами 4 раза в сутки 1 месяц (наносится через 30-40 минут после нанесения мометазона).

Рассчитана экономическая эффективность внедрения результатов научного исследования.

Статистическую обработку результатов проводили в программах MS Excel for Windows 2010 и STATISTICA 8.0. (StatSoft, США). Анализ соответствия вида распределения признаков закону нормального распределения выполняли с использованием критерия Шапиро–Уилка; при уровне статистической значимости $p_1 < 0,05$ вид распределения признака считали отличающимся от нормального. Количественные параметры в зависимости от вида распределения представляли в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (m), либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [LQ/UQ]. В зависимости от соответствия/несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения, величины выборки и наличия связи между группами (зависимые или независимые) в расчётах применяли параметрические (t-критерий Стьюдента, метод Пирсона) или непараметрические (U-критерий Манна-Уитни, ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису, ранговая корреляция по Спирмену) методы. Исследование вида зависимости одного признака от другого с целью прогнозирования значения одного признака по значению другого проводили методом однофакторного линейного регрессионного анализа. Для анализа различия данных, представленных в неметрической шкале в связанных группах, использовали критерий χ^2 МакНемара. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали $p_2 < 0,05$.

Ретроспективный анализ заболеваемости и распространенности среди населения г. Минска

При изучении показателей распространенности АД среди населения г. Минска использовалась компьютерная база данных и отчетная документация МГКЦД за 2012-2019 годы. Рассчитывались: доля впервые установленных в

МГКЦД в течение года диагнозов АД, доля первичных в текущем году обращений в МГКЦД по поводу ранее диагностированного АД, показатели заболеваемости и распространенности АД среди населения г. Минска на 100 тысяч населения. Средняя численность населения г. Минска учитывалась в соответствии с данными Национального статистического комитета Республики Беларусь. За исследуемый период доля АД составила 3,59%, от всех обращений по поводу дерматологических заболеваний. Отмечено увеличение числа впервые выявленных случаев АД, а также обращений по поводу ранее диагностированного заболевания, особенно выраженное в 2017-2019 гг. Выявлена тенденция к росту заболеваемости ($R^2 = 0,63$) и распространенности ($R^2 = 0,71$) АД среди населения г. Минска (рисунок 2). Заболевание чаще встречалось среди женщин (58,1%). Наибольшее число обращений впервые в календарном году наблюдалось в возрастной группе от 0 до 14 лет (27,9%).

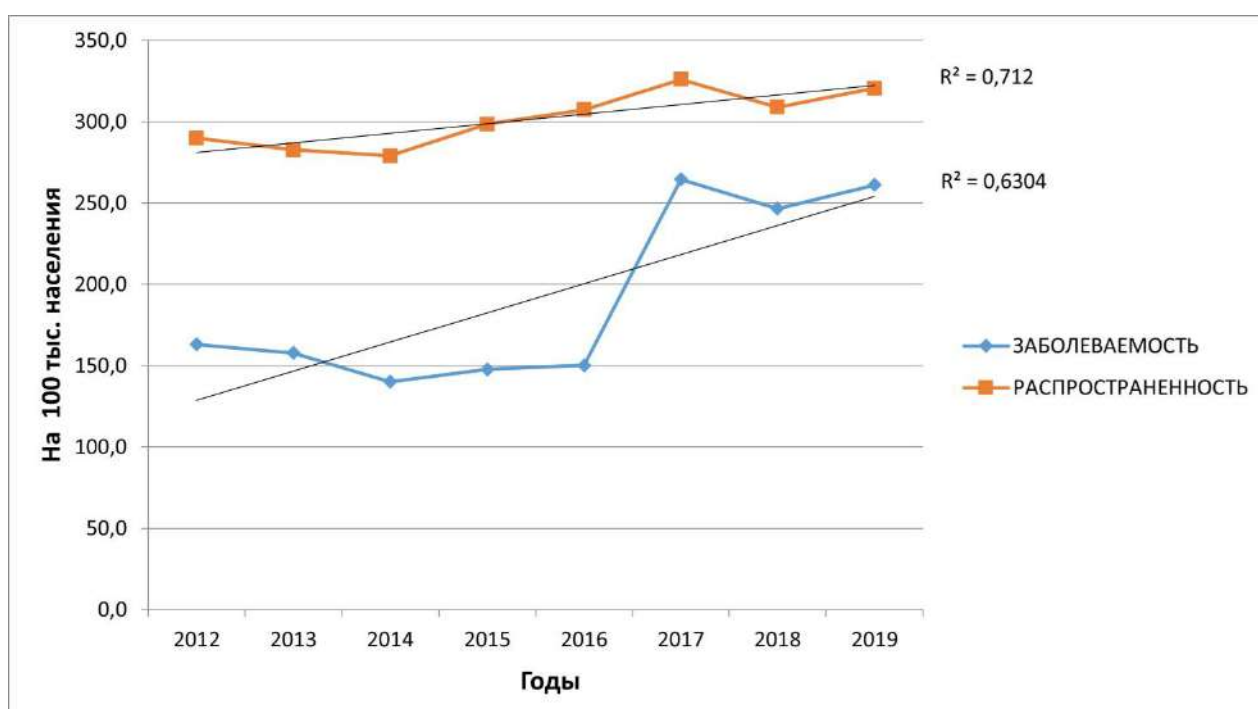


Рисунок 2 – Заболеваемость и распространенность АД в г. Минске на 100 000 населения в 2012-2019 гг.

Дерматоскопический индекс у пациентов с атопическим дерматитом и его клиническое значение

В ходе проведения дерматоскопии оценивали следующие показатели: морфология, расположение сосудистых структур, паттерны шелушения, цвет.

Впервые разработан и применен для оценки тяжести клинических проявлений ДИ, в ходе использования которого установлены характерные дерматоскопические признаки для АД: сосуды с однородным распределением (42%), преимущественно неравномерно распределенные точечные сосуды (61%), нефолликулярное шелушение (89%), образование желтых корочек (33%), желтых и/или белых чешуек (94%) (что является характерным признаком экзематозного процесса – признаком «желтого комка»). Впервые предложено совместное

использование значения индекса SCORAD и ДИ для оценки тяжести течения заболевания (тяжелое течение – при значении индекса SCORAD более 51 и ДИ более 11; средне-тяжелое – при значении индекса SCORAD 31-50 и ДИ – 6-10; легкое течение – SCORAD менее 30 и ДИ – 5 и менее.

Показатели липидного, витаминного и минерального обмена у пациентов с atopическим дерматитом и их влияние на тяжесть течения заболевания

В сыворотке крови пациентов исследуемой (n=130) и контрольной (n=30) групп проводили определение компонентов липидного (Аро-А, Аро-В), минерального (общий кальций) и витаминного (витамин Д) обменов (таблица 2).

Таблица 2 – Значения содержания Аро-А, Аро-В, общего кальция и витамина Д в сыворотке крови обследованных пациентов

Показатель	Референсные значения	Группа исследования (n=130)	Контрольная группа (n=30)	p ²
Аро-А (мг/дл)	121-161	120,9 [104;140] p ¹ =0,000	146,0 [129,0;155,0] p ¹ =0,012	0,000*
Аро-В (мг/дл)	69-105	77,4 [67,0;90,8] p ¹ =0,000	78,0 [73;87] p ¹ =0,035	0,246
Общий кальций (ммоль/л)	2,1-2,6	2,28 [2,15;2,43] p ¹ =0,005	2,32 (0,17) p ¹ =0,731	0,430
Витамин Д (нг/мл)	34,9-104,8	18,35 [15,4;23,0] p ¹ =0,000	31,8 [18,2;36,6] p ¹ =0,035	0,000*

Примечания:

p¹- уровень статистической значимости для критерия Шапиро-Уилка;

p²- уровень статистической значимости для сравнения двух групп (критерий Манна-Уитни).

*статистическая значимость различий.

Установлено достоверное снижение уровня Аро-А в сравнении с контрольной группой лиц, при этом уровень Аро-В в сыворотке крови пациентов с АД достоверно не отличался от значений контроля. В ходе анализа данных определено достоверное снижение значения уровня содержания витамина Д в сыворотке крови у пациентов 18,35 [15,4;23,0] нг/мл в сравнении с показателями практически здоровых пациентов контрольной группы 31,8 [18,2;36,6] нг/мл (p²=0,000). Выявлена зависимость тяжести течения заболевания от значений уровня витамина Д, что подтверждает его патогенетическое значение в развитии и прогнозе заболевания.

Видовой состав микромицетов в соскобах пораженной кожи пациентов с atopическим дерматитом и его влияние на тяжесть течения и прогрессирования заболевания

В ходе анализа результатов, полученных при проведении молекулярно-генетического анализа по выявлению дерматофитов, дрожжей и малассезий в соскобах кожи, у пациентов было выявлено присутствие ДНК *S. albicans*, *S. glabrata*, *S. parapsilosis*, *E. floccosum*, *M. furfur*, *M. restricta*, *M. obtusa*, *M. globose*, *M. sympodialis*, *M. Pachydermatis*. Полученные результаты по частоте выявления данных микроорганизмов у пациентов представлены на рисунке 3.

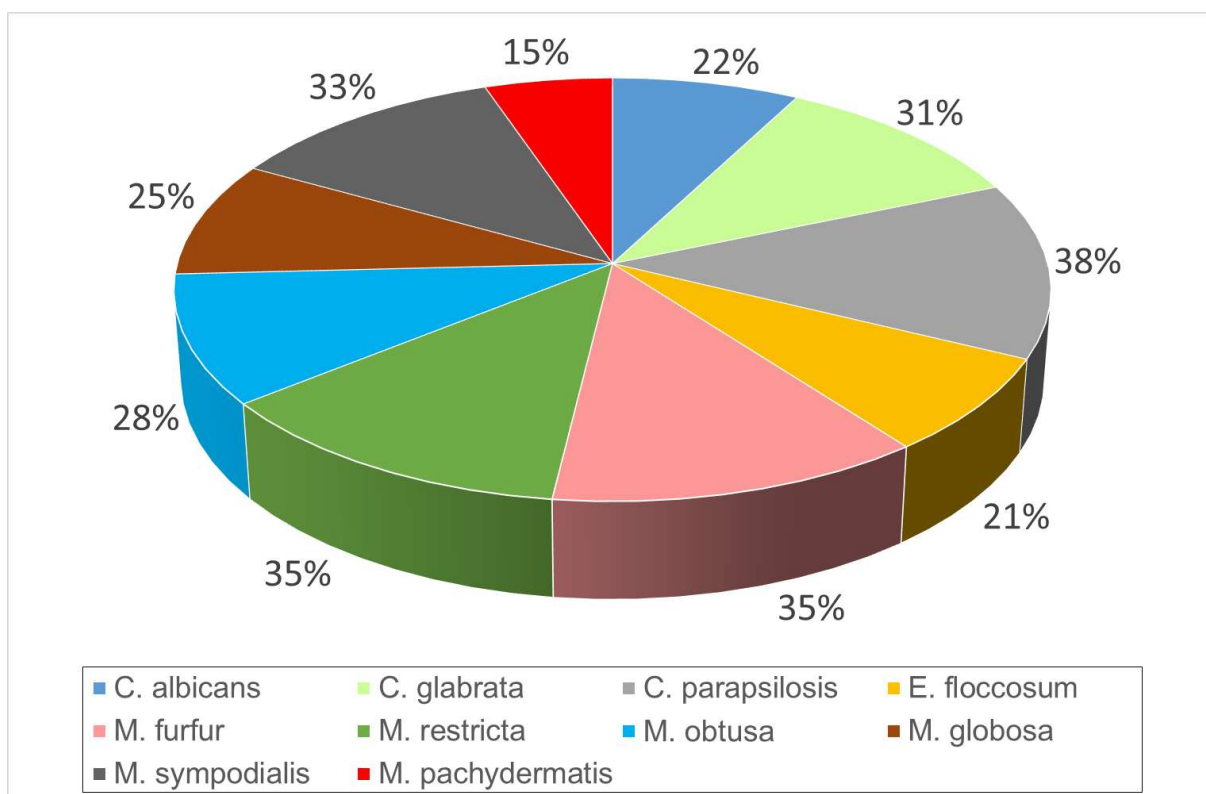


Рисунок 3 – Частота выявления дерматофитов, дрожжей, малассезий у обследованных пациентов

В образцах биологического материала лиц контрольной группы была выявлена ДНК *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *M. furfur*, *M. globose*, *M. Sympodialis*. Не выявлялось присутствие ДНК *E. floccosum*, *M. furfur*, *M. restricta*, *M. obtusa*, *M. pachydermatis*, *T. Interdigitale*. В биологическом материале пациентов микроорганизмы присутствовали в форме ассоциаций. Чаще всего были выявлены ассоциации 3 возбудителей – в 37% случаев (n=48). Ассоциации 2 и 4 микроорганизмов были выявлены в 42 (32%) и 27 (21%) пробах. В 7 пробах (5,4%) была выявлена ассоциация 5 микроорганизмов.

Постоянную основу ассоциации во всех этих пробах у пациентов с АД составляли *C. parapsilosis*, *E. floccosum*, *M. restricta*. В качестве четвертого и пятого члена ассоциации выступали *M. furfur* (n=2), *C. glabrata* (n=3), *M. pachydermatis* (n=1), *M. obtusa* (n=2), *M. globose* (n=3), *M. sympodialis* (n=4).

Для оценки риска прогрессирования АД был разработан метод, основанный на балльной оценке результатов клинико-инструментального обследования и спектра микроорганизмов, выявленных в соскобах кожи пациентов.

Разработана форма для индивидуальной оценки риска в виде таблицы, в которую вносят данные шкалы SCORAD с учетом ДИ, количества и спектра микроорганизмов в ассоциации по результатам молекулярно-генетической идентификации возбудителей в соскобах с пораженных участков кожи пациентов.

Результаты, полученные при обследовании пациента, оценивают по шкале от 0 до 3 баллов и вносят данные в разработанную форму, после чего проводят

подсчет суммы баллов и формируют заключение по индивидуальной оценке риска прогрессирования АД (таблица 3):

сумма баллов до 10 – низкий риск прогрессирования заболевания;

сумма баллов от 11 до 15 – средний риск прогрессирования;

сумма баллов более 15 – высокий риск прогрессирования заболевания.

На основании результатов исследований предложен способ прогнозирования течения АД и экземы, который внедрен в работу МГКЦД.

Таблица 3 – Форма для индивидуальной оценки риска прогрессирования атопического дерматита и экземы

Показатель	Количество баллов	Результат пациента
Индекс SCORAD	менее 30 баллов	0
	30–50 баллов	1
	более 50 баллов	2
Дерматоскопический индекс	5–10 баллов	0
	11–15 баллов	1
	Более 15 баллов	2
Количество микроорганизмов в ассоциации	1 возбудитель	0
	2 возбудителя	1
	3 возбудителя	1
	4 возбудителя	2
	5 возбудителей	3
Спектр микроорганизмов (по результатам ПЦР)	<i>C. albicans</i>	1
	<i>C. glabrata</i>	1
	<i>C. parapsilosis</i>	1
	<i>E. floccosum</i>	1
	<i>M. furfur</i>	2
	<i>M. restricta</i>	2
	<i>M. obtusa</i>	1
	<i>M. globosa</i>	1
	<i>M. sympodialis</i>	1
	<i>M. pachydermatis</i>	2
<i>T. interdigitale</i>	1	

Метод дифференцированного лечения пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от степени тяжести и его клинико-лабораторная оценка

Алгоритм дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами атопического дерматита и экземы заключается в диагностике клинических проявлений заболевания путем дерматоскопии, идентификации микроорганизмов в очагах пораженной кожи пациентов, системном применении лекарственных средств цетиризин и итраконазол с кратностью и длительностью в зависимости от степени риска прогрессирования заболевания. На начальном этапе проводят оценку формы и стадии заболевания общепринятыми методами. Далее выполняется балльная оценка дерматоскопических симптомов, клинических проявлений и тяжести течения заболевания в соответствии с рисунком 4.

Проводят расчет показателя Р – показатель индивидуальной тяжести течения заболевания – путем суммирования полученных баллов.

Сформированные группы не имели статистически значимых различий. Пациентам контрольных групп назначались лекарственные средства, регламентированные «Клиническими протоколами диагностики и лечения пациентов с болезнями кожи и подкожной клетчатки» 2008г; пациентам исследуемых групп дополнительно назначались:

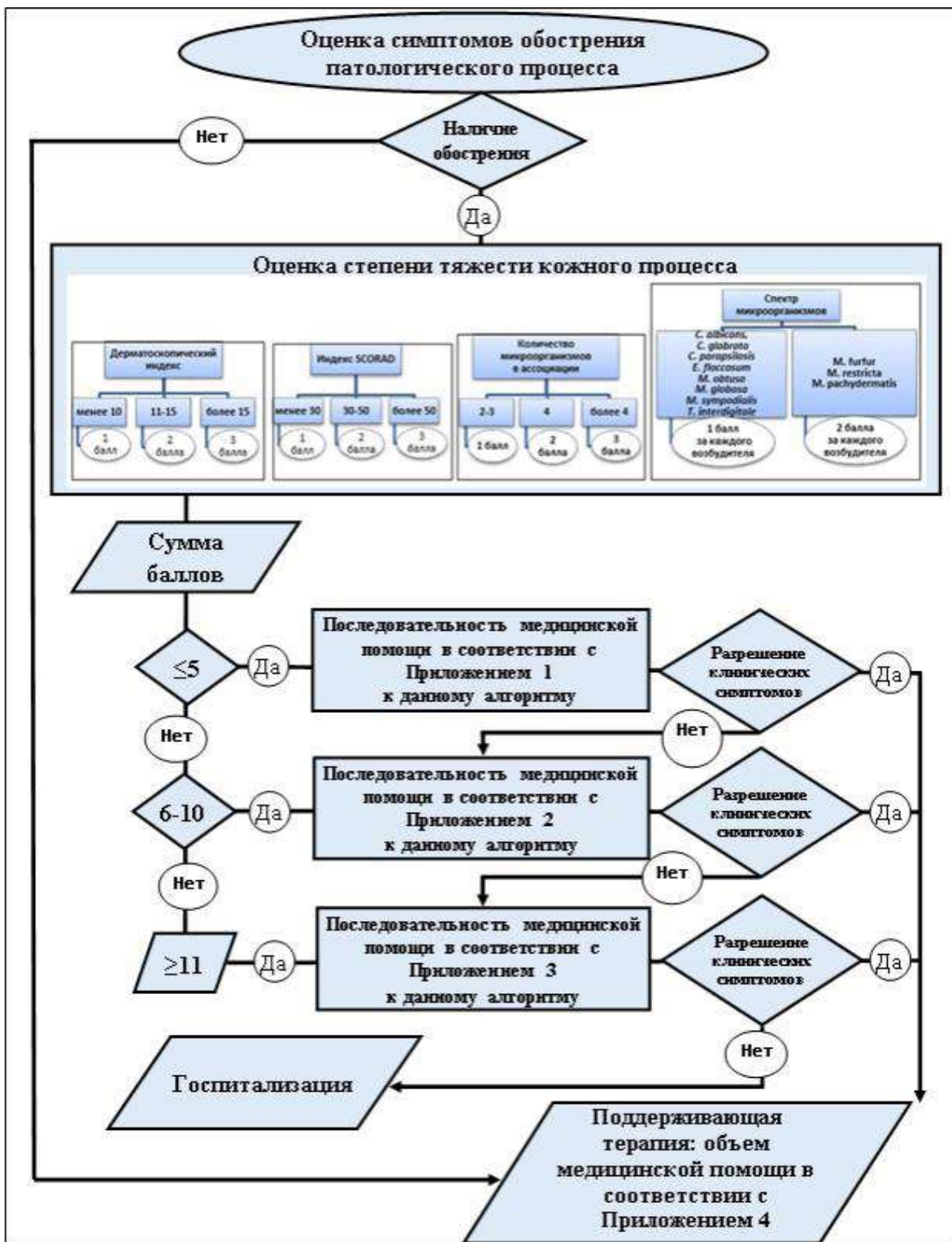


Рисунок 4 – Алгоритм дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами атопического дерматита и экземы

легкое течение: в случае, если показатель Р составляет ≤ 5 – последовательность медицинской помощи определяется согласно приложению 1 к алгоритму дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами атопического дерматита и экземы – внутрь цетиризин 10 мг 1 раз в сутки 10 дней, наружно – 0,1% крем мометазона фуруат 1 раз в сутки 5-7 дней и крем с АНА-кислотами 2 раза в сутки 1 месяц;

средне-тяжелое течение: в случае, если показатель Р составляет 6-10 – баллов, последовательность медицинской помощи определяется согласно приложению 2 к алгоритму дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами атопического дерматита и экземы – внутрь цетиризин 10 мг 2 раза в сутки 14 дней, наружно – 0,1% крем мометазона фуруат 1 раз в сутки 7-10 дней и крем с АНА-кислотами 3 раза в сутки 1 месяц;

тяжелое течение: в случае, если показатель Р составляет ≥ 11 – объем медицинской помощи определяется согласно приложению 3 к алгоритму дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами атопического дерматита и экземы – внутрь цетиризин 10 мг 2 раз в сутки 30 дней и итраконазол по 100 мг 2 раза в сутки 14 дней, наружно – 0,1% крем мометазона фуруат 1 раз в сутки 10-14 дней и крем с АНА-кислотами 4 раза в сутки 1 месяц.

Клинико-терапевтическая эффективность алгоритма дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами атопического дерматита и экземы

Для оценки эффективности разработанного алгоритма было проведено сравнение результатов лечения группы исследования (АД-и, n=130), описанной ранее, и сформированной дополнительно контрольной группы пациентов (АД-к, n=130), не имеющей статистически значимых различий от группы исследования по полу, возрасту, тяжести течения заболевания. Пациентам контрольной группы назначалось лечение, регламентированное «Клиническими протоколами диагностики и лечения пациентов с болезнями кожи и подкожной клетчатки» (2008); пациентам исследуемой группы назначалось лечение, описанное ранее. При объективной оценке терапевтического эффекта комплексного лечения пациентов с АД-и положительная динамика была более выражена, чем у лиц группы АД-к, получавших лечение согласно клиническим протоколам 2008 г. У пациентов группы АД-и по результатам лечения зафиксированы достоверно лучшие показатели индекса SCORAD: к 14-му дню лечения, и отмечена более выраженная динамика снижения индекса SCORAD у пациентов исследуемой группы 38,7 [33,2;47,8] vs 44,6 [36,6;49,7] при $p^2=0,000$. (рисунок 5).

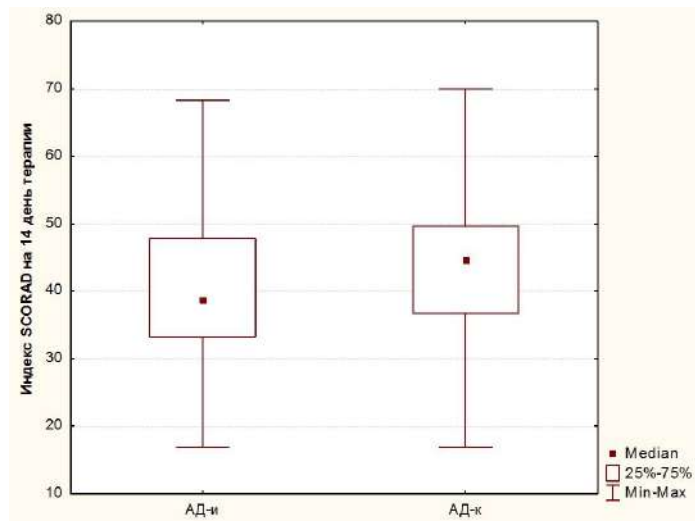


Рисунок 5 – Оценка эффективности лечения по SCORAD для пациентов исследуемой (АД-и) и контрольной (АД-к) групп на 14-й день лечения

Динамическое наблюдение в течение 3-х месяцев продемонстрировало снижение среднего значения индекса SCORAD в группе АД-и с легким течением заболевания с 24,7 [23,9;24,8] до 13,0 [11,6;16,1], $p^2=0,001$. У пациентов группы АД-и со средне-тяжелым течением заболевания индекс SCORAD снизился с 46,35 [42,8;47,8] до 25,7 (5,4), $p^2=0,000$. В группе пациентов АД-и с тяжелым течением заболевания SCORAD 57,6 (7,3) стал равен 38,1 (7,7), $p^2=0,000$. В контрольной группе через 3 месяца среднее значение индекса SCORAD составило 38,9 [31,4;44,3], достоверно отличаясь от значения до лечения, $p^2=0,000$.

При этом лучшая положительная динамика индекса SCORAD отмечена при использовании разработанного нами алгоритма/метода лечения: среднее значение индекса SCORAD и через 14 дней, и через 3 месяца было достоверно ниже соответствующего значения контрольной группы ($p^2=0,000$).

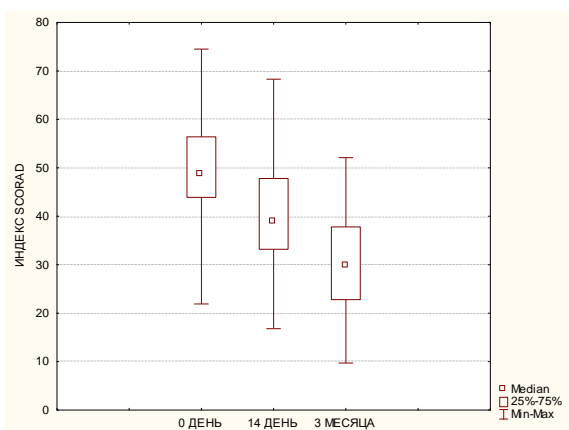


Рисунок 6 – Динамика показателей SCORAD у пациентов в группе АД-и до, на 14-й день лечения и через 3 месяца наблюдения

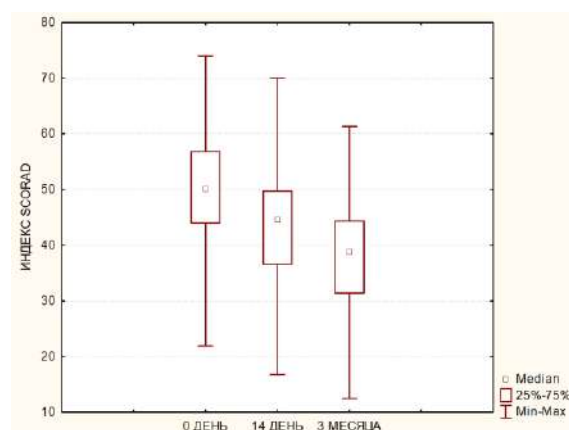


Рисунок 7 – Динамика показателей SCORAD у пациентов в группе АД-к до, на 14-й день лечения и через 3 месяца наблюдения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. В 2012-2019 гг. выявлена тенденция к росту заболеваемости ($R^2 = 0,63$) и распространенности ($R^2 = 0,71$) АД среди населения г. Минска: увеличилось число впервые выявленных случаев АД с 3088 в 2012 году до 5266 в 2019 году а также обращений по поводу ранее диагностированного заболевания на 17,78%, особенно выраженное в 2017-2019 гг. За период наблюдения среднее значение доли обращений по поводу АД впервые в текущем году составило 4,25%, впервые в жизни – 3,59% от всех обращений по поводу дерматологических заболеваний. Заболевание чаще встречалось у лиц женского пола (58,1%). Наибольшее число обращений впервые в календарном году наблюдалось в возрастной группе от 0 до 14 лет (27,9%) [3, 17].

2. Разработан ДИ для оценки тяжести клинических проявлений АД; установлены следующие характерные дерматоскопические признаки АД: сосуды с однородным распределением (42%), преимущественно неравномерно распределенные точечные сосуды (61%), нефолликулярное шелушение (89%), образование желтых корочек (33%), желтых и/или белых чешуек (94%). Впервые предложено совместное использование значения индекса SCORAD и ДИ для оценки тяжести течения заболевания (тяжелое течение – при значении индекса SCORAD более 51 и ДИ более 11; средне-тяжелое – при значении индекса SCORAD 31-50 и ДИ– 6-10; легкое течение – SCORAD менее 30 и ДИ – 5 и менее) [1, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 15, 16, 18, 19, 20, 27, 28].

3. Установлено достоверное снижение уровня Аро-А в сравнении с контрольной группой, при этом уровень Аро-В в сыворотке крови пациентов с АД достоверно не отличался от значений контроля. В ходе анализа данных определено значимое снижение значения уровня содержания витамина Д в сыворотке крови у пациентов 18,35 [15,4;23,0] нг/мл в сравнении с показателями практически здоровых пациентов контрольной группы 31,8 [18,2;36,6] нг/мл ($p^2=0,000$). Выявлена зависимость тяжести течения заболевания от значений показателя витамина Д, что подтверждает его патогенетическое значение в развитии и прогнозе заболевания и может быть основой для дальнейших научных исследований по оптимизации патогенетического лечения АД [2, 13].

4. В биологическом материале пациентов с АД дрожжи и малассезии присутствуют в форме ассоциаций. Чаще выявляются ассоциации 3 возбудителей – в 37% случаев ($n=48$). В развитии тяжелого течения АД большее патогенетическое значение имеют *M. furfur*, *M. restricta* и *M. pachydermatis*, значимы – *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *E. floccosum*, *M. obtusa*, *M. sympodialis* ($p<0,05$). Разработан и внедрен метод оценки риска прогрессирования (низкий, средний, высокий риск) АД с учетом результатов клинико-инструментального обследования (дерматоскопия, ДИ), спектра и количества микроорганизмов и их ассоциаций, выявленных в соскобах кожи пациентов по результатам молекулярно-генетической идентификации возбудителей, индекса SCORAD [4, 5, 6, 8, 11, 12, 14, 15, 20, 25, 26, 29].

5. Разработан и научно обоснован метод дифференцированного лечения пациентов с АД в зависимости от степени тяжести заболевания, отличающийся более значимой клинической эффективностью при оценке индекса SCORAD, ДИ, изменений видового состава микромицетов кожи пациентов, и высокой экономической эффективностью (сокращение кратности госпитализаций с 2,1 до 1,7 в год, средней длительности лечения с 13,9 до 11,3 койко-дней, при удельной экономии затрат от сокращения средней длительности госпитализаций при внедрении разработанного метода лечения 233,53 руб. на 1 случай АД). Годовой экономический эффект от внедрения результатов диссертационного исследования составил 1 539 493, 04 белорусских рублей [18, 20, 21, 22, 23, 24].

Рекомендации по практическому применению результатов исследования

Наличие средне-тяжелого течения АД является показанием для назначения цетиризина 10 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней.

Наличие тяжелого течения АД является показанием для проведения обследования ПЦР-методом для выявления микромицетов в соскобах с очагов кожи пациентов.

Пациентам с тяжелым течением заболевания показано назначение итраконазола в дозе 100 мг 2 раза в сутки 14 дней, цетиризина 10 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней.

Практическая значимость научной работы заключается в разработке и внедрении в клиническую практику инструкции по применению «Метод диагностики резистентных форм атопического дерматита» [23] и «Алгоритм дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами атопического дерматита и экземы» [24], утверждённые Министерством здравоохранения Республики Беларусь, могут применяться практическими учреждениями здравоохранения при оказании специализированной медицинской помощи пациентам с АД, а также в учебном процессе в учреждениях, обеспечивающих получение высшего медицинского образования и последипломную подготовку специалистов, что подтверждается актами об использовании результатов в практическом здравоохранении и учебном процессе.

Список публикаций соискателя ученой степени

Статьи в научных журналах

1. Роль эмолентов в повышении эффективности терапии атопического дерматита / И. Г. Шиманская, Н. А. Милькото, С. А. Костюк, Т. В. Руденкова // Дерматовенерология. Косметология. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 185–191.
2. Клиническая характеристика и некоторые биохимические показатели крови у пациентов с атопическим дерматитом и экземой / И. Г. Шиманская, С. А. Костюк, Т. В. Руденкова, Н. А. Милькото, О. М. Соловей // Дерматовенерология. Косметология. – 2018. – Т. 4, № 4. – С. 401–412.
3. Структура заболеваемости и распространенности атопического дерматита и экземы в г. Минске в 2012–2018 гг. / Н. А. Милькото, И. Г. Шиманская, Р. Ю. Шикалов, С. А. Костюк, Т. В. Руденкова // Дерматовенерология. Косметология. – 2019. – Т. 5, № 1. – С. 23-29.
4. Разработка метода определения уровней экспрессии генов биотрансформации ксенобиотиков в коже пациентов / Т. В. Руденкова, С. А. Костюк, И. Г. Шиманская, Н. А. Милькото // Дерматовенерология. Косметология – Т. 5 -№4. – 2019. – с. 357-367
5. Разработка молекулярно-генетического метода идентификации микрофлоры в соскобах кожи / Т. В. Руденкова, С. А. Костюк, И. Г. Шиманская, Н. А. Милькото // Дерматовенерология. Косметология. – 2019. – Т. 5, № 2. – С. 126–136.
6. Комплексный анализ клинико-anamnestических данных и результатов молекулярно-генетической идентификации дерматофитов, дрожжей, маласезий у пациентов с атопическим дерматитом и экземой / Н. А. Милькото, И. Г. Шиманская, С. А. Костюк, Т. В. Руденкова // Евразийский союз ученых. – 2019. – №9, Т. 66. – С. 12-21.
7. Зуд: патогенез и терапия / И. Г. Шиманская, Н. А. Милькото, Н. И. Крук // Медицинские новости. – 2019. – № 8. – С. 32-35.
8. Комплексный анализ клинико-anamnestических, микробиологических и молекулярно-генетических показателей у пациентов с атопическим дерматитом и экземой / Т. В. Руденкова, С. А. Костюк, И. Г. Шиманская, О. В. Панкратов, О. С. Полуян, Т. В. Глинкина, Н. А. Милькото // Новости медико-биологических наук. – 2020. – Т. 20, № 4. – С. 48-59.
9. Analysis of atopic dermatitis and eczema resistant forms association with the expression of xenobiotic biotransformation genes in the skin of patients / N. A. Milkoto, T. V. Rudenkova, S. A. Kostiuk, I. G. Shimanskaya, O. V. Pankratov, O. S. Poluyan, T. V. Hlinkina // Евразийский союз ученых. – 2020. – №11(80), Т. 1. – С. 12-21.
10. Милькото, Н. А. Современные представления об особенностях патогенеза атопического дерматита / Н. А. Милькото // Медицинские новости. – №4. – 2020. – с. 21-27.
11. Милькото, Н. А. Шкала оценки дерматоскопических симптомов при атопическом дерматите / Н. А. Милькото, И. Г. Шиманская, В. В. Крумкачев // Медицинские новости. – №8. – 2021. с. 64-69.

Статьи в сборниках научных трудов

12. Оптимизация метода ПЦР в режиме реального времени для выявления дрожжей и малацезий в соскобах кожи [Электронный ресурс] / Т. В. Руденкова, С. А. Костюк, И. Г. Шиманская, Н. А. Милькото // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии ; редкол.: Л. П. Титов [и др.]. – Минск, 2018. – Вып. 11. – С. 87–93. – Режим доступа: http://belriem.by/images/docs/rnpseim_spirs_2018_11.PDF. – Дата доступа: 28.03.2023.

13. Клинико-лабораторные показатели у пациентов с атопическим дерматитом и экземой / И. Г. Шиманская, О. В. Панкратов, Т. В. Руденкова, Н. А. Милькото, О. М. Соловей // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. – Минск, 2018. – Вып. 8. – С. 46–52.

14. Метод определения микромицетов в соскобах кожи / Т. В. Руденкова, С. А. Костюк, И. Г. Шиманская, Н. А. Милькото // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. – Минск, 2018. – Вып. 8. – С. 158–164.

15. Анализ взаимосвязи клинических данных и результатов молекулярно-генетической идентификации некоторых представителей микрофлоры кожи у пациентов с атопическим дерматитом и экземой / Н. А. Милькото, Т. В. Руденкова, И. Г. Шиманская, С. А. Костюк // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. – Минск, 2019. – Вып. 9. – С. 12–19.

16. Усовершенствование метода определения уровней экспрессии генов биотрансформации ксенобиотиков в коже пациентов / Т. В. Руденкова, С. А. Костюк, И. Г. Шиманская, Н. А. Милькото // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. – Минск, 2019. – Вып. 9. – С. 327–334.

17. Милькото, Н. А. Распространенность и структура заболеваемости атопическим дерматитом и экземой в г. Минске в 2012–2019 гг. / Н. А. Милькото // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. ежегод. сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. Я. Хрыщановича. – Минск, 2020. – Вып. 10. – С. 222–226.

18. Возможности оптимизации диагностики и лечения резистентных форм атопического дерматита и экземы / Н. А. Милькото, О. В. Панкратов, И. Г. Шиманская, Р. Ю. Шикалов // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. ежегод. сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2021. – Вып. 11. – С. 46–52.

Материалы съездов, конференций

19. Адаптация молекулярно-генетического метода для определения уровней экспрессии генов биотрансформации ксенобиотиков в коже пациентов

/ Т. В. Руденкова, С. А. Костюк, И. Г. Шиманская, Н. А. Милькото // Актуальные вопросы современной медицинской науки и организации здравоохранения : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 220-летию учреждения здравоохранения «2-я гор. клин. больница», Минск, 26 сент. 2019 г. / 2-я гор. клин. больница, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С. Н. Прусевича. – Минск, 2019. – С. 202–204.

20. Анализ взаимосвязи клинических данных и результатов молекулярно-генетической идентификации микрофлоры кожи у пациентов с атопическим дерматитом и экземой / Н. А. Милькото, И. Г. Шиманская, С. А. Костюк, Т. В. Руденкова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и организации здравоохранения : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 220-летию учреждения здравоохранения «2-я гор. клин. больница», Минск, 26 сент. 2019 г. / 2-я гор. клин. больница, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С. Н. Прусевича. – Минск, 2019. – С. 171–173.

21. Милькото, Н. А. Опыт использования алгоритма дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами атопического дерматита и экземы / Н. А. Милькото, О. В. Панкратов, Р. Ю. Шикалов // Дерматовенерология. Косметология. – 2021. – Т. 7, № 2. – С. 165–168. – Дерматовенерология и косметология: от теории к практике : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 75-летию образования каф. дерматовенерологии и косметологии БелМАПО.

22. Алгоритм дифференцированного лечения резистентных форм атопического дерматита и экземы / Н. А. Милькото, О. В. Панкратов, Р. Ю. Шикалов, И. Г. Шиманская // Дерматовенерология. Косметология. – 2022. – Т. 8, № 3. – С. 258–261. – Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии. Реалии и перспективы : материалы VIII съезда дерматовенерологов и косметологов Респ. Беларусь, Минск, 2022 г.

Инструкции по применению

23. Метод диагностики резистентных форм атопического дерматита : инструкция по применению № 093.1-0920 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 07.12.2020 / С. А. Костюк, Т. В. Руденкова, И. Г. Шиманская, О. С. Полуян, Н. А. Милькото, Т. В. Глинкина. – Минск, 2020. – 10 с.

24. Алгоритм дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами атопического дерматита и экземы : инструкция по применению № 118-1120 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 07.12.2020 / О. В. Панкратов, Н. А. Милькото, И. Г. Шиманская, С. А. Костюк, Р. Ю. Шикалов, Т. В. Руденкова, Е. В. Коваленко, Л. В. Климова, С. М. Тарасевич. – Минск, 2020. – 8 с.

Прочие

25. Способ выявления ДНК дерматофитов, дрожжей и малассезий в соскобах с пораженной кожи : удостоверение на рационализат. предложение № 161/1 : выдано Белорус. мед. акад. последиплом. образования 11.03.2019 / Т. В. Руденкова, Н. А. Милькото, С. А. Костюк, И. Г. Шиманская.

26. Способ оценки степени тяжести атопического дерматита и экземы : удостоверение на рационализат. предложение № 164/4 : выдано Белорус. мед. akad. последиплом. образования 29.05.2019 / Н. А. Милькото, Т. В. Руденкова, И. Г. Шиманская, С. А. Костюк.

27. Способ прогнозирования течения атопического дерматита и экземы : удостоверение на рационализат. предложение № 186/26 : выдано Белорус. мед. akad. последиплом. образования 29.11.2019 / Н. А. Милькото, Т. В. Руденкова, И. Г. Шиманская, С. А. Костюк, О. В. Панкратов.

28. Метод определения уровней нормализованной экспрессии генов биотрансформации ксенобиотиков в биоптатах кожи пациентов : удостоверение на рационализат. предложение № 187/27 : выдано Белорус. мед. akad. последиплом. образования 29.11.2019 / Т. В. Руденкова, Н. А. Милькото, С. А. Костюк, И. Г. Шиманская, О. В. Панкратов.

29. Способ оценки риска возникновения нарушений процесса трансформации ксенобиотиков : удостоверение на рационализат. предложение № 244/51 : выдано Белорус. мед. akad. последиплом. образования 14.09.2020 / Н. А. Милькото, Т. В. Руденкова, И. Г. Шиманская, С. А. Костюк, О. В. Панкратов.



РЭЗІЮМЭ

Мількота Надзея Аляксееўна

Клініка-лабараторная і дэрматаскапічная ацэнка цяжкасці і падыходы да дыферэнцыраванага лячэння атапічнага дэрматыту ў дарослых

Ключавыя словы: атапічны дэрматыт (АД), мікраміцэты, агульны кальцый і вітамін Д, дэрматаскапічны індэкс (ДІ), SCORAD, алгарытм дыферэнцыраванага лячэння.

Мэта даследавання: павысіць якасць аказання медыцынскай дапамогі пацыентам з атапічным дэрматытам на аснове вызначэння патогенетычных фактараў захворвання і распрацоўкі новага метаду дыферэнцыраванага лячэння рэзістэнтных формаў захворвання.

Метады даследавання: клінічныя, інструментальныя, біяхімічныя, малекулярна-біялагічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна: праведзены аналіз захворвання на атапічны дэрматыт (АД) у 2012–2019 гг. сярод насельніцтва г. Мінска. Усталявана перавага сярод пацыентаў асоб жаночага полу, найбольшы рост захворвання быў адзначаны ва ўзроставай групе 0-14 гадоў. Выяўлена ўстойлівая тэндэнцыя да росту захворвання і распаўсюджанасці АД сярод насельніцтва г. Мінска. Распрацаваны дэрматаскапічны індэкс (ДІ) у пацыентаў з АД, вызначаны ўплыў цяжару захворвання на яго значэнне і дынаміку. Упершыню вывучаны з выкарыстаннем метаду ПЦР відавы склад грыбоў роду *Candida* і *Malassezia* як прадстаўнікоў скурнай мікрафлары пры АД і іх значэнне як прэдыктараў рызыкі развіцця цяжкага цяжэння і рэзістэнтнай формы захворвання. Упершыню распрацаваны і ўкаранены ў клінічную практыку патагенетычна абгрунтаваны метады дыферэнцыраванага лячэння АД з улікам відавога складу мікраміцэтаў (грыбоў роду *Candida* і *Malassezia*) у саскобах з пашкоджанай скуры пацыентаў.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: для ўкаранення ва ўстановах аховы здароўя, якія аказваюць дапамогу пацыентам са скуранымі захворваннямі; ва ўстановах адукацыі, якія забяспечваюць атрыманне вышэйшай медыцынскай адукацыі і паслядыпломнай падрыхтоўкі спецыялістаў.

Галіна ужывання: дэрматавенералогія.

РЕЗЮМЕ

Милькото Надежда Алексеевна

Клинико-лабораторная и дерматоскопическая оценка тяжести и подходы к дифференцированному лечению атопического дерматита у взрослых

Ключевые слова: атопический дерматит (АД), микромицеты, общий кальций и витамин Д, дерматоскопический индекс (ДИ), SCORAD, алгоритм дифференцированного лечения.

Цель исследования: повысить качество оказания медицинской помощи пациентам с атопическим дерматитом на основе определения патогенетических факторов заболевания и разработки нового метода дифференцированного лечения резистентных форм заболевания.

Методы исследования: клинические, инструментальные, биохимические, молекулярно-биологические, статистические.

Полученные результаты и их научная новизна: проведен анализ заболеваемости атопическим дерматитом (АД) в 2012–2019 гг. среди населения г. Минска. Установлено преобладание среди пациентов лиц женского пола, наибольшая заболеваемость была отмечена в возрастной группе 0-14 лет. Выявлена устойчивая тенденция к росту заболеваемости и распространенности АД среди населения г. Минска. Разработан дерматоскопический индекс (ДИ) у пациентов с АД, определено влияние тяжести течения заболевания на его значение и динамику. Впервые изучен с использованием метода ПЦР видовой состав грибов рода *Candida* и *Malassezia* как представителей кожной микрофлоры при АД и их значение как предикторов риска развития тяжелого течения и резистентных форм заболевания. Впервые разработан и внедрен в клиническую практику патогенетически обоснованный метод дифференцированного лечения АД с учетом видового состава микромицетов (грибов рода *Candida* и *Malassezia*) в соскобах с пораженной кожи.

Рекомендации по использованию: для внедрения в учреждениях здравоохранения, оказывающих помощь пациентам с дерматологическими заболеваниями; в учреждениях образования, обеспечивающих получение высшего медицинского образования и последипломную подготовку специалистов.

Область применения: дерматовенерология.

SUMMARY

Milkoto Nadezhda Alekseevna

Clinical-laboratory and dermatoscopic evaluation of severity and approaches to differentiated treatment of atopic dermatitis in adults

Key words: atopic dermatitis (AD), micromycetes, total Ca and vitamin D, resistant forms, dermoscopic index (DI), SCORAD, differentiated treatment algorithms.

Aim of study: to improve the quality of medical care for patients with atopic dermatitis based on identifying the pathogenetic factors of the disease and developing a new method for differentiated treatment of resistant forms of the disease.

Object of the study: 130 patients Minsk city clinical center of dermatovenereology (MCCD) suffering from atopic dermatitis and 30 practically healthy people without dermatological pathology, computer database and reporting medical documentation of the MCCD for 2012-2019.

Subject of the study: medical and statistical indicators characterizing the incidence and prevalence of AD among the population of Minsk in 2012-2019; indicators of lipid (apo-a, apo-b), mineral (total Ca) and vitamin D metabolism in patients, micromycetes present in scrapings of the affected skin of patients, DI, dynamics of the SCORAD index; effectiveness of application in clinical practice of the algorithm for differentiated treatment of atopic dermatitis.

Methods of study: clinical, instrumental, biochemical, molecular and biological, statistical.

Obtained results and their novelty: An analysis of the incidence of atopic dermatitis (AD) in 2012-2019 was carried out among the population of Minsk. A predominance of female patients was established; the highest incidence was noted in the age group 0-14 years. A steady trend towards an increase in the incidence and prevalence of AD among the population of Minsk was revealed. A dermoscopic index (DI) has been developed in patients with AD, and the influence of the severity of the disease on its value and dynamics has been determined. For the first time, the species composition of fungi of the genus *Candida* and *Malassezia* as representatives of the skin microflora in AD and their significance as predictors of the risk of developing severe and resistant forms of the disease were studied using the PCR method. For the first time, a pathogenetically based method of differentiated treatment of atopic dermatitis has been developed and introduced into clinical practice, taking into account the species composition of micromycetes (fungi of the genus *Candida* and *Malassezia*) in scrapings from the affected skin.

Recommendations for use: for healthcare institutions rendering care to patients with dermatological diseases; educational establishments providing higher medical education and post-graduate training of specialists.

Area of application: dermatovenerology.