УДК 616.5-002.2-074:612.112.92]-053.3
DOI:10.14427/jipai.2025.1.68

Эозинофильный нейротоксин у младенцев первых трёх месяцев жизни как прогностический биомаркер развития атопического дерматита

Н.М. Тихон[1], С.А. Ляликов[1], М.В. Белевцев[2], В.Л. Зверко[3], М.Н. Курбат[1], А.Н. Купчинская[2], О.С. Дубовик[2], А.К. Никольская[4]

[1] Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

[2] Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск

[3] Гродненский областной клинический перинатальный центр, Гродно

[4] Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Гродно

Eosinophil-derived neurotoxin in the one to three-month-old infants as a biomarker for screening children with risk of atopic dermatitis development

N.M. Tsikhan[1], S.A. Lialikau[1], M.V. Belevtsev[2], U.L. Zverko[3], M.N. Kurbat[1], A.N. Kupchynskaya[2], V.S. Dubovik[2], A.K. Nikolskaya[4]

[1] Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

[2] Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

[3] Grodno Regional Clinical Perinatal Center, Grodno, Belarus

[4] City Clinical Emergency Hospital, Grodno, Belarus

Аннотация

Цель. **Оценить прогностическую значимость эозинофильного нейротоксина (ЭоН) как биомаркера риска развития атопического дерматита (АД) у детей в первые два года жизни; установить факторы, влияющие на содержание ЭоН в моче в первые 3 месяца жизни ребёнка.**

Материалы и методы. **Проспективное исследование, 198 пар мама–ребёнок. Методом ИФА в пуповинной крови и грудном молоке определяли IL-4, 5, 6, 10, 25; TSLP, TGFβ_1 и β_2, IFN-γ, IgE, IgA, в моче – ЭоН (мкг на ммоль креатинина – мкг/ммоль Cr).**

Результаты. **Концентрация в моче ЭоН была выше у тех детей, кто подвергся во внутриутробный период через пуповинную кровь и в постнатальном периоде через грудное молоко экспозиции более высоких концентраций IL-4 и 5, TSLP, IFN-γ, IgE и более низких концентраций TGFβ_1 и β_2, sIgA (для всех случаев p<0,05). Уровень ЭоН в моче младенцев 3 мес., имеющих АД в катамнезе (25,3 [13,5; 46,9] мкг/ммоль Cr) был выше (p=0,009), чем у детей без АД в катамнезе (17,5 [6,4; 33,7]). Уровень экскреции с мочой ЭоН ниже 10,5 мкг/ммоль Cr у младенцев в возрасте 3-х месяцев ассоциирован с низкой вероятностью развития АД в первые 2 года жизни, вероятность ошибки составляет 10,17% (чувствительность теста 85,4%, специфичность – 38,4%).**

Ключевые слова

Эозинофильный нейротоксин, прогностический биомаркер, цитокины, грудное молоко, пуповинная кровь.

Summary

Purpose. **To evaluate prognostic significance of the urine eosinophil-derived neurotoxin (uEoDN) as a screening biomarker for identifying persons at risk of developing atopic dermatitis (AD) in the first two years of life and to determine the factors which influence uEoDN levels in 1- to 3-months-old infants.**

Methods. **198 mother-child dyads were recruited for the prospective cohort study. IgE, IgA, IL-4, 5, 6, 10, 25; TSLP, TGFβ_1 and β_2, IFN-γ levels were measured in cord blood and breast milk by ELISA as well as urine EDN concentration (uEDN, μg/mmol creatinine).**

Results. **Infants exposed to higher concentrations of IL-4, IL-5, TSLP, IFN-γ, IgE and lower concentrations of TGFβ_1 and β_2, sIgA via umbilical cord blood and breast milk (for all cases < 0.05) had higher uEoN. uEDN levels in 3-month-old infant who was diagnosed with AD in their catamnesis (25,3 [13,5; 46,9] mg/mmol Cr) were higher (p=0.009) than in children without AD in catamnesis (17,5 [6,4; 33,7]). uEDN excretion below 10,5 μg/mmol Cr in 3-month-old infant is associated with low likelihood of developing AD in the first two years of life, probability of error is 10.17% (sensitivity 85,4%, specificity 38,4%, PNV 89,83%).**

Keywords

Urine eosinophil-derived neurotoxin, screening biomarker, cytokines, cord blood, breast milk.

Введение

Атопический дерматит (АД) – хроническое воспалительное заболевание кожи, в основе которого лежит нарушение функции эпидермального барьера, иммунная дисрегуляция и изменение кожного микробиома. Заболеваемость АД среди взрослых колеблется в пределах 2-10%, среди детей – в диапазоне 15-30%, при этом у 70-75% заболевание манифестирует уже на первом году жизни [1,2].

Дисфункция эпидермального барьера приводит к повышению его проницаемости для аллергенов и микробных агентов, а иммунная дисрегуляция и дисбиотический микробиом способствуют развитию аллергического воспаления в коже. Ведущую роль в этом процессе играет Т2 иммунный ответ, который доминирует в острую фазу развития заболевания и у детей раннего возраста. Активизация синтеза IgE и развитие эозинофильного воспаления опосредованы основными цитокинами Th2 клеток и лимфоидных клеток врождённого иммунитета 2 типа (IL-4, IL-5, IL-13). По мере взросления ребёнка и в хроническую стадию заболевания доминирование Т2 ответа уменьшается и в воспалительный процесс включаются Th1, Th17, Th22 клетки и их цитокины – фактор некроза опухоли α, интерферон γ, IL-17, IL-22 [3,4,5,6,7].

Аллергические заболевания в подавляющем большинстве случаев ассоциированы с развитием эозинофильного воспаления, которое можно оценить по уровню биоактивных веществ, выделяемых активированными эозинофилами. Среди всех эозинофильных белков для диагностики и мониторинга тяжести аллергического заболевания чаще всего используют эозинофильный катионный белок и эозинофильный нейротоксин (ЭоН). Концентрация эозинофильных белков в крови и моче у детей первых месяцев жизни в период формирования оральной толерантности и в период, предшествующий появлению клинических симптомов аллергического заболевания, не изучена. В качестве кандидатного биомаркера может быть рассмотрен ЭоН, поскольку имеет ряд преимуществ для использования в рутинной клинической практике: длительное хранение в разных температурных режимах не оказывает существенного влияния на его концентрацию; не имеет циркадных ритмов и не чувствителен к курению, содержание в разных биологических жидкостях коррелирует между собой и линейно связано с активностью воспаления [8].

В период персонализированной профилактической медицины поиск прогностических биомаркеров развития аллергических заболеваний, которые помогут выделить группу риска по развитию аллергических заболеваний на основании индивидуализированных критериев, а не только факта отягощённой наследственности, представляет собой актуальное направление научных исследований.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость ЭоН как биомаркера риска развития АД у детей в первые два года жизни; установить факторы, влияющие на содержание ЭоН в моче в первые 3 месяца жизни ребёнка.

Материалы и методы

На основании разработанных критериев для участия в проспективном когортном исследовании были отобраны 198 младенцев и их матерей. Критерии включения: женщины в III триместре беременности (18-45 лет) с разным индивидуальным аллергоанамнезом; наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии невключения: беременность в результате ЭКО; акушерская патология или соматические заболевания (за исключением аллергических болезней: АД, аллергический контактный дерматит, хроническая крапивница, бронхиальная астма или аллергический ринит), способные оказать влияние на беременность и её исход. Критерии исключения: низкая комплаентность или отказ от участия, экстренное кесарево сечение, признаки острой инфекции в течение месяца до родов. Критерии включения для детей: возраст от 0 до 1 месяца, информированное согласие родителей на участие. Критерии невключения: недоношенный ребёнок. Критерии исключения: наличие соматической патологии с тяжёлым течением, признаки острой инфекции в неонатальном периоде, отказ родителей от участия.

Исследование одобрено комитетами по биоэтике учреждений здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно», «Детская центральная клиническая городская поликлиника г. Гродно» и утверждено этическим комитетом учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 12.02.2021 г.).

Динамическое клиническое наблюдение за детьми проводилось детским аллергологом с установленной периодичностью с рождения и до 2 лет (в 1, 3, 6, 12, 18, 24 месяца, дополнительно – по показаниям). Нами был разработан

специальный опросник, с помощью которого собирались данные об акушерском и семейном аллергологическом анамнезе, а также об особенностях быта семьи.

Для исследования были получены следующие материалы:

– пуповинная кровь (из v.umbilicalis); центрифугировали 1500×g в течение 10-15 мин, полученную плазму хранили первые 3 месяца при -24°C, далее при -70 (80)°C;
– грудное молоко (через 1 и 3 месяца после родов); после сцеживания в стерильный контейнер оставляли в холодильнике на 4-6 часов, после чего замораживали и хранили при температуре -70°C; после размораживания молоко центрифугировали 1500×g в течение 15 мин при +4°C, для иммуноферментного анализа использовали сыворотку, липидный слой утилизировали;
– моча (в возрасте ребёнка 1 и 3 месяца); после сбора в первые 4-6 часов оставляли в холодильнике при температуре от +4° до +8°C, затем хранили при температуре -24°C.

При наличии острого инфекционного заболевания забор биологического материала проводился не ранее, чем через 2 недели после завершения инфекционного эпизода.

Содержание ЭоН в моче определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА-наборы Cloud-Clone Corp., США) с использованием автоматического ИФА-анализатора SUNRISE TECAN (Австрия). Объём мочи был не известен, поэтому концентрация ЭоН в моче представлена с пересчётом на креатинин (мкг/ммоль Cr). Содержание креатинина в моче определяли кинетическим методом Яффе согласно инструкции к набору реагентов (Diasens, РБ), измерение проводили на автоматическом анализаторе Mindray BS 330.

В пуповинной крови и грудном молоке методом иммуноферментного анализа (ИФА-наборы Fine test, Китай) на автоматическом анализаторе SUNRISE TECAN (Австрия) определяли интерлейкины 4, 5, 6, 10, 25 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-25), тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), трансформирующий фактор роста β_1 и β_2 (TGFβ_1, TGFβ_2), интерферон γ (IFN-γ), иммуноглобулины IgE, sIgA.

Статистические расчёты проводились с использованием Statistica 10.0 (№ лицензии AXXAR207F394425FA-Q). Применяли методы непараметрической статистики, поскольку распределение было ненормальным. Количественные переменные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q_1; Q_3]); качественные переменные – абсолютными значениями и относительными частотами (абс. (%)). Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для сравнения численных показателей двух независимых групп использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. ROC-анализ применялся для оценки прогностической значимости. Различия считались статистически значимыми при значении $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика обследуемых пар мама–ребёнок представлена в табл. 1.

Уровень экскреции ЭоН с мочой определяли у 198 младенцев в возрасте 1 месяц (ЭоН1) и у 179 младенцев в возрасте 3 месяца (ЭоН2). Содержание ЭоН в эти возрастные периоды статистически значимо не различалось ($p>0,05$) и было равно соответственно 18,5 [8,98; 37,95] и 18,5 [8,14; 36,69] мкг/ммоль Cr. Концентрация ЭоН1 в моче достоверно положительно коррелировала ($R=0,27$, $p=0,001$) с уровнем ЭоН2.

Таблица 1. Характеристика включённых в исследование

Характеристика	n	%
Количество детей	198	100
Пол:		
девочки	86	43,4
мальчики	112	56,6
Вид вскармливания на 1-м месяце жизни:		
естественное	127	64,1
смешанное	41	20,7
искусственное	30	15,2
Вид вскармливания на 3-м месяце жизни:		
естественное	112	56,6
смешанное	26	13,1
искусственное	60	30,3
Грудное вскармливание до 1 года:		
продолжали	105	53
не продолжали	93	47
Вид родоразрешения:		
вагинальные роды	106	53,5
кесарево сечение	92	46,5
Аллергическое заболевание у родителей:		
нет	94	47,5
есть	104	52,5
Курение родителей:		
нет	108	54,5
да	90	45,5

Концентрация ЭоН1 и ЭоН2 в моче младенцев не зависела от пола ребёнка, динамики его массы тела после рождения, вида вскармливания в первые 3 месяца жизни, наличия наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям у ребёнка (наличие аллергического заболевания у родителей), а также вида родоразрешения и паритета родов у матери. Отсутствие влияния перечисленных факторов на изучаемый показатель делает его привлекательным для использования в качестве биомаркера нарушения формирования оральной толерантности, которое ассоциировано со сдвигом равновесия в сторону Т2 доминирования и активацией эозинофильного воспаления.

Внутриутробный период и ранний постнатальный период с точки зрения становления Т1/Т2 баланса у ребёнка играет особую роль. Во внутриутробный период значительное количество цитокинов поступает плоду трансплацентарно через пуповинную кровь, после рождения ребёнка – дополнительным источником цитокинов и иммуноглобулинов является грудное молоко [5,9].

Концентрация ЭоН в моче детей через 1 месяц после рождения достоверно положительно коррелировала с содержанием в пуповинной крови IL-4, IL-5, IL-10, IFNγ, а также общего IgE; статистически значимо отрицательно – с уровнем TGFβ1 в грудном молоке, полученном через 1 месяц после рождения ребёнка (табл. 2).

Таблица 2. Корреляционные связи между содержанием эозинофильного нейротоксина в моче и концентрацией иммунных факторов в пуповинной крови и грудном молоке женщин

Показатель	Цитокины – биоматериал	Spearman-R	p
ЭоН 1	IgE – ПК	0,24	0,03
	IL-4 – ПК	0,25	0,02
	IL-5 – ПК	0,34	0,005
	IL-10 – ПК	0,27	0,015
	IFN-γ – ПК	0,33	0,01
	TGFβ1 – ГМ 1	-0,20	0,02
ЭоН 2	TGFβ1 – ГМ 1	-0,33	0,0004
	TGFβ2 – ГМ 1	-0,27	0,038
	sIgA – ГМ 2	-0,32	0,009
	TSLP – ГМ 2	0,27	0,009
	D IL-5 – ГМ 2	0,24	0,015

Примечание: D IL-5 (относительный прирост концентрации IL-5) = разность между уровнем IL-5 в 3 месяца и 1 месяц / содержание IL-5 в возрасте 1 месяц; ЭоН1 и ЭоН2 – содержание эозинофильного нейротоксина в моче младенцев в возрасте 1 и 3 месяца соответственно; ПК – пуповинная кровь; ГМ – грудное молоко; ГМ1 и ГМ2 – концентрация иммунных факторов в грудном молоке женщин через 1 и 3 месяца после рождения ребёнка соответственно).

Концентрация ЭоН2 коррелировала только с иммунными факторами грудного молока: достоверно отрицательно с концентрацией TGFβ1, TGFβ2, sIgA, и положительно – с TSLP. Кроме того, уровень ЕоН2 достоверно положительно коррелировал с относительным приростом IL-5 в грудном молоке.

Описанные взаимосвязи между иммунными факторами пуповинной крови и грудного молока с концентрацией ЭоН в моче младенцев представляются вполне логичными. IL-4 и IL-5 – одни из важнейших цитокинов, ассоциированных с развитием Т2-воспаления. IL-5 участвует в активации и пролиферации эозинофилов [10]. Концентрация IL-5 в пуповинной крови высоко достоверно положительно коррелировала (R=0,56, p=0,000002) с содержанием этого цитокина в грудном молоке, полученном через 1 месяц после родов. Соответственно связь концентрации IL-5 в этих биологических жидкостях с уровнем ЭоН в моче младенцев через месяц после рождения вполне закономерна. Значение грудного молока как источника IL-5 подтверждается наличием статистически значимой положительной связи между динамикой этого цитокина в грудном молоке в первые 3 месяца жизни и концентрацией ЭоН в моче в возрасте младенца 3 месяца. IL-4 индуцирует переключение В-клеток на продукцию IgE, подавляет синтез провоспалительных цитокинов [10]. Определяемый в пуповинной крови IgE, вероятно, фетального происхождения, поскольку этот иммуноглобулин не может проникать через плаценту. И это вполне возможно – в ряде научных работ было описано, что уже с 9 недель у плода появляются зрелые В-лимфоциты, а с 11 недели внутриутробного развития IgE определялся в пуповинной крови. Более высокий уровень IgE в пуповинной крови, как было неоднократно показано в научных исследованиях, связан с повышенным риском манифестации аллергических заболеваний у детей уже в раннем возрасте [11,12]. Представленная нами связь между уровнем IL-4 и IgE в пуповинной крови и содержанием ЭоН в моче только подтверждает результаты работ других исследователей. TSLP, поступающий в кишечник ребёнка с грудным молоком, потенциально может активировать лимфоидные клетки врождённого иммунитета 2-го типа (ILC2), локализующиеся в собственной пластине слизистой оболочки кишечника; в ответ на стимуляцию эти клетки секретируют IL-4 и IL-5 [10]. Это создаёт микроокружение, способствующее смещению адаптивного ответа иммунной системы кишечника (GALT) при контакте с пи-

щевыми антигенами и антигенами микробиоты в сторону Т2 доминирования, то есть способствует синтезу IgE и активации эозинофилов.

IFN-γ является провоспалительным цитокином и обычно подавляет активность Т2 ответа. Однако, как известно, IFN-γ повышает проницаемость эпителиальных барьеров посредством воздействия на функцию плотных соединений (TJ), а дисфункция эпителиальных барьеров (как кишечника, так и кожи) на стадии внутриутробного развития ребёнка и формирования иммунной толерантности может способствовать смещению баланса в сторону Т2 доминирования [13]. Данный факт может стать объяснением наличия положительной корреляционной связи между содержанием IFN-γ в пуповинной крови и концентрацией эозинофильного нейротоксина в моче детей через месяц после родов.

TGFβ подавляет пролиферацию Th2, являющихся основным источником IL-4 и IL-5, вероятно, этим обусловлено наличие отрицательной связи между TGFβ грудного молока и содержанием ЭоН в моче младенцев. IL-10, как и TGFβ, секретируется регуляторными Т-клетками, он ингибирует Th1 ответы и обладает противовоспалительным действием, участвует в модуляции воспаления в кишечнике и регулирует активность ответных реакций на антигены кишечной микробиоты, что важно с точки зрения формирования толерантности. Защитная роль sIgA в отношении развития аллергических заболеваний хорошо известна [14]. Исследование PASTURE показало, что содержание sIgA в грудном молоке обратно пропорционально связано с риском развития АД у младенцев [15,16]. Согласно полученным нами результатам, чем выше концентрация sIgA была в грудном молоке, тем ниже был уровень ЭоН в моче.

Таким образом, баланс между цитокинами разного профиля, содержащихся в пуповинной крови и грудном молоке матери, может потенциально влиять на уровень ЭоН у младенцев, отражающего становление Т1/Т2 баланса и активность эозинофильного воспаления в ранний период развития ребёнка.

На следующем этапе нами было проанализировано содержание ЭоН в моче у младенцев в возрасте 1 и 3 месяца в группе детей без АД и с АД в катамнезе. Статистически достоверная разница (p=0,009) в группах с разным катамнезом была определена только для ЭоН в моче младенцев 3 месяцев. Концентрация ЭоН2 у детей, имеющих в катамнезе АД, была выше, чем в группе детей без дерматита (рис. 1).

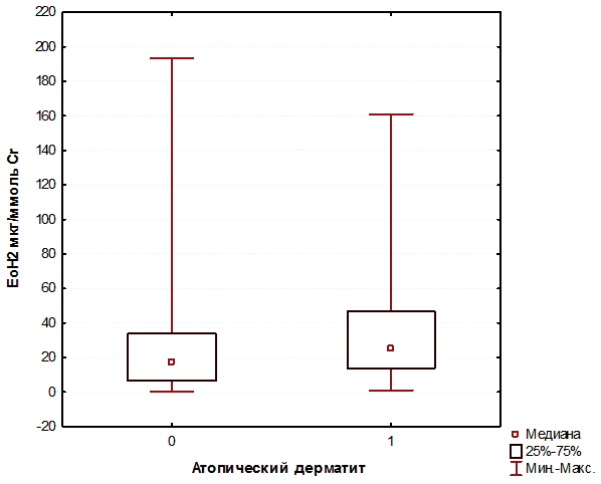

Рис. 1. Концентрация эозинофильного нейротоксина в моче (мкг/ммоль Cr) у младенцев в возрасте 3 месяца в группе детей без атопического дерматита (0) и с атопическим дерматитом (1) в катамнезе

Наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям является важным фактором риска манифестации аллергических заболеваний, однако в последнее время всё чаще идёт речь о росте заболеваемости и среди детей с неотягощённым семейным аллергоанамнезом [17]. В рамках двухлетнего проспективного наблюдения за детьми нами проведён анализ динамики состояния кожного покрова в зависимости от наличия отягощённого семейного аллергоанамнеза (табл. 3). Было выделено 4 группы в зависимости от состояния кожных покровов: группа 0 – здоровая кожа; группа 1 – сухость кожи, в том числе с очагами шелушения без зуда и гиперемии; группа 2 – ксероз кожи с очагами шелушения по телу и лёгкой их гиперемией и/или минимальным зудом; сухость в сочетании с минимальной гиперемией щёк и/или области бакенбардов и/или подбородка; элементы эритематозно-папулёзной сыпи по телу без типичной локализации, проходящие самостоятельно при назначении элиминационной диеты без использования топических противовоспалительных препаратов и/или эмолентов); группа 3 – клинические проявления, соответствующие критериям АД [18].

Наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям была ассоциирована с относительно более ранним появлением симптомов в виде сухости кожи и клиники АД. При отягощённом семейном аллергоанамнезе минимальные изменения со стороны кожного покрова у отдельных детей наблюдались уже к месячному возрасту, к 3-м месяцам жизни су-

Таблица 3. Динамика состояния кожного покрова у детей в зависимости от наличия наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям (% (абс.))

Возраст	Наследственная предрасположенность	Группа 0	Группа 1	Группа 2	Группа 3
1 месяц	нет	92,72% (140)	6,62% (10)	0,66% (1)	0
	есть	93,62% (44)	2,13% (1)	4,26% (2)	0
	p	–	–	–	–
3 месяца	нет	72,85% (110)	18,54% (28)	7,28% (11)	1,32% (2)
	есть	48,94% (23)	34,04% (16)	12,77% (6)	4,26% (2)
	p	0,002	0,03	–	–
6 месяцев	нет	60,93% (92)	27,81% (42)	6,62% (10)	4,64% (7)
	есть	48,94% (23)	25,53% (12)	17,02% (8)	8,51% (4)
	p	–	–	0,03	–
12 месяцев	нет	47,02% (71)	27,15% (41)	11,92% (18)	13,91% (21)
	есть	38,30% (38)	31,91% (15)	0	29,79% (14)
	p	–	–	0,01	0,01
18 месяцев	нет	50,99% (77)	23,84% (36)	7,28% (11)	17,88% (27)
	есть	40,43% (19)	21,28% (10)	6,38% (3)	31,91% (15)
	p	–	–	–	0,04
24 месяца	нет	55,63% (84)	21,19% (32)	2,65% (4)	20,53% (31)
	есть	44,68% (21)	19,15% (9)	4,26% (2)	31,91% (15)
	p	–	–	–	0,1

Примечание: p – статистическая значимость различий; «–» – отсутствие статистически значимых различий (p>0,05). Наследственная предрасположенность – наличие у матери и/или отца атопического дерматита, аллергического контактного дерматита, хронической крапивницы, бронхиальной астмы, аллергического риноконъюнктивита.

хость кожи определялась у каждого третьего ребёнка (34,04%), что существенно выше (p=0,03), чем в группе детей с неотягощённым анамнезом (18,54%), но уже к 6 месяцем частота ксероза кожи в группах с разным семейным аллергоанамнезом статистически значимо не различалась. Заболеваемость АД у детей с отягощённой наследственностью по аллергическим заболеваниям достигала плато к 12 месяцам, в группе детей с неотягощённой наследственностью – стабилизировалась к 24-м месяцам.

Представленная динамика состояния кожного покрова может объяснить отсутствие связи с концентрацией ЭоН в моче младенцев в возрасте 1 месяц: у 93% детей кожные покровы были без патологических изменений. Первое полугодие жизни представляется наиболее сложным с точки зрения подтверждения диагноза АД по клиническим симптомам, поскольку они неспецифичны, а интенсивность кожного зуда в дебюте заболевания может быть минимальной. Всё это затрудняет раннюю диагностику и, соответственно, начало адекватного лечения заболевания, являющегося первой ступенью атопического марша.

Разница уровней ЭоН2 (в возрасте 3 месяца) у детей с АД в катамнезе и группой без дерматита была статистически значимо более высокой при наличии отягощённого семейного аллергоанамнеза (табл. 4). Это, вероятно, обусловлено более ранней манифестацией заболевания у детей с отягощённым аллергоанамнезом, как было описано выше.

Важно заметить, что в группе детей, имеющих в катамнезе АД, концентрация ЭоН2 статистически значимо не различалась (p>0,05) в зависимости от того, отягощён (34,9 [13,8; 53,8]) или не отягощён аллергоанамнез (19,1 [11,2; 37,2]), аналогично для группы детей без диагноза АД в катамнезе (p>0,05). Это позволяет использовать ЭоН в качестве биомаркера активности эозинофильного воспаления в группах с разным семейным аллергоанамнезом.

Для оценки прогностической значимости концентрации ЭоН2 в моче был использован ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой была 0,64±0,05 (p=0,013). При точке разделения 10,5 мкг/ммоль Cr чувствительность метода составила 85,37%, специфичность – 38,40%. Прогностическая ценность отрицательного результата – 89,83%, прогностическая ценность положительного результата – 29,16%. Таким образом, если содержание ЭоН в моче у ребёнка в возрасте 3 месяца менее 10,5 мкг/ммоль Cr, можно прогнозировать, что вероятность манифестации АД в первые два

Таблица 4. Концентрация эозинофильного нейротоксина в моче (мкг/ммоль Cr) младенцев в возрасте 3 месяца, имеющих разную наследственную предрасположенность и разный катамнез относительно манифестации атопического дерматита

Группы с разным катамнезом	n	Me	Q1; Q3	Min- Max	Значимость различий
	Без учёта семейного аллергоанамнеза				
Дети без АД	138	17,5	6,4; 33,7	0,2–193,3	p=0,009
Дети с АД	41	25,3	13,5; 46,9	1,0–161,0	
	Семейный аллергоанамнез отягощён				
Дети без АД	69	16,5	6,2; 33,3	0,4–193,3	p=0,005
Дети с АД	26	34,9	13,8; 53,8	2,6–123,0	
	Семейный аллергоанамнез не отягощён				
Дети без АД	69	17,7	6,8; 34,3	0,2–131,8	p>0,05
Дети с АД	15	19,1	11,2; 37,2	1,0–161,0	

Примечание: АД – атопический дерматит; p – статистическая значимость различий.

года жизни будет очень низкая независимо от его наследственной предрасположенности. Вероятность ошибки составляет 10,17%.

Заключение

Уровень экскреции ЭоН с мочой у младенцев в первые 3 месяца жизни зависел от баланса Th1-, T2-ассоциированных и регуляторных цитокинов в пуповинной крови и грудном молоке матери. Более высокое содержание ЭоН в моче было у тех младенцев, кто подвергся во внутриутробном периоде через пуповинную кровь и в раннем постнатальном периоде через грудное молоко экспозиции более высоких концентраций IL-4, IL-5, TSLP, IFN-γ, IgE, и более низких концентраций TGFβ1, TGFβ2 и sIgA. Содержание ЭоН в моче не зависело от пола ребёнка, вида вскармливания, семейного аллергоанамнеза, а также вида родоразрешения и паритета родов у матери. Отсутствие влияния перечисленных факторов на изучаемый показатель делает его привлекательным для использования в качестве биомаркера. Концентрация ЭоН в моче младенцев 3 месяцев, имеющих АД в катамнезе (25,3 [13,5; 46,9] мкг/ммоль Cr), была существенно выше (p=0,009), чем у детей без АД (17,5 [6,4; 33,7] мкг/ммоль Cr). Уровень экскреции с мочой ЭоН ниже 10,5 мкг/ммоль Cr у младенцев в возрасте 3 месяца ассоциирован с низкой вероятностью развития АД в первые два года жизни независимо от того, отягощён ли у ребёнка семейный аллергоанамнез, вероятность ошибки составляет 10,17% (чувствительность теста 85,4%, специфичность – 38,4%). С использованием этой точки разделения может быть сформирована группа риска развития АД с целью реализации мероприятий первичной профилактики и ранней диагностики заболевания при появлении первых симптомов дерматита.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственной программы научных исследований ГПНИ 4 «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки», задание 3.32 (01.01.2022 - 31.12.2024; № госрегистрации 20220218, от 28.02.2022).

Литература

1. Luger T., Amagai M., Dreno B., et al. Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents. J. Dermatol. Sci. 2021;102(3):142-157. doi:10.1016/j.jdermsci.2021.04.007.

2. Wollenberg A., Christen-Zäch S., Taieb A., et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020;34(12):2717-2744. doi:10.1111/jdv.16892.

3. Savva M., Papadopoulos N.G, Gregoriou S., et al. Recent advancements in the atopic dermatitis mechanism. Front. Biosci. 2024;29(2):84. doi:10.31083/j.fbl2902084.

4. Beck L.A., Cork M.J., Amagai M., et al. Type 2 inflammation contributes to skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. JID Innov. 2022;26,2(5):100131. doi:10.1016/j.xjidi.2022.100131.

5. Wopereis H., Oozeer R., Knipping K. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. Pediatr Allergy Immunol. 2014;25(5):428-438. doi:10.1111/pai.12232.

6. Park J.E., Jardine L., Gottgens B. Prenatal development of human immunity. Science. 2020;368(6491):600-603. doi:10.1126/science.aaz9330.

7. Brough H.A., Lanser B.J., Sindher S.B. Early intervention and prevention of allergic diseases. Allergy. 2022;7(2):416-441. doi:10.1111/all.15006.

8. Rutten B., Young S., Rhedin M. Eosinophil-derived neurotoxin: A biologically and analytically attractive asthma biomarker. Plos One. 2021;16(2):e0246627. doi:10.1371/journal.pone.0246627.

9. Lokossou G., Kouakanou L., Schumacher A., et al. Human breast milk: from food to active immune response with disease protection in infants and mothers. Front Immunol. 2022;13:849012. doi:10.3389/fimmu.2022.849012.

10. Gurram R.K., Zhu J. Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses. Cell Mol. Immunol. 2019;16:225-235. doi:10.1038/s41423-019-0210-8.

11. Hopp R.J., Salazar P., Pasha M.A. Allergic food sensitization and disease manifestation in the fetus and infant: a perspective. Allergies. 2021;1(2):115-122. doi:10.3390/ allergies1020009.

12. Msallam R., Balla J., Rathore A.P. Fetal mast cells mediate postnatal allergic responses dependent on maternal IgE. Science. 2020;370(6519):941-950. doi:10.1126/science.aba0864.

13. Mizutani Y., Takagi N., Nagata H., et al. Interferon-γ downregulates tight junction function, which is rescued by interleukin-17A. Exp. Dermatol. 2021;30(12):1754-1763. doi:10.1111/exd.14425.

14. Dawod B., Marshall J.S. Cytokines and soluble receptors in breast milk as enhancers of oral tolerance development. Front. Immunol. 2019;10:16. doi:10.3389/fimmu.2019.00016.

15. Scheurer S., Unker A.C., He C., et al. The role of IgA in the manifestation and prevention of allergic immune responses. Curr. Allergy Asthma Rep. 2023;23(10):589-600. doi:10.1007/s11882-023-01105-x.

16. Orivuori L., Loss G., Roduit C., et al. Soluble immunoglobulin A in breast milk is inversely associated with atopic dermatitis at early age: the PASTURE cohort study. Clin Exp Allergy. 2014;44(1):102-112. doi:10.1111/cea.12199.

17. Fasseeh A.N., Elezbawy B., Korra N., et al. Burden of atopic dermatitis in adults and adolescents: a systematic literature review. Dermatol Ther (Heidelb). 2022;12(12):2653-2668. doi:10.1007/s13555-022-00819-6.

18. Атопический дерматит у детей: обновление 2019. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. Москва: АДАИР, Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт». 2019, 222 с.

Сведения об авторах

Тихон Наталья Михайловна – к.м.н., доцент, заведующий 1-й кафедрой детских болезней, УО «Гродненский государственный медицинский университет» (ул. Горького 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: tsikhannat@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7803-5460.

Ляликов Сергей Александрович – д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и иммунологии, УО «Гродненский государственный медицинский университет». E-mail: lalikov@tut.by. ORCID: 0009-0007-0085-0661.

Белевцев Михаил Владимирович – к.б.н., доцент, заместитель директора по научной работе, ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (ул. Фрунзенская 43, 223053, д. Боровляны, Минская обл. и р-н, Республика Беларусь). E-mail: belevtsev_m@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9533-4705.

Зверко Владимир Леонтьевич – к.м.н., доцент, главный врач, УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр». E-mail: perinatalcenter@roddom.by.

Курбат Михаил Николаевич – к.м.н., доцент, проректор по научной работе УО «Гродненский государственный медицинский университет». E-mail: pronauch@grsmu.by. ORCID: 0000-0002-8518-2450.

Купчинская Александра Николаевна – научный сотрудник лаборатории иммунологических исследований, ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». E-mail: kupchinskayaa@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1931-7716.

Дубовик Ольга Сергеевна - младший научный сотрудник лаборатории иммунологических исследований, ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». E-mail: olgadubovik@mail.ru.

Никольская Алена Константинована – врач акушер-гинеколог, заведующий акушерско-физиологическим отделением, УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно» (ул. Советских Пограничников 115, 230027, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: klochkonat@mail.ru.

Поступила 28.10.2024.