

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

И.Л. Соловьёва<sup>1</sup>, А.И. Кафарова<sup>1</sup>, Т.В. Соколова<sup>2</sup>, Л.А. Панченко<sup>3</sup>, В.А. Смирнова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ульяновский государственный университет, Ульяновск

<sup>2</sup> Российский биотехнологический университет, Москва

<sup>3</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

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

I.L. Solovyova<sup>1</sup>, A.I. Kafarova<sup>1</sup>, T.V. Sokolova<sup>2</sup>, L.A. Panchenko<sup>3</sup>, V.A. Smirnova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ulyanovsk State University, Ulyanovsk

<sup>2</sup> Russian Biotechnological University, Moscow

<sup>3</sup> 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- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 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- $\gamma$ , VEGF, TGF- $\beta$ 1 ( $p \leq 0,001$ ). Установлено наличие корреляции клинической формы АтД и распространённости кожно-патологического процесса с уровнем INF- $\gamma$  ( $r=0,28$  /  $r=0,26$ ) 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- $\beta$ 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- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 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- $\gamma$ , VEGF, TGF- $\beta$ 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- $\gamma$  ( $r=0,28$  /  $r=0,26$ ) 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- $\beta$ 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, Т-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+ Т-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 атопического 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-β1 – 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 ( $\chi^2$ ). 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-β1, 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-β1	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-β1 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.

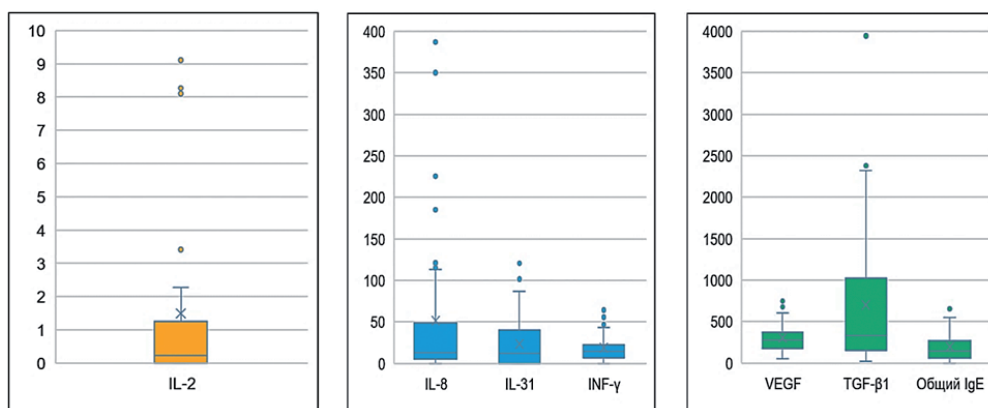
Диапазоны значений цитокинов представлены в таблице 2.

**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-β1	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-β1. 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- $\gamma$  можно считать одним из иммунологических показателей, влияющих на формирование распространённого процесса. Уровень INF- $\gamma$  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- $\gamma$  [28]. При нормальном уровне INF- $\gamma$  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- $\gamma$  можно считать одним из иммунологических показателей, влияющих на формирование клинических форм с лихенификацией. Уровень INF- $\gamma$  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- $\gamma$ . 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- $\beta$ 1 является у человека ключевым медиатором в патогенезе восстановления тканей и фиброгенеза. Пациенты с генетическими на-

рушениями, ведущими к изменению передачи сигналов TGF- $\beta$ 1, склонны к atopическим заболеваниям. Стимуляция продукции TGF- $\beta$ 1 способствует снижению IgE, гистамина, уменьшению эритемы и толщины эпидермиса у пациентов с IgE-опосредованным АтД [23, 29]. Нами установлено, что уровень TGF- $\beta$ 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- $\beta$ 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 ( $r=0,23$ ),

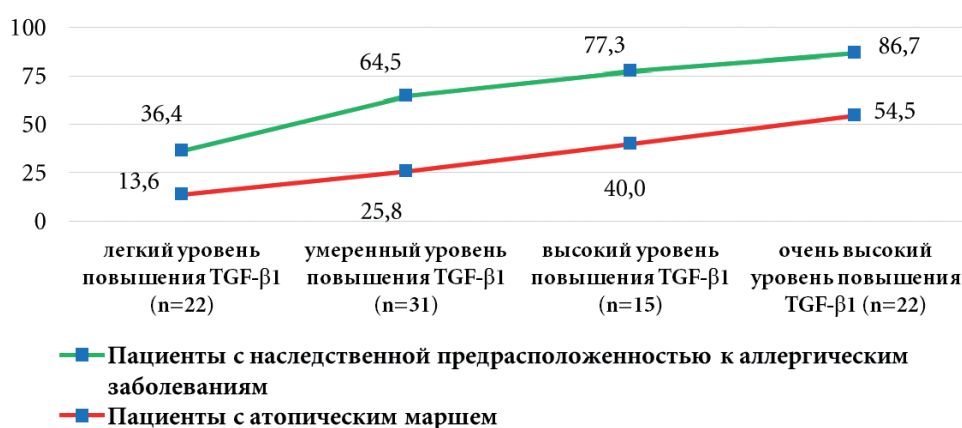


Рис. 2. Взаимосвязь уровней повышения TGF- $\beta$ 1 с наличием наследственной предрасположенности и atopического марша у детей с atopическим дерматитом (n=90,%)

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 сенсибилизация была выявлена у всех больных. Данные рисунка 3 наглядно свидетельствуют, что у всех больных независимо от уровня общего IgE было выявление специфической сенсибилизации (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 сенсибилизацией 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 сенсибилизацией к 3-4 (42,9%) и к 5 и более (57,1%) аллергенам. Полученные данные доказывают, что

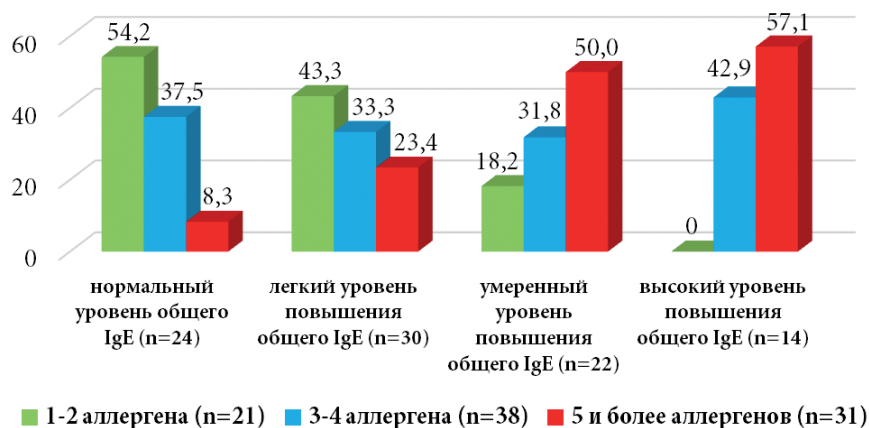


Рис. 3. Взаимосвязь уровня общего IgE с числом выявленных аллергенов (n=90, %)

уровень общего IgE напрямую связан с наличием специфической поливалентной сенсибилизации.

При сенсибилизации 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 сенсибилизации 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 сенсибилизации к одному аллергену сильный зуд отсутствовал.

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

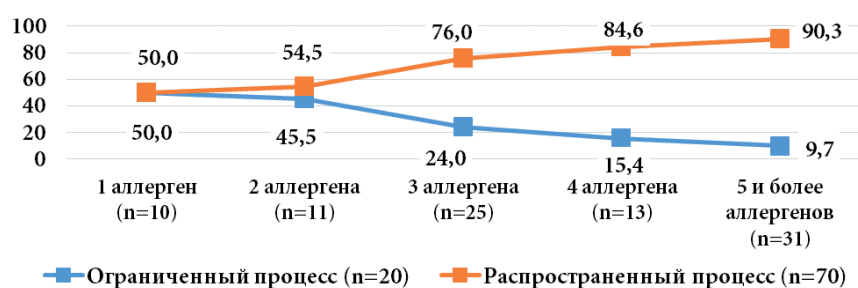
аллергена) до 3,2% (5 и более), а со среднетяжелой – от 80,0% (1 аллерген) до 51,6% (5 и более), а при тяжёлом течении АТД, наоборот, увеличивалось: от 9,1% (2 аллергена) до 45,2% (5 и более). Важно отметить, что при наличии сенсибилизации к 1 аллергену больных с тяжёлым течением не было.

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

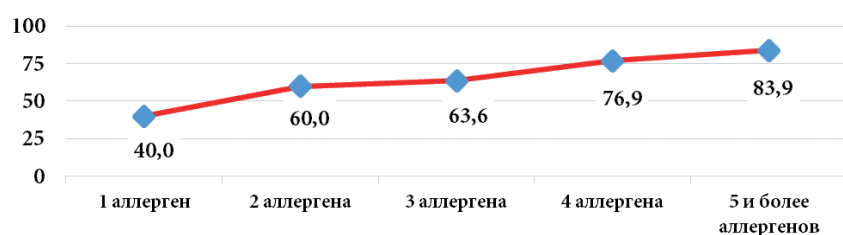
На рисунке 4 отчётливо видно, что по мере увеличения числа причинно-значимых аллергенов число пациентов с распространённым процессом увеличивалось от 50,0% (1 аллерген) до 90,3% (5 и более), а с ограниченным процессом, наоборот, уменьшалось от 50,0% до 9,7% соответственно.

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 сенсибилизации от 40,0% (1 аллерген) до 83,9% (5 и более аллергенов). Это закономерно, т.к. при АТД имеет место поливалентная сенсибилизация, 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- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 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- $\gamma$ , VEGF, TGF- $\beta$ 1. IL-8 является маркером хронизации процесса, а его высокий уровень сопряжён с непрерывным течением заболевания или с частыми его рецидивами. Повышение уровня INF- $\gamma$  – маркер тяжести заболевания за счёт формирования клинических форм с

лихенификацией и распространённого процесса. Повышение уровня TGF- $\beta$ 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 atopical 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 atopical 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- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 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- $\beta$  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\_viktorija1802@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9194-6982>.

Поступила 14.03.2023.