

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Пахнова Лия Руслановна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ CX3CL1 И IL-22
У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И
ПАТОЛОГИЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Башкина Ольга Александровна

Астрахань – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	15
1.1. Атопический дерматит: этиопатогенетические механизмы развития, классификация, клинические варианты	15
1.2. Коморбидная патология гепатопанкреатобилиарной зоны у детей с атопическим дерматитом	19
1.3. Значение фракталкина (CX3CL1) как одного из ведущего хемокина в развитии различных заболеваний	24
1.4. Значение интерлейкина-22 (IL-22) в патогенезе различных заболеваний	28
1.5. Полиморфизм гена филагтрина (FLG) и его клинико-диагностическое значение в патогенезе атопического дерматита	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38
2.1. Описание исследования	38
2.2. Ультразвуковое исследование поджелудочной железы у детей больных атопическим дерматитом различной степени тяжести	43
2.3. Методы определения уровней цитокинов в сыворотке крови	44
2.3.1 Определение уровня CX3CL1 в образцах сыворотки крови	45
2.3.2. Определение уровня IL-22 в образцах сыворотки крови	46
2.4. Молекулярно-генетические исследования	47
2.4.1. Метод выделения геномной ДНК	47
2.4.2. Метод полимеразной цепной реакции синтеза ДНК	48
2.5. Методы статистической обработки результатов	49

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
3.1. Ультразвуковое исследование органов гепатопанкреатобилиарной зоны у детей больных atopическим дерматитом различной степени тяжести	51
3.2. Клинико-диагностическое значение уровней цитокинов CX3CL1 и IL-22 в сыворотке крови у детей с atopическим дерматитом	65
3.2.1. Исследование уровня CX3CL1 в сыворотке крови у детей с atopическим дерматитом в зависимости от степени тяжести	67
3.2.2. Исследование уровня CX3CL1 в сыворотке крови у детей с atopическим дерматитом и панкреатитом в зависимости от степени тяжести	69
3.2.3. Исследование уровня IL-22 у детей с atopическим дерматитом в зависимости от степени тяжести	71
3.2.4. Исследование уровня IL-22 у детей с atopическим дерматитом и панкреатитом в зависимости от степени тяжести	73
3.3. Анализ частоты встречаемости мутаций в гене FLG у детей с atopическим дерматитом	75
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	81
ВЫВОДЫ	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Атопический дерматит (АтД) – одно из самых распространенных заболеваний аллергического генеза у детей, характеризующееся ранней манифестацией воспалительного процесса, многообразием патоморфологических особенностей, полиморфизмом клинических проявлений и тенденцией к трансформации в другую атопическую патологию на протяжении жизни пациента [9, 52, 80, 94, 111, 112, 150, 162, 251]. Заметный рост аллергической патологии в последние годы, рецидивирующий характер течения АтД с нередким развитием фармакорезистентности [23, 30, 34, 35, 219], подтверждают актуальность поиска новых путей решения проблемы, что диктует необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов, диагностических маркеров течения заболевания, а также современных методов профилактики и лечения.

АтД – мультифакториальное заболевание, при котором наблюдается взаимодействие генетических и триггерных факторов, участвующих в детерминации и проявлениях АтД [43, 54, 63, 69, 148, 228, 271]. Генетическая предрасположенность к аллергии является доказанным основополагающим фактором развития АтД, что обуславливает диагностический поиск по выявлению модификаций генов иммунного воспаления и наличия их ассоциаций с клиническими симптомами АтД. Одним из многочисленных генов, контролирующих воспалительные процессы в коже, является филаггрин (FLG), расположенный на 1q21.3 хромосоме. Участие гена FLG подтверждено в развитии ряда патологий, связанных с повреждением кожного барьера (АтД, ихтиоз, псориаз) [27, 168, 203, 223].

По мнению ряда авторов, гетерозиготная мутация снижает экспрессию FLG; а гомозиготная мутация приводит к полному дефициту FLG, нарушает целостность кожного барьера и считается возможным генетическим фактором риска развития АтД [144, 165]. Обращает на себя внимание противоречивый характер данных о

частоте встречаемости (от 4,2 до 50,0–55,0%) мутаций и о роли различных полиморфизмов гена FLG в развитии АтД [129, 188, 259].

В противоположность этим данным, в работе MD.Howell с соавт. (2009) доказано, что гиперпродукция Th2 и развитие местного воспалительного иммунного ответа при АтД провоцирует уменьшение экспрессии FLG. Таким образом, нет четкого понимания роли данного гена в иммунопатогенезе АтД, что требует дальнейшего изучения взаимодействия мутаций гена FLG с другими клеточными и гуморальными факторами воспаления [184].

Манифестация АтД зачастую сопряжена с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4, 6, 41], что обусловлено не только патогенетическими изменениями, но и совершенствованием диагностики в связи с широким использованием ультразвукового метода исследования. В последние годы отмечена тенденция к гипердиагностике так называемого «реактивного» панкреатита (РП). Данный термин, не имеющий четких диагностических критериев, прочно укрепился в повсеместной практике врачей, и как правило, подразумевает нестойкие обратимые изменения размеров и структуры паренхимы, исчезающие после лечения. В отличие от реактивных изменений поджелудочной железы (ПЖ) различные варианты хронического панкреатита (ХП), характеризующегося необратимостью воспалительных изменений железы, у детей встречаются крайне редко. Начальные формы ХП с проявлениями транзиторной экзогенной недостаточности диагностируются крайне редко, что обусловлено отсутствием видимых структурных изменений паренхимы. Основные лабораторные признаки воспаления в паренхиме железы – повышение панкреатических ферментов в крови или в моче и копрологическое исследование в ряде случаев обладают малой чувствительностью и недостаточной специфичностью и не позволяют исключить хронический панкреатит у детей [36, 61].

Основным доступным и безопасным скрининговым методом диагностики панкреатита является ультразвуковое исследование (УЗИ), и, в частности, импульсная доплерометрия (ИД) с постпрандиальной оценкой состояния железы, опре-

деляющая начальные нарушения кровотока на микроциркуляторном уровне, которые лежат в основе воспаления ПЖ, с последующей деструкцией железы у детей [77, 141].

Патогенетические механизмы развития коморбидной патологии ПЖ и АтД до сих пор не уточнены, отсутствуют достоверные лабораторные критерии активности не только самого АтД, но и сопутствующей патологии ЖКТ, что имеет свои последствия в виде нечеткости рекомендаций по адекватному лечению. Перспективным в этом отношении является определение уровней цитокинов, участвующих в иммуновоспалительной реакции, в частности, CX3CL1 и IL-22, которые рассматриваются как маркеры активности воспалительного процесса при различных заболеваниях [7, 25, 98, 100, 124].

CX3CL1, привлекая лейкоциты, эозинофилы, базофилы и тучные клетки к патологическому очагу, играет важную роль в развитии воспалительной реакции различного генеза, в результате которой усиливается адгезия клеток к сосудистому эндотелию с последующей миграцией в ткани и высвобождением медиаторов. Повышенная экспрессия цитокина IL-22 регулирует равновесие Th1 и Th2 клеток в сторону доминирования Th2, что приводит к развитию аутоиммунных нарушений, в частности АтД, с характерным зудом и воспалением кожи, подавлением генов комплексной эпидермальной дифференцировки [145, 233, 242, 265].

Выявление новых предикторов и промоуторов возникновения АтД и коморбидной патологии ПЖ у детей на основе комплексной оценки клинико-лабораторных данных, анализа ультразвуковой характеристики ПЖ, изучения полиморфизма гена FLG и уровней CX3CL1, IL-22 в сыворотке крови, позволит определить стратегию превентивных и фармакотерапевтических мероприятий.

Степень разработанности темы

Анализ современной литературы показывает, что систематизированного изучения влияния коморбидной патологии ПЖ в патогенезе АтД у детей ранее не проводилось. Патогенетические механизмы развития коморбидной патологии ПЖ и

АтД до сих пор неизвестны, отсутствуют достоверные лабораторные критерии активности не только самого АтД, диагностика которого в настоящее время преимущественно основана на визуализации кожных покровов, но и сопутствующей патологии, что имеет свои последствия в виде нечеткости рекомендаций по адекватному лечению [7, 56, 78, 99].

Генетическая предрасположенность к аллергии считается ведущим фактором формирования АтД, однако до сих пор остается неясным, каким образом взаимодействие факторов окружающей среды и генетических изменений участвует в детерминации и проявлениях АтД, а диагностический поиск чаще всего сводится к выявлению модификаций генов иммунного воспаления и наличия их ассоциаций с клиническими симптомами АтД [168, 203].

Таким образом, имеется необходимость дальнейшего изучения патогенеза АтД и коморбидной патологии ПЖ, выявление новых как предикторов, так и промоторов возникновения АтД на основе комплексной оценки клинико-лабораторных данных стандартизированного обследования, анализа ультразвуковой характеристики ПЖ, модификаций гена FLG и уровней сывороточных CX3CL1, IL-22, что имеет важную научно-практическую значимость для объективизации диагностики и прогнозирования течения заболевания, и будет способствовать совершенствованию лечения.

Цель исследования

Установить клинико-диагностическую роль коморбидной патологии поджелудочной железы у детей с атопическим дерматитом различной степени тяжести на основании совокупности ультразвуковых признаков и значения уровней фракталкина и интерлейкина-22 в сыворотке крови, а также полиморфизма гена филагтрина.

Задачи исследования

1. Установить частоту коморбидной патологии поджелудочной железы у детей с atopическим дерматитом. Определить у детей с atopическим дерматитом совокупность дифференциально-диагностических ультразвуковых признаков для интерпретации патологии поджелудочной железы.
2. Определить клинико-диагностическое значение уровней CX3CL1 и IL-22 в сыворотке крови у детей с atopическим дерматитом различной степени тяжести и коморбидной патологией поджелудочной железы.
3. Оценить роль полиморфизма гена филаггрина у детей в развитии atopического дерматита и коморбидной патологией поджелудочной железы.
4. Разработать алгоритм дифференциально-диагностических критериев оценки степени тяжести atopического дерматита и сочетанной патологии поджелудочной железы.

Научная новизна

В результате проведенного комплексного УЗИ ПЖ и доплерографии сосудов брюшной полости с применением постпрандиального метода оценки ПЖ установлена совокупность признаков, свидетельствующая о характере поражений ПЖ у детей с АтД. Определены нормальные значения уровней CX3CL1 и IL-22 в сыворотке крови у здоровых детей в возрасте от 1 года до 3 лет. Определена клинико-диагностическая роль параметров уровней цитокинов CX3CL1 и IL-22 в сыворотке крови у детей в оценке степени тяжести АтД и коморбидной патологии ПЖ. Получены данные о частоте встречаемости полиморфных маркеров rs61816761 (с.1501C>A) и rs558269137 (с.2282_2285del) в гене FLG у детей с АтД различной степени тяжести в Астраханской области. Разработан алгоритм дифференциально-диагностических критериев оценки степени тяжести АтД и сочетанной патологии ПЖ у детей.

Теоретическая и практическая значимость

Выявленная совокупность ультразвуковых признаков и параметров доплерографии сосудов брюшной полости в сочетании с постпрандиальным сканированием ПЖ у детей с АтД различной степени тяжести может быть рекомендована для дифференциальной диагностики ХП и РП или физиологического состояния ПЖ.

Установленные показатели уровней CX3CL1 и IL-22 в сыворотке крови у здоровых детей в возрасте от 1 года до 3 лет могут быть использованы в качестве контрольных значений при исследовании у детей с различной патологией.

Определены параметры уровней CX3CL1 и IL-22 в сыворотке крови для диагностики степени тяжести АтД у детей. Повышенные уровни CX3CL1 и IL-22 в сыворотке крови определяют активность воспалительных процессов при АтД и патологии ПЖ у детей, что может быть рекомендовано в качестве дифференциально-диагностических критериев для оценки степени тяжести АтД и коморбидной патологии.

Проведенный анализ полиморфных маркеров rs61816761(с.1501C>A) и rs558269137(с.2282_2285del) гена FLG у детей с АтД различной степени тяжести в Астраханской области выявил частоту встречаемости мутаций, которая составила 3,0%.

Методология и методы исследования

В работе использованы методы общеклинического и лабораторного исследования в соответствии со стандартами обследования больных с АтД (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.12.2012 г. № 1613н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при тяжелых формах атопического дерматита»). УЗИ ПЖ, ИД верхней брыжеечной артерии (ВБА) и сосудов микроциркуляторного русла ПЖ проводили на ультразвуковых сканерах: «GE Voluson S8» (США), «Vivid S5» (Корея), «ALOKA-4000» (Япония)

конвексным датчиком с частотой 1,5–6 МГц и линейным датчиком с частотой 4–13 МГц.

Содержание CX3CL1 в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментных наборов с использованием тест-систем «RayBio Human Fractalkine» фирмы «RayBiotech, Inc» (США).

Исследование уровня IL-22 в сыворотке крови выполнено методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением наборов для количественного определения IL-22 в биологических жидкостях «Bender MedSystems Human IL-22 ELISA» фирмы «eBioscience, Bender MedSystems» (США).

Генотипы полиморфных маркеров rs61816761(с.1501C>A) и rs558269137(с.2282_2285del) экзон 03 гена FLG анализировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, с последующим рестрикционным анализом и секвенированием. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции [172].

Основные положения, выносимые на защиту

1. Развитие АтД у детей сопровождается коморбидной патологией поджелудочной железы, выявленной по данным УЗИ в виде изменений структуры, эхогенности и размеров железы. У детей с АтД интерпретация изменений эхоструктуры и размеров ПЖ возможна при определении совокупности признаков комплексного УЗИ, ИД ВБА и сосудов микроциркуляторного русла ПЖ с постпрандиальной оценкой реакции железы.
2. Степень тяжести АтД у детей коррелирует с нарушениями цитокиновой регуляции иммунореактивности, проявляющимися выраженным повышением уровней CX3CL1 и IL-22 в сыворотке крови.
3. У детей с АтД при наличии коморбидной патологии ПЖ выявлена прямая ассоциативная связь между параметрами уровней CX3CL1 и IL-22 в сыворотке крови и степенью тяжести АтД.

4. Развитие АтД у детей в Астраханской области ассоциировано с мутацией rs558269137(c.2282_2285del) в гене FLG в 3,0% случаев. Анализ полиморфного маркера – rs61816761(c.1501C>A) гена FLG у детей с АтД различной степени тяжести не показал диагностической значимости.

Степень достоверности и апробация диссертации

Степень достоверности результатов данного исследования определяется включением в работу большого количества пациентов основной группы (в общей сложности – 342 ребенка больных АтД), наличием контрольной группы, с равным соотношением по полу и возрасту детей, применением современных инструментальных, лабораторных и генетических методов диагностики. Анализ полученных данных подтвержден современными методами статистической обработки.

Основные положения диссертации опубликованы в «Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» (Москва, 2016); «Российском аллергологическом журнале» (Москва, 2016) «Астраханском медицинском журнале» (Астрахань, 2016); «Казанском медицинском журнале» (2017), журнале «Аллергология и иммунология» (Москва, 2018); «Медицинском вестнике Северного Кавказа» (Ставрополь, 2019), «Российском медицинском журнале» (Москва, 2019), «International Journal on Immunorehabilitation» (Москва, 2019).

Материалы диссертации представлены на IX российской научно-практической конференции «Санкт-Петербургские чтения» (Санкт – Петербург, 2015), IV всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (Москва, 2016), межрегиональном форуме с международным участием «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (Казань, 2016), конференции с международным участием «Фармацевтические науки: от теории к практике», Астрахань, 2016); международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Минск, 2017); международной ме-

дико-биологической научной конференция молодых исследователей "Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье" (Санкт-Петербург, 2017); международной научной конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы в медицине» (Ставрополь, 2017); международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации», в рамках финала по научно-инновационной платформе «Педиатрия» (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, 2018), международной научно-практической конференции «Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации» (Пенза, 2018); международной научно-практической конференции «Вызовы времени и ведущие мировые научные центры» (Новосибирск, 2018); Всероссийской итоговой 77-я студенческой научной конференции им. Н.И. Пирогова (Томск, 2018 г.); VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2018); медицинском профессорском форуме «Межотраслевая интеграция и передовые технологии в здравоохранении» (Ярославль, 2018); XII Всемирном конгрессе по астме, ХОБЛ и иммунопатологии, I Международном конгрессе по молекулярной аллергологии, Всемирной школе по аллергии (WATS) в рамках финала молодежной олимпиады по аллергологии и иммунологии (Москва, 2018); конкурсе «Надежда России» РосСНИО в области науки и техники, проводимого в целях содействия инновационному развитию экономики страны, воспитания и поддержки молодых творчески одаренных и нестандартно мыслящих научных кадров (Москва, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 1 – в международной базе Scopus, 5 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Получено 4 патента на изобретение: RU № 2630063 от 05.09.2017;

RU № 2666220 от 06.09.2018; RU № 2666222 от 06.09.2018; RU № 2677481 от 17.01.19.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики групп наблюдения, методов исследования, 3-х глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций. Текст иллюстрирован 9 таблицами и 17 рисунками, 2 клиническими примерами. Библиографический список содержит 276 источника, из них 120 – отечественных и 156 – зарубежных.

Внедрение результатов работы

Исследование уровней сывороточного CX3CL1 и IL-22 для оценки степени тяжести АтД у детей внедрено в практическую работу ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» г. Астрахани. Теоретические положения диссертации применяются в научном и учебном процессах со студентами и клиническими ординаторами на кафедрах педиатрии и неонатологии, госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии на всех этапах проведения диссертационной работы. Основная идея и планирование научного блока, включая формулировку рабочей гипотезы, выбор общей концепции и методологии данного исследования, осуществлялась совместно с научным руководителем, заведующей кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, д.м.н., проф. О.А. Башкиной. Формулировка цели и задач, определение дизайна исследования, ультразвуковое исследование органов

брюшной полости, обзор современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации, выполнялись соискателем лично.

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках комплексно-целевой программы «Клинико-лабораторные и иммуногенетические предикторы развития atopических заболеваний». Номер государственной регистрации № 114070770018 – ЦМТИС г. Москва.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Атопический дерматит: этиопатогенетические механизмы развития, классификация, клинические варианты течения

По данным разных исследователей, распространение аллергических болезней увеличилось во всем мире, и колеблется от 4,0% до 60,0% у взрослого населения и от 50,0 до 70,0% случаев выявления у детей раннего возраста [9, 21, 69, 76, 109, 110, 113, 119, 132, 163]. По официальным данным в Российской Федерации в целом, и в Астраханской области в частности, выявлена тенденция к росту аллергических заболеваний кожи [45, 64, 79].

Наиболее распространенным аллергическим заболеванием кожи у детей является АтД с характерным разнообразием клинических проявлений и полиморфизмом патоморфологических особенностей. АтД у детей в Астраханской области составляет около 11,0% среди прочей патологией кожи и подкожной клетчатки и в 63,5% приводит к инвалидности [33, 45]. В настоящее время отмечена ранняя манифестация АтД у детей (сразу после рождения или в первые месяцы жизни); увеличение случаев тяжелых форм АтД с расширением площади поражения кожи, в том числе с непрерывно рецидивирующим течением и развитием фармакорезистентности [31, 38, 120].

Согласно современным данным, АтД представляет собой мультифакториальное заболевание, развитие которого определяется сочетанным влиянием генетических изменений и триггерных механизмов. Известно, что этиопатогенетический «фундамент» для развития мультифакториальных заболеваний создают функционально неполноценные, полиморфные варианты определенных генов (генов «предрасположенности», генов-кандидатов, генов-посредников), повреждающий эффект которых реализуется на фоне действия неблагоприятных факторов окружающей среды [10, 52, 104, 182, 227, 249].

Исторически сложилось представление о том, что АТД – это «необычная» генетически детерминированная реакция организма на действие ингаляционных или пищевых аллергенов, проявляющаяся в выработке повышенного уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) и специфических IgE-антител в ответ [11, 101].

Ведущим фактором развития АТД у детей является наследственная предрасположенность к аллергии, передаваемая преимущественно по женской линии, что можно объяснить воздействием пищевых и ингаляционных аллергенов на мать и ребенка, как во время его внутриутробного развития, так и после рождения [9, 43, 82, 93, 118].

В последние годы выделяют два варианта развития АТД – экзогенный и эндогенный. В основе экзогенного варианта дерматита лежат иммунные механизмы с преобладанием роли Т-лимфоцитов, тучных клеток и клеток Лангерганса, ответственных за IgE-опосредованное накопление аллергенов в коже и их презентацию иммунокомпетентными клетками. Антиген связывается с высокоаффинными рецепторами IgE на поверхности клеток Лангерганса, что инициирует превращение клеток Th хелперов Th0 в Th2, с последующим дисбалансом между функциями Th1/Th2, с активацией Th2-лимфоцитов при остром воспалении и Th1, Th17 и Th22 клеток при хроническом процессе; гиперпродукцией IgE и иммунорегуляторных цитокинов, преимущественно интерлейкинов (IL) и интерферона гамма (IFN γ) [19, 47, 139, 149, 158, 176, 196, 205, 216, 224, 231, 266]. При эндогенном варианте АТД выявляются сходные с экзогенным типом патогенетические составляющие развития атопического воспаления дермы за исключением гиперпродукции IgE; при этом причинно-значимые аллергены зачастую трудно идентифицировать [29, 65].

Особую роль в поддержании барьерной функции кожи отводят структурным белкам дермы, в частности, FLG, который играет ведущую роль в дифференцировке клеток эпидермиса. Под действием Th2-лимфоцитов, продуцирующих IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 и др. цитокины, развивается острое воспаление кожи со снижением продукции и протективной роли FLG с последующим развитием характерной для АТД иммунной реакции [24, 28, 60, 70, 128, 144, 204, 234].

Одним из основополагающих направлений патогенеза кожной патологии считается нарушение психо-нейро-иммунных взаимодействий в коже. Взаимосвязь нейромедиаторов и специфических рецепторов иммунных клеток влияет на различные физиологические и патофизиологические процессы в коже, включая рост, клеточное развитие, дифференцировку кератиноцитов и т.д. [226, 244]. Нейромедиаторы и нейропептиды (адреналин, норадреналин, серотонин и т.д.), содержащиеся в центральной и периферической нервной системах, активируют специфические рецепторы клеток-мишеней (кератиноциты, мастоциты, клетки Лангерганса, фибробласты и др.) и инициируют локальные иммунные реакции [68, 90]. В механизмах нейрогенно–иммунологически–индуцированного поражения кожи участвуют нейроны и иммунокомпетентные клетки, секретирующие нейромедиаторы и факторы роста, которые высвобождаются в кровь или кожу в ответ на воспаление кератиноцитов. Дизрегуляционный сбой в работе иммунной и нейроэндокринной систем приводит к специфическими морфологическим, нейробиологическим и нейрофизиологическим изменениям дермы с развитием дерматита [46, 221]. С учетом этих данных литературы, свидетельствующих о тесной взаимосвязи между кожей, иммунной и нейроэндокринной системами, роль нарушений функций нервной системы в патогенезе аллергического воспаления кожи, особенно АтД, весьма значительна [48, 81].

Принимая во внимание возрастные характеристики, а также особенности клинического течения, в последние годы в ежедневной практике специалисты учитывают несколько действующих классификаций АтД. Согласно предложениям Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (2002), выделяют различные возрастные периоды дерматита: младенческий (до 3 лет), детский (от 3 до 13 лет) и подростковый (старше 13 лет), которые могут быть разделены периодами ремиссии или непрерывно переходить одна в другую.

В последние годы доказано, что самой распространенной является младенческая форма, которая характеризуется ранней манифестацией и тяжелым рецидивирующим течением дерматита, протекающим с присоединением коморбидной пато-

логии внутренних органов и изменениями показателей иммунологической реактивности. Клинические проявления в возрасте до 3 лет в виде кожных высыпаний экссудативного или лихеноидного характера у значительной части пациентов, с отягощенным аллергоанамнезом, наблюдаются на протяжении всей жизни, а также являются одним из этапов на пути атопического марша с трансформацией в бронхиальную астму [2, 64]. При младенческой экссудативной форме заболевания диагностируется повышенная экссудация с развитием острого распространенного воспалительного процесса в виде эритемы, отека, высыпаний по типу папул и микровезикул, локализованных преимущественно на лице. Эритемато-сквамозная форма наблюдается не более чем у 30,0% детей и характеризуется гиперемией, инфильтрацией и легким шелушением кожи без экссудации.

При детской форме заболевание выявляется у детей от 3 до 13 лет, кожные проявления характеризуются складчатым характером поражений, гиперкератозом, наличием эритематозных или лихеноидных папул и очагов лихенификации с типичной локализацией в складках кожи. У 52,0% детей диагностируется лихеноидный вариант, проявляющийся гиперпигментацией и шелушением кожи, хейлитом, сухостью век и «вычесыванием» бровей, характерными для «атопического лица».

При подростковой форме дерматит проявляется преимущественно у детей старше 13 лет и характеризуется резко выраженной лихенификацией, сухостью и шелушением кожи лица и верхней части туловища непрерывно рецидивирующего характера [12, 15, 16].

По степени тяжести АтД различают легкое, среднетяжелое и тяжелое течение. Также выделяют стадию обострения с фазами выраженных или умеренных клинических проявлений, и стадию неполной или полной ремиссии [107, 108, 111].

Важной характеристикой течения АтД является площадь поражения кожи, что легло в основу классификации патологии по распространенности процесса. При ограниченно-локализованном типе АтД, затрагивающем преимущественно локтевые и/или подколенные складки, кисти рук, шею и/или лицо, площадь поражения кожи составляет не более 10,0%. При распространенном типе АтД, поражающем грудь, спину, локтевые и подколенные складки, а также верхние и нижние

конечности, площадь поражения составляет 10,0–50,0%. При диффузном типе поражения в патологическом процессе задействована кожа всего тела, волосистая часть головы площадью более 50,0%.

Таким образом, распространенность аллергических заболеваний среди детей, ранняя манифестация дерматита, с тенденцией к трансформации в другую atopическую патологию на протяжении жизни пациента, полиморфизм клинических проявлений и разнообразие патоморфологических особенностей, подчеркивает актуальность и необходимость поиска новых путей решения проблемы, в том числе, дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития, поиск диагностических критериев течения заболевания и возможного развития коморбидной патологии, позволяющие расширить представления о патогенезе АД у детей и обоснованно подходить к выбору лечения, превентивных мероприятий и диспансерного наблюдения.

1.2. Коморбидная патология гепатопанкреатобилиарной зоны у детей с atopическим дерматитом

По мнению многих авторов, высокая частота сопутствующих заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) воспалительной и другой этиологии может быть одной из возможных причин возникновения и поддержания хронического течения дерматоза, способствуя нередко его прогрессированию [5, 66, 115, 230].

Возможными причинами недостаточного внимания врачей к коморбидной патологии органов гепатопанкреатобилиарной зоны при дерматите у детей считают различную степень выраженности и зачастую стертость клинической картины поражения органов ЖКТ [51, 59, 95]. Известно, что на фоне активной терапии заболеваний пищеварительного тракта, часто купируются симптомы atopии и наступает длительная ремиссия [1, 3, 4, 8, 13, 57, 97, 117].

Среди часто регистрируемых гастроэнтерологических проблем у пациентов с аллергическими заболеваниями выделяется патология гепатобилиарной зоны, в

частности желчного пузыря, причиной которого служат врожденные аномалии развития желчевыводящих путей, холецистит [49, 55]. При воспалении желчного пузыря уменьшается количество желчных кислот, поступающих в дуоденальный просвет, в результате чего снижается двигательная активность тонкого и толстого кишечника, у детей с АтД развивается дуоденостаз, приводящий к нарушению оттока панкреатического секрета, внутрипротоковой гипертензии поджелудочной железы (ПЖ) и, впоследствии, к хроническому панкреатиту (ХП) и первичной панкреатической недостаточности [106].

Гепатобилиарным нарушениям принадлежит особая роль в патогенезе аллергических и псевдоаллергических проявлений, что обусловлено подавлением образования моноаминоксидазы, участвующей в метаболизме гистамина. Т.В. Кобец с соавт. (2012) установили, что функциональные нарушения со стороны билиарной системы значительно влияют на развитие и течение АтД у детей. У детей при дисфункции желчного пузыря диагностируется тяжелое течение АтД с короткими межрецидивными периодами. Выраженная активность воспалительного процесса объясняется нарушением оттока желчи, в результате чего происходит накопление и всасывание аллергенных комплексов, способствующее повышенной чувствительности слизистых и кожи [49]. У пациентов с АтД при УЗИ выявлены различные варианты поражения органов брюшной полости: преобладали хроническая патология желчного пузыря, печени и ПЖ [13].

Имеются работы, связанные с изучением функциональных и воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта (гастро-эзофагеально рефлюксная болезнь, гастриты и гастродуодениты, ассоциированные с *Helicobacter pylori*) [3, 52, 58, 87] и кишечника (синдром раздраженного кишечника, колиты) у детей с АтД [6, 8, 14, 40, 91].

Н.Г. Соболева и соавт. (2014) провели углубленный анализ среди детей в возрасте до 5 лет, который позволил обнаружить ряд признаков, свидетельствующих о поражении органов ЖКТ, которые носят функциональный характер и играют важную роль в формировании АтД. К симптомам поражения органов брюшной по-

лости у детей в первые месяцы и годы жизни после употребления пищевых аллергенов относятся запоры и диарея, обусловленные нарушением местной иммунной защиты в результате повреждения системы кишечной цитопротекции, а также изменения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ [95].

Особое внимание при изучении вопроса коморбидности при аллергических заболеваниях уделяется изучению роли пищевой аллергии, часто возникающей в грудном возрасте и приводящей у большинства больных к различным нарушениям со стороны внутренних органов ЖКТ. В работе Г.М. Дворяковской с соавт. (2009) указано, что у 30,0% детей с различными формами пищевой аллергии при УЗИ органов ЖКТ выявлена патология; наиболее часто у 80,0% у детей старшей возрастной группы отмечались признаки холецистита, гастрита или гастродуоденита, жирового гепатоза, реактивных изменений ПЖ, деформаций желчного пузыря, что свидетельствует о высоком проценте вовлечения в воспалительный процесс органов гепатопанкреатобилиарной зоны [37].

Для определения адаптационных возможностей и микроциркуляции ПЖ в ежедневной практике детских гастроэнтерологов и врачей ультразвуковой диагностики актуален метод постпрандиальной ультразвуковой диагностики с последующей оценкой кровенаполнения ПЖ и явлений «рабочей» гиперемии. Доказано, что увеличение размеров ПЖ на 15,0–30,0% в постпрандиальный период (1,5–3 часа после еды) и быстрое восстановление первоначальных размеров, свидетельствует о нормальном функционировании железы. Также в норме визуализируется расширение панкреатического протока, снижение эхогенности паренхимы. Если сумма размеров ПЖ после завтрака уменьшилась, не изменилась, или увеличилась не более чем на 5,0%, то диагностируют отсутствие постпрандиальной реакции, что свидетельствует о ХП. Кроме того, данный метод позволяет выявлять субклинические формы ХП. Расчет постпрандиального коэффициента улучшает диагностику панкреатитов в детском возрасте [42, 75, 83, 96].

Помимо традиционного измерения линейных размеров ПЖ также проводят ультразвуковую волнометрию. Учитывая, что начальные изменения в ПЖ происходят на уровне микроциркуляторного русла, использование методик цветового

доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерометрии (ИД) для оценки внутриоргannого кровотока, является необходимой частью стандартного УЗИ и позволяет объективно судить о степени функциональных нарушений [77]. Доказано, что у детей нормальная постпрандиальная реакция характеризуется 2–3-х кратным усилением кровотока после завтрака. Отсутствие или ослабление постпрандиальной реакции выявляет у детей трофическую (сосудистую) составляющую в патогенезе ХП [75].

Проблемы детской панкреатологии принадлежат к сложному разделу клинической гастроэнтерологии. Согласно работам ведущих гастроэнтерологов, уровень распространенности панкреатита у детей в последние десятилетия неуклонно растет [85, 130]. Несвоевременное проведение диагностических процедур, а также несовершенство используемых методов среди других причин, считаются основными в увеличении числа патологии ПЖ. Перспективно применение ультразвукового метода диагностики органов брюшной полости на современных ультразвуковых сканерах. Метод эхографии в педиатрии является весьма привлекательным в виду безопасности, неинвазивности методики, отсутствия применения рентгеноконтрастных и радиоизотопных диагностических средств. Преимуществом является возможность визуализации органа в различных плоскостях, в реальном масштабе времени и независимо от поведения ребенка [77].

Общепринятой классификации заболеваний ПЖ в педиатрической практике до настоящего времени нет [18]. В связи с чем специалисты применяют для описания изменений ПЖ различную терминологию, в частности «реактивный панкреатит» и «вторичные или реактивные изменения ПЖ» [105].

В протоколе ультразвукового исследования сонографические признаки ПЖ в виде неоднородности, изменения эхогенности и размеров железы рассматриваются как вторичные [37, 71].

Значимой, по нашим данным, является патология ПЖ, трактуемая как «реактивный панкреатит». Частота выявления так называемого «реактивного панкреа-

тита» при дерматите превышает аналогичный показатель при хронических воспалительных заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки (гастродуоденит, язвенная болезнь) [72].

Подтверждающим взаимосвязь патологии ПЖ и АтД является факт выявления в этиологии панкреатитов аллергического звена, в частности, пищевой сенсibilизации, употребления продуктов питания, содержащих ксенобиотики и различные добавки. Еще в 1933 году Couvelaire R. и соавт. в экспериментальной работе продемонстрировали развитие острого панкреатита после анафилактического шока [146].

Сочетанное поражение ПЖ при аллергопатологии продемонстрировано в работе A. Matteo и H. Sarles (1990), в которой описаны случаи острого панкреатита у детей после употребления известного пищевого аллергена, что было подтверждено клиническими и лабораторно-инструментальными методами [213]. В 2012 г. K. Pellegrino с соавт. опубликовали данные о развитии острого панкреатита у восьмилетнего ребенка с тяжелым течением АтД и хронической диареей. Через несколько минут после повторного употребления трески, у ребенка развилась анафилактическая реакция, сопровождающаяся болью в животе. Клинически был повышен уровень ферментов в сыворотке крови и отмечался отек паренхимы ПЖ в виде увеличения ее размеров и понижения эхогенности по данным УЗИ органов брюшной полости [230].

Следует отметить, что и после прекращения воздействия этиологического фактора морфологические изменения в ПЖ могут сохраняться. Как свидетельствует клинический опыт ведущих гастроэнтерологических клиник, у большинства детей развитие ХП происходит вторично (86,0%), а как первичное заболевание определяется лишь у 14,0% больных [86].

Особый интерес представляет понятие хронического латентного панкреатита, при котором клинические стадии обострения не определяются, однако имеются эхографические проявления патологии ПЖ. Важно отметить, что нормальные показатели уровня ферментов ПЖ в крови или моче у больных не исключают наличие хронического процесса в железе. Ведь именно за счет латентного панкреатита,

диагностированного по результатам проведенного УЗИ, значительно увеличивается частота панкреатита среди детского населения [75, 77, 106].

Характерные для ХП морфологические особенности строения измененной паренхимы железы определяют и при хроническом латентном панкреатите, отличительной особенностью которого является постепенное разрушение ткани ПЖ без видимых клинических обострений [84].

В связи с вышесказанным, разработка четких информативных диагностических критериев латентной формы патологии ПЖ, особенно с учетом коморбидной составляющей единого контента «дерматит– панкреатит», имеет важное практическое значение и позволит представить прогноз дальнейшего течения, степени тяжести и исхода данного заболевания. В качестве возможных дополнительных иммунохимических тестов можно рассматривать изучение цитокинов – высокочувствительных маркеров определения активности воспалительной реакции различной этиологии и регуляции иммунного ответа, таких как CX3CL1 и IL-22.

1.3. Значение фракталкина (CX3CL1) как одного из ведущего хемокина в развитии различных заболеваний

В очаге воспаления наблюдается активация иммунных клеток, секретирующих разнообразные медиаторы, цитокины и хемокины. Взаимодействие хемокинов с их лигандами обеспечивает адгезию лейкоцитов, проникновение их через сосудистую стенку и перемещение к очагу воспаления [26, 102, 175].

За последние годы идентифицировано множество хемокинов – производных особого подкласса провоспалительных цитокинов, участвующих в активации моноцитов и нейтрофилов, необходимых для привлечения их к очагу воспаления [131, 137, 199;]. Все хемокины (“хемотаксис” и “цитокин”) определены как родственные белковые молекулы с трёхмерной структурой и небольшим размером (от 8 до 10 кДа), и подразделяются на четыре семейства: 1) CXС (α -хемокины): IL-8, GRO, IP-10, I-TAC; ENA78; 2) CC (β -хемокины): MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, I-309; MCP-2, MCP-3, MDC, PARC, STACK, RANTES, Eotaxin-2, Eotaxin-3; 3) C (γ -хемокины):

XCL1 (лимфотактин- α) и XCL2 (лимфотактин- β); 4) CX3C (δ -хемокины): CX3CL1. Значимым и перспективным направлением в медицине является изучение роли хемокинов в диагностике и лечении многих патофизиологических состояний, аутоиммунных заболеваний, онкологической и инфекционной патологии, а также в процессах пролиферации гемопоэтических стволовых клеток и ангиогенеза [44, 102, 151, 257, 263].

Одним из важнейших хемокинов является фракталкин (CX3CL1), обнаруженный в разнообразных типах клеток, включая альвеолярные и бронхиальные эпителиальные клетки, гладкую мускулатуру дыхательных путей, эпителиальные клетки кожи и эндотелий, нейроны и микроглию, эпителиальные клетки кишечника [134, 179, 210, 257, 261].

Увеличенная продукция CX3CL1 и экспрессия его рецептора CX3CR1 доказана в многочисленных исследованиях при различных воспалительных заболеваниях [67, 74, 92, 263].

Влияние CX3CR1 было продемонстрировано при ревматоидном артрите в работе Жебрун Д. А с соавт. в 2013 г., которое показывает, что CX3CL1 и его рецептор участвуют в пролиферации фибробластов с последующим формированием паннуса [39].

По данным ряда исследователей, CX3CL1 влияет на иммунный ответ при онкопатологии, а также регулирует клеточный цикл, в частности при печеночноклеточной карциноме и аденокарциноме желудка. Установлено, что у пациентов с высоким содержанием CX3CL1 и CX3CR1 с карциномой печени [215] или аденокарциномой желудка [185] лучший прогноз на выживание.

Несмотря на то, что хемокины изначально рассматривались как хемоаттрактанты, все больше данных свидетельствует о том, что они проявляют активную роль в отношении процессов апоптоза. Антиапоптотная функция CX3CL1 была впервые выявлена в нейронах и микроглии [210]. Исследования показали, что CX3CL1-CX3CR1 взаимодействия определяют нормальное функционирование нейронов и клеток микроглии при ряде нейродегенеративных патологических состояниях, а также моноцитов при атеросклерозе [179].

Изучение роли CX3CL1 и CX3CR1 в развитии сердечно-сосудистой патологии за счет чрезмерного проникновения лейкоцитов в сосудистую стенку отражается в ряде работ. CX3CL1, функционируя как хемоаттрактант и молекула адгезии, путем увеличения продукции супероксидных анионов, способствует эндотелиальной дисфункции, в результате чего снижается биодоступность оксида азота [7]. Е.А. Полунина с соавт. (2014) продемонстрировали корреляционную связь между дисфункцией сосудистого эндотелия и степенью повышения содержания CX3CL1 у больных с хронической сердечно-сосудистой недостаточностью. Также авторы определили значение CX3CL1 в развитии артериальной гипертензии, стенокардии напряжения и их сочетании [73]. В последующей работе коллектив авторов изучил роль CX3CL1 у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, протекающей на фоне артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца, как маркера воспалительной активации при сочетанной кардио-респираторной патологии [74].

Исследование роли CX3CL1 при atopическом дерматите. Исследования S.A. Islam et al. (2011) показали на экспериментальной модели АД участие ряда хемокинов, в частности, CCL8 в развитии заболевания, что связано с повышенной экспрессией CCR8 Th2 клетками [189].

Т. Nakayama с соавт. (2010) установили, что функциональным лигандом для CX3CL1/CX3CR1 является Eotaxin-3/CCL26. Кроме того CCL26 функционирует как естественный антагонист CCR1, CCR2, CCR5. Ряд CC-хемокинов (MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, I-309), как известно, действуют как агонисты для CCR3: Eotaxin-1/CCL11, Eotaxin-2/CCL24, Eotaxin-3/CCL26, RANTES/CCL5, MCP-2/CCL8, MCP-3/CCL7 и TARC/CCL17. Eotaxin-3/CCL26 определяют как наиболее важный из-за их высокой специфичности по CCR3. CCR3-CCR избирательно экспрессируется на эозинофилах, базофилах и Th2 клетках. CCL26 индуцирует хемотаксис с помощью CX3CR1. Таким образом, CCL26 может быть частично ответственен за привлечение в зону воспаления клеток, экспрессирующих CX3CR1 при АД, что особенно важно учитывать при невысоком уровне CX3CL1. Важным является доказатель-

ство того, что CCL26–агонист CX3CR1 может играть двоякую роль в аллергических заболеваниях путем привлечения эозинофилов, лимфоцитов-киллеров и моноцитов с вовлечением в процесс CCR3 и CX3CR1 [220].

Комплекс CX3CL1-CX3CR1 играет значимую роль в развитии воспалительной реакции, «притягивая» лейкоциты, тучные клетки, эозинофилы и базофилы к патологическому очагу, активируют адгезию клеток к эндотелиальной сосудистой стенке и миграцию в ткани с последующим выходом различных медиаторов, инициирующих воспаление, в том числе, аллергического характера [193]. Подтверждением является тот факт, что у больных с бронхиальной астмой, АтД и аллергическим ринитом наблюдается повышение уровня CX3CL1 и экспрессии CX3CR1 [151, 247]. Кроме того, доказано участие CX3CL1 и в прогрессировании АтД, где авторы связали повышенный сывороточный уровень CX3CL1 с тяжестью заболевания [143].

Важная роль CX3CL1 в проявлении АтД подтверждается тем, что очаги поражения кожи характеризуются утолщением эпидермиса и воспалительным инфильтратом, состоящим из Т- лимфоцитов, эозинофилов и тучных клеток. Считается, что именно CX3CR1 способен индуцировать передвижение и мобилизацию внутриклеточного кальция и активировать трехмерные G белки, которые опосредуют миграцию лейкоцитов и их адгезию [199].

Существенное патогенетическое значение CX3CL1-CX3CR1 ранее было доказано на примере многих патологий, важно подчеркнуть, что роль CX3CL1 зачастую рассматривается в качестве диагностического маркера степени воспаления.

Исследование роли CX3CL1 при панкреатите. В качестве возможных дополнительных иммунохимических тестов для оценки развития и прогрессирования панкреатита можно рассматривать определение высокочувствительных маркеров, ответственных за индукцию всего каскада иммунобиохимических реакций, вызванного действием различных типов цитокинов, определяющих активность воспаления [177, 201, 229]. Среди них CX3CL1 может быть особенно важен в формировании панкреатита [140].

По данным L. Huang с соавт. (2012) у пациентов с ХП установлено увеличение сывороточных уровней CX3CL1. Кроме того, гиперсекреция CX3CL1 при ХП у людей коррелирует с клиническими проявлениями, болевым синдромом, что привело к предположению, что повышенный уровень в сыворотке CX3CL1 может играть патогенетическую роль в развитии ХП [187].

Тем не менее, влияние CX3CL1/CX3CR1 недостаточно изучено как в процессах формирования панкреатитов, так и остаются неясными механизмы, с помощью которых CX3CL1 воздействует на функции ПЖ или способствует развитию патологии [186, 254].

Недавние исследования установили, что при различных формах панкреатита и злокачественных новообразованиях ПЖ важную роль в воспалительном процессе играют ацинарные и звездчатые клетки ПЖ, секретирующие CX3CL1 и экспрессирующие молекулы адгезии. Звездчатые клетки не только могут секретировать различные воспалительные цитокины и хемокины, которые могут участвовать в патологических реакциях, они также могут размножаться и секретировать коллаген, тем самым участвовать в тканевой регенерации и процессах фиброза [253].

В эксперименте, проведенном F. Li с соавт. (2013), установлено, что CX3CL1 может играть существенную роль в патогенезе острого тяжелого панкреатита и посттравматического повреждения ПЖ, тогда как ингибитор энзимов – улинастатин эффективно препятствует развитию панкреатита, что может быть связано с угнетением экспрессии CX3CL1 [206].

Учитывая указанные выше факты, представляется важным и актуальным дальнейшее изучение роли хемокина CX3CL1 при АтД и заболеваниях гепатопанкреатобилиарной зоны для определения диагностических критериев степени тяжести и выявления коморбидной патологии.

1.4.Значение интерлейкина-22 (IL-22) в патогенезе различных заболеваний

Интерлейкин-22 (IL-22) относится к семейству цитокинов IL-10, продуцируется различными клетками как врожденного, так и приобретенного иммунитета,

преимущественно Th22 клетками. Участие IL-22 доказано в патогенезе многих заболеваний человека, включая ревматоидный артрит, псориаз, интерстициальные заболевания легких и онкологическую патологию [209, 235; 241, 248].

Основная функция IL-22 заключается в реализации защитных «барьерных» механизмов благодаря его связыванию с гетеродимерным рецептором IL-22R1, который экспрессируется на множестве эпителиальных клеток [154]. В отличие от других цитокинов, IL-22 не влияет на иммунные клетки, он в первую очередь нацелен на клетки эпителиального происхождения из-за ограниченной экспрессии его рецептора. IL-22R1 преимущественно ограничивается эпителиальными клетками, причем его самая высокая экспрессия обнаруживается в клетках ПЖ и коже [166].

Исследование роли IL-22 при atopическом дерматите. Повышенная экспрессия цитокина IL-22 регулирует равновесие Th1 и Th2 клеток в сторону доминирования Th2, что приводит к развитию аутоиммунных нарушений, в частности АтД, с характерным зудом и воспалением кожи, подавлением генов комплексной эпидермальной дифференцировки [211, 245].

IL-22 индуцирует пролиферативные и антиапоптотические сигнальные пути, которые усиливают регенерацию тканей и защитные функции на поверхностях слизистой оболочки организма. Считается, что благоприятное воздействие IL-22 исходит из его роли в поддержании целостности эпителия, гиперплазии эпидермиса [145, 242].

IL-22 также дифференцированно регулирует экспрессию рецептора гастрин-рилизинг пептида (GRPR) на кератиноцитах кожи при АтД. Количество клеток GRPR в коже коррелирует с тяжестью АтД и интенсивностью зуда. Лиганд-рецепторный комплекс IL-22/IL-22R играет ключевую роль в регуляции иммунных реакций. Эти результаты показывают, что IL-22 играет важную патогенную роль в иницировании и развитии АтД, частично путем индукции образования цитокинов и активации пути GRP/GRPR [208].

Подтверждением важной роли IL-22 в регуляции процессов воспаления является результаты исследования С.Т. Robb и др. (2018), которые продемонстрировали его взаимосвязь с эффектами простагландина (PG) E₂ при воспалении кожи: PGE₂

индуцирует IL-22 из Т-клеток через специфические проstanоидные рецепторы. После лечения кортикостероидами отмечается значительное снижение уровня IL-22 [236].

Доказано увеличение сывороточных цитокинов и хемокинов (IL-13, IL-22, TARC/CCL17) у пациентов с умеренной и тяжелой формой АД по сравнению со здоровыми; их содержание уменьшалось после лечения циклоспорином А. Индекс SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) коррелирует с иммунными (IL-13, IL-22) и эпидермальными (толщина кожи) показателями при atopическом поражении [255].

Наиболее чувствительными мишенями для IL-22 являются кератиноциты. IL-22, способствующий секреции IL-1 β из кератиноцитов, ингибирует экспрессию протеазы-активированного рецептора-2 (PAR-2) кератиноцитов. Способность кератиноцитов продуцировать множество цитокинов, тесная связь между кератиноцитами и меланоцитами, подавляют миграцию меланоцитов и индуцированный апоптоз [233].

Лектинами типа C-Reg3 γ (C-type lectin regenerating islet-derived protein 3 γ) являются множество белков, выполняющих различные функции, в том числе, межклеточное взаимодействие, иммунный ответ и апоптоз. Доказано, что IL-22 индуцирует образование Reg3 γ из эпителиальных клеток через активацию STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) и препятствует развитию аллергического воспаления [190].

Исследование роли IL-22 при различной патологии. Особенностью IL-22 является его повышенное высвобождение при воспалительных заболеваниях ПЖ, а также способность уменьшать влияние гипергликемии на островковые клетки железы [121, 273].

Установлено, что уровень IL-22 повышается при диабетической нефропатии, остром пиелонефрите, при волчаночном нефрите и подвергается коррекции в случае оптимально подобранной терапии [127, 269].

IL-22 уменьшает апоптоз клеток и стимулирует клеточную пролиферацию при атеросклерозе и артериальной гипертонии [171, 274, 275].

Подтверждающим возможную роль IL-22 в развитии коморбидной патологии является тот факт, что IL-22 активно секретируется в ответ на формирование воспалительных процессов в ПЖ. Эндокринное действие IL-22 заключается в активации повышенной экспрессии гастрин-высвобождающего пептида (гастрин-релизинг пептида, GRP) в иммунных клетках кожи, сенсорных афферентных клетках и в иннервирующих оболочках сенсорных нейронов. GRP является G-белком, у людей он продуцируется в ПЖ, желудке, коре надпочечников и головном мозге и регулирует многочисленные функции желудочно-кишечной и центральной нервной систем, включая высвобождение гастроинтестинальных гормонов, сокращение гладких мышц и пролиферацию эпителиальных клеток, также обладает мощным митогенным действием на неопластические клетки [208].

У пациентов с ревматоидным артритом наблюдаются повышенные уровни IL-22, а количество продуцирующих IL-22 Th-клеток положительно коррелирует со степенью тяжести заболевания, что указывает на роль этого цитокина в патогенезе артрита [160, 183, 267].

IL-22 значительно увеличивает экспрессию белка коллагена I типа без изменения его уровней мРНК в культивированных нормальных человеческих дермальных фибробластах [238].

IL-22 оказывает антипролиферативное действие на клетки печени, проявляющееся одновременным ингибированием α -гладкомышечного актина, трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и молекулы межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1). TGF- $\beta 1$ участвуют в процессах репарации при остром отторжении аллотрансплантата [264]; при повреждениях, вплоть до уменьшения воспалительных проявлений, посредством хемотаксиса, привлечения фибробластов [142, 243, 272].

В связи с тем, что дисфункция эпителия является признаком также и воспалительных заболеваний кишечника, IL-22 имеет решающее значение для поддержания функции кишечного барьера путем активации процессов регенерации эпителиальных клеток в кишечнике [125, 270].

Принимая во внимание полифункциональность IL-22 и тропность к различным тканям организма, нами представляется актуальным дальнейшее определение уровня IL-22 и изучение его в качестве диагностического маркера степени тяжести АтД у детей и коморбидной патологии.

1.5. Полиморфизм гена филаггрина (FLG) и его клинико-диагностическое значение в патогенезе atopического дерматита

АтД – заболевание, наследуемое по полигенному типу, при котором передается совокупность генетических признаков, участвующих в формировании атопии. Развитие атопии обусловлено участием множества генов, локализованных на разных хромосомах (1q21, 3q15-21, 5q22.1, 13q14, 15q14, 17q21-25, 18q21, 20q13.33) [17].

Первые полногеномные исследования АтД были проведены в начале 2000-х гг., результаты которых показали, что гены эпидермального дифференцировочного комплекса расположены в области 1q21 и 17q25. В 2007 г. на хромосоме 3q был выявлен ген COL29A1 – первый позиционно-клонированный ген, кодирующий эпидермальный коллаген, играющий значимую роль в сохранении целостности дермы за счет сцепления кератиноцитов и защите от проникновения антигенов [246].

В последние годы были проведены исследования полиморфных локусов генов-кандидатов АтД: генов белков цитокиновой сети, генов, кодирующих белки эпидермиса, генов Toll-like receptors. На хромосоме 5q31-33 выявлена связь генов, кодирующих продукцию IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, GM-CSF с иммунологическими механизмами атопии и синтезом IgE [32, 222].

В 1981 г. описан один из представителей класса структурных белков рогового слоя кожи, играющий ведущую роль в формировании эпителия – FLG; ФЛГ), который образуется в результате протеолиза кератогиалиновых гранул зернистого слоя эпидермиса – профилаггрина [22, 207].

Ген, кодирующий FLG, характеризуется высокой степенью полиморфности. На данный момент известно множество мутаций гена FLG, 4 из которых (2282del4, R501X, S3247X и R2447X) с большей частотой встречаются среди европейской популяции [173]. Ученые определяли частоту нуль – мутаций FLG полиморфных аллелей R501X и 2282del4 в различных этнических группах и сделали заключение, что они имеют разный профиль частоты мутаций [178, 198, 214], например, типичные для европейской популяции полиморфизмы R501X и 2282del4i, не были идентифицированы у японцев [173]. Почти у трети населения Японии, страдающих АтД, были обнаружены 4 мутации – Ser2554X, 3321del, Ser2889X и Ser3296X [180]. Для жителей Китая характерны мутации p.Arg4307X, c.441delA, c.249insG, c.7945delA, p.Gln2147X, c.5757del4 и p.Glu2422X [261]. У здоровых жителей Европы частота мутаций R501X составляет 0,8%, а у пациентов с АтД – 3,0%; данная мутация у жителей Азии, Италии, Африки отсутствует [167].

Доказано, что мутации гена FLG, расположенного в хромосоме 1q21.3, являются предрасполагающим фактором развития заболеваний, связанных с нарушением барьерной функции кожи. Механизмы нарушения кожной проницаемости, которые сопровождаются экспрессией гена FLG, полностью не изучены, однако имеются данные, указывающие на участие гена FLG в дифференцировке эпидермиса [191, 225], в результате нарушения целостности кожи происходит облегченное проникновение гаптенов [181]. Известно, что при распаде FLG образуются аминокислоты (глутамин, гистидин и др.), формирующие комплекс Natural Moisturizing Factor, регулирующий влажность кожи. Подтверждением данного факта является более высокий поверхностный pH у носителей нулевой мутации в FLG, в том числе, и при отсутствии поражений кожи. Кроме того, указанные аминокислоты рогового слоя проявляют выраженные антимикробные свойства, в частности, в отношении *Staphylococcus aureus*, роль которого доказана в хронизации и тяжести АтД, благодаря высвобождению в коже экзотоксинов-суперантигенов, вызывающих Th2 воспалительный ответ [103]. Помимо иммунологического действия экзотоксины непосредственно повреждают кожный барьер за счет продукции про-

теиназ, которые «выводят из строя» корнеодесмосомы, а также в связи с нарушением образования липидных пластинок эпидермиса под действием глицерофосфолипидов [53, 195].

В появление кожного зуда подтверждено влияние клещей бытовой пыли, протеолитическая активность которых способствует повышенной эпителиальной проницаемости и дальнейшему проникновению аллергенов [223].

Интактный кожный барьер защищает от проникновения аллергенов, которые выступают вторичными факторами, усугубляющими поражение кожи, что доказано наличием корреляционной зависимости между объективными параметрами атопического воспаления по данным индекса SCORAD и содержанием специфического IgE к аллергенам клещей домашней пыли [192].

Доказано, что интенсивность трансэпидермальной потери воды, зависящая от величины структурных поражений кожи, определяет тяжесть АтД. Параметры насыщения клеток кожи водой при АтД выше в случае отсутствия мутации гена FLG по сравнению с таковыми при нуль-мутации [161].

М.Kelleher с соавт. (2015) обследовали большую группу новорожденных детей, которым после рождения оценивали состояние кожного барьера (при отсутствии клинических проявлений АтД), чтобы спрогнозировать раннее развитие АтД и определить, предшествуют ли увеличение трансэпидермальной потери воды развитию клинической симптоматики. Повышение трансэпидермальной потери воды при рождении достоверно прогнозировало АтД у детей; уже в возрасте 6 месяцев – АтД заболели 18,7% обследованных детей, в 12 месяцев – 15,5% [197].

С.Cramer с соавт. (2010) обнаружили у пациентов с ихтиозом две нуль-мутации, R501X и 2282del4, которые блокируют синтез FLG. Было доказано, что гетерозиготная мутация гена FLG проявляется легкой формой заболевания, с неполным доминированием. Пациенты с гомозиготной мутацией гена FLG страдают тяжелой формой заболевания, с нарушением кератинизации – *ichthyosis vulgaris*, который зачастую сопутствует атопическому воспалительному заболеванию кожи. Доказано, что ключевым патогенетическим фактором в развитии ихтиоза служит недостаток гена FLG [147].

Гетерозиготная мутация частично снижает экспрессию FLG; полный дефицит FLG возможен только при гомозиготной мутации гена, которая не только нарушает целостность кожного барьера, но и способствует последующей эволюции аллергии в виде «атопического марша» [144]. Нулевые мутации гена FLG являются важным фактором риска формирования всех аспектов atopической патологии, например, в развитии бронхиальной астмы у детей раннего возраста имеет значение мутация FLG и пищевая аллергия. В 42 исследованиях, проведенных среди детей с АД и бронхиальной астмой, была обнаружена высокая частота полиморфизмов p.Arg501X и c.2282del4 гена FLG. Доказана корреляция мутаций в гене FLG с ранним началом и тяжелым течением заболевания дерматита, его хронизацией, неблагоприятным прогнозом с высоким риском трансформации в бронхиальную астму [135, 174].

По данным группы исследователей, в результате полного секвенирования FLG у разных этнических групп с atopическим воспалением кожи выявлены добавочные полиморфизмы R501X и 2282del4с частотой встречаемости 18,0% и 48,0% соответственно [153], нуль-мутации которых по данным E.Greisenegger с соавт. (2010) являются важнейшими факторами манифестации АД [173].

Доказано, что у детей – носителей мутаций p.Arg501X и c.2282del4 – при контакте в раннем возрасте с аллергенами кошачьей шерсти больше шансов развития заболеваний atopического генеза, однако происхождение такой закономерности до конца не определено. По данным M.Li с соавт. (2012) подобного рода взаимосвязь в развитии дерматита найдена между сенсibilизацией к арахису и мутацией p.Lys4671X [207].

Интересны результаты работы ученых из Германии, которые обнаружили, что шансы развития atopического кожного заболевания у детей – носителей различных модификаций гена FLG – возрастают в семьях, где есть старшие братья или сестры, при этом мутации сопряжены манифестацией дерматита в раннем возрасте до 2 лет, а посещение детского сада снижает данный риск [173].

В исследовании M.D.Howell с соавт. (2009) доказано, что гиперпродукция Th2 при atopическом воспалении кожи у больных уменьшает экспрессию FLG, а значит

можно сделать вывод, что дефицит FLG и последующее нарушение кожного барьера больные «приобретают» в результате местного воспалительного иммунного ответа [184].

Исследования показывают, что большинство пациентов с АтД «перерастают» свою болезнь. Это также доказывает, что дефицит FLG может быть результатом иммунного ответа у многих пациентов с АтД. Кроме того, положительный ответ больных на местную противовоспалительную гормонотерапию дополнительно свидетельствует о том, что нарушение барьерной функции кожи может быть вторичным [138].

Доказано, что мутации гена FLG – сильный и неоднократно подтвержденный генетический фактор риска развития АтД, с противоречивыми данными о частоте встречаемости и роли различных полиморфизмов гена FLG в развитии дерматита. Проведение дальнейших исследований продиктовано необходимостью уточнения взаимодействия мутаций гена FLG с другими клеточными и гуморальными факторами воспаления в иммунопатогенезе АтД с целью использования полученных данных в клинической практике врачей.

Заключение

Одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний в детском возрасте является АтД, который характеризуется тяжелым неуклонно рецидивирующим течением и нередким развитием фармакорезистентности. Остается неясным, какие именно механизмы определяют течение заболевания. В связи с этим изучению патоморфогенеза и иммуногенеза АтД было посвящено большое количество работ, по данным которых значение в плане прогноза дерматита исследователи придают сопутствующей патологии органов ЖКТ, в частности, ПЖ.

Однако в настоящее время не существует объективных критериев оценки значимости коморбидной патологии ПЖ в патогенезе АтД у детей, отсутствуют информативные лабораторные критерии прогнозирования течения и степени тяжести дерматита.

В качестве возможных дополнительных иммунохимических тестов можно рассматривать определение высокочувствительных маркеров активации и регуляции иммунного ответа, которые определяют выраженность воспаления различной этиологии, таких как цитокины CX3CL1 и IL-22. В связи с изложенными выше фактами представляется актуальным изучить клинико-диагностическое и прогностическое значение уровней CX3CL1 и IL-22 в сыворотке крови, а также роль модификаций гена FLG у детей с АД в зависимости от степени тяжести и сопутствующей патологии ЖКТ.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Описание исследования

Исследование проведено на кафедре факультетской педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в аллергологическом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области «Областная детская клиническая больница им. Н.Н.Силищевой».

Дизайн диссертационной работы основан на проведении открытого сравнительного проспективного рандомизированного исследования в параллельных группах и представлен в таблице 1.

Количество больных с АтД составило 342 ребенка в возрасте от 1 года до 16 лет 11 месяцев 29 дней, из них 158 (46,2%) девочек и 184 (53,8%) мальчиков, находившихся на стационарном лечении в аллергологическом отделении ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н.Силищевой» г. Астрахани. Из общего количества обследованных пациентов с atopическим воспалительным заболеванием кожи преобладали дети раннего (51,2%) и дошкольного (27,1%) возраста.

Критериями включения в исследование стали дети с АтД различной степени тяжести в периоде обострения, при наличии информированного добровольного согласия родителей на участие в исследовании.

Критериями исключения служили наличие соматических или иных аллергических воспалительных заболеваний (острая и хроническая крапивница, аллергический риноконъюнктивит, бронхиальная астма и др.).

В ходе выполнения исследования критерии включения/исключения были сформулированы в соответствии с поставленными на каждом этапе работы задачами.

Таблица 1 – Дизайн исследования

<i>1 этап. Анализ совокупности ультразвуковых признаков патологии ПЖ у детей с АтД различной степени тяжести.</i> Дети с АтД, n=342 Возраст 1 год–16 лет 11 месяцев 29 дней Мальчики, n=184 Девочки, n=158 Условно здоровые n=60 детей, возраст 1 год–16 лет 11 месяцев 29 дней					
АтД+РП n=177					АтД–РП n=165
АтД легкой степени n=18	АтД средней степени n=124	АтД тяжелой степени n=35			
Постпрандиальное УЗИ ПЖ, доплерография ВБА n=177					
ХП n=21	РП n=117		Физиологическое состояние ПЖ n=39		
Допплерография сосудов микроциркуляторного русла ПЖ n=177					
ХП n=16	РП n=122		Физиологическое состояние ПЖ n=39		
<i>2 этап. Определение клинико-диагностического значения уровней цитокинов CX3CL1, IL-22 в сыворотке крови у детей с коморбидной патологией: АтД и РП.</i> АтД+РП, n=62 АтД–РП, n=28 Возраст 1 год–2 года 11 месяцев 29 дней Мальчики, n=45 Девочки, n=45 Группа контроля – соматически здоровые дети без отягощенного семейного аллергологического и соматического анамнеза, n=20, возраст 1год–2 года 11 месяцев 29 дней					
АтД легкой степени n=19		АтД средней степени n=41		АтД тяжелой степени n=30	
АтД+РП n=10	АтД–РП n=9	АтД+РП n=28	АтД–РП n=13	АтД+РП n=24	АтД–РП n=6
<i>3 этап. Определение роли мутации с.2282_2285del и с.1501C>T в гене FLG в патогенезе АтД.</i> Дети с АтД, n=66 Возраст 1 год-4 года 11 месяцев 29 дней Мальчики, n=46 Девочки, n=22 Условно здоровые дети, n=20, возраст 1 год–4 года 11 месяцев 29 дней					
АтД легкой степени n=17		АтД средней степени n=29		АтД тяжелой степени n=20	

Объем обследования определен стандартом оказания медицинской помощи больным АтД (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.12.2012 г. № 1613н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при тяжелых формах атопического дерматита»).

Обследование детей проводили согласно «Федеральным клиническим рекомендациям диагностики и лечения атопического дерматита» (2016). Состояние пациентов определяли в соответствии с общепризнанными основными диагностическими параметрами АтД: интенсивность кожного зуда, клинические особенности атопического воспалительного поражения кожи, хроническое течение рецидивирующего характера, наличие отягощенной наследственности, ранний дебют дерматита и т.д. [108].

Для оценки степени тяжести АтД определяли индекс SCORAD, который основан на балльной оценке объективных признаков: папулезная сыпь, отек, мокнутие, корки, расчесы, покраснение, сухость кожи, лихенификация, шелушение. Принимали во внимание 4-х уровневую шкалу: при отсутствии признака выставляли 0; в случае слабой интенсивности проявлений применяли 1; при умеренной интенсивности проявлений применяли 2; при выраженных проявлениях - 3. При оценке распространенности кожного поражения использовали правило «девятки», в котором за единицу измерения принимали площадь ладони больного, эквивалентную одному % от поверхности кожи. Анализ субъективных симптомов (наличие зуда, характер сна, беспокойство) осуществляли родители детей [50].

Основываясь на указанные ранее федеральные клинические рекомендации и особенности кожного воспаления, среди всех больных основной группы выделили три подгруппы по степени тяжести дерматита: 1 – легкую, 2 – среднетяжелую и 3 – тяжелую непрерывно-рецидивирующую (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение больных детей в зависимости от пола и степени тяжести АтД

Пол	Легкая степень n=39 (11,4%)	Средняя степень n=237 (69,3%)	Тяжелая степень n=66 (19,3%)
Мальчики n=184 (53,8%)	21 (53,8%)	118 (49,8%)	45 (68,2%)
Девочки n=158 (46,2%)	18 (46,2%)	119 (50,2%)	21 (31,8%)

При определении степени тяжести основывались на следующих характеристиках:

1. легкая степень тяжести проявляется ограниченным локализованным поражением кожи, возникающим на фоне погрешности в диете и после перенесенных острых вирусных инфекций, обострения носят единичный (1-2 раза в год) непродолжительный характер до 1 месяца; с хорошим устойчивым эффектом от проводимой фармакотерапии; межрецидивный период длится от 4 месяцев до полугода;
2. средняя степень тяжести атопического процесса определяется обширным воспалением кожи, с характерными многократными (более 3-4 раз в год) и продолжительными обострениями; лечение малоэффективно; длительность межрецидивного периода составляет менее 4 месяцев;
3. тяжелая степень атопического заболевания сопровождается многократным (более 6 раз в год) и длительным (несколько месяцев или постоянно) диффузным кожным воспалением; терапия с кратковременным, нестойким, незначительным улучшением, межрецидивный период составляет менее 2 месяцев.

Распределение больных АтД в зависимости от возраста и степени тяжести заболевания представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение больных АтД в зависимости от возраста и степени тяжести заболевания

Возрастные периоды АтД n=342 (100,0%)	Легкая степень тяжести n=39 (11,4%)	Средняя степень тяжести n=237 (69,3%)	Тяжелая степень тяжести n=66 (19,3%)
Младенческая форма n=175 (51,2%)	19 (10,8%)	112 (64,0%)	44 (25,2%)
Детская форма n=144 (42,1%)	15 (10,4%)	107 (74,3%)	22 (15,3%)
Подростковая форма n=23 (6,7%)	5 (21,7%)	18 (78,3%)	0

Пациенты проходили обследование согласно действующим отраслевым стандартам (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от

28.12.2012 г. № 1613н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при тяжелых формах атопического дерматита»), которое включает исследование клинического и биохимического анализа крови, иммунологическое обследования (определение уровней общего и специфических IgE в сыворотке крови, антител к гельминтам и простейшим), копрологического исследования, УЗИ органов брюшной полости.

Для обработки информации, с целью оценки распространенности, анамнеза, провоцирующих факторов развития кожных аллергических заболеваний и патологии органов гепатопанкреатобилиарной зоны, были разработаны анкеты обследуемого ребенка. Анкеты заполняли мамы детей.

Анкеты обследуемых детей включали сведения о пациенте (Ф.И.О., пол, возраст), месте жительства и условиях проживания, основной и сопутствующий диагноз, анамнез настоящего заболевания, лекарственный анамнез у ребенка, аллергический и соматический анамнез у родителей и ближайших родственников.

В анкете отражали данные о течении беременности матери (заболевания и осложнения во время беременности, характер питания, вредные привычки, прием лекарственных средств, сроки и способы родовспоможения) и послеродового периода (состояние ребенка после родов, особенности питания мамы, сроки грудного вскармливания и введения прикорма, прием антибактериальных или других лекарственных препаратов, перенесенные заболевания, сроки вакцинации). Кроме того, мамы отмечали, когда и с чем связаны первые симптомы дерматита, жалобы, особенности питания, частоту дефекаций и характер стула.

2.2. Ультразвуковое исследование поджелудочной железы у детей больных атопическим дерматитом различной степени тяжести

Исследование частоты и структуры патологии поджелудочной железы у детей с АД было проведено с использованием метода ультразвуковой диагностики.

Всем детям в специально оснащенной кабинете утром натощак по стандартной методике проводили УЗИ органов гепатопанкреатобилиарной зоны, продолжительностью 20-25 минут на аппаратах «GE Voluson S8» (США), «Vivid S5» (Корея), «АЛОКА-4000» (Япония) конвексным датчиком с частотой 1,5-6 МГц и линейным датчиком с частотой 4-13 МГц.

Ультразвуковая эхография ПЖ заключалась в оценке контуров, формы, размеров головки, тела и хвоста, эхоструктуры, диаметра главного панкреатического протока [71, 77].

Для детального исследования ПЖ выполняли пробу с пищевой нагрузкой, в УЗ протоколе помимо стандартных характеристик фиксировали сумму размеров головки, тела и хвоста железы натощак. Затем через 1,5 часа после пищевой нагрузки (пробный завтрак, состоящий из 250 г черного хлеба, 50 г сыра, 200 мл чая) повторно определяли сумму размеров железы и высчитывали постпрандиальный коэффициент 1 (ППК1) по формуле.

$$\text{ППК1} = \frac{\text{сумма разм. ПЖ после еды} - \text{сумма разм. ПЖ до еды, см}}{\text{сумма размеров ПЖ до еды, см}} * 100\%$$

При увеличении ППК1 не более чем на 5,0% или уменьшении размеров ПЖ диагностировали ХП, при увеличении размеров на 5,0-10,0% – РП, а при увеличении более 10,0% определяли нормальную постпрандиальную реакцию [83].

Для оценки кровотока в ВБА линейным датчиком через переднюю брюшную стенку в режиме ЦДК и ИД определяли показатели кровотока: линейную скорость кровотока (ЛСК, см/с) и индекс резистентности (RI) натощак и через 1,5 часа после

пищевой нагрузки [72, 75]. Данные постпрандиального исследования на уровне рассчитали с помощью постпрандиального коэффициента 2 (ППК2) по формуле.

$$\text{ППК2} = \frac{\text{ЛСК, см/с ВБА после еды}}{\text{ЛСК, см/с ВБА до еды}}$$

Для оценки микроциркуляторного русла ПЖ линейным датчиком через переднюю брюшную стенку в режиме ЦДК и ИД определяли показатели кровотока: линейную скорость кровотока (ЛСК, см/с) и индекс резистентности (RI) на уровне тела железы натошак и через 1,5 часа после пищевой нагрузки. Данные постпрандиального исследования на уровне микроциркуляторного русла ПЖ рассчитали с помощью постпрандиального коэффициента 3 (ППК3) по формуле.

$$\text{ППК3} = \frac{\text{ЛСК, см/с микроциркуляторное русло после еды}}{\text{ЛСК, см/с микроциркуляторное русло до еды}}$$

Если параметры ППК2 и ППК3 составляли менее 1,1, то диагностировали ХП, при уровне – от 1,1 до 1,5 устанавливали РП, а показатели ППК2 и ППК3 более 1,5 определяли нормальную реакцию ПЖ.

2.3. Методы определения уровней цитокинов в сыворотке крови

Определение содержания CX3CL1 (фракталкина) и IL-22 (интерлейкина-22) в сыворотке крови проводили у 90 детей, больных АтД младенческой формой (основная группа) в период обострения заболевания. Возраст пациентов – от 1 года до 2 лет 11 месяцев 29 дней, среди них мальчиков – 45 (50,0%), 45 (50,0%) – девочек. По характеру течения АтД выделили несколько групп: первую группу составили пациенты с АтД легкого течения (19 (21,1%) детей); вторую группу – дети с атопическим заболеванием кожи средней степени тяжести (41 (45,6%)) детей и третью – дети с дерматитом тяжелого непрерывно-рецидивирующего течения (30 (33,3%)).

Кроме того, были также сформированы группы детей с АтД в сочетании с реактивными изменениями ПЖ, и детей, у которых была выявлена только атопическая патология. В ходе обследования у 62 детей (68,9%) были выявлены ультразвуковые признаки РП; у 28 детей (31,1%) патология ПЖ по данным УЗИ отсутствовала.

В контрольной группе было 20 соматически здоровых детей от 1 года до 2 лет 11 месяцев 29 дней.

2.3.1. Определение уровня CX3CL1 в образцах сыворотки крови

Определение содержания сывороточного хемокина CX3CL1 у пациентов с атопическим воспалением кожи осуществляли посредством иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-систем «RayBio® Human Fractalkine» фирмы «RayBiotech, Inc.» (США). В процедурном кабинете утром натощак из локтевой вены проводили забор крови, свежесобранные образцы помещали в охлажденные центрифужные пробирки объемом 5 мл. Кровь центрифугировали в течение 300 секунд со скоростью 3000 оборотов в минуту, после чего полученную сыворотку помещали в пробирки микроцентрифужные эппендорф. Сыворотку крови для определения содержания CX3CL1 замораживали и хранили в лаборатории в специальном холодильнике при $t = -20^{\circ}\text{C}$, в защищенном от света месте до проведения исследования.

Метод проведения ИФА по определению CX3CL1 в образцах сыворотки крови у детей основывался на применении микропланшет в наборе с сорбированными антителами, специфичными к CX3CL1. Стандарты или образцы добавляли в определенные лунки планшета. Затем авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена, добавляли в каждую лунку планшета и проводилась инкубация.

После добавления TMB Substrate цвет изменялся только в лунках, содержащих CX3CL1, антитела с биотином и авидин-пероксидазой хрена. Ферментативная реакция прекращалась добавлением раствора серной кислоты.

Оптическую плотность измеряли фотометрическим методом на длине волны 450 нм. Концентрацию CX3CL1 в образцах рассчитывали в соответствии со стандартной (калибровочной кривой), минимальное полученное содержание хемокина – CX3CL1 – 3,3 пг/мл.

2.3.2. Определение уровня IL-22 в образцах сыворотки крови

Определение содержания сывороточного цитокина IL-22 у пациентов с атопическим воспалением кожи осуществляли посредством ИФА с применением тест-систем «Bender MedSystems Human IL-22 ELISA» фирмы «eBioscience, Bender MedSystems» (США). В процедурном кабинете утром натощак из локтевой вены проводили забор крови, свежесобранные образцы помещали в охлажденные центрифужные пробирки объемом 5 мл. Кровь центрифугировали в течение 300 секунд со скоростью 3000 оборотов в минуту, после чего полученную сыворотку помещали в пробирки микроцентрифужные эппендорф. Сыворотку крови для определения содержания IL-22 замораживали и хранили в лаборатории в специальном холодильнике при $t = -20^{\circ}\text{C}$, в защищенном от света месте до проведения исследования.

В образцах сыворотки крови исследовали уровень IL-22 методом ИФА с применением наборов для количественного определения IL-22 в биологических жидкостях.

При проведении ИФА по определению IL-22 в образцах сыворотки крови у детей, использовали микропланшеты с сорбированными на дне лунок антителами, специфичными к IL-22 человека. IL-22 тестируемых образцов, стандартов и контрольных образцов связывался со специфическими антителами. Введенный в микропланшет биотиновый конъюгат антител к антителам IL-22 связывался с IL-22, конъюгированным с первыми антителами.

После инкубации и промывки из лунок удаляли несвязавшийся биотиновый конъюгат, и в лунки вносили конъюгат стрептавидин- пероксидаза хрена, связыва-

ющийся с биотином, конъюгированным с IL-22. После повторной инкубации и промывки из лунок удаляли несвязавшийся конъюгат стрептавидина, и в лунки вносили субстратный раствор, который взаимодействовал с ферментным комплексом с образованием окрашенного раствора.

Интенсивность окрашивания, измеренная при длине волны 450 нм, прямо пропорциональна концентрации IL-22, присутствующему в тестируемых образцах. Концентрацию IL-22 в образцах определяли по стандартной кривой, построенной по 7 приготовленным разведениям стандарта, минимальное полученное содержание цитокина IL-22 – 5,0 пг/мл.

2.4. Молекулярно-генетические исследования

2.4.1. Метод выделения геномной ДНК

В ходе выполнения данного раздела работы обследовано 66 детей с АД различной степени тяжести в период обострения. Возраст пациентов варьировал от 1 года до 4 лет 11 месяцев 29 дней, из них мальчиков 42 (63,6%), девочек – 24 (36,4%). По степеням тяжести дерматита сформировали три группы: в первой группе – 17 детей (25,8%) с легким течением; во второй – было 29 детей (43,9%) с дерматитом средней степени тяжести; в третьей – 20 детей (30,3%) с тяжелым течением дерматита.

Контрольную группу составили 20 условно здоровых детей от 1 года до 4 лет 11 месяцев 29 дней. В качестве биологического материала для проведения исследования использовали пятна крови, высушенные на фильтровальной бумаге. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции [172]. Качество ДНК проверяли при помощи электрофореза в 0,8% агарозном геле, после чего концентрацию и чистоту оценивали спектрофотометрически. Для этого снимали спектр поглощения ДНК. Все образцы ДНК с концентрацией не менее 10 нг/мкл и соотношением поглощений на длинах волн 230 нм 260 нм и 280 нм (260/280 и 260/230) в диапазоне 1,8-2,0 были отправлены на дальнейшее исследование.

2.4.2. Метод полимеразной цепной реакции синтеза ДНК

Генотипы полиморфных маркеров rs61816761(с.1501C>A) и rs558269137(с.2282_2285del) экзон 03 гена FLG анализировали методом ПЦР в режиме реального времени, с последующим рестрикционным анализом и секвенированием. Исследуемые геномные области амплифицировали с использованием метода ПЦР в режиме реального времени на приборе ABI 7500 Fast (ThermoFisherScientific, США) в 10 мкл реакционной смеси AmpliTaqGold 360 (ThermoFisherScientific, США) с добавлением 500 нмоль праймеров («Евроген», Россия) и 250 нмоль флуоресцентных зондов («ДНК–Синтез», Россия).

Условия ПЦР: 95 °С/10 минут – 1-й цикл; 95°С/, 10 секунд, 54-660°С/, 60секунд – 40 циклов. В зондах использовали флуоресцентные красители – FAM (карбоксифлуоресцеин) и HEX (гексахлорофлуоресцеин), а также тушитель флуоресценции – BHQ-1. Обозначения полиморфных маркеров (rs 61816761, rs 558269137) гена FLG соответствовали принятым в базе данных dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>). Нуклеотидные последовательности праймеров и зондов, использованные в работе, представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Последовательности праймеров и зондов для проведения ПЦР в режиме реального времени

Полиморфный маркер	Структура праймеров и зондов
rs61816761	rs61816761-F,CCAGACCTATTTACCGATTG rs61816761-R,TGGAGGAAGACAAGGATC rs61816761-FAM,FAM-cagGcaCgaGacagc–BHQ-1 rs61816761-VIC, VIC- cagGcaTgaGacagc –BHQ-2
rs558269137	rs558269137, GAGTGCTCACCTGGTAGA rs558269137, TCAGAGACAGTGGACACC rs558269137-FAM, ACAGTCAGTGTTCAGGCCATGGACA rs558269137-VIC, VIC-AGACACACAG- TGTCAGGCCATGGACA –BHQ-2

2.5. Методы статистической обработки результатов

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов программ MS Office Excel 2003 (Microsoft), STATISTICA v.7.0 («StatSoft, Inc.», США) на основе графического, частотного анализа, описательной статистики, сравнения медиан в двух и более независимых выборках.

Нормальность распределения количественных показателей определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для уточнения статистической достоверности количественных признаков были использованы непараметрические методы статистики для зависимых и независимых групп: подсчет вариационного ряда, метод рангового однофакторного анализа Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test), коэффициент ранговой корреляции Спирмена (RS).

Для описания полученных количественных признаков при несимметричном распределении относительно центра, результаты представляли в виде медианы [25; 75 перцентиль]. Перцентили представляют собой частоту попадания значений переменной в определённые интервалы с фиксированной вероятностью 25% и 75%.

Вариационный ряд – это однородная в качественном отношении статистическая совокупность, отдельные единицы которой характеризуют количественные различия изучаемого признака или явления.

Kruskal-Wallis test – непараметрический метод, предназначенный для проверки равенства медиан нескольких выборок и нулевых гипотез, согласно которым различные выборки были взяты из одного и того же распределения, или из распределений с одинаковыми медианами.

RS – коэффициент ранговой корреляции используется для выявления и оценки тесноты связи между двумя рядами сопоставляемых количественных показателей. В том случае, если ранги показателей, упорядоченных по степени возрастания или убывания, в большинстве случаев совпадают, делается вывод о наличии прямой корреляционной связи. Если ранги показателей имеют противоположную направленность, то говорят об обратной связи между показателями.

Для оценки качественных признаков между параметрами применялся коэффициент линейной корреляции Пирсона (χ^2 Pearson), с помощью которого оценивалась значимость различий между фактическим количеством исходов, выявленным в результате исследования и теоретическим количеством, при справедливости нулевой гипотезы.

Значимость различий в группах сравнения оценивалась при постоянно выбранном уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Ультразвуковое исследование органов гепатопанкреатобилиарной зоны у детей больных атопическим дерматитом различной степени тяжести

Данный этап работы посвятили определению частоты встречаемости и характера сочетанного поражения органов гепатопанкреатобилиарной зоны у детей с АтД по данным ультразвукового сканирования.

Обследовано 342 ребенка с АтД в возрасте от 1 года до 16 лет 11 месяцев 29 дней, с преобладающим большинством детей раннего (51,2%) и дошкольного (27,1%) возраста. В исследование принимали участие 184 (53,8 %) мальчика и 158 (46,2 %) девочек. В группу контроля вошли 60 условно здоровых детей в возрасте от 1 года до 16 лет 11 месяцев 29 дней.

В ходе работы выделили три группы детей по степени тяжести дерматита. В первую группу вошло 39 (11,4%) детей с АтД легкого течения, во вторую группу – 237 (69,3%) детей с дерматитом средней степени тяжести, в третью – 66 (19,3%) детей с атопическим воспалением кожи тяжелого непрерывно-рецидивирующего характера. 213 (62,3%) детей с АтД предъявляли жалобы на периодически возникающие боли в животе, связанные с приемом пищи; тошноту или рвоту, нерегулярный или неустойчивый характер дефекации, метеоризм, из них у 105 (49,3%) детей пальпаторно обнаружено увеличение печени и положительные «пузырные» симптомы.

По результатам анкет установлено, что у большинства обследованных детей (83,0%) заболевание кожи началось в раннем грудном возрасте и в 52,4% случаев было связано с нерациональным питанием, ранним переходом на искусственное вскармливание, нарушением диеты кормящей матери, реже причинами АтД слу-

жили перенесенные острые вирусные заболевания и вакцинация (12,0% и 8,0% соответственно). Остальные из опрошенных мам затруднялись в выявлении возможного триггерного фактора. Стало известно также, что в семьях обследуемых пациентов нередкими были заболевания органов ЖКТ, в частности ХП и хронический гастродуоденит, что отмечено в 32,0% и 42,0% случаев соответственно. У 205 (59,9%) детей выявлен отягощенный наследственный аллергоанамнез у ближайших родственников, а сочетание коморбидной патологии органов гепатопанкреатобилиарной зоны и заболеваний кожи атопического генеза было установлено в 157 (45,9%) семьях.

У преобладающего количества детей (287 (83,9%) с дерматитом в ходе исследования диагностировано изменение содержания общего IgE в сыворотке крови выше референтных параметров. Выраженное изменение концентрации общего IgE выявлено у 49 (14,3%) детей с непрерывно-рецидивирующим характером атопического заболевания и превышало нормальные показатели в 15-20 раз и более (максимальное значение 1572 МЕ/мл у ребенка двух с половиной лет). У 25 (7,3%) детей с легким и 182 (53,2%) детей со среднетяжелым характером воспаления кожи было отмечено увеличение содержания общего IgE в 8-10 раз от возрастной нормы.

По результатам проведенного стандартизированного УЗИ, реактивные изменения ПЖ в виде неоднородной структуры, повышения эхогенности паренхимы, изменения размеров, а также сочетание этих признаков диагностированы у 177 детей (51,8%) больных АтД преимущественно раннего и дошкольного возраста, что составило 78,3%; у 165 детей (48,2%) патологии ПЖ не выявлено. В группе контроля реактивные изменения железы выявлены у 6 (10,0%) детей, что достоверно ниже чем в группе детей больных АтД: $\chi^2=35,88$, $df=1$, $p=0,001$ ($p<0,05$) (рисунок 1).

Нами установлено, что при нарастании степени тяжести АтД частота выявления упомянутых реактивных изменений ПЖ увеличивалась. При этом, деформация желчного пузыря, гепато- и спленомегалия выявлены примерно в одинаковом проценте случаев у детей с АтД различной степени тяжести, при отсутствии достоверно значимых различий (таблица 5).

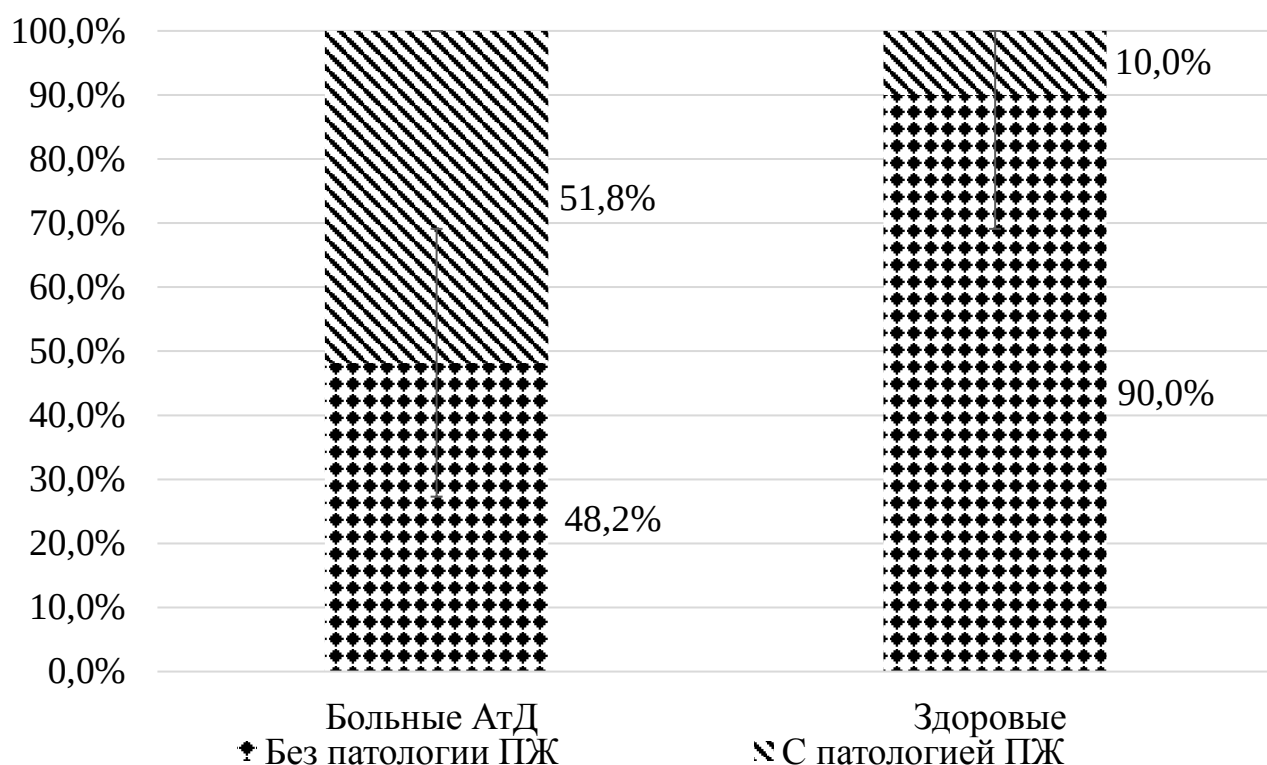


Рисунок 1 – Частота встречаемости патологии ПЖ у больных АтД и здоровых детей по данным УЗИ (%).

Таблица 5 – Частота встречаемости патологии органов гепатопанкреатобилиарной зоны у детей с АтД (%)

Патология органов ЖКТ	Легкое течение n=39	Среднетяжелое течение n=237	Тяжелое течение n=66	Уровень статистической значимости ($p < 0,05$)
Перегиб желчного пузыря n=75 (21,9%)	n=9 (23,1%)	n=50 (21,1%)	n=16 (24,2%)	$\chi^2 = -1,150$ df=2 p=0,562
РП n=177 (51,8%)	n=18 (46,1%)	n=124 (52,3%)	n=35 (53,0%)	$\chi^2 = 4,077$ df=2 p=0,130
Гепатомегалия n=80 (23,4%)	n=9 (23,1%)	n=49 (20,6%)	n=22 (33,3%)	$\chi^2 = 4,618$, df=2 p=0,099
Спленомегалия n=80 (23,4%)	n=9 (23,11%)	n=48 (20,2%)	n=23 (34,8%)	$\chi^2 = 6,139$ df=2 p=0,046

Деформация формы желчного пузыря в области дна или тела выявлена у 75 детей (21,9%), а лабильный перегиб диагностирован у 39 пациентов (11,4%). Правильная форма желчного пузыря обнаружена в 66,7% случаев у 228 детей с дерматитом различной степени тяжести. Просвет пузыря был анэхогенным с гомогенным содержимым, стенки оставались тонкими у детей всех исследуемых групп.

У детей с гепато- и спленомегалией отмечено незначительное увеличение размеров печени и селезенки в пределах 1,0-2,0 см от нормы, при этом изменение структуры или эхогенности паренхиматозных органов не выявлено, лабораторные данные в биохимическом и общем анализах крови были в пределах референсных значений.

Реактивные изменения ПЖ, трактуемые, по данным Л.А. Полещук и соавт. (2011) в виде неоднородной паренхимы железы при неизменной эхогенности, встречались примерно в одинаковом проценте случаев среди детей всех групп. У 62 (18,1%) детей выявлены диффузные изменения ПЖ, которые проявлялись в виде неоднородной паренхимы повышенной эхогенности, что является ультразвуковым признаком «уплотнения», преобладания фиброзной ткани в структуре железы и отражает наличие ХП [71].

Однородная эхографическая структура ПЖ встречалась у 236 (69,0%) детей с АтД, неоднородная паренхима выявлена у 106 (30,9%) детей. Зависимости между показателями степени тяжести дерматита и структуры ПЖ в ходе исследования получено не было, $\chi^2=1,150$, $df=2$, $p=0,562$ ($p>0,05$). Увеличенная ПЖ нормальной эхоструктуры выявлена у 44 детей (12,8%).

Для интерпретации изменений ПЖ, выявленных по данным стандартного УЗИ, 177 детям выполняли постпрандиальное исследование, основанное на расчете суммы размеров железы до и после еды, в результате которого определяли постпрандиальный коэффициент1 (ППК1).

У 21 (11,9%) ребенка с АтД после еды ППК1 повысился менее чем на 5,0 % или даже имел отрицательное значение; сумма размеров ПЖ до и после еды, медиана составила 4,3 [3,1; 4,7] vs 4,1 [3,0; 4,6], $p=0,012$ ($p<0,05$), паренхима железы

была неоднородной, повышенной эхогенности, что по литературным данным свидетельствует об отсутствии адаптационных возможностей железы и подтверждает наличие хронического латентного панкреатита. 13 детей этой группы предъявляли жалобы на периодически возникающие боли в животе, связанные с приемом пищи; тошноту или рвоту, метеоризм, однако при биохимическом исследовании изменения уровней ферментов не выявлено, в анализе кала отмечены признаки непостоянной стеатореи.

Для наглядности изменения ЛСК до и после еды у детей с АтД при хроническом латентном течении панкреатита, полученные данные отражены на рисунке 2.

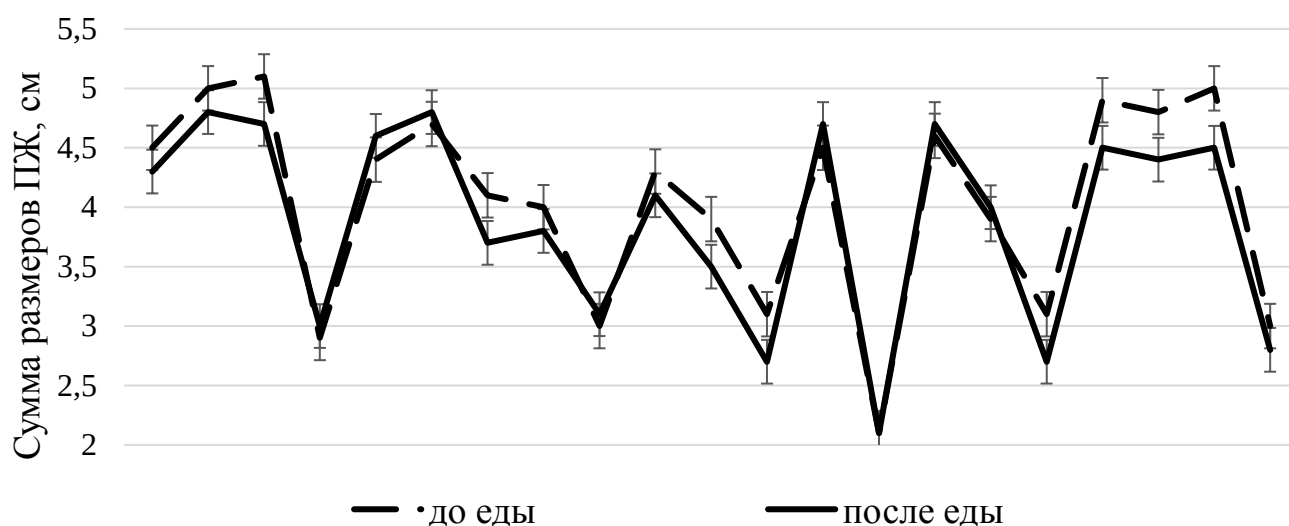


Рисунок 2 – Сумма размеров ПЖ до и после еды у детей с АтД при хроническом латентном панкреатите, см (n=21).

По данным постстпрандиального УЗИ через 1,5 часа после завтрака у 117 (66,1%) детей ППК1 изменился на 5,0-10,0%, свидетельствующий о РП, суммарные размеры ПЖ, медиана до и после еды составила 3,1 [2,6; 3,7] vs 3,4 [2,8; 4,0], $p=0,023$ ($p<0,05$), структура железы была неоднородной, эхогенность паренхимы нормальная. Клинически данная патология проявлялась болями в животе у 42 детей (35,9%). У 75 (64,1%) детей изменения ПЖ были ультразвуковой «находкой» при

отсутствии клинико-лабораторного подтверждения панкреатита (уровни ферментов не превышали референсных значений). На рисунке 3 представлены параметры изменения суммы размеров ПЖ до и после еды у детей с АтД при РП.

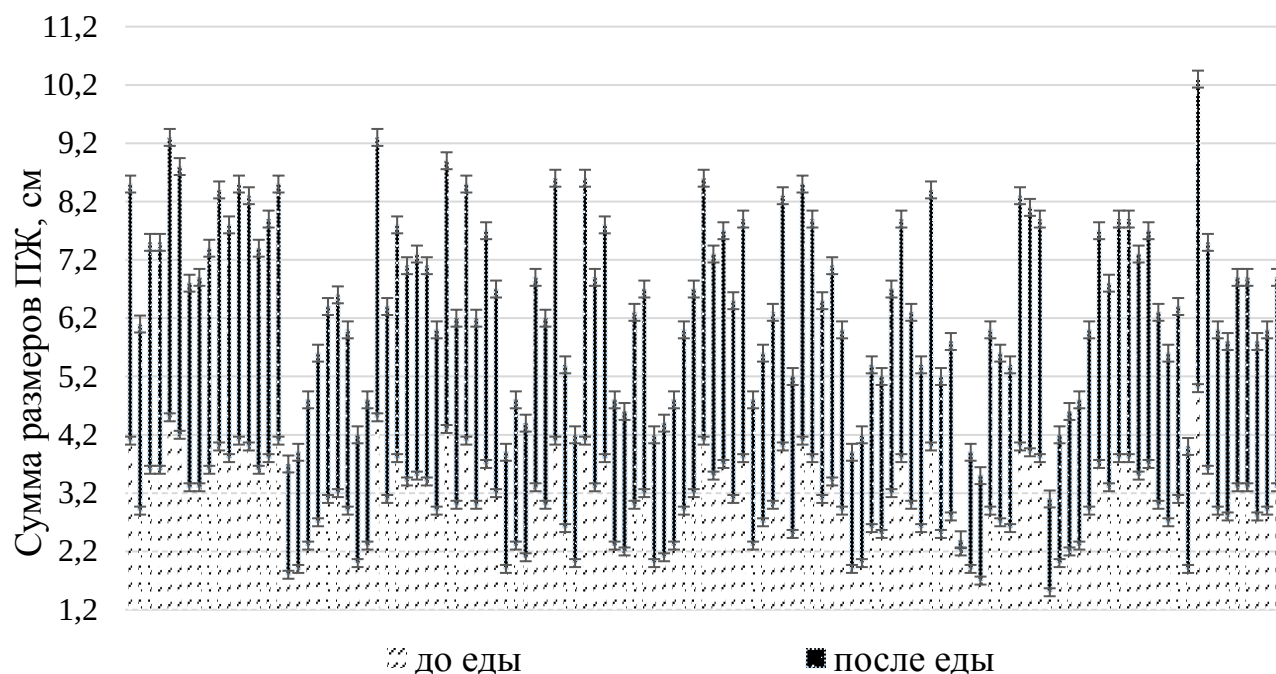


Рисунок 3 – Сумма размеров ПЖ до и после еды у детей с АтД при РП, см (n=117).

У 39 (22,0%) детей диагностирована физиологическая реакция ПЖ на прием пищи с постпрандиальным увеличением ПЖ более 10,0%. Умеренное увеличение размеров ПЖ при нормальной паренхиме – проявление функциональных изменений органа компенсаторного характера, сумма размеров ПЖ, медиана до и после еды – 2,5 [1,8; 3,0] vs 2,9 [2,2; 3,5], $p=0,004$ ($p<0,05$) соответственно, что свидетельствует о нормальном приросте размеров железы в ответ на прием еды. Данные абсолютных суммарных значений ПЖ функционального характера у детей с АтД представлены на рисунке 4.

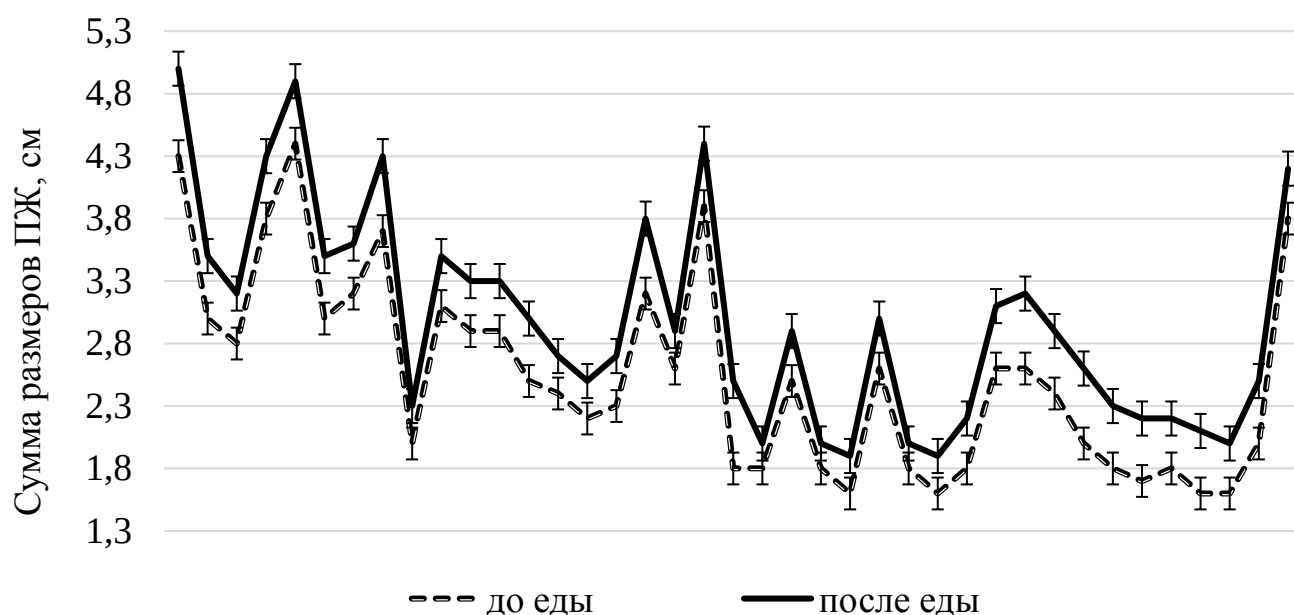


Рисунок 4 – Сумма размеров ПЖ до и после еды у детей с АтД при физиологическом состоянии ПЖ, см (n=39).

Наши результаты показали, что частота выявления ультразвуковых постпрандиальных признаков хронического латентного панкреатита, достоверно увеличивается при нарастании степени тяжести АтД (соответственно от 5,8% при легкой степени АтД; 9,7% при средне-тяжелом АтД; до 22,2% при тяжелом АтД) $\chi^2=10,05$, $df=2$, $p=0,013$ ($p<0,05$). Выявлено снижение частоты выявления ультразвуковых признаков РП при усугублении степени тяжести АтД (соответственно от 76,5% при легкой степени АтД; 67,7% при средне-тяжелом АтД; до 55,5% при тяжелом АтД) $\chi^2=10,93$, $df=2$, $p=0,003$ ($p<0,05$). Частота выявления совокупности ультразвуковых признаков, свидетельствующих о физиологическом состоянии ПЖ не имеет достоверных различий от степени тяжести АтД, и отмечается у каждого пятого пациента (17,6 % случ., 22,5% и 22,2% случ. соответственно) $\chi^2=4,14$, $df=2$, $p=0,07$ ($p>0,05$), данные представлены в таблице 6 и на рисунке 5.

Таблица 6 – Показатели ППК1 у детей с АтД различного течения, медиана [25; 75 перцентиль]

ППК1 < 5,0% (n=21)			ППК1 5,0-10,0% (n=117)			ППК1 > 10,0% (n=39)		
АтД легкой степени n=1 (5,8%)	АтД средней степени n=12 (9,7%)	АтД тяжелой степени n=8 (22,2%)	АтД легкой степени n=13 (76,5%)	АтД средней степени n=84 (67,7%)	АтД тяжелой степени n=20 (55,5%)	АтД легкой степени n=3 (17,6%)	АтД средней степени n=28 (22,5%)	АтД тяжелой степени n=8 (22,2%)
2,2*	-4,6 [-10; 0]	-6,7 [-6; -9,7]	8,7 [5,5; 9,4]	7,7 [6,9; 8,8]	8,45 [7,4; 9,0]	15 [10,5; 15]	16,7 [13,3; 21,5]	14,05 [12,8; 23,6]

Примечание: * представлено абсолютное значение ППК1

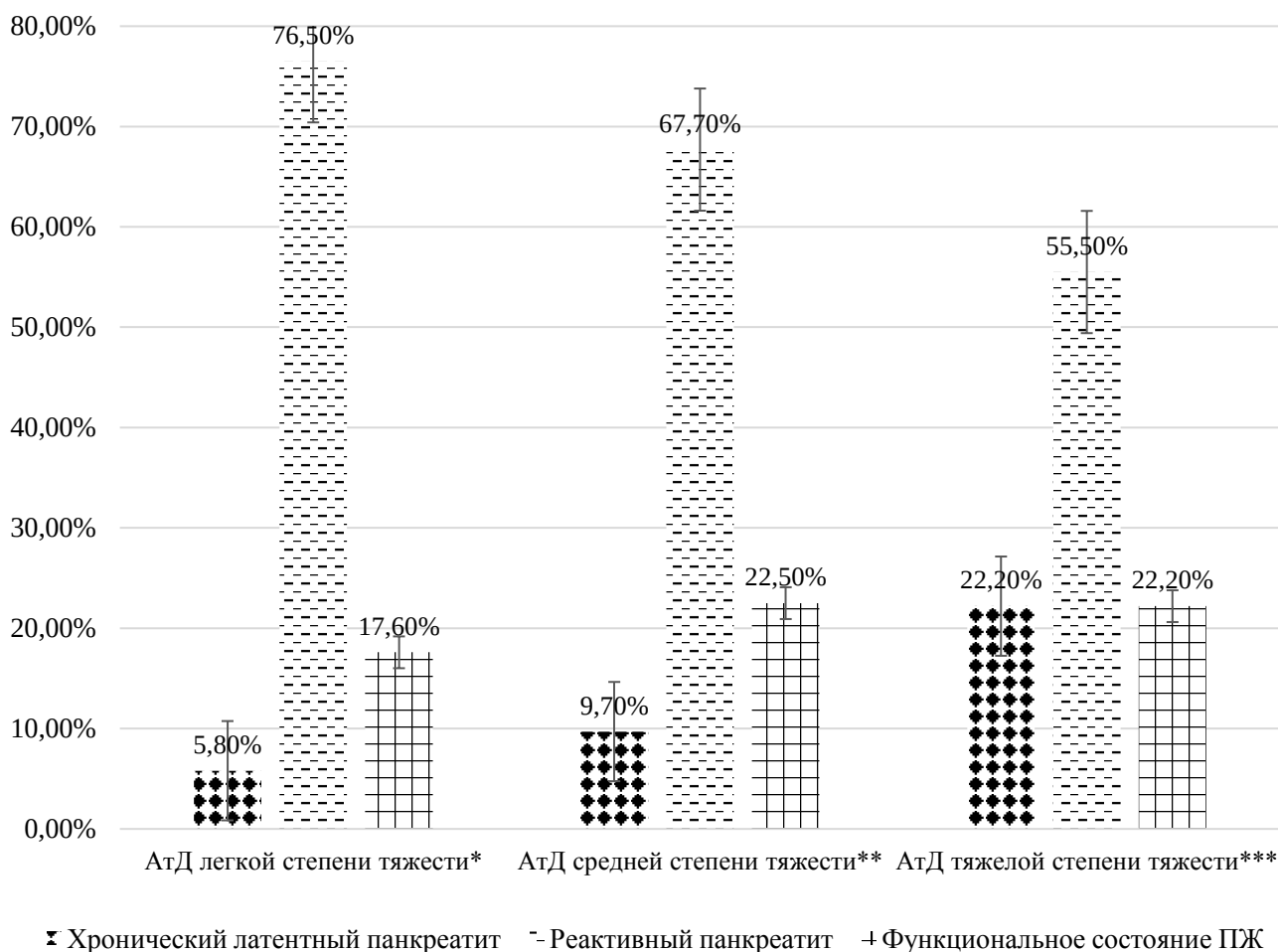


Рисунок 5 – Распределение больных АтД различной степени тяжести по характеру поражений ПЖ, %; n=177 (* – $p > 0,05$; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,05$).

Известно, что хронический воспалительный процесс любой локализации сопровождается изменением кровотока. Поэтому для оценки васкуляризации ПЖ мы определяли ЛСК и индекс резистентности в ВБА натощак и через 1,5 часа после еды с помощью ППК2.

У 21 (11,9%) ребенка с АтД выявлено отсутствие рабочей гиперемии, ППК2 в ВБА был ниже 1 и ЛСК, медиана составила 142,0 [140,0; 152,0] vs 148,0 [128,0; 172,0] до и после еды, $p=0,013$ ($p<0,05$), а при ИД – снижение RI до и после еды, медиана составила 0,565 [0,535; 0,578] vs 0,507 [0,495; 0,518], $p=0,02$ ($p<0,05$), что подтверждает хроническое латентное течение панкреатита. Паренхима ПЖ была неоднородной структуры и повышенной эхогенности вне зависимости от приема пищи. Прирост ЛСК в ВБА представлен на рисунке 6.

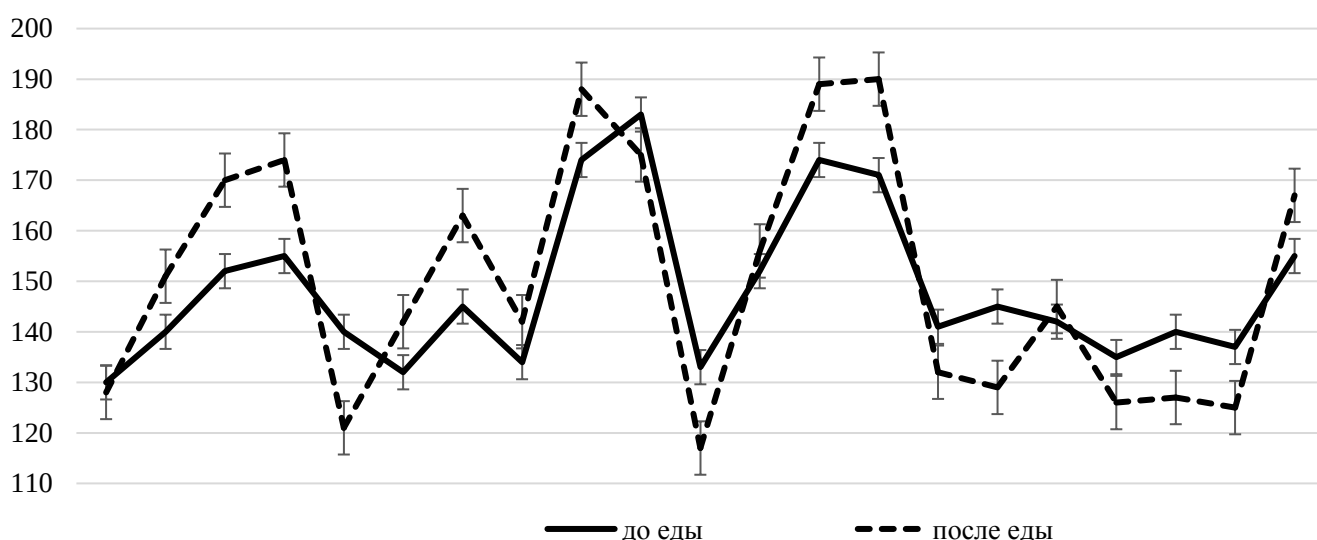


Рисунок 6 – ЛСК в ВБА до и после еды при хроническом латентном панкреатите у детей с АтД, см/с (n=21).

При расчете ППК2 РП диагностирован у 66,1% детей. ППК2 в ВБА был ниже 1,5 и ЛСК, медиана составила 151,0 [144,0; 160,0] vs 200,0 [187,0; 217,0] до и после еды, $p=0,013$ ($p<0,05$), а при ИД – снижение RI до и после еды, медиана составила 0,584 [0,574; 0,596] vs 0,597 [0,573; 0,599], $p=0,008$ ($p<0,05$). Паренхима ПЖ была неоднородной структуры, неизменной эхогенности не зависимо от приема пищи.

На рисунке 7 отображена ЛСК в ВБА до еды и прирост скорости кровотока после еды у детей с АтД при реактивном течении панкреатита.

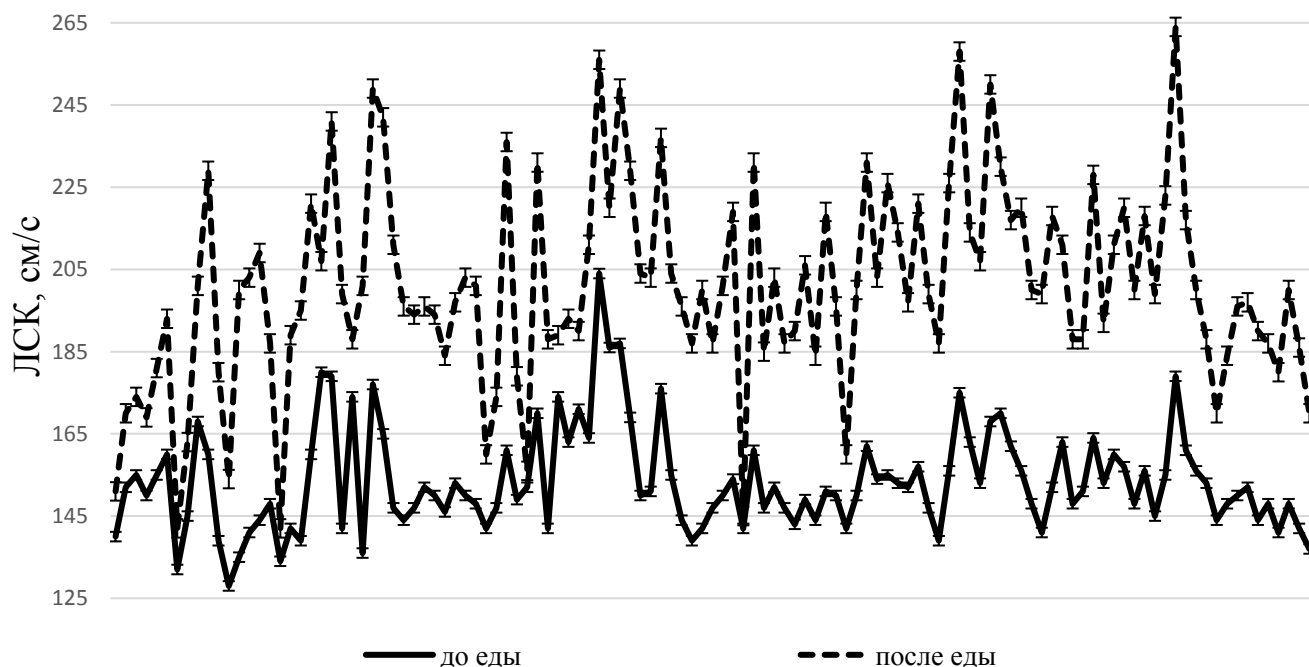


Рисунок 7 – ЛСК в ВБА до и после еды при РП у детей с АтД, см/с (n=117).

У 22,0% детей диагностирована физиологическая реакция ПЖ, ППК2 составил более 1,5; ЛСК, медиана составила 156,0 [151,0; 162,0] vs 238,0 [220,0; 247,0] до и после еды, $p=0,003$ ($p<0,05$), а при ИД – нормальные уровни RI до еды и прирост после еды, медиана составила 0,684 [0,674; 0,696] vs 0,697 [0,673; 0,701], $p=0,03$ ($p<0,05$). Структуры и паренхима ПЖ оставалась нормальной до и после еды. Заметный прирост абсолютных значений ЛСК в ВБА у 39 детей с АтД представлен на рисунке 8.

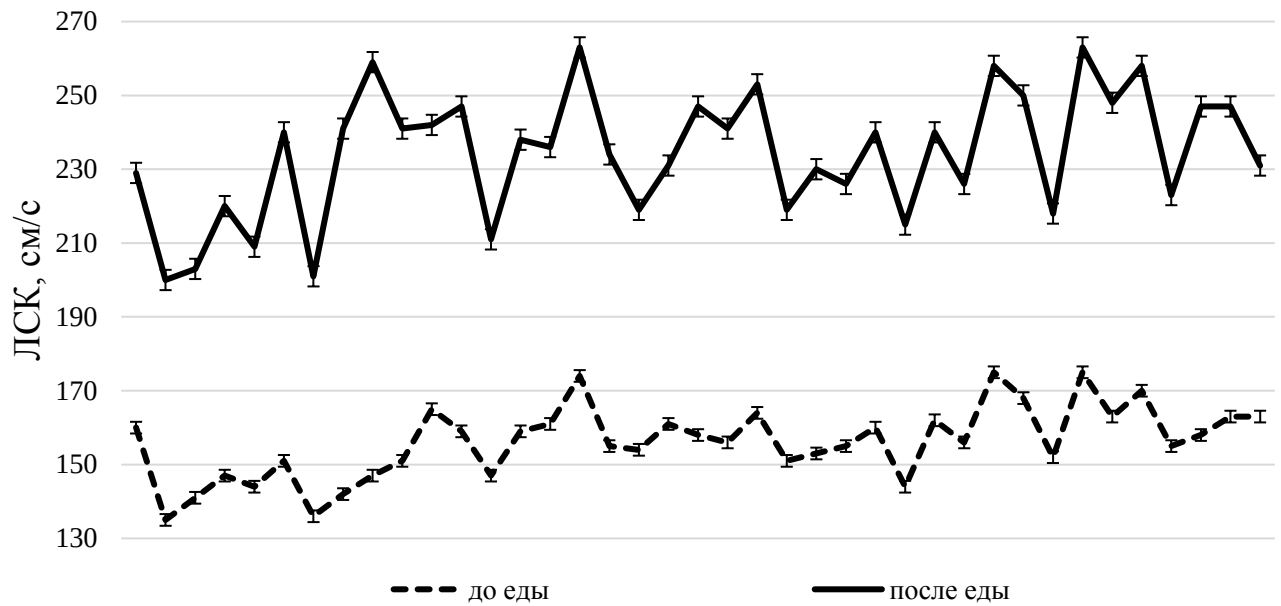


Рисунок 8 – ЛСК в ВБА до и после еды при физиологической реакции ПЖ у детей с АтД, см/с (n=39).

Для выявления изменений кровотока в ПЖ на уровне микроциркуляции рассчитывали ППКЗ. У 16 (9,0%) детей с АтД выявлено отсутствие рабочей гиперемии, постпрандиальный коэффициент в сосудах микроциркуляторного русла ПЖ был ниже 1,1 и ЛСК была снижена до и после еды, медиана – 15,0 [15,0; 16,5] vs 13,0 [12,0; 15,0] составила, $p=0,015$ ($p<0,05$), а при ИД – RI снижен до и после еды, медиана составила 0,52 [0,48; 0,54] vs 0,48 [0,45; 0,51] $p=0,02$ ($p<0,05$), что подтверждает хроническое латентное течение панкреатита. Структура железы была диффузно-неоднородной, повышенной эхогенности до и после еды. На рисунке 9 представлена ЛСК в сосудах микроциркуляторного русла до еды и прирост скорости кровотока после еды у детей с АтД при РП.

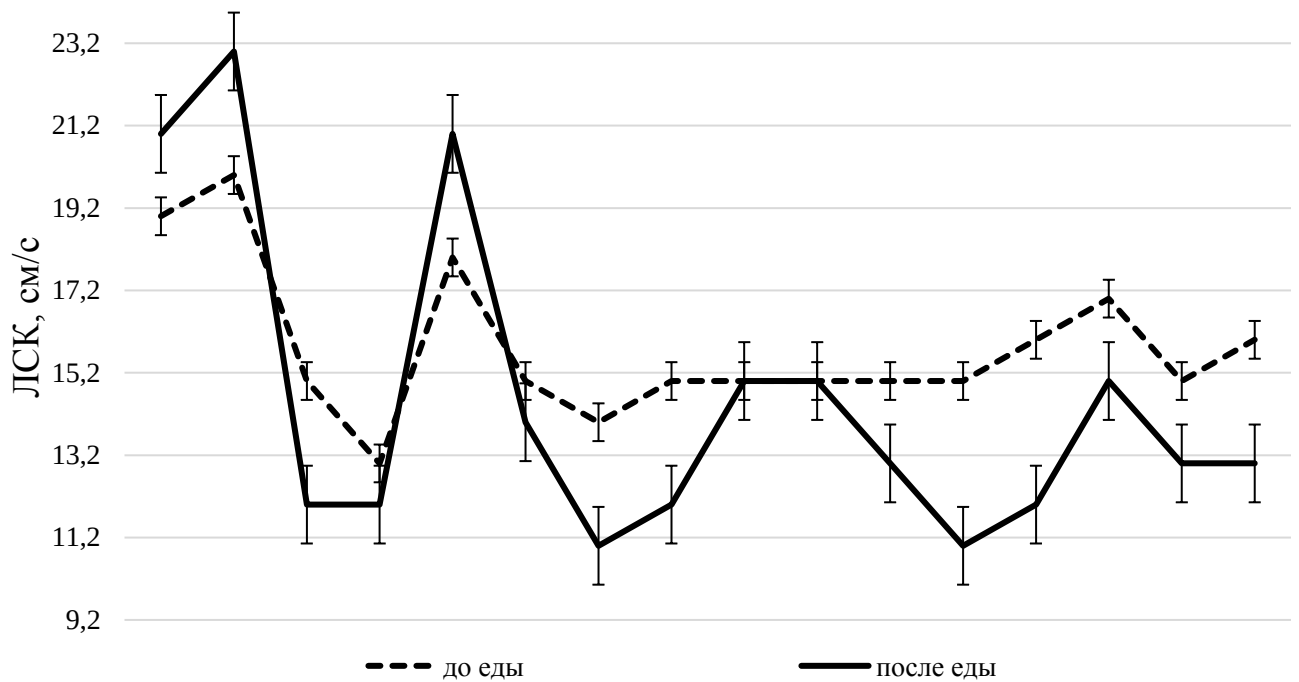


Рисунок 9 – ЛСК в микроциркуляторном русле ПЖ до и после еды при хроническом латентном панкреатите у детей с АтД, см/с (n=16).

Данные постпрандиального локального исследования в микроциркуляторном русле ПЖ по сравнению с ВБА отличались большей точностью, в связи с исключением влияния крупных соседних артерий.

По данным оценки кровотока в ВБА ультразвуковые признаки хронического латентного панкреатита выявлены у 21 ребенка, а при доплерографии сосудов микроциркуляторного русла всего лишь у 16 детей, УЗ патология ПЖ пяти детей была расценена как реактивные изменения, что позволило избежать дальнейших корректирующих шагов в лечении.

У 122 (68,9%) ребенка с АтД выявлен РП, постпрандиальный коэффициент в сосудах микроциркуляторного русла ПЖ был в диапазоне от 1,1 до 1,5 и ЛСК, медиана составила 19,0 [18,0; 20,0] vs 29,0 [26,0; 33,0] до и после еды, $p=0,021$ ($p<0,05$), а при ИД – RI снижен до и после еды, медиана составила 0,57 [0,53; 0,56] vs 0,55 [0,52; 0,56], $p=0,011$ ($p<0,05$).

Структура железы по данным «серошкального» УЗИ была неоднородной, повышенной эхогенности до и после еды. Абсолютные значения ЛСК сосудов микроциркуляторного русла на уровне тела ПЖ до и после пищевой нагрузки у детей, больных АтД и реактивном течении панкреатита представлены на рисунке 10.

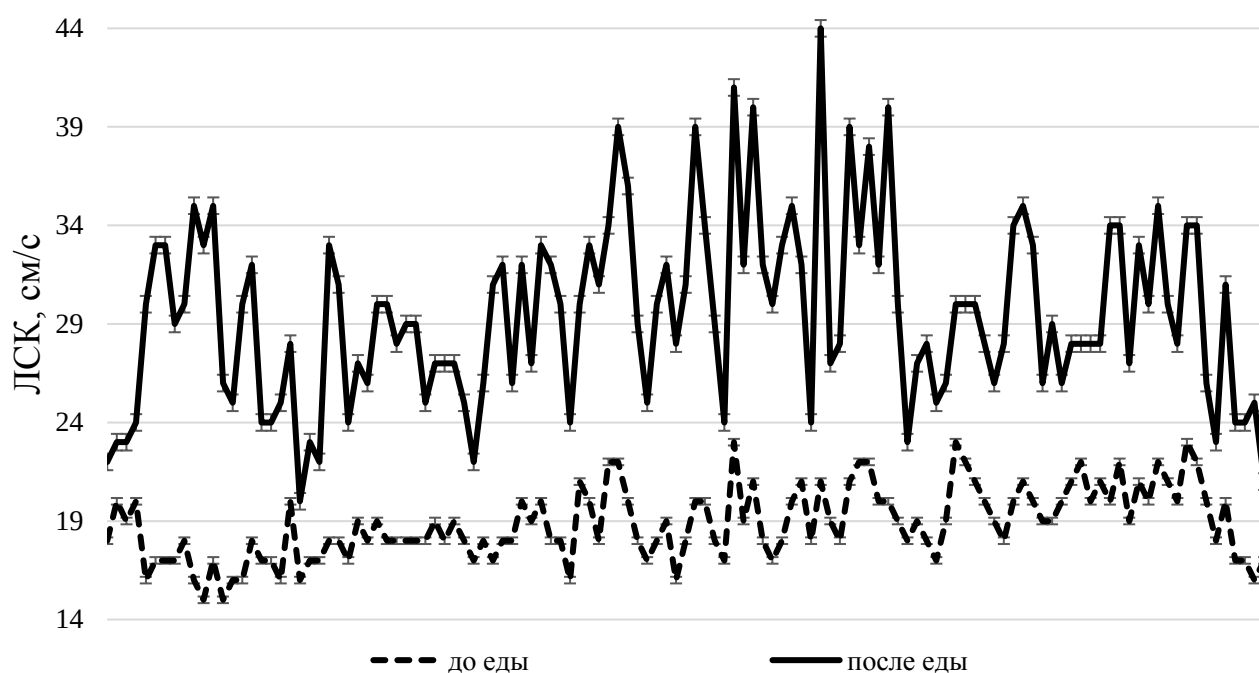


Рисунок 10 – ЛСК в микроциркуляторном русле ПЖ до и после еды при РП у детей с АтД, см/с (n=122).

У 39 (22,0%) ребенка с АтД выявлена физиологическая реакция ПЖ на прием пищи, ППКЗ в сосудах микроциркуляторного русла ПЖ – более 1,5; ЛСК медиана составила 18,0 [17,0; 21,0] vs 37,0 [33,0; 40,0] до и после еды, $p=0,016$ ($p<0,05$), а при ИД – нормальные значения RI до и после еды, медиана составила 0,65 [0,64; 0,66] vs 0,67 [0,66; 0,68], $p=0,011$ ($p<0,05$), что подтверждает хорошие адаптационные возможности ПЖ. На рисунке 11 представлена ЛСК в сосудах микроциркуляторного русла ПЖ до и после еды, на котором виден заметный прирост скорости кровотока в ответ на пищевую нагрузку.

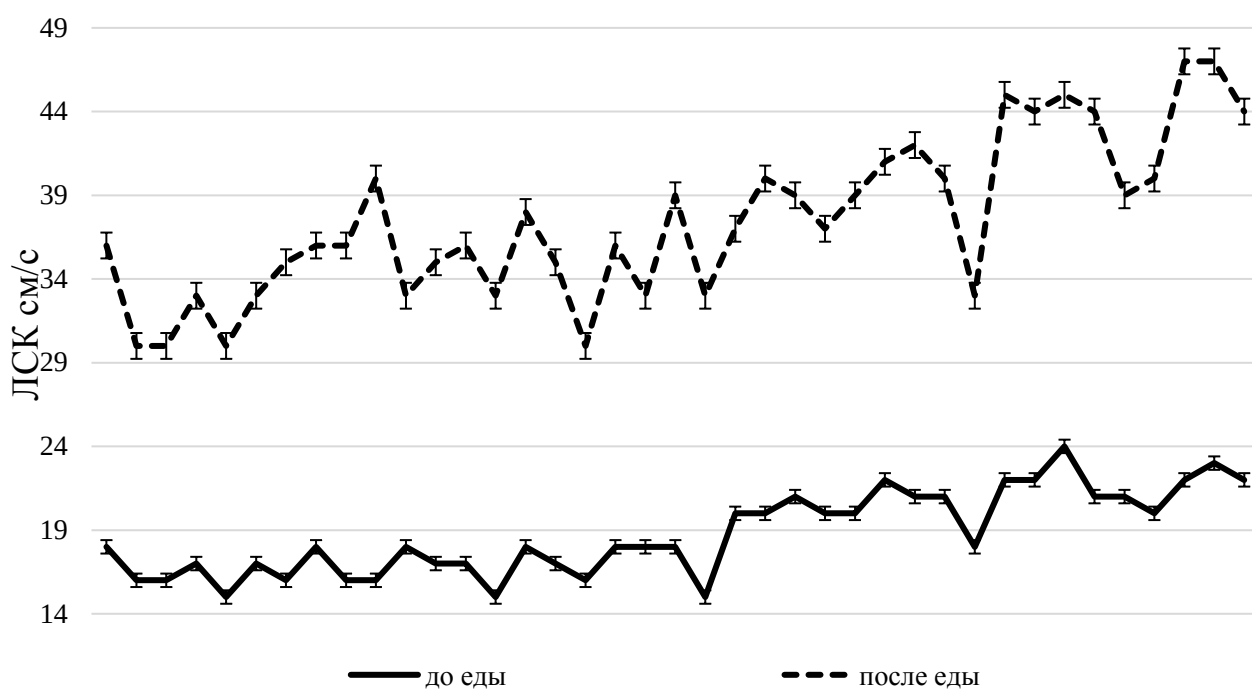


Рисунок 11 – ЛСК в микроциркуляторном русле ПЖ до и после еды при физиологической реакции ПЖ у детей с АтД, см/с (n=39).

Таким образом, результаты проведенного ультразвукового сканирования органов гепатопанкреатобилиарной зоны доказывают роль патологии ПЖ в патогенезе АтД. Ультразвуковые изменения ПЖ, трактуемые как вторичные или «реактивные», отражают наличие воспалительного процесса, что проявляется нарушением функционирования всего ЖКТ и несомненно утяжеляет течение дерматита с формированием «замкнутого круга» взаимосвязанных состояний: АтД и панкреатита, запускающих каскад иммунопатологических реакций. При этом вопрос о первичности одного из них остается дискуссионным и сохраняет свою актуальность в теоретическом и практическом смысле.

Выявлена зависимость между параметрами постпрандиального изменения размеров ПЖ и ЛСК в ВБА и микроциркуляторных сосудах при РП и функциональном состоянии ПЖ. Для хронического латентного панкреатита такой корреляции не выявлено, что говорит о необходимости проведения оценки параметров кровотока именно в микроциркуляторном русле.

3.2. Клинико-диагностическое значение уровней цитокинов CX3CL1 и IL-22 в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом

Данный раздел посвящен определению клинико-диагностической значимости цитокинов у детей с АтД и коморбидной патологией ПЖ, в частности – высокочувствительных маркеров активации и регуляции иммунного ответа при воспалении: CX3CL1 и IL-22.

С этой целью проанализированы результаты комплексного обследования 90 детей с обострением АтД в возрасте от 1 года до 2 лет 11 месяцев 29 дней, среди них мальчиков – 45 (50,0%), девочек – 45 (50,0%). В контрольной группе было 20 соматически здоровых детей от 1 года до 2 лет 11 месяцев 29 дней.

По характеру течения АтД выделили несколько групп: первую группу составили пациенты с АтД легкого течения (19 (21,1%) детей); вторую группу – дети с атопическим заболеванием кожи средней степени тяжести (41 (45,6%)) детей и третью – дети с дерматитом тяжелого непрерывно-рецидивирующего течения (30 (33,3%)).

Для проведения исследования были сформированы следующие группы: 28 детей (31,1%), у которых была выявлена только атопическая патология; и 62 детей (68,9%) с АтД в сочетании с реактивными изменениями ПЖ. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены реактивные изменения ПЖ в виде неоднородности паренхимы железы, изменения плотности, увеличения размеров различных отделов и сочетания этих признаков. Однородная структура ПЖ выявлена у 59 детей (65,6%), неоднородная – у 31 (34,4%). У подавляющего количества детей – 49 (54,5%) – железа была нормальной эхогенности, повышение и снижение эхогенности диагностированы у 30 и 11 детей (33,3 и 12,2% соответственно). Увеличение ПЖ в области головки, тела или хвоста, а также всех отделов выявлено у 46 детей (51,1%).

У детей с ультразвуковыми признаками РП отсутствовали изменения лабораторных показателей в биохимическом анализе крови. Жалобы на боли в животе и

проблемы с пищеварением, такие как неустойчивый или спастический стул, периодические тошнота и рвота после приема жирной пищи, предъявляли 39,0% опрошенных мам детей данной группы.

Отягощенный семейный анамнез детей по аллергическим заболеваниям отмечали 58,0% опрошенных мам. Вместе с тем, в семьях пациентов с АтД, нередко наблюдались заболевания гепатопанкреатобилиарной зоны, в частности ХП и хронический гастродуоденит (соответственно, у 40,4% и 31,4%).

При поступлении в стационар больные предъявляли жалобы на зуд – 90 детей (100,0%), нарушение сна – 70 человек (77,8%), папулезные высыпания – 43 человека (47,8%), пустулезные высыпания – 47 детей (52,2%), сухость кожи – 90 детей (100,0%).

Повышение уровней общего IgE в сыворотке крови выше референтных значений, соответствующих возрасту детей, выявлено у большинства больных (64 (71,1%)), медиана составила 139,0 [72,5; 451,5] МЕ/мл, а у 26 (28,9%) детей обнаружены нормальные показатели общего IgE – 14,5 [8,0; 33,5] МЕ/мл, $p=0,048$ ($p<0,05$).

Заметное увеличение уровня общего IgE было отмечено у детей с непрерывно-рецидивирующим течением АтД, которое превышало норму в среднем в 10–15 раз и более (максимальное значение 1107 МЕ/мл у ребенка двух лет).

Анализ концентрации CX3CL1 и IL-22 в сыворотке крови у 64 детей при АтД с гиперпродукцией IgE по сравнению с нормальным содержанием общего IgE у 24 детей с дерматитом показал, что медиана CX3CL1 и IL-22 составила 156,17 [124,02; 211,40] vs 148,45 [74,70; 172,65] пг/мл, $p=0,085$ ($p>0,05$) и 166,17 [115,14; 191,81] vs 133,29 [101,34; 184,32] пг/мл, $p=0,097$ соответственно ($p>0,05$). Статистический анализ данных показал корреляционную зависимость слабой степени выраженности между параметрами уровней общего IgE и CX3CL1 ($RS=0,314$ при $p<0,05$), а также общего IgE и IL-22 ($RS=0,307$ при $p<0,05$) у больных АтД.

Данные результаты свидетельствуют о том, что цитокины CX3CL1 и IL-22 не оказывают существенного влияния на продукцию общего IgE в развитии аллергических реакций у исследуемых детей, больных АтД.

3.2.1. Исследование уровня CX3CL1 в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом в зависимости от степени тяжести

В результате проведенного исследования было выявлено значимое повышение уровня CX3CL1 в сыворотке крови у 90 детей с АД по сравнению с 20 здоровыми лицами – медиана 185,45 [95,65; 294,55] vs 8,85 [4,10; 28,83] пг/мл, Kruskal-Wallis test: $H(1, N=110)=48,65, p=0,00005 (p<0,05)$ (рисунок 12).

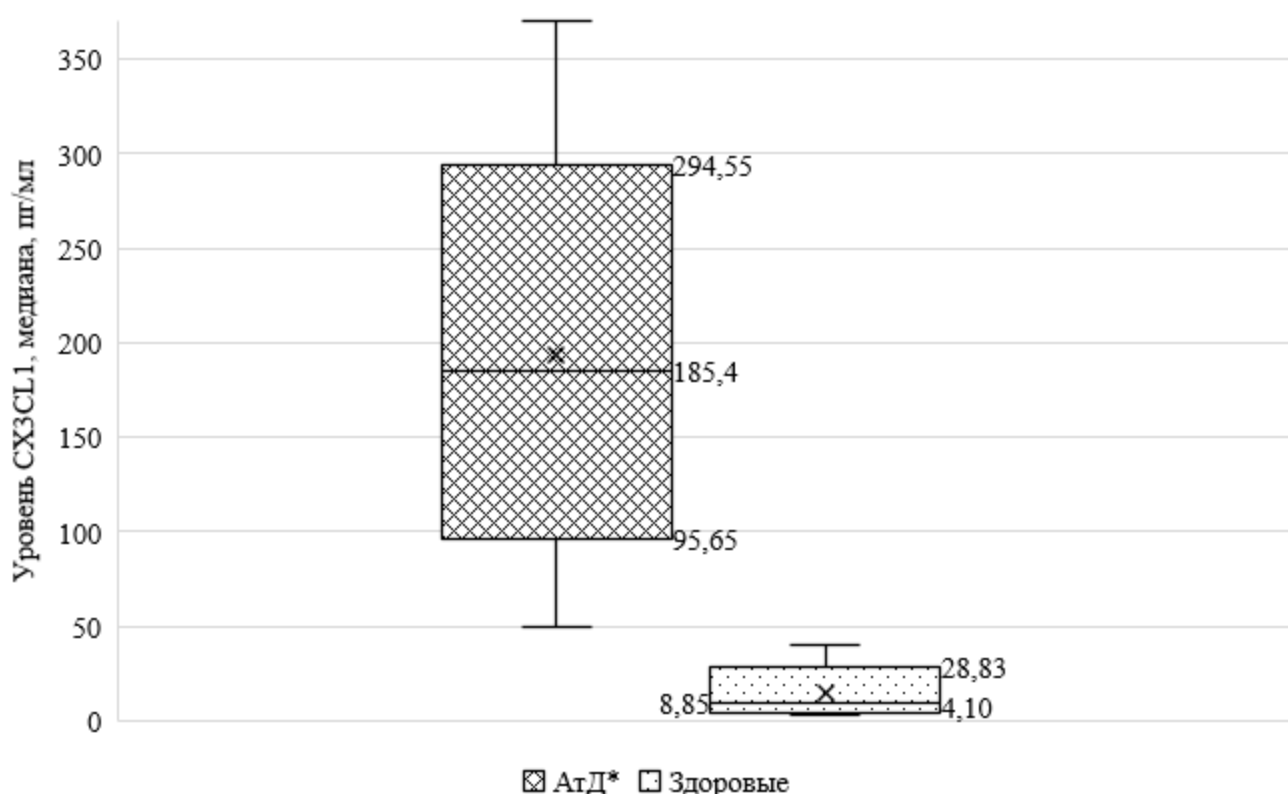


Рисунок 12 – Уровень CX3CL1 в сыворотке крови у больных АД и здоровых детей, медиана [25; 75 перцентиль], пг/мл (*–достоверность различий при сравнении между группами $p<0,05$).

Статистический анализ данных показал прямую корреляционную зависимость сильной степени выраженности между параметрами уровня CX3CL1 и индекса SCORAD ($RS=0,7019, p=0,0015$ при $p<0,05$). В группе условно здоровых детей установлен диапазон нормальных параметров, отражающих уровень CX3CL1, который составил от 3,3 до 35,3 пг/мл.

Сравнительная характеристика концентрации CX3CL1 у детей с АтД легкого течения (n=19), средней степени тяжести (n=41) и тяжелого непрерывно-рецидивирующего течения (n=30) показала, что содержание CX3CL1 повышалось у пациентов с АтД по мере увеличения степени тяжести дерматита более чем на 20,0% в каждой группе пациентов, Kruskal-Wallis test: $H(2, N=90)=46,03, p=0,00004 (p<0,05)$ (рисунок 13).

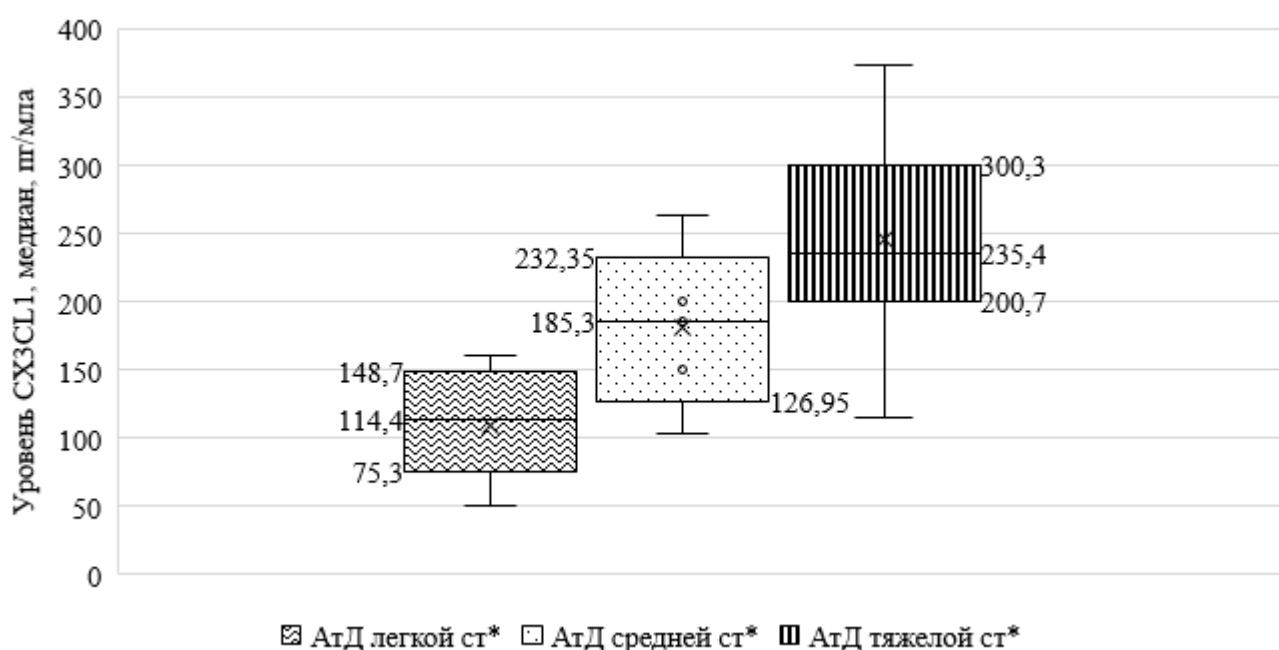


Рисунок 13 – Сравнительная характеристика уровня CX3CL1 в сыворотке крови у больных АтД различной степени тяжести, медиана [25; 75 перцентиль], пг/мл (*—достоверность различий при сравнении между группами $p<0,05$).

Причинно-следственную связь между повышением уровня CX3CL1 и степенью тяжести АтД можно объяснить тем, что при АтД происходит активация клеточного иммунного ответа, приводящая к инфильтрации очага лейкоцитами (в первую очередь Т-лимфоцитами), диапедезу клеток через эндотелий и миграции в зону воспаления, в реализации которых участвует CX3CL1, влияющий, в отличие от других хемокинов, на все этапы каскада лейкоцитарной адгезии в коже, усугубляя тем самым клинические проявления патологии [143].

Результаты данного этапа исследования показали, что параметры повышенного содержания CX3CL1 коррелируют с активностью воспалительного процесса и течением АтД, с максимальной концентрацией CX3CL1 в сыворотке крови при тяжелом течении АтД у детей.

3.2.2. Исследование уровня CX3CL1 в сыворотке крови у детей с atopическим дерматитом и панкреатитом в зависимости от степени тяжести

В группе 62 детей с АтД в сочетании с реактивными изменениями ПЖ было установлено статистически значимое повышение уровня CX3CL1 в сыворотке крови по сравнению с группой 28 детей больных АтД без реактивных изменений ПЖ, что сопровождалось изменениями медианы изучаемого показателя – 199,65 [178,20; 245,13] vs 118,60 [99,20; 166,20] пг/мл, Kruskal-Wallis test: $H(1, N=90)=25,82, p=0,0000004 (p<0,05)$ (рисунок 14).

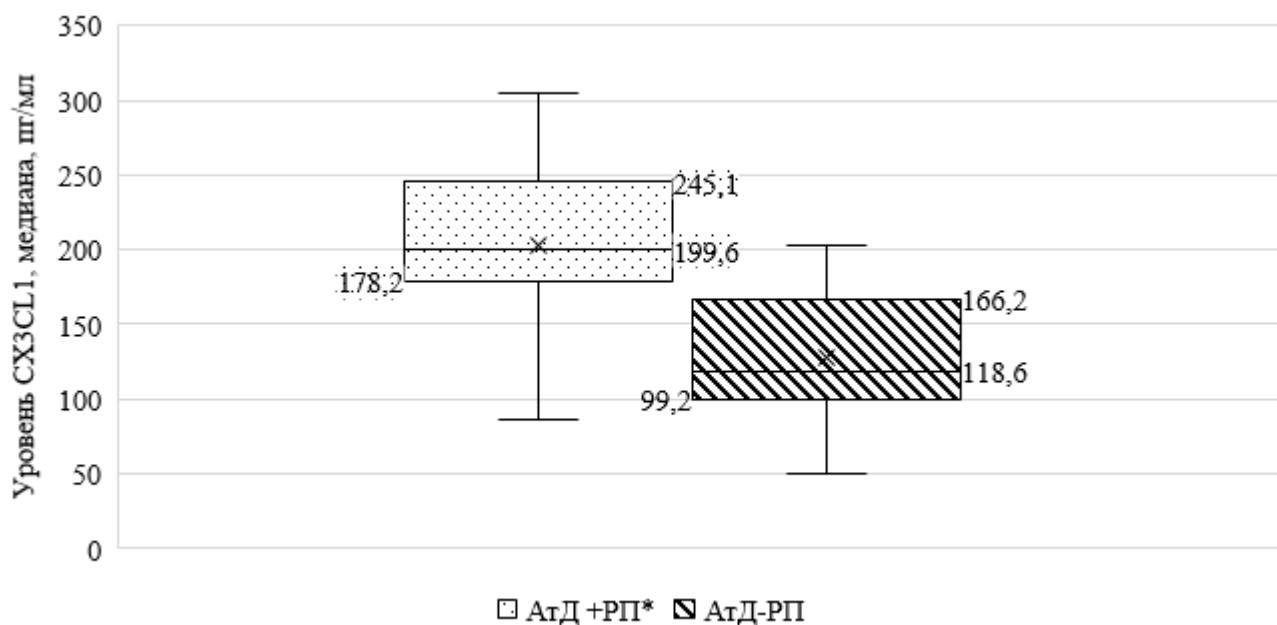


Рисунок 14 – Уровень CX3CL1 в сыворотке крови у больных АтД в зависимости от наличия коморбидной патологии ПЖ, медиана [25; 75 перцентиль], пг/мл (*–достоверность различий при сравнении между группами $p<0,05$).

Установлена прямая корреляционная зависимость сильной степени выраженности между параметрами уровня CX3CL1 и ЛСК в микроциркуляторном русле ПЖ при РП, $RS=0,752$, $p=0,003$ при $p<0,05$. Таким образом, у больных АтД с сопутствующим РП уровень CX3CL1 был значительно выше, чем у детей с АтД без РП.

Дальнейшие результаты показали, что у больных АтД и сопутствующими реактивными изменениями ПЖ с увеличением тяжести течения дерматита наблюдалось нарастание уровней CX3CL1 (таблица 7).

Таблица 7 – Уровень CX3CL1 в сыворотке крови у больных АтД различной степени тяжести в зависимости от наличия коморбидной патологии ПЖ медиана [25; 75 перцентиль]

Группы детей	CX3CL1 (пг/мл)	Степень достоверности $p<0,05$
*АтД легкой степени тяжести «+» реактивный панкреатит (n=10)	150,10 [142,10; 154,80]	* $p=0,001256$
*АтД легкой степени тяжести «-» реактивный панкреатит (n=9)	80,90 [63,70; 85,50]	
**АтД средней степени тяжести «+» реактивный панкреатит (n=28)	189,45 [179,00; 201,85]	** $p=0,020329$
**АтД средней степени тяжести «-» реактивный панкреатит (n=13)	136,40 [100,10; 176,30]	
***АтД тяжелой степени тяжести «+» реактивный панкреатит (n=24)	287,20 [212,25; 307,20]	*** $p=0,000093$
***АтД тяжелой степени тяжести «-» реактивный панкреатит (n=6)	186,40 [163,70; 196,60]	

Примечание: достоверность различий при сравнении между группами * $p<0,05$; ** $p<0,05$; *** $p<0,05$

Таким образом, результаты данного этапа работы свидетельствуют о том, что параметры концентрации хемокина CX3CL1 в сыворотке крови определяют выраженность атопических проявлений на коже и степень тяжести воспалительного процесса при АтД у детей.

Доказано, что повышение уровня CX3CL1 также имеет связь с наличием сопутствующей патологии ЖКТ при АтД. Полученные данные указывают на высокую диагностическую значимость определения уровня CX3CL1 у детей с АтД и РП.

3.2.3. Исследование уровня IL-22 у детей с атопическим дерматитом в зависимости от степени тяжести

В результате проведенного исследования было выявлено значимое повышение уровня IL-22 в сыворотке крови у 90 пациентов с АтД по сравнению с условно здоровыми детьми – медиана 194,60 [151,70; 270,15] vs 9,80 [3,45; 29,41] пг/мл, Kruskal-Wallis test: $H(1, N=110)=48,65, p=0,00001 (p<0,05)$ (рисунок 15).

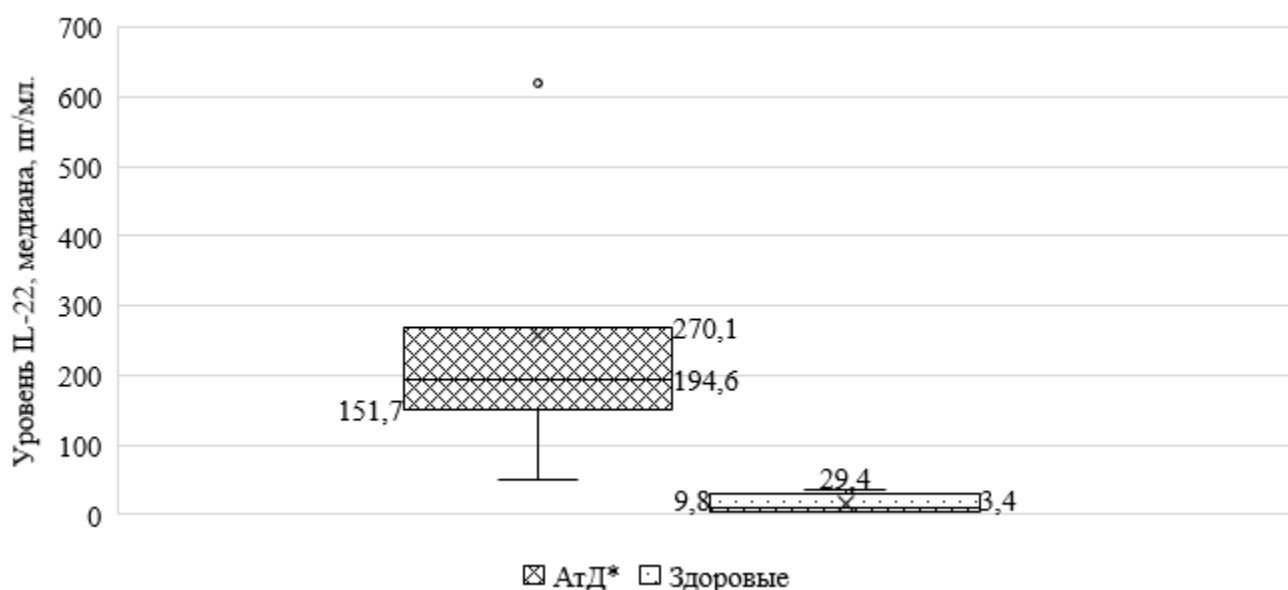


Рисунок 15 – Уровень IL-22 в сыворотке крови у больных АтД и здоровых детей, медиана [25; 75 перцентиль], пг/мл (*–достоверность различий при сравнении между группами $p<0,05$).

Статистический анализ данных показал прямую корреляционную зависимость умеренной степени выраженности между параметрами уровня IL-22 и индекса SCORAD ($RS=0,674, p=0,005$ при $p<0,05$). В группе условно здоровых детей

установлен диапазон нормальных параметров, отражающих уровень IL-22, которые составили от 5,0 до 31,3 пг/мл.

Далее проведено изучение уровня IL-22 в сыворотке крови у 90 детей с АтД различной степени тяжести (19 детей с АтД легкого течения, 41 ребенок с АтД средней степени тяжести и 30 детей с тяжелым непрерывно-рецидивирующим течением), Kruskal-Wallis test: * $H(2, N=90)=44,99, p=0,00001 (p<0,05)$, результаты которого приведены на рисунке 16.

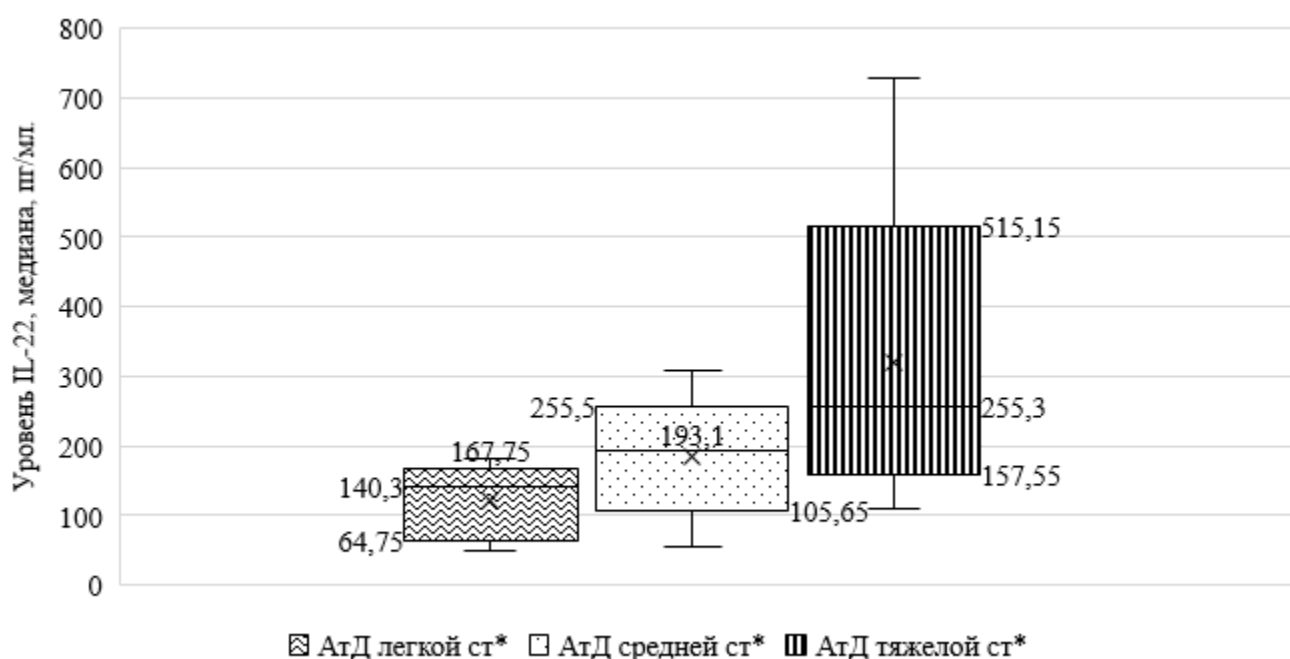


Рисунок 16 – Сравнительная характеристика уровня IL-22 в сыворотке крови у больных АтД различной степени тяжести, медиана [25; 75 перцентиль], пг/мл (*—достоверность различий при сравнении между группами $p<0,05$).

Содержание IL-22 повышалось у детей по мере увеличения степени тяжести АтД, что обусловлено значительным количеством задействованных в патологическом аллергическом процессе тучных клеток, которые продуцируют IL-22.

3.2.4. Исследование уровня IL-22 у детей с атопическим дерматитом и панкреатитом в зависимости от степени тяжести

Принимая во внимание тот факт, что повышенная экспрессия IL-22R1 наблюдается как в клетках ПЖ, так и в кератиноцитах, в данном разделе было проведено исследование по определению диагностической роли IL-22 в патогенезе АтД и РП у детей.

Сравнительный анализ уровня IL-22 в сыворотке крови у 62 детей с АтД и РП, показал более высокие значения изучаемого цитокина по сравнению с группой 28 детей, у которых отмечалось наличие только АтД, Kruskal-Wallis test: $H(1, N=90)=24,59, p=0,0000007 (p<0,05)$, данные представлены на рисунке 17. Установлена прямая корреляционная зависимость сильной степени выраженности между параметрами уровня IL-22 и ЛСК в микроциркуляторном русле ПЖ при РП, $RS=0,737, p=0,003$ при $p<0,05$.

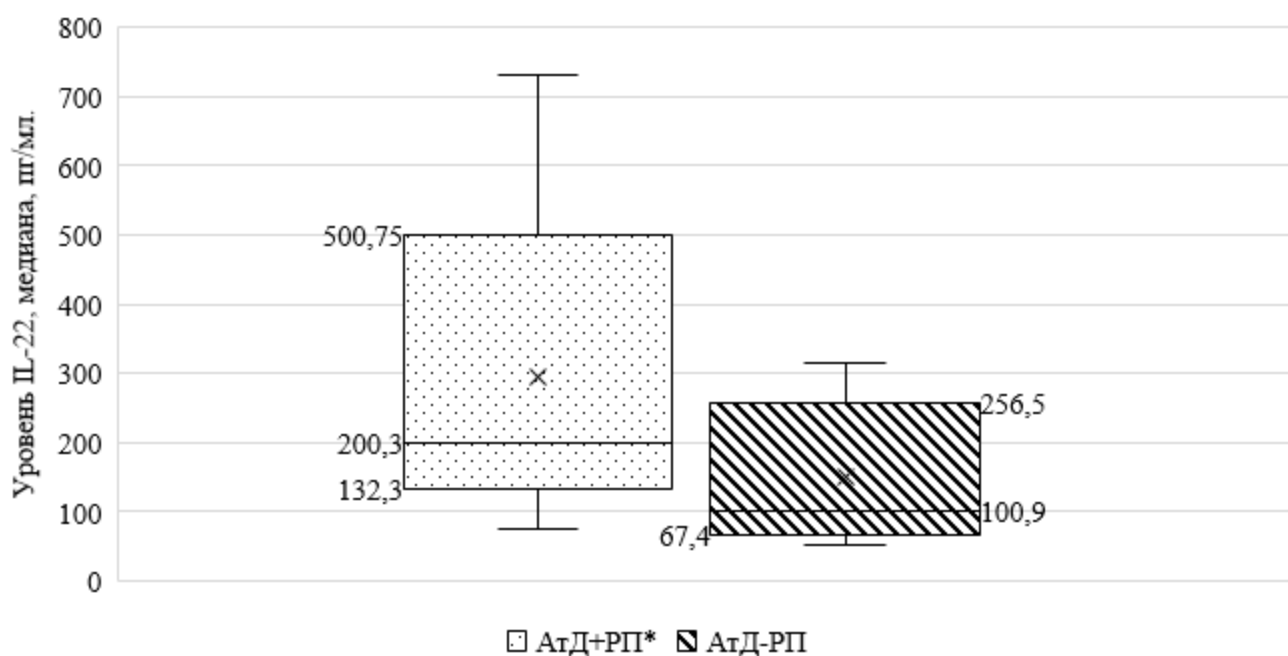


Рисунок 17 – Уровень IL-22 в сыворотке крови у больных АтД и в зависимости от наличия коморбидной патологии ПЖ, медиана, [25; 75 перцентиль], пг/мл (*–достоверность различий при сравнении между группами $p<0,05$).

Анализ уровня IL-22 в сыворотке крови у детей в зависимости от степени тяжести АтД при коморбидной патологии, показал более высокие значения изучаемого цитокина по сравнению с группой детей, у которых выявлена монопатология, результаты отражены в таблице 8.

Таблица 8 – Уровень IL-22 в сыворотке крови при коморбидной патологии (АтД «+» реактивный панкреатит) и монопатологии (АтД) в зависимости от степени тяжести, медиана [25; 75 перцентиль], пг/мл

Группы детей	IL-22 (пг/мл)	Степень достоверности $p < 0,05$
АтД легкой степени тяжести «+» реактивный панкреатит (n=10)	152,20 [148,80; 160,10]	* $p=0,028$
АтД легкой степени тяжести «-» реактивный панкреатит (n=9)	74,30 [67,20; 80,10]	
АтД средней степени тяжести «+» реактивный панкреатит (n=28)	196,35 [189,55; 200,40]	** $p=0,031$
АтД средней степени тяжести «-» реактивный панкреатит (n=13)	155,40 [87,20; 186,30]	
АтД тяжелой степени тяжести «+» реактивный панкреатит (n=24)	266,20 [238,15; 306,45]	*** $p=0,034$
АтД тяжелой степени тяжести «-» реактивный панкреатит (n=6)	177,75 [143,10; 201,10]	

Примечание: достоверность различий при сравнении между группами * $p < 0,05$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,05$

Повышение уровня IL-22 имеет связь с наличием сопутствующей патологии ЖКТ при АтД. Полученные данные указывают на высокую диагностическую значимость определения уровня IL-22 у детей с АтД и РП.

Причинно-следственную связь между повышением уровня IL-22 можно объяснить тем, что при АтД происходит активация Th2–локального и системного иммунного ответа, подавление генов комплексной эпидермальной дифференцировки, приводящая к характерному зуду и воспалению кожи, что способствует гиперплазии эпидермиса, подавлению барьерной функции кожи и усугублению клинических проявлений патологии.

3.3. Анализ частоты встречаемости мутаций в гене FLG у детей с атопическим дерматитом

Задачей данного этапа работы было изучение наиболее часто встречающихся генотипов полиморфных маркеров: rs61816761(с.1501C>A) и rs558269137(с.2282_2285del) гена FLG у детей с АД различной степени тяжести. В результате нашей работы выявлено двое детей, являющихся гетерозиготными носителями мутации с.2282_2285del в гене FLG, что составило 3,0% от общей группы больных детей; мутация с.1501C>T гена FLG не была найдена. В группе контроля (20 детей) мутаций выявлено не было.

Результаты комплексного обследования детей с обнаруженными мутациями представлены ниже.

Клинический пример 1. Мальчик М., 1 год.

Анамнез заболевания: поступил в аллергологическое отделение с жалобами на кожные высыпания, зуд кожи и сухость. Первые высыпания в виде яркой гиперемии щек на фоне приема сиропа парацетамола в возрасте 2,5 месяцев, затем эритематозных пятен на лице и руках.

Анамнез жизни: Ребенок от I беременности на фоне гестоза, отеков, анемии; I срочных самопроизвольных родов. Наследственность отягощена: у отца – поллиноз, у бабушки – бронхиальная астма.

Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, по всей поверхности тела элементы атопии по типу папул и микровезикул, распространенного характера. На лице высыпания представлены эритематозными очагами, местами покрыты сквамозными элементами. На теле имеются расчесы, эскориации. SCORAD – 27,3 балла. В зеве нерезкая гиперемия дужек. Периферические лимфоузлы эластичной консистенции, не спаяны друг с другом и окружающими тканями, безболезненные. Носовое дыхание слегка затруднено слизистым отделяемым. В легких дыхание жесткое, хрипы по всем отделам. ЧДД 26 в 1 минуту. Границы относительной сердечной тупости по возрасту. Тоны сердца ясные, громкие, ритмичные, систолический шум в 5 точке. ЧСС 118 ударов в минуту.

Живот мягкий, безболезненный. Печень незначительно увеличена +1,5 см из-под реберной дуги, край эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул, диурез не нарушены.

Результаты проведенного обследования: ОАК: эритроциты – $3,75 \times 10^{12}$ г/л, гемоглобин – 118 г/л, лейкоциты – $13,6 \times 10^9$ г/л, эозинофилы – 2, палочки – 1, сегменты – 26, лимфоциты – 67, моноциты – 4, СОЭ – 11 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок – 68,9 г/л, глюкоза – 4,95 ммоль/л, общий билирубин – 17,0 мкмоль/л, креатинин – 43,5 мкмоль/л, мочевины 4,4 ммоль/л, амилаза 30,7 Ед/л, СРБ отриц.

ОАМ: белок – отр., глюкоза – отр., кетоновые тела – отр., эпителий плоский 1-2-2 в п/зр., лейкоциты 1-0-2 в п/зр. Анализ кала от 10.11.2018г.: Растительная клетчатка не перевариваемая -, крахмал +, йодофильная флора -, слизь -, лейкоциты 1-2-1 в п/зр., простейшие я/г – отр.

Анализ крови на общий IgE – 113,85 МЕ/мл.

Мазок из носа и зева на флору и чувствительность к а/б – умеренный рост золотистого стафилококка, чувствительность к цефтриаксону, амикацину, цефазолину, гентамицину, оксациллину.

Мазок с кожи на флору и чувствительность к а/б – роста нет.

Кровь к аскаридам, токсакарам – отриц. Кровь к описторхозу – отриц. Кровь к лямблиям – отрицают. Кровь на АТ к ВПГ 1-2 типа; ЦМВ; ВЭБ; хламидиям; микоплазме – отриц.

УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена (+1,5 см), структура однородная, эхогенность нормальная, сосудистый рисунок без особенностей. Воротная вена 0,3 см. Желчный пузырь правильной формы, стенки тонкие, содержимое гомогенное. Поджелудочная железа не увеличена: головка 0,6 см, тело 0,5 см, хвост 0,6 см, однородной структуры, нормальной эхогенности. Селезенка незначительно увеличена 6,8 x 2,9 см, структура однородная, эхогенность нормальная.

Результаты дополнительного исследования: IL-22 – 100,4 пг/мл, CX3CL1 – 86,8 пг/мл.

Диагноз: Атопический дерматит, младенческая форма, распространенный, средней степени тяжести, период обострения. Синдром избыточного бактериального роста. Реактивная гепатоспленомегалия.

Клинический пример 2. Девочка А., 4 г. 9 месяцев.

Анамнез заболевания: Ребенок от I беременности, I срочных самопроизвольных родов. Поступила в аллергологическое отделение с жалобами на кожные высыпания, зуд, выраженную сухость. Мать ребенка во время беременности диету не соблюдала. Наследственность отягощена: у матери в детстве – пищевая аллергия, у бабушки – бронхиальная астма.

Анамнез жизни: Девочка находилась на грудном вскармливании до 1 года 2 месяцев, в этом возрасте заболела дерматитом, когда на фоне перевода на молочные смеси (НАН, Нутрилон) и введения прикорма (гречневой молочной кашей) появилась гиперемия щек, ягодиц, затем мокнутие и папулезная сыпь в шейных и паховых складках.

Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, выраженная сухость кожных покровов, на щеках шелушение, на животе и нижних конечностях папулы. На теле имеются расчесы, экскориации.

SCORAD – 29,1 балла. в зеве чисто, видимые слизистые розовые, влажные. Периферические лимфоузлы эластичной консистенции, не спаяны друг с другом и окружающими тканями, безболезненные. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание проводится с обеих сторон, хрипов нет. ЧДД 28 в 1 минуту. Границы относительной сердечной тупости по возрасту. Тоны сердца ясные, громкие, ритмичные, систолический шум в 5 точке. ЧСС 100 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, край эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул со склонностью к запорам. Диурез не нарушен.

Результаты проведенного обследования: ОАК: эритроциты – $4,2 \times 10^{12}$ г/л, гемоглобин – 131 г/л, лейкоциты – $5,1 \times 10^9$ г/л, эозинофилы – 2, палочки – 0, сегменты – 39, лимфоциты – 54, моноциты – 5, СОЭ – 2 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок – 77,5 г/л, глюкоза – 4,49 ммоль/л, общий билирубин – 13,9 мкмоль/л, креатинин – 40,5 мкмоль/л, мочевины 4,1 ммоль/л, амилаза 20,3 Ед/л, СРБ отриц.

ОАМ: белок – отр., глюкоза – отр., кетоновые тела – отр., эпителий плоский 1-2-2 в п/зр., лейкоциты 1-0-0 в п/зр. Анализ кала от 10.11.2018г.: Растительная клетчатка не перевариваемая +, крахмал +, йодофильная флора ++, слизь ++, лейкоциты 2-2-2 в п/зр., простейшие я/г – отр.

Анализ крови на общий IgE – 6,34 МЕ/мл.

Мазок из носа и зева на флору и чувствительность к а/б – умеренный рост золотистого стафилококка, чувствительность к цефотаксиму, цефтриаксону, амикацину, цефазолину, гентамицину.

Мазок с кожи на флору и чувствительность к а/б – роста нет.

Кровь к лямблиям – отриц.

УЗИ органов брюшной полости: печень не увеличена, структура однородная, эхогенность нормальная, сосудистый рисунок без особенностей. Воротная вена 0,5 см. Желчный пузырь правильной формы, стенки тонкие, содержимое гомогенное. Поджелудочная железа увеличена: головка – 1,9 см, тело – 1,3 см, хвост – 1,6 см (сумма 4,8 см), неоднородной структуры, повышенной эхогенности. Селезёнка не увеличена 7,5х3,3 см, структура однородная, эхогенность нормальная.

Допплерография. Верхняя брыжеечная артерия: ЛСК 174 см/с, RI 0,65; микроциркуляторное русло: ЛСК 49 см/с, RI 0,6.

Постпрандиальное УЗИ: поджелудочная железа увеличена: головка – 2,0 см, тело – 1,4 см, хвост – 1,8 см (сумма 5,2 см), неоднородной структуры, повышенной эхогенности. Постпрандиальный коэффициент 8,3%.

Постпрандиальная доплерография. Верхняя брыжеечная артерия: ЛСК 211 см/с, RI 0,65 (постпрандиальный коэффициент 1,2), микроциркуляторное русло: ЛСК 67 см/с, RI 0,58 (постпрандиальный коэффициент 1,4).

Заключение – ультразвуковые признаки реактивного панкреатита.

Результаты дополнительного исследования: IL-22 – 168,7 пг/мл, CX3CL1 – 184,5 пг/мл.

Установлен диагноз «Атопический дерматит, детская форма, распространенный, среднетяжелое течение. Реактивный панкреатит.

Основные клинические особенности и анамнез дерматита среди детей с мутацией и без представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Основные характеристики пациентов при отсутствии мутации в гене FLG и при наличии мутации с.2282_2285del

Признаки	Мутации в гене FLG с.2282_2285del n=2 (3,0%)	Отсутствие мутации в гене FLG с.2282_2285del n=64 (97,0%)
Среднее значение IgE, МЕ/мл	60,095	307,3
Повышение IgE	n=1 (50,0%)	n=41 (64,0%)
Отягощенный семейный аллерго-анамнез	n=2 (100,0%)	n=55 (85,9%)
Давность заболевания АтД	От 3 мес до 3 лет	От 3 мес до 4,5 лет
Индекс SCORAD, М ± m	28,2±3	91,3±7
Ограниченно-локализованная форма	n=0	n=17 (26,5%)
Распространенная форма	n=2 (100,0%)	n=27 (42,1%)
Диффузная форма	n=0	n=20 (31,2%)
Непрерывно-рецидивирующее течение АтД	n=0	n=10 (15,6%)
Непрерывно-рецидивирующее течение АтД + бронхиальная астма	n=0	n=4 (6,2%)
Сопутствующая бронхиальная астма	n=0	n=8 (12,5%)
Сопутствующая пищевая аллергия	n=0	n=15 (23,4%)
Сопутствующий аллергический ринит	n=0	n=2 (3,1%)
Сопутствующий аллергический конъюнктивит	n=0	n=1 (1,5%)
Сопутствующий РП	n=1 (50,0%)	n=30 (46,8%)
Сопутствующий лямблиоз	n=0	n=9 (14,0%)
Ранний дебют дерматита (возраст до 6 мес)	n=1 (50,0%)	n=27 (42,1%)
Ранний дебют АтД (возраст от 6 месяцев до 2 лет)	n=1 (50,0%)	n=27 (42,1%)
Дебют АтД в возрасте от 2 до 5 лет	n=0	n=10 (15,6%)
Сухость кожи	n=2 (100,0%)	n=64 (100,0%)
Плохой сон	n=2 (100,0%)	n=37 (57,8%)

Учитывая большой разброс частоты выявления мутаций гена FLG по данным разных авторов от 4,2 до 50,0-55,0% у взрослых, а также «здоровое носительство», чаще встречающееся у детей, можно сделать вывод о мультифакториальном генезе АтД. Генотипирование может быть использовано для выявления детей-носителей мутаций (в семьях больных АтД), предрасположенных к развитию АтД, и проведения целенаправленной первичной профилактики. Объединение данных генотипирования с семейным анамнезом позволит предложить более эффективные пути индивидуальной профилактики.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проблема атопического дерматита является одной из наиболее актуальных в дерматологии и педиатрии, заболевание нередко сопровождает человека всю жизнь, тем самым имеет большое медико-социальное значение в связи со значительной распространенностью АтД и его тенденцией к затяжному тяжелому течению, что приводит к резкому снижению качества жизни, к формированию психосоматических расстройств, что в итоге приводит к социальной дезадаптации. В последние годы отмечено, что АтД характеризуется неуклонным ростом заболеваемости, ранним дебютом и увеличением случаев непрерывно–рецидивирующего течения, приводящих нередко к инвалидизации [26, 33, 62, 133, 152, 239]. В настоящее время у детей с АтД отмечена тенденция к увеличению случаев развития коморбидной патологии [4], часто скрывающейся «под маской» дерматита, что снижает возможности объективного и своевременного прогнозирования течения АтД.

Одной из возможных причин ранней манифестации и поддержания хронического течения АтД, по мнению ряда авторов, служит высокая частота коморбидных заболеваний органов ЖКТ воспалительной или иной этиологии, в частности, патология ПЖ [66, 115, 200, 218, 230]. Панкреатит в детском возрасте все чаще встречается в ежедневной практике педиатров, гастроэнтерологов, но несмотря на это, общепринятой классификации заболеваний ПЖ у детей до настоящего времени нет [18, 84, 85, 123, 170, 217, 240], что объясняет использование специалистами различной терминологии, например, «реактивный панкреатит» и «вторичные или реактивные изменения ПЖ», «панкреатопатия», но обходя стороной понятия «хронические» и «латентные формы панкреатита», вероятно, из-за отсутствия единого алгоритма введения данных пациентов.

Для дифференциальной диагностики хронических и реактивных изменений ПЖ актуально использовать УЗИ органов брюшной полости натощак и с пищевой нагрузкой, импульсную доплерометрию магистральных и микроциркуляторных

сосудов. Начиная с последних десятилетий УЗ оценка постпрандиальной реакции для разработки дифференциальных критериев патологии ПЖ у детей нашла широкое применение в практике врачей, эффективность которой доказана в диагностике хронического и реактивного панкреатита или физиологического состояния ПЖ у детей [72, 75, 122, 126].

Учитывая недостаточную освещенность изучаемой проблемы, в рамках настоящего исследования нами было проведено определение ультразвуковой совокупности признаков патологии ПЖ у детей с АтД в возрасте от 1 года до 16 лет 11 месяцев 29 дней и 60 условно здоровым детям аналогичного половозрастного состава.

По результатам проведенного стандартизированного УЗИ органов брюшной полости, реактивные изменения ПЖ в виде неоднородной структуры, повышения эхогенности паренхимы, изменения размеров, а также сочетание этих признаков диагностированы у 51,8% детей с АтД, в группе контроля реактивные изменения железы выявлены у 6 (10,0%) детей ($\chi^2=35,88$, $df=1$, $p=0,001$ ($p<0,05$)), что доказывает существенную патогенетическую роль коморбидной патологии ПЖ в патогенезе АтД у детей. При нарастании степени тяжести дерматита частота выявления упомянутых реактивных изменений ПЖ также увеличивалась.

При этом, деформация желчного пузыря, гепато- и спленомегалия выявлены примерно в одинаковом проценте случаев у детей с АтД различной степени тяжести, при отсутствии достоверно значимых различий.

Гиперэхогенная неоднородная паренхима, являющаяся ультразвуковым признаком уплотнения железы, свойственная ХП [252], диагностирована, в том числе, и у многих детей, которые не предъявляли жалоб на момент обследования. Нередко изменения ПЖ у детей были ультразвуковой «находкой» без каких-либо клинико-лабораторных изменений. При анализе собственных результатов мы пришли к выводу, что коморбидная патология кожи и органов гепатопанкреатобилиарной системы в общем, и ПЖ в частности, обусловлена общим эмбриональным происхож-

дением и структурно-функциональной незрелостью данных органов у детей раннего возраста [4], единообразие пусковых механизмов в развитии коморбидного состояния не позволяет говорить о первичности того или иного процесса.

Бессимптомность и стертость клинических проявлений патологии ПЖ при АтД обосновывает целесообразность проведения помимо стандартизированного УЗИ органов ЖКТ, также пробу с пищевой нагрузкой всем детям, страдающим АтД, для раннего выявления патологии ПЖ.

Установлено, что постпрандиальное УЗИ обладает бесспорной ценностью в выявлении как патологических, так и физиологических изменений ПЖ. Доказательством последних служит выявление легкого или умеренного увеличения железы при неизменной эхоструктуре, с оптимальным приростом ЛСК на уровне микроциркуляторного русла, расцененное нами, как проявление функциональных изменений органа. Для органического поражения ПЖ у 11,8% детей с АтД при УЗИ с пищевой нагрузкой, характерными были изменения размеров, эхоструктуры. В то же время, по данным ИД, в микроциркуляторном русле железы хронический латентный панкреатит был диагностирован у 9,0% детей с АтД при снижении ЛСК и повышении индекса периферического сопротивления в мелких артериях. Принимая во внимание «богатую» васкуляризацию ПЖ, необходимо учитывать, что наиболее ранние изменения происходят на уровне микроваскулярного русла, что можно объяснить с позиций не только функциональной активности железы, но и активации патологических иммунологических и биохимических процессов вследствие дисрегуляции нейроиммуноэндокринных взаимодействий при АтД, что приводит к выбросу в кровеносное русло ряда нейромедиаторов и цитокинов, изменяющих метаболические процессы в ПЖ.

Результаты, полученные в нашей работе, не противоречат данным ведущих специалистов в области ультразвуковой диагностики [75, 77, 122, 126]. Например, в работе Г.М. Дворяковской и соавт. (2009) при аллергодерматозе выявлены функциональные расстройства у детей младшей возрастной группы и УЗ признаки холецистита, жирового гепатоза, гастродуоденита, вторичных изменений ПЖ у детей старшей возрастной группы.

По результатам данного этапа исследования, основанного на определении совокупности УЗ методик и анализе признаков поражения ПЖ у детей с АтД, следует отметить, что лабораторные критерии активности и течения не только панкреатита, но и АтД, в настоящее время отсутствуют.

Как известно, ведущим фактором в патогенезе АтД у большинства больных рассматривают IgE–опосредованную гиперчувствительность. Несмотря на тесную взаимосвязь между кожей и иммунной системой, роль IgE неоднозначна, поскольку не отражает клеточный механизм развития атопии при IgE-независимой форме дерматита.

Тот факт, что иммунологически-индуцированное воспаление кожи у детей, сопровождающееся выбросом в кровь нейромедиаторов, нейропептидов и цитокинов, оказывающих существенное влияние на патогенез АтД [140, 260], наводит на мысль о перспективности определения цитокинов, индуцирующих активацию моноцитарного звена клеточного иммунитета в реализации воспалительных процессов аллергического, иммуновоспалительного и аутоиммунного генеза [20, 232].

Одними из представителей суперсемейств малых цитокинов-белков являются хемокины, участвующие в развитии и прогрессировании воспалительных процессов, в том числе, и патологии кожи [249, 250]. Комплекс «хемокин+рецептор» играет важную роль в развитии иммунного ответа на аллергены, индуцируя миграцию клеток, участвующих в реализации воспалительной реакции. CX3CL1 (fractalkine или neurotactin) представляет собой хемокин CX3C класса, который вырабатывается в основном эндотелиальными клетками и является хемоаттрактантом для моноцитов/макрофагов, Т-лимфоцитов и гладкомышечных клеток. Обращает внимание факт взаимодействия CX3CL1 с его рецептором CX3CR1 и комплексное влияние на Th1 и Th2 клетки, участвующие в развитии иммунного ответа при АтД [25, 247].

Отмеченные ранее данные об отсутствии в настоящее время объективных иммунных маркеров для оценки тяжести и прогноза течения АтД, а также имеющаяся

информация о роли CX3CL1 в реализации воспалительных процессов в коже, актуализируют дальнейший поиск диагностических критериев течения АтД, что нашло отражение в следующем этапе работы.

Определение уровня CX3CL1 в сыворотке крови у детей с АтД показало пятикратное увеличение содержания CX3CL1 по сравнению с показателями у здоровых детей, что доказывает выраженную прямую корреляционную зависимость между объективной оценкой степени тяжести АтД по индексу SCORAD и уровнем CX3CL1, содержание которого повышалось у пациентов с АтД по мере нарастания степени тяжести АтД.

CX3CL1, в отличие от других хемокинов, влияет на все этапы каскада лейкоцитарной адгезии в коже, вследствие чего происходит активация клеточного иммунного ответа, приводящая к инфильтрации патологического очага лимфоцитами (в первую очередь Th2 клетками), диапедезу клеток через эндотелий и миграции в зону воспаления, усугубляя тем самым клинические проявления АтД. Полученные в ходе исследования результаты согласуются с данными S. Chong и соавт. (2016), которые доказали связь между повышением уровня CX3CL1 в сыворотке и тяжестью дерматита [143].

По мнению группы зарубежных исследователей, повышенная экспрессия CX3CR1 и концентрация CX3CL1 обнаружена у пациентов с умеренной и тяжелой формами АтД, кроме того, уровень CX3CL1 был выше у пациентов с АтД по сравнению со здоровыми лицами [156]. В работе Т. Nakayama с соавт. (2010) обнаружено увеличение уровня CX3CL1 только у небольшого числа пациентов с АтД различной степени тяжести [220]. По нашему мнению, не исключено, что отличие наших результатов с ранее опубликованными данными обусловлено различным подходом к формированию групп по степеням тяжести и наличию коморбидной патологии ЖКТ.

Особо хочется отметить, что данные обзора научной литературы по теме работы показали, что ни одно исследование не было сосредоточено на связи между уровнями CX3CL1 при АтД и коморбидной патологией ЖКТ у детей, что легло в

основу дальнейшего определения уровня CX3CL1 в сыворотке крови при АтД различной степени тяжести и панкреатите у детей.

По нашим данным, у детей с АтД в сочетании с РП было установлено статистически значимое повышение уровня CX3CL1 в сыворотке крови по сравнению с группой АтД без коморбидной патологии ПЖ, что сопровождалось изменениями медианы изучаемого показателя в 1,5–2 раза. Указанные изменения можно трактовать, как результат повышенной экспрессии CX3CL1 в ацинусах при нарушении микроциркуляции ПЖ и системного кровотока в результате сенсibilизации к аллергенам. Дальнейшие результаты были наиболее интересны с позиций обнаружения роли коморбидной патологии ПЖ в прогрессировании степени тяжести дерматита, для этого определяли уровень CX3CL1 при АтД различного течения и РП и выявили нарастание уровней CX3CL1 при нарастании степени тяжести АтД.

Таким образом, данные нашего исследования свидетельствуют о том, что изменение уровня CX3CL1 в сыворотке крови определяет степень тяжести АтД и активность воспаления ПЖ у детей. Полученные данные указывают на высокую диагностическую значимость определения уровня CX3CL1 у детей с поражением ПЖ при АтД.

Важно отметить, что вовлечение в воспалительный процесс ацинарных и внутрипротоковых клеток ПЖ доказано не только высоким уровнем CX3CL1 в сыворотке крови у детей с АтД и патологией ПЖ, но и нарушением кровотока в микроциркуляторных сосудах железы по данным ИД. Выше отмеченные результаты согласуется с данными G.O. Seyhan и соавт. (2009), которые продемонстрировали, что длительное течение ХП и замещение железы фиброзной тканью коррелировало с повышенной экспрессией CX3CL1/CX3CR1[140].

Ведущими мировыми исследователями в области иммунологии доказано, что при нарушении целостности дермы в результате дисрегуляции между эпителиальными и иммунными клетками после накожной сенсibilизации аллергенами развиваются воспалительные кожные заболевания, при которых наблюдается повышенная секреция IL-22, действующего на кератиноциты посредством связывания с IL-22R [116, 148, 169].

IL-22 первоначально был классифицирован как цитокин семейства IL-10, и имеет гетеродимерный рецептор (IL-22R), состоящий из IL-22R1 и IL-10R2. Важным открытием последних лет является обнаружение Th22 клеток, имеющих сходство с Th17 и являющихся одним из основных источников IL-22 [116, 155, 159, 231, 237].

Определение уровня IL-22 в качестве объективного маркера при определении степени поражения дермы atopического генеза показало значимое повышение уровня IL-22 в сыворотке крови у 90 пациентов с АД в 20 раз по сравнению со здоровыми детьми. Статистический анализ данных показал прямую корреляционную зависимость умеренной степени выраженности между параметрами уровня IL-22 и индекса SCORAD. Вероятнее всего это обусловлено значительным количеством задействованных в патологический аллергический процесс тучных клеток, которые продуцируют IL-22.

Результаты, полученные в ходе выполнения данного раздела исследования, подтверждаются работами A.B. Van Belle (2012) и S. Mashiko (2015), где установлено, что высокий уровень IL-22 коррелирует с активностью патологического процесса при atopическом и псориазическом поражении кожи [212, 256].

Принимая во внимание полифункциональность IL-22 и тропность к кератиноцитам и ацинарным клетками, на следующем этапе исследования мы определяли уровень IL-22 в сыворотке крови у детей с АД в сочетании с РП, результаты которого показали двукратное увеличение медианы изучаемого цитокина по сравнению с группой детей, у которых отмечалось наличие только АД.

Одним из немаловажных фактов, установленных в нашем исследовании, стал анализ зависимости уровня IL-22 в сыворотке крови у детей с АД при наличии РП и при его отсутствии от степени тяжести АД, при котором были выявлены более высокие значения цитокина при коморбидной патологии по сравнению с группой детей без РП.

Причинно-следственную связь повышения уровня IL-22 при РП можно объяснить преимущественной экспрессией рецептора IL-22R1 на клетках эпителиального происхождения в ПЖ и коже [164].

Подтверждающим роль IL-22 в развитии коморбидной патологии является тот факт, что IL-22 активно секретируется в ответ на формирование воспалительных процессов в ПЖ, а эндокринотропные эффекты IL-22 проявляются в виде повышенной экспрессии GRP не только в иммунных клетках, но и в ПЖ [208]. Эти данные позволяют предположить, что IL-22 вовлечена в патогенез и прогрессирование не только АтД, но и коморбидного поражения ПЖ, что находит отражение в работе Р. Vasseur с соавт. (2014), которые показали повышение уровней IL-22 в плазме при остром панкреатите [258].

Существует мнение о том, что секреция цитокинов, так называемый «цитокиновый каскад», не только отражает развивающиеся иммуновоспалительные реакции, но и генетически детерминировано. Принимая во внимание важную роль генетических факторов в детерминации АтД, актуальным является изучение генов, контролирующих различные процессы в коже, в частности гена FLG, которому принадлежит особая роль в поддержании барьерной функции кожи и в дифференцировке клеток эпидермиса [152, 157]. Недавние генетические исследования показали, что мутации с потерей функции в гене, кодирующем FLG, приводят к нарушению функций кожи, а также связаны с развитием астмы у пациентов с АтД [191]. Следует отметить, что нулевая мутация FLG наблюдается менее чем в одной трети от общей популяции АтД [88].

По современным представлениям перспективность изучения генетических факторов развития АтД для идентификации пациентов с мутациями очевидна, однако, сих пор их относительная значимость неясна [114, 136]. Принимая во внимание то, что информация в литературе о роли и частоте выявления различных вариантов полиморфизмов гена FLG в патогенезе АтД, противоречива, мы посчитали актуальным провести генетическое исследование наиболее часто встречающихся мутаций гена FLG – экзон 03 с.2282_2285del и с.1501C>T. Выявлена мутация с.2282_2285del в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания p.Ser761Cysfs*36 у 3,0% у детей с АтД средней степени тяжести.

Не вполне ясными остаются выводы о частоте обнаружения мутации гена FLG, так в ряде работ было показано, что процент больных АтД, имеющих мутацию гена FLG, значительно варьирует от 4,2 до 50,0-55,0% [129, 259]. Не исключаем, что такая вариабельность может быть связана с различием в тяжести течения АтД у исследуемых пациентов. Эти данные находят доказательство в работах, в которых наибольшая частота мутаций гена FLG диагностирована среди больных тяжелым персистирующим АтД и составила 42,0% и 33,0% [24, 188].

В нашем исследовании с участием 30,3% детей с АтД тяжелой степени, у 15,6% из них было непрерывно-рецидивирующее течение, мутации с.2282_2285del и с.1501C>T не обнаружены, что предполагает нами наличие иных неизвестных пока механизмов формирования дерматита. Особо следует отметить, что зависимость между наличием/отсутствием мутации и значением индекса SCORAD в настоящем исследовании не выявлена. Следовательно, дети с тяжелым АтД патогенетически не являются однородной группой и тяжесть клинических проявлений заболевания может зависеть от других факторов. Наши данные согласуются с результатами I.J. Wang с соавт (2011), которые также не обнаружили корреляционной связи между прогнозированием тяжелого непрерывно-рецидивирующего течения АтД и полиморфизмом гена FLG [268].

Имеются сведения, что генетические мутации FLG являются фактором развития и увеличения риска трансформации в бронхиальную астму [136]. По результатам нашего исследования, лишь у 12,5% детей АтД различной степени тяжести сочетался с бронхиальной астмой, ни у одного ребенка мутации гена FLG обнаружено не было.

Доказано, что вероятность наличия у пациентов с АтД полиморфизма гена FLG в значительной степени определяется расовой принадлежностью больного к этнической популяции. Например, для европейской популяции типичны мутации R501X и 2282del4, а для азиатской – 3321delA, S2554X, S2889X и S3296X [173, 175, 194, 202, 214, 276]. Ранее было отмечено, что в нашей работе мутация 2282del4 обнаружена лишь в 3,0% случаев, которая по данным литературы, чаще других полиморфизмов встречается при АтД. В то же время пациенты, не имевшие изученных

нами мутаций, могут быть носителями других дефектов в гене FLG. Таким образом, генотипирование может быть использовано для выявления детей-носителей мутаций, предрасположенных к развитию АтД. Мутации гена FLG обуславливают нарушения барьерной функции кожи, объединение данных генотипирования с семейным анамнезом позволит использовать более эффективные пути индивидуальной профилактики и своевременного лечения кожных проявлений атопии.

Для лечения АтД в последние годы предложено множество различных методов фармакотерапии, в том числе, с применением гормональных топических средств, характеризующихся наряду с высокой эффективностью наличием тяжелых нежелательных реакций, а длительное их использование несомненно снижает местную иммунную защиту, что также приводит к бактериальным осложнениям дерматита. Несмотря на эффективность применения эмолентов в виде крема или эмульсии, имеющих масляную основу, которые размягчают кожу, увлажняют ее, регулируют баланс минералов и липидов, снимают воспаление, многие из них могут провоцировать закупорку пор, которая приводит к образованию угревой сыпи, замедлению естественного процесса регенерации кожных покровов, ограничению дыхания кожи, что особенно усугубляет течение АтД в детском возрасте.

Одним из направлений терапии заболеваний кожи является эффективное использование препаратов природного происхождения. Опираясь на тридцатилетний опыт работы, ФБУ Центра реабилитации ФСС РФ «Тинаки» совместно с кафедрой дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и дерматологическими клиниками г. Астрахани доказано, что лечебная сульфидно-иловая грязь месторождения «Озеро «Лечебное», обладающая противовоспалительной, иммуномодулирующей, регенерирующей и антибактериальной активностью, эффективна для лечения аллергических кожных заболеваний и безопасна даже в нативном виде. По результатам бальнеологического заключения на иловую сульфидную грязь месторождения "Озеро Лечебное" в Наримановском районе Астра-

ханской области от 2016 г., грязь по своим радиологическим характеристикам разрешена для лечебных процедур и показана при лечении различных заболеваний, в том числе при патологии кожи. Для того, чтобы сохранить все биологически активные вещества грязи и сделать применение более удобным, предложен способ использования экстрактов грязи, которые не содержат балластных веществ, в сочетании с фитоэкстрактами и другими компонентами [89]. В рамках выполненных исследований и научно-практического сотрудничества Астраханского государственного медицинского университета и ФБУ Центра реабилитации ФСС РФ «Тинаки» проведены инновационные разработки, касающиеся создания средств коррекции атопических проявлений дерматита у детей. В результате был создан проект на тему: «Разработка лечебно-косметической продукции на основе экстрактов Астраханской грязи и Гинкго билоба для детей, больных атопическим дерматитом», ставший победителем на конкурсе «У.М.Н.И.К.–2016» («участник молодежного научно-инновационного конкурса»). В ходе реализации проекта была создана инновационная композиция «АСТРАДЕРМ» на основе стерильных экстрактов сульфидно-иловой грязи месторождения «Озеро «Лечебное» и Гинкго билоба в сочетании с индивидуально подобранными формообразующими и вспомогательными компонентами.

В основе биологического действия экстракта листьев Гинкго билоба лежит его способность угнетать процессы свободно-радикального окисления, которые являются важным элементом повреждения тканей при ишемии и гипоксии. Препараты Гинкго влияют на образование вазоактивных медиаторов и медиаторов воспаления, что обуславливает их способность улучшать кровообращение и оказывать противовоспалительное действие. Гинкго оказывает выраженное влияние на метаболические процессы в тканях, улучшая обмен веществ и оптимизируя энергетический обмен. Кроме того, композиция с экстрактом Гинкго билоба позволяет потенцировать противовоспалительное действие грязевых экстрактов, а также активизировать нейромедиаторную регуляцию иммунных процессов в структурах кожи у детей с АтД.

Клиническими критериями эффективности разрабатываемых средств является купирование атопических кожных проявлений, обеспеченное синергизмом действия входящих в состав средства компонентов, устранение мокнутия, мацераций, сухости кожи, шелушения и зуда, уменьшение площади поражения атопическим процессом кожи, сокращение сроков лечения до достижения клинической ремиссии, увеличение продолжительности межрецидивного периода, быстрая нормализация иммунных показателей (уровней общего и специфических IgE в сыворотке крови), более быстрая динамика снижения уровня изучаемых нами цитокинов (CX3CL1 и IL-22) в сыворотке крови, свидетельствующие о снижении активности не только местного, но и системного воспалительного ответа, восстановление микробиоценоза кожи, что подтверждается отсутствием патогенной бактериальной флоры в мазках при бактериологическом исследовании. Полученные результаты свидетельствуют об актуальности проведения дальнейших исследований по направлению создания инновационных средств природного происхождения, действие которых направлено на коррекцию атопического воспаления кожи.

Своевременно выявленная коморбидная патология органов гепатопанкреатобилиарной системы в целом и панкреатита в частности, позволит осуществить коррекцию проводимого лечения АтД. Учитывая недостаточную объективность доступных критериев оценки степени тяжести АтД и панкреатита, в ходе нашего исследования сформирован алгоритм лабораторно–инструментального выявления коморбидной патологии при АтД, основанный на применении доплерографии сосудов и постпрандиальной оценке суммарных размеров ПЖ, что позволяет диагностировать РП или ХП.

В качестве дополнительных лабораторных тестов актуально определение высокочувствительных маркеров активности АтД и патологии ПЖ, таких как, CX3CL1 и IL-22, повышенный уровень которых в сыворотке крови у детей с АтД и панкреатитом, наряду с совокупностью УЗ признаков поражения ПЖ, может быть рекомендован для создания дифференциально-диагностических критериев оценки степени тяжести АтД и коморбидной патологии ПЖ.

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ
(диагноз установлен на основании данных стандартизированного обследования)

УЗИ органов брюшной полости

Реактивные изменения поджелудочной железы «+»

Реактивные изменения поджелудочной железы «-»

-Постпрандиальное УЗИ ПЖ, расчет суммы размеров ПЖ до и после еды, определение ППК1, (%):
<5 – ХП
5-10 – РП
>10 – нормальная реакция ПЖ
-ИД сосудов микроциркуляторного русла ПЖ, измерение ЛСК (см/с) до и после еды, определение ППК3:
<1,1 – ХП
1,1-1,5 – РП
>1,5 – нормальная реакция ПЖ

Определение уровней цитокинов в сыворотке крови, (пг/мл)

↑CX3CL1

↑IL-22

Определение уровня цитокинов в сыворотке крови, (пг/мл)

↑CX3CL1

↑IL-22

<150 – легкая степень АтД
150–199 – средняя степень АтД
>200 – тяжелая степень АтД

<155 – легкая степень АтД
155–200 – средняя степень АтД
>201 – тяжелая степень АтД

<80 – легкая степень АтД
81–140 – средняя степень АтД
>141 – тяжелая степень АтД

<75 – легкая степень АтД
76–155 – средняя степень АтД
>156 – тяжелая степень АтД

Таким образом, алгоритм, включающий оценку уровней CX3CL1 и IL-22 и ультразвуковых признаков изменения эхоструктуры и размеров поджелудочной железы, кровотока по верхней брыжеечной артерии и сосудам микроциркуляторного русла железы, показателей постпрандиального коэффициента рекомендован для определения степени тяжести атопического дерматита и выявления коморбидной патологии поджелудочной железы, а также для дифференциальной диагностики реактивного и хронического панкреатита.

ВЫВОДЫ

1. Доказано, что у больных atopическим дерматитом в 51,8% случаев выявляются ультразвуковые признаки реактивных изменений поджелудочной железы, при отсутствии значимых клиничко-лабораторных данных экзокринной панкреатической недостаточности. С увеличением степени тяжести заболевания atopическим дерматитом возрастает удельный вес пациентов, у которых при комплексном ультразвуковом исследовании с оценкой кровотока выявляются начальные признаки хронического латентного панкреатита. Выявлена обратная тенденция при усугублении степени тяжести основного заболевания: снижается частота выявления ультразвуковых признаков реактивного панкреатита, что свидетельствует об обратимости выявленных изменений, а также играет важную диагностическую роль в оценке степени тяжести atopического дерматита.

2. У всех исследуемых детей с atopическим дерматитом определено диагностически значимое повышение уровней CX3CL1 и IL-22 в сыворотке крови по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), что находилось в прямой корреляционной зависимости сильной и умеренной степени выраженности между концентрацией CX3CL1/индексом SCORAD $RS=0,7019$, $p=0,0015$ ($p < 0,05$) и концентрацией IL-22/индексом SCORAD $RS=0,674$ $p=0,005$ ($p < 0,05$) соответственно. Результаты показали увеличение уровней медианы CX3CL1 и IL-22 в сыворотке крови при повышении степени тяжести atopического дерматита ($p < 0,05$).

У детей с atopическим дерматитом, сопровождающимся реактивными изменениями поджелудочной железы, определено диагностически значимое повышение уровней CX3CL1 и IL-22 в сыворотке крови по сравнению с группой детей, у которых отмечалось наличие только atopического дерматита, ($p < 0,05$).

3. Выявлена гетерозиготная мутация c.2282_2285del в гене FLG у 2 детей (3,0%) с atopическим дерматитом средней степени тяжести, что свидетельствует о

генетически детерминированном развитии АтД у данных пациентов, и о преобладании в большинстве случаев других патогенетических механизмов развития заболевания.

4. Разработан алгоритм оценки степени тяжести атопического дерматита и наличия коморбидной патологии поджелудочной железы, включающий изучение уровней CX3CL1 и IL-22, совокупность ультразвуковых признаков изменения эхоструктуры и размеров поджелудочной железы, кровотока по верхней брыжеечной артерии и сосудам микроциркуляторного русла железы, показателей постпрандиального коэффициента, который позволит объективизировать диагностику и прогнозирование дальнейшего течения заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внедрить УЗИ поджелудочной железы с применением постпрандиальной методики и импульсной доплерометрии паренхиматозных сосудов у детей с atopическим дерматитом различной степени тяжести и коморбидной патологией поджелудочной железы для интерпретации полученных изменений стандартного ультразвукового сканирования, а именно хронического латентного или реактивного панкреатита и физиологического состояния поджелудочной железы.

2. Рекомендовать повышенные уровни CX3CL1 и IL-22 в сыворотке крови у детей с atopическим дерматитом и коморбидной патологией поджелудочной железы использовать в качестве диагностических критериев активности atopического воспалительного процесса кожи и сочетанной патологии поджелудочной железы.

3. Рекомендовать в качестве референсных значений у здоровых детей в возрасте от 1 года до 3 лет принимать уровень CX3CL1 в сыворотке крови от 3,3 до 35,3 пг/мл, уровень IL-22 – от 5,0 до 31,3 пг/мл.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АтД – Атопический дерматит

ВБА – Верхняя брыжеечная артерия

ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт

ИД – Импульсная доплерометрия

ИФА – Иммуноферментный анализ

Лектин С-типа Reg3 γ -C-type lectin regenerating islet-derived protein 3 γ

ЛСК – Линейная скорость кровотока

мРНК – Матричная рибонуклеиновая кислота

РП – Реактивный панкреатит

ПЖ – Поджелудочная железа

ППК – Постпрандиальный коэффициент

ПЦР – Полимеразная цепная реакция

УЗДГ – Ультразвуковая доплерография

УЗИ – Ультразвуковое исследование

ХП – Хронический панкреатит

ЦДК – Цветовое доплеровское картирование

С – γ -хемокины

СС – β -хемокины

СС18 – PARC (Легочный хемокин, регулируемый активацией)

CCL1 – I-309 (Рекомбинатный протеин человека)

CCL2 – MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1 / моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1)

CCL5 – RANTES / Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted

CCL7 – MCP-3 (Monocyte Chemoattractant Protein-3 / моноцитарный хемоаттрактантный протеин-3)

CCL8 – MCP-2 (Monocyte Chemoattractant Protein-2 / моноцитарный хемоаттрактантный протеин-2)

CCL11 – Eotaxin-1 (Эотаксин-1)

CCL17 – TARC (Thymus and activation regulated chemokine) – Тимус-ассоциированный регуляторный хемокин

CCL22 – MDC (Макрофагальный хемокин)

CCL24 – Eotaxin-2 (Эотаксин-2)

CCL26 – Eotaxin-3 (Эотаксин-3)

CCL27 – STACK (Кожный хемокин аттрактирующий Т-клетки)

CD – Cluster definition – антигены кластеров дифференцировки клеток

COL29A1 – Коллаген 29 типа

CXC – α -хемокины

CX3C – δ -хемокины

CXCL1 – GRO α (α пептид, стимулирующий рост)

CXCL5 – ENA78 (эпителиальный нейтрофилактивирующий пептид-78)

CXCL10 – IP-10 (Интерферон γ -индуцированный белок)

CXCL11 – I-TAC (α хемоаттрактант Т-клеток, индуцируемый интерфероном- γ)

CX3CL1 – Fractalkine (фракталкин)

CX3CR1 – Рецептор фракталкина

FLG – Filaggrin (филаггрин)

GMCSF – Colony stimulating factor 2 granulocyte-macrophage (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор)

GRP – Гастрин-рилизинг пептид

GRP-R – Рецептор гастрин-рилизинг пептида

ICAM-1 – Молекулы межклеточной адгезии 1 типа

IgE – Иммуноглобулин E

IFN γ – Интерферон гамма

IL – Интерлейкин

IL-22R1 – Рецептор интерлейкина-22

MIP-1 α – Макрофагальный белок воспаления-1 α

MIP-1 β – Макрофагальный белок воспаления-1 β

Natural Moisturizing Factor – Естественные компоненты увлажняющего фактора

PG E₂ – Простагландин E₂

RI – Индекс резистентности

RS – Коэффициент ранговой корреляции Спирмена

SCORAD – Scoring of Atopic Dermatitis

Staphylococcus aureus – Золотистый стафилококк

STAT3 – Signal transducer and activator of transcription 3

TGF- β 1 – Трансформирующий фактор роста- β 1

Th – Т хелперы

TNF- α – Фактор некроза опухоли- α

Toll-like receptors – Toll-подобные рецепторы

χ^2 Pearson – Коэффициент линейной корреляции Пирсона

XCL1 – Lymphotactin- α

XCL2 – Lymphotactin- β

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алешукина, А. В. Дисбиоз кишечника и атопический дерматит у детей раннего возраста / А. В. Алешукина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 5. – С. 84–89.
2. Альбанова, В. И. Атопический дерматит / В. И. Альбанова, А. Н. Пампура. Москва, 2014. – 160 с.
3. Андрееенко, О. Н. Функциональные нарушения моторики органов пищеварения у детей с атопическим дерматитом / О. Н. Андрееенко, А. А. Коваленко, Н. М. Наринская, В. Ю. Уджуху, Н. Г. Короткий, С. В. Бельмер // Детская больница. – 2011. – № 2. – С. 48–50.
4. Ардатова, И. Г. Коморбидность атопического дерматита и функциональных изменений поджелудочной железы / И. Г. Ардатова, А. А. Тихомиров, Н. Г. Короткий, С. В. Бельмер, Н. М. Наринская, Н. А. Школяренко // Трудный пациент. – 2018. – Т. 16, № 8 - 9. – С. 54–57.
5. Аряев, Н. Л. Панкреатические ферменты в комплексной терапии атопического дерматита у детей / Н. Л. Аряев, И. М. Шевченко, И. В. Кузьменко, Е. В. Титкова // Современная педиатрия. – 2011. – Т. 31, № 5. – С. 200–203.
6. Ахмедов, Ш. К. Роль дисбактериоза кишечника при развитии атопического дерматита у детей / Ш. К. Ахмедов, З. М. Абдиев, О. Р. Абдамитов // Академический 12 журнал Западной Сибири. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 12.
7. Ахминеева, А. Х. Роль фракталкина как маркера воспалительной активации при сочетанной респираторно-кардиальной патологии / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова, Л. П. Воронина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – Т. 143, № 1. – С. 31–33.
8. Аршба, С. К. Возможности коррекции нарушений биоценоза у детей с атопическим дерматитом и сопутствующими функциональными нарушениями пищеварительной системы / С. К. Аршба, З. Н. Дзгоева, Р. М. Торшхоева, Ю. Г. Левина, Е. А. Вишнева // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8, № 5. – С. 114–117.

9. Балаболкин, И. И. Аллергическая заболеваемость детского населения в современных экологических условиях / И. И. Балаболкин, Р.Н. Терлецкая // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2013. – № 3. – С. 40–45.
10. Балаболкин, И. И. Влияние генетических факторов на развитие atopического дерматита у детей / И. И. Балаболкин, Е. С. Тюменцева // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 2. – С. 125–129.
11. Балаболкин, И. И. Иммунопатогенез и современные возможности терапии atopического дерматита у детей / И. И. Балаболкин, В. А. Булгакова, Т. И. Елисеева // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2017. – Т. 2, № 49. – С. 12–22.
12. Балаболкин, И. И. Клинико-иммунологические варианты atopического дерматита у детей и подростков и эффективность патогенетической терапии / И. И. Балаболкин, Т. Е. Садикова // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 3. – С. 6–13.
13. Балтабаев, М. К. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты в комплексной терапии больных atopическим дерматитом / М. К. Балтабаев, Д. А. Садыкова, А. А. Койбагарова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 4. – С. 56–63.
14. Банадыга, Н. В. Значение функционального состояния пищеварительной системы в течении atopического дерматита у детей / Н. В. Банадыга // Перинатология и педиатрия. – 2013. – Т. 56, № 4. – С. 43.
15. Баранов, А. А. Аллергология иммунология. Клинические рекомендации для педиатров / Под общей редакцией А. А. Баранова, Р. М. Хаитова. – М. : Союз педиатров России, 2008. – 248 с.
16. Баткаев, Э. А. Atopический дерматит: новый взгляд на диагностику и лечение / Э. А. Баткаев, И. В. Попов // Вестник последипломного медицинского образования. – 2013. – № 2. – С. 13–18.
17. Бельмер, С. В. Аллергия и органы пищеварения у детей / С. В. Бельмер, Е. А. Корниенко // Вопросы детской диетологии. – 2017. – № 3. – С. 24–31.
18. Бельмер, С. В. Atopический дерматит у детей: от общих представлений к состоянию органов пищеварения / С. В. Бельмер, Н. Г. Короткий, А. А. Тихомиров, Н. М. Наринская // Вопросы детской диетологии. – 2016. – № 6. – С. 40–46.

19. Бельмер, С. В. Римский консенсус IV: современный взгляд на функциональные расстройства органов пищеварения / С. В. Бельмер, Д. В. Печкуров // Вопросы детской диетологии. – 2016. – № 5. – С. 42–49.
20. Бережная, Н. М. Интерлейкины в патогенезе atopических аллергических заболеваний / Н. М. Бережная, Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2014. – N 3. – С. 169–176.
21. Богуславская, Ю. А. Особенности ведения детей с atopическим дерматитом в разных странах / Ю. А. Богуславская, А. В. Кудрявцева, О. А. Свитич, И. В. Макарова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – Т. 55, № 4. – С. 30–37.
22. Брагина, Е. Е. Филаггрин и кератины в формировании защитного эпидермального барьера. Обзор / Е. Е. Брагина // Пластическая хирургия и косметология. – 2011. – № 4. – С. 615–659.
23. Варламов, Е. Е. Клиническое значение мутаций гена FLG у детей с atopическим дерматитом / Е. Е. Варламов, М. К. Тагирова, Е. Г. Комова, М. А. Прасолова, М. К. Иванов, В. С. Сухоруков, А. Н. Пампура // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 2. – С. 87–91.
24. Варламов, Е. Е. Патогенетические особенности цитокинового профиля у пациентов с atopическим дерматитом в зависимости от возраста / Е. Е. Варламов, О. Г. Елисютина, Т. В. Виноградова, Е. С. Феденко, А. Н. Пампура // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 4-5. – С. 37–42.
25. Варламов, Е. Е. Профиль цитокинов у детей с atopическим дерматитом / Е. Е. Варламов, Т. В. Виноградова, А. Н. Пампура // Российский аллергологический журнал. – 2017. – Т. 14, № S1. – С. 24–26.
26. Варламов, Е. Е. Чувствительность *Staphylococcus aureus* к антибиотикам у детей с atopическим дерматитом / Е. Е. Варламов, Е. С. Феденко, М. С. Тренева, В. Р. Воронина, З. В. Запорожцева, М. А. Илясова, А. Н. Пампура, О. Г. Елисютина // Российский аллергологический журнал. – 2017. – № 6. – С. 21–25.

27. Волосовец, А. П. Роль филагтрина в аллергологии детского возраста / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов, Е. В. Павлик // Здоровье ребенка. – 2013. – Т. 45, № 2. – С. 156–161.
28. Волосовец, А. П. Дефекты в гене филагтрина и риск развития фенотипов, вовлеченных в атопический марш / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов, А. В. Павлик // Педиатрия. Восточная Европа. – 2014. – Т. 5, № 1. – С. 109–117.
29. Геворкян, О. В. Иммунологические изменения при атопическом дерматите / О. В. Геворкян, Т. П. Оспельникова, Ф. И. Ершов // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 6. – С. 14–19.
30. Гележе, К. А. Динамика колонизации кожи *staphylococcus spp.* при атопическом дерматите у детей и подростков / К. А. Гележе, А. В. Кудрявцева, О. А. Свитич // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 3. – С. 88–92.
31. Геппе, Н. А. Место антигистаминных препаратов первого поколения в клинической педиатрической практике / Н. А. Геппе, И. В. Озерская, А. Р. Денисова, Е. В. Фролкова // Доктор.Ру. – 2015. – Т. 114, № 13. – С. 31–35.
32. Гималова, Г. Ф. Ассоциация полиморфных вариантов генов toll-подобных рецепторов с атопическим дерматитом в республике Башкортостан / Г. Ф. Гималова, А. С. Карунас, Ю. Ю. Федорова, Э. Р. Гуменная, С. В. Левашева, З. Р. Хисматуллина, Е. Prans, S. Koks, Э. И. Эткина, Э. К. Хуснутдинова // Молекулярная биология. – 2014. – Т. 48, № 2. – С. 265–276.
33. Гора, Н. В. Активность факторов В и D альтернативного пути комплемента у детей с атопическим дерматитом / Н. В. Гора, Л. В. Козлов, О. В. Логунов, О. А. Башкина, О. В. Рубальский, В. А. Алешкин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2014. – № 3. – С. 15–20.
34. Гудима, Г. О. Генетические аспекты иммунопатогенеза атопического дерматита / Г. О. Гудима, Е. С. Феденко, М. Н. Болдырева, О. Г. Елисютина // Иммунология. – 2015. – № 2. – С. 52–58.
35. Гудима, Г. О. Научные исследования и новые стратегии современной клинической иммунологии и аллергологии / Г. О. Гудима, Н. И. Ильина // Иммунология. – 2016. – № 2. – С. 72–74.

36. Губергриц, Н. Б. Возможности лабораторной диагностики заболеваний поджелудочной железы / Н. Б. Губергриц // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 7. – С. 93–101.
37. Дворяковская, Г. М. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости у детей с пищевой аллергией / Г. М. Дворяковская, С. Г. Макарова, И. В. Дворяковский, М. О. Горбунова, Т. Э. Боровик, А. В. Кудрявцева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 1. – С. 32–38.
38. Дворянкова, Е. В. Особенности терапии атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией, у детей / Е. В. Дворянкова, Р. О. Жуковский, И. М. Корсунская // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 27. – С. 24–25.
39. Елисютина, О. Г. Генетические аспекты иммунопатогенеза атопического дерматита / О. Г. Елисютина, Е. С. Феденко, М. Н. Болдырева, Г. О. Гудима // Иммунология. – 2015. – Т. 36, № 2. – С. 122–128.
40. Елисютина, О. Г. Определение эндотипов атопического дерматита на основании молекулярно-генетического исследования местного иммунного ответа / О. Г. Елисютина, М. Н. Болдырева, О. Ю. Реброва, Е. С. Феденко // Российский аллергологический журнал. – 2018. – № 6. – С. 37–48.
41. Елисютина, О. Г. Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите / О. Г. Елисютина, Е. С. Феденко, М. Н. Болдырева, Г. О. Гудима // Российский аллергологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 3–14.
42. Елисютина, О. Г. Таргетная иммунотерапия атопического дерматита / О. Г. Елисютина // Российский аллергологический журнал. – 2018. – № 1. – С. 7–15.
43. Ерина, И. А. Анализ распространенности и структуры болезней кожи и подкожной клетчатки в г. Астрахани и Астраханской области / И. А. Ерина, В. В. Думченко, А. Г. Сердюков, Р. А. Садретдинов, Л. М. Воронина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 59, № 3. – С. 44–47.

44. Зайнуллина, О. Н. Условно-патогенные энтеробактерии при atopическом дерматите: есть ли взаимосвязь? / О. Н. Зайнуллина, Д. В. Печкуров, А. В. Лямин, А. В. Жестков // Вопросы детской диетологии. – 2018. – № 5. – С. 32–38.
45. Зайцева, О. С. Изменения гемодинамики в сосудах брюшной полости в постпрандиальную фазу у здоровых детей / О. С. Зайцева, Е. М. Спивак // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34, № 1. – С. 32–34.
46. Иллек, Я. Ю. Иммуногенетические параметры у детей с разными клиническими формами atopического дерматита / Я. Ю. Иллек, Г. А. Зайцева, А. В. Галанина, Е. В. Сулова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, № 5. – С. 715–717.
47. Караулов, А. В. Эволюция Т-клеточных парадигм при иммунозависимых заболеваниях / А. В. Караулов, О. В. Калюжин, И. В. Евсегнеева, С. А. Марных, И. Н. Михайлова, К. А. Артемьева, С. Ю. Быковская, А. Ю. Барышников, Е. Л. Насонов // Аллергология и иммунология. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 196–198.
48. Караулов, А. В. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи / А. В. Караулов, С. А. Быков, А. С. Быков. – М. : БИНОМ, 2012. – 328 с.
49. Кобец, Т. В. Влияние функциональных нарушений в билиарной системе на развитие и течение atopического дерматита у детей / Т. В. Кобец, Е. В. Гостищева // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2012. – Т. 56, № 1–2. – С. 53–57.
50. Коростовцев, Д. С. Индекс SCORAD – объективный и стандартизованный метод оценки поражения кожи при atopическом дерматите / Д. С. Коростовцев, И. В. Макарова, В. А. Ревякина, И. А. Горланов // Аллергология. – 2000. – № 3. – С. 39–43.
51. Короткий, Н. Г. Кожные проявления патологии органов пищеварения / Н. Г. Короткий, Н. М. Наринская, С. В. Бельмер // Лечащий врач. – 2015. – № 2. – С. 62–66.
52. Котлуков, В. К. Atopический дерматит в детском возрасте / В. К. Котлуков, Т. В. Казюкова, А. С. Айрапетян, Н. В. Антипова // Медицинский совет. – 2015. – № 1. – С. 60–65.

53. Кудрявцева, А. В. Нарушение кожного барьера как ведущий фактор формирования местного воспалительного процесса при atopическом дерматите / А. В. Кудрявцева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 4. – С. 82–89.
54. Лебеденко, А. А. Значение фактора роста эндотелия сосудов в патогенезе atopического дерматита у детей / А. А. Лебеденко, О. Е. Семерник, Е. О. Кислов, Ю. И. Катышева, Е. А. Боцман // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 67, № 3. – С. 121–123.
55. Лимаренко, М. П. Ферментопатия как причина кожных проявлений atopии у детей / М. П. Лимаренко // Здоровье ребенка. – 2015. – № 62. – С. 93–96.
56. Логунов, О. В. Прогнозирование иммуно-воспалительного процесса при сложном течении atopического дерматита у детей : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Астрахань, 2013. – 24 с.
57. Лупаш, Н. Г. Применение синбиотика нормофлорины при atopическом дерматите с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта у детей / Н. Г. Лупаш, А. В. Майорова, И. В. Маймескулова, И. Ю. Кривошеева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 5. – С. 48–52.
58. Мазурина, С. А. Иммунный ответ слизистой оболочки желудка на инфицирование *helicobacter pylori* у детей, страдающих гастродуоденальной патологией и аллергией / С. А. Мазурина, Н. В. Ильинцева, В. Б. Гервазиева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – Т. 109, № 9. – С. 30–34.
59. Малюжинская, Н. В. Аллергологический анамнез, характер сенсибилизации и уровень биомаркеров аллергического воспаления у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой / Н. В. Малюжинская, О. В. Полякова, Н. А. Федько, А. С. Джанибекова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 77–79.
60. Малюжинская, Н. В. Клинико-эндоскопическая и морфологическая картина нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта при atopическом дерматите и хронической крапивнице у детей / Н. В. Малюжинская, Е. М. Никифорова, М. А. Чуева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 52, № 4. – С. 115–118.

- 61.Метелина, А. А. Алгоритм диагностики панкреатитов у детей / А. А. Метелина, О. А. Горячева, Л. Н. Цветкова // Практика педиатра. – 2017. – март-апрель. – С. 42–45.
- 62.Мигачева, Н. Б. Образовательные программы в системе оказания помощи пациентам с атопическим дерматитом: кому это нужно? / Н. Б. Мигачева, А. В. Жестков, Т. И. Каганова, Л. И. Каткова // Педиатрия. – 2018. – № 5. – С. 151–158.
- 63.Мигачева, Н. Б. Нарушение эпидермального барьера у детей с атопическим дерматитом и его роль в развитии аллергической сенсibilизации и респираторной аллергии/ Н. Б. Мигачева, А. В. Жестков, Т. И. Каганова, О. Г. Елисютина, Г. И. Бибарсова, О.В. Штырбул // Российский аллергологический журнал. – 2015. – № 5. – С. 39–48.
- 64.Мингалиев, Р. А. Атопический дерматит у детей как мультифакториальное заболевание, причины возникновения и особенности лечения / Р. А. Мингалиев, А. В. Кудрявцева // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2017. – Т. 48, № 1. – С. 8–14.
- 65.Намазова-Баранова, Л. С. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии / Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов, А. А. Кубанова, Н. И. Ильина, О. М. Курбачёва, Е. А. Вишнёва, Г. А. Новик, Ф. И. Петровский, С. Г. Макарова, Н. Н. Мурашкин, А. А. Алексеева, Л. Р. Селимзянова, Ю. Г. Левина, К. Е. Эфендиева // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 279–294. DOI: <http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1566>.
- 66.Наринская, Н. М. Роль функциональных нарушений моторики кишечника у детей с атопическим дерматитом (механизмы развития, диагностика, коррекция) : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2016. – 24 с.
- 67.Павлова, М. М. Фракталкин – прогностический маркер длительности приступного периода бронхиальной астмы / М. М. Павлова, О. С. Полунина, Л. В. Воронина, И. В. Нуржанова // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 111–112.

- 68.Пальцев, М. А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М. А. Пальцев, И. М. Кветной. – М. : Медицина, 2006. – 384 с.
- 69.Пампура, А. Н. Проблемы и перспективы развития детской аллергологии / А. Н. Пампура // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 7–15.
- 70.Паппа, И. В. Роль полиморфизма гена филагтрина в семейной предрасположенности к атопическому дерматиту / И. В. Паппа // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 2. – С. 24–26.
- 71.Полещук, Л. А. Современные методы ультразвуковой диагностики патологии поджелудочной железы у детей / Л. А. Полещук, М. И. Пыков, И. М. Османов, А. И. Хавкин // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 30. – С. 16–23.
- 72.Полещук, Л. А. Комплексное ультразвуковое исследование в дифференциальной диагностике поражений поджелудочной железы у детей / Л. А. Полещук, И. М. Османов, М. И. Пыков, С. В. Бельмер // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т. 11, № 5. – С. 23–0.
- 73.Полунина, Е. А. Взаимосвязь повышения уровня фракталкина и дисфункции сосудистого эндотелия при хронической сердечной недостаточности // Е. А. Полунина, И. В. Севостьянова, Л. П. Воронина, О. С. Полунина, Д. С. Митрохина // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 69–74.
- 74.Полунина, О. С. Исследование маркеров системного воспаления при сочетанной респираторно-кардиальной патологии / О. С. Полунина, И. В. Севостьянова, Л. П. Воронина, А. Х. Ахминеева, Л. В. Заклякова // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Том 10, №1. – С. 96–102.
- 75.Полякова, С. И. Пат. 293523 Рос. Федерация, МПК А61В8/06 Способ диагностики панкреатита / С. И. Полякова, И. В. Дворяковский, А. С. Потапов; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение Научный центр здоровья детей РАМН (ГУ НЦЗД РАМН). – № 2005111377/14; заявл. 19.04.2005; опубл. 20.02.2007. Бюл. № 5.

76. Померанцев, О. Н. Заболеваемость населения болезнями кожи и подкожной клетчатки как медико-социальная проблема / О. Н. Померанцев, Н. Н. Потекаев // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – № 6 – С. 3–6.
77. Пыков, М. И. Детская ультразвуковая диагностика. Учебник. т.1. Гастроэнтерология под ред. М. И. Пыкова, ВИДАР, 2014, 256 стр.
78. Райский, Д. В. Количественная оценка факторов риска атопического дерматита у детей первого года жизни : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Астрахань, 2002. – 22 с.
79. Ревякина, В. А. Влияние семейных психологических факторов на течение атопического дерматита у детей / В. А. Ревякина, Е. В. Иванова, Е. Д. Кувшинова, И. А. Ларькова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 38–43.
80. Ревякина, В. А. Коморбидные состояния в детской клинической аллергологии. Трудные пациенты/ В. А. Ревякина, А. А. Шехетов, М. А. Киселева, И. А. Ларькова, Е. Д. Кувшинова, М. И. Шавкина, В. А. Мухортых // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 35–40.
81. Ревякина, В. А. Современный взгляд на проблему коррекции клинической симптоматики атопического дерматита у детей / В. А. Ревякина // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2017. – № 1. – С. 93–96.
82. Ревякина, В. А. Уровни цитокинов и секреторного иммуноглобулина а в грудном молоке матерей детей, предрасположенных к атопии / В. А. Ревякина, Е. Ю. Березина, М. И. Шавкина, И. А. Ларькова, Т. Б. Сенцова, И. В. Ворожко, Е. Д. Кувшинова, М. В. Бойцов // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2015, Т. 94, № 4. – С. 14–18.
83. Римарчук, Г. В. Пат. 2163464 Рос. Федерация, МПК А61В8/00 Способ диагностики панкреатита / Г. В. Римарчук, С. И. Полякова, А. В. Лебедева; заявитель и патентообладатель Московский областной научно-исследовательский клинический институт. – № 2000115987/14; заявл. 22.06.2000; опубл. 27.02.2001. Бюл. № 8.

- 84.Римарчук, Г. В. Особенности диагностики и терапевтической тактики при хронических панкреатитах у детей / Г. В. Римарчук, Т. К. Тюрина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – N 3. – С.61–67.
- 85.Римарчук, Г. В. Хронический панкреатит у детей: особенности диагностики и терапии / Г. В. Римарчук, Т. К. Тюрина, Л. А. Щеплягина // Лечение и профилактика. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 42 – 56.
- 86.Рылова, Н. В. Алгоритм диагностики патологии поджелудочной железы у детей / Н. В. Рылова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – №4. – С. 54–57 .
- 87.Сазанова, Н. Е. Поражения верхнего отдела пищеварительного тракта у детей дошкольного возраста с атопическим дерматитом и гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии / Н. Е. Сазанова, Е. И. Шабунина, Н. Ю. Широкова, Н. М. Хохлова, Н. И. Толкачева // Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 3. – С. 13–17.
- 88.Саликова, Т. И. Клинико-иммунологическая характеристика больных атопическим дерматитом с мутациями в гене филагтрина автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. А. Саликова. – Новосибирск, 2011. –23 с.
- 89.Самотруева, М. А. Оптимизация способа получения экстракта лечебной грязи / М. А. Самотруева, А. Г. Тырков, Н. А. Мухамедова, И. А. Брынцева, С. А. Лужнова, Е. И. Кондратенко // Фармация. Технология лекарственных средств. – 2012. – № 8 . – С. 27–28.
- 90.Самотруева, М. А. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах / М. А. Самотруева, А. Л. Ясенявская, А. А. Цибилова, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов, И. Н. Тюренков // Иммунология. – 2017. – Том 38, № 1. – С. 49–59.
- 91.Свечникова, Е. В. Атопический дерматит при целиакии энтеропатии / Е. В. Свечникова // Вестник РАЕН. – 2015. – № 4. – С. 65–69.
- 92.Севостьянова, И. В. Влияние цитокинов с хемотаксическими свойствами на состояние сосудистого эндотелия при бронхиальной астме // И. В. Севостьянова,

- О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Н. Ю. Перова, И. С. Белякова, Е. А. Полунина // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 56–62.
93. Смирнова, Г. И. Новое в патогенезе и лечении atopического дерматита у детей / Г. И. Смирнова // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 6. – С. 53–57.
94. Смирнова, Г. И. Управление течением болезни: atopический дерматит у детей / Г. И. Смирнова // Российский педиатрический журнал. – 2014. – Т. 17, № 6. – С. 46–52.
95. Соболева, Н. Г. Atopический дерматит у детей раннего возраста с проявлениями дисфункции ЖКТ и кожного синдрома / Н. Г. Соболева, О. В. Первишко // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 212–213.
96. Соловьева, Н. А. Ультразвуковое исследование постпрандиальной реакции в диагностике заболеваний поджелудочной железы у детей в амбулаторных условиях / Н. А. Соловьева, Г. А. Кулакова, Е. А. Курмаева, А. Д. Цыплаков, М. А. Малова // Практическая медицина. – 2012. Т. 7, № 63. – С. 101.
97. Солодовниченко, И. Г. Коррекция панкреатической недостаточности у детей младшего возраста с atopическим дерматитом / И. Г. Солодовниченко, Л. Г. Волошина, Е. Н. Бабаджанян, Е. В. Савицкая // Здоровье ребенка. – 2016. – № 5. – С. 32–38.
98. Спирина, М. М. Клинико-диагностическое значение исследования плазменного фракталкина при бронхиальной астме: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Астрахань, 2011. – 23 с.
99. Субботина, О. А. Могут ли перекрестные аллергические реакции на пищевые антигены быть причиной рецидивирующего панкреатита у детей с пищевой аллергией? / О. А. Субботина, Н. А. Геппе, Е. А. Примаков, О. А. Сурикова, В. П. Орехова // Вопросы питания. – 2015. – Т. 83, № 1. – С. 55–60.
100. Тарасочкина, Д. С. Взаимосвязи уровня фракталкина и показателей эхокардиоскопии при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения и их сочетании / Д. С. Тарасочкина, Е. А. Полунина, И. В. Севостьянова, Л. П. Воронина,

- Б. И. Кантемирова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – Т. 153, № 4. – С. 119–123.
101. Торопова, Н. П. Атопический дерматит детей и подростков – эволюция взглядов на патогенез и подходы к терапии / Н. П. Торопова, К. Н. Сорокина, Т. С. Лепешкова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – Т. 17, № 6. – С. 50–59.
 102. Тотолян, А. А. Роль хемокинов и их рецепторов в иммунорегуляции // Иммунология. – 2001. – №5. – С. 7–15.
 103. Тренева, М. С. Атопический дерматит у детей: наличие специфических антигенов к суперантигенам *S.aureus* и его антибиотикорезистентность / М. С. Тренева, А. Н. Пампура, Т. С. Окунева // Педиатрическая фармакология. – 2012. – № 3. – С. 68–71.
 104. Тюменцева, Е. С. Исследование ассоциаций генов предрасположенности к развитию атопических болезней у детей / Е. С. Тюменцева, И. И. Балаболкин, В. Г. Пинелис, Н. В. Петрова, О. С. Глотов, А. С. Глотов, Л. Б. Полушкина // Медицинская генетика. – 2011. – №10. – С. 33–42.
 105. Файзуллина, Р. А. К вопросу о классификации панкреатита у детей: вопросы и предложения / Р. А. Файзуллина, С. В. Бельмер // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т. 11, № 5. – С. 31 – 38.
 106. Файзуллина, Р. А. Общие представления о панкреатитах у детей / Р. А. Файзуллина, С. В. Бельмер // Лечащий врач. – 2016. – № 1. – С. 48–53.
 107. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. РОДВК. – Москва, 2015. – 40 с.
 108. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита. – М. : Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2016. – 60 с
 109. Федоскова, Т. Г. Аллергия к жалящим насекомым. Современные подходы к диагностике и терапии / Т. Г. Федоскова, Д. В. Шабанов, О. П. Уханова // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 33–38.

110. Федоскова, Т. Г. Современные аспекты изучения роли тропомиозина в развитии перекрестных аллергических реакций / Т. Г. Федоскова, А. И. Мартынов, Н. В. Кобизская, Д. В. Шабанов // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 16–24.
111. Хаитов, Р.М. Клиническая иммунология и аллергология: Федеральные клинические рекомендации // Под ред. акад. РАН и РАМН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной; О.Г. Елисютина [и др.]. – М., 2015. – С. 76–87.
112. Хаитов, Р. М. Иммунология: учебник / под ред. Р. М. Хаитова / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с.
113. Хантимерова, Э. Ф. Распространенность, клинико-генетические особенности атопического дерматита и крапивницы в республике Башкортостан : автореф. дис. ...канд. мед. наук / Э. Ф. Хантимерова. – Челябинск, 2015. – 23 с.
114. Хантимерова, Э. Ф. Клинико-генетическая характеристика больных атопическим дерматитом и крапивницей с мутациями в гене филаггрина / Э. Ф. Хантимерова, Г. М. Нуртдинова, А. С. Карунас, Г. Ф. Гималова // Фундаментальные исследования. – 2015. – Т. 4, № 10. – С. 752–756.
115. Чуева, М. А. Эозинофильный гастрит, коморбидный с аллергическими заболеваниями (описание клинического случая) / М. А. Чуева, Е. М. Никифорова, Э. Б. Белан, Н. С. Ираклионова // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т. 15, № S1-2. – 117–119.
116. Чусляева, А. А. Уровень IL-17 и IL-22 в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом / А. А. Чусляева, Т. В. Виноградова, В. С. Сухоруков, А. Н. Пампура // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 5. – С. 100–103.
117. Шамов, Б. А. Атопический дерматит: клинические проявления и лечение / Б. А. Шамов // Дневник казанской медицинской школы. – 2014. – № 1. – С. 63–65.
118. Шершакова, Н. Н. Атопический дерматит: экспериментальные модели для изучения патогенеза и разработки новых методов лечения / Н. Н. Шершакова, А. А. Бабахин, О. Г. Елисютина, М. Р. Хаитов // Российский аллергологический журнал. – 2011. – № 6. – С. 3–11.

119. Шумная, Т. Е. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей- жителей промышленного региона / Т. Е. Шумная // Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 4. – С. 189–192.
120. Янчевская, Е. Ю. Анализ оценок степени тяжести атопического дерматита у детей / Е. Ю. Янчевская, О. А. Башкина, Макрем Бен Мбарек // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19, № 6. – С. 334–339.
121. Abadpour, S. Interleukin-22 reverses human islet dysfunction and apoptosis triggered by hyperglycemia and LIGHT / S. Abadpour, B. Halvorsen // J Mol Endocrinol. – 2018. – Vol. 60, № 3. – P. 171–183. doi: 10.1530/JME-17-0182.
122. Abu-El-Haija, M. Pediatric chronic pancreatitis: Updates in the 21st century / M. Abu-El-Haija, J. D. Nathan // Pancreatology. – 2018. – Vol. 18, № 4. – P. 354–359. doi: 10.1016/j.pan.2018.04.013.
123. Abu-El-Haija, M. Pediatric Pancreatitis-Molecular Mechanisms and Management / M. Abu-El-Haija, M. E. Lowe // Gastroenterol Clin North Am. – 2018. – Vol. 47, № 4. – P. 741–753. doi: 10.1016/j.gtc.2018.07.003.
124. Alabbas, S. Y. The role of IL-22 in the resolution of sterile and nonsterile inflammation / S. Y. Alabbas, J. Begun, T. H. Florin, I. Oancea // Clin Transl Immunology. – 2018. – Vol. 7, № 4. – P. e1017. doi: 10.1002/cti2.1017. eCollection 2018.
125. Arj, A. The Correlation between the Numerical Status of Th22 Cells and Serum Level of IL-22 with Severity of Ulcerative Colitis / A. Arj, M. Razavizadeh, H. Mohammadi, H. Nikoueinejad, H. Akbari // Iran J Allergy Asthma Immunol. – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 78–84.
126. Back, S. J. Ultrasound of congenital and inherited disorders of the pediatric hepatobiliary system, pancreas and spleen / S. J. Back, C. L. Maya, A. Khwaja // Pediatr Radiol. – 2017. – Vol. 47, № 9. – P. 1069–1078. doi: 10.1007/s00247-017-3869-y.
127. Badr, AM. M. Urinary interleukin 22 binding protein as a marker of lupus nephritis in Egyptian children with juvenile systemic lupus erythematosus / AM. M. Badr, Y. Farag, M. Abdelshafy, N. M. Riad // Clin Rheumatol. – 2018. – Vol. 37, № 2. – P. 451–458. doi: 10.1007/s10067-017-3812-5.

128. Balabolkin, I. I. Mutations in the gene filaggrin in patients with atopic dermatitis as a risk factor for the severity of the disease / I. I. Balabolkin, I. A. Larkova, V. A. Bulgakova; V. G. Pinelis, V. A. Gusar, I. S. Janin // *Allergy*. – 2016. – Vol. 71, № S102. – P. 300–301. DOI: 10.1111/all.12974.
129. Barker, J. N. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood / J. N. Barker, C. N. Palmer, Y. Zhao, H. Liao, P. R. Hull, S. P. Lee, M. H. Allen, S. J. Meggitt, N. J. Reynolds, R. C. Trembath, W. H. McLean // *J Invest Dermatol*. – 2007. – Vol. 127, № 3. – P. 564–567.
130. Barreto, S. G. Pancreatic nociception-revisiting the physiology and pathophysiology // S. G. Barreto, G. T. Saccone // *Pancreatology*. – 2012. – Vol. 12, № 2. – P. 104–112.
131. Bazan, J. F. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif / J. F. Bazan, K. B. Bacon, G. Hardiman, W. Wang, K. Soo, D. Rossi, D. R. Greaves, A. Zlotnik, T. J. Schall // *Nature*. – 1997. – № 385. – P. 640–644.
132. Bieber, T. Atopic Dermatitis / T. Bieber // *N. Engl. J. Med*. – 2008. – Vol. 358. – P. 1483–1494.
133. Bieber, T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine / T. Bieber // *Allergy*. – 2012. – № 67. – Vol. 1475–1482.
134. Blomster, L. V. CX₃CR1 deficiency exacerbates neuronal loss and impairs early regenerative responses in the target-ablated olfactory epithelium / L. V. Blomster, J. Vukovic, D. A. Hendrickx, S. Jung, A. R. Harvey, L. Filgueira, M. J. Ruitenber // *Mol Cell Neurosci*. – 2011. – Vol. 48, № 3. – P. 236–245. doi: 10.1016/j.mcn.2011.08.004.
135. Brown, S. J. Filaggrin haploinsufficiency is highly penetrant and is associated with increased severity of eczema: further delineation of the skin phenotype in a prospective epidemiological study of 792 school children / S. J. Brown, C. L. Relton, H. Liao, Y. Zhao, A. Sandilands, W. H. McLean, H. J. Cordell, N. J. Reynolds // *Br. J. Dermatol*. – 2009. – Vol. 161, № 4. – P. 884–889.
136. Brown, S. J. One remarkable molecule: filaggrin / S. J. Brown, W. H. McLean // *J. Invest. Dermatol*. – 2012. – Vol. 132. – P. 751–762.

137. Buskermolen, J. K. Stimulation of oral fibroblast chemokine receptors identifies CCR3 and CCR4 as potential wound healing targets / J. K. Buskermolen, S. Roffel, S. Gibbs // *J Cell Physiol.* – 2017. – Vol. 232, № 11. – P. 2996–3005. doi: 10.1002/jcp.25946.
138. Campana, R. Molecular aspects of allergens in atopic dermatitis / R. Campana, Sh. Dzoro, I. Mittermann, E. Fedenko, O. Elisyutina, M. Khaitov, A. Karaulov, R. Valenta // *Current opinion in allergy and clinical immunology.* – 2017. – V. 17, № 4. – P. 269–277.
139. Carson, C. G. Risk factors for developing atopic dermatitis / C. G. Carson // *Dan. Med. J.* – 2013. – Vol. 60, № 7. – P. 46–87.
140. Ceyhan, G. O. Neural fractalkine expression is closely linked to pain and pancreatic neuritis in human chronic pancreatitis // G. O. Ceyhan, S. Deucker, I. E. Demir, M. Erkan, M. Schmelz, F. Bergmann, M. W. Müller, T. Giese, M. W. Büchler, N. A. Giese, H. Friess // *Laboratory Investigatio.* – 2009. – Vol. 89, № 3. – P. 347–361.
141. Chao, H. C. Sonographic evaluation of the pancreatic duct in normal children and children with pancreatitis / H. C. Chao, S. J. Lin, M. S. Kong, C. C. Luo // *J Ultrasound Med.* – 2000. – Vol. 19, № 11. – P. 757–763.
142. Chen, E. IL-22 inactivates hepatic stellate cells via downregulation of the TGF- β 1/Notch signaling pathway / E. Chen, Cen Y., D. Lu, W. Luo, H. Jiang // *Mol Med Rep.* – 2018. – Vol. 17, № 4. – P. 5449–5453. doi: 10.3892/mmr.2018.8516.
143. Chong, S. Serum Fractalkine (CX3CL1) Concentration Correlates with Clinical Severity in Pediatric Atopic Dermatitis Patients / S. Chong, H. Lan, K. Zeng, X. Zhao // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2016. – Vol. 46, № 2. – P. 168–173.
144. Cole, C. Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis / C. Cole, K. Kroboth, N. J. Schurch // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134, № 1. – P. 82–91. DOI:10.1016/j.jaci.2014.04.021.
145. Cordoro, K. M. Skin-infiltrating, interleukin-22-producing T cells differentiate pediatric psoriasis from adult psoriasis / K. M. Cordoro, M. Hitraya-Low, K. Taravati, P. M. Sandoval, E. Kim, J. Sugarman, M. L. Pauli, W. Liao, M. D. Rosenblum // *J Am*

- Acad Dermatol. – 2017. – Vol. 77, № 3. – P. 417–424. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.017.
146. Couvelaire, R. Quelques résultats expérimentaux sur la génèse des o d mes aigus et des hémorrhagies pancréatiques. Les pancréatites anaphylactiques / R. Couvelaire, D. Bargeton // CR Soc Biol. – 1933. – № 11. – P. 1435–1437.
 147. Cramer, C. Elder siblings enhance the effect of filaggrin mutations on childhood eczema: results from the 2 birth cohort studies LISApplus and GINIpplus / C. Cramer, E. Link, M. Horster, S. Koletzko, C. P. Bauer, D. Berdel // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2010. – Vol. 125. – P. 1254–1260.
 148. Czarnowicki, T. Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: an evolving story with important clinical implications / T. Czarnowicki, J. G. Krueger, E. Guttman-Yassky // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2014. – № 2. – P. 371–379.
 149. Czarnowicki, T. Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population / T. Czarnowicki, J. Gonzalez, A. Shemer, D. Malajian, H. Xu, X. Zheng, S. Khattri, P. Gilleaudeau, M. Sullivan-Whalen, M. Suárez-Fari  as, J. G. Krueger, E. Guttman-Yassky // J Allergy Clin Immunol. – 2015. – Vol. 136, № 1. – P. 104–115.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.020.
 150. Czarnowicki, T. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics / T. Czarnowicki, H. J. He, G. Krueger, E. Guttman-Yassky // J. Allergy Clin. Immunol. – 2019. – Vol. 143, № 1. – P. 1–11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.032.
 151. Depner, M. CX3CR1 polymorphisms are associated with atopy but not asthma in German children / M. Depner, M. S. Kormann, N. Klopp, T. Illig, C. Vogelberg, S. K. Weiland, E. von Mutius, C. Combadi  re, M. Kabesch // Int Arch Allergy Immunol. – 2007. – Vol. 144, № 1. – P. 91–94.
 152. De Benedetto, A. Skin barrier disruption: a requirement for allergen sensitization? / A. De Benedetto, A. Kubo, L. A. Beck // J. Invest. Dermatol. – 2012. – № 132. – P. 949–963.
 153. Devito, L. Induced pluripotent stem cell line from an atopic dermatitis patient heterozygous for c.2282del4 mutation in filaggrin: KCLi001-A / L. Devito, M. Donne, N.

- Kolundzic, P. Khurana, C. Hobbs, G. Kaddour, S. Dubrac, R. Gruber, M. Schmuth, T. Mauro, D. Ilic // *Stem Cell Res.* – 2018. – № 31. – P.122–126. doi: 10.1016/j.scr.2018.07.014.
154. Dong, J. Interleukin-22 participates in the inflammatory process of vitiligo / J. Dong, X. An, H. Zhong, Y. Wang, M. Shang, J. Zhou // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 65. – P. 109161–109174. doi: 10.18632/oncotarget.22644. eCollection
155. Duhén, T. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells / T. Duhén, R. Geiger, D. Jarrossay, A. Lanzavecchia, F. Sallusto // *Nat Immunol.* – 2009. – № 10. – P. 857–863.
156. Echigo, T. Expression of fractalkine and its receptor CX3CR1 in atopic dermatitis: possible contribution to skin inflammation / T. Echigo, M. Hasegawa, Y. Shimada, K. Takehara, S. Sato // *J Allergy Clin Immunol.* – 2004. – Vol. 113, № 5. – P. 940–948.
157. Elias, P. M. Update on the structure and function of the skin barrier: atopic dermatitis as an exemplar of clinical implications / P. M. Elias, L. F. Eichenfield, J. F. Jr. Fowler, P. Horowitz, R. P. McLeod // *Semin.Cutan. Med. Surg.* – 2013. – Vol. 32, № 2. – P. 21–24.
158. Esaki, H. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin / H. Esaki, P. M. Brunner, Y. Renert-Yuval, T. Czarnowicki, T. Huynh, G. Tran, S. Lyon, G. Rodriguez, S. Immaneni, D. B. Johnson, B. Bauer, J. Fuentes-Duculan, X. Zheng, X. Peng, Y. D. Estrada, H. Xu, J. G. Krueger, A. S. Paller, E. Guttman-Yassky // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 138, № 6. – P. 1639–1651. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.013.
159. Eyerich, S. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling / S. Eyerich, K. Eyerich, D. Pennino, T. Carbone, F. Nasorri, S. Pallotta, F. Cianfarani, T. Odorisio, C. Traidl-Hoffmann, H. Behrendt, S. R. Durham, C. B. Schmidt-Weber, A. Cavani // *J Clin Invest.* – 2009. – № 119. – P. 3573–3585.
160. Ezeonyeji, A. CD4 T-Cell Dysregulation in Psoriatic Arthritis Reveals a Regulatory Role for IL-22 / A. Ezeonyeji, H. Baldwin, M. Vukmanovic-Stejić, M. R. Ehrenstein

- // Front Immunol. – 2017. – № 8. – P. 1403. doi: 10.3389/fimmu.2017.01403. eCollection 2017.
161. Flohr, C. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age / C. Flohr, K. England, S. Radulovic, W. H. McLean, L. E. Campbell, J. Barker, M. Perkin, G. Lack // Br. J. Dermatol. – 2010. – Vol. 163, № 6. P. 133–136.
 162. Flohr, C. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants / C. Flohr, M. Perkin, K. Logan, T. Marrs, S. Radulovic, L. E. Campbell, S. F. MacCallum, W. H. McLean, G. Lack // J. Invest. Dermatol. – 2014. – Vol. 134, № 2. – P. 345–350.
 163. Fedenko, E. Microarray-based IgE serology improves management of severe atopic dermatitis in two children / E. Fedenko, O. Elisyutina, O. Shtyrbul, M. Khaitov, A. Pampura, C. Lupineck, R. Valenta // Pediatric allergy and immunology. – 2016. – V. 27, № 6. – P. 645–649.
 164. Fujita, H. The role of IL-22 and Th22 cells in human skin diseases / H. Fujita // J. Dermatol. Sci. – 2013. – Vol. 72, № 1. – P. 3–8. doi:10.1016/j.jdermsci.2013.04.028.
 165. Gao, P. S. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum / P. S. Gao, N. M. Rafaels, T. Hand, T. Murray, M. Boguniewicz, T. Hata // J. Allergy Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 124, № 3. – P. 507–513.
 166. Geng, H. In Inflamed Intestinal Tissues and Epithelial Cells, Interleukin 22 Signaling Increases Expression of H19 Long Noncoding RNA, Which Promotes Mucosal Regeneration / H. Geng, H. F. Bu, F. Liu, L. Wu, K. Pfeifer, P. M. Chou, X. Wang, J. Sun, L. Lu, A. Pandey, M. S. Bartolomei, I. G. De Plaen, P. Wang, J. Yu, J. Qian, X. D. Tan // Gastroenterology. – 2018. – Vol. 155, № 1. – P. 144–155. doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.058.
 167. Giardina, E. R501X and 2282del4 filaggrin mutations do not confer susceptibility to psoriasis and atopic dermatitis in Italian patients / E. Giardina, N. Paolillo, C. Sinibaldi, G. Novelli // Dermatology. – 2008. – Vol. 216. – P. 83–84.

168. Gittler, J. K. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: implications for contact dermatitis / J. K. Gittler, J. G. Krueger, E. Guttman-Yassky // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131, № 2. – P. 300–313. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.06.048.
169. Glocova, I. Induction of skin-pathogenic Th22 cells by epicutaneous allergen exposure / I. Glocova, J. Brück, J. Geisel, E. Müller-Hermelink, K. Widmaier, A. S. Yazdi, M. Röcken, K. Ghoreschi // *J Dermatol Sci.* – 2017. – Vol. 87, № 3. – P. 268–277. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.06.006.
170. Gonska, T. Genetic predisposition in pancreatitis / T. Gonska // *Curr Opin Pediatr.* – 2018. – Vol. 30, № 5. – P. 660–664. doi:10.1097/MOP.0000000000000668.
171. Gorzelak-Pabis, P. IL-22 modulates inflammatory properties of human primary aortic smooth muscle cells / P. Gorzelak-Pabis, M. Chałubiński, K. Wojdan, E. Łuczak, M. Borowiec, M. Broncel // *Adv Clin Exp Med.* – 2017. – Vol. 26, № 3. – P. 461–466. doi: 10.17219/acem/62218.
172. Green, M. R. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Fourth Edition* / M. R. Green, J. Sambrook. – New York : Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, 2012. – 1885 pp.
173. Greisenegger, E. Analysis of four prevalent filaggrin mutations (R501X, 2282del4, R2447X and S3247X) in Austrian and German patients with atopic dermatitis / E. Greisenegger, N. Novak, L. Maintz, T. Bieber, F. Zimprich, D. Haubenberger, A. Gleiss, G. Stingl, T. Kopp, A. Zimprich // *JEADV.* – 2010. – Vol. 24. – P. 607–610.
174. Gruber, R. Filaggrin genotype in ichthyosis vulgaris predicts abnormalities in epidermal structure and function / R. Gruber, P. M. Elias, D. Crumrine et al. // *Am. J. Pathol.* – 2011. – № 178. – P. 2252–2263.
175. Gutowska-Owsiak, D. Cytokine regulation of the epidermal barrier / D. Gutowska-Owsiak, G. S. Ogg // *Clin. Exp. Allergy.* – 2013. – Vol. 43, № 6. – P. 586–598.
176. Guttman-Yassky, E. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis-Part II: Immune cell subsets and therapeutic concepts / E. Guttman-Yassky, K. Nograles, J. G. Krueger // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127. – P. 1420–1432.

177. Han, H. IL-33 promotes gastrointestinal allergy in a TSLP-independent manner / H. Han, F. Roan, L. K. Johnston, D. E. Smith, P. J. Bryce, S. F. Ziegler // *Mucosal Immunol.* – 2018. – Vol. 11, № 2. – P. 394–403. doi: 10.1038/mi.2017.61.
178. Hassani, B. Filaggrin gene polymorphisms in Iranian ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis patients / B. Hassani, A. Isaian, M. Shariat, H. Mollanoori, S. Sotoudeh, V. Babaei, A. Ziaali, S. Teimourian // *Int J Dermatol.* – 2018. – Vol. 57, № 12. – P. 1485–1491. doi: 10.1111/ijd.14213.
179. Herlea-Pana, O. Chemokine receptors CXCR2 and CX3CR1 differentially regulate functional responses of bone-marrow endothelial progenitors during atherosclerotic plaque regression / O. Herlea-Pana, L. Yao, J. Heuser-Baker, Q. Wang, C. Georgescu, M. H. Zou, J. Barlic-Dicen // *Cardiovasc Res.* – 2015. – Vol. 106, № 2. – P. 324–337. doi: 10.1093/cvr/cvv111.
180. Hirota, T. Genome wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population / T. Hirota, A. Takahashi, M. Kubo, T. Tsunoda, K. Tomita, M. Sakashita, T. Yamada, S. Fujieda, S. Tanaka, S. Doi, A. Miyatake, T. Enomoto, C. Nishiyama, N. Nakano, K. Maeda, K. Okumura, H. Ogawa, S. Ikeda, E. Noguchi, T. Sakamoto, N. Hizawa, K. Ebe, H. Saeki, T. Sasaki, T. Ebihara, M. Amagai, S. Takeuchi, M. Furue, Y. Nakamura, M. Tamari // *Nat. Genet.* – 2012. – Vol. 44, № 11. – 1222–1226.
181. Hoff, S. MyD88 signaling in T regulatory cells by endogenous ligands dampens skin inflammation in filaggrin deficient mice / S. Hoff, MK. Oyoshi, JL. Hornick, RS. Geha // *Clin Immunol.* – 2018. – № 195. – P. 88–92. doi: 10.1016/j.clim.2018.08.001.
182. Honda, T. Novel concept of iSALT (inducible skin-associated lymphoid tissue) in the elicitation of allergic contact dermatitis / T. Honda, K. Kabashima // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* – 2016. – Vol. 92, № 1. – P. 20–28. DOI: 10.2183/pjab.92.20.
183. Hou, W. IL-22 expression is increased variedly in the initial phase, onset and chronic phase of a pristane-induced arthritis rat model / W. Hou, B. Wang, Y. Zhou, K. Xu, L. Meng, W. Zhu, C. Jiang, P. Xu, S. Lu // *Mol Med Rep.* – 2017. – Vol. 16, № 2. – P. 1109–1116. doi: 10.3892/mmr.2017.6739.

184. Howell, M. D. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression / M. D. Howell, B. E. Kim, P. Gao, A. V. Grant, M. Boguniewicz, A. DeBenedetto, L. Schneider, L. A. Beck, K. C. Barnes, D. Y. Leung // *J Allergy Clin Immunol.* – 2009 – Vol. 12, № 3 Suppl 2. – P. 7–12. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.012.
185. Hyakudomi, M. Increased expression of fractalkine is correlated with a better prognosis and an increased number of both CD8⁺ T cells and natural killer cells in gastric adenocarcinoma / M. Hyakudomi, T. Matsubara, R. Hyakudomi // *Ann Surg Oncol.* – 2008. – Vol. 15, № 6 – P. 1775–1782.
186. Huang, L. Y. Fractalkine upregulates inflammation through CX3CR1 and the Jak-Stat pathway in severe acute pancreatitis rat model / L. Y. Huang, P. Chen, L. X. Xu, Y. F. Zhou, Y. Zhang, Y. Z. Yuan // *Inflammation.* – 2012. – Vol. 35, № 3. – P. 1023–1030.
187. Huang, L. Y. SiRNA-based targeting of fractalkine overexpression suppresses inflammation development in a severe acute pancreatitis rat model / L. Y. Huang, J. Ma, Y. Tang, P. Chen, S. Zhang, Y. Zhang, Y. Z. Yuan // *Int J Mol Med.* – 2012. – Vol. 30, № 3. – P. 514–520.
188. Irvine, A. D. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases / A. D. Irvine, W. H. McLean, D. Y. Leung // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, № 14. – P. 1315–1327.
189. Islam, S. A. CCL8, a CCR8 agonist, promotes atopic dermatitis by recruiting IL-5⁺ TH2 cells / S. A. Islam, D. S. Chang, R. A. Colvin, M. H. Byrne, M. L. McCully, B. Moser, S. A. Lira, I. F. Charo, A. D. Luster // *Nat. Immunol.* – 2011. – № 12. – P. 167–177.
190. Ito, T. IL-22 induces Reg3 γ and inhibits allergic inflammation in house dust mite-induced asthma models / T. Ito, K. Hirose, A. Saku, K. Kono, H. Takatori, T. Tamachi, Y. Goto, J. C. Renauld, H. Kiyono, H. Nakajima // *J Exp Med.* – 2017. – Vol. 214, № 10. – P. 3037–3050. doi: 10.1084 / jem.20162108].
191. Ishitsuka, Y. The formation of skin barrier and defective barrier-associated skin diseases / Y. Ishitsuka // *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* – 2017. – Vol. 40, № 6. – P. 416–427. doi: 10.2177/jsci.40.416.

192. Jacquet, A. The role of innate immunity activation in house dust mite allergy / A. Jacquet // *Trends Mol. Med.* – 2011. – Vol. 17, № 10. – P. 604–611.
193. Julia, V. Role of fractalkine/CX3CL1 and its receptor CX3CR1 in allergic diseases / V. Julia, D. Staumont-Salle, D. Dombrowicz // *Med Sci (Paris)*. – 2016. – Vol. 32, № 3. – P. 260–266. doi: 10.1051/medsci/20163203010.
194. Jun, M. Differences in Genetic Variations Between Treatable and Recalcitrant Atopic Dermatitis in Korean / M. Jun, H.Y. Wang, S. Lee, E. Lee, H. Choi // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 244–252. doi:10.4168/aair.2018.10.3.244.
195. Jungersted, J. M. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema / J. M. Jungersted, H. Scheer, M. Mempel, H. Baurecht, L. Cifuentes, J. K. Høgh, L. I. Hellgren, G. B. Jemec, T. Agner, S. Weidinger // *Allergy*. – 2010. – Vol. 65, № 7. – P. 911–918.
196. Kaesler, S. Toll-like receptor 2 ligands promote chronic atopic dermatitis through IL-4-mediated suppression of IL-10 / S. Kaesler, T. Volz, Y. Skabytska et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134, № 1. – P. 92–99. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.017.
197. Kelleher, M. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year / M. Kelleher, A. Dunn-Galvin, J. O. Hourihane, D. Murray, L. E. Campbell, W.H. McLean, A.D. Irvine // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 135, № 4. – P. 930–935.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.013.
198. Kim, E. J. Genetic Polymorphism of FLG in Korean Ichthyosis Vulgaris Patients / E. J. Kim, Mi Sook Jeong // *Ann. Dermatol.* – 2011. – Vol. 23, № 2. – P. 170–176.
199. Kim, K. W. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3CL1 chemokine fractalkine / K. W. Kim, A. Vallon-Eberhard, E. Zigmond, J. Farache, E. Shezen, G. Shakhar, A. Ludwig, S. A. Lira, S. Jung // *Blood*. – 2011. – Vol. 118. – P. 156–167. doi:10.1182/blood-2011-04-348946.
200. Kim, M. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of inflammatory skin diseases: A population-based cross-sectional study // M. Kim, K. H. Choi,

- S. W. Hwang, Y. B. Lee, H. J. Park, J. M. Bae // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – Vol. 76, № 1. – P. 40–48. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.022.
201. Komar, H. M. Local and Systemic Expression of Immunomodulatory Factors in Chronic Pancreatitis / H. M. Komar, P. A. Hart, Z. Cruz-Monserrate, D. L. Conwell, G. B. Lesinski // *Pancreas.* – 2017. – Vol. 46, №8. – P. 986–993. doi: 10.1097/MPA.0000000000000896.
202. Komova, E. G. Filaggrin mutations in a Western Siberian population and their association with atopic dermatitis in children / E. G. Komova, A.V. Shintyapina, S. I. Makarova et al. // *Genet Test Mol Biomarkers.* – 2014. Vol. 18, № 12. – P.791–796.
203. Lee, S. Clinical characteristics and genetic variation in atopic dermatitis patients with and without allergic contact dermatitis / S. Lee, HY. Wang, E. Kim, HJ. Hwang, E. Choi, H. Lee, EH. Choi. *Eur J Dermatol.* – 2018. – Vol. 28, № 5. – P. 637–643. doi: 10.1684/ejd.2018.3422.
204. Lesiak, A. Combined occurrence of filaggrin mutations and IL-10 or IL-13 polymorphisms predisposes to atopic dermatitis / A. Lesiak, P. Kuna, M. Zakrzewski, M. van Geel; R. S. Bladergroen; K. Przybylowska; I. Stelmach; P. Majak; T. Hawro; A. Sysa-Jedrzejowska; J. Narbutt // *Exp. Dermatol.* – 2011. – Vol.20. – P. 491–495.
205. Leung, D. Y. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation / D. Y. Leung // *Allergol. Int.* – 2013. – Vol. 62, № 2. – P. 151–161.
206. Li, F. Role of the chemokine fractalkine in a rat model of acute necrotizing pancreatitis and the interventional effect of ulinastatin / F. Li, H. Zhang, K. Y. Xu, Q. Wei, G. X. Zhou // *Arch Iran Med.* –2013. – Vol. 16, № 2. – P. 83–87.
207. Li, M. Interactions between FLG mutations and allergens in atopic dermatitis / M. Li, J. B. Liu, Q. Liu, M. Yao, R. Cheng, H. Xue, Z. Yao // *Archives of dermatological research.* – 2012. – Vol. 304, № 10. – P. 787–793.
208. Lou, H. Expression of IL-22 in the Skin Causes Th2-Biased Immunity, Epidermal Barrier Dysfunction, and Pruritus via Stimulating Epithelial Th2 Cytokines and the GRP Pathway / H. Lou, J. Lu, E. B. Choi, M. H. Oh, M. Jeong, S. Barmettler, Z. Zhu, T. Zheng // *J Immunol.* – 2017. – Vol. 198, № 7. – P. 2543–2555. doi: 10.4049/jimmunol.1600126.

209. Luo, G. Increased circulating Th22 cells in patients with acute gouty arthritis: A CONSORT-compliant article / G. Luo, T. Yi, G. Zhang, X. Guo, X. Jiang // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 42. – P. e8329. doi: 10.1097/MD.00000000000008329.
210. Madrigal, J. L. Noradrenaline induces CX3CL1 production and release by neurons / J. L. Madrigal, J. R. Caso, B. García-Bueno, I. L. Gutiérrez, J. C. Leza // *Neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 114. – P. 146–155. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.12.001.
211. Malhotra, N. IL-22 derived from $\gamma\delta$ T cells restricts *Staphylococcus aureus* infection of mechanically injured skin / N. Malhotra, J. Yoon, J. M. Leyva-Castillo, C. Galand, N. Archer, L. S. Miller, R. S. Geha // *J Allergy Clin Immunol*. – 2016. – Vol. 138, № 4. – P. 1098–1107.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.001.
212. Mashiko, S. Human mast cells are major IL-22 producers in patients with psoriasis and atopic dermatitis / S. Mashiko, S. Bouguermouh, M. Rubio, N. Baba, R. Bissonnette, M. Sarfati // *J Allergy Clin Immunol*. – 2015. – Vol. 136, № 2. – P. 351–359.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.033.
213. Matteo, A. Is food allergy a cause of acute pancreatitis? / A. Matteo, H. Sarles // *Pancreas*. – 1990. – Vol. 5, № 2. – P. 234–237.
214. Mathyer, M. E. Tiled array-based sequencing identifies enrichment of loss-of-function variants in the highly homologous filaggrin gene in African-American children with severe atopic dermatitis / M. E. Mathyer, A. M. Quiggle, X. Wong, S. L. Denil, M. G. Kumar, H. M. Ciliberto, S. J. Bayliss, J. E. Common, C. de Guzman Strong // *Exp Dermatol*. – 2018. – Vol. 27, № 9. – P. 989–992. doi: 10.1111/exd.13691.
215. Matsubara, T. Fractalkine-CX3CR1 axis regulates tumor cell cycle and deteriorates prognosis after radical resection for hepatocellular carcinoma / T. Matsubara, T. Ono // *J Surg Oncol*. – 2007. – Vol. 95, № 3. – P. 241–249.
216. Mirshafiey, A. T-helper 22 cells as a new player in chronic inflammatory skin disorders / A. Mirshafiey, A. Simhag, N. M. El Roubey, G. Azizi // *Int J Dermatol*. – 2015. – Vol. 54, № 8. – P. 880–888. doi: 10.1111/ijd.12883.
217. Morinville, V. D. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices / V. D. Morinville, S. Z. Husain, H. Bai, B. Barth, R. Alhosh, P. R. Durie, S.

- D. Freedman, R. Himes, M. E. Lowe, J. Pohl, S. Werlin, M. Wilschanski, A. Uc; IN-SPIRE Group // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2012. – Vol. 55, № 3. – P. 261–265.
218. Muir, A. B. Microbiome and its impact on gastrointestinal atopy / A. B. Muir, A. J. Benitez, K. Dods, J. M. Spergel, S. Fillon // *Allergy.* – 2016. – Vol. 71, № 9. – P. 1256–1263. doi: 10.1111/all.12943.
219. Muraro, A. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / A. Muraro, R. F. Jr. Lemanske, P. W. Hellings, C. A. Akdis, T. Bieber, T. B. Casale, M. Jutel, P. Y. Ong, L. K. Poulsen, P. Schmid-Grendelmeier, H. U. Simon, S. F. Seys, I. Agache // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137, № 5. – P. 1347–1358. DOI: 10.1016/j.jaci. 2016.03.010.
220. Nakayama, T. Eotaxin-3/CCchemokineligand 26 is a functional ligand for CX3CR1 / T. Nakayama, Y. Watanabe, N. Oiso, T. Higuchi, A. Shigeta, N. Mizuguchi, F. Katou, K. Hashimoto, A. Kawada, O. Yoshie // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185, № 11. – P. 6472–6479.
221. Novak, N. An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis / N. Novak // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129, № 4. – P. 879–886. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.062.
222. Oh, D. Y. Association of the toll-like receptor 2A – 16934T promoter polymorphism with severe atopic dermatitis / D. Y. Oh, R. R. Schumann, L. Hamann // *Allergy.* – 2009. – № 64. – P. 1608–1615.
223. Ono, S. No filaggrin gene mutation in a patient with a combination of atopic dermatitis, alopecia areata and food allergy / S. Ono, A. Otsuka, Y. Miyachi, K. Kabashima // *Eur. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 22, № 6. – P. 785–786 (doi: 10.1684/ejd.2012.1875).
224. Ono, S. Proposal of inducible skinassociated lymphoid tissue (iSALT) / S. Ono, K. Kabashima // *Exp.Dermatol.* – 2015. – Vol. 24. – P. 630–631. DOI:10.1111/exd.12716.

225. O'Regan, G. M. Chromosome 11q13.5 variant associated with childhood eczema: an effect supplementary to filaggrin mutations / G. M. O'Regan, L. E. Campbell, H. J. Cordell, A. D. Irvine, W. H. McLean, S. J. Brown // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125, № 1. – P. 170–174.
226. O'Sullivan, R. L. The neuro-immune-cutaneous-endocrine network: relationship of mind and skin / R. L. O'Sullivan, G. Lipper, E. A. Lerner // *Arch Dermatol.* – 1998. – Vol. 134. – P. 1431–1435.
227. Otsuka, A. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis / A. Otsuka, T. Nomura, P. Rerknimitr, J. A. Seidel, T. Honda, K. Kabashima // *Immunol Rev.* – 2017. – Vol. 278, № 1. – P. 246–262. doi: 10.1111/imr.12545.
228. Paller, A. S. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways / A. S. Paller, J. M. Spergel, P. Mina-Osorio, A. D. Irvine // *J Allergy Clin Immunol.* – 2019. – Vol. 143, № 1. – P. 46–55. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006.
229. Paulo, J. A. Cytokine Profiling of Pancreatic Fluid using the ePFT Collection Method in Tandem with a Multiplexed Microarray Assay / J. A. Paulo, S. L. Linda, B. Wu, P. A. Banks, H. Steen, D. L. Conwell // *J Immunol Methods.* – 2011. – Vol. 369, № 1–2. – P. 98–107. doi: 10.1016/j.jim.2011.04.012.
230. Pellegrino, K. Severe reaction in a child with asymptomatic codfish allergy: Food challenge reactivating recurrent pancreatitis / K. Pellegrino, L. E. D'Urbano, M. C. Artesani, C. Riccardi, S. Mancini, S. Bella, F. Alghisi, G. Cavagni // *Italian Journal of Pediatrics.* – 2012. – Vol. 38, №1. – P. 16.
231. Plank, M. W. Th22 cells form a distinct Th lineage from Th17 cells in vitro with unique transcriptional properties and Tbet-dependent Th1 plasticity / M. W. Plank, G. E. Kaiko, S. Maltby, J. Weaver, H. L. Tay, W. Shen, M. S. Wilson, S. K. Durum, P. S. Foster // *J Immunol.* – 2017. – № 198. – P. 2182–2190.
232. Pucheu-Haston, C. M. Review: Lymphocytes, cytokines, chemokines and the T-helper1-T-helper 2 balance in canine atopic dermatitis / C. M. Pucheu-Haston, P. Bizikova, R. Marsella, D. Santoro, T. Nuttall, M. N. Eisenschenk // *Vet Dermatol.* – 2015. – № 26 – P. 124–132.

233. Qiao, M. Up-regulated lncRNA-MSX2P1 promotes the growth of IL-22-stimulated keratinocytes by inhibiting miR-6731-5p and activating S100A7 / M. Qiao, R. Li, X. Zhao, J. Yan, Q. Sun // *Exp Cell Res.* – 2018. – Vol. 363, № 2. – P. 243–254. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.01.014.
234. Rabenhorst, A. Interleukin-31: a novel diagnostic marker of allergic diseases / A. Rabenhorst, K. Hartmann // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2014. – № 14. – P. 423.
235. Rui, J. IL-22 promotes the progression of breast cancer through regulating HOXB-AS5 / J. Rui, Z. Chunming, G. Binbin, S. Na, W. Shengxi, S. Wei // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 61. – P. 103601–103612. doi: 10.18632/oncotarget.22063
236. Robb, C. T. Prostaglandin E2 stimulates adaptive IL-22 production and promotes allergic contact dermatitis / C. T. Robb, H. J. McSorley, J. Lee, T. Aoki, C. Yu, S. Crittenden, A. Astier, J. M. Felton, N. Parkinson, A. Ayele, R. M. Breyer, S. M. Anderton, S. Narumiya, A. G. Rossi, S. E. Howie, E. Guttman-Yassky, R. B. Weller, C. Yao // *J Allergy.* – 2018. – Vol. 141, №1. – P. 152–162. doi: 10.1016 / j.jaci.2017.04.045.
237. Sabat, R. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system / R. Sabat, W. Ouyang, K. Wolk // *Nat Rev Drug Discov.* – 2014. – № 13. – P. 21–38.
238. Sawamura, S. Regulatory mechanisms of collagen expression by interleukin-22 signaling in scleroderma fibroblasts / S. Sawamura, M. Jinnin, K. Inoue, K. Yamane, N. Honda, I. Kajihara, T. Makino, S. Masuguchi, S. Fukushima, H. Ihn // *J Dermatol Sci.* – 2018. – Vol. 90, № 1. – P. 52–59. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.12.017.
239. Scheerer, C. Pathogenesis of atopic dermatitis // C. Scheerer, K. Eyerich // *Hautarzt.* – 2018. – Vol. 69, № 3. – P. 191–196. doi: 10.1007/s00105-018-4127-4.
240. Sellers, Z. M. New Management Guidelines for Both Children and Adults With Acute Pancreatitis / Z. M. Sellers, M. Abu-El-Haija, S. Z. Husain, V. Morinville // *Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 155, № 1. – P. 234–235. doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.068.
241. Shabgah, A. G. Interleukin-22 in human inflammatory diseases and viral infections / A. G. Shabgah, J. G. Navashenaq, O. G. Shabgah, H. Mohammadi, A. Sahebkar //

- Autoimmun Rev. – 2017. – Vol. 16, № 12. P.1209–1218. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.004.
242. Shen, H. MiR-330 inhibits IL-22-induced keratinocyte proliferation through targeting CTNNB1 / H. Shen, B. Zeng, C. Wang, X. Tang, H. Wang, W. Liu, Z. Yang // *Biomed Pharmacother.* – 2017. – № 91. – P. 803–811. doi: 10.1016/j.biopha.2017.05.005.
243. Schiering, C. Cytochrome P4501-inhibiting chemicals amplify aryl hydrocarbon receptor activation and IL-22 production in T helper 17 cells / C. Schiering, A. Vonk, S. Das, B. Stockinger, E. Wincent // *Biochem Pharmacol.* – 2018. – № 151. – P. 47–58. doi: 10.1016/j.bcp.2018.02.031.
244. Slominski, A. Neuroendocrinology of the skin / A. Slominski, J. Wortsman // *Endocrine Reviews.* – 2000. – Vol. 21, № 5. – P. 457–487.
245. Souwer, Y. IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease / Y. Souwer, K. Szegedi, M. L. Kapsenberg, E. C. de Jong // *Curr Opin Immunol.* – 2010. – Vol. 22, № 6. – P. 821–826. doi: 10.1016/j.coi.2010.10.013.
246. Soderhall, C. Variants in a novel epidermal collagen gene (COL29A1) are associated with atopic dermatitis / C. Soderhall, I. Marenholz, T. Kerscher, F. Rüschendorf, Esparza-Gordillo J, Worm M, Gruber C, Mayr G, Albrecht M, Rohde K, Schulz H, Wahn U, Hubner N, Lee YA. // *PLoS Biol.* – 2007. – Vol. 5, № 9. – P. 242.
247. Staumont-Sallé, D. CX₃CL1 (fractalkine) and its receptor CX₃CR1 regulate atopic dermatitis by controlling effector T cell retention in inflamed skin / D. Staumont-Sallé, S. Fleury, A. Lazzari, O. Molendi-Coste, N. Hornez, C. Lavogiez, A. Kanda, J. Wartelle, A. Fries, D. Pennino, C. Mionnet, J. Prawitt, E. Bouchaert, E. Delaporte, N. Glaichenhaus, B. Staels, V. Julia, D. Dombrowicz // *J Exp Med.* – 2014. – Vol. 211, № 6. – P. 1185–1196. doi:10.1084/jem.20121350.
248. Stefanich, E. G. Pre-clinical and translational pharmacology of a human interleukin-22 IgG fusion protein for potential treatment of infectious or inflammatory diseases / E. G. Stefanich, J. Rae, S. Sukumaran, J. Lutman, A. Lekkerkerker, W. Ouyang, X. Wang, D. Lee, D. M. Danilenko, L. Diehl, K. M. Loyet, A. Herman // *Biochem Pharmacol.* – 2018. – №. – P. 152:224–235. doi: 10.1016/j.bcp.2018.03.031.

249. Sugaya, M. Chemokines and skin diseases / M. Sugaya // Arch Immunol Ther Exp (Warsz). – 2015. – № 63. – P. 109–115.
250. Tan, S. Y. The role of chemokines in cutaneous immunosurveillance/ S. Y. Tan, B. Roediger, W. Weninger // Immunol Cell Biol. – 2015. – № 93. – P. 337–346.
251. Taniuchi, S. Dual Factors May Be Necessary for Development of Atopic March in Early Infancy // S. Taniuchi, K. Soejima, Y. Hatano, M. Takahashi, H. Minami // J Nippon Med Sch. – 2018. – Vol. 85, № 1. – P. 2–10. doi: 10.1272/jnms.2018_85-1.
252. Treiber, M. Is the size of the pancreas useful in diagnosing chronic pancreatitis? An ultrasound based, retrospective study / M. Treiber, H. Einwächter, V. Phillip, S. Wagenpfeil, R. M. Schmid, C. Lersch // Pancreatology. – 2016. – Vol. 16, № 5. – P. 819–823. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.012.
253. Uchida, M. ERK pathway and sheddases play an essential role in ethanol-induced CX3CL1 release in pancreatic stellate cells // M. Uchida, T. Ito, T. Nakamura, H. Igarashi, T. Oono, N. Fujimori, K. Kawabe, K. Suzuki, R. T. Jensen, R. Takayanagi // Lab Invest. – 2013. – Vol. 93, № 1. – P. 41–53.
254. Uchida, M. Pancreatic stellate cells and CX3CR1: occurrence in normal pancreas, acute and chronic pancreatitis and effect of their activation by a CX3CR1 agonist // M. Uchida, T. Ito, T. Nakamura, M. Hijioka, H. Igarashi, T. Oono, M. Kato, K. Nakamura, K. Suzuki, R. Takayanagi, R. T. Jensen // Pancreas. – 2014. – Vol. 43, № 5. – P. 708–719.
255. Ungar, B. An Integrated Model of Atopic Dermatitis Biomarkers Highlights the Systemic Nature of the Disease / B. Ungar, S. Garcet, J. Gonzalez, N. Dhingra, J. Correda Rosa, A. Shemer, J. G. Krueger, M. Suarez-Farinas, E. Guttman-Yassky // J Invest Dermatol. – 2017. – Vol. 137, № 3. – P. 603–613. doi: 10.1016/j.jid.2016.09.037.
256. Valenta, R. Allergen Extracts for In Vivo Diagnosis and Treatment of Allergy: Is There a Future? / R. Valenta, A. Karaulov, V. Niederberger, Y. Zhernov, O. Elisyutina, R. Campana, M. Focke-Tejkl, M. Curin, L. Namazova-Baranova, J. Y. Wang, R. Pawankar, M. Khaitov // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2018. – V. 6, № 6. – P. 1845–1855.

257. Van der Vorst, E. P. High-density lipoproteins suppress chemokine expression and proliferation in human vascular smooth muscle cells / E. P. Van der Vorst, L. Z. Vanags, L. L. Dunn, H. C. Prosser, K. A. Rye, C. A. Bursill // *Faseb J.* – 2013. – Vol. 27, № 4. – P. 1413–1425. doi: 10.1096/fj.12-212753.
258. Vasseur, P. High plasma levels of the pro-inflammatory cytokine IL-22 and the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1ra in acute pancreatitis / P. Vasseur, I. Devaure, J. Sellier, A. Delwail, C. Chagneau-Derrode, F. Charier, D. Tougeron, J. P. Tasu, H. Rabeony, J. C. Lecron, C. Silvain // *Pancreatology.* – 2014. – Vol. 14, № 6. – P. 465–569. doi: 10.1016/j.pan.2014.08.005.
259. Venkataraman, D. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence / D. Venkataraman, N. Soto-Ramírez, R. J. Kukurulaaratchy, J. W. Holloway, W. Karmaus, S. L. Ewart, S. H. Arshad, M. Erlewyn-Lajeunesse // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134, №4. – P. 876–882.
260. Voisin, T. Neuro-immune interactions in allergic diseases: novel targets for therapeutics / T. Voisin, A. Bouvier, I. M. Chiu // *Int Immunol.* – 2017. – Vol. 29, № 6. – P. 247–261. doi: 10.1093/intimm/dxx040.
261. Zhang, H. Associations of FLG mutations between ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis in Han Chinese / H. Zhang, Y. Guo, W. Wang, X. Yu, Z. Yao // *Allergy.* – 2011. – Vol. 66, № 9. – P. 1252–1259.
262. Zhang, Z. J. Chemokines in neuron-glia cell interaction and pathogenesis of neuropathic pain / Z. J. Zhang, B. C. Jiang, Y. J. Gao // *Cell Mol Life Sci.* – 2017. – Vol. 74, № 18. – P. 3275–3291. doi: 10.1007/s00018-017-2513-1.
263. Zhang, Z. J. The role of CX₃CL1/CX₃CR1 in pulmonary angiogenesis and intravascular monocyte accumulation in rat experimental hepatopulmonary syndrome / Z. J. Zhang, W. Yang, B. Luo, B. Hu, A. Maheshwari, M. B. Fallon // *J Hepatol.* – 2012. – Vol. 57, № 4. – P. 752–758. doi: 10.1016/j.jhep.2012.05.014.
264. Zhang, Y. Dual roles of IL-22 at ischemia-reperfusion injury and acute rejection stages of rat allograft liver transplantation / Y. Zhang, X. Wang, L. Mao, D. Yang, W. Gao, Z. Tian, M. Zhang, X. Yang, K. Ma, Y. Wu, B. Ni // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 70. – P. 115384–115397. doi: 10.18632/oncotarget.23266.

265. Zhao, X. MiR-548a-3p Promotes Keratinocyte Proliferation Targeting PPP3R1 after Being Induced by IL-22 / X. Zhao, R. Li, M. Qiao, J. Yan, Q. Sun // *Inflammation*. – 2018. – Vol. 41, № 2. – P. 496–504. doi: 10.1007/s10753-017-0705-3.
266. Zhu, J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production / J. Zhu // *Cytokine*. – 2015. – Vol. 75, № 1. – P. 14–24. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.05.010.
267. Wang, B. Increased expression of Th17 cytokines and interleukin-22 correlates with disease activity in pristane-induced arthritis in rats / B. Wang, P. Zhao, Y. Zhou, L. Meng, W. Zhu, C. Jiang, L. Wang, Y. Cai, S. Lu, W. Hou // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 11. – P. e0188199. doi: 10.1371/journal.pone.0188199.
268. Wang, I. J. Filaggrin polymorphism P478S, IgE level, and atopic phenotypes / I. J. Wang, T. J. Lin, C. F. Kuo, S. L. Lin, Y. L. Lee, P. C. Chen // *Br. J. Dermatol.* – 2011. – 164. – P. 791–796.
269. Wang, S. Interleukin-22 ameliorated renal injury and fibrosis in diabetic nephropathy through inhibition of NLRP3 inflammasome activation / S. Wang, Y. Li, J. Fan, X. Zhang, J. Luan, Q. Bian, T. Ding, Y. Wang, Z. Wang, P. Song, D. Cui, X. Mei, D. Ju // *Cell Death Dis.* – 2017. – Vol. 8, № 7. – P. e2937. doi: 10.1038/cddis.2017.292.
270. Wang, Y. IL-22 Increases Permeability of Intestinal Epithelial Tight Junctions by Enhancing Claudin-2 Expression / Y. Wang, J. B. Mumm, R. Herbst, R. Kolbeck // *J Immunol.* – 2017. – Vol. 199, № 9. – P. 3316–3325. doi: 10.4049/jimmunol.1700152.
271. Weidinger, S. Atopic dermatitis / S. Weidinger, N. Novak // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 1109–1122. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X).
272. Wu, H. Q. Clinical features of imbalance between Th1 and Th22 cells and its association with disease progression in patients with liver cirrhosis / H. Q. Wu, J. J. Zhao, H. W. Li, Z. Zhang // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. – 2017. – Vol. 25, № 10. – P. 738–744. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.10.004.
273. Xuan, X. Diverse effects of interleukin-22 on pancreatic diseases / X. Xuan, Z. Tian, M. Zhang, J. Zhou, W. Gao, Y. Zhang, Y. Zhang, B. Lei, B. Ni, Y. Wu, W. Fan // *Pancreatology*. – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 231–237. doi: 10.1016/j.pan.2018.02.014.

274. Ye, J. Interleukin 22 Promotes Blood Pressure Elevation and Endothelial Dysfunction in Angiotensin II-Treated Mice / J. Ye., Q. Ji, J. Liu, L. Liu, Y. Huang, Y. Shi, L. Shi, M. Wang, M. Liu, Y. Feng, H. Jiang, Y. Xu, Z. Wang, J. Song, Y. Lin, J. Wan // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6, № 10. pii: e005875. doi: 10.1161/JAHA.117.005875.
275. Ye, J. Increased levels of interleukin-22 in thoracic aorta and plasma from patients with acute thoracic aortic dissection // J. Ye, M. Wang, H. Jiang, Q. Ji, Y. Huang, J. Liu, T. Zeng, Y. Xu, Z. Wang, Y. Lin, J. Wan // Clin Chim Acta. – 2018. – № 486. – P. 395–401. doi: 10.1016 / j.cca.2017.10.033.
276. Yoon, N. Y. Simultaneous detection of barrier- and immune-related gene variations in patients with atopic dermatitis by reverse blot hybridization assay / N. Y. Yoon, H. Y. Wang, M. Jun, M. Jung, D. H. Kim, N. R. Lee, K. W. Hong, SJ. Seo, E. Choi, J. Lee, H. Lee, E. H. Choi // Clin Exp Dermatol. – 2018. – Vol. 43, № 4. – P. 430–436. doi: 10.1111/ced.13367.