

МЕДИЦИНА ИЛИМДЕРИ
МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ
MEDICAL SCIENCES

Балтабаев М.К., Балтабаев А.М. Садыкова Д.А.

**НЕЙРОДЕРМАТОЗДОР МЕНЕН ООРУГАН
БЕЙТАПТАРДЫН АШКАЗАН-ИЧЕГИ ТРАКТЫНЫН ЛАКТАЗА
ФЕРМЕНТТИН ЖЕТИШСИЗДИГИ**

(адабияттарга жана өздүк изилдөөлөргө кыскача сереп)

Балтабаев М.К., Балтабаев А.М. Садыкова Д.А.

**ЛАКТАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ВОЗМОЖНЫЙ
МАРКЕР ЭНЗИМНОЙ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО
ТРАКТА ПРИ НЕЙРОДЕРМАТОЗАХ**

(краткий обзор литературы и собственных исследований)

M.K. Baltabaev, A.M. Baltabaev, D.A. Sadykova

**LACTASE INSUFFICIENCY AS ONE OF POSSIBLE
MARKERS OF GASTROINTESTINAL TRACT PATHOLOGY
IN NEURODERMATOSES**

(a brief review of the literature and own research)

УДК: 618.38-004.64:616.3-053.2

Бул макалада нейродерматоздордун патогенезинин этиологиялык жана иммуно-биохимиялык аспектилерин жөнүндө заманбап маалыматтар келтирилген. Ар кандай аллергияларга сезгичтигин өнүктүрүүгө тийгизген ашказан-ичеги-карын ооруларынын патологиясынын атопиялык оорулардын жүрүшүнө таасири белгиленген. Иммундук система тарабынан Th-клеткалардын субпопуляцияларынын ортосундагы дисбаланс жана сезгенүүнү күчөтүүчү цитокиндер менен иммуноглобулин Е дин ашыкча көбөйүшү байкалган. Нейродерматоздор менен ооруган бейтаптардын көпчүлүгүндө сүт кантын ачытууга катышкан МСМ6 (LCT) -13910 генинин экспрессиясы төмөндөп жана лактаза ферментинин активдүүлүгүсү төмөндөгөн. Бул патология текшерилген адамдардын айрымдарында Бенедикттин ыкмасы боюнча углеводдордун курамын текшерүү менен тастыкталган. Ушул изилдөө методдорун колдонуу ашказан-ичеги-карын жолунун ферменттик аппаратынын абалын жалпы баалоо үчүн, кийинчерээк нейродерматоз менен ооруган элиминация диетасын ишке ашыруу үчүн колдонулушу мүмкүн.

Негизги сөздөр: нейродерматоздор, кычышуу, цитокиндер, иммуноглобулин Е, сенсibilизация, ашказан-ичеги тракты, лактазанын жетишсиздиги, Бенедикттин ыкмасы, углеводдордун курамы.

В обзорной статье представлены современные данные об этиологических и иммуно-биохимических аспектах

патогенеза нейродерматозов. Отмечено влияние патологии желудочно-кишечного тракта на течение атопических заболеваний, в частности в развитии сенсibilизации к различным аллергенам. Со стороны иммунной системы наблюдается дисбаланс между Th-клеточными субпопуляциями и гиперпродукция провоспалительных цитокинов и иммуноглобулина Е. У большинства больных, страдающих нейродерматозами, выявлена сниженная экспрессия гена МСМ6 (LCT)-13910, участвующего в ферментации молочного сахара и указывающая на пониженную функциональную активность лактазы. Данная патология подтверждена пробой на содержание углеводов в кале по методике Бенедикта у части обследованных пациентов. Указанные методы исследования могут быть применены для общей оценки состояния энзимного аппарата гастро-интестинальной тракты, для последующего проведения элиминационной диеты у больных нейродерматозами.

Ключевые слова: нейродерматозы, зуд, цитокины, иммуноглобулин Е, сенсibilизация, желудочно-кишечный тракт, лактазная недостаточность, метод Бенедикта, содержание углеводов.

The article shortly summarizes modern data on etiological and immuno-biochemical aspects of neurodermatosis development. Gastrointestinal tract pathology particularly influences on sensitization to various allergens in atopic diseases. Th-cells subpopulations imbalance along with hyperproduction of proinflammatory cytokines and immunoglobulin E was noted in these patients. Reduced expression of the MCM6 (LCT) -13910 gene

responsible for fermentation of milk sugar was revealed in average of patients with neurodermatosis indicating decreased activity of lactase enzyme. This pathology was confirmed partly in examined patients by Benedict's test on the carbohydrates content in feces. Abovementioned research could be applied for a general assessment of gastrointestinal tract enzymes profile and for subsequent implementation of dairy elimination diet in patients with neurodermatosis.

Key words: neurodermatosis, skin pruritus, cytokines, immunoglobulin E, sensitization, gastrointestinal tract, lactase deficiency, Benedict's method, carbohydrate content.

Нейродерматозы – группа заболеваний, объединяющая схожие по клиническому проявлению и этиопатогенезу дерматозы, характеризующиеся основным признаком – зудом. Считается, что в эту группу входят следующие дерматозы: атопический дерматит (нейродермит), чесотка (детская, взрослых Гебры, узловатая Гайда), крапивница и кожный зуд.

Атопический дерматит (Atopic dermatitis).

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражений [1]. Распространенность атопического дерматита среди детского населения развитых индустриальных стран варьирует от 15 до 20% и взрослого от 2% до 8% [2,3]. В патогенезе заболевания придается большое значение иммунным нарушениям, преимущественно со стороны клеточных и гуморальных факторов иммунитета. Нарушение цитокиновой регуляции и соотношения Th1/Th2 лимфоцитов [4], обусловленное дефицитом Т-супрессоров, приводит к преобладанию популяции Т-хелперов, активирующей В-популяцию лимфоидного пула иммунитета. Большое влияние имеет вторичное иммунодефицитное состояние, обусловленное длительной сенсibilизацией организма человека микробными антигенами, являющимися одним из факторов рефрактерного течения АтД [5]. У больных обнаружены также изменения со стороны желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы [6]. Л.Д. Калюжная и соавт. [7] обследовали 300 больных атопическим дерматитом и выявили изменения функции печени и поджелудочной железы. У этих пациентов исследовали ряд биохимических параметров, включая уровень трипсина, С-пептида, холилглицина и инсулина в крови, а также оценивали функциональное состояние печени методом радионуклидной гепатосцинтиграфии. Выявлено достоверное снижение уровня трипсина и инсулина и повышение концентрации С-пептида в перифериче-

ской крови. При радиоизотопном исследовании гепатобилиарной системы наблюдались нарушения ее экскреторно-секреторной функции.

И.И. Балаболкин и соавт. [8,9,10] у 200 обследованных больных детей с кожными и респираторными проявлениями аллергии обнаружили изменения печени по типу хронического холецистита, дискинезию желчевыводящих путей по гиперкинетическому типу, а также хронический персистирующий гепатит. В 77,5% случаев имелось совпадение данных эхо- и сцинтиграфии печени у обследованных больных. Следует отметить, что нерасщепленные белковые компоненты пищи, способствуют развитию сенсibilизации организма к различным аллергенам, которые всасываясь вызывают каскад иммунных реакций, реализующихся в виде клинической картины атопического дерматита. Связь атопического дерматита и заболеваний ЖКТ также подтверждается рядом исследований [11, 12,13].

Почесуха (Prurigo). Почесуха – зудящий дерматоз, характеризующийся появлением папуло-везикулезных высыпаний полушаровидной формы с плотно-эластической консистенцией [14]. По рекомендации Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (ЕААСI 2003) пруриго относят к одной из форм атопической экземы [15], в связи повышенным уровнем IgE у 80-90% пациентов. Детская почесуха (prurigo infantum) развивается в первые годы жизни ребенка. Первичными морфологическими элементами на коже являются волдыри размером от 2 до 10 мм, в центральной части которых располагается узелок, увенчанный везикулой (серопапула) [14,15]. Почесуха взрослых (почесуха простая Гебры) может проявляться в двух формах: острой и хронической [14,15,16]. У лиц с повышенной чувствительностью к ультрафиолетовым лучам обострения нередко имеют сезонный характер (весенняя или летняя формы почесухи) и характеризуется локализацией высыпаний на открытых участках кожи [17]. Узловатая почесуха (крапивница папулезная стойкая, узловатая почесуха Гайда) встречается реже, преимущественно у женщин в возрасте старше 40 лет. Характеризуется наличием мономорфных высыпаний, представленных изолированными, крупными (величиной от 0,5 до 1 см и более в диаметре) полушаровидными или округлыми плотными папулами и узлами, резко выступающими над уровнем кожи [14,15,17]. В развитии заболевания большая роль принадлежит повышенной сенсibilизация к пищевым, лекарственным, бытовым аллергенам, укусам насекомых, глистной инфекции [16]. У больных, страдающих почесухой выявлены связь с

патологией желудочно-кишечного тракта, ферментопатиями, нейроэндокринными заболеваниями [14, 15, 17, 18, 19, 20]. Пруриго может служить паранеопластическим клиническим проявлением злокачественной патологии органов кроветворения (лейкозы, болезнь Ходжкина), неопластических процессов внутренних органов [14,15,17,18]. У больных пруриго в периферической крови обнаруживается повышенный уровень IgE, интерлейкинов (ИЛ-2,4,6,8,17,18), ФНО- α (фактор некроза опухолей) и ИНФ- α (интерферон). В дерме повышенный уровень содержания субстанции Р, кальцитонина, фактора роста нервов и других нейромедиаторов, которые высвобождаются нейронами [16,19,21,22]. Кроме того, у больных, страдающих пруриго выявлен повышенный уровень ИЛ-31 в очагах поражений. Сделан вывод, что в патогенезе пруриго имеет большое значение взаимодействие как иммунной, так и нервной систем [21,22,23]. Было установлено, что ИЛ-31 преимущественно продуцировался Th-клетками второго порядка и в меньшей степени дендритическими клеткам и дермы. Инъекционное введение в кожу ИЛ-31 вызывало интенсивный зуд у подопытных мышей, страдающих *атопикоподобным* дерматитом. Как у человека, так и у мышей нейроны дорсальных ганглиев экспрессируют ИЛ-31RA. В эксперименте в первичных сенсорных нейронах ИЛ-31 запускал высвобождение Ca(2+) и внеклеточное сигнально-регулируемое фосфорилирование киназы 1,2, ингибирование которой блокировало сигнализацию ИЛ-31 *in vitro* и снижало индуцированный зуд. Обнаружено также, что лизофосфатидиновая кислота (LPA) является медиатором зуда, выявляемая у пациентов с холестатическим зудом, которая вызывает острый зуд в эксперименте у животных. Вышеуказанный эффект опосредуется при помощи биологических веществ анкирина 1 (TRPA1) и ваниллоида 1 (TRPV1), которые важны для передачи сигнала зуда [22,23].

Крапивница (Urticaria). Крапивница – гетерогенная группа заболеваний, основным клиническим симптомом которых является появление мономорфных уртикарных элементов и ангиоотека [24]. В структуре аллергических заболеваний крапивница занимает одно из ведущих мест [25], а среди взрослых первое место [26]. По А.Д. Адо при крапивнице могут участвовать аллергические и псевдоаллергические механизмы патогенеза заболевания [27]. По мнению Т.П. Сизых и соавт. (1994) крапивница – синдромальное патологическое состояние, наблюдаемое при ряде патологических процессов, как не иммунной, так и иммунной природы [28]. При крапивнице отмечается сосудистый отек дермы, с участием биологических

аминов (гистамин, серотонин, фактор, активирующий тромбоциты), цитокинов и хемокинов: ФНО- α , ИЛ-3, ИЛ -5, ИЛ -6, ИЛ -8, ИФН- γ , CCR3 и CXCR3, ICAM-1, VCAM и ELAM [29,30,31]. Установлено, что у больных хронической крапивницей в периферической крови вырабатываются аутоантитела IgG, направленные на субъединицы FcRI рецепторы тучных клеток и против IgE [30,35]. В последнее время придается важное значение лейкотриенам (C (4), D (4), E (4)), синтезируемым макрофитами, эозинофилами, нейтрофилами, и усиливающими воспалительную реакцию и проницаемость сосудистой стенки дермы [33]. Придается большое значение компоненту комплекса C5a, который способствует выделению гистамина из базофилов периферической крови пациентов, страдающих крапивницей [34]. По клиническому течению крапивница делится на острую (до 6 недель) и хроническую [17,35,36]. Кроме того, крапивница делится на: аллергическую, идиопатическую, физическую (дермографическая, аквагенная, солнечная, вибрационная, холинергическая и др.), а также заболевания, сочетающиеся крапивницу в качестве симптома - синдромы (Schnitzler's, Gleich's, и Well's) [36].

Кожный зуд (Pruritis cutaneus). Кожный зуд – субъективное чувство, вызывающее у человека потребность расчесывания для избавления от раздражителя. Хронический зуд значительно влияет на качество жизни, ухудшает общее состояние больного. По данным ряда авторов, распространенность зуда в общей популяции составляет от 8,8 до 13,9% [37, 38, 39]. По своему происхождению зуд разделяется на физиологический и патологический [17]. Физиологический зуд - дерматологический симптом, возникающий на определенные раздражители – укусы насекомых, воздействие растений, химических веществ. Патологический кожный зуд возникает при ряде дерматозов, системных заболеваниях крови, внутренних органов, эндокринопатиях, злокачественных новообразованиях, нервных и психических болезнях. Зуд в течение 6 недель и более, согласно заключению Международного форума по исследованию кожного зуда (IFSI), относят к хроническому [40]. По клинике зуд разделяют на локализованный и генерализованный [18,41]. Локализованный зуд возникает на определенных участках кожного покрова (зуд половых органов и перианальной зоны). Генерализованный - возникает часто при системных заболеваниях, обменных нарушениях у лиц пожилого возраста, зуд беременных) [17, 40, 42]. В последние годы зуд был определен как автономное, независимое от боли ощущение, и были идентифицированы специфические для зуда нейроны,

медиаторы, спинномозговые нейроны [43,44]. Установлено при зуде значение определенных медиаторов и рецепторов, являющих специфичных для его возникновения: интерлейкин-31, гастрин-рилизинг пептидный рецептор или гистаминовый H4-рецептор, лизофосфатидиновая кислота [43,44]. Кроме того, было выявлено значение нейронов типа C и их взаимодействие между дермальными тучными клетками, благодаря описанным протеиназно-активированному рецептору типа 2 (PAR2) и транзитивно – рецепторному потенциалу ваниллоида 1 (TRPV1) [44].

Лактазная недостаточность при аллергических состояниях. Молочные продукты являются значимой частью питания для поддержания здорового образа жизни человека. Одним из основных компонентов молока является дисахарид – лактоза, являющийся важным нутриентом и источником энергии в питании детей грудного и раннего детского возраста [45,46]. Лактоза составляет 80-85% углеводов грудного молока и содержится в количестве 6-7 г/100 мл [47]. В организме грудного ребенка лактоза участвует в формировании нормальной микрофлоры кишечника, и галактоза – необходимая для синтеза галактоцереброзидов головного мозга, влияет на усвоение важных микроэлементов, как кальций, магний, марганец, участвует в обмене витаминов группы B [48]. Недостаточная активность фермента лактазы (лактазы-флоризингидралазы), расщепляющего лактозу кодируется единственным геном (LCT), локализованным на 2 хромосоме [49], способствует формированию симптомокомплекса, сопровождающей диареей (водянистый пенистый стул с кислым запахом), метеоризмом, урчанием в животе, кишечными коликами [46,47]. На функциональную активность лактазы в тонком кишечнике влияют кортикостероиды, тиреоидные гормоны, инсулин, биогенные амины, аминокислоты [47,48]. В клинической практике различают *первичную* (врожденная) недостаточность лактазы (ЛН) без морфологических изменений со стороны энтероцитов, к ней относятся врожденная (генетически обусловленная, семейная), взрослого типа (конституциональная) и транзиторная ЛН недоношенных и незрелых новорожденных детей [49], и *вторичная*, возникающая при повреждении энтероцитов в результате воздействия вирусных и бактериальных агентов, при синдроме мальабсорбции, воспалительных явлениях и атрофии слизистой кишечника, при авитаминозах, заболеваниях поджелудочной железы [47,48, 49]. У детей при переходе на взрослый тип питания отмечается снижение активности лактазы [49]. Снижение функциональной активности лактазы также генетически детерминировано, особенно заметное в

различных этнических группах [45,46]. В странах Европы отмечен наиболее низкий процент лактазной недостаточности по сравнению с населением Азиатского континента, где недостаточность лактазы варьирует от 62 до 100% случаев [46,47]. Снижение активности указанного фермента также отмечено у лиц пожилого и старческого возраста [46,48,49,50]. Клиническая симптоматика лактазной недостаточности зависит от уровня содержания фермента и его активности в тонком кишечнике и его микробиоценоза, наличие сопутствующих заболеваний и многих других факторов [50].

Существуют следующие методики исследования лактазной недостаточности:

- сбор генеалогических данных;
- перевод пациента на безлактозную диету (диетодиагностика);
- определение pH кала (в норме 5,5 и выше), который снижается при ЛН;
- определение общего содержания углеводов в кале. Метод оценивает общую способность усваивать углеводы, хотя не позволяет дифференцировать различные виды дисахаридазной недостаточности;
- определение содержания водорода, метана или меченного $C^{14} CO_2$ в выдыхаемом воздухе. Метод отражает активность микрофлоры, участвующей в ферментации лактозы. Диагностическим критерием считается повышение содержания водорода в выдыхаемом воздухе после нагрузки лактозой (1 г/кг тела, но не более 50 г) на 20 ppm (частиц на миллион). Ограничение метода: высокая стоимость аппаратуры, необходимость назначения лактозы;
- определение активности лактазы в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки. Данный метод является золотым стандартом диагностики ЛН, однако инвазивность, сложность и высокая стоимость ограничивают его применение в повседневной практике;
- генетическое исследование. Для первичной ЛН взрослого типа характерно наличие генов C/T-13910 и C/T-22018, расположенных на хромосоме 2q21.

Материал и методы исследований. Под нашим наблюдением находилось 176 пациентов с различными клиническими разновидностями нейродерматозов. Следует отметить, что согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов 2020 года пересмотра под термином «атопический дерматит» объединяются все возрастные группы. В нашем исследовании взрослый контингент больных, страдающих нейродермитом выделен в отдельную группу.

В группе больных с atopическим дерматитом наблюдалось 105 пациентов. Взрослых - 35 и детей -

70. Возраст больных варьировал от 17 до 78 лет. Взрослые пациенты распределены по следующим клиническим формам: распространенный нейродермит- 25 пациентов, диффузный нейродермит Брока-Жакэ – 5, очаговый нейродермит Видаля – 3 и вторичная эритродермия Хилла – 2 человека. Из них мужчин – 15 и женщин – 20 лиц.

Среди детей с атопическим дерматитом мужского пола – 40 и женского – 30 обследованных. Возрастная периодизация детского возраста проведена по Д.Б. Эльконину (1971) [51]: от 2 месяцев до одного года – 12 больных; от одного года до 3 лет – 13; от 4 лет до 7 лет – 12; от 8 лет до 12 лет – 26 больных; от 13 лет до 15 лет – 7 больных. Распределение пациентов проведено по следующим *клиническим стадиям*: экссудативная – 9 пациентов, эритемато-сквамозная простая – 22, эритемато-сквамозная с лихенификацией – 20, лихеноидная – 15 и пруригинозная – 4 больных. Оценка тяжести и распространенности течения кожного процесса проводилась по шкале SCORAD.

В группе с клиническими проявлениями пруриго наблюдалось 35 больных. Мужчин – 10 и женщин – 25. Возраст взрослых пациентов составил от 22 до 79 лет. Пчесуха взрослых Гебры диагностирована у 31 больных, узловатая пчесуха Гайда – 2, детская (строфулюс) – у двух девочек четырех и пяти лет.

В группе больных, страдающих крапивницей, наблюдалось 32 пациента. Взрослых – 24, из них мужчин – 5 и женщин 19 человек; и детей – 8 человек. Возраст детей составил от 4 до 14 лет, взрослых от 24 до 78 лет. Острая крапивница диагностирована у 13 лиц, хроническая – у 11. У двоих пациентов наблюдалось осложнение в виде ангионевротического отека Квинке. В детской возрастной группе у всех пациентов диагностирована острая крапивница.

Количество больных с кожным зудом было четыре. Мужчин трое и одна женщина. Возраст пациентов варьировал от 50 до 69 лет. У одного больного диагностирован сахарный диабет второго типа, как коморбидное состояние. Один из пациентов страдал премикотической стадией *mycosis fungoides* (грибовидный микоз), который на начальной стадии может напоминать течение нейродермита, ввиду присутствия интенсивного зуда.

Для исследования состояния активности фермента лактазы выбраны следующие тесты: определение общего содержания углеводов в кале по методу Бенедикта [52]. За день до сдачи анализа, все взрослые пациенты употребляли молочные продукты в качестве нагрузочной пробы. Также проводилось генетическое исследование метаболизма лактозы (исследование полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями

обмена лактозы методом ПЦР, локуса генов (MCM6 (-13910 T>C) на 2 хромосоме. Данные исследования интерпретируются по трем генотипам: Т/Т - без особенностей: Т/С и С/С - снижение экспрессии гена MCM6 и снижение ферментативной активности, направленной на расщепление лактозы [53].

Результаты собственных исследований. При обследовании детей методом исследования экспрессии гена MCM6(LCT) - 13910, страдающих атопическим дерматитом из 70 обследованных показатель С/С был выявлен у 57 (81,43%) пациентов, генотип С/Т-у 13 (18,6%). Ни у одного больного не диагностирована нормальная экспрессия гена - генотип Т/Т. У 11 из 20 детей при исследовании кала на содержание углеводов по Бенедикту значение варьировало от 0,05 до 0,4%. Концентрация углеводов в кале было повышенным особенно у детей до одного года. Исследование экспрессии гена MCM6 (LCT) - 13910 у взрослых пациентов, страдающих различными формами нейродермита показало снижение экспрессии гена: генотип С/С – у 29 (82,9%) из 35 пациентов, у 6 диагностирован показатель С/Т-17,1%. 9 (25,7%) пациентов обследовано на содержание углеводов в кале по Бенедикту. Содержание углеводов в кале у 6 пациентов колебалось от 0,05 до 0,15% и у 3 имело значение 0.

В группе лиц, страдающих различными формами пчесухи, экспрессия гена MCM6(LCT)- 13910 была сниженной и проявлялась генотипами С/С у 24 (68,6%) пациентов и С/Т – у 9 (25,7%). Экспрессия гена была неизменной – генотип Т/Т только у двоих больных (5,7%). Детскую пчесуху рассматривают в настоящее время как проявление атопического дерматита. У двух пациентов с проявлениями строфулюса также было снижение экспрессии гена лактазы с генотипом С/С. Исследование кала на содержание углеводов проведено семи пациентам, у всех отмечены значения от 0,05 до 0,15%.

У 32 больных с крапивницей экспрессия гена лактазы была сниженной с экспрессией генотипов С/С у 26 (81,3%), и С/Т у 6 (18,8%). Проба Бенедикта проведена шести больным. Содержание углеводов в кале колебалось от 0,05 до 0,15% у всех обследованных лиц.

При кожном зуде также снижена экспрессия гена - генотипы С/С у 3 и С/Т у одного пациента. Исследование кала по Бенедикту не проводилось.

Выводы:

1. У всех больных с различными клиническими проявлениями нейродерматозов выявлен феномен гиполактазии, проявляющийся снижением экспрессии гена MCM6(LCT)-13910, генотипами С/С и С/Т, как маркер первичной лактазной недостаточности.

2. Исследование кала по методу Бенедикта на содержание углеводов, проведенное у некоторых пациентов, подтвердило феномен сниженной лактазной активности кишечника.

3. В исследование включены представители различных национальностей (европеоидной и азиатской), и у большинства наблюдалось снижение экспрессии вышеуказанного гена MCM6(LCT)-13910.

4. Исследование активности широкого спектра ферментов гастродуоденальной и панкреатической зон требует подчас инвазивных методов – биопсии и забора биоматериала, а также специализированных методов исследования, что нерационально для проведения массового скрининга обследуемых, страдающих аллергическими заболеваниями кожи. В связи с вышесказанным, эти методы исследований могут быть вспомогательными при выявлении энзимопатии желудочно-кишечного тракта у больных нейродерматозами для последующего проведения элиминационной диеты. Проявление лактазной недостаточности у больных с кожным зудом является одним из патогенетических аспектов в развитии дерматоза.

5. Выявление у части больных нейродерматозами нормальной экспрессии гена MCM6(LCT)-13910 – генотип Т/Т позволяет предположить наличие комплексной энзимопатии и нарушения пристеночного переваривания в тонком кишечнике, что также может рассматриваться, как одно из звеньев патогенеза нейродерматозов.

Литература:

1. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. - Москва, 2020. - 69 с.
2. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* - 2018; 32 (5): 657-682.
3. Carmela Avena-Woods. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care.* 2017 Jun; 23(8 Suppl): S.115-S123.
4. Wakugawa M., Hayashi K., Nakamura K. et al. Evaluation of mite allergen-induced Th1 and Th2 cytokine secretion of peripheral blood mononuclear cells from atopic dermatitis patients: association between IL-13 and mite specific IgE levels. *J Dermatol Sci* 2001; 25: 2: 116-126.
5. Hoeger P.H., Lenz W., Boutonnier A. et al. Staphylococcal skin colonization in children with atopic dermatitis: prevalence, persistence, and transmission of toxigenic and non-toxigenic strains. *J Infect Dis* 1992; 165: 1064-1068.
6. Сазанова Н.Е., Варначева Л.Н., Новикова А.В. Иммунологическая характеристика пищевой непереносимости у детей первых лет жизни. *Педиатрия*, 1992; 3:14-18.
7. Калюжная Л.Д., Гайдученко Л.В., Горбасенко Н.В. и др. Состояние гепатобилиарной системы у больных атопическим дерматитом. *Вестн. дерматол.* 1990; 9: 44-48.
8. Балаболкин И.И., Юхтина Н.В., Омельницкая И.П. и др. Опыт применения радионуклидных методов исследования с целью оценки состояния легких и гепатобилиарной системы у детей с аллергическими заболеваниями. *Педиатрия* 1991; 1: 42-45.
9. Балаболкин И.И., Омельницкая И.П., Рыжкова Л.А. Состояние гепатобилиарной системы у детей с кожными и дерматореспираторными проявлениями аллергии. *Педиатрия* 1990; 5: 22-25.
10. Lange L., Simon T., Ibach B., Rietschel E. Shwachman-diamond syndrome as cause of infantile eczema associated with failure to thrive//*Klin. Pediatr.* - 2009. - №221(2). - P.89-92.
11. Аряев Н.Л., Шевченко И.М., Кузьменко И.В., Титкова Е.В. Панкреатические ферменты в комплексной терапии атопического дерматита у детей // *Современная педиатрия.* - 2011. - №5 (39). - С. 200-203.
12. Охотникова Е.Н., Меллина К.В., Ткачева Т.Н., Волгина И.Е. Место ферментных препаратов в схемах лечения аллергических заболеваний кожи у детей // *Современная педиатрия.* - 2011. - №6 (40). - С. 177-182.
13. Pellegrino K., D'Urbano L.E., Artesani M.C., Riccardi C., Mancini S., Bella S., Alghisi F., Cavagni G. Severe reaction in a child with asymptomatic codfish allergy: food challenge reactivating recurrent pancreatitis // *Ital. J. Pediatr.* - 2012. - №38. - P. 16.
14. Почесуха. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. - Москва, 2020. - 36 с.
15. Вандышева М.А., Яровинский Б.Г. Влияние терапии низкими дозами метотрексата на продукцию цитокинов у больных почесухой взрослых. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2013. - №4. - С.92-94.
16. Viraben R. Prurigo strophulus: cutaneous manifestation of hypersensitivity to environmental arthropods // *Ann Dermatol Venereol.* 1996;123(11): 751-6.
17. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. В двух томах. - 2-е изд., перераб. и доп. - Т.2/ Под ред. Ю.К. Скрипкина и В.Н. Мордовцева. - М.: Медицина 1999. - 880 с.
18. Claudia Zeidler, Gil Yosipovitch, Sonja Ständer. Prurigo Nodularis and Its Management. *Dermatol Clin.* 2018 Jul; 36 (3):189-197. doi: 10.1016/j.det.2018.02.003.
19. Дерматология Фитцпатрика в клинической практике: в 3 томах / Клаус Вольф, Лоуэлл А.Голдсмит, Стивен И. Кац и др.: пер с англ.; общ.ред. акад. А.А. Кубановой. - М.: Изд. Панфилова; 2012. - 2012 с.
20. Raap U., Günther C. Pathogenesis of Prurigo Nodularis. *Hautarzt.* - 2014 Aug; 65(8):691-6. doi: 10.1007/s00105-014-2754-y.
21. Raap U., Papakonstantinou E., Metz M., Lippert U., Schmelz M. Update on the Cutaneous Neurobiology of Pruritus. *Hautarzt.* 2016 Aug; 67(8):595-600. doi: 10.1007/s00105-016-3838-7.

22. Ferda Cevikbas, Xidao Wang, Tasuku Akiyama et al. A Sensory Neuron-Expressed IL-31 Receptor Mediates T Helper Cell-Dependent Itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Feb; 133(2):448-60. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.048. Epub 2013 Dec 25.
23. Hiroki Kittaka, Kunitoshi Uchida, Naomi Fukuta, Makoto Tominaga. Lysophosphatidic Acid-Induced Itch Is Mediated by Signalling of LPA 5 Receptor, Phospholipase D and TRPA1/TRPV1. *J Physiol.* 2017 Apr 15; 595(8):2681-2698. doi: 10.1113/JP273961. Epub 2017 Mar 22.
24. Крапивница. Федеральные клинические рекомендации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. - Москва, 2018. - 32 с.
25. Лусс Л.В. Современные представления о патогенезе и принципах терапии крапивницы и ангионевротического отека Квинке / Лечащий врач. 2001. - №4. - С. 26-30.
26. Латышева Т.В. Причины экстренных аллергических ситуаций и некоторые аспекты их лечения и профилактики / Лечащий врач. 2000. - №4. - С. 48-49.
27. Адо А.Д., Новицкий В.В. Патологическая физиология. - Томск, 1994. - С. 114-128.
28. Сизых Т.П., Сафроненко Н.К. Современные аспекты крапивниц. / Сиб. мед. журнал. - 2003. - №2. - С. 9-18.
29. Гервасиева В.Б., Сверановская В.В., Сибгатуллина Н.А. Патогенетические механизмы хронической крапивницы. // Вестник РАМН. - 2003. - №4. - С. 49-53.
30. Kikuchi Y., Kaplan A.P. Mechanisms of Autoimmune Activation of Basophils in Chronic Urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Jun; 107(6):1056-62. doi:10.1067/mai.2001.115484.
31. Grattan C.T.B. Wallington, R.P. Warin, C.T. Kennedy, J.W. Bradfield. A Serological Mediator in Chronic Idiopathic Urticaria-A Clinical, Immunological and Histological Evaluation. // *Br. J. Dermatol.* - 1986. - Vol.114. - P.583.
32. Marzia Caproni, Barbara Giomi, Walter Volpi, Lucilla Melani, Emiliano Schincaglia, Donatella Macchia, Mariangela Manfredi, Alberino D'Agata, Paolo Fabbri. Chronic Idiopathic Urticaria: Infiltrating Cells and Related Cytokines in Autologous Serum-Induced Wheals. *Clin Immunol.* 2005 Mar; 114(3):284-92. doi: 10.1016/j. clin. 2004.10.007.
33. Marta Ferrer, Esther Luquin, Alfonso Sanchez-Ibarrola, Cristina Moreno, Maria L Sanz, Allen P Kaplan. Secretion of Cytokines, Histamine and Leukotrienes in Chronic Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002 Nov; 129(3):254-60. doi: 10.1159/000066772.
34. Ferrer M., Nakazawa K., Kaplan A.P. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104(1): 169-172.
35. Левончук Е.А. Крапивница: патогенез, клиника, терапия. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье 2, 2016, с.42-51.
36. Wolkenstein P., Grob J.J., Bastuji-Garin S. et al. People and skin Diseases. Results of a survey using a representative sample // *Archives of Dermatology.* 2003. Vol. 139(12). P. 1616-1619.
37. Dalgard F., Svensson A., Sundby J., Dalgard O.S. Self-reported skin morbidity and mental health. A population survey among adults in a Norwegian city // *British Journal of Dermatology.* 2005. Vol. 153(1). P. 145-149.
38. Halvorsen J.A., Dalgard F., Thoresen M. et al. Itch and mental distress: a cross-sectional study among late adolescents // *Acta Dermato-Venereologica.* 2009. Vol. 89(1). P. 39-44.
39. Бобко С.И., Цыкин А.А. Кожный зуд: современное состояние проблемы. *РМЖ* 2016, №10. - С.606-612.
40. Скворцов В.В., Орлов О.В. Кожный зуд в практике врача-терапевта. Качественная клиническая практика. 2010. - №1. - С. 98-100.
41. Катина М.А. Кожный зуд. Учебно-методическое пособие. - Витебск: ВГМУ 2014. - 46 с.
42. Metz M.I., Ständer S. Chronic Pruritus, Pathogenesis, Clinical Aspects and Treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Nov; 24(11):1249-60.
43. Martin Metz, Sonja Grundmann, Sonja Ständer. Pruritus: An Overview of Current Concepts. *Vet Dermatol.* 2011 Apr; 22(2) :121-31. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00945.
44. Greaves M.W. Recent Advances in Pathophysiology and Current Management of Itch. *Ann Acad Med Singapore.* 2007 Sep; 36 (9):788-92.
45. Щербак В.А., Щербак Н.М. Лактазная недостаточность у детей. Педиатрическая фармакология. 2011. - Т. 8. - №3. - С. 90-93.
46. Нагорная Н.В., Бордюгова Е.В., Дубовая А.В. Лактазная недостаточность у детей. Здоровье ребенка. 2012. - №7(42). - С. 104-109.
47. Зиатдинова Н.В., Файзуллина Р.А. Лактазная недостаточность у детей. Практическая медицина. 2010. - №3(42). - С. 44-48.
48. Мухина Ю.Г. Шумилов П.В., Дубровская М.И., Чубарова А.И., Корнева Т.И., Кургашева Е.К. Современные подходы к диагностике и терапии дисахаридазной недостаточности у детей. Трудный пациент. 2006. - Т.4. - №9. - С. 12-16.
49. Ипатова М.Г., Дубровская М.И., Корнева Т.И., Кургашева Е.К., Мухина Ю.Г. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста и особенности питания при патологии. Разбор клинических случаев. Вопросы современной педиатрии. 2012. - Т. 11. - №1. - С. 119-123.
50. Bhatnagar S., Aggarwal R. Lactose intolerance // *BMJ.* - 2007; 7608 (30): 1331-1332.
51. Эльконин Д.Б. К проблеме периодизации психического развития в детском возрасте. // *Вопросы психологии,* 1971. - №4. - С. 6-20.
52. Stanley R. Benedict. A reagent for the detection of reducing sugars. *J. Biol. Chem.* 1909, 5:485-487.
53. Olds, L. C., Sibley, E. Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a cis regulatory element. *Hum. Molec. Genet.* 12: 2333-2340, 2003.