

ВОЗМОЖНОСТЬ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЕЙ

**М.В. Бондаренко, Т.А. Сиротченко
ГУ ЛГР «ЛГМУ имени Святителя Луки»**

**IV Республиканская
научно-практическая интернет-конференция с международным участием
"Актуальные вопросы педиатрии"**

.

- **Аллергические заболевания кожи у детей раннего возраста являются важной проблемой современной педиатрии и выявляются у каждого четвертого ребенка, хотя судить об их распространенности у детей на основании официальных статистических данных затруднительно.**
- **Атопический дерматит (АД) как патология раннего возраста отмечается у 55-90 % детей в течение первого года жизни.**

Fawbert K, Leech S. Recurrent urticaria and angioedema. *Paediatrics and Child Health*. 2020; 30 (7): 243 - 248.

Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А., Кубанова А. А., Ильина Н. И., Курбачёва О. М., Вишнёва Е. А., Новик Г. А., Петровский Ф. И., Макарова С. Г., Мурашкин Н. Н., Алексеева А. А., Селимзянова Л. Р., Левина Ю. Г., Эфендиева К. Е., Вознесенская Н. И. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (3): 279–294.

Атопический дерматит у детей: обновление 2020 (на правах руководства). Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России/ Москва: АДАИР, 2019; Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», 2020. - 250 с.

- **Временной промежуток начала формирования атопического фенотипа составляет не более 4-6 недель с момента рождения, причем у 45-55% больных заболевание, которое развивается в течение первых 6 месяцев жизни, характеризуется последующим неуклонно рецидивирующим течением.**
- **АД - хроническое рецидивирующее воспаление, возникающее как следствие нарушения эпидермального барьера, влекущее дальнейшую его дисфункцию, достигающую максимального развития на фоне предрасположенности к IgE-опосредованной гиперчувствительности, реализуемой в сенсibilизацию к окружающим аллергенам.**

- Крапивница у детей встречается значительно реже, чем атопический дерматит (0,5 -7,2%), но в последние годы фиксируется рост аллергических реакций в виде уртикарных высыпаний и ангиоотеков среди детей раннего возраста (3,0-3,2%).
- Для раннего детского возраста характерны острые формы крапивницы (ОК), при неоднократном появлении уртикарной сыпи констатируют рецидивирующую крапивницу.

European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018. №32 (5). P. 657–682.

Тамразова О. Б. Новые представления об этиопатогенезе атопического дерматита и тактике ведения больных / О. Б. Тамразова, А. С. Стадникова // Consilium Medicum. Педиатрия. 2015. №1. С. 64–69.

Лусс Л.В. Причины возникновения и лечение крапивницы у детей // Медицинский совет. 2015. № 14. С. 90 – 93.

- По мнению многих отечественных и зарубежных исследователей появление острой крапивницы (ОК), даже в виде единичного эпизода, у детей раннего возраста с АД, является признаком неблагополучия (нерациональное питание, неправильный уход за кожей, неверно подобранная терапия и т.д.).
- Рецидивы острой крапивницы в раннем возрасте – признак персистенции патологического процесса.

Блинкова Е.Ю. , Петрова И.В. , Новикова О.В. , Большакова О.В. Атопический дерматит . Частые вопросы, основные заблуждения и профессиональные ответы // Лекарственный вестник . №1 (77). 2020. Том 14. С. 11-17.

Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines // J Allergy Clin Immunol. 2017. №139 (4S). P. 49–57.

- **Практически каждый этап развития аллергических реакций регулируется интерлейкинами, относящимися к различным семействам. Зная, что иммунологически-индуцированное воспаление кожи у детей всегда сопровождается выбросом в кровь нейромедиаторов, нейропептидов и цитокинов, оказывающих существенное влияние на патогенез АД, ряд исследователей считают возможным использование цитокинов в качестве высокочувствительных маркеров атопического воспаления кожи.**

Башкина О.А., Самоутруева М.А., Пахнова Л.Р. Клинико-диагностическое и прогностическое значение уровня интерлейкина-22 в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом // РМЖ. 2019. № 3. С.15 – 18.

La Manna S., Scognamiglio PL., Di Natale C. Characterization of linear mimetic peptides of Interleukin-22 from dissection of protein interfaces. *Biochimie*. 2017;138:106–115.

Tan Q. Yang H., Liu E.M. Establishing a Role for Interleukin-17 in Atopic Dermatitis-Related Skin Inflammation // *J Cutan Med Surg*. 2017; 21(4): 308–315.

- **В последние годы внимание исследователей привлекают цитокины, продуцируемые Th-17- и Th-22-клетками — IL-17A, IL-17F, IL-22, предполагаемое участие которых состоит в поддержании хронического воспаления при аллергических болезнях.**
- **В очагах кожного воспаления имеет место инфильтрация Th22-клетками, и их количество коррелирует со значением индекса SCORAD. Основным функциональным цитокином Th22-клеток служит интерлейкин-22 (IL-22), который относится к семейству цитокинов IL-10, принимает участие в патогенезе большого числа заболеваний аллергического, иммуновоспалительного и аутоиммунного генеза, а также в регуляции пролиферативных процессов и регенерации тканей и слизистых оболочек организма.**

- По данным современных исследователей у детей с АД концентрация ИЛ-22 в 5,8-6,2 раза превышает соответствующие показатели детей без аллергических заболеваний и IgE-опосредованной сенсibilизации.
- Также, у детей с проявлениями тяжелого дерматита (индекс SCORAD > 60 баллов) концентрация ИЛ-22 в 3,1-3,5 раза выше в сравнении с показателями детьми с умеренными и легкими поражениями кожи. Стимуляция кератиноцитов ИЛ-22 угнетает экспрессию филаггрина, лорикина и инволюкрина, что приводит к нарушению эпидермального барьера.

Варламов Е.Е., Елисютина О.Г., Виноградова Т.В. Патогенетические особенности цитокинового профиля у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от возраста // Российский аллергологический журнал. 2016. №4-5. С.37 – 42.

Shabgah A.G., Navashenaq J.G., Shabgah O.G. Interleukin-22 in human inflammatory diseases and viral infections. *Autoimmun Rev.* 2017;16 (12):1209 - 1218.

- **Интерес также представляют Th17-клетки, участвующие в иммунопатологическом процессе при АД.**
- **Кроме основного цитокина ИЛ-17 (IL-17A), Th17-клетки также синтезируют IL-22. Установлено, что у больных с острым течением дерматита отмечается повышение концентрации IL-17A в коже и периферической крови. Нарушение кожного барьера определяет темпы поступления аллергенов в организм, что способствует активации Th17, продуцирующих ИЛ-17, который ответственен за хронизацию аллергического воспаления в коже.**

- **IL-17A способствует миграции клеток в очаг воспаления, снижает экспрессию филаггрина и ферментов, участвующих в процессинге филаггрина.**
- **В противоположность острой фазе при хроническом поражении кожи экспрессия IL-17A снижена. IL-17A регулирует продукцию антимикробных пептидов кератиноцитами, снижение уровня IL-17A приводит к уменьшению синтеза антимикробных пептидов, что может объяснить склонность к рецидивирующим бактериальным инфекциям кожи у пациентов с АД.**
- **Несмотря на потенциальную роль ИЛ-17-продуцирующих Th17-клеток в развитии АД, в ряде исследований получены противоречивые результаты.**

- **Показатели IL-22 и IL-17A сыворотки крови определяют активность воспалительных процессов при АД, возрастая в зависимости от степени тяжести состояния.**
- **Остается неизвестным влияние повторяющихся эпизодов острой крапивницы на уровень IL-22 и IL-17A, которые, по нашему мнению, могут выступать в качестве критериев тяжести и/или персистенции течения основного заболевания, особенно у детей раннего возраста.**

- В связи с изложенными выше фактами нами была определена **цель исследования:** определить прогностическое значение уровней IL-22 и IL-17A у детей раннего возраста с рецидивами острой крапивницы как критериев тяжести течения АД.



Нами проанализированы результаты обследования 67 детей с АД в возрасте от 1 года до 3 лет: 28 (41,8%) мальчиков и 39 (58,2%) девочки.

Критериями включения в исследование были: ранний возраст, наличие изолированного фенотипа АД (среднетяжелая и тяжелая форма) в анамнезе, стаж АД не менее 6 месяцев, наличие не менее двух эпизодов острой крапивницы в анамнезе, наличие информированного добровольного согласия родителей/опекунов.

Критериями исключения служили: сочетанный фенотип АД (наличие иной аллергической патологии - бронхиальная астма, аллергический ринит/конъюнктивит), наличие иной хронической либо острой патологии, недоношенность в анамнезе.

- **Группа исследования была разделена на первую подгруппу исследования (Г1), куда вошли дети (n=38) с АД (46,2%), и вторую подгруппу исследования (Г2), которую составили 29 детей с атопическим дерматитом и эпизодами острой крапивницы (АД+ОК) - не менее двух в анамнезе (53,8%).**
- **Группу контроля составили соматически условно здоровые дети без отягощенного семейного и индивидуального аллергологического анамнеза (n=50) того же возраста.**

Основной причиной проявлений острой крапивницы у 76,1 % детей второй подгруппы исследования была пищевая аллергия, у 7,4 % - медикаментозная, у остальных пациентов (16,5 %) – причина не была первично установлена.

Эти данные полностью совпадали с оценкой влияния триггерных факторов при начальных проявлениях атопического дерматита в анамнезе.



Диагноз атопический дерматит у 44,7% детей первой подгруппы и у 65,4% детей второй подгруппы был выставлен на основании клинической симптоматики в первые 6 месяцев жизни. У 47,8 % детей первой подгруппы и 32,1% детей второй подгруппы – в период с 6 по 12 месяцы жизни, и только у 7,5 % детей первой подгруппы и у 2,5% детей второй подгруппы данный диагноз был выставлен на втором году жизни.

Таким образом, аллергическое заболевание кожи сформировалось на первом году жизни у большинства детей раннего возраста, из них половина уже имела данный диагноз в первые 6 месяцев жизни.

Ведущая роль пищевой аллергии усугублялась тем, что более трети пациентов с АД (38,8 %) сразу после рождения находились на искусственном вскармливании, как и большинство детей из второй подгруппы (АД+ОК) (69,2%).

Несвоевременное введение прикормов (задержка на 4-8 недель) отмечено у трети детей из Г1 (29,5%) и у половины детей (48,8 %) из Г2, большинство из которых имели признаки АД в возрасте до 6 месяцев, причем у большей части пациентов данные ограничения вводились родителями самостоятельно.

Выбор продуктов для прикорма также в большинстве случаев либо не согласовывался с педиатром, либо корректировался самостоятельно.

Клиническая картина АД у детей из обеих подгрупп исследования была сходна.

Первые проявления АД в виде элементов сыпи возникали у большинства пациентов спустя 3 месяца жизни и имели подобную топологическую характеристику: единичные папулы и микровезикулы с выраженной экссудацией и мокнутиями в области лица, верхней половины туловища, ягодичной области, изредка на верхних и нижних конечностях, что характерно для локальной экссудативной формы.

У четверти (23,6 %) пациентов (Г1) и более чем у трети (35,5%) пациентов (Г2) наблюдалась диссеминация процесса с появлением экзематозных элементов на передней поверхности грудной клетки, латеральных поверхностях голеней и бедер, на сгибаемых поверхностях локтевых и коленных суставов и волосистой части головы.

Выраженный зуд, сопровождающийся расчесами с появлением корочек, был более интенсивным в вечернее время у большинства больных обеих подгрупп и почти не беспокоил их в утренние часы.

- **По данным иммуноферментного анализа было выявлено, что у детей с атопическим дерматитом и в сочетании данного заболевания с эпизодами острой крапивницы, так и без признаков аллергического воспаления в циркуляции могут присутствовать исследованные нами интерлейкины.**
- **Однако их наличие и индивидуальные значения уровня имеют широкий диапазон.**

- **Уровень IL-22 у условно здоровых детей составил 32,2 [23,1; 65,3] пг/мл, а IL-17A не определялся ни у одного из обследуемых детей контрольной группы.**
- **Анализ содержания IL-22 и IL-17A в сыворотке крови детей первой и второй подгрупп исследования определил достоверные различия в частоте встречаемости и показателях в зависимости от наличия эпизодов острой крапивницы в течении атопического дерматита.**

Цитокиновый статус пациентов основных подгрупп исследования и контрольной группы

АД (Г1)			
Показатель	Частота встречаемости, %	Средние значения, пг/мл	р
ИЛ-17А hs	16,6	0,51 [0,13; 11,75]	р _{2,3} <0,001
ИЛ-22	54,3	56,56 [23,14; 65,33]	р _{2,3} <0,001
АД+ОК (Г2)			
ИЛ-17А hs	20,8	2,21 [0,44; 12,92]	р _{1,3} <0,001
ИЛ-22	54,2	164,53 [53,1; 285,5]	р _{1,3} <0,001
КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА			
ИЛ-17А hs	0	-	р _{1,2} <0,001
ИЛ-22	36,4	32,21 [13,12; 240,35]	р _{1,2} <0,001

- Так, уровень IL-17A hs в группе детей с атопическим дерматитом и эпизодами острой крапивницы в анамнезе (Г2) составил 2,2 [0,44; 12,9] пг/мл, в сравнении с показателями детей с атопическим дерматитом (Г1) – 0,51 [0,13; 11,7] пг/мл ($p < 0,001$).
- Также нами выявлены достоверно более высокие границы доверительных интервалов содержания цитокинов IL-22 164,5 [53,1; 285,5] пг/мл у детей с атопическим дерматитом и ОК в сравнении с уровнем IL-22 детей первой группы сравнения ($p < 0,001$).
- Причинно-следственную связь между повышением уровня IL-22 и сочетанием атопического дерматита с эпизодами острой крапивницы можно объяснить выраженной активацией Th2-локального и системного иммунного ответа (выраженный зуд и воспалительный процесс в кожном локусе).

- **Повышение уровня IL-22 приводит к продукции антимикробных пептидов кератиноцитами кожи и совместно с IL-17 играет важную роль в защите от внеклеточных болезнетворных микроорганизмов.**
- **Данный цитокин, в отличие от IL-17, прежде всего, выполняет защитную и регенеративную функции и дает менее выраженный провоспалительный эффект. IL-22 обладает способностью подавлять барьерные функции кожи, усугубляя тем самым клинические проявления основного заболевания.**
- **При этом у детей, как первой, так и второй группы исследования отмечалась одна особенность — достаточно широкий диапазон показателей.**

- **Достоверное изменение уровня IL-17A и IL-22 говорит о значимости этих цитокинов в механизмах регуляции иммунопатологических состояний, связанных с проявлениями аллергии.**
- **Однако роль данных цитокинов в развитии клинических проявлений атопического дерматита у детей раннего возраста необходимо рассматривать с учетом различных аспектов: спектр сенсibilизации, наличие манифестаций крапивницы, наличие вторичного инфицирования.**
- **Исследование уровней интерлейкинов у больных с АД, особенно на фоне эпизодов острой крапивницы, позволит в дальнейшем прогнозировать тяжесть течения заболевания, осуществлять подбор соответствующей терапии и проводить своевременные адекватные лечебно-профилактические мероприятия.**

**СПАСИБО ЗА ПРЕДОСТАВЛЕННУЮ ВОЗМОЖНОСТЬ
И ВНИМАНИЕ!**

