

Клинико-иммунологический мониторинг при atopическом дерматите у детей в Ульяновской области

И.Л. Соловьёва¹, А.И. Кафарова¹, Т.В. Соколова², Л.А. Панченко³, В.А. Смирнова¹

¹ Ульяновский государственный университет, Ульяновск

² Российский биотехнологический университет, Москва

³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

Clinical and immunological monitoring of atopical dermatitis in children in Ulyanovsk oblast

I.L. Solovyova¹, A.I. Kafarova¹, T.V. Sokolova², L.A. Panchenko³, V.A. Smirnova¹

¹ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk

² Russian Biotechnological University, Moscow

³ Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Moscow

Аннотация

В патогенезе atopического дерматита (АтД) значимую роль играют иммунные процессы с участием про- и противовоспалительных цитокинов.

Цель. Изучить сопряжённость иммунных маркеров воспаления с клинической картиной АтД у детей.

Методы. В исследовании участвовали дети от 2 до 12 лет с АтД в стадии обострения. Уровни общего и специфического IgE, IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1, VEGF определяли методом иммуноферментного анализа. Корреляционным анализом оценена сопряжённость клинических характеристик АтД и иммунных маркеров воспаления.

Результаты. При обследовании 90 детей с АтД выявлено повышение уровней IL-8, IL-31, INF- γ , VEGF, TGF- β 1 ($p \leq 0,001$). Установлено наличие корреляции клинической формы АтД и распространённости кожно-патологического процесса с уровнем INF- γ ($r=0,28$ / $r=0,26$) и числом выявленных аллергенов ($r=0,30$ / $r=0,29$); тяжести АтД по шкале SCORAD с уровнем IgE ($r=0,39$); наследственной предрасположенности ($r=0,33$) и atopического марша ($r=0,32$) – с уровнем TGF- β 1; хронизации процесса – с уровнями IL-2 ($r=0,54$) и IL-8 ($r=0,34$).

Выводы. Клинико-иммунологические параллели при АтД у детей свидетельствуют о патогенетической взаимосвязи между клиническими и выбранными иммунологическими критериями заболевания.

Ключевые слова

Atopический дерматит, atopическая экзема, цитокиновый профиль.

Summary

Immune processes involving pro- and anti-inflammatory cytokines play an important role in the pathogenesis of atopical dermatitis (AD).

Aim. To study the correlation of immune-inflammatory markers with the clinical picture of AD in children.

Methods. The study involved children aged 2 to 12 years old with acute AD. The levels of total and specific IgE, IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1, VEGF were determined by means of enzyme immunoassay. Correlation analysis was used to assess the correlation between the clinical characteristics of AD and immune markers of inflammation.

Results. The examination of 90 children with AD revealed an increase in the levels of IL-8, IL-31, INF- γ , VEGF, TGF- β 1 ($p \leq 0,001$). There was a correlation of the clinical form of AD and the prevalence of the skin-pathological process with the level of INF- γ ($r=0,28$ / $r=0,26$) and the number of identified allergens ($r=0,30$ / $r=0,29$); severity of AD on the SCORAD scale with the level of IgE ($r=0,39$); hereditary predisposition ($r=0,33$) and atopical march ($r=0,32$) – with the level of TGF- β 1; chronization of the process – with the levels of IL-2 ($r=0,54$) and IL-8 ($r=0,34$).

Conclusions. Clinical and immunological parallels in AD in children indicate a pathogenetic relationship between clinical and selected immunological criteria of the disease.

Keywords

Atopical dermatitis, atopical eczema, cytokine profile.

Введение

В патогенезе АтД важную роль играют иммунные процессы с вовлечением иммунокомпетентных клеток, среди которых лидируют: Th1, Th2, Th9, Th17, T-регуляторные клетки и др. [1]. Ведущим звеном является первый механизм аллергической реакции (гиперчувствительность I типа), который обусловлен выработкой через высокоаффинный рецептор FcεRI на клеточной поверхности общего и специфических иммуноглобулинов E в сыворотке крови, а также высвобождением гистамина из тучных клеток [2]. Данная форма заболевания является IgE-опосредованной и встречается у большинства пациентов [3]. Установлено, что эта форма АтД связана с тяжестью заболевания, мутацией в гене филлагрина и, как следствие, с нарушением барьерной функции кожи [4, 5]. Выявлено влияние клеточного звена иммунитета, в частности ответственного за активацию иммунного ответа в направлении развития аллергического процесса, с выработкой каскада цитокинов определённого порядка. В их числе – про- и противовоспалительные цитокины: интерферон-γ (INF-γ), интерлейкины - 2, 4, 8, 13, 31 (IL-2, IL-4, IL-8, IL-13, IL-31) и др. [3, 6, 7]. Цитокины – относятся к классу регуляторных пептидов, обеспечивают выполнение разных функций и в зависимости от запущенных механизмов патологического процесса могут оказывать как повреждающее действие, так и отвечать за процессы репарации тканей. Разные эффекты, такие как плеiotропность, каскадность, синергизм или антагонизм цитокинов, позволяют обеспечить межклеточные взаимодействия [7, 8].

Роль цитокинов в иммунопатологических процессах при АтД установлена многими авторами [9-12]. В механизме тканевого повреждения при АтД принимает участие секреция про- и противовоспалительных цитокинов клетками пограничных тканей. В составе провоспалительных цитокинов немаловажное значение имеют и низкомолекулярные цитокины – хемокины, которые ответственны за направление движения лейкоцитов. К ним относится IL-8 (CXCL8), который, в отличие от других интерлейкинов, может персистировать долгое время и провоцировать чрезмерную активацию лейкоцитов [13, 14]. IL-2 ответственен за индуцированную пролиферацию CD4+ T-клеток, которые в свою очередь способствуют развитию иммунного ответа по Th1 или Th2 типу. IL-31 – провоспалительный цитокин, индуцирующий секрецию других провоспалительных цитокинов в кожном

покрове. INF-γ оказывает антипролиферативное действие, повышает активность фагоцитов, участвует в переключении изотипов иммуноглобулинов и усиливает дифференцировку Th1-клеток [13]. Трансформирующий фактор роста β1 (TGF-β1) проявляет противовоспалительные свойства в клеточной пролиферации и дифференцировке эпителиальных клеток [15]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) имеет важное значение в регуляции ангиогенеза [16, 17]. Расширение сосудов и периваскулярный отёк при АтД, выявленные гистологически, могут формироваться как следствие воздействий различных иммунологических и неиммунологических факторов [18, 19].

В то же время многие иммунологические аспекты патогенеза АтД недостаточно изучены. Среди них особенно актуален анализ зависимости клинических критериев АтД у детей от иммунологических показателей (ИмП), таких как: общий и специфический IgE, IL-2, IL-8, IL-31, INF-γ, TGF-β1 и VEGF.

Цель исследования – изучение сопряжённости иммунных маркеров воспаления с клинической картиной АтД у детей.

Материалы и методы

Обследовано 90 детей в возрасте от 2 до 12 лет с АтД в стадии обострения. Использован авторский вариант индивидуальной регистрационной карты (ИРК), утверждённый на методической комиссии ИМЭиФК им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВО УлГУ. ИРК включала 11 клинических критериев: характер течения заболевания, число рецидивов в год, наличие наследственной предрасположенности, клиническую форму АтД, степень тяжести по шкале SCORAD, интенсивность зуда по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), наличие atopического марша, осложнений АтД и их нозологических форм (пиодермия, кандидоз, малассезиоз и их сочетание), сопутствующих заболеваний различных органов и систем и их число. Учитывались пол пациентов и место их проживания (город, сельская местность). Лабораторное исследование проведено на базе Научно-исследовательского технологического института им. С.П. Капицы УлГУ. Забор крови осуществлён у всех детей с АтД (опытная группа – ОГ, n=90) и у группы условно здоровых детей (контрольная группа – КГ, n=25). Соотношение детей по возрасту и полу в ОГ и КГ было репрезентативным. В сыворотке крови определяли: уровни общего IgE, IL-2, IL-8, IL-31, INF-γ, TGF-β1 и VEGF. Наличие специфических

IgE диагностировали только у детей с АтД для установления причинно-значимых аллергенов (референсные значения: 0-100 МЕ/мл).

Концентрацию цитокинов в сыворотке крови определяли с использованием стандартной тест-системы ИФА (АО «Вектор-Бест», Россия и ThermoFisher Scientific «Invitrogen», США). Коэффициент вариации тест-систем IL-2, IL-8, INF- γ и VEGF не превышал 8%, TGF- β 1 – 4,9%, IL-31 – 3,6%. Процент «линейности» и «открытия» составлял 90-110%.

Для выявления концентрации общего и специфических сывороточных иммуноглобулинов E (IgE), использовали стандартную тест-систему сэндвич-варианта ИФА (АО «Вектор-Бест», Россия). Коэффициент вариации данной тест-системы не превышал 8%. Процент «линейности» и «открытия» составлял 90-110%.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10 и Excel. Описательная статистика количественных признаков представлена Медианой (Me) с квартильными отклонениями (Q1-Q3). Для анализа нормально распределённых признаков применялся критерий Пирсона (χ^2). Количественные данные сравнивались при помощи U-критерия Манна-Уитни [20]. Корреляционный анализ Спирмена использовали для изучения связи переменных внутри групп. Гипотеза зависимости изучаемой пары переменных не отвергалась при значимости $p < 0,05$ [21].

Результаты и обсуждение

Исследование проводилось поэтапно.

1 этап. Определены референсные значения ИмП (IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1, VEGF) у 25 условно здоровых детей, составивших КГ. Необходимость оценки референсных значений обусловлена отсутствием этих показателей для данной возрастной группы (табл. 1).

Таблица 1. Референсные значения иммунологических показателей у детей контрольной группы (условно здоровые дети, n=25)

Цитокин	Диапазон уровня цитокинов, пг/мл
IL-2	0-7,98
IL-8	0-11,13
IL-31	0-6,31
VEGF	0-298,7
TGF- β 1	0-13,71
INF- γ	0-14,47

Установленные референсные значения цитокинов у условно здоровых детей в Ульяновской области позволяют объективизировать результаты иммунологического исследования применительно к конкретному региону.

Анализируя итоги проведённого исследования, было отмечено, что уровень общего IgE у условно здоровых детей составил 0-68,9 МЕ/мл. Для определения повышения уровня общего IgE учитывалась информация из инструкции по применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации общего IgE в сыворотке крови, в которой указано, что при его концентрации выше 100 МЕ/мл atopическое заболевание весьма вероятно.

2 этап. Определены значения общего IgE, IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , VEGF, TGF- β 1 в ОГ у 90 детей с АтД в возрасте от 2 до 12 лет. Средние значения уровня общего IgE составили 143,34 (58,97-265,31) МЕ/мл с размахом от 0 до 696,9 МЕ/мл, что соответствует atopическому процессу.

Диапазоны значений цитокинов представлены в таблице 2.

Таблица 2. Диапазон значений цитокинов при atopическом дерматите у детей в возрасте от 2 до 12 лет

Цитокин	Диапазон значений цитокинов (ОГ, n=90), пг/мл	Диапазон значений цитокинов (КГ, n=25), пг/мл	Достоверность (ОГ/КГ)*
IL-2	0-9,16	0-7,98	$p > 0,05$
IL-8	0-390,02	0-11,13	$p < 0,001$
IL-31	0-120,42	0-6,31	$p = 0,001$
VEGF	52,58-751,75	0-298,7	$p < 0,001$
TGF- β 1	23,42-3943,22	0-13,71	$p < 0,001$
INF- γ	0-64,44	0-14,47	$p < 0,001$

* – Достоверность различий в группах сравнения рассчитана по U-критерию Манна-Уитни. Статистически значимые данные считались при $p < 0,05$.

Установлено, что уровень IL-2 у детей с развёрнутой клинической картиной АтД не превышает референсные значения ($p > 0,05$). Данный цитокин выступает в роли основного фактора роста Т-лимфоцитов, действуя аутокринно и паракринно, а также является короткодистантным медиатором, поэтому его системность не выражена [13, 22]. Выявлено значимое повышение IL-8, IL-31, INF- γ , VEGF, TGF- β 1. Это объясняется постоянным синтезом цитокинов,

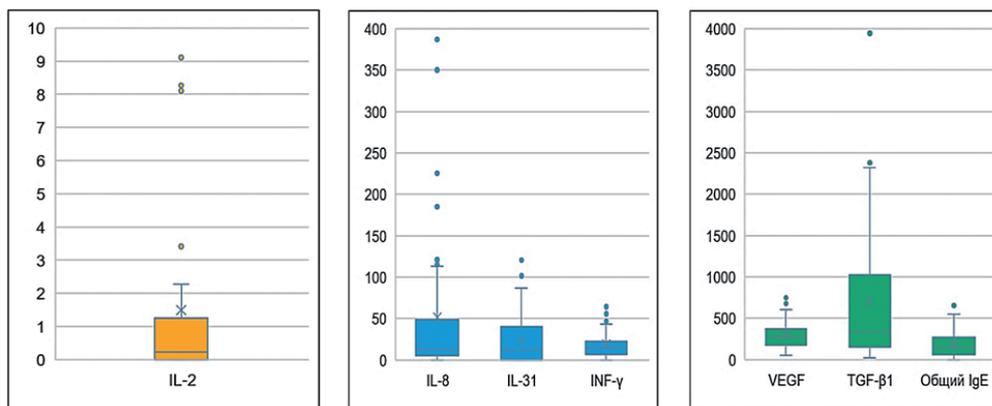


Рис. 1. Диаграмма размаха значений IL-2, IL-8, IL-31, INF-γ, VEGF, TGF-β1 и общего IgE при atopическом дерматите у детей 2-12 лет

участвующих в иммунопатологических процессах в коже при АтД [23].

На рисунке 1 представлена диаграмма размаха значений IL-8, IL-31, INF-γ, VEGF, TGF-β1, включающая: Me, нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили, минимальное и максимальное значение выборки и выбросы.

3 этап. Методом корреляционного анализа установлена взаимосвязь уровней цитокинов IL-2, IL-8, IL-31, INF-γ, TGF-β1, VEGF, а также уровней общего и специфических IgE с некоторыми клиническими критериями АтД.

IL-2 является белком острой фазы воспалительного процесса. Закономерно, что повышение его уровня зарегистрировано только у 50% детей с первичным эпизодом АтД. У пациентов с рецидивирующим и непрерывным течением заболевания этот показатель был в норме. Данная ситуация объясняется тем, что повышение IL-2 в периферической крови наблюдается при начальной стадии заболевания и снижается до нормального уровня при формировании развёрнутой клинической картины, что обусловлено его накоплением в поражённых тканях [23]. Данный факт подтверждён отрицательной корреляцией между уровнем IL-2 в сыворотке крови и наличием хронических сопутствующих заболеваний с учётом их числа ($r=-0,28$). Повышенный уровень IL-2 в сыворотке крови зарегистрирован только у 11 (23,81%) пациентов. По мере увеличения числа сопутствующих заболеваний число детей с повышенным уровнем IL-2 снижалось: от 23,81% (при их отсутствии) до 0 (3 и более).

IL-8 является цитокином с выраженной провоспалительной активностью, обладает хемотаксическим и активирующим действием на

лейкоциты, участвует в ангиогенезе и миграции фагоцитов в очаг воспаления, приводит к усилению зуда, тяжести заболевания и хронизации процесса [24]. Нормальное значение IL-8 имели 38 (42,2%) детей с АтД, а повышенное – 52 (57,8%) ($\chi^2=4,356$; $p=0,037$). В последнем случае размах значений был существенным от 11,3 до 390,0 пг/мл, что указало на целесообразность выделить следующие уровни его градации: нормальный уровень IL-8: 0-11,13 пг/мл; лёгкий уровень повышения – 11,13-30 пг/мл; умеренный уровень повышения – 30-120 пг/мл; высокий уровень повышения – более 120 пг/мл. Выявлена прямая положительная корреляционная связь между уровнем IL-8 и хронизацией процесса ($r=0,34$). По мере повышения уровня IL-8 число больных с хроническим процессом возрастало: 76,5% (лёгкий уровень повышения) – 78,3% (умеренный) – 100% (высокий). Иными словами, при высоком уровне IL-8 все больные имели непрерывное течение заболевания или хронический процесс с частыми рецидивами.

INF-γ оказывает влияние на сохранность барьерной функции кожи, регулируя фагоцитарную активность, синтез кератиноцитов и керамидов. При АтД происходит дисбаланс данного провоспалительного цитокина, что приводит к повышению его уровня, развивается воспалительная реакция в коже, нарушается защитный барьер и, как следствие, ухудшается клиническая картина заболевания [25, 26]. Результаты исследований свидетельствуют, что уровень INF-γ у детей с АтД коррелировал с распространённостью процесса ($r=0,26$) и клинической формой заболевания ($r=0,28$). Выявлено, что при нормальном уровне INF-γ 2/3 (65,9%) дети имели распространённый

процесс. В то же время при повышенном уровне данного цитокина таких пациентов было в 1,4 раза больше (89,1%). Иными словами, INF- γ можно считать одним из иммунологических показателей, влияющих на формирование распространённого процесса. Уровень INF- γ влияет на формирование клинических форм АтД у детей. Известно, что при длительно текущем АтД сохранение хронического воспаления в коже связано с цитокинами, не только Th2-клеток, но и продуцируемыми почти всеми клонами Т-хелперов, врождёнными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2) [27]. В связи с этим при хроническом течении в коже повышены уровни IL-8, IL-12, IL-17, INF- γ [28]. При нормальном уровне INF- γ преобладали пациенты с эритематозно-сквамозной формой АтД (47,7%), а более трети (38,7%) – имели лихенификацию. Существенно, что при повышении его уровня, независимо от градации (лёгкий и высокий уровни повышения) число пациентов с наличием лихенификации было максимальным и практически не отличалось (79,4% и 76,5% соответственно). Таким образом, INF- γ можно считать одним из иммунологических показателей, влияющих на формирование клинических форм с лихенификацией. Уровень INF- γ коррелировал с полом детей ($r=0,29$). У девочек по сравнению с мальчиками преобладало лёгкое (72,4% против 27,6%) и высокое (70,6% против 29,4%) повышение уровня INF- γ . Это связано с преобладанием у девочек распространённого процесса (86,3% против 66,7%, $r=0,23$) и клинических форм АтД с лихенификацией (66,7% против 48,7%, $r=0,22$).

TGF- β 1 является у человека ключевым медиатором в патогенезе восстановления тканей и фиброгенеза. Пациенты с генетическими на-

рушениями, ведущими к изменению передачи сигналов TGF- β 1, склонны к atopическим заболеваниям. Стимуляция продукции TGF- β 1 способствует снижению IgE, гистамина, уменьшению эритемы и толщины эпидермиса у пациентов с IgE-опосредованным АтД [23, 29]. Нами установлено, что уровень TGF- β 1 коррелировал с наличием наследственной предрасположенности ($r=0,33$) и atopического марша ($r=0,32$) (рис. 2). Авторами предложены следующие уровни повышения данного цитокина: лёгкий уровень – 13,71-100 пг/мл; умеренный – 100-400 пг/мл; высокий – 400-1000 пг/мл и очень высокий – более 1000 пг/мл.

На рисунке 2 видно, что число пациентов с наличием наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям коррелировало с динамикой повышения уровня TGF- β 1: от 36,4% (лёгкий уровень) до 86,7% (очень высокий уровень) и число больных с atopическим маршем: от 13,6% до 54,5% соответственно.

Прямой корреляционной связи между уровнями IL-31 и VEGF с выбранными клиническими критериями не обнаружено, что указывает на необходимость изучения опосредованного влияния данных показателей на патологический процесс при АтД через взаимовлияние с другими цитокинами.

Про- и противовоспалительные цитокины регулируют взаимодействие клеток при atopических заболеваниях, в том числе и при АтД, что в свою очередь ведёт к развитию аллергического воспаления через активацию Th2-клеток и преимущественному специфическому ответу на аллерген с выработкой IgE [3, 30]. Проведённый статистический анализ показал, что уровень общего IgE у детей с АтД имел положительную корреляционную связь с тяжестью по шкале SCORAD ($r=0,23$),

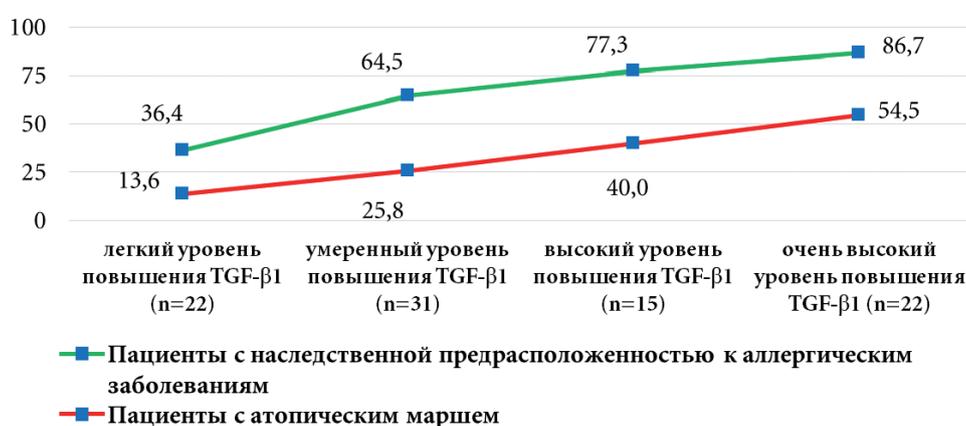


Рис. 2. Взаимосвязь уровней повышения TGF- β 1 с наличием наследственной предрасположенности и atopического марша у детей с atopическим дерматитом (n=90,%)

наличием atopического марша ($r=0,21$) и клинической формой заболевания ($r=0,29$). Оценивая показатели общего IgE при АтД у детей, были выделены лёгкий (100-200 МЕ/мл), умеренный (200-400 МЕ/мл) и высокий (более 400 МЕ/мл) уровни его повышения. Оценка степени тяжести АтД по шкале SCORAD включает несколько критериев: клиническую манифестацию, распространённость процесса и интенсивность зуда. Проведённый анализ показал, что при лёгком и умеренном уровнях повышения общего IgE имела прямая корреляционная положительная связь со среднетяжелым течением АтД в 53,3% и 63,6% случаев соответственно, а при высоких значениях общего IgE – с тяжёлым течением заболевания (50,0%) ($r=0,29$). Установлено, что число больных с atopическим маршем возрастало по мере повышения уровня общего IgE в сыворотке крови: от 23,4% (100-200 МЕ/мл) до 36,4% (200-400 МЕ/мл) и до 57,1% (>400 МЕ/мл) ($r=0,21$). Экссудативная форма АтД наблюдалась редко, всего лишь в 8,9% случаев, и только у детей в возрасте 2 лет. У них нормальный уровень общего IgE выявлен в 12,5% случаев, а лёгкий уровень повышения – в 16,7%. Больные с умеренным и высоким уровнем повышения общего IgE отсутствовали. Эритематозно-сквамозная форма АтД выявлена в 32,2% случаев. В этой группе различий в уровнях общего IgE не было: нормальный уровень (33,3%), лёгкий (38,4%) и умеренный (31,8%) уровни повышения. Только у единичных пациентов (7,1%) выявлено высокое значение общего IgE. Иная ситуация наблюдалась при эритематозно-сквамозной форме с лихенификацией, зарегистрированной у 37,8% детей. Преобладали пациенты с умеренными (45,5%) и высокими (50,0%) значениями уров-

ня общего IgE. А при лихеноидной форме, наблюдавшейся у 21,1% детей, также лидировали умеренный (22,7%) и высокий (42,9%) уровни. Нормальный уровень общего IgE при двух форм с лихенификацией регистрировался в 37,5% и 16,7% случаев соответственно. Установлено, что данная ситуация напрямую связана с числом причинно-значимых аллергенов.

Число выявленных аллергенов коррелировало с уровнем общего IgE ($r=0,47$) (рис. 3), характером течения заболевания ($r=0,27$), его клинической формой ($r=0,30$), интенсивностью зуда ($r=0,42$), степенью тяжести АтД по шкале SCORAD ($r=0,39$), распространённостью кожно-патологического процесса ($r=0,29$) и наличием осложнений данного заболевания, обусловленных бактериальной и микотической инфекцией ($r=0,29$).

Специфическая сенсibilизация была выявлена у всех больных. Данные рисунка 3 наглядно свидетельствуют, что у всех больных независимо от уровня общего IgE было выявление специфической сенсibilизации (100%). Число больных с нормальным уровнем общего IgE уменьшалось по мере увеличения числа причинно-значимых аллергенов: 54,2% (1-2 аллергена), 37,5% (3-4 аллергена) и 8,3% (5 и более аллергенов). При лёгком уровне повышения общего IgE преобладали пациенты с сенсibilизацией к 1-2 (43,3%) и 3-4 (33,3%) аллергенам. Важно отметить, что при умеренном уровне повышения общего IgE число больных с увеличением числа аллергенов существенно возрастало: от 18,2% (1-2 аллергена) до 31,8% (3-4 аллергена) и до 50,0% (5 и более аллергенов). А при высоком уровне повышения – регистрировались пациенты только с сенсibilизацией к 3-4 (42,9%) и к 5 и более (57,1%) аллергенам. Полученные данные доказывают, что

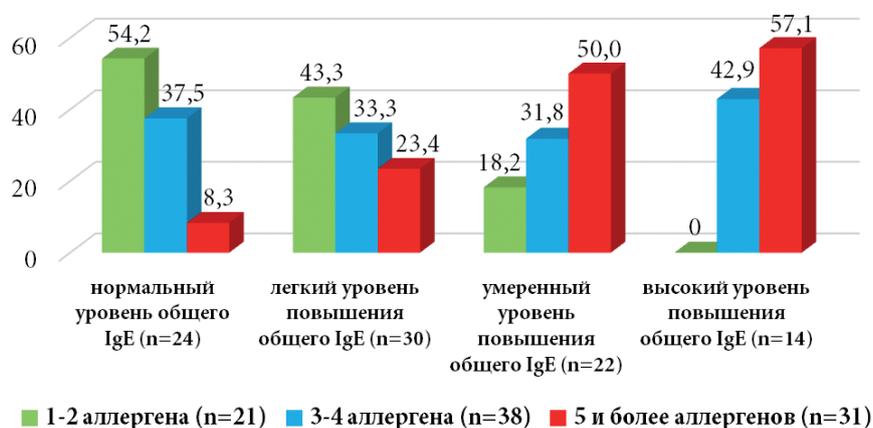


Рис. 3. Взаимосвязь уровня общего IgE с числом выявленных аллергенов (n=90, %)

уровень общего IgE напрямую связан с наличием специфической поливалентной сенсibilизации.

При сенсibilизации к 1, 2 и 3 аллергенам у трети пациентов (30,1%; 36,4% и 32,0% соответственно) регистрировался первичный эпизод заболевания, практически всегда аллергенами являлись пищевые продукты. При регистрации 4, 5 и более причинно-значимых аллергенов треть больных уже имела непрерывное течение (30,8% и 32,3% соответственно, $r=0,27$).

При регистрации 2 и 3 причинно-значимых аллергенов преобладали пациенты с эритематозно-сквамозной формой заболевания (63,6% и 40,0% соответственно); а при 4 и 5 и более – клинические формы с лихенификацией (76,9% и 74,2% соответственно, $r=0,30$).

Число причинно-значимых аллергенов достоверно коррелировало с интенсивностью зуда ($r=0,42$). По мере увеличения специфической сенсibilизации число пациентов с умеренным зудом уменьшалось: от 80,0% (1 аллерген) до 29,0% (5 и более), а с сильным, наоборот, возрастало: от 27,3% (2 аллергена) до 64,5% (5 и более). У больных с наличием сенсibilизации к одному аллергену сильный зуд отсутствовал.

Число выявленных аллергенов влияло на степень тяжести АТД по шкале SCORAD ($r=0,39$). По мере увеличения сенсibilизации число больных с лёгкой степенью тяжести АТД убывало от 27,3% (2

аллергена) до 3,2% (5 и более), а со среднетяжелой – от 80,0% (1 аллерген) до 51,6% (5 и более), а при тяжёлом течении АТД, наоборот, увеличивалось: от 9,1% (2 аллергена) до 45,2% (5 и более). Важно отметить, что при наличии сенсibilизации к 1 аллергену больных с тяжёлым течением не было.

Распространённостью патологического процесса на коже у детей с АТД зависела от числа выявленных аллергенов ($r=0,29$) (рис. 4).

На рисунке 4 отчётливо видно, что по мере увеличения числа причинно-значимых аллергенов число пациентов с распространённым процессом увеличивалось от 50,0% (1 аллерген) до 90,3% (5 и более), а с ограниченным процессом, наоборот, уменьшалось от 50,0% до 9,7% соответственно.

Положительная корреляционная взаимосвязь установлена между числом выявленных аллергенов и наличием осложнений АТД ($r=0,29$) (рис. 5).

Данные, представленные на рисунке 5, свидетельствуют, что число больных с осложнённой формой АТД возрастало по мере увеличения специфической сенсibilизации от 40,0% (1 аллерген) до 83,9% (5 и более аллергенов). Это закономерно, т.к. при АТД имеет место поливалентная сенсibilизация, в том числе и к антигенам: *S. aureus*, липофильным дрожжам рода *Malassezia*, дрожжеподобным грибам рода *Candida*, являющимся причиной пиодермии, малассезиоза и поверхностного кандидоза кожи и/или слизистых оболочек.

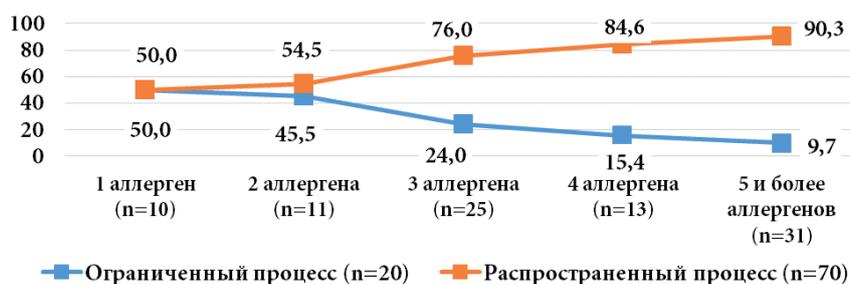


Рис. 4. Взаимосвязь между числом выявленных аллергенов и распространённостью кожно-патологического процесса при атопическом дерматите у детей (n=90, %)

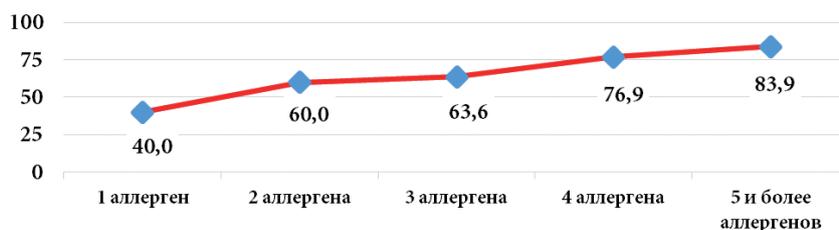


Рис. 5. Взаимосвязь между числом выявленных аллергенов и наличием осложнений атопического дерматита у детей (n=90, %)

Выводы

1. Анализ клинико-иммунологических параллелей – важное направление в изучении особенностей патогенеза АтД. Определение региональных референсных значений IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1, VEGF в сыворотке крови детей с АтД в возрасте 2-12 лет и индивидуальная градация уровней их повышения – основа объективного статистического анализа полученных данных.
2. Для обострения АтД у детей характерно значимое повышение IL-8, IL-31, INF- γ , VEGF, TGF- β 1. IL-8 является маркером хронизации процесса, а его высокий уровень сопряжён с непрерывным течением заболевания или с частыми его рецидивами. Повышение уровня INF- γ – маркер тяжести заболевания за счёт формирования клинических форм с

лихенификацией и распространённого процесса. Повышение уровня TGF- β 1 сопряжено с наследственной предрасположенностью и частотой atopического марша.

3. У всех детей с АтД выявляются специфические IgE к различным аллергенам. При этом у каждого четвёртого ребёнка (26,7%) уровень общего IgE оказывается нормальным. Поливалентная сенсibilизация влияет на формирование тяжёлого течения АтД и имеет корреляционную зависимость от интенсивности зуда, частоты регистрации непрерывного течения заболевания, формирования клинических форм с лихенификацией, распространённости патологического процесса на коже и наличия осложнений, обусловленных бактериальной и микотической инфекцией.

Литература

1. Harris V.R., Cooper A.J. Atopic dermatitis: the new frontier. *Med J.* 2017; 207(8): 351-356.
2. Ting-Lin B., Yang, Brian S., Kim Clinical Review: Pruritus in Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144(2): 353-360.
3. Кобец А.А. Динамика цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4 и индексов крови у детей с atopическим дерматитом с учётом уровня IgE в сыворотке крови. *Таврический медико-биологический вестник.* 2014; 2(66): 65-67.
4. Furue M., Chiba T., Tsujii G., Kido-Nakahara M., Nakahara T., Kadono T. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergology International.* 2017; 66(3): 398-403.
5. Tokura Y., Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergology International.* 2022; 71: 14-24.
6. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Сухоруков В.С. Значение цитокинов в патогенезе atopического дерматита. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018. 63(1): 28-33.
7. Bao L., Zhang H., Chan L.S. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT.* 2013; 2(3): e24137.
8. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M.H. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017; 13(5): 425-437.
9. Шандра А.А., Шухтин В.В. Atopический дерматит и взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем. *Дерматология и венерология.* 2015; 2 (68): 30-41.
10. Koszy-Baron E., Jochem J., Kasperska-Zajac A. Increased plasma concentration of vascular endothelial growth factor in patients with atopic dermatitis and its relation to disease severity and platelet activation. *Inflamm Res.* 2012; 61(12): 1405-1409.
11. Samochoki Z., Bogaczewicz J., Sysa-Jedrzejowcka A et al. Expression of vascular endothelial growth factor and other cytokines in atopic dermatitis, and correlation with clinical features. *Int. J. Dermatol.* 2016; 55(3): 141-146.
12. Takakashi H., Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin. Sci. (Lond.).* 2005; 109(3): 227-241.
13. Хаитов Р.М. Гариб Ф.Ю. Иммунология. Атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 416 с.
14. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021; 520 с.
15. Черных В.В., Коненков В.И., Орлов Н.Б., Ермакова О.В., Ходжаев Н.С., Трунов А.Н. Особенности содержания трансформирующих факторов роста-бета 1, 2, 3 (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) во внутриглазной жидкости при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмохирургия.* 2019; 2: 13-17.
16. Чехонин В.П., Шеин С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. *Вестник РАМН.* 2012; 2: 23-34.
17. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr. Rev.* 2004; 25(4): 581-611.
18. Namkung J-H., Kim E., Park Y-D., Park G., Yang J-M. Are Podoplanin Gene Polymorphisms Associated with Atopic Dermatitis in Koreans? *Ann Dermatol.* 2015; 27(3): 275-282.
19. Leung D.Y., Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2003; 361: 151-160.
20. Шорохова И.С., Кисляк Н.В., Мариев О.С. Статистические методы анализа: учеб. пособие. М-во образования и науки Рос. Федерации, Урал. федер. ун-т. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2015; 300 с.
21. Наследов А.Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных. СПб.: Речь, 2012; 392 с.
22. Парохонский А.П. Паракринная и аутокринная цитокиновая регуляция иммунного ответа. *Современные наукоемкие технологии.* 2007; 8: 57-58.
23. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018; 512 с.
24. Петрищева И.В., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В., Терешков П.П. Динамика интерлейкинов при atopическом дерматите в период обострения и ремиссии. *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник.* 2014; 4: 101-104.

25. Di Bari F. Atopic dermatitis and alpha-chemokines. *Clin Ter.* 2015; 166(3): 182-187.
26. Brar K., Leung D.Y. Recent considerations in the use of recombinant interferon gamma for biological therapy of atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016; 16(4): 507-514.
27. Gittler J.K., Shermer A., Suarez-Farinas M. et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130(6): 1344-1354.
28. Malik K., Heitmiller K., Czamowicki T. An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017; 35(3): 317-326.
29. Weissler K.A., Frischmeyer-Guerrero P.A. Genetic evidence for the role of transforming growth factor- β in atopic phenotypes. *Current Opinion in Immunology.* 2019; 60: 54-62.
30. Просекова Е.В., Деркач В.В., Шестовская Т.Н. и др. Динамика цитокинового профиля при аллергических заболеваниях у детей. *ТМЖ.* 2009; 4(38): 20-22.

Сведения об авторах

Соловьёва Ирина Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432011, Ульяновск, ул. Радищева, дом. 42, Областная детская клиническая больница. E-mail: irsol126@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8766-7606>.

Кафарова Александра Игоревна – аспирант и ассистент кафедры педиатрии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». E-mail: Kafarova_aleksandra@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2424-3424>.

Соколова Татьяна Вениаминовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет». E-mail: stv_morf2005@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5450-4218>.

Панченко Лариса Андреевна – кандидат технических наук, доцент кафедры биоинженерии биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. E-mail: larandr@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1486-593>.

Смирнова Виктория Алексеевна – студент медицинского факультета им. Т. З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». E-mail: Smirnova_viktoria1802@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9194-6982>.

Поступила 14.03.2023.