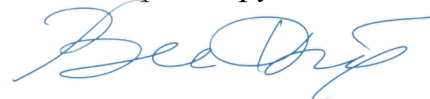


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Соболева Виктория Александровна

**Роль антимикробных пептидов в прогрессировании атопического дерматита  
у детей**

3.1.21. Педиатрия

3.2.7. Аллергология и иммунология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, доцент

Кудрявцева Ася Валерьевна

доктор медицинских наук,

член-корреспондент РАН

Свитич Оксана Анатольевна

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ .....	14
1.1. Атопический дерматит: понятие, эпидемиология .....	14
1.2. Наследственная предрасположенность и эпигенетика .....	16
1.3. Патологические механизмы развития атопического дерматита.....	20
1.3.1. Нарушение кожного барьера .....	20
1.3.2. Иммунные нарушения .....	22
1.3.3. Нарушение активности факторов врожденного иммунитета. Антимикробные пептиды.....	26
1.4. Классификация атопического дерматита с выделением вариантов течения заболевания, клинические формы, лечение и прогноз.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	44
2.1. Дизайн исследования.....	44
2.2. Общая характеристика пациентов.....	46
2.3. Клинико-anamnestические данные пациентов.....	49
2.4. Методы исследования экспрессии генов дефензинов.....	51
2.4.1. Метод выделения РНК .....	52
2.4.2. Методика проведения реакции обратной транскрипции .....	53
2.4.3. Проведение полимеразной цепной реакции в режиме реального времени ..	55
2.5. Статистический анализ данных .....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	58
3.1. Клиническая характеристика пациентов с атопическим дерматитом .....	58
3.1.1. Общая характеристика пациентов. Сравнение течения атопического дерматита при различных клинических формах болезни.....	58

3.1.2. Особенности распределения пациентов при разной тяжести течения атопического дерматита и с определенной клинической формой заболевания в зависимости от пола ребенка .....	59
3.1.3. Роль семейного анамнеза в развитии атопического дерматита у детей и подростков .....	65
3.1.4. Роль определенных клиничко-анамнестических факторов в развитии атопического дерматита у детей и подростков .....	71
3.1.5. Спектр сопутствующей аллергической патологии у детей с атопическим дерматитом .....	74
3.2. Экспрессия генов антимикробных пептидов в пораженной коже у детей с атопическим дерматитом .....	76
3.2.1. Изменение экспрессии генов антимикробных пептидов HBD 1, 2, 3 и HNP1 в пораженной и не пораженной атопическим дерматитом коже детей разного возраста .....	77
3.2.2. Оценка экспрессии генов антимикробных пептидов HBD 1, 2, 3 и HNP1 в пораженной и не пораженной атопическим дерматитом коже детей с разной степенью тяжести течения атопического дерматита .....	83
3.2.3. Оценка экспрессии генов антимикробных пептидов HBD 1, 2, 3 и HNP1 в пораженной коже детей с разной клинической формой атопического дерматита .....	92
3.3. Динамика показателей экспрессии генов антимикробных пептидов на фоне местной противовоспалительной терапии .....	100
3.3.1. Изменение показателей экспрессии генов антимикробных пептидов HBD1, HBD2, HBD3 и HNP1 в динамике на фоне противовоспалительного гормонального наружного лечения .....	100
3.3.2. Клинические примеры восстановления экспрессии на фоне противовоспалительного гормонального наружного лечения .....	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	110
ВЫВОДЫ .....	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	125

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	128

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В настоящее время распространенность аллергических заболеваний растет [98]. Начинаясь в раннем детском возрасте с пищевой аллергии и атопического дерматита (АтД), они переходят в дальнейшем в патологию органов дыхания – сезонный аллергический ринит и бронхиальную астму [6,23]. Хроническое рецидивирующее течение атопического дерматита снижает качество жизни не только самого пациента, но и всех членов его семьи, нередко влияя на психоэмоциональное состояние человека и значимо меняя его привычный образ жизни [128].

Среди факторов риска, ведущих к возникновению АтД, рассматривают генетическую предрасположенность [118], сухость кожных покровов с высоким риском чрескожной сенсibilизации к разным аллергенам со склонностью к развитию пиодермий [8,12,47,128], несостоятельность кожного барьера из-за мутации в гене филагтрина [86], нарушения липидного состава рогового слоя, представленного церамидами, свободными жирными кислотами и холестерином [147], и изменения pH, нарушающие десквамацию рогового слоя [120].

Важное значение в прогрессировании АтД имеет снижение выработки факторов врожденного иммунитета, в норме участвующих в защитной функции кожи. Одно из основных звеньев врожденного иммунитета, предотвращающих развитие воспаления на поверхности кожного покрова благодаря антибактериальным и противовоспалительным свойствам, представлено антимикробными пептидами. Эти молекулы препятствуют дисбиозу микрофлоры и способствуют сохранению целостности кожного покрова [17,19,24,108].

Увеличение распространенности и заболеваемости АтД и склонность к более тяжелому течению заставляет ученых всего мира изучать особенности иммунных нарушений в звеньях патогенеза, находить новые маркеры прогрессирования заболевания для предупреждения развития осложненных форм АтД [5,14,18,32,63].

Среди всех факторов иммунной системы с антибактериальными свойствами важное значение имеют дефензины, играющие ведущую роль в обеспечении защиты кожи [63]. В настоящее время у человека обнаружены  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефензины. Преимущественно в эпителии кожи обнаружены дефензины  $\beta$ 1–  $\beta$ 3 ( $\beta$ 1-дефензин человека (HBD1),  $\beta$ 2-дефензин человека (HBD2),  $\beta$ 3-дефензин человека (HBD3)); причем HBD1 вырабатываются в организме постоянно, а HBD2 и HBD3 – под воздействием экзогенных факторов [63,83,132,152]. Важное значение в обеспечении защитной функции кожи играют дефензины HBD2 и HBD3; при АтД их экспрессия снижается, вследствие чего повышается риск колонизации кожи представителями *Staphylococcus aureus*, приводящий к более тяжелому течению болезни. Длительное снижение выработки антимикробных пептидов приводит не только к риску инфицирования кожи [63], но и к ухудшению течения АтД [103].

### **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению патогенеза атопического дерматита, в настоящее время нет четкого представления о факторах риска развития тяжелых и прогрессирующих форм АтД у детей и подростков, не выделены особенности активности факторов врожденного иммунитета (антимикробных пептидов) у детей с АтД в очаге воспаления при разной тяжести течения заболевания и разных клинических формах; также не проведен анализ изменения экспрессии генов антимикробных пептидов ( $\beta$ -дефензинов и нейтрофильного пептида) в разных участках кожи пациентов с АтД – в коже с активным воспалительным процессом (очагом) и за его пределами. До сих пор не изучены особенности изменения экспрессии генов дефензинов у детей с тяжелым течением АтД на фоне противовоспалительного гормонального наружного лечения.

Вышеизложенное позволило нам сформулировать цель и задачи настоящего исследования.

## **Цель исследования**

Изучить особенности экспрессии генов антимикробных пептидов в коже и ее изменение у детей и подростков с атопическим дерматитом в зависимости от возраста, клинической формы и тяжести течения заболевания, а также проанализировать динамику экспрессии генов дефензинов на фоне проводимого наружного лечения.

## **Задачи исследования**

1. Оценить влияние возраста, пола, отягощенности семейного анамнеза по аллергическим заболеваниям на риск развития тяжелого течения и лихеноидной формы атопического дерматита.
2. Оценить экспрессию мРНК дефензинов в коже у детей с АтД в разном возрасте и при разных клинических формах болезни.
3. Определить взаимосвязь экспрессии генов антимикробных пептидов в пораженной коже у детей с АтД с тяжестью течения заболевания.
4. Выявить особенности экспрессии мРНК дефензинов в зоне воспаления и визуально не пораженной коже детей и подростков с АтД.
5. Оценить изменение экспрессии генов антимикробных пептидов на фоне противовоспалительного гормонального наружного лечения АтД у детей.

## **Научная новизна**

Впервые оценена экспрессия генов антимикробных пептидов на разных участках кожи, визуально пораженной и без видимых изменений, у детей с определенными клиническими формами АтД при разной тяжести течения болезни. На основании результатов данного исследования получено более детальное представление о состоянии кожного барьера и способности выполнять защитную и барьерную функцию при АтД с оценкой динамики экспрессии генов HBD1, HBD2

и HBD3, а также HNP-1 на фоне противовоспалительного гормонального лечения. Доказано снижение экспрессии генов основных антимикробных пептидов не только в очаге воспаления, но и в коже, визуально не пораженной АтД. Установлено увеличение экспрессии нейтрофильного пептида, особенно при лихеноидных формах АтД, что косвенно указывает на возможную колонизацию пораженной кожи условно-патогенной флорой.

Показано изменение экспрессии генов дефензинов на фоне традиционного лечения местными противовоспалительными препаратами с восстановлением защитных функций кожи в виде увеличения экспрессии гена HBD2 со снижением экспрессии гена HNP1.

Впервые выявлены диагностические маркеры врожденного иммунитета (экспрессия генов дефензинов типа  $\beta$  – HBD2), позволяющие прогнозировать более тяжелое течение АтД с развитием лихеноидных форм заболевания.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные показатели экспрессии генов антимикробных пептидов кожи у детей с АтД значимы для оценки выраженности нарушений кожного барьера, характеризуют активность факторов врожденного иммунитета не только в зоне видимого воспалительного процесса, но и в зоне визуально неповрежденной кожи, что позволяет прогнозировать развитие определенной формы АтД и тяжести течения болезни.

Выявление факторов риска прогрессирующего течения АтД на фоне нарушений врожденного иммунитета позволяет разрабатывать более эффективные варианты наружного лечения, способствующие предотвращению развития лихеноидных форм и рецидивов болезни вскоре после завершения курса терапии, снижению риска колонизации кожи условно-патогенной микрофлорой, способной провоцировать обострение заболевания и зачастую обуславливать устойчивость к применяемой наружной противовоспалительной гормональной терапии.



Выраженное снижение выработки антимикробных пептидов клетками рогового слоя кожи способствует прогрессированию АтД. Изменение экспрессии генов антимикробных пептидов связано не только с фазой течения АтД, но и с длительностью течения заболевания.

### **Методология и методы исследования**

Для реализации цели и задач в исследование включено 100 детей (от 2 месяцев до 17 лет 10 месяцев), страдающих АтД.

Группу контроля составили дети и подростки, не имеющие АтД и относящиеся к I–IIa группам здоровья, всего 20 человек (от 0 месяцев до 18 лет).

Период наблюдения за участниками исследования с тяжелым течением атопического дерматита составил 10–14 дней, на фоне которого проводилась наружная противовоспалительная терапия (рекомендована Клиническими рекомендациями по атопическому дерматиту, 2020 г.)

Были проведены клинические осмотры детей (соответствие симптомов критериям J.M. Hanifin и G. Rajka), опрос пациентов с АтД и их родителей, детальный сбор анамнеза жизни и заболевания, оценка тяжести течения АтД по шкале SCORAD.

Проводили исследование образцов соскобов кожи в очагах поражения и в визуально непораженной коже у детей основной группы (дети с АтД), а у детей группы контроля – в зонах здоровой кожи для определения показателей экспрессии генов антимикробных пептидов, дефензинов посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Статистическая обработка данных осуществлена с использованием IBM SPSS Statistics 20,0. Показатели клинической характеристики пациентов представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение; показатели экспрессии генов – в виде медианы. Статистические расчеты проведены с применением непараметрических критериев: U-критерия

Манна-Уитни и  $\phi$ -коэффициента углового преобразования Фишера (для определения значимости различий между несвязанными выборками), Т-критерия Вилкоксона (для определения статистической значимости изменений признака между связанными выборками),  $r_s$  - коэффициента ранговой корреляции Спирмена (для определения взаимосвязей между поло-возрастными характеристиками обследуемых и исследуемыми показателями). Полученные результаты рассмотрены как достоверные при уровне вероятности  $p \leq 0,05$ .

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У детей и подростков с АтД происходит угнетение экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов и усиление экспрессии гена HNP1 в очаге воспалительного процесса при разной степени тяжести и клинических формах АтД, что позволяет рассматривать эти показатели в качестве критериев оценки и прогнозирования тяжести течения АтД.
2. У детей с АтД в пораженной и визуально непораженной коже обнаружено снижение экспрессии генов HBD2 и увеличение HNP1 в периоде обострения, более выраженное в очаге воспалительного процесса при тяжелом течении заболевания и у пациентов с лихеноидными формами АтД.
3. На фоне противовоспалительного гормонального наружного лечения происходит восстановление экспрессии генов антимикробных пептидов как в зоне воспалительного процесса, так и в визуально непораженной коже.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Тема и научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, в частности пунктам 1 и 3, и паспорту научной специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология, в частности пунктам 2, 5 и 6. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данных специальностей.

## Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности результатов работы подтверждается репрезентативным объемом выборки, использованием соответствующих методов исследования и применением адекватных методов современной математико-статистической обработки полученных данных.

Основные результаты исследования были доложены на Конгрессах Европейской Академии аллергологии и клинической иммунологии (Краков, Польша, 2021; Прага, Чехия, 2022); VI Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, 2021); XIV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 2022); на XVI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2022) и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» (Сочи, 2022); X Общероссийской конференции с международным участием «FLORES VITAE. Поликлиническая педиатрия» (Москва, 2022); на Международном молодежном научном форуме «ЛОМОНОСОВ-2022»; на Научно-практической конференции «175 лет со дня рождения профессора Н.Ф. Филатова. Храним традиции, развиваем технологии» (Москва, 2022); на XVII Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, 2022); XIX Российском Конгрессе «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2022).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №7 от 31 мая 2023 года).

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации внедрены в лечебный процесс лечебно-диагностического отделения Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в учебный процесс кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Личный вклад автора**

Автором проведен обзор, анализ и обобщение отечественных и зарубежных публикаций, посвященных теме диссертационного исследования, сформулированы цели и задачи исследования. Материалы для исследования, а впоследствии и его результаты, представленные в диссертационной работе Соболевой В.А., получены автором самостоятельно на базе кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. Автором лично и в полном объеме были выполнены все этапы диссертационного исследования: планирование, организация, подбор пациентов, лабораторная работа (получение образцов соскобов), экспериментальное определение показателей экспрессии генов дефензинов HBD1, 2, 3 и нейтрофильного пептида HNP-1 в образцах соскобов с использованием метода экстракции РНК, проведение реакции обратной транскрипции и проведение техники ПЦР в режиме реального времени) и статистическая обработка данных, обсуждение результатов в научных публикациях и докладах, их внедрение в практику.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 патент; 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежные конференции).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из глав: введения, обзора литературы, материалов и методов, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы включает в себя 153 источника, из них 37 отечественных и 116 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 24 рисунками.

# ГЛАВА 1. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

## 1.1. Атопический дерматит: понятие, эпидемиология

Атопический дерматит (АтД) представляет собой хроническое рецидивирующее кожное заболевание, сопровождающееся зудом, при этом дебют возникает в раннем детском возрасте. Пациенты с АтД находятся в группе риска присоединения других аллергических заболеваний из-за расширения спектра сенсибилизации к антигенам внешней среды [6,20,23,139].

По состоянию на 2018 г. мировая распространенность АтД в среднем составляет более 20%. Все чаще ученые отмечают, что АтД – заболевание, которое регистрируется как в развивающихся, так и развитых странах [56].

Первые симптомы заболевания у 80–85% пациентов возникают до 5-летнего возраста [98,146]. По данным корейских ученых, дебют АтД до 2 лет бывает примерно у половины больных, до 1 года – у 40% детей, до 2–3 лет в 32% случаев, старше 4 лет в 28% [82]. По другим данным, до 6-летнего возраста болеет каждый 6-й ребенок [98].

Несмотря на то, что существует факт снижения риска развития АтД на 0,9–3,3% ежегодно [82], по последним расчетам показатели заболеваемости и распространенности увеличиваются. Например, за 2009–2015 гг. заболеваемость в дошкольном возрасте выросла на 17%, а у детей первого года жизни она повысилась среди мальчиков и девочек на 41% и 42%. На втором году жизни пропорциональное увеличение новых случаев АтД среди мальчиков и девочек сохраняется [98]. Высокие показатели распространенности АтД в дошкольном и младшем школьном возрасте обусловлены отягощенным семейным анамнезом по атопическим заболеваниям, появлением обструктивного синдрома в раннем возрасте, а также тяжелым течением при дебюте АтД [81].

Частота заболеваемости АтД у подростков различна. В пубертате начинают преобладать пациенты женского пола (8,1% против 5,7%), что подтверждается исследованиями в Японии, Европе и Америке (6,04% против 8,01%) [76].

Обострения АтД связаны с определенным периодом года. Сезонные рецидивы заболевания отмечают зимой и весной, чаще в более холодный период времени [98].

АтД склонен к прогрессирующему, рецидивирующему течению [21,34,127,141], среднетяжелые формы заболевания встречаются чаще, чем легкие и тяжелые. Так, среднетяжелое и/или тяжелое течение заболевания диагностируют у каждого второго взрослого пациента (в среднем 55%) и у каждого третьего ребенка (33%) [144]. В одном из корейских исследований легкое, среднетяжелое и тяжелое течение встречались в 70%, 28% и 2% соответственно [82].

В силу хронического течения, возникнув в детстве, симптомы болезни могут сохраняться в 20–50% случаев у взрослых людей. Дебют заболевания во взрослом возрасте происходит крайне редко [144,146].

С возрастом распространенность АтД снижается, что можно связать с высокой вероятностью хорошего прогноза течения заболевания. Спонтанная ремиссия у детей, у которых первые симптомы АтД возникли в грудном возрасте, наступает в 40–70%, чаще у лиц женского пола без наследственной отягощенности [26,82]. Вероятность наступления ремиссии уменьшается с возрастом [82,136]. При дебюте симптомов в раннем возрасте полная ремиссия к 3 годам наступает практически в 45% случаев, редкие и нетяжелые обострения отмечают только 38% пациентов, а ежегодные и тяжелые обострения возникают в 20% случаев. Ученые подчеркивают, что факторами, определяющими прогноз заболевания, являются тяжесть течения АтД и его обострения, наличие атопических заболеваний или у самого пациента, или в семейном анамнезе [136].

## 1.2. Наследственная предрасположенность и эпигенетика

Определенный вклад в формирование АТД вносит наследственная предрасположенность [55]. Так, риск развития АТД у ребенка выше в семьях, где у одного или двух родителей уже есть аллергическое заболевание [46,74]. Этот риск значительно увеличивается при наличии АТД у одного или 2 родителей [69]. Отношение шансов развития АТД у ребенка при наличии АТД у одного/обоих родителей по сравнению с отягощенным анамнезом по бронхиальной астме или аллергическому риниту составляет 3,4 против 1,5 и против 1,4 [56]. При наследственной отягощенности по линии матери дебют заболевания возникает в более раннем возрасте, а сам дерматит протекает тяжелее [118]. Вероятность наступления ремиссии до 7 лет жизни ребенка снижается при наследственной отягощенности по atopическим заболеваниям, широкому спектру сенсibilизации, раннему дебюту симптомов АТД. В то же время, в самом раннем возрасте эти же факторы не влияют на наступление ремиссии [81].

По сравнению с населением в целом, риск развития АТД у двуяйцевых и однойцевых близнецов в 3 и 7 раз выше соответственно [116]. Однако ученые отмечают, что роль генетических факторов составляет не более 75%, среди которых наиболее значимый фактор – мутации в гене ФЛГ [134].

За развитие АТД отвечают хромосомы 1, 3, 4, 5, 11, 13, 15, 17, 18 19, 20, однако наибольшее значение имеет локус 3p24. Ученые описывают группу генов, 13 из которых связаны с генами, кодирующими филаменто-агрегирующий белок и факторы врожденного и приобретенного иммунитета (*FLG, IL4, IL4RA, SPINK5, CMA1, IL13, RANTES, CD14, DEFB1, GSTP1, IL18, NOD1, TIM1*). На развитие АТД влияют около 80 генов, более половины были распределены на 2 категории, обусловленные нарушением иммунной системы: нарушения презентации антигенов, нарушения клеточного/гуморального звена; нарушения сигнальных путей и взаимодействия, миграции клеток, развития клеток гемопоэза. На хромосоме 1q21 обнаружены локусы, участвующие в кодировании комплекса дифференцировки эпидермиса, кодирующие в том числе белки S100 и процессы



ороговения эпидермиса [56]. При нулевых мутациях (R501X, 2282del4, and S3247X) в гене ФЛГ отмечено избыточное метилирование гена. Атопические заболевания связаны с хромосомами 3, 6, 11, 14 и 13, а  $\beta$ -субъединица рецептора IgE чаще кодируется в хромосоме 11q12-13 по материнской линии, в то время как в развитии АтД играют роль гены, расположенные в локусе 3q2 обоих родителей [84].

Ученые утверждают, что непосредственное участие в развитии АтД принимают гены, расположенные в хромосоме 1q21, отвечающие за процессы дифференцировки эпидермиса, называемые комплексом, отвечающим за эпидермальную дифференцировку клеток. Он включает в себя гены, кодирующие ФЛГ, лорикрин, инволюкрин и малые пролин-обогащенные белки (SPRRs), семейство S100A, S100-fusion белки и белки-конверты. Наиболее изучены мутации в гене ФЛГ [54].

К нарушению целостности кожного покрова приводит множество мутаций, выявлено более 30 локусов, но наиболее значимыми из них являются мутации гена ФЛГ с выпадением функции [47], которые играют ведущую роль в развитии как аллергических, так и кожных заболеваний. Это указывает на то, что нарушение выработки ФЛГ [47,72] приводит к цепи воспалительных реакций, чрескожной сенсibilизации, играющих важную роль в формировании атопического марша. По результатам многих исследований, у пациентов с пищевой аллергией, бронхиальной астмой или аллергическим ринитом были выявлены дефекты этого структурного белка [86].

В настоящее время ученые выдвигают гипотезу о влиянии генетических факторов и факторов внешней среды на возникновение мутаций [142]. Помимо мутаций на экспрессию генов влияют и другие факторы, в частности модификация гистонов, метилирование ДНК, факторы, влияющие на некодирующую РНК. Под их воздействием нарушается транскрипция генов; присоединение, удаление метильного остатка цитозина в регуляторных последовательностях генов (промоутеры/энхансеры), увеличение числа некодирующих РНК (участвующих в поляризации Th2-иммунного ответа, активности T-регуляторных клеток, пролиферации кератиноцитов, выработке хемокинов; или происходят пост-

трансляционные нарушения (изменение пространственной организации гистонов) [84,103]. К развитию воспалительного ответа при АтД могут приводить мутации в генах, кодирующих продукцию цитокинов [142].

Выделяют 5 основных групп мутаций в генетическом материале, пациентов с АтД:

- а) мутации в генах, ведущие к изменению целостности эпителиального барьера (рассмотренные выше мутации в гене ФЛГ);
- б) мутации в генах, приводящие к нарушениям со стороны функциональной активности факторов врожденного иммунитета;
- в) мутации в генах, связанных с приобретенным иммунитетом (повышенная реактивность TLR системы с повышенной выработкой цитокинов, свойственных T2-воспалению, нарушение функции Treg клеток (мутации в генах, кодирующих цитокины Th1, Th17 и Th22 лимфоцитов, играющих важную роль при хроническом течении заболевания);
- г) мутации в генах, приводящие к выработке интерлейкинов, вырабатываемых кератиноцитами под воздействием стрессовых факторов: ультрафиолетового излучения (УФ), механического повреждения и аларминов – IL-25, TSLP, IL-33;
- д) мутации в генах, принимающих участие в метаболизме витамина D и синтезе его рецепторов [84].

Обострение АтД возникает и в условиях резкого изменения влажности воздуха или показателей температурных кривых [100], что отмечают в холодные сезоны года [98]. В силу повышения восприимчивости к механическому раздражению и воздействию разных веществ обострения или прогрессирование симптомов чаще отмечают в зимнее время года, при низкой влажности и температуре окружающей среды. Избыточное воздействие высокой температуры и высокой влажности при имеющемся раздражении кожи лишь усилит устойчивость к проводимой терапии [111].

На риск развития АтД влияет качество воды. При более жесткой воде высокое содержание CaCO<sub>3</sub> приводит к усилению сухости кожи, более легкому

развитию воспаления, также повышается рН, как следствие, активируются протеазы, разрушающие связи рогового слоя и угнетающие синтез липидов [43].

Синтез керамидов, формирование полноценной плотной мантии аминокислотами, жирными кислотами и керамидами для обеспечения целостности кожного покрова происходит в условиях рН 4–6 [51].

Купание в жесткой воде повышает риск развития АТД вне зависимости от наличия мутаций в гене ФЛГ [111]. Поддержание умеренно кислой рН возможно благодаря формированию из ФЛГ естественного увлажняющего фактора (ЕУФ), содержащегося в корнеодесмосомах. Кожа, чувствительная к раздражению, более склонна к развитию воспалительного процесса при частом применении абразивных средств, разных видов мыла, местных раздражающих веществ (дезинфицирующие средства) [144]. При частом купании средства личной гигиены уменьшают содержание ЕУФ и липидов кожи [111]. При частом раздражении кожи повышается риск присоединения вторичного инфицирования [144].

Определенная одежда, неравномерная физическая нагрузка, антропометрические показатели значимо влияют на процесс потоотделения, который способен провоцировать зуд кожи [49]. Такая кожа более чувствительна к метахолину, вероятно, и к холинергическим стимулам. Также отмечено снижение выработки секрета потовых желез [135]. Это может приводить к закупорке отверстий потовых желез и последующему инфицированию.

При механическом раздражении кожи путем расчесывания запускается порочный круг «воспаление – зуд» [51].

В условиях повышенной загрязненности воздуха распространенность АТД выше. Установлено: если во время внутриутробного периода или на первом году жизни ребенок находится в условиях сильно загрязненного воздуха, риск развития АТД в дошкольном возрасте повышался. Курение матери во время беременности или пассивное курение повышают риск развития АТД, при воздействии во время внутриутробного развития этот риск играет большее значение: чем более интенсивным было курение, тем выше риск [35].

Риск развития АТД в 1,5 года у детей с низкой массой тела при рождении (<2500 г) значительно ниже, в 3 года такой зависимости нет. Некоторые ученые полагают, что более высокая масса тела при рождении – фактор риска развития АТД [111]. В то же время есть мнение о том, что у детей с АТД, находившихся на грудном вскармливании, заболевание протекало легко [13]. В соответствии с гигиенической теорией ограничение взаимодействия с другими людьми и животными в силу низкой антигенной стимуляции повышает риск развития АТД. Это характерно для жителей больших городов [111].

### **1.3. Патофизиологические механизмы развития атопического дерматита**

Несмотря на большое число научных исследований, посвященных анализу патофизиологических механизмов развития АТД, до настоящего времени они остаются не до конца изученными. Наравне с влиянием на организм факторов внешней среды дебют и прогрессирование кожного заболевания связывают с целым комплексом взаимозависимых патологических процессов, включающих в себя несостоятельность эпителиального барьера, нарушение баланса микробиоты кожи, изменение в клеточно-опосредованных иммунных реакциях с развитием IgE-сенситизации [14,17,60,106,122,130].

#### **1.3.1. Нарушение кожного барьера**

Кожа – многокомпонентная линия защита внутренней среды организма [11,71]. Ее рассматривают как физический, химический, микробиологический и иммунный барьеры. При АТД возможны несколько вариантов нарушения целостности кожного барьера:

- снижение экспрессии гена ФЛГ;
- дефицит керамидов;
- ранняя активация протеаз эпидермиса [29,106].

ФЛГ – ключевой белок, влияющий на дифференцировку клеток эпидермиса, помогающий осуществлять коже ее барьерную функцию [47,105]. Он образуется в ходе окончательной дифференцировки зернистых клеток эпидермиса. Когда профилаггрин кератогиалиновых гранул (масса 400 кД) разделяется на молекулы ФЛГ массой около 37 кД, белок агрегирует с кератиновым цитоскелетом, приводя к коллапсу зернистых клеток в плоские безъядерные чешуйки. Изменения экспрессии ФЛГ обнаруживают при заболеваниях с нарушением кератинизации, одним из которых и является АТД. Снижение содержания в коже ФЛГ приводит к уменьшению выработки естественного увлажняющего фактора, повышению рН кожи и снижению ее антимикробной защиты [18,47,71,102].

На фоне изменения рН кожи, а также соотношения в ней кальция подавляется экспрессия генов белков и ферментов в коже [79]. Чтобы структурные белки (ФЛГ, лорикрин, инволюкрин) выполняли свою функцию, необходимы высокоактивные ферменты на поверхности кожи. Так, активность ФЛГ связана со специфическим дезаминированием пептидилдеиминазой. Фермент разрезает белок на небольшие элементы с выделением свободных аминокислот, как следствие, начинается выработка естественного увлажняющего фактора, одними из основных компонентов которого являются карбоновая кислота или урокановая кислота [88]. Этот фактор заполняет промежутки между корнеоцитами, поддерживая целостность кожного барьера. На фоне уменьшения в зернистом слое эпидермиса количества пролино-содержащих белков и цепей свободных жирных кислот с увеличением доли полиненасыщенных церамидов нарушение соотношения  $\omega$ -этерифицированных и негидроксилизированных жирных кислот сфингозина, представляющих собой церамиды, усиливается трансдермальная потеря воды [47,121].

Для поддержания целостности кожного барьера в эпидермисе существуют плотные контакты, представленные нерастворимыми соединениями белков и липидов, расположенных в виде конверта, что, помимо кератиноцитов, обеспечивает дополнительный механический барьер [52].

Уменьшение числа плотных контактов, особых мостиков между кератиноцитами, препятствующими потере воды, напрямую ухудшает механическую барьерную функцию кожи [71]. Все это ведет к облегчению проникновения аллергенов с развитием сенсibilизации, что усугубляет течение АтД и создает условия для формирования таких аллергических заболеваний, как пищевая аллергия, сезонный аллергический ринит и бронхиальная астма [60].

### **1.3.2. Иммунные нарушения**

До сих пор продолжается изучение роли IgE-опосредованной сенсibilизации в патофизиологии АтД. В настоящее время существует 2 точки зрения относительно развития этого заболевания. Так, при расчесывании и стимуляции кератиноцитов на выработку провоспалительных цитокинов запускается каскад реакций с развитием воспаления в коже. Однако существует теория развития внешнего типа АтД, которые связан с аллергией. При втором варианте развития заболевания происходит чрескожная сенсibilизация вследствие контакта Т-клеток и проникшими в кожу аллергенами вследствие неполноценного кожного барьера [5,47,53,105]. АтД не может быть рассмотрен исключительно как заболевание, связанное с антиген-специфическим воспалением, поскольку тогда бы элиминация провоцирующего фактора или иммунотерапия привели бы к купированию воспаления, но этого не происходит. Именно поэтому наиболее вероятно параллельное участие факторов врожденного и приобретенного иммунитета в патогенезе заболевания.

Не вызывает сомнений тот факт, что адаптивный и врожденный иммунитет играют важную роль в патофизиологии кожного заболевания. Первый специфичен к конкретному антигену, в то время как врожденный иммунный ответ не обладает специфичностью [90]. Иммунный гомеостаз кожи представлен антиген-представляющими клетками в состоянии покоя, клетками памяти приобретенного иммунитета, врожденными лимфоидными клетками с образ-распознающими рецепторами, а также кератиноцитами [47,71,105].

При развитии АД после представления антигена дендритными клетками в коже наивная Т-клетка проходит дифференцировку в Т-хелперы (Th) 1 и Th2-типа. При АД начинают преобладать Th2-клетки [28,38,104]. Воспалительную реакцию при АД можно разделить на 2 фазы (в зависимости от остроты процесса). При этом при острой фазе преобладают реакции Th2-иммунного ответа и свойственные ему цитокины (ИЛ-4, 5, 13 и 31), при хронизации процесса происходит сдвиг в сторону Th1-иммунного ответа с преобладанием  $\gamma$ -ИФН, Т-регуляторными клетками и высоким процентным соотношением Т-хелперов 17 и 22 [28,60].

В острой стадии АД аллергены, которые проникают через неполноценный кожный барьер, стимулируют дегрануляцию тучных клеток, запуская высвобождение гистамина, интерлейкинов (ИЛ)-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , ИЛ-23 и ИЛ-31 [60,71]. Наряду с этими медиаторами поврежденные эпителиальные клетки выделяют тимический стромальный лимфопоэтин (ТСЛП), что приводит к еще большему усилению воспалительной иммунной реакции Th2-типа [90,103]. Вследствие контакта с аллергенами кератиноциты кожи и клетки Лангерганса продуцируют цитокины, такие как ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18 и хемокины, которые вызывают стимуляцию других воспалительных клеток – нейтрофилов, эозинофилов, базофилов и Т-клеток. ИЛ-10 и ИЛ-23 стимулируют дифференцировку наивных Т-клеток в Th2 и Th17 [41].

Клетки Th17 стимулируют высвобождение цитокинов ИЛ-17А, ИЛ-17Е и ИЛ-22. При повышении концентрации ИЛ-12 и ИЛ-18, выделяемых воспалительными дендритными клетками (ДК) и/или эозинофилами, происходит переход от острой к хронической фазе воспаления [71].

При хронизации процесса ДК выделяют ИЛ-12 и ИЛ-18, что приводит к активации Th1-лимфоцитов. Как следствие, выделяется  $\gamma$ ИФН, способствующий апоптозу кератиноцитов. Кроме того, ИЛ-22 способствует увеличению толщины кожи. Ранее отмечали, что при острой или хронической фазе воспаления при АД повышается концентрация цитокинов, свойственных Th2-иммунному воспалению по сравнению с нормальной кожей; однако при хроническом течении концентрация ИЛ-4 и 13 ниже, чем ИЛ-5 и 12 (Рисунок 1) [97,105].

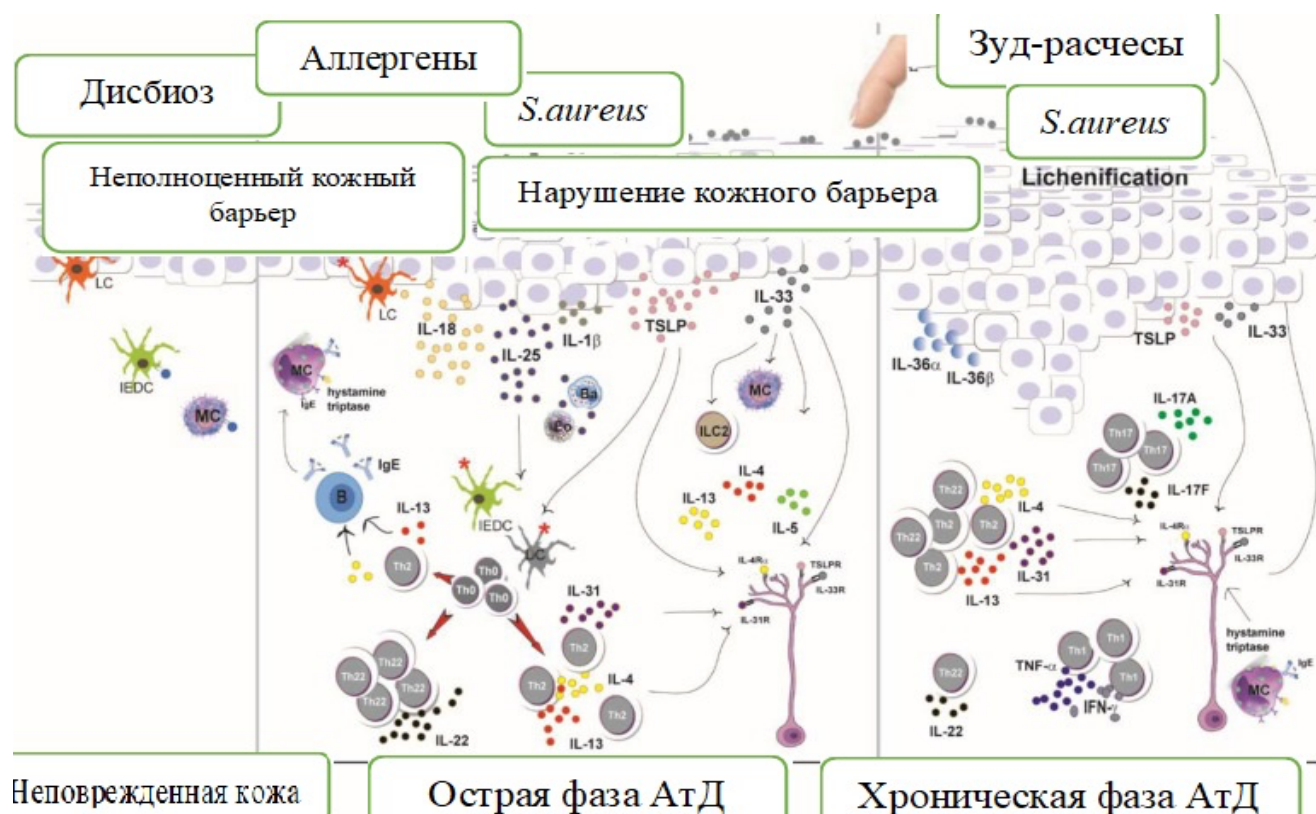


Рисунок 1 – Этиопатогенетические факторы, участвующие в развитии АтД (адаптировано из [110])

Дополнительный механизм поддержания воспалительного процесса – зуд [81]. При расчесывании кератиноциты начинают вырабатывать хемокины (хемокины, свойственные тимусу и макрофагам) и цитокины (ИЛ-1β, ИЛ-25, ИЛ-33 и ТСЛП) [71].

Наиболее интенсивно они вырабатывают ТСЛП и ИЛ-33, которые способствуют развитию Th2-опосредованного воспаления и активации клеток-эффекторов врожденного иммунитета (ДК, тучные клетки, базофилы и врожденные лимфоидные клетки 2 типа), что совместно обеспечивает воспаление кожи при АтД [90]. Эти эффекторныe клетки вместе с цитокинами Th2-иммунного ответа угнетают выработку АМП (кателицидина, НВД, псориазина, ринонуклеазы 7) кератиноцитами. Под воздействием ИЛ-4 и 13 и токсинов стафилококка усиливается экспрессия рецепторов ИЛ-31 в макрофагах и моноцитах. ИФН усиливает выработку ИЛ-33 в кератиноцитах [122]. ИЛ-33 и ИЛ-1 – алармины – вырабатываются поврежденными кератиноцитами, которые способствуют активации врожденных иммунных клеток 2 типа и базофилов [90]. В результате в



очаг воспаления мигрируют лейкоциты, первичные дендритные клетки, эозинофилы и Т-клетки – запускается активация врожденных иммунных клеток (ВИК), находящихся в состоянии покоя в коже (ВИК 2), и реакции Th2-иммунного ответа [71]. ВИК – это факторы врожденного иммунитета, вырабатывающие интерлейкины, свойственные Th2-иммунному воспалению. В коже без признаков воспаления они находятся в состоянии покоя [90].

При нарушении целостности кожного покрова клетки Лангерганса более восприимчивы к аллергенам. Воспалительные ДК имеют высокоаффинные рецепторы к IgE. Представление поступающих антигенов определяет сенситизацию и опосредует запуск Т-клеточных иммунных реакций [60]. При воспалении кожи нарушается активность антиген-презентирующих клеток, меняется выработка интерлейкинов, что также способствует переключению на выделение IgE и развитие Th2-иммунного воспаления [3,90,129]. Выработка ИЛ-4, 5, 13 [71,143], ИЛ-9, ИЛ-25 [143], выделяемых кератиноцитами, способствует привлечению в очаг воспаления множества подклассов дендритных клеток (среди них воспалительные ДК, клетки Лангерганса), имеющих высокоаффинные рецепторы к IgE (FcεR1s), что способствует переключению В-клеток на выработку IgE с развитием реакций гиперчувствительности [71]. Кроме того, ИЛ-4, 13, 31 и ИЛ-33 снижают выработку белков эпидермиса и корнеодесмосина, нарушая целостность кожного барьера [103]. В острую фазу воспаления концентрация ИЛ-4, 5 и 13 наиболее высока в очаге воспаления и в коже вокруг очага [90,129]. В очаге воспаления также повышается число базофилов, которые выделяют ИЛ-13, 4 и ТСЛП, поддерживают Th2-иммунный ответ [38], что приводит к дополнительному привлечению в очаг воспаления нейтрофилов и эозинофилов. Базофилы выделяют гистамин и лейкотриены, являющиеся пруритогенами, и частично опосредуют формирование порочного круга «зуд – расчесы» [39,47]. Эти интерлейкины (ИЛ-4 и 13) имеют общую субъединицу рецептора (ИЛ-4Rα), при активации которой уменьшается выработка ламеллярных телец. Они усиливают десквамацию эпителия, а ИЛ-5 продлевает время жизни эозинофилов. ИЛ-31 отвечает за ощущение зуда [129]. Также угнетается активность ферментов, обеспечивающих

формирование липидов эпидермиса [121]. В очаге воспалительного процесса высокая концентрация ВИК 2 типа [47,103], которые продуцируют цитокины ИЛ-5 и ИЛ-13 [143]. Активация этих клеток происходит по антиген-независимому принципу [90] под воздействием цитокинов – производных эпителиальных клеток – ИЛ-25, ИЛ-33 и/или ТСЛП [103].

ВИК 2 типа выделяют ИЛ-5, 9, 13 [71,143], дополнительно поддерживающие Th2-иммунный ответ [71]. Активированные ВИК опосредуют дифференцировку Т-наивных клеток в эффекторные Т-клетки [90].

Кроме этого, цитокины, выделяемые эпителиальными клетками, ИЛ-25, 33, ТСЛП [71,143], повышают порог чувствительности сенсорных нервных волокон [71]. ИЛ-31 усиливает выработку натрийретического пептида в головном мозге, влияющего на выработку цитокинов в коже и опосредующего зуд.

Концентрация ТСЛП повышена в эпидермисе кожи, пораженной АтД, его выработка усиливается под воздействием факторов внешней среды (в том числе при чрезмерной колонизации кожного покрова патогенными микроорганизмами) [103].

Чувствительность сенсорных нервных волокон также повышают ИЛ-31 и секреторные молекулы (в частности гистамин). Непрерывное расчесывание кожи снижает порог периферической и центральной чувствительности, что приводит к дальнейшему усилению зуда и формированию порочного круга «зуд-расчесы» [47].

### **1.3.3. Нарушение активности факторов врожденного иммунитета.**

#### **Антимикробные пептиды**

При АтД нарушается микробиоценоз на поверхности кожи. Однако до сих пор остается не ясно: нарушение биоценоза – следствие нарушение целостности кожного барьера и иммунных реакций или это причина. При АтД снижается разнообразие микроорганизмов, уменьшается число представителей *Cutibacterium*, *Streptococcus*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium* и *Prevotella*, и резко возрастает доля представителей *Staphylococcus spp.*, особенно *S. aureus*. Преобладание *S. aureus*

провоцирует развитие воспаления и является ключевым маркером при инфицировании АтД и длительном, устойчивом к терапии, течении [8,130].

Известно, что *S. aureus* преобладает на коже в условиях Th-2 иммунного ответа, однако не понятно в полной мере, как именно он усиливает его [121].

При АтД *S. aureus* колонизирует кожу пациента по-разному: в очаге воспаления до 70%; на коже без видимых изменений – до 40%. Это связано со способностью образовывать биопленки, повышающаяся в условиях ИЛ-1 $\beta$  и ИФН- $\gamma$ . *S. aureus* угнетает экспрессию антимикробных пептидов (АМП) (наравне с дефицитом ФЛГ и измененными корнеоцитами рогового слоя), в частности дефензинов и кателицидинов. *S. aureus* выделяют ферменты с протеолитической активностью и токсины, которые дополнительно усиливают выработку собственных протеаз кератиноцитов, нарушающих целостность кожного барьера и облегчающих проникновение чужеродных веществ через роговой слой [104,130]. Липотейхоевая кислота *S. aureus* угнетает выработку белков кожи и усиливает выработку ИЛ-4 базофилами под воздействием ТСЛП, который повышает экспрессию Fc-рецептора на АГП клетках и усиливает полярность в сторону Th2/Th17 [121].

Некоторые токсины напрямую способствуют преобладанию Th2-иммунного ответа и, обеспечивая выработку ИЛ-4, 14, 22 и ТСЛП, усиливающих ощущение зуда, или активируют кератиноциты, способствуя ИЛ-36 и Th17-воспалительного ответа, или стимулируют тучные клетки в дерме, провоцируя воспалительный процесс. Преобладание цитокинов ИЛ-4 и 13, свойственных Th2-иммунным реакциям, приводит к снижению экспрессии АМП. *Cutibacterium acnes* усиливает цитолитическую активность *S. aureus* и впоследствии выработку провоспалительных цитокинов. Эта бактерия вырабатывает корпорпорфин III, способствующий агрегации *S. aureus* и образованию биопленок. Нормальная микробиота кожи (*S. epidermidis*, *S. hominis* и *S. lugdunensis*) замедляют колонизацию *S. aureus* и образование биопленок [12,104,130].

В составе кожного барьера есть АМП, представляющие собой самую древнюю форму защиты организма как у прокариот, так и эукариот [87].

Первые попытки изучения веществ с антибактериальной активностью были сделаны в 1922 г. А. Флеммингом при открытии лизоцима слюны, обладающего антибактериальной активностью.

Большинство АМП – катионные структуры, состоящие не более чем из 50 аминокислот [149].

Катионные АМП – дефензины и кателицидины. Впервые описаны в 1939 г. при выделении из *Bacillus bacteria* с подтвержденным защитным эффектом от пневмококковой инфекции у мышей. АМП обладают литической активностью в отношении Гр- бактерий, что было впервые описано в 1956 г. (в полиморфноядерных нейтрофилах).

В 1981 г. Боман и др. выделили АМП из гемолимфы куколки бабочки *Hyalophora cecropia*, впоследствии назвали цекропины.

В 1985 г. Ганц, Лерер и коллеги определили структуру АМП в азурофильных гранулах нейтрофилов человека (HNP1, HNP2 и HNP3 (нейтрофильные дефензины человека, HNP). Активность HNP-1 и HNP-2 значительно превышает таковую у HNP3.

В 1991 г. была установлена высокая степень гомологии между АМП человека и животных.

У человека АМП обнаружены в разных тканях и органах, клетках: естественных киллерах, макрофагах, Т-лимфоцитах, эпителиальных клетках слизистых оболочек, кожи [87,149], хромаффинных клетках и яичках [87], а также в ЖКТ, мочевыделительной системе и органах дыхательной системы [149,153].

АМП обладают антибактериальной, противовирусной, противогрибковой и антипротозойной активностью, участвуют в нейроэндокринной регуляции. Наиболее выражена антибактериальная активность у дефензинов [7,149].

В настоящее время известны 26447 АМП, у 3444 известна молекулярная структура. При классификации учитывают источник, особенности структурной и пространственной организации ( $\alpha$ -спиральная,  $\beta$ -складчатая, циклическая или линейная).

АМП представлены 3 семействами: дефензинами, кателицидинами и гистатинами. В зависимости от расположения дисульфидного мостика дефензины классифицируют на альфа и бета [87]. Также существует классификация на  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\alpha\beta$  и не  $\alpha\beta$ -АМП. Некоторые АМП изначально не имеют складчатой структуры, и могут ее приобретать только в условиях повышенной колонизации патогенной флорой [149].

Механизм действия связан с особым взаимодействием с мембраной. Благодаря гидрофильным и гидрофобным остаткам аминокислот, расположенным по разные стороны молекулы, АМП может встраиваться в бислой фосфолипидов чужеродной клеточной мембраны. Учитывая, что мембрана эукариот заряжена нейтрально, а бактерий – отрицательно (из-за фосфолипидов, липотейхоевых кислот и липополисахаридов), к ней притягиваются положительно заряженные АМП (катионные). Связываясь с чужеродной мембраной, такие АМП нейтрализуют ее заряд и формируют поры, через которые поступают внутрь клетки (провоцируя фатальные для клетки изменения жизнедеятельности или формируют трансмембранные каналы), или же связываются с ЛПС и разрушают клеточную стенку [87,149]. Помимо непосредственного нарушения целостности бактериальной клетки, АМП влияют на компоненты цитоплазмы, угнетая синтез и метаболизм нуклеиновых кислот или белков, или процессы деления клетки. Однако активность АМП снижается на фоне повышения кислотности кожи. Противовирусная активность дефензинов обусловлена непосредственным взаимодействием с капсидом вируса (АМП или разрушают сам вирус, или предотвращают его соединение с рецептором), а также активацией противовирусного иммунитета макроорганизма [87]. Эффекты АМП зависят от концентрации: при пико- или наномолярной концентрации преобладает хемоаттактическая способность, при микромолярной концентрации АМП играют роль непосредственно антимикробных факторов [87,149]. Хемотаксис возможен и потому, что участвуют хемокины, имеющие сходную структуру [149]. АМП влияют на хемотаксис, дифференцировку клеток, преобладание определенных хемокинов, процессы регенерации тканей [87,149,153]. АМП привлекают в очаг

воспаления клеток с цитотоксической и фагоцитарной активностью; они взаимодействуют с нейтрофилами, незрелыми дендритными клетками, влияют на дегрануляцию тучных клеток, привлекают в очаг воспаления другие клетки, в частности моноциты [87]. АМП активируют АГП клетки и способствуют быстрому развитию иммунных реакций, они входят в группу аларминов, присутствующих в нейтрофилах, кератиноцитах. На их экспрессию влияют факторы, которые связываются с образ-распознающими рецепторами (ОРР) – ЛПС, провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИФН) [153].

$\alpha$ -дефензины человека представлены нейтрофильным пептидом (HNP1-3). Обладают хемотактическими, цитотоксическими и иммуномодулирующими свойствами [39]. Альфа-дефензины были впервые выделены Lehrer et al. в 1985 г. в клетках крови. Установили, что HNP-1, HNP-2 и HNP-3 в большом количестве обнаружены в костном мозге, а также в периферической крови, селезенке и тимусе [149]. Альфа-дефензины представляют собой хемоаттрактанты для макрофагов, Т-лимфоцитов и ТК. Активность HNP снижается от 1 к 3 подтипу [87]. По структуре незначительно отличаются последовательностью аминокислот, соединенных дисульфидными мостиками. В структуре HNP-1 и HNP-3, в отличие от HNP-2, есть 1 дополнительный аминокислотный остаток (аланин – HNP-1 и аспарат – HNP-3). Именно эта замена обуславливает снижение активности HNP-3 в отношении *Staphylococcus spp.* [149]. HNP-1 реагирует на липид II, как следствие угнетается биосинтез компонентов стенки бактерии [149]. HNP способствуют хемотаксису незрелых дендритных клеток и наивных Т-клеток [87,92]. Альфа-дефензины повышают экспрессию CD28, CD152\CTLA 4 и CD11a\LFA1 на CD4+ Т-лимфоциты. Особенность  $\alpha$ -дефензинов в том, что они могут ограничивать воспаление, благодаря чему препятствуют выработке ИЛ-1 $\beta$  в моноцитах, которая повышается под воздействием ЛПС [87]. HNP1-4 иначе называют нейтрофильными пептидами в силу того, что их секретируют нейтрофилы [92], при этом они составляют до 50% белкового компонента всей клетки. Ученые установили, что клетки миелоидного происхождения также вырабатывают АМП типа  $\alpha$  –

макрофаги, киллеры, Т- и В-клетки [61,92]. Эти клетки находятся в состоянии покоя или привлекаются в очаг воспаления [92].

На фоне воспалительной реакции концентрация HNP1-3 повышается до 4 раз [87]. Это связано с тем, что первыми на воспалительный процесс реагируют нейтрофилы [117], чувствительные к минимальным изменениям концентрации [138]. Однако наиболее агрессивными провоцирующими факторами являются N-формильные пептиды [117], затем из азурофильных гранул нейтрофилов выделяются активные вещества, в частности HNP1, а также активные формы кислорода [112] и ферменты [112,117]. И хотя концентрация HNP1 невелика, – менее 5% азурофильных гранул – этот АМП представляет собой компонент, обеспечивающий противовоспалительный и антибактериальный эффект, играющий важное значение при дебюте или обострении АтД [92,109]. Подобный эффект нейтрофила обусловлен фагоцитарной активностью или способностью дегранулировать с выделением нейтрофильного пептида (HNP) [114]. Однако после активации (при хемотаксисе в очаг воспаления, при непосредственном фагоцитозе, дегрануляции с выработкой активных форм кислорода или прикреплении к стенке кровеносного сосуда, хемотаксиса, фагоцитоза, дегрануляции, выработке активных форм кислорода и цитокинов) нейтрофилы погибают, и наступает их гибель [138].  $\alpha$ -дефензины нарушают структуру клеточной мембраны путем встраивания в бислои фосфолипидов [109]. На фоне привлечения пула нейтрофилов в очаг воспаления HNP1 достигает такой концентрации, при которой замедляется гибель нейтрофилов в очаге воспалительного процесса [109,152].

При хроническом течении концентрация HNP повышается. Это связано с основной защитной функцией нейтрофилов, наиболее выраженной при чрезмерной колонизации кожи микроорганизмами и особенно при снижении барьерной функции кожи [37,152]. Как следствие, постепенно повышается концентрация активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов [109].

При неполноценной барьерной функции кожи риск чрезмерной колонизации и дальнейшего проникновения бактерий во внутреннюю среду выше, закономерно

повышается вероятность вовлечения в процесс нейтрофилов и основного их фактора – HNP1 [39].

Альфа-дефензины 5–6 выделяют клетки Паннета в тонком кишечнике, а также органы женской и мужской половой систем [87].

$\beta$ -дефензины были изучены в 1990 г. Отличие структуры  $\beta$ -дефензинов от структуры  $\alpha$ -дефензинов состоит в 3 дисульфидных мостиках [149].  $\beta$ -дефензины человека выделяются клетками эпителия кожи и слизистых оболочек [87], где выступают в роли первой линии защиты и обеспечивают целостность эпителия [92]. Выделено 6 вариантов  $\beta$ -дефензинов, наиболее изучены HBD-1, HBD-2 и HBD-3 [87].  $\beta$ -дефензины, как и нейтрофильный пептид, являются хемоаттрактантами для факторов врожденного иммунитета (Т-лимфоцитов, моноцитов, ДК и нейтрофилов) [103].  $\beta$ -дефензины активируются под воздействием протеаз [92].

В очаге воспалительного процесса у людей с АД концентрация АМП отличается, это связано с выраженностью и особенностью течения воспалительного процесса.

Концентрация  $\beta$ -дефензинов в очаге местного воспаления значительно ниже, чем вне очага [39], не меняется в разных слоях эпидермиса, но отличается в разных участках кожи, – воспаление или визуально здоровая кожа – на это влияет особенность рН кожи [108].

Экспрессия HBD1 клетками эпителия происходит на постоянной основе [87]. Экспрессия данного гена может умеренно повышаться под воздействием воспалительных реакций [92]. Экспрессия HBD2-4 повышается в тканях в ответ на воспаление или контакт с инфекцией [87,92] под воздействием компонентов бактериальной стенки или провоспалительных цитокинов (ЛПС, липотейхоевых кислот, липида А или мурамилпептидов). В присутствии ИФН- $\gamma$  или ИЛ-13, а также при разрушении ткани повышается экспрессия гена HBD2. АМП, синтезируемые на постоянной основе, обеспечивают иммунный гомеостаз не только непосредственным уничтожением чужеродных клеток, но и посредством усиления выработки хемокинов, привлекающих в очаг воспаления иммунных клетки. HBD1



повышают выработку ИЛ-6, 8 и 10, а также эпидермального фактора роста; последний также снижает концентрацию ИЛ-5, но не влияет на ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-16. Под воздействием факторов внешней среды HBD2 усиливает выработку ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, 8, 10 и CXCL5. HBD1–3, связываясь с хемокиновым рецептором CCR6 или CCR2, экспрессируются в незрелых дендритных клетках и CD8 + Т-клетках, как следствие образуются дендритные клетки моноцитарного происхождения. ДК активируют CD4 + Т-клетки и CD8 + Т-клетки, а также В-клетки. Таким образом, дефензины способствуют выработке провоспалительных цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-6 и 10) моноцитами.  $\beta$ -дефензины способствуют выработке ИЛ-17, ИЛ-22 и ФНО- $\alpha$  моноцитами и Th17-клетками, эти хемокины усиливают воспалительную реакцию и ограничивают распространение инфекции.  $\beta$ -дефензины усиливают дифференцировку кератиноцитов [87]. HBD3 также активирует АПК посредством связывания с гетеродимерным рецептором, состоящим из TLR 1–2 [153], эффекторных Т-клеток; повышает выработку ИЛ-2 и 10. HBD2-3 обладают саморегуляцией. Они регулируют развитие и дифференцировку Т-регуляторных клеток в Т-эффекторные клетки. HBD2 и HBD3 регулируют поляризацию CD4+ Т-клеток и их влияние на дифференцировку в эффекторные Т-клетки. И хотя они оба влияют на Т-клетки, при активации альфа-звена снижается активность бета-звена (уменьшается миграция иммунных клеток, обусловленная действием бета-клеток) [87].

HBD2 активируют тучные клетки и клетки эпителия, что приводит к выделению простагландинов, гистамина и многих цитокинов и хемокинов [87,153]. Экспрессия HBD2-3 кератиноцитами напрямую зависит от воздействия ЛПС или других компонентов бактериальной стенки одновременно с ИЛ-1 $\beta$  (вырабатывается производными моноцитарного звена, находящихся в состоянии покоя). Экспрессия HBD3 дополнительно повышается под воздействием эпидермального фактора роста, концентрация которого повышается в условиях активированных металлопротеаз [92].

Экспрессия АМП снижается под воздействием цитокинов Th2-иммунного воспаления. Это приводит к большей восприимчивости кожи, пораженной АтД, к

колонизации *S. aureus*, обуславливающего более тяжелое течение заболевания [39,103].

Несмотря на большое число исследований, посвященных факторам врожденного иммунитета, в частности дефензинам, остается неизученным значение индуцибельных и конститутивных  $\beta$ -дефензинов и нейтрофильного пептида в течении и прогрессировании АтД на разных участках кожи – пораженных и визуально не пораженных патологическим процессом. В литературе встречаются противоречивые результаты относительно изменения экспрессии АМП у пациентов с АтД [78,91]. В настоящее время нет результатов исследований по оценке изменения экспрессии генов АМП на фоне проводимой наружной терапии в зоне активно текущего воспалительного процесса и за его пределами у детей и подростков с тяжелыми формами АтД.

#### **1.4. Классификация атопического дерматита с выделением вариантов течения заболевания, клинические формы, лечение и прогноз**

АтД – заболевание с разными клиническими формами, которые отличаются друг от друга в зависимости от возраста не только по преобладающим изменениям кожи, но и по расположению элементов [105]. Возможно, именно поэтому раньше полагали, что разные формы АтД – проявление разных заболеваний [148].

«Золотой стандарт» диагностики – критерии Hanifin-Rajka, предложенные в 1980 г. [146].

Ряд экспертов предлагают применять усовершенствованные британской рабочей группой критерии Hanifin и Rajka с большей валидностью и воспроизводимостью (Таблица 1) [146].

По современным представлениям, АтД – наиболее распространенное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся хроническим течением. Первые симптомы заболевания встречаются рано, в клинической картине отмечают сильный, практически постоянный зуд кожи, выраженное покраснение

кожи, потрескавшуюся и/или сухую кожу. Особенностью заболевания также является цикличность – чередование периодов обострения и ремиссии [144].

Таблица 1 – Критерии диагностики атопического дерматита

Критерии Hanifin и Rajka (1980)	Модифицированные критерии
<p>Обязательные критерии</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• зуд кожных покровов;</li> <li>• типичная морфология и локализация кожных высыпаний (у детей);</li> <li>• экзематозные кожные высыпания, локализующиеся на лице и разгибательных поверхностях конечностей; у взрослых — лихенизация и эксфолиации на сгибательных поверхностях конечностей;</li> <li>• хроническое рецидивирующее течение;</li> <li>• атопия в анамнезе или наследственная предрасположенность к атопии.</li> </ul> <p>Дополнительные критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ксероз (сухость) кожи;</li> <li>• ладонный ихтиоз;</li> <li>• реакция немедленного типа при кожном тестировании с аллергенами;</li> <li>• локализация кожного процесса на кистях и стопах;</li> <li>• экзема сосков;</li> <li>• восприимчивость к инфекционным поражениям кожи, связанная с нарушением клеточного иммунитета;</li> <li>• начало заболевания в раннем детском возрасте;</li> <li>• эритродермия;</li> <li>• рецидивирующий конъюнктивит;</li> <li>• складки Денье–Моргана (суборбитальные складки);</li> <li>• кератоконус (коническое выпячивание роговицы);</li> <li>• передние субкапсулярные катаракты;</li> <li>• высокий уровень иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови.</li> </ul>	<p>Обязательный критерий: зудящие высыпания в течение прошедших 12 месяцев.</p> <p>Дополнительные критерии (более 3):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• возраст дебюта младше 2 лет (не применяется у детей до 4 лет);</li> <li>• высыпания на сгибательной поверхности;</li> <li>• сухость кожи;</li> <li>• атопические заболевания в анамнезе или у детей до 4 лет; атопическое заболевание у члена семьи первой линии родства;</li> <li>• видимый дерматит на сгибательных поверхностях.</li> </ul>

В настоящее время пациентов с атопическим дерматитом ведут аллергологи, дерматологи и педиатры [15].

Несмотря на клинические руководства, некоторые аспекты ведения таких пациентов остаются неоднозначными, в большинстве случаев они связаны с

определением тактики ведения пациентов с тяжелыми и прогрессирующими формами АтД, трудностями купирования обострения и перехода в состояние ремиссии. Значение индивидуального подхода в лечении пациентов с тяжелым течением АтД обусловлено необходимостью изучения и установления факторов риска развития тяжелого течения с возможностью определения прогноза течения заболевания.

Предложенные версии развития АтД – преобладание нарушения целостности кожного барьера и развитие Th2-иммунного ответа – лежат в основе двух гипотез развития внешнего и внутреннего типов АтД.

При внешнем варианте течения болезни в основе патологического процесса лежат Th2-иммунные реакции, которые приводят к нарушению целостности кожного покрова вследствие развития аллергического воспаления. При данном типе АтД в крови больных обнаруживают специфические IgE к различным аллергенам [105].

У 20% пациентов с АтД не выявляется IgE сенсibilизация [32,85,140]. По данным Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, практически у каждого второго ребенка нет сопутствующего atopического заболевания [66]. При внутреннем типе заболевания местное воспаление первично связано с несостоятельностью барьерной функции кожи, колонизацией пораженных кожных покровов токсино-продуцирующей условно-патогенной флорой [128] и развитием иммунных реакций. Мутации в гене ФЛГ играют роль в обоих типах АтД, большинство ученых относят их к внешнему типу [128,134]. Однако в то же время отмечено, что люди с мутациями в гене ФЛГ могут никогда не заболеть АтД, а люди без этих мутаций могут его развить [84].

Наиболее важной с практической точки зрения представляется классификация на основании преобладающей клинической формы, отражающей возрастную этапность и эволюцию высыпаний. Для atopического дерматита характерно непредсказуемое течение заболевания, обусловленное реактивностью на неспецифические стимулы. А тяжесть обострения и манифеста наряду с выраженностью клинических симптомов и варьирующей степенью колонизации

кожного покрова еще больше подчеркивает логическое обоснование и значимость классификации АТД по клинико-морфологическим формам.

В 1999 г. И.И. Балаболкин и В.Н. Гребенюк классифицировали АТД на 5 основных клинико-морфологических вариантов течения АТД: экссудативный, эритематосквамозный, эритематосквамозный с лихенизацией, лихеноидный и пруригинозный [4]. В данной работе будет использована эта классификация [4,15].

Учитывая склонность АТД прогрессирующему течению, подобная классификация наиболее честно отражает клинические проявления заболевания, не связывая с возрастом ребенка, а подчеркивая тяжесть течения и степень поражения кожного покрова.

В современных клинических рекомендациях принято классифицировать АТД на основании возраста дебюта в связи с тем, что АТД считают заболеванием детского возраста. Так, выделяют младенческий, детский, подростковый и взрослый периоды атопического дерматита с указанием преобладающих изменений, особенностей распространения высыпаний. В каждом из периодов подчеркивают динамику распространения высыпаний или полиморфизм [15].

Атопический дерматит отличается выраженным клиническим полиморфизмом, эволюцией высыпаний не только по морфологическим признакам, но и по преимущественной локализации. Несмотря на всесторонний и многолетний интерес к данному заболеванию, его маскируют или за него ошибочно принимают такие заболевания, как простой раздражительный контактный дерматит [48,146], себорейный дерматит [146], аллергический контактный дерматит [48], а также нуммулярная экзема [94]. Сочетание течения АТД с другим кожным заболеванием приводит к прогрессированию местного воспалительного процесса и высокому риску вторичного инфицирования.

Учитывая неоднородность клинических проявлений, их эволюцию, риск присоединения бактериальной инфекции, сопутствующего кожного заболевания (в некоторых случаях маскирующих сам АТД), АТД можно назвать заболеванием, трудно поддающимся контролю [148].

Как было указано ранее, АтД – хроническое воспалительное заболевание кожи, дебют которого возникает в раннем возрасте, чаще на первом году жизни. В данной работе классификация форм АтД проведена по И.И. Балаболкину.

Выделяют две острые формы АД: *экссудативную форму* с преобладанием очагов гиперемии и мокнутия, наиболее характерных для детей первого года жизни, и *эритематосквамозную форму* с преобладанием очагов гиперемии, десквамации, возможным мокнутием, образованием чешуек и корок, а также эрозий и трещин на поверхности кожного покрова [22]. Проводя аналогию с современной классификацией в рамках клинических рекомендаций, такие клинические проявления характерны для младенческой формы АтД у детей до 3-летнего возраста; при сохранении симптомов АтД после 2 лет жизни он переходит в детскую форму. При этом отмечают усиление кожного рисунка, снижение влажности и эластичности кожи, это свидетельствует о появлении лихенизации. Если у ребенка одновременно присутствуют острые эритематосквамозные очаги АтД в сочетании с лихенизацией, такую форму называют подострой формой АтД – *эритематосквамозная АтД с лихенизацией*. При длительном, хроническом течении АтД у детей старшего возраста и подростков формируется *лихеноидная форма* заболевания, наиболее устойчивая к терапии [1]. В клинической картине отмечают эволюцию высыпаний и особенности их расположения в зависимости от формы АтД.

При *экссудативной форме* (Экс) АтД воспалительный процесс расположен на коже лица (щеки, подбородок), предплечий, ягодиц и тыла стопы [9]. Морфологические элементы представлены гиперемизированным пятном, отеком кожи, папулами, мелкими везикулами, корками с признаками мокнутия, в некоторых случаях присоединением бактериальной инфекции и развитием импетигоподобных высыпаний. Также отмечали умеренную регионарную лимфаденопатию. Ухудшение самочувствия, изменение активности ребенка, нарушение сна и аппетита были обусловлены выраженным зудом.

При *эритематосквамозной форме* (Эрс) АтД очаги воспаления меняют свою преимущественную локализацию – остаются на лице (периоральная и

периорбитальная область), тыле стоп, появляются на коже шеи, туловища, предплечий, сгибательной поверхности коленных и локтевых суставов, а также на коже голеней и кистей. ЭрС форма характеризовалась наличием в очагах поражения эритемы, отечности, папул, шелушения, эксфолиации, корок, диффузных очагов поражения с нечеткими очертаниями, лимфаденопатии, при этом лимфоузлы могли быть увеличены до размера фасоли, лесного ореха. Отмечался умеренный или сильный зуд [9].

Для ЭрС формы АтД характерно острое и/или подострое течение, данная форма часто встречается у детей до 2 лет. Зачастую после купирования воспалительного процесса возникает длительная стойкая ремиссия.

При *эритематосквамозной с лихенификацией* форме (ЭрСЛ) АтД воспалительный процесс расположен на коже шеи, сгибательной поверхности коленных и локтевых областей, тыльной поверхности кистей и стоп. Морфологические элементы в очаге воспалительного процесса представлены гиперемизированными пятнами, шелушением (скваматизация), папулами эксфолиациями, склонностью к лихенизации; лимфаденопатия более выраженная, чем при ЭрС; нарастает интенсивность зуда – от умеренного до выраженного, имеющего волнообразный характер.

Для ЭрСЛ формы АтД характерно подострое и/или хроническое воспаление с более длительным и прогрессирующим течением. Ремиссии наступают реже, а само обострение протекает дольше. Наиболее часто данная форма встречается у детей от 2 до 12 лет.

При *лихеноидной* форме (Л) АтД очаги воспалительного процесса расположены на коже шеи, сгибательной поверхности коленных и локтевых областей, тыльной поверхности кистей и стоп. Отмечается распространенная сухость кожного покрова, а в зоне воспалительного процесса возникали мелкие сливающиеся папулы (лихеноидные) с гиперемией разной степени выраженности, окруженные четкими краями. Как и при всех формах, отмечали регионарную лимфаденопатию. По сравнению с другими формами АтД, при Л форме зуд был максимально выражен, плохо поддавался купированию, не носил

приступообразный характер, отмечался на протяжении суток с усилением в вечернее и ночное время.

Данная форма развивается при хроническом прогрессирующем течении АтД. Кожный синдром носит постоянный характер, воспаление при обострении – подострый характер. Лихенизация нарастает по мере взросления ребенка, а также при обострении. Периоды полной ремиссии крайне редки, обострения протекают тяжелее, трудно поддаются лечению. Наиболее часто Л форма встречается у подростков и взрослых людей.

На основании причинно-следственных связей, теории развития заболевания экспертами разработан алгоритм ступенчатой терапии заболевания [111,145]. При лечении АтД необходимо восстанавливать кожный барьер, применяя наружную терапию, улучшающую барьерную и защитную функцию кожного покрова [50,70]. Учитывая провоцирующие факторы, способствующие развитию АтД или его обострению с последующим прогрессированием заболевания [111], важно правильно сочетать медикаментозную терапию и уменьшение влияния возможных провоцирующих факторов внешней среды для купирования заболевания и сохранения длительной ремиссии.

Цель лечения АтД – уменьшение выраженности воспаления и перевод заболевания в состояние длительной ремиссии. Наружная терапия не должна вызывать раздражение и усиливать негативные субъективные ощущения больного со стороны кожи, что может приводить к отказу от дальнейшего лечения [2,142].

Наиболее сложная задача при лечении обострений АтД и сохранении ремиссии – купирование и профилактика зуда. Именно он влияет на прогрессирование симптомов из-за того, что возникает цикл «воспаление – зуд – повреждение кожи – прогрессирование воспаления». Чем сильнее зуд, тем тяжелее протекает АтД [126,127]. Зуд при АтД связан с влиянием гистамина, причиной его может быть выраженная сухость кожи, возбуждение нервных окончаний токсинами стафилококка или нейропептидами, сопровождающими нейрогенное воспаление [115]. Применение при АтД традиционного наружного лечения, увлажняющих кожу эмоленов, а при вторичном инфицировании – местной



комбинированной терапии с антисептическими или антибактериальными препаратами приводит к полному контролю течения заболевания – купированию местного воспаления и зуда.

На иммуно-опосредованное воспаление влияют глюкокортикостероиды местного действия (ТГКС). Они представляют собой средства, влияющие на патогенетический механизм развития АтД [2,127,142,146]. Цель такого подхода к лечению – купирование воспаления и переход в состояние ремиссии с использованием средств минимальной активности и наиболее короткого курса лечения с достижением максимально возможного клинического эффекта [141]. В зависимости от выраженности процесса применяют ГКС разной степени активности. Существует подход коррекции терапии – переход на менее активный ГКС: в острую фазу воспаления коротким курсом применяют средства высокой активности, при переходе в подострый период – менее активный препарат, таким образом эффект достигается в более короткие сроки [10,127,141].

ТГКС наносят на очаги АтД до тех пор, пока не будет отмечен хороший клинический эффект, и не наступит переход в форму неполной/полной ремиссии, разрешения процесса. Такой подход к лечению называется реактивная терапия [151]. ГКС применяют для лечения среднетяжелых и тяжелых форм АтД [142].

На фоне лечения уменьшается выраженность зуда, значимо нарушающего сон пациентов, их активность, меняющего образ жизни всей семьи и ухудшающего качество жизни пациента и всей семьи [131]. Пациенты находятся в группе риска развития очередного обострения или прогрессирования заболевания даже после проведенного успешного лечения [64].

Второй группой препаратов, применяемой для эффективного купирования воспаления при АтД, являются топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) – пимекролимус и такролимус, в рекомендациях отмечено: их можно применять вместо ГКС (препараты 2 линии терапии), а также, что их применение предпочтительно при наличии кожных изменений на лице и в кожных складках [141], в подмышечных впадинах и паховой области [127], областях с тонкой кожей, где высок риск усиленной абсорбции; кроме того их можно применять в качестве

проактивной терапии (предотвращение развития обострения или при необходимости сделать перерыв в применении ГКС), однако лечение ТИК более продолжительно. Важно отметить, что ТИК не обладают достаточной эффективностью при лечении тяжелых форм АтД [141].

ТИК можно применять в качестве реактивной и проактивной терапии. По мнению ученых, активность ТИК сопоставима с ГКС средней степени активности [127].

Для лечения пациентов с АтД необходима разработка индивидуальной схемы лечения с применением препаратов 1–2 линии терапии (для купирования воспалительного процесса) в сочетании со средствами ухода за кожей с ограничением воздействия провоцирующих факторов [127,146].

При хроническом течении высок риск развития бактериальной инфекции. По результатам исследований, при АтД кожа наиболее восприимчива к *S. aureus* [84,142], который усиливает зуд и провоцирует усиление воспалительного процесса, в связи с этим при признаках вторичного инфицирования необходима антибактериальная терапия [70,127]. Отмечен более быстрый эффект наружной терапии с купированием воспалительного процесса при комбинированной терапии (ГКС+ местный антибактериальный препарат, содержащий мупируцин) [141].

Правильное использование приемов наружной терапии позволяет предупредить прогрессирование АтД с развитием тяжелых форм болезни.

Несмотря на то, что АтД является хроническим заболеванием, переход в фазу длительной стойкой ремиссии возможен. Поскольку во многих случаях имеет место спонтанное купирование симптомов и сохранение ремиссии длительное время, многие рассматривают данный факт как полное выздоровление. В связи с этим существует мнение, что определение АтД как хронического заболевания оправданно лишь у ограниченного числа людей. В целом прогноз заболевания определяется возрастом дебюта АтД и тяжестью течения. Спонтанная ремиссия у детей, у которых первые симптомы АтД возникли в грудном возрасте, наступает в 40–70% [82]. Роль половой принадлежности в повышении вероятности наступления спонтанной ремиссии остается спорной [81], хотя некоторые ученые

полагают, что вероятность спонтанной ремиссии у девочек без наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям выше [82].

Несмотря на то, что проведено большое число исследований посвященных АД, до сих пор не удается способствовать быстрому наступлению ремиссии на длительное время. Нередко после достигнутых успехов в лечении обострений после кратковременных улучшений вновь возникают рецидивы болезни. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для изучения причин, по которым АД остается лидером среди всех кожных заболеваний у детей, которые влияют на его прогрессирующее течение, и каким образом наружное лечение способствует восстановлению нарушенного кожного барьера. Изучение функциональной активности факторов врожденного иммунитета раскроет новые патогенетические маркеры текущего воспалительного процесса.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Общий дизайн исследования и распределение пациентов по группам представлены на Рисунке 2. Общий план исследований для 100 участников основной группы представлял собой сбор и анализ данных анамнеза жизни и заболевания пациентов (в том числе семейный анамнез), клиническую оценку состояния больного и состояния кожи; получение образцов клеток кожи путем одновременных соскобов с участков кожи, пораженных АтД, и участков кожи без видимых изменений (Таблица 2).

Таблица 2 – Общее количество проведенных исследований

Методы исследования	Число детей	Число исследований
Клиническое обследование (опрос, осмотр, оценка по индексу SCORAD)	100	100
Исследование экспрессии генов 4 дефензинов в клетках кожи пациентов контрольной группы	20	80
Исследование экспрессии генов 4 дефензинов в клетках кожи пациентов с АтД в зоне воспалительного процесса и за его пределами	89	712
Определение экспрессии генов 4 дефензинов в клетках кожи пациентов с тяжелым течением АтД до начала противовоспалительного гормонального лечения в очаге АтД и в визуально непораженной коже	10	80
Определение экспрессии генов 4 дефензинов в клетках кожи пациентов с тяжелым течением АтД после 10–14 дней противовоспалительного гормонального лечения в очаге АтД и в визуально непораженной коже	10	80

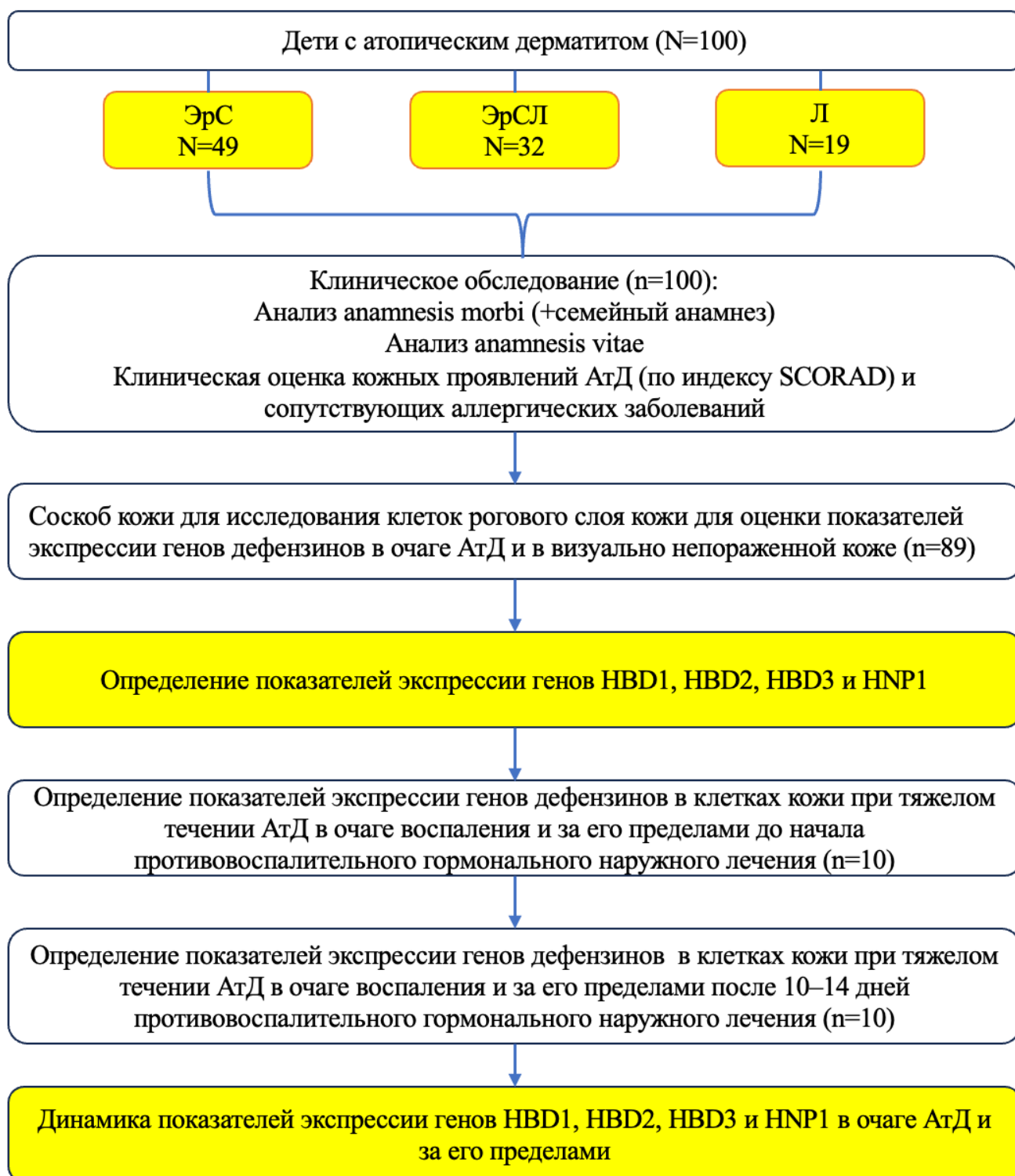


Рисунок 2 – Дизайн исследования

## 2.2. Общая характеристика пациентов

Работа проводилась в период с 2020 по 2022 гг. в Центре материнства и детства Сеченовского Университета – Университетской детской клинической больнице ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), иммунологические исследования проводились в лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова (заведующая лабораторией член-корр. РАН, д.м.н. Свитич О.А.).

Тип проведенного исследования: экспериментальное поперечное проспективное контролируемое (определение показателей экспрессии генов дефензинов) и экспериментальное продольное проспективное контролируемое (определение показателей экспрессии генов дефензинов в динамике на фоне наружной терапии).

В работе представлены результаты клинического наблюдения, обследования и лечения 100 детей и подростков основной группы с разными формами АтД легкого, среднетяжелого и тяжелого течения и 20 детей контрольной группы, не имеющих кожных, острых инфекционных, аллергических, онкологических и аутоиммунных заболеваний.

Возраст детей составил от 2 месяцев до 17 лет 10 месяцев. В рамках исследования были получены образцы соскобов кожи у 120 детей

Участники основной группы были разделены на подгруппы в зависимости от клинической формы АтД: 49 пациентов с эритематосквамозной (ЭрС) (Рисунок 3), 32 пациентов с эритематосквамозной формой с лихенизацией (ЭрСЛ) (Рисунок 4) и 19 с лихеноидной формами (Рисунок 5) атопического дерматита.



Рисунок 3 – Больная А., 3 месяца, эритематосквамозная форма, тяжелое течение, п. обострения



Рисунок 4 – Пациентка Л., 3 года, эритематосквамозная форма с лихенизацией, тяжелое течение, п. обострения



Рисунок 5 – Пациентка А, 5 лет, лихеноидная форма, тяжелое течение, п. обострения

Критерии включения пациентов в основную группу исследования:

1. Наличие письменного информированного согласия родителя пациента от 0 до 15 лет на участие в исследовании и наличие письменного информированного согласия пациента от 15 до 18 лет;
2. Возраст от 0 до 18 лет;
3. Мальчики и девочки;
4. Верифицированный диагноз *атопический дерматит*.

Критерии невключения в исследование: пациенты старше 18 лет.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента или его родителей от дальнейшего участия в исследовании.

Критериями включения пациентов в контрольную группу исследования:

1. Наличие письменного информированного согласия родителя пациента в возрасте от 0 до 15 лет на участие в исследовании или наличие письменного информированного согласия пациента в возрасте от 15 до 18 лет;
2. Возраст от 0 до 18 лет;
3. Мальчики и девочки;
4. Отсутствие кожных, острых инфекционных, аллергических, онкологических и аутоиммунных заболеваний.

Критерии невключения в исследование:

1. Дети и подростки с установленным диагнозом *атопического дерматита*;
2. Взрослые пациенты.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента или его родителей от дальнейшего участия в исследовании.

*Обследование детей* включало в себя сбор жалоб, анамнеза жизни и анамнеза заболевания пациентов, клинический осмотр с последующей верификацией диагноза *атопический дерматит*, проведение микробиологического исследования; при необходимости применялись иммунологические, аллергологические методы исследования.



Комплекс специальных лабораторных и инструментальных исследований проводился в лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова.

### 2.3. Клинико-anamnestические данные пациентов

При сборе анамнестических данных производился анализ *anamnesis vitae* и *anamnesis morbi* – наличие у ближайших родственников аллергических заболеваний, непереносимости пищевых продуктов, особенности рациона питания матери во время беременности и лактации, характер вскармливания детей, сроки введения отдельных продуктов и блюд прикорма, наличие реакции на них, случаи отказа от приема определенных продуктов.

Был исследован возраст при дебюте симптомов АД, характер течения заболевания, изучены возможные провоцирующие факторы. Детально изучались особенности течения заболевания у каждого участника исследования, наличие сопутствующей патологии, а также характер лечения, проводимого до обращения в Центр материнства и детства Сеченовского Университета.

Клиническое обследование пациентов включало в себя оценку физического и психомоторного развития ребенка, а также общий клинический осмотр с оценкой состояния систем внутренних органов.

У детей с атопическим дерматитом определяли распространенность, локализацию воспалительного процесса, наличие экссудации, зуда, Выраженность кожного синдрома оценивалась по индексу SCORAD по следующим показателям:  
А – распространенность кожных поражений (площадь поражения);  
В – интенсивность клинических проявлений;  
С – субъективные симптомы.

Расчет площади поражения кожи (А) проводится по правилу «девяток»: голова и шея – по 9%, передняя и задняя поверхность туловища – по 18%, верхние конечности – по 9%, нижние конечности – 18%, область промежностей и половые органы – по 1%.

Интенсивность клинических проявлений (В) оценивается с учетом 6 параметров:

- эритема (гиперемия);
- отек/папулообразование;
- мокнутие/корки;
- эскориации;
- лихенификация/шелушение;
- общая сухость кожи.

Выраженность каждого признака оценивается от 0 до 3 баллов: 0 – отсутствие, 1 – слабо выражен, 2 – умеренно выражен, 3 – выражен резко.

Оценка субъективных симптомов (С) – интенсивности кожного зуда и степени нарушения сна – проводится по 10-балльной шкале детьми старше 7 лет или родителями. При этом берется усредненный показатель за последние 3 дня и/или ночи. Итоговая величина индекса SCORAD рассчитывается по формуле:

$$\text{Индекс SCORAD} = A/5 + 7B/2 + C.$$

Показатели 0–20 соответствовали легкому, от 20–40 среднетяжелому и от 40 и выше – тяжелому обострению заболевания.

На основании оценки длительности обострений и ремиссии болезни, распространенности кожного процесса выделяли легкое, среднетяжелое и тяжелое течение АтД (Таблица 3).

Таблица 3 – Определение тяжести течения АтД

Признак	Тяжесть течения заболевания		
	Легкое	Среднетяжелое	Тяжелое
Длительность обострения	1–2 раза в год продолжительностью 2–3 недели	3–4 раза в год продолжительностью 1–2 месяца	Более 4 раз в год продолжительностью более 2 месяцев
Длительность ремиссии	6–8 месяцев	2–3 месяца	По 1–1,5 месяца или отсутствует
Распространенность (площадь поражения)	Единичные ограниченные очаги	Множественные очаги	Множественные очаги, сливающиеся в сплошные обширные поражения (более 15%) с переходом в эритродермию

У 49 пациентов atopический дерматит отмечался в острой форме, у 51 пациента – в хронической. Средний балл по индексу SCORAD составил  $41 \pm 8,7$  (от 10 до 96).

При лечении детей основной группы применяли стандартную местную терапию АТД: глюкокортикостероиды; при признаках вторичного инфицирования – антибактериальные препараты. При достижении ремиссии заболевания и симптомах ксероза применялись эмоленты.

#### **2.4. Методы исследования экспрессии генов дефензинов**

Соскобы кожи брали с очагов АТД и с участков кожи, не пораженной АТД, до начала местной терапии у 100 детей (основная группа), у 20 детей (контрольной группы) был взят соскоб с одного участка кожи. При несоответствии критериям включения в исследовании результаты определенного участника были исключены.

Для анализа изменения показателей экспрессии генов дефензинов у детей с тяжелым течением АТД на фоне наружной противовоспалительной гормональной терапии был исследована экспрессия в образцах кожи 10 пациентов. Контрольная группа прежняя ( $n=20$ ).

Диапазон возраста участников с тяжелым течением АТД для оценки динамики экспрессии генов составлял от 2 месяцев до 10 лет 4 месяцев.

Показатели экспрессии генов изучаемых антимикробных пептидов были определены в образцах, полученных путем одновременных соскобов с участков кожи, использованных ранее при первичном обращении до начала наружного лечения. У участников этой группы было проведено по 2 соскоба (зона патологического процесса и зона без видимых изменений кожи).

Для оценки показателей экспрессии применяли методологический подход ОТ-ПЦР-РВ. Для этого сначала использовали набор для выделения РНК («AmpliSens RIBOsorb», InterLabService®, РФ), затем набор для проведения реакции обратной транскрипции («ОТ-1», Sintol®, РФ) и наборы для проведения

полимеразной цепной реакции в режиме реального времени «SYBR Green I RT-PCR» и праймеры, синтезированные на Sintol®, РФ.

#### **2.4.1. Метод выделения РНК**

Объем пробы (клетки, полученные при соскобе кожи, помещенные в физиологический раствор), необходимый для выделения РНК/ДНК, – 0,1 мл.

Порядок работы:

1. Лизирующий раствор и раствор для отмывки 1 (если они хранились при температуре от 2 до 8 °С) прогревали при температуре от 60 до 65 °С до полного растворения кристаллов.

2. Отбирали необходимое количество одноразовых пробирок, маркированных индивидуальными номерами (включая отрицательный и положительный контроль выделения), затем в каждую добавляли по 450 мкл лизирующего раствора.

3. В пробирки с лизирующим раствором добавляли по 100 мкл пробы, используя одноразовые наконечники с аэрозольным барьером. В пробирку отрицательного контроля (ОК) выделения вносили 100 мкл ОКО. В пробирку положительного контроля (ПК) выделения вносили 90 мкл ОКО.

4. Для удаления капель с внутренней поверхности крышки пробирки с плотно закрытыми пробками тщательно перемешивали на вортексе и центрифугировались в течение 5 сек. при 5 тыс. об/мин на микроцентрифуге.

5. Проводили тщательно ресуспензирование сорбента на вортексе. В каждую пробирку отдельным наконечником добавляли по 25 мкл ресуспендированного сорбента. Перемешивали на вортексе, ставили в штатив на 1 мин., еще раз перемешивали и оставляли на 5 мин.

6. Затем для осаждения сорбента пробирки центрифугировали при 10 тыс. об/мин в течение 30 сек. на микроцентрифуге. Используя вакуумный отсасыватель и отдельный наконечник для каждой пробы, удаляли надосадочную жидкость.

7. Добавляли в пробирки по 400 мкл раствора для отмывки 1. Перемешивали на вортексе до полного ресуспензирования сорбента, центрифугировали 30 сек. при 10 тыс. об/мин на микроцентрифуге. Используя вакуумный отсасыватель и отдельный наконечник для каждой пробы, удаляли надосадочную жидкость

8. Добавляли в пробирки по 500 мкл раствора для отмывки 3. Тщательно ресуспендировали сорбент на вортексе. Центрифугировали 30 сек. при 10 тыс. об/мин на микроцентрифуге. Используя вакуумный отсасыватель и отдельный наконечник для каждой пробы, удаляли надосадочную жидкость.

9. Повторяли отмывку раствором для отмывки 3, следуя п. 8.

10. Добавляли в пробирки по 400 мкл раствора для отмывки 4. Тщательно ресуспендировали сорбент на вортексе, центрифугировали 30 сек. при 10 тыс. об/мин на микроцентрифуге. Используя вакуумный отсасыватель и отдельный наконечник для каждой пробы, удаляли надосадочную жидкость.

11. Помещали пробирки в термостат при температуре 60 °С на 12–15 мин. для подсушивания сорбента. При этом крышки пробирок были открыты.

12. Используя наконечник с аэрозольным барьером, свободный от РНКаз, в пробирки добавляли по 50 мкл РНК-буфера. Перемешивали на вортексе. Помещали в термостат при температуре 60°С на 2–3 мин. Пробирки перемешивали на вортексе и центрифугировали на максимальных оборотах микроцентрифуги (12–13 тыс. об/мин) в течение 1 мин. Надосадочная жидкость содержала очищенные РНК и ДНК. Далее производилась постановка реакции обратной транскрипции и ПЦР-амплификации. Реакция обратной транскрипции проводилась сразу после получения РНК/ДНК-пробы.

#### **2.4.2. Методика проведения реакции обратной транскрипции**

1. Пробирки с 2,5 х Реакционной смесью, праймерами и водой размораживали при комнатной температуре. Пробирку с ферментом MMLV-RT помещали в штатив типа «IsoFreeze», предварительно охлажденный в холодильнике до температуры 2–8 С<sup>0</sup>.

2. Пробирки с 2,5 x Реакционной смесью, праймерами и водой перемешивали на микроцентрифуге-встряхивателе и для сброса капель центрифугировали в течение нескольких секунд. Пробирку с ферментом MMLV-RT просто центрифугировали.

3. В отдельной чистой пробирке подходящего объема готовили реакционную смесь для исследуемых образцов (исключая ОКО) (Таблица 4).

Таблица 4 – Расчет объема компонентов для реакционной смеси

№	Название	На 1 реакцию, мкл
1	2,5xРеакционная смесь	10
2	Фермент MMLV-RT	1
3	Праймер Random-6\Олиго(dT)15	1
4	Вода	2*

\*Примечание: Расчет дан на объем 10 мкл исследуемого образца. При добавлении меньшего объема исследуемого образца добавляли больше воды (из расчета, что объем реакционной смеси равен 25 мкл)

4. Полученную реакционную смесь перемешивали на микроцентрифуге-встряхивателе и центрифугировали в течение нескольких секунд.

5. Отбирали необходимое число микропробирок объемом 0,2 мл для проведения реакции ОТ, из расчета  $N+1$ , где  $N$  – количество исследуемых образцов, 1 – ОКО. Устанавливали пробирки в штатив типа «IsoFreeze», за исключением пробирки с ОКО.

6. Готовую реакционную смесь вносили по 15 мкл в подготовленные 0,2 пробирки, установленные в штатив типа «IsoFreeze», и маркировали в соответствии с протоколом исследования.

7. В микропробирке для ОКО готовили отрицательный контрольный образец обратной транскрипции (ОКО). Для этого в контрольную пробирку добавляли 10 мкл 2,5xРеакционной смеси, 1 мкл праймера и 13 мкл воды до общего объема смеси 25 мкл (фермент MMLV-RT не добавляют).

8. Вносили в пробирки исследуемые образцы (за исключением ОКО), используя наконечники с аэрозольным барьером, плотно закрывали крышки,

перемешивали на микроцентрифуге-встряхивателе и центрифугировали для сброса капель.

Проведение реакции ОТ:

9. Устанавливали пробирки в амплификатор или термостат и инкубировали при температуре 37–45°C от 15 минут до 1 часа. \*

\* Примечание: Длительность реакции зависит от длины фрагментов, получаемых в реакции обратной транскрипции. Температура реакции зависит от GC-состава исходной матрицы.

10. Для инактивации MMLV-RT нагревали пробирки до 92°C и инкубировали 3–5 минут.

### 2.4.3. Проведение полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

1. При приготовлении реакционной смеси использовали следующие объемы компонентов в расчете на одну пробирку (Таблица 5).

Таблица 5 – Расчет объемов для реакционной смеси

Наименование	Объем, мкл
dNTP, дезоксинуклеозидтрифосфаты, 2,5 мМ	2,5
10x ПЦР буфер Б	2,5
MgCl <sub>2</sub> , 25 мМ	2,5
Прямой праймер (HBD1\HBD2\HBD3\HNP1\actin), 10 пкмоль\мкл каждого	1,0
Обратный праймер (HBD1\HBD2\HBD3\HNP1\actin), 10 пкмоль\мкл каждого	1,0
SynTaq ДНК-полимераза, 5 Е\мкл	0,5
ddH <sub>2</sub> O, деионизированная вода	10,0
Образец ДНК	5 мкм

2. Последовательность праймеров для определения уровня экспрессии данных генов подбирали с помощью программы Vector NTI 8.0 (последовательности мРНК были получены в базе данных GeneBank).

При постановке реакции использовали канал детекции красителя SYBR Green I или FAM в соответствии с инструкцией к прибору (ПЦР-амплификатор (ДТ-96, «НПО ДНК Технология», РФ) и температурно-временным режимом.

Процесс постановки ПЦР-РВ проводили строго по протоколу программы амплификации.

Полученные при проведении полимеразной цепной реакции в режиме реального времени данные были стандартизованы на основании показателей экспрессии гена  $\beta$ -актина. В исследуемых образцах получали логарифм числа копий HNP-1, HBD1, HBD2 и HBD3 и числа копий гена  $\beta$ -актина. Для стандартизации результатов использовали число копий  $\beta$ -актина. Таким образом, производился пересчет количества копий изучаемого гена относительно 1000 копий гена  $\beta$ -актина, являющегося геном «домашнего хозяйства» и экспрессирующегося на постоянном уровне во всех клетках организма. Количество копий гена антимикробного пептида рассчитывали по формуле:

$$N = 10^{\log(\text{исследуемого гена}) - (\log(\beta\text{-актин}) - 3)}, \text{ где } N - \text{число копий гена.}$$

## 2.5. Статистический анализ данных

Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение (средний возраст детей, возраст дебюта симптомов атопического дерматита) и в виде медиан (показатели экспрессии генов дефензинов). Оценка статистических расчетов проведена с применением непараметрических критериев: U-критерия Манна-Уитни и  $\phi$ -коэффициента углового преобразования Фишера (для определения значимости различий между несвязанными выборками), T-критерия Вилкоксона (для определения статистической значимости изменений признака между связанными выборками),  $r_s$  – коэффициента ранговой корреляции Спирмена (для определения взаимосвязей между поло-возрастными характеристиками обследуемых и исследуемыми показателями). Полученные результаты рассмотрены как достоверные при уровне вероятности  $p \leq 0,05$  [21,27].

Результаты экспрессии генов представлены в виде медианы и квартилей. Чтобы сравнить обе группы, был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Результаты обеих групп были объединены и упорядочены.



Полученным значениям был присвоен определенный ранг. Для меньшей группы вычисляли сумму рангов ( $T$ ), которую сравнивали с критическими значениями из таблицы критических значений. При  $T$ , меньшем или равном первому из них или большему или равному второму, выборки рассматривали как достоверные [33]. Статистический анализ результатов произведен в программе *GraphPad Prism v.8*.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Клиническая характеристика пациентов с атопическим дерматитом

#### 3.1.1. Общая характеристика пациентов. Сравнение течения атопического дерматита при различных клинических формах болезни

В исследовании было 2 группы: основная (дети и подростки с АтД) и контрольная. В контрольную группу были включены дети и подростки, проживающие в Москве и Подмосковье. При оценке соматического статуса не выявлено отклонений от вариантов нормального физического и психомоторного развития.

Дети основной группы были в периоде обострения АтД и при сочетании АтД с другой аллергической патологией находились в стадии клинической ремиссии по Аллергическому риниту и Бронхиальной астме. При объективном клиническом осмотре отклонений от нормы по другим органам и системам выявлено не было.

В исследование были включены 100 детей и подростков с АтД, проживавших в Москве и Подмосковье. Средний возраст пациентов составил  $5,57 \pm 0,74$  лет. Среди детей с АтД преобладали мальчики ( $p < 0,001$ ). Первые проявления болезни возникали ближе к годовалому возрасту (дебют заболевания отмечен ближе к году –  $0,99 \pm 0,36$  лет).

При анализе особенности течения АтД у мальчиков и девочек было отмечено, что дебют болезни наступал раньше у мальчиков, однако достоверных различий получено не было (Таблица 6.).

Таблица 6 – Общие данные по демографии пациентов и длительности течения заболевания

Параметр	Пол ребенка		P
	Мальчики (n,%)	Девочки (n,%)	
Число детей	62 (62)	38(38)	$p < 0,001$
Средний возраст, $M \pm m$ , лет	$5,05 \pm 0,86$	$6,32 \pm 1,29$	$p = 0,11$
Возраст дебюта, $M \pm m$ , лет	$0,87 \pm 0,38$	$1,20 \pm 0,71$	$p = 0,42$

Дети с ЭрС формой были младше пациентов с ЭрСЛ и Л (ЭрС форма против Л формы:  $3,29 \pm 0,4$  против  $9,12 \pm 1,91$ ,  $p=0,01$ ). При ЭрС форме преобладали больные с легким течением АтД, при ЭрСЛ – со среднетяжелым и при Л – с тяжелым (Таблица 7).

Таблица 7 – Общие данные по форме и течению АтД у пациентов

Параметр	I ЭрС n=49 (49%)	II ЭрСЛ n=32 (32%)	III Л n=19 (19%)	p
Средний возраст, $M \pm m$ , лет	$3,29 \pm 0,4$	$6,84 \pm 1,3$	$9,12 \pm 1,91$	$p_{1-2}=0,1$ $p_{2-3}=0,06$ $p_{1-3}=0,01$
Возраст дебюта, $M \pm m$ , лет	$0,67 \pm 0,2$	$1,41 \pm 0,92$	$1,17 \pm 0,93$	$p_{1-2}=0,13$ $p_{2-3}=0,72$ $p_{1-3}=0,31$
Тяжесть течения заболевания ( $p \leq 0,001$ )				
Легкое (n = 44, 100%)	n=32 (72,7%)	n=12 (27,3%)	n=0	-
Среднетяжелое (n= 39, 100%)	n=17 (43,6%)	n=16 (41,0%)	n=6 (15,4%)	-
Тяжелое (n=17, 100%)	n=0	n=4 (23,5%)	n=13 (76,5%)	-

Таким образом, в нашем исследовании преобладали мальчики. При анализе особенностей течения АтД у мальчиков и девочек было отмечено, что девочки были старше по возрасту.

При ЭрС форме были дети более раннего возраста с легкими проявлениями АтД, при Л – с тяжелым течением болезни  $p \leq 0,001$ .

### **3.1.2. Особенности распределения пациентов при разной тяжести течения атопического дерматита и с определенной клинической формой заболевания в зависимости от пола ребенка**

При постановке диагноза АтД мы опирались на диагностические критерии Hanifin и Rajka, 1980 [146]. Клиническую форму АтД оценивали в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению атопического дерматита (2020) [15]. Тяжесть обострения анализировали с

помощью индекса SCORAD [124]. В результате пациенты были разделены на три группы по тяжести течения – легкое, среднетяжелое и тяжелое – и клинической форме АтД – ЭрС, ЭрСЛ и Л.

Большинство детей имели легкое течение АтД (55%, n=55). Мальчиков с легким (67%, n=37) и среднетяжелым течением (60,7%, n=17) было больше, чем девочек (32,7%, n=18 и 39,3%, n=11 соответственно); при тяжелом течении число детей разного пола было примерно одинаковым (мальчики: девочки= 47,1%: 52,9%, n=8 и n=9 соответственно). Девочки со среднетяжелым и течением АтД были старше (p=0,05.)

При анализе характера течения болезни в зависимости от тяжести течения АтД были замечены статистически значимые различия в возрасте дебюта заболевания у мальчиков. Так, самый ранний дебют был отмечен у них при тяжелом течении болезни –  $0,41 \pm 0,12$  лет (p $\leq$ 0,03). Девочки имели более ранний дебют при легком течении заболевания ( $0,63 \pm 0,25$  лет). Установлено, что у мальчиков с тяжелым течением АтД, по сравнению с легким течением, первые симптомы болезни появлялись раньше –  $0,41 \pm 0,12$  лет (p=0,03). При среднетяжелом течении мальчики были младше девочек ( $5,00 \pm 0,88$  против  $6,69 \pm 1,41$ ), при тяжелом течении дебют заболевания у мальчиков возникал в более раннем возрасте  $0,41 \pm 0,12$  (p $\leq$ 0,05) (Таблица 8).

При анализе формирования определенных клинических форм АтД было отмечено, что мальчики чаще имели ЭрС (71,4%, n=35) и Л (63,1%, n=12) формы (p<0,01). Число мальчиков и девочек с ЭрСЛ формой АтД было практически равнозначным (46,9%, n=15; 53,1%, n=17 соответственно). В рамках проведенного анализа возрастных особенностей пациентов с различными клиническими проявлениями болезни, статистически значимых различий между девочками и мальчиками установлено не было. Были отмечены особенности развития определенной формы АтД у детей определенной половой принадлежности. Так, по мере прогрессирования АтД и перехода болезни от ЭрС к Л форме первые симптомы заболевания у мальчиков появлялись в более раннем возрасте (дебют

при ЭрС, ЭрСЛ и Л формах  $0,69\pm 0,26$ ;  $1,67\pm 0,37$  и  $0,42\pm 0,13$  соответственно) (Таблица 9).

Таблица 8 – Особенности развития АтД у детей в зависимости от тяжести течения заболевания

Параметр	Пол	Пациенты с АтД, n=100 (100%)			p
		I Легкое течение n=55 (55%)	II Среднетяжелое n=28 (28%)	III Тяжелое n=17 (17%)	
Пол n (%)	Мальчики	37 (67,3%)	17 (60,7%)	8 (47,1%)	
	Девочки	18 (32,7%)	11 (39,3%)	9 (52,9%)	
Средний возраст, M±m, лет	Мальчики	4,46±0,81	5,00±0,88	7,81±2,41	p <sub>1-2</sub> =0,16 p <sub>2-3</sub> =0,51 p <sub>1-3</sub> =0,5
	Девочки	4,95±1,29	6,69±1,41	9,14±1,76	p <sub>1-2</sub> =0,65 p <sub>2-3</sub> =0,45 p <sub>1-3</sub> =0,44
p		<b>0,27</b>	<b>0,05</b>	<b>0,57</b>	
Возраст дебюта, M±m, лет	Мальчики	0,95±0,45	0,91±0,41	0,41±0,12	p <sub>1-2</sub> =0,9 p <sub>2-3</sub> =0,02 p <sub>1-3</sub> =0,03
	Девочки	0,63±0,25	1,24±0,80	1,82±1,38	p <sub>1-2</sub> =0,16 p <sub>2-3</sub> =0,48 p <sub>1-3</sub> =0,1
p		<b>0,23</b>	<b>0,47</b>	<b>0,05</b>	

Таблица 9 – Особенности развития различных клинических форм АтД

Параметр	Пол	I ЭрС n=49 (49%)	II ЭрСЛ n=32 (32%)	III Л n=19 (19%)	p
Пол	Мальчики	35 (71,4%)	15 (46,9%)	12 (63,1%)	p<0,001
	Девочки	14 (28,6%)	17 (53,1%)	7 (36,9%)	
Средний возраст, M±m, лет	Мальчики	3,35±0,52	6,35±0,85	8,4±2,31	p <sub>1-2</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,11 p <sub>1-3</sub> ≤0,001
	Девочки	3,16±0,55	7,28±1,76	10,36±3,37	p <sub>1-2</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,12 p <sub>1-3</sub> ≤0,001
p		<b>0,61</b>	<b>0,35</b>	<b>0,35</b>	
Средний возраст, M±m, лет	Мальчики	0,69±0,26	1,67±0,37	0,42±0,13	p <sub>1-2</sub> ≤0,001 p <sub>2-3</sub> ≤0,001 p <sub>1-3</sub> =0,07
	Девочки	0,6±0,29	1,20±0,72	1,37±1,05	p <sub>1-2</sub> =0,13 p <sub>2-3</sub> =0,79 p <sub>1-3</sub> =0,17
p		<b>0,65</b>	<b>0,26</b>	<b>0,08</b>	

При оценке особенностей тяжести течения болезни у пациентов с различными клиническими формами АтД мы отметили, что ЭрС форма в основном была представлена легким (65,3%, n=32) и среднетяжелым течением (34,7, n=17) болезни ( $p < 0,001$ ). При среднетяжелом течении ЭрС девочки, по сравнению с мальчиками, заболели значительно раньше (дебют ЭрС формы АтД среднетяжелого течения у мальчиков против дебюта ЭрС формы АтД среднетяжелого течения у девочек:  $0,42 \pm 0,19$  лет против  $0,13 \pm 0,06$  лет;  $p = 0,01$ ) (Таблица 10).

Таблица 10 – Особенности формирования ЭрС формы с различной тяжестью течения АтД

Параметр	Пол	ЭрС клиническая форма АтД, n=49		p
		Легкое течение n=32 (65,3%)	Среднетяжелое течение n=17 (34,7%)	
Пол	Мальчики	30 (61,2%)	5 (10,2%)	
	Девочки	2 (4,1%)	12 (24,5%)	
Средний возраст, M±m, лет	Мальчики	3,14±0,41	3,36±1,31	$p_{1-2}=0,75$
	Девочки	4,36±1,91	3,32±0,43	$p_{1-2}=0,3$
<b>p</b>		<b>0,22</b>	<b>0,95</b>	
Возраст дебюта, M±m, лет	Мальчики	0,74±0,3	0,42±0,19	$p_{1-2}=0,08$
	Девочки	0,64±0,22	0,13±0,06	$p_{1-2} \leq 0,001$
<b>p</b>		<b>0,6</b>	<b>0,01</b>	

При оценке особенностей формирования ЭрСЛ формы у детей разного пола с различной тяжестью течения АтД не было получено статистически значимых различий по среднему возрасту пациентов. При оценке времени возникновения первых симптомов болезни при ЭрСЛ клинической форме легкого течения дебют болезни у девочек в сравнении с мальчиками возникал в более раннем возрасте ( $1,51 \pm 1,32$  против  $5,56 \pm 1,12$ ,  $p = 0,001$ ). Выявлены статистически значимые различия в возрасте дебюта проявлений АтД у мальчиков – по мере усиления тяжести ЭрСЛ формы дебют возникал раньше ( $p = 0,001$ ) (Таблица 11).

Таблица 11 – Особенности формирования ЭрСЛ формы с различной тяжестью течения АтД

Параметр	Пол	ЭрСЛ клиническая форма АтД, n=32			p
		ЭрСЛ Легкое течение n=12 (37,5%)	ЭрСЛ Среднетяжелое течение n=16 (50%)	ЭрСЛ Тяжелое течение n=4 (12,5%)	
Пол	Мальчики	6 (18,75%)	8 (25%)	1 (3,2%)	
	Девочки	6 (18,75%)	8 (25%)	3 (9,3%)	
Средний возраст, M±m, лет	Мальчики	7,00±1,51	7,28±1,35	0,8	p <sub>1-2</sub> =0,79 p <sub>2-3</sub> ≤0,001
	Девочки	8,80±1,72	7,38±1,36	8,81±1,37	p <sub>1-2</sub> =0,2 p <sub>2-3</sub> =0,15 p <sub>1-3</sub> =0,99
p		<b>0,12</b>	<b>0,92</b>		
Возраст дебюта, M±m, лет	Мальчики	5,56±1,12	1,56±1,03	0,3	p <sub>1-2</sub> ≤0,001
	Девочки	1,51±1,32	1,55±1,04	2,00±1,41	p <sub>1-2</sub> =0,96 p <sub>2-3</sub> =0,88 p <sub>1-3</sub> =0,92
p		<b>≤0,001</b>	<b>0,99</b>		

Л форма АтД была представлена среднетяжелым или тяжелым течением. Тяжелое течение встречалось в 2 раза чаще (68,4% против 31,6%, p<0,001), соотношение по полу при тяжелом течении было примерно одинаковым (мальчики: девочки = 7:6) (Таблица 12). Первые симптомы дерматита при тяжелом течении болезни у девочек с Л формой возникали в более старшем возрасте, чем у мальчиков (возраст дебюта у мальчиков (лет) против возраста дебюта у девочек (лет): 0,43±0,1 против 2,79±2,63, p=0,08). Других статистически значимых различий при формировании Л формы АтД установлено не было.

После анализа особенностей развития болезни при каждой клинической форме АтД была проведена оценка различий дебюта и тяжести состояния больных среди данных форм дерматита.

Было отмечено, что при ЭрС форме у мальчиков в основном (48,1%) АтД был легкого течения (легкое и среднетяжелое течение: 48,1% и 8,1% соответственно); у девочек при этой же форме в 31,6% встречалось среднетяжелое течение (легкое и среднетяжелое течение: 5,3% и 31,6% соответственно). При ЭрСЛ форме у мальчиков симптомы были средней степени тяжести (легкое течение среднетяжелое и тяжелое: 9,6%, 12,9 и 1,6% соответственно). При Л форме девочки

чаще (11,3%) имели тяжелое течение болезни (среднетяжелое и тяжелое течение: 2,6% и 15,8%), у мальчиков при Л форме тяжелое течение встречалось несколько чаще (11,3%), чем среднетяжелое (8,1%).

Таблица 12 – Особенности формирования Л формы АД с различной тяжестью течения АД

Параметр	Пол	Л клиническая форма n= 19		p
		Среднетяжелое течение n=6 (31,6%)	Тяжелое течение n=13 (68,4%)	
Пол	Мальчики	5 (26,3%)	7 (36,8%)	
	Девочки	1 (5,3%)	6 (%)	
Средний возраст, M±m, лет	Мальчики	9,68±2,60	7,49±3,51	p <sub>1-2</sub> =0,33
	Девочки	9	10,59±3,95	
p			<b>0,25</b>	
Возраст дебюта АД M±m, лет	Мальчики	0,4±0,29	0,43±0,1	p <sub>1-2</sub> =0,85
	Девочки	0,5	1,52±1,0	
p			<b>0,04</b>	

Установлено, что при среднетяжелом течении мальчики были младше девочек (p=0,05). При тяжелом течении дебют заболевания у мальчиков возникал в более раннем возрасте, чем у девочек (p=0,05), и в более раннем возрасте по сравнению с легкими проявлениями болезни (p=0,03).

При среднетяжелом течении ЭрС клинической формы девочки, по сравнению с мальчиками, заболели АД значительно раньше (p=0,01). У мальчиков по мере усиления тяжести ЭрСЛ формы дебют АД возникал в более раннем возрасте (p≤0,001). При Л клинической форме тяжелое течение вне зависимости от половой принадлежности встречалось у пациентов значительно чаще, чем при ЭрС и ЭрСЛ клинических формах (n=13 (68,4%) против n=0 (0%) и n=4 (12,5%) соответственно p<0,001). Первые симптомы дерматита при тяжелом течении болезни у девочек с Л клинической формой возникали в более старшем возрасте, чем у мальчиков (p=0,04).



### 3.1.3. Роль семейного анамнеза в развитии атопического дерматита у детей и подростков

Для оценки роли наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям в развитии АД был проведен статистический анализ всех историй болезни пациентов. Больные были разделены на две основные группы: в первой группе были пациенты без случаев аллергических заболеваний и АД в семье и во второй – с отягощенной наследственностью (n=13 (13%) и n=87 (87%) соответственно).

Небольшое число пациентов первой группы говорило о редких случаях дебюта АД, если аллергические заболевания не прослеживались в семье, что согласовывалось с мнением экспертов о том, что решающую роль в развитии болезни играет наследственная отягощенность [25,28].

Средний возраст пациентов, длительность заболевания и время дебюта в первой группе составили соответственно  $6,08 \pm 2,37$ ;  $4,00 \pm 2,3$ ;  $1,94 \pm 1,69$  лет; среди пациентов преобладали мальчики (69,2%), девочки были значительно старше мальчиков ( $p=0,01$ ), при этом дебют возникал в более старшем возрасте ( $p=0,05$ ) (Таблица 13).

Таблица 13 – Демографические особенности детей с АД без наследственной отягощенности

Параметр	Все пациенты	Мальчики	Девочки	p
n (%)	13 (100%)	9 (69,2%)	4 (30,8%)	-
Средний возраст, $M \pm m$ , лет	$6,08 \pm 2,37$	$4,29 \pm 1,77$	$8,34 \pm 2,13$	$p_{2-3}=0,01$
Возраст дебюта, $M \pm m$ , лет	$1,94 \pm 1,69$	$1,17 \pm 1,07$	$4,95 \pm 3,65$	$p_{2-3}=0,05$
	1	2	3	

Важно было также оценить характер течения АД у пациентов этой группы. У мальчиков отмечено преимущественно легкое течение АД (46,1%, n=6), девочки имели только среднетяжелое и тяжелое течение (15,5%, n=2 и 15,5%, n=2 соответственно). Дети более старшего возраста болели тяжелее (средний возраст при легком и среднетяжелом течении:  $3,47 \pm 0,95$  лет против  $7,56 \pm 3,6$  лет,  $p=0,03$ ).

При оценке развития определенной клинической формы АтД установлено, что при переходе из одной клинической формы в другую – прогрессировании заболевания – дети становились старше (средний возраст при ЭрС против ЭрСЛ:  $3,14 \pm 0,95$  против  $7,15 \pm 3,04$ ,  $p=0,02$ ).

В группе больных с наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям и АтД ( $n=87$ ,  $p<0,001$ ) мальчиков было больше девочек (60,9% против 39,1%,  $\chi^2 = 5,21$ ,  $p<0,05$ ). У девочек заболевание манифестировало в более позднем возрасте (Таблица 14).

Таблица 14 – Демографические особенности детей с АтД с наследственной отягощенностью

Параметр	Все пациенты	Мальчики	Девочки	p
n (%)	87 (100%)	53 (60,9%)	34 (39,1%)	-
Средний возраст, $M \pm m$ , лет	$5,46 \pm 0,78$	$5,18 \pm 0,99$	$5,89 \pm 1,29$	$p_{2-3}=0,39$
Возраст дебюта, $M \pm m$ , лет	$0,86 \pm 0,32$	$0,83 \pm 0,41$	$0,91 \pm 0,54$	$p_{2-3}=0,82$
	1	2	3	

В большинстве случаев наследственная отягощенность была выявлена по линии матери ( $n=81$ , 81%) (Рисунок 6). Если аллергическими заболеваниями болели родственники по обеим линиям, АтД встречался у детей в 35,6% случаев ( $n=31$ ). При наследственной отягощенности по линии или отца, или матери АтД у детей чаще развивался в семьях, где аллергическими заболеваниями страдали родственники по линии матери ( $n=23$ , 26,4% против  $n=6$ , 6,9%,  $p<0,01$ )  $\chi^2 = 21,7$ ,  $p<0,01$ ).

При наследственной отягощенности по обеим линиям и при наличии АтД у одного из родителей, АтД встречался чаще в семьях, где атопический дерматит есть у матери ( $n=6$ , 6,9% против  $n=4$ , 4,6%),  $\chi^2 = 5,394$ ,  $p<0,021$ .

Стоит отметить, что при наличии аллергических заболеваний одновременно по материнской и отцовской линии и АтД у матери и отца ребенка, АтД выявлен только у 1 ребенка (1,2%).

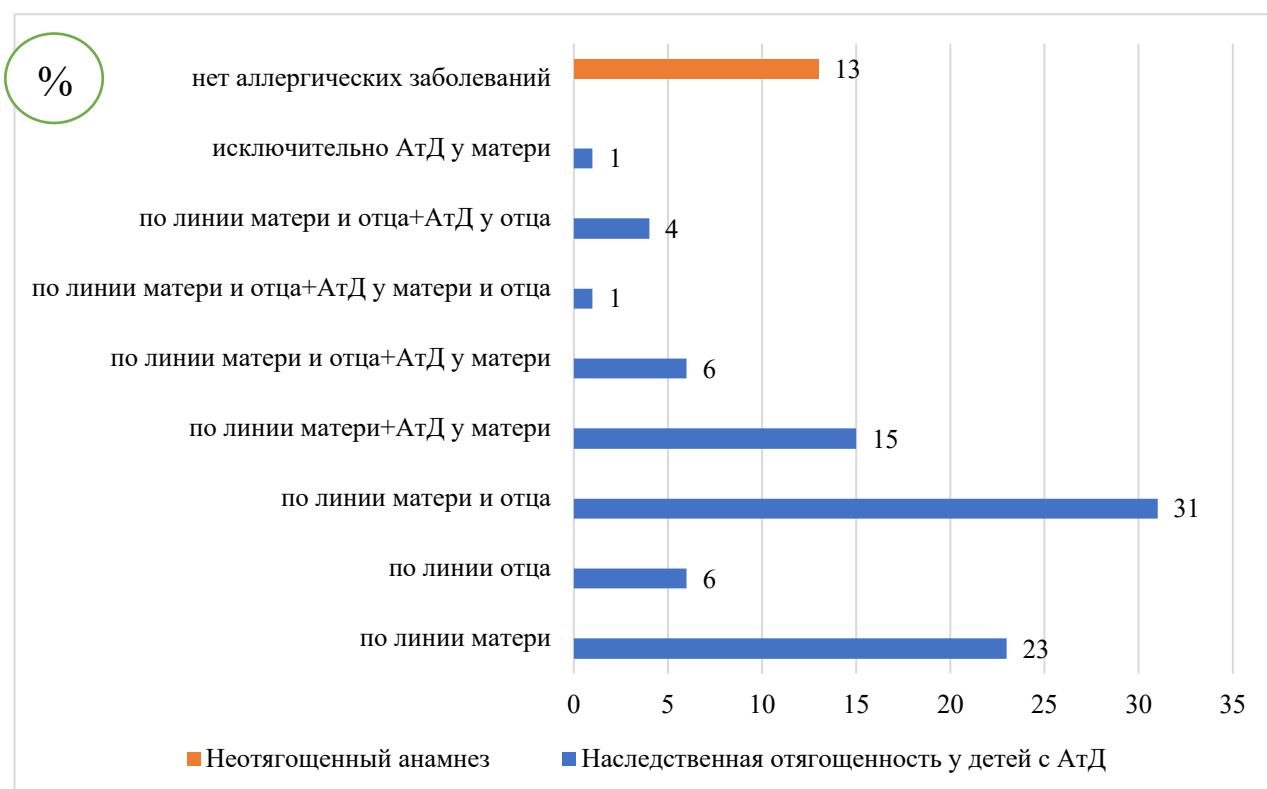


Рисунок 6 – Отягощенность семейного анамнеза по аллергическим заболеваниям у детей и подростков с АТД (%). По оси абсцисс – встречаемость вида наследственной отягощенности (%), по оси ординат – вариант наследственной отягощенности

Риск развития АТД у ребенка был меньше с уменьшением вклада аллергической патологии по линии матери в следующем порядке:

- 1) семейный анамнез по обоим линиям;
  - 2) исключительно по линии матери, у матери нет АТД,
  - 3) по линии матери в сочетании с наличием АТД у матери ребенка,
  - 4) исключительно по линии отца,
  - 5) при отягощенности по обоим линиям и наличии АТД у матери
- ( $n=31$  против  $n=23$ , против  $n=15$ , против  $n=6$ , против  $n=6$ : 5,6% против 26,4%, против 17,2%, против 6,9% и 6,9% соответственно,  $p<0,01$ ) (Рисунок 6).

В проведенном исследовании не было случаев развития АТД у детей в семьях с отягощенным анамнезом по линии отца и АТД у отца и в семьях, в которых родственники 2–3 линии не имели аллергических заболеваний при одновременном наличии АТД у матери и отца. Данные факты снова подчеркивают весомый вклад аллергологического анамнеза по линии матери в развитии АТД у ребенка.

Далее было изучено влияние наследственной отягощенности на тяжесть течения.

Были выделены 3 группы:

- 1) наследственная отягощенность по линии матери (аллергические заболевания у родственников по линии матери в сочетании с АтД у матери или без него, непосредственно только АтД у матери, n=39, 39%);
- 2) наследственная отягощенность по линии отца (n=6,6%),
- 3) наследственная отягощенность по обеим линиям (по линии матери и отца, при этом родители здоровы плюс АтД у одного/обоих родителей, n=42, 42%).

В проведенном исследовании установлено, что легкое течение АтД встречалось чаще *вне зависимости* от наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям. Среднетяжелое течение чаще встречалось у детей с АтД при *отсутствии* аллергических заболеваний у родственников. При этом соотношение встречаемости АтД тяжелого течения при отягощенном и неотягощенном семейном анамнезе встречалось практически в равном соотношении (17,2% против 15,4% соответственно). Однако при данном распределении не получено статистически значимых различий ( $\chi^2=0,65$ ;  $p=0,72$ ). Из подобного распределения можно сделать вывод о том, что на риск развития АтД легкого течения влияет наследственная отягощенность, при прогрессировании заболевания ведущее значение приобретают иные факторы (Рисунок 7).

При анализе варианта наследственной отягощенности у детей с АтД разной степени тяжести установлено, что при отягощенном семейном анамнезе по линии матери тяжелое течение отмечалось чаще (11,5%),  $\chi^2= 21,3$ ,  $p<0,01$  (Таблица 15). При отягощенном семейном анамнезе легкое течение наиболее часто встречалось при наличии аллергических заболеваний по обеим линиям (28,7%),  $\chi^2= 21,3$ ;  $p<0,01$ . Семейный анамнез по линии отца не способствовал прогрессированию заболевания по тяжести клинической картины. Более половины случаев АтД среднетяжелого течения встречались у детей с отягощенным анамнезом по обеим линиям (17,2%),  $\chi^2= 21,3$ ;  $p<0,01$ ).

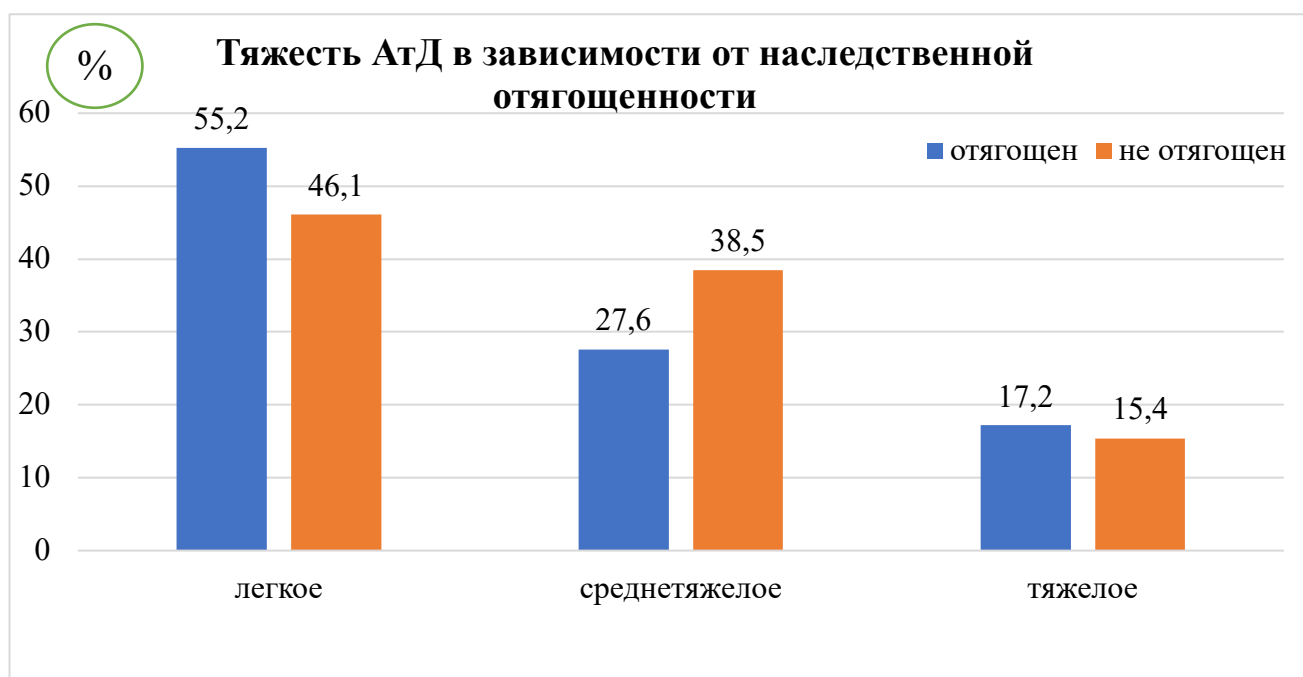


Рисунок 7 – Распределение пациентов с АД разной степени тяжести в зависимости от варианта наследственной отягощенности

При оценке взаимосвязи между семейным анамнезом и тяжестью течения АД установлено, что чем меньше случаев наследственной отягощенности по линии матери, тем меньше вероятность более тяжелого течения АД.

В работе также были проанализированы закономерности развития клинических форм АД при определенном варианте наследственной отягощенности (Таблица 15).

Таблица 15 – Распределение пациентов с АД по тяжести течения и клиническим формам при разных вариантах наследственной отягощенности

Параметр	Отягощенный семейный анамнез (n=87, 100%)		
	по линии матери (n=39, 44,8%)	по линии отца (n=6, 6,9%)	по обеим линиям (n=42, 48,3%)
Легкое течение (n=48)	22 (25,3%)	1 (1,2%)	25 (28,7%)
Среднетяжелое течение (n=24)	7 (8,0%)	2 (2,3%)	15 (17,2%)*
Тяжелое течение (n=15)	10 (11,5%)*	3 (3,5%)	2 (2,3%)
Клиническая форма			
ЭрС форма (n=44)	21(24,1%)	0	23 (26,4%)
ЭрСЛ форма (n=26)	8 (9,2%)	4 (4,6%)	14 (16,1%)**
Л форма (n=17)	10 (11,5%)**	2 (2,3%)	5 (5,8%)

\* p=0,001 \*\* p=0,043

В структуре распределения пациентов с АтД с отягощенным и неотягощенным семейным анамнезом при Л форме больные с отягощенной наследственностью встречались в 89,5% (n=17). Среди них чаще были дети, в семьях которых родственники по линии матери имели аллергические заболевания или отмечен АтД у самой матери ( $\chi^2=9,8$ ;  $p=0,043$ ), что составило 58,8% от числа пациентов (n=17). Риск заболеть АтД повышался в следующем порядке:

- 1) при отягощенности по обоим линиям в сочетании с АтД у матери;
- 2) при отягощенности исключительно по линии отца;
- 3) семейном анамнезе по обоим линиям, где сами родители здоровы;
- 4) при отягощенности по линии матери;
- 5) при семейном анамнезе по линии матери в сочетании с АтД у матери – максимальный показатель (Рисунок 6).

В нашем исследовании установлено, что в развитии АтД играет роль не столько наследственная отягощенность в семье (по 1-й или 2-м линиям), сколько отягощенность по линии матери в сочетании с аллергическим заболеванием у самой матери.

Можно сделать вывод о том, что наличие аллергических болезней и АтД по линии отца (в сочетании с аллергическими заболеваниями у отца или без них) связано с низким риском развития тяжелого течения болезни.

*Риск развития тяжелого течения увеличивается* в следующем порядке (Рисунок 6):

- 1) по линии матери и отца и АтД у матери;
- 2) по линии матери и отца;
- 3) исключительно по линии отца;
- 4) при семейном анамнезе исключительно по линии матери;
- 5) при отягощенности по линии матери в сочетании с АтД у матери.

Таким образом, в нашем исследовании установлено, что как при наследственной отягощенности, так и без нее АтД чаще развивался у мальчиков (60,9%, n=53 против 69,2%, n=9). При отсутствии семейного анамнеза по аллергическим заболеваниям дебют заболевания у девочек возникал в более

старшем возрасте ( $p=0,05$ ). АтД у детей чаще развивался в семьях, где аллергическими заболеваниями страдали родственники по линии матери ( $p<0,001$ ). АтД тяжелого течения чаще встречался в семьях с отягощенным анамнезом исключительно по линии матери или по линии матери в сочетании с АтД у самой матери ( $p=0,001$ ). АтД среднетяжелого течения встречался у детей, в семьях которых были аллергические заболевания по обоим линиям ( $p=0,001$ ). В нашем исследовании риск прогрессирующего тяжелого течения АтД с развитием лихеноидных изменений на коже был выше в семьях с отягощенностью по линии матери в сочетании с АтД у матери или без него ( $p=0,043$ ).

#### **3.1.4. Роль определенных клиничко-анамнестических факторов в развитии атопического дерматита у детей и подростков**

После изучения роли особенностей течения АтД и наследственной отягощенности по развитию этого заболевания, был проведен анализ влияния клиничко-анамнестических факторов на развитие клинических проявлений болезни.

В 29% случаев ребенок рождался путем оперативных родов ( $n=29$ ), из них были проведены: плановое кесарево сечение против экстренного кесарева сечения – 44,8% и 55,2% ( $n=13$  и  $n=16$ ) соответственно. Естественные роды отмечены в 71% ( $n=71$ ).

Патологическое течение беременности (угроза ее прерывания) отмечено чаще при оперативном родоразрешении: в 61,5% ( $n=8$ ) и 81,3% ( $n=13$ ) при плановом оперативном и экстренном оперативном родоразрешении соответственно. Патологическое течение беременности (угроза ее прерывания) при естественных родах отмечена в 41% ( $n=29$ ).

При рождении детей путем операции кесарева сечения в экстренном порядке чаще отмечалась угроза прерывания беременности – 81,3% ( $n=13$ ) (естественные роды против планового кесарева сечения, против экстренного кесарева сечения (41% ( $n=29$ ), 61,5% ( $n=8$ ) и 81,3% ( $n=13$ ) соответственно). В нашем исследовании угроза прерывания беременности при оперативном родоразрешении (72%,  $n=21$ ) по

сравнению с естественными родами (41%, n=29) отмечалась чаще ( $p \leq 0,01$ ). Таким образом, патологическое течение беременности и развитие АтД у ребенка отмечено в 50% (n=50) случаев.

У детей, рожденных путем кесарева сечения (n=29), значительно чаще отмечали легкое течение болезни (55,1%, n=16), при этом в большинстве случаев у детей развивалась ЭрС (44,8%, n=13) или ЭрСЛ (10,3%, n=3) формы АтД.

При плановом кесаревом сечении (n=13) у детей встречался АтД ЭрС (84,6%, n=11) формы легкого (69,2%, n=9) или среднетяжелого (15,4%, n=2) течения, при экстренном вмешательстве (n=16) – в 31,2% (n=5) встречалась Л форма, при этом в 80% (n=4) было тяжелое течение. У детей, рожденных путем планового кесарева сечения, не отмечали формирование Л формы АтД (n=0); ЭрСЛ форма была представлена легким и среднетяжелым течением в равном соотношении (n=1, по 7,7%).

В случае экстренного родоразрешения (n=16) дети чаще имели АтД прогрессирующего течения (ЭрСЛ и Л формы, 37,5% и 31,25%: n=6 и n=5 соответственно). При анализе тяжести течения чаще встречалось среднетяжелое и легкое (37,5%, n=16) течение, несколько реже тяжелое (25%, n=4).

Дети, рожденные путем кесарева сечения и имеющие АтД (n=29), в большинстве случаев получали искусственное вскармливание 68,9% (n=20).

При анализе особенностей вскармливания детей с АтД при естественном родоразрешении (n=71) было отмечено, что они в 33,8% случаев находились исключительно на грудном вскармливании (n=24), в 54,9% получали смешанное (n=39) и в 11,3% – исключительно искусственное (n=8).

Среди всех детей с АтД продолжительность грудного вскармливания в случае естественных родов и оперативного родоразрешения не отличалась ( $0,69 \pm 0,13$  против  $0,73 \pm 0,18$ ,  $p=0,72$ ). Возраст дебюта АтД был сопоставим (Таблица 16).

Установлено, что продолжительность грудного вскармливания была меньше у детей с АтД легкого течения (24%, n=54 против 12% и 7% при среднетяжелом и



тяжелом течении,  $p < 0,001$ ). 43% детей с АтД ( $n=43$ ) получали грудное вскармливание не более 6 месяцев (Рисунок 8).

Таблица 16 – Продолжительность грудного вскармливания и особенность течения АтД при различных вариантах родоразрешения

Параметр	Оперативное родоразрешение (n=29)	Естественные роды (n=71)	p
Продолжительность ГВ, $M \pm m$ , лет	0,73 $\pm$ 0,18	0,69 $\pm$ 0,13	$p_{1-2}=0,72$
Длительность заболевания, $M \pm m$ , лет	4,01 $\pm$ 0,98	4,65 $\pm$ 0,93	$p_{1-2}=0,36$
Возраст дебюта, $M \pm m$ , лет	0,99 $\pm$ 0,73	1,0 $\pm$ 0,41	$p_{1-2}=0,98$
Тяжесть течения			
Легкое (n=54)	16 (55,2%)	38 (53,5%)	
Среднетяжелое (n=29)	9 (31%)	20 (28,2%)	
Тяжелое (n=17)	4(13,8%)	13 (18,3%)	

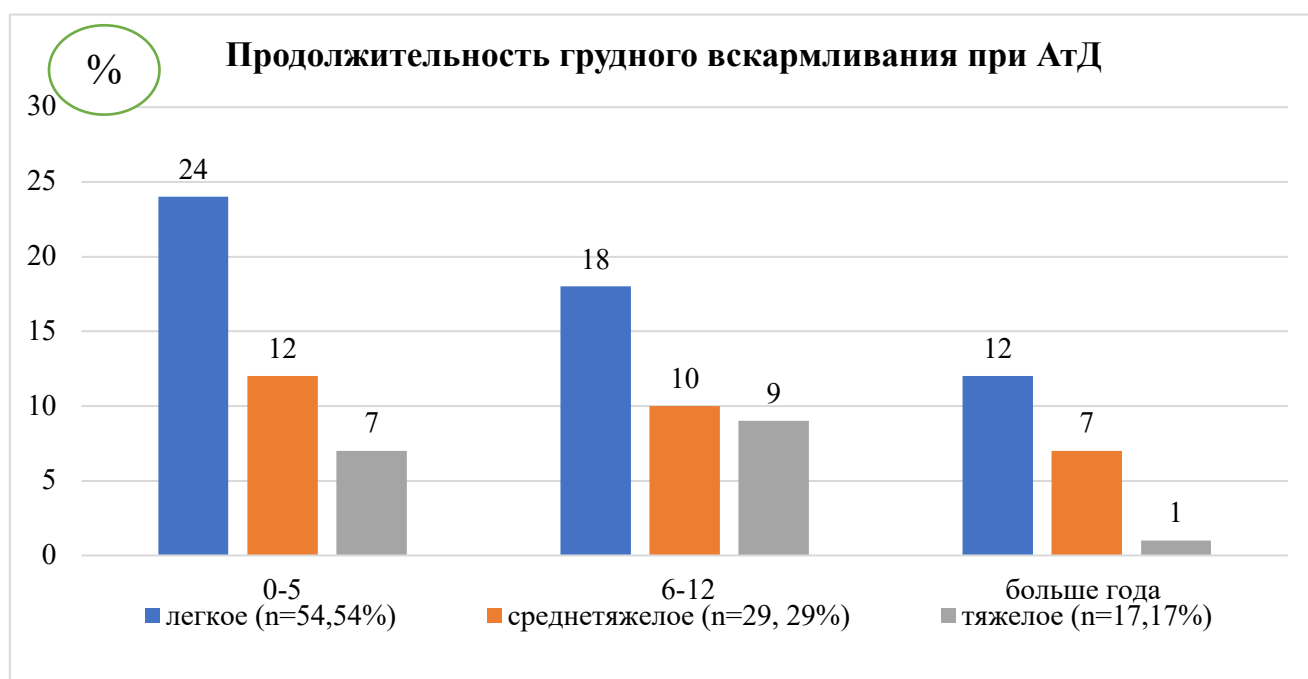


Рисунок 8 – Продолжительность грудного вскармливания у детей с АтД (%). По оси абсцисс – длительность грудного вскармливания (в месяцах), по оси ординат – количество детей, находившихся на грудном вскармливании при определенной степени тяжести АтД

Помимо высокой распространенности искусственного вскармливания у детей с АтД отмечали отказ от профилактической вакцинации.

Вне зависимости от тяжести течения 79% детей (n=79) были вакцинированы в соответствии с национальным календарем в полном объеме. Отказ от профилактической вакцинации чаще отмечали при тяжелом течении и Л форме АтД. Кроме того, процент отказа от профилактической вакцинации детей с АтД, находящихся на искусственном вскармливании, был значительно выше – 61,9% (n=13) против 38,1% (n=9).

В нашем исследовании патологическое течение беременности выявлено в 50% (n=50) случаев. Угроза прерывания беременности чаще отмечалась при оперативном родоразрешении, чем при естественных родах ( $p \leq 0,01$ ). Дети с АтД чаще были на искусственном вскармливании. Непродолжительное грудное вскармливание не влияло на тяжесть течения болезни.

### **3.1.5. Спектр сопутствующей аллергической патологии у детей с атопическим дерматитом**

При изучении сопутствующих аллергических заболеваний у детей с АтД было установлено, что аллергическая патология встречается у больных в 83% (n=83) случаев (Рисунок 9).

В нашем исследовании детей с АтД и САР было значительно больше, чем с изолированным течением АтД (АтД+ САР против АтД: 33,7% (n=28) против 17% (n=17), ( $\chi^2 = 21,8$ ,  $p \leq 0,01$ ). У детей с АтД значительно чаще встречался САР в сочетании с БА (АтД+САР; АтД+САР+БА; АтД+БА; n=28 (33,7), 35 (42,2%) против n=3 (3,6%),  $\chi^2 = 26,1$ ,  $p \leq 0,01$ ). Таким образом, число пациентов с изолированным АтД было меньше, чем детей с АтД в сочетании с САР и БА.

Также были проанализированы особенности развития болезни у детей с сопутствующей аллергопатологией и без нее (Таблица 17).

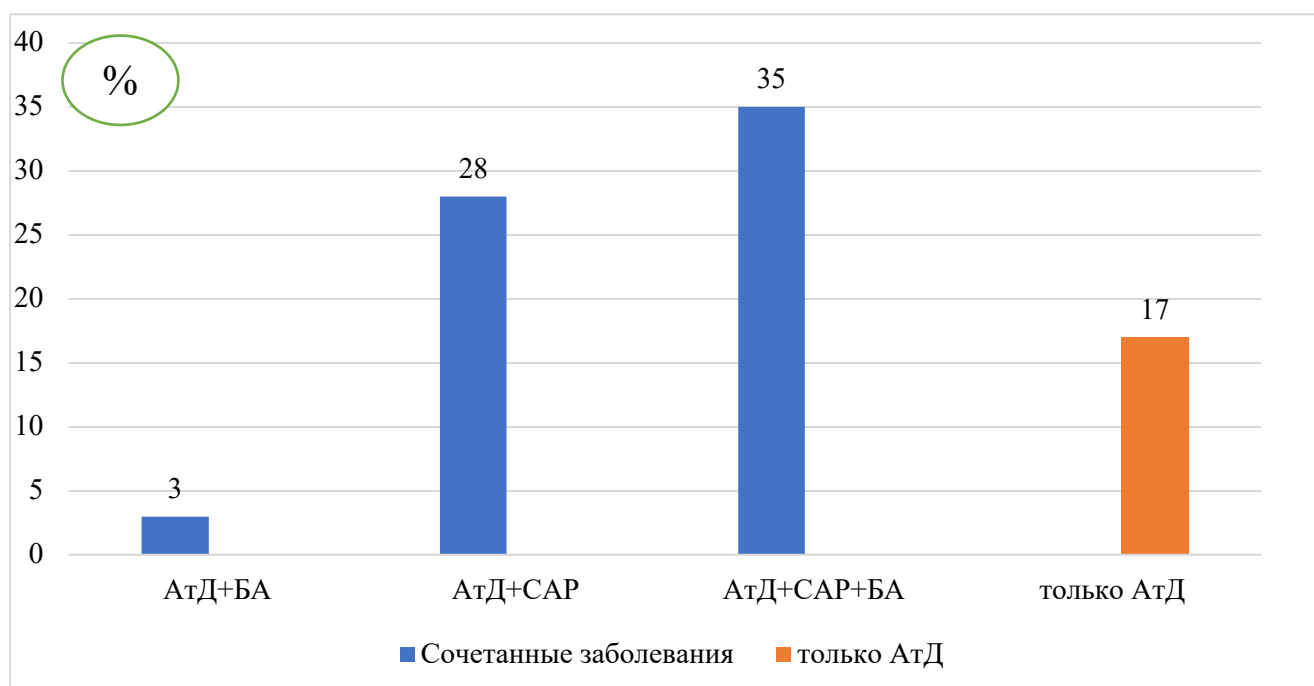


Рисунок 9 – Спектр сопутствующих аллергических заболеваний у пациентов с АтД (%). По оси абсцисс – спектр сопутствующей патологии у пациентов с АтД, по оси ординат – число детей с АтД с определенными сопутствующими аллергическими заболеваниями

Таблица 17 – Сопутствующая патология у пациентов с АтД

Параметр	АтД+САР n=28 (33,7%)	АтД+БА n=3 (3,6%)	АтД+БА+САР n=35 (42,6%)	Только АтД n=17 (17%)	p
Средний возраст, M±m, лет	8,43±2,05	6,63±5,39	4,52±1,20	5,54±1,49	p <sub>1-3</sub> =0,001 p <sub>1-4</sub> =0,03
Длительность АтД, M±m, лет	7,64±1,99	1,93±1,02	3,53±1,06	3,04±1,54,	p <sub>1-2</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,04 p <sub>1-3</sub> =0,001 p <sub>1-4</sub> =0,001
Возраст дебюта АтД, M±m, лет	0,6±0,46	2,7±1,64	0,95±0,64	1,64±1,33.	p <sub>1-2</sub> =0,02 p <sub>2-3</sub> =0,05
Тяжесть течения					p<0,001
Легкое течение (n=46)	20 (71,4%)	2 (66,6%)	21 (60,0%)	3 (17,7%)	
Среднетяжелое течение (n=20)	5 (17,9%)	1 (33,6%)	8 (22,9%)	6 (35,3%)	
Тяжелое течение (n=17)	3 (10,7%)	0	6 (17,1%)	8 (47,0)	

Во всех группах дебют АтД был в основном ранним, при этом разница между возрастом дебюта АтД при АтД+САР, по сравнению с АтД+БА, а также между АтД+САР+БА, по сравнению с АтД+БА, была статистически значимой (p=0,02 и

$p=0,05$ ). При оценке тяжести течения АТД при наличии сопутствующих аллергических заболеваний установлено, что АТД тяжелого течения чаще встречался при изолированном течении АТД или при сочетании АТД с САР и БА ( $\chi^2= 15,31$ ;  $p=0,05$ ).

Таким образом, сопутствующая аллергическая патология отмечена в 83% случаев. При АТД часто встречался САР или сочетание САР и БА. Наиболее ранний дебют АТД отмечен у детей, у которых впоследствии присоединился САР ( $0,6\pm 0,46$  лет,  $p\leq 0,05$ ). АТД тяжелого течения чаще развивался у детей или при изолированном АТД или при сочетании АТД с САР и БА ( $p=0,05$ ).

### **3.2. Экспрессия генов антимикробных пептидов в пораженной коже у детей с атопическим дерматитом**

Показатели экспрессии генов дефензинов HBD1, 2, 3 и HNP-1 были оценены у 89 детей с АТД (Таблица 18). Все дети имели обострение АТД, средний показатель SCORAD соответствовал  $41\pm 8,7$ . По тяжести АТД больные были разделены на 3 группы, где *легкое течение* оценивалось при SCORAD 0–20 – 51,7% ( $n=46$ ), *среднетяжелое* при SCORAD 20–40 – 31,5% ( $n=28$ ) и *тяжелое* при SCORAD 40 и выше – 16,8% ( $n=15$ ). Среди них больных с ЭрС формой было 49,4% ( $n=44$ ); с ЭрСЛ – 31,5% ( $n=28$ ); с Л – 19,1% ( $n=17$ ). Контрольная группа включала 20 здоровых детей, не имеющих в анамнезе каких-либо кожных заболеваний.

В работе проанализованы показатели экспрессии генов дефензинов HBD1, 2, 3 и HNP1 в пораженной коже у детей с АТД разного возраста, тяжести течения болезни и клинической формы заболевания.

Таблица 18 – Характеристика пациентов, у которых были взяты соскобы с кожи

Параметр	Основная группа (n=89,100%)		Контрольная группа
	Пол ребенка		
Число детей	46 (51,7%)	43(48,3%)	20 (100%)
Средний возраст, М±m, лет	4,54±0,56		4,98±0,75

### **3.2.1. Изменение экспрессии генов антимикробных пептидов HBD 1, 2, 3 и HNP1 в пораженной и не пораженной атопическим дерматитом коже детей разного возраста**

В первую очередь была проанализирована экспрессия генов АМП в очаге воспалительного процесса в зависимости от возраста пациентов в сравнении с данными, полученными в контрольной группе. Пациенты были распределены на 4 группы: 1-я – до 1 года, 2-я – 1–3 года, 3-я – 3–7 лет, 4-я – старше 7 лет.

При оценке показателей экспрессии генов АМП у детей разных возрастных групп установлено, что у пациентов всех возрастных категорий происходит значительное снижение экспрессии HBD2, в меньшей степени – HBD3 и HBD1. Показатель экспрессии гена HNP1 повышается, при этом степень увеличения экспрессии у детей в разные возрастные интервалы отличается. Так, среди дефензинов кожи максимальное угнетение отмечено у HBD2 (экспрессия у детей до года, 1–3 лет, 3–7 лет и старше 7 лет снижена в 2,3; 2,8; 3,1 и 2,4 раза соответственно). Наименьшее увеличение экспрессии гена HNP1 отмечено у детей 3–7 лет (показатель экспрессии в этой возрастной группе снижен в сравнении с показателем экспрессии у детей контрольной группы в 1,4 раза) (Рисунок 10).

При оценке показателей экспрессии гена HBD1 в очаге АтД у детей разных возрастных групп было установлено, что медиана экспрессии варьировала, достигая наиболее высоких показателей, у детей до года (дети до года против группы контроля: 363,4 против 236,5); минимальные показатели отмечены у детей старше 7 лет (дети старше 7 лет против группы контроля: 88,1 против 236,5;  $p \leq 0,01$ ).

Экспрессия гена HBD2 в очаге АтД была на уровне максимально низких показателей у детей в возрасте 3–7 лет (значения экспрессии у детей в возрасте 3–7 лет против группы контроля: 1823,0 против 5595,1;  $p \leq 0,01$ ).

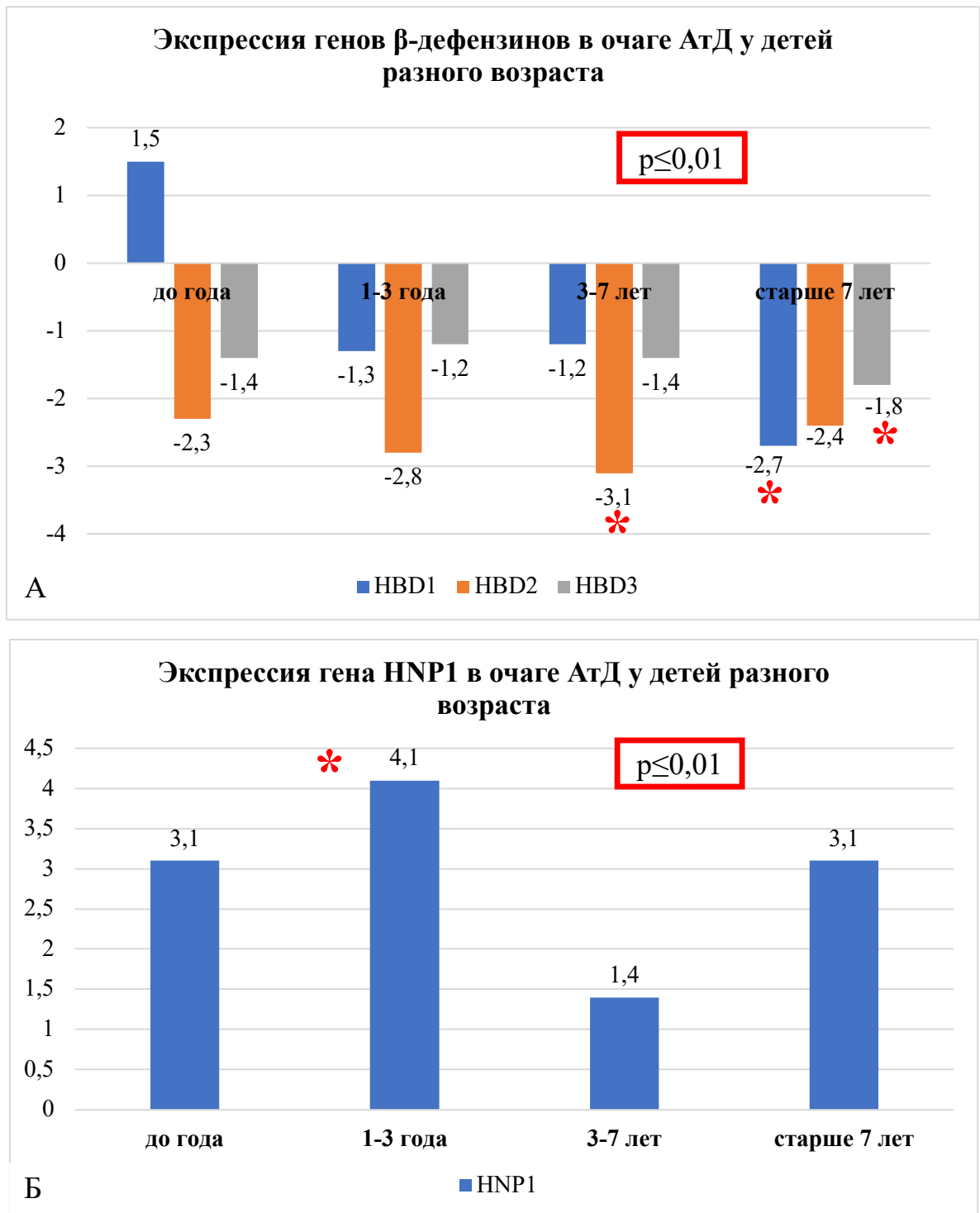


Рисунок 10 – Показатели экспрессии дефензинов у детей разного возраста с АтД в очаге воспаления. По оси абсцисс – возраст детей, по оси ординат – степень увеличения экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов (А), нейтрофильного пептида (Б) (\*  $p \leq 0,01$ )

Примечание: На оси абсцисс изображены возрастные группы пациентов. На оси ординат – коэффициент изменения (К) значения по отношению к контрольной группе. Для наглядности графика используется следующее преобразование. Если коэффициент больше 1 - принимаем исходное значение, если коэффициент меньше 1 – умножаем исходное значение на -1

При анализе показателей экспрессии гена HBD3 в очаге АД также установлено снижение экспрессионной активности, но угнетение было не столь выраженное. Максимально низкие показатели отмечены у детей старше 7 лет (значение экспрессии у детей старше 7 лет против группы контроля: 363,4 против 671,7;  $p \leq 0,01$ ).

При оценке экспрессии гена HNP1 в коже, пораженной АД, установлено, что в очаге воспалительного процесса экспрессия всегда была выше, чем у детей группы контроля, максимальное повышение отмечено у детей 1–3 лет (значения экспрессии гена у детей 1–3 лет против значения у группы контроля: 23,3 против 5,7,  $p \leq 0,01$ ) (Таблица 19).

При оценке экспрессии генов АМП в визуально непораженной коже у детей разных возрастных групп установлено, что у детей с АД всех возрастных категорий происходит значительное угнетение экспрессии HBD1, HBD2, в меньшей степени – HBD3;  $p \leq 0,01$ . Экспрессия гена HNP1 повышалась, при этом степень увеличения экспрессии у детей в указанные возрастные интервалы практически идентична, за исключением группы детей старше 7 лет. Так, среди дефензинов кожи максимальное угнетение отмечено у HBD1 у детей до года (значения экспрессии у детей до года, от в возрасте 3–7 лет и старше 7 лет снижены в 3,5; 1,3 и 1,0 раз соответственно); степень снижения экспрессии гена HBD2 сопоставима у детей до 1 года и старше 7 лет (значения снижены в 1,9 и 1,8 раз соответственно) и у детей 1–3 и 3–7 лет (значения снижены в 1,5 и 1,5 раза соответственно). Наименьшее увеличение экспрессии гена HNP1 отмечено у детей 1–3 и 3–7 лет (показатель экспрессии в этих возрастных группах превышает показатель экспрессии у детей контрольной группы в 1,3 и 1,4 раза соответственно) (Рисунок 11).

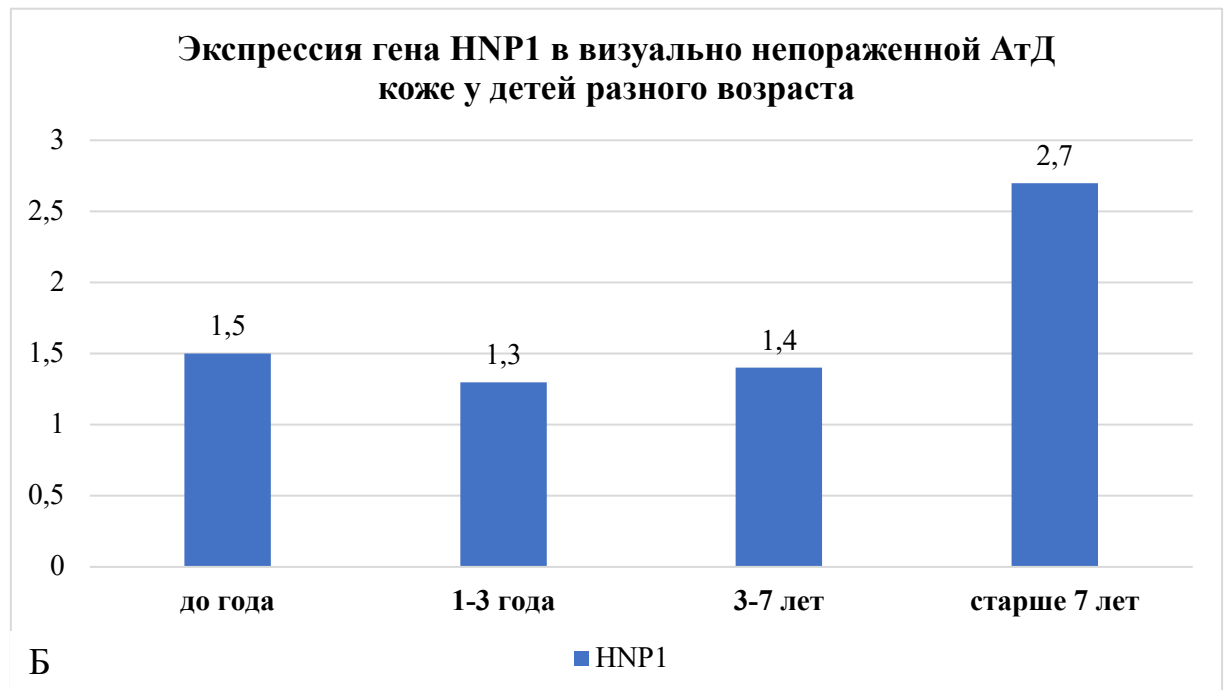
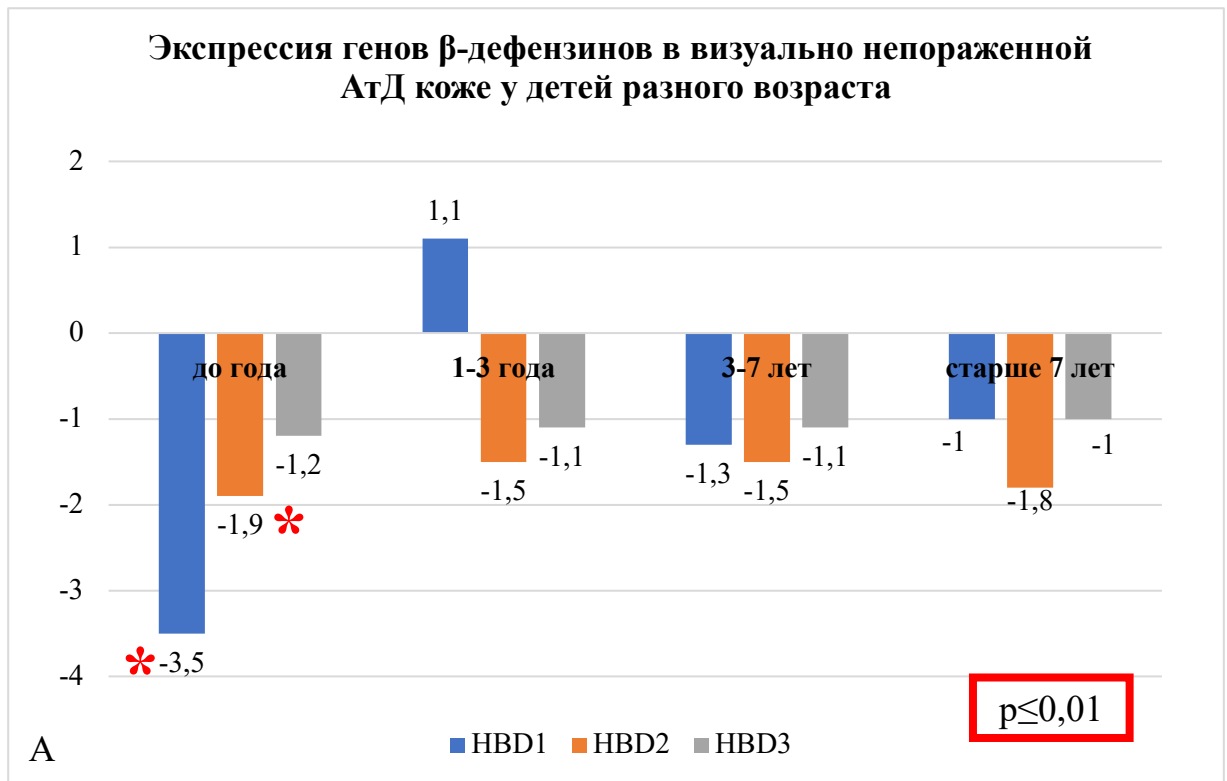


Рисунок 11 – Показатели экспрессии дефензинов у детей разного возраста с АтД за пределами воспалительного процесса. По оси абсцисс – возраст детей, по оси ординат – степень увеличения экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов (А), нейтрофильного пептида (Б) (\*  $p \leq 0,01$ )

Примечание: На оси абсцисс изображены возрастные группы пациентов. На оси ординат – коэффициент изменения (К) значения по отношению к контрольной группе. Для наглядности графика используется следующее преобразование. Если коэффициент больше 1 – принимаем исходное значение, если коэффициент меньше 1 – умножаем исходное значение на -1



При оценке показателей экспрессии гена конститутивного HBD1 в количественном соотношении вне очага локального воспаления при АтД у детей разных возрастных групп было установлено, что практически во всех возрастных группах отмечено снижение экспрессии гена данного АМП. Максимальное угнетение отмечено у детей до 1 года, у детей 1–3 лет экспрессионная активность превышает показатели контрольной группы (экспрессия гена HBD1 у детей до 1 года, 1–3 лет против группы контроля: 68,4; 261,6 против 236,5),  $p \leq 0,01$ .

Экспрессия гена индуцибельного HBD2 за пределами очага АтД была на уровне максимально низких показателей у детей до года, максимально высокой – у детей 3–7 лет (значения экспрессии у детей до года и в 3–7 лет против группы контроля: 2879,5; 3708,5 против 5595,1;  $p \leq 0,01$ ).

При анализе показателей экспрессии гена индуцибельного HBD3 в визуально неповрежденной коже установлено снижение экспрессионной активности, но угнетение было не столь выраженное. Максимально низкие показатели отмечены у детей до 1 года, максимально высокие показатели экспрессии – у детей старше 7 лет (значения экспрессии у детей до года и старше 7 лет против контрольной группы: 539,3; 583,2 против 671,7) старше 7 лет против группы контроля: 363,4 против 796,5),  $p = 0,24$ .

При оценке экспрессии гена HNP1 в визуально непораженной АтД коже, установлено, что в экспрессия всегда была выше, чем у детей группы контроля, но оставалась сопоставимой до 7-летнего возраста, после которого отмечено резкое усиление экспрессии (экспрессия гена HNP1 у детей до 1 года, 1–3 лет, 3–7 лет и старше 7 лет: против контрольной группы (8,7; 7,4; 8,0; 15,6 против 5,7),  $p = 0,71$  (Таблица 19).

При анализе статистической значимости между показателями экспрессии генов АМП в очаге воспаления и за его пределами у детей с АтД в разные возрастные периоды получены статистически значимые отличия ( $p \leq 0,01$ ). Так, экспрессия гена HBD1 в очаге воспаления значительно выше, чем вне очага у детей до года (363,4 и 68,4 соответственно,  $p \leq 0,01$ ), у детей от 1 до 3 лет показатель экспрессии гена в очаге ниже, чем вне очага (179,0 и 261,6 соответственно;  $p \leq 0,01$ ),

у детей 3–7 лет показатели в очаге и за его пределами практически совпадают (188,2 и 198,0 соответственно), у детей старше 7 лет показатели экспрессии гена HBD1 в очаге значительно ниже, чем вне очага (88,1 и 230,5 соответственно,  $p \leq 0,01$ ). Экспрессия гена HBD2 в очаге воспаления значительно ниже, чем вне очага во всех возрастных периодах ( $p \leq 0,01$ ), при этом не выявлено определенной зависимости между изменением показателей экспрессии генов в очаге и вне очага и определенным возрастным периодом. Экспрессия гена HBD3 в очаге воспаления значительно ниже, чем вне очага во всех возрастных периодах ( $p \leq 0,01$ ), при этом также не выявлено определенной зависимости между изменением показателей экспрессии генов в очаге и вне очага и определенным возрастным периодом (Таблица 19).

Таблица 19 – Показатели экспрессии генов АМП в пораженной и не пораженной АтД кожи у детей в разные возрастные периоды. Данные представлены в ОЕ (относительных единицах от числа копий /  $10^6$   $\beta$ -актина, Ме 25%; 75%)

Параметр	Кожа, пораженная АтД				Контроль
	до года	1–3 года	3–7 лет	старше 7 лет	
<b>HBD1</b>	363,4 230,5; 861,4	179,0 85,9; 445,1	198,0 123,1; 647,9	88,1* 68,4; 388,3	236,5 135,0; 503,3
<b>HBD2</b>	2386,6 606,7; 6470,8	1980,8 418,2; 5487,6	1823,0* 416,0; 3634,2	2283,6 309,1; 6503,8	5595,1 649,0; 7993,0
<b>HBD3</b>	481,4 270,9; 890,8	542,7 320,6; 1242,5	470,3 433,3; 794,0	363,4* 221,9; 1452,3	671,7 355,3; 1106,5
<b>HNP1</b>	17,4 13,9; 36,5	23,3* 5,85; 42,3	7,8 4,8; 27,1	17,4 4,3; 34,4	5,7 2,3; 26,0
	Визуально непораженная кожа при АтД				
<b>HBD1</b>	68,4* 55,9; 88,1	261,6 106,1; 704,9	188,2 79,6; 345,5	230,5 90,4; 492,4	236,5 135,0; 503,3
<b>HBD2</b>	2879,5* 501,9; 4563,9	3687,8 2216,9; 6784,5	3708,5 733,6; 5908,1	3082,4 1012,5; 7303,8	5595,1 649,0; 7993,0
<b>HBD3</b>	539,3 366,5; 654,3	580,6 425,3; 844,9	583,2 509,9; 1044,6	634,9 458,3; 1445,6	671,7 355,3; 1106,5
<b>HNP1</b>	8,7 3,7; 9,7	7,4 3,9; 14,3	8,0 3,2; 17,5	15,6 6,63; 83,23	5,7 2,3; 26,0

\* $p \leq 0,01$  (по сравнению с контролем и между подгруппами)

Таким образом, в очаге воспалительного процесса у детей всех возрастных групп выявлено выраженное угнетение экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов, степень угнетения уменьшается в следующем порядке: значительное угнетение экспрессии HBD2, в меньшей степени – HBD3 и HBD1. Отмечено наиболее выраженное угнетение экспрессии гена HBD2 у детей в возрасте 3–7 лет, имеющих АтД ( $p \leq 0,01$ ), у детей старше 7 лет – HBD1 и HBD3 ( $p \leq 0,01$ ). При этом экспрессия нейтрофильного пептида всегда была выше и отличалась у детей разного возраста, достигая максимальных показателей экспрессии в возрастной группе 1–3 лет ( $p \leq 0,01$ ).

У детей разного возраста, имеющих АтД, в коже без видимых изменений отмечено угнетение экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов; степень угнетения показателей экспрессии вне очага меньше, чем в очаге воспаления ( $p \leq 0,01$ ). Наиболее выраженное угнетение экспрессии за пределами активного воспалительного процесса отмечено у генов HBD2 и HBD1 у детей до 1 года ( $p \leq 0,01$ ).

### **3.2.2. Оценка экспрессии генов антимикробных пептидов HBD 1, 2, 3 и HNP1 в пораженной и не пораженной атопическим дерматитом коже детей с разной степенью тяжести течения атопического дерматита**

Была проведена оценка экспрессии генов АМП в очаге локального воспалительного процесса у пациентов с АтД разной степенью тяжести болезни по сравнению с контрольной группой и между собой. (Рисунок 12).

По мере усиления тяжести течения АтД происходит снижение экспрессии некоторых дефензинов. Наиболее выраженные изменения отмечены в показателях экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов, выраженное угнетение отмечено у гена индуцибельного HBD2, коррелирующее со степенью тяжести болезни (экспрессия HBD2 при SCORAD более 40 снижена в 3,3 раза, при среднетяжелом течении – в 5,6 раз; при легком течении – в 2,3 раза),  $p \leq 0,01$ . Экспрессия гена HNP1 увеличивалась с усилением тяжести заболевания. Чем выше был показатель

SCORAD, тем выше была экспрессия (экспрессия HNP1 при SCORAD более 40 повышена в 4,3 раза, по сравнению с контролем, при SCORAD менее 20 – только в 1,5 раз), однако статистической значимости не получено –  $p=0,29$ .

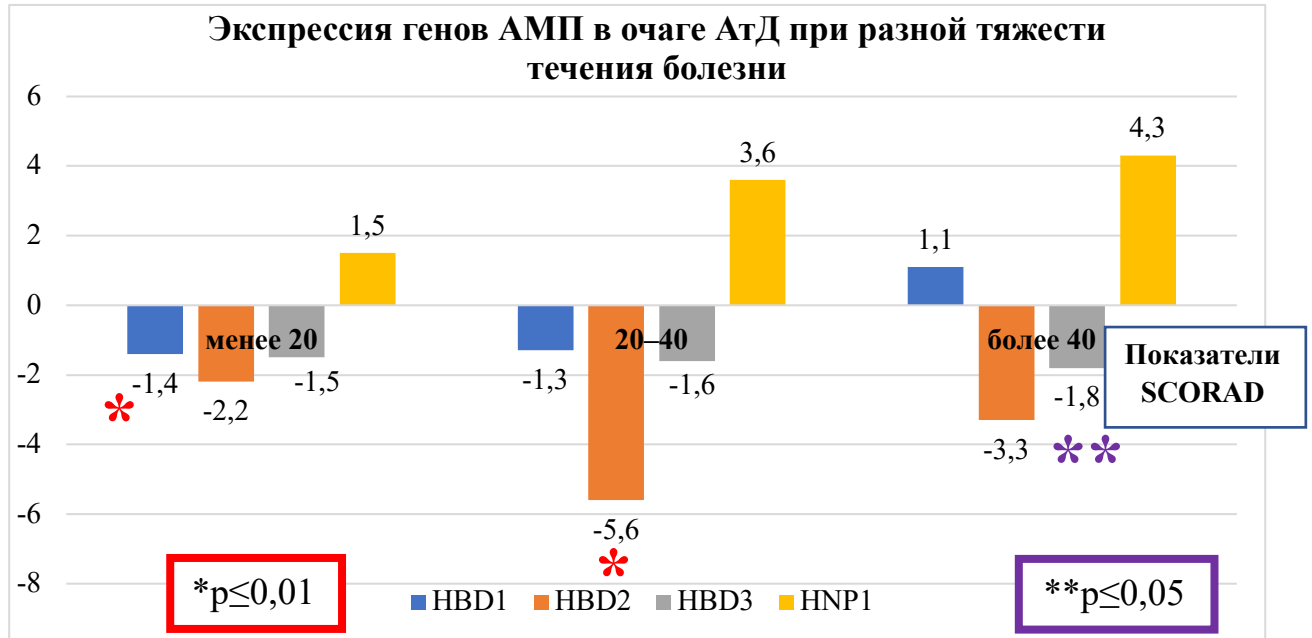


Рисунок 12 – Показатели экспрессии генов АМП у детей с АтД разной степени тяжести в сравнении с контрольной группой норма принята за «1»

Примечание: По оси абсцисс – группы пациентов с разными проявлениями АтД (показатель SCORAD), по оси ординат – коэффициент изменения (k) показателя экспрессии по отношению к контрольной группе. Для наглядности используется следующее преобразование: если k больше 1, принимается исходное значение; если k меньше 1, исходное значение умножается на -1

При анализе уровня экспрессии генов в цифровом выражении можно обратить внимание на то, что при легком течении АтД экспрессия конститутивного дефензина HBD1 была минимальная – 165,0;  $p \leq 0,01$ . По мере усиления выраженности местного воспалительного процесса экспрессия повышалась и при тяжелом течении превалировала над показателями контрольной группы (экспрессия генов при легком, среднетяжелом и тяжелом течении против значений контрольной группы: 165,0; 188,5; 264,2 против 236,5 соответственно). Отмечено выраженное угнетение экспрессии гена HBD2. Уровень ее при SCORAD менее 20, от 20 до 40 и более 40 составил 2486,6; 1000,0 и 1674,7 соответственно.

Показатель экспрессии индуцибельного дефензина HBD3 менялся не столь резко. Отмечено прогрессирующее снижение показателя по мере усиления тяжести течения болезни (экспрессия при легком, среднетяжелом и тяжелом течении – 456,9; 417,3; 363,4 соответственно),  $p=0,03$ .

Экспрессия HNP1 была прямо пропорциональна тяжести течения. Так, уровень экспрессии повышался при усилении тяжести течения (уровень экспрессии при легком, среднетяжелом и тяжелом течении: 8,4, 19,1 и 24,5, соответственно,  $p=0,29$ ).

При анализе изменений в рамках определенного варианта течения заболевания установлено, что при легком течении отмечен наиболее низкий показатель экспрессии гена HBD1 (165,0;  $p\leq 0,01$ ), при среднетяжелом течении – HBD2 (1000,0;  $p\leq 0,01$ ) и при тяжелом течении – HBD3 (363,4;  $p\leq 0,05$ ). Данные показатели свидетельствуют о снижении экспрессии дефензинов в пораженной АтД коже (Таблица 20).

Также проведена оценка показателей экспрессии генов HBD1, HBD2, HBD3 и HNP1 в зоне без видимых изменений.

Экспрессия гена конститутивного дефензина HBD1 в разных участках кожи у пациентов с АтД меняется. По мере усиления тяжести заболевания происходит более выраженное угнетение экспрессии этого АМП не только в очаге воспаления, но и за его пределами, максимальное угнетение экспрессии отмечено при тяжелом течении болезни (экспрессия гена при легком течении, против среднетяжелого и тяжелого течения: +1,8, -1,2, -2,2,  $p\leq 0,01$ ). При наличии экссудативных признаков и лихеноидных элементов АтД экспрессия гена в визуально непораженной коже снижалась (Рисунок 13).

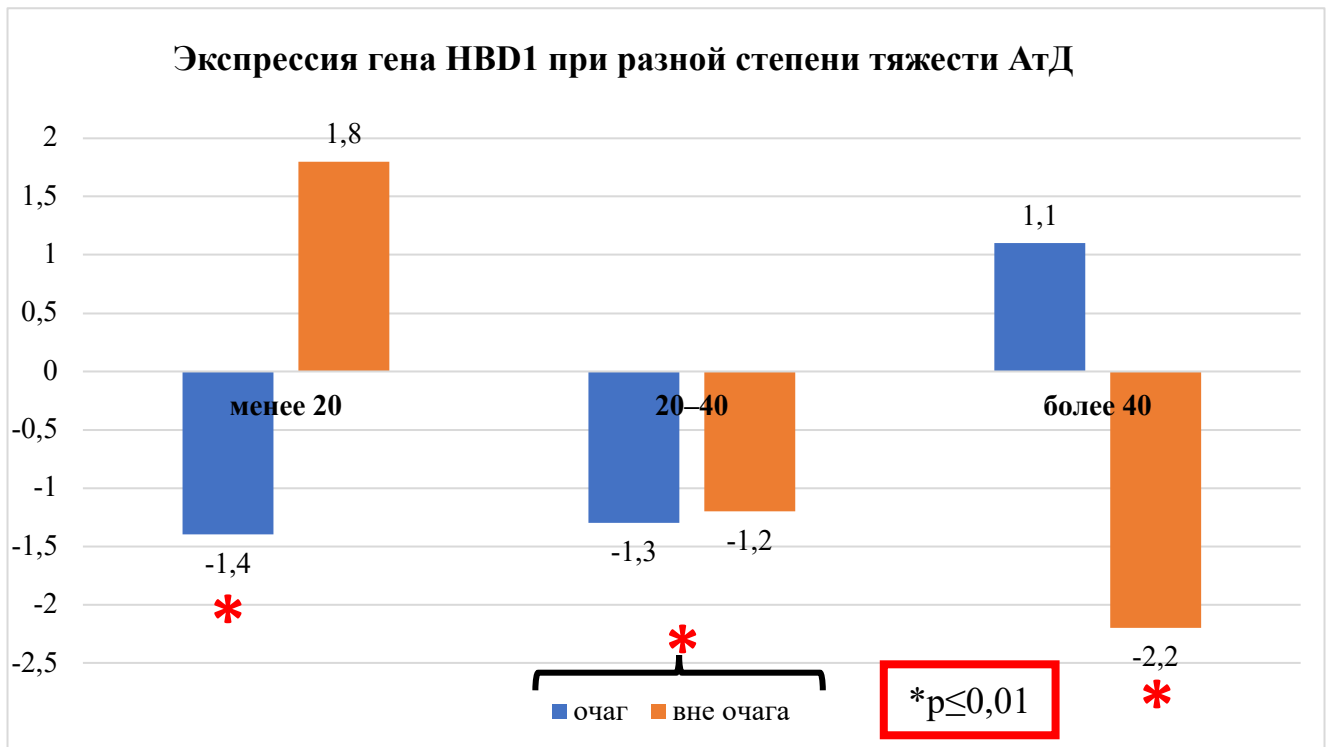


Рисунок 13 – Экспрессия гена HBD1 в коже, пораженной АтД, и в коже без видимых изменений при разной степени тяжести заболевания и сравнение с группой контроля (данные приняты за «1»)

Примечание: По оси абсцисс – группы пациентов с разными проявлениями АтД (показатель SCORAD), по оси ординат – коэффициент изменения (k) показателя экспрессии по отношению к контрольной группе. Для наглядности используется следующее преобразование: если k больше 1, принимается исходное значение; если k меньше 1, исходное значение умножается на -1

Экспрессия гена индуцибельного дефензина HBD2 в разных участках кожи у пациентов с АтД по мере усиления тяжести заболевания интенсивно угнетается. Наиболее выраженное угнетение экспрессии гена HBD2 отмечено при тяжелом течении заболевания ( $p \leq 0,01$ ). При этом степень угнетения экспрессии при тяжелом течении АтД в коже без видимых изменений практически совпадает со степенью угнетения экспрессии в очаге воспаления при легком течении (экспрессия в визуально неповрежденной АтД коже при тяжелом течении против экспрессии в очаге воспалительного процесса при легком течении АтД: -2,0 против -2,2) (Рисунок 14).

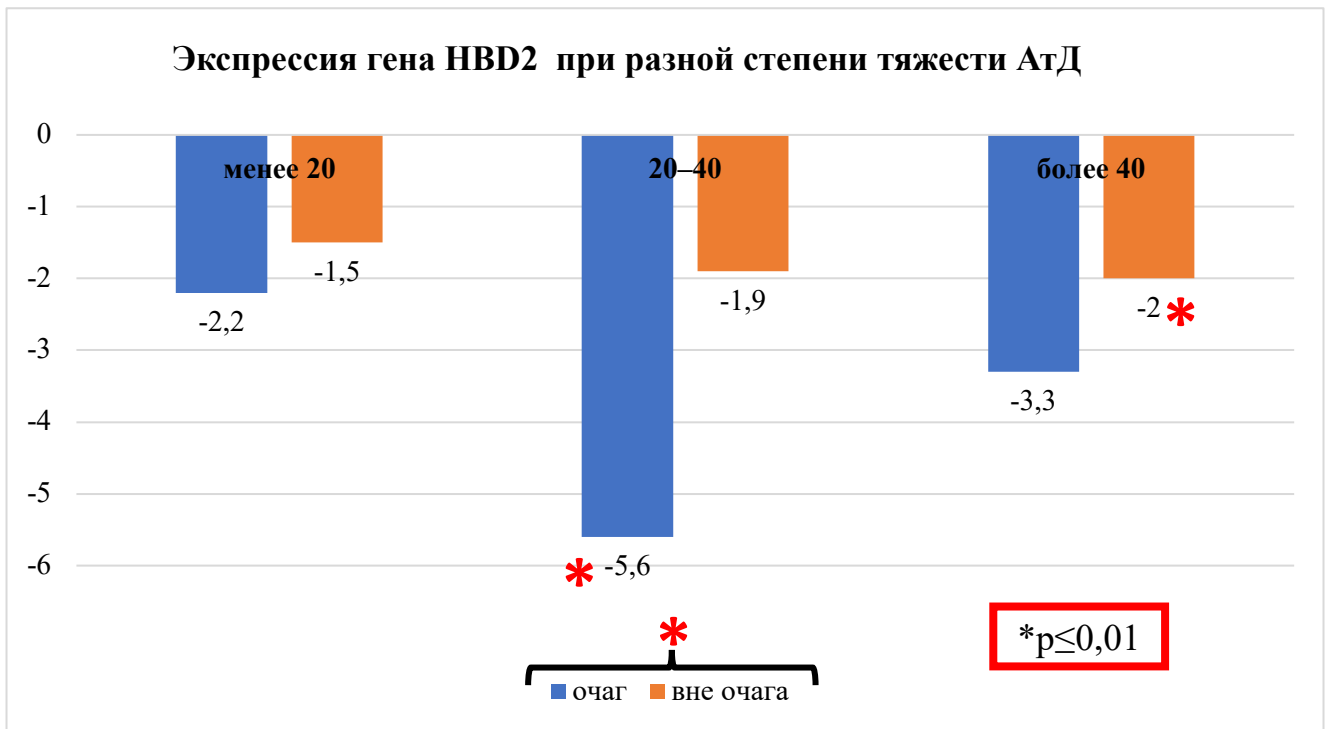


Рисунок 14 – Экспрессия гена HBD2 в коже, пораженной АтД, и в коже без видимых изменений при разной степени тяжести заболевания и сравнение с группой контроля (данные приняты за «1»)

Примечание: По оси абсцисс – группы пациентов с разными проявлениями АтД (показатель SCORAD), по оси ординат – коэффициент изменения (k) показателя экспрессии по отношению к контрольной группе. Для наглядности используется следующее преобразование: если k больше 1, принимается исходное значение; если k меньше 1, исходное значение умножается на -1

Экспрессия гена индуцибельного дефензина HBD3 в разных участках кожи у пациентов с АтД меняется как в зоне воспаления, так и в визуально неповрежденной АтД коже. При оценке показателей экспрессии гена HBD3 в соскобах клеток кожи с участка без видимых изменений статистически значимых отличий при усилении тяжести течения заболевания не выявлено ( $p=0,11$ ). При легком течении угнетение экспрессии на разных участках кожи сопоставимо (экспрессия в очаге против экспрессии вне очага: снижена в 1,5 и 1,1 раз соответственно). По мере усиления тяжести заболевания нарастает разница между показателями экспрессии генов в очаге и за его пределами возрастает за счет более интенсивного угнетения в очаге воспалительного процесса (Рисунок 15).

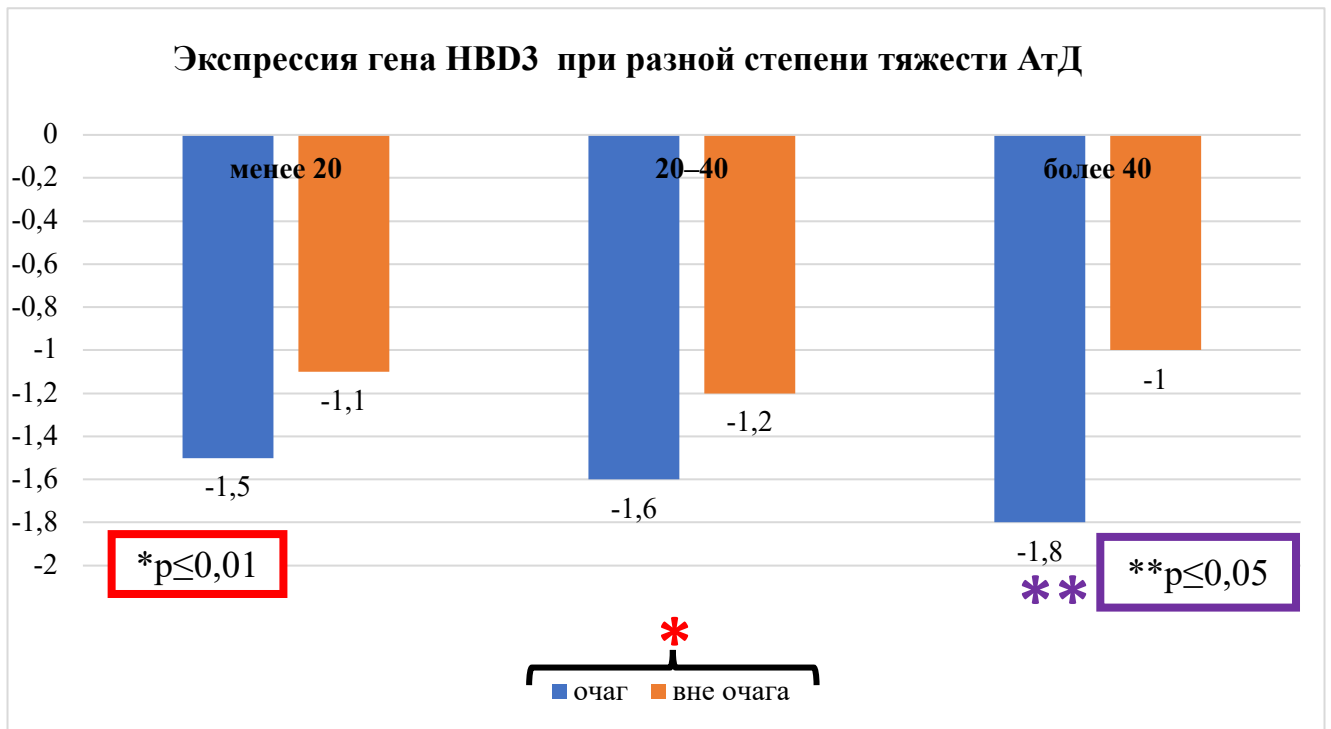


Рисунок 15 – Экспрессия гена HBD3 в коже, пораженной АтД, и в коже без видимых изменений при разной степени тяжести заболевания и сравнение с группой контроля (данные приняты за «1»)

Примечание: По оси абсцисс – группы пациентов с разными проявлениями АтД (показатель SCORAD), по оси ординат – коэффициент изменения (k) показателя экспрессии по отношению к контрольной группе. Для наглядности используется следующее преобразование: если k больше 1, принимается исходное значение; если k меньше 1, исходное значение умножается на -1

При анализе экспрессии гена HNP1 установлено, что экспрессия меняется не только в зоне воспаления, но и за его пределами. На фоне усиления тяжести течения болезни усиливается экспрессия данного АМП в коже без видимых изменений. При легком течении процесс носит нераспространенный характер, экспрессия генов дефензинов снижается исключительно в зоне воспаления, при усилении тяжести происходит одновременное усиление экспрессии гена как в очаге воспаления, так и за его пределами (экспрессия вне очага АтД при среднетяжелом и тяжелом течении: +1,5; + 3 соответственно), однако не получено статистически значимых различий,  $p=0,5$  (Рисунок 16).



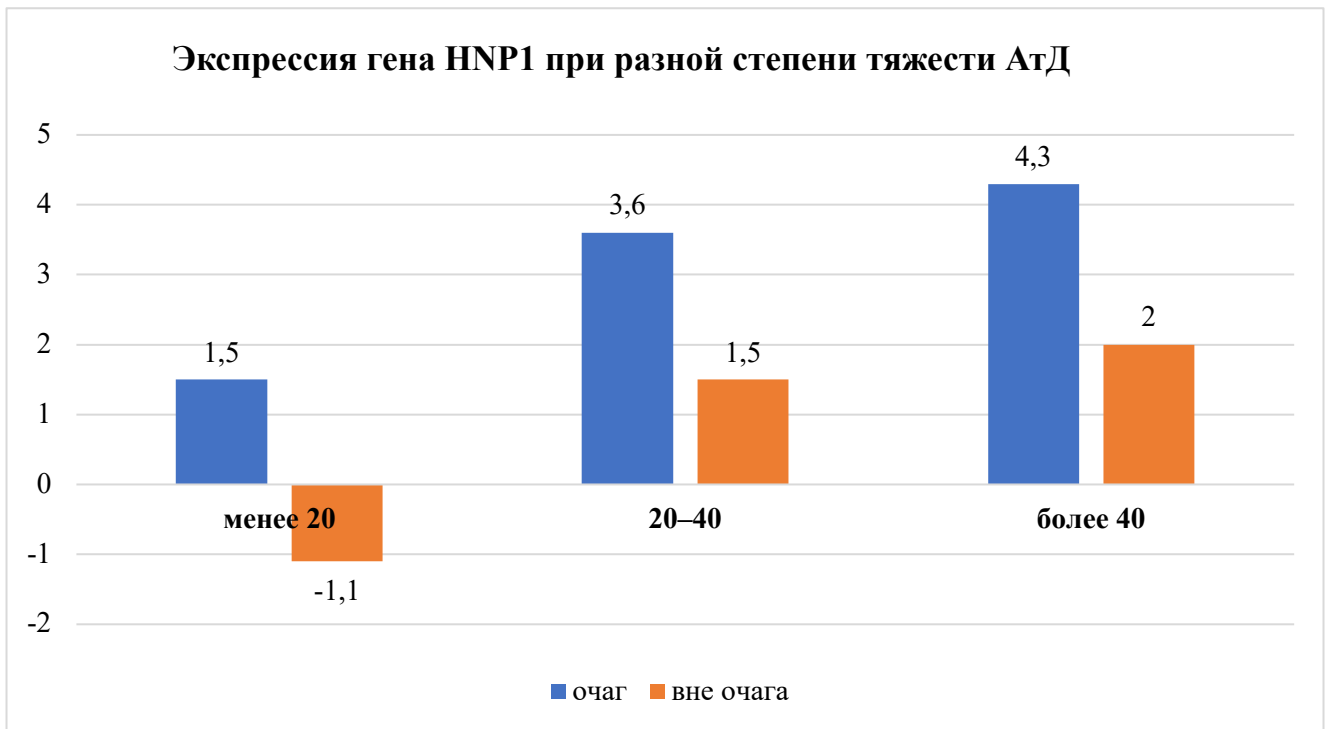


Рисунок 16 – Экспрессия гена HNP1 в коже, пораженной АтД, и в коже без видимых изменений при разной степени тяжести заболевания и сравнение с группой контроля (данные приняты за «1»)

Примечание: По оси абсцисс – группы пациентов с разными проявлениями АтД (показатель SCORAD), по оси ординат – коэффициент изменения (k) показателя экспрессии по отношению к контрольной группе. Для наглядности используется следующее преобразование: если k больше 1, принимается исходное значение; если k меньше 1, исходное значение умножается на -1

При оценке количественных показателей уровня экспрессии генов АМП в разных участках кожи было отмечено, что при легком течении заболевания – в очаге воспаления и вне его – показатели экспрессии гена HBD1 меняются в разной полярности. Так, по сравнению с показателями контрольной группы, в очаге воспаления экспрессия ниже показателя контрольной группы, а в зоне без видимых изменений экспрессия повышена: 165,0 и 418,9 против 236,5 соответственно; при тяжелом течении отмечается наиболее выраженное угнетение экспрессии гена вне очага и усиление экспрессии в очаге (109,1 и 264,2 против 236,5 ( $p \leq 0,01$ )). При легком, среднетяжелом и тяжелом течении АтД экспрессия гена HBD2 в зоне без видимых изменений значительно выше, чем в очаге воспалительного процесса ( $p \leq 0,01$ ). При сравнении показателей экспрессии гена HBD2 в разных участках

кожи пациентов с АтД экспрессия в очаге была минимальной при среднетяжелом течении АтД, а в коже без видимых изменений – при тяжелом течении ( $p \leq 0,01$ ).

При сравнении показателей экспрессии в очаге и вне очага воспалительного процесса получены статистически значимые различия. Экспрессия гена HBD3 при усилении тяжести течения АтД уменьшается (легкое течение, против среднетяжелого течения, против тяжелого течения: 456,9 против 417,3, против 363,4 соответственно). В коже за пределами очага активного воспалительного процесса также нарушается выработка данного дефензина, однако четкой связи с тяжестью течения не установлено (показатели несколько снижены при тяжелом течении, умеренно снижены при легком течении и максимальное снижение отмечено при среднетяжелом течении: 643,8 против 588,4, против 544,9 соответственно). Вне очага экспрессия гена HBD3 вне зависимости от тяжести всегда была выше показателей экспрессии гена HBD3 в очаге воспаления ( $p \leq 0,01$ ).

Несмотря на то, что отмечается усиление экспрессии гена HNP1 по мере усиления тяжести течения болезни не только в очаге воспаления, но и в визуально неповрежденной коже (очаг и вне очага при легком течении: 8,4 и 5,3; очаг и вне очага при среднетяжелом течении: 19,1 и 8,5; очаг и вне очага при тяжелом течении: 24,5 и 13,1), при оценке экспрессии гена нейтрофильного пептида в разных участках кожи пациентов с АтД не установлено статистически значимых различий ( $p=0,8$ ) (Таблица 20).

При анализе изменений в рамках определенного варианта течения заболевания установлено, что при легком и среднетяжелом течении не получено статистически значимых различий между показателями экспрессии генов дефензинов. При тяжелом течении АтД отмечено наиболее выраженное угнетение экспрессии генов HBD1 (легкое, среднетяжелое и тяжелое течение: 418,9; 196,1; 109,1 соответственно;  $p \leq 0,01$ ) и HBD2 (легкое, среднетяжелое и тяжелое течение: 3627,8; 2976,6; 2796,1 соответственно  $p \leq 0,01$ );

При сравнении показателей экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов в очаге воспаления и за его пределами при разной степени тяжести течения заболевания

получены статистически значимые отличия с более низкими показателями в очаге воспалительного процесса ( $p \leq 0,01$ ).

Таблица 20 – Показатели экспрессии генов АМП в пораженной и непораженной АтД коже детей при разной тяжести течения заболевания. Данные представлены в ОЕ (относительных единицах от числа копий /  $10^6$  β-актина, Ме 25%; 75%)

Параметр	АтД			Контроль
	менее 20	20–40	более 40	
<b>HBD1</b>	165,0* 88,3; 273,4	188,5 93,0; 646,3	264,2 74,0; 407,8	236,5 135,0; 503,3
<b>HBD2</b>	2486,6 452,8; 3844,1	1000* 298,6; 3414,1	1674,7 429,8; 6183,1	5595,1 649,0; 7993,0
<b>HBD3</b>	456,9 379,9; 918,2	417,3 224,8; 766,2	363,4** 224,9; 846,9	671,7 355,3; 1106,5
<b>HNP1</b>	8,4 3,9; 21,5	19,1 6,2; 36,1	24,5 7,6; 55,3	5,7 2,3; 26,0
<b>Кожа с АтД без видимых изменений</b>				
<b>HBD1</b>	418,9 176,7; 603,5	196,1 63,9; 322,9	109,1* 89,2; 261,8	236,5 135,0; 503,3
<b>HBD2</b>	3627,8 2282,8; 5184,4	2976,6 605,6; 5212,9	2796,1* 573,9; 6610,9	5595,1 649,0; 7993,0
<b>HBD3</b>	588,4 509,7; 802,4	544,9 375,3; 667,1	643,8 423,0; 1106,5	671,7 355,3; 1106,5
<b>HNP1</b>	5,3 2,3; 10,9	8,5 4,2; 13,6	13,1 4,7; 19,8	5,7 2,3; 26,0

\* $p \leq 0,01$ , \*\*  $p \leq 0,05$  (по сравнению с контролем и между подгруппами)

Таким образом, в проведенном исследовании установлено, что экспрессия генов АМП меняется в очаге воспаления с угнетением экспрессии HBD1, 2, 3, что коррелирует со степенью тяжести заболевания ( $p \leq 0,05$ ). Наиболее выраженное угнетение отмечено в случае экспрессии гена HBD2 в очаге при среднетяжелом течении и в случае экспрессии гена конститутивного HBD1 при легком течении ( $p \leq 0,01$ ); HBD3 – при тяжелом течении ( $p = 0,03$ ).

У пациентов с АтД в коже без видимых изменений также отмечают изменение показателя экспрессии генов АМП. В большинстве случаев в коже, находящейся за пределами очага воспаления, происходит изменение экспрессии в виде угнетения выработки β-дефензинов ( $p < 0,01$ ).

По мере прогрессирования заболевания вне очага воспаления происходит угнетение экспрессии генов HBD1 и HBD2, с максимально низкими показателями экспрессии при тяжелом течении АтД ( $p < 0,01$ ). При этом разница между показателями экспрессии генов в очаге и за его пределами нарастает за счет более интенсивного угнетения экспрессии в очаге воспаления ( $p \leq 0,01$ ).

### **3.2.3. Оценка экспрессии генов антимикробных пептидов HBD 1, 2, 3 и HNP1 в пораженной коже детей с разной клинической формой атопического дерматита**

Также был проведен анализ экспрессии генов АМП в очаге воспалительного процесса у пациентов при разных клинических формах АтД в сравнении с показателями экспрессии генов АМП у детей контрольной группы и между собой (Рисунок 17).

При оценке показателей экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов в очаге АтД отмечено снижение экспрессии при всех клинических формах (исключение: усиление экспрессии гена HBD1 при Л клинической форме), в то время как экспрессия нейтрофильного пептида возрастала от варианта течения болезни с острыми воспалительными изменениями к клиническим проявлениям АтД, сопровождающимся лихеноидными элементами.

Наиболее выраженное снижение экспрессии отмечалось при ЭрСЛ и Л клинических формах АтД (экспрессия HBD2 при ЭрС, ЭрСЛ и Л формах снижена относительно контрольной группы: в 2,2; 7,1 и 4,2 раза соответственно). Отмечена тенденция к усилению экспрессии гена HNP1 по мере прогрессирования заболевания и перехода одной клинической формы в другую (экспрессия HNP1 при ЭрС, ЭрСЛ и Л формах повышена относительно контрольной группы: в 2,3; 3,5 и 4,4 раза соответственно),  $p = 0,612$  (Рисунок 17).

Экспрессия конститутивного дефензина HBD1 варьирует в зависимости от клинической формы, при ЭрС и максимально при ЭрСЛ снижается по сравнению с

контрольными значениями, при Л повышается (экспрессия HBD1 при ЭрС; ЭрСЛ и Л формах: 230,5; 132,1; 407,8 соответственно),  $p \leq 0,01$ .

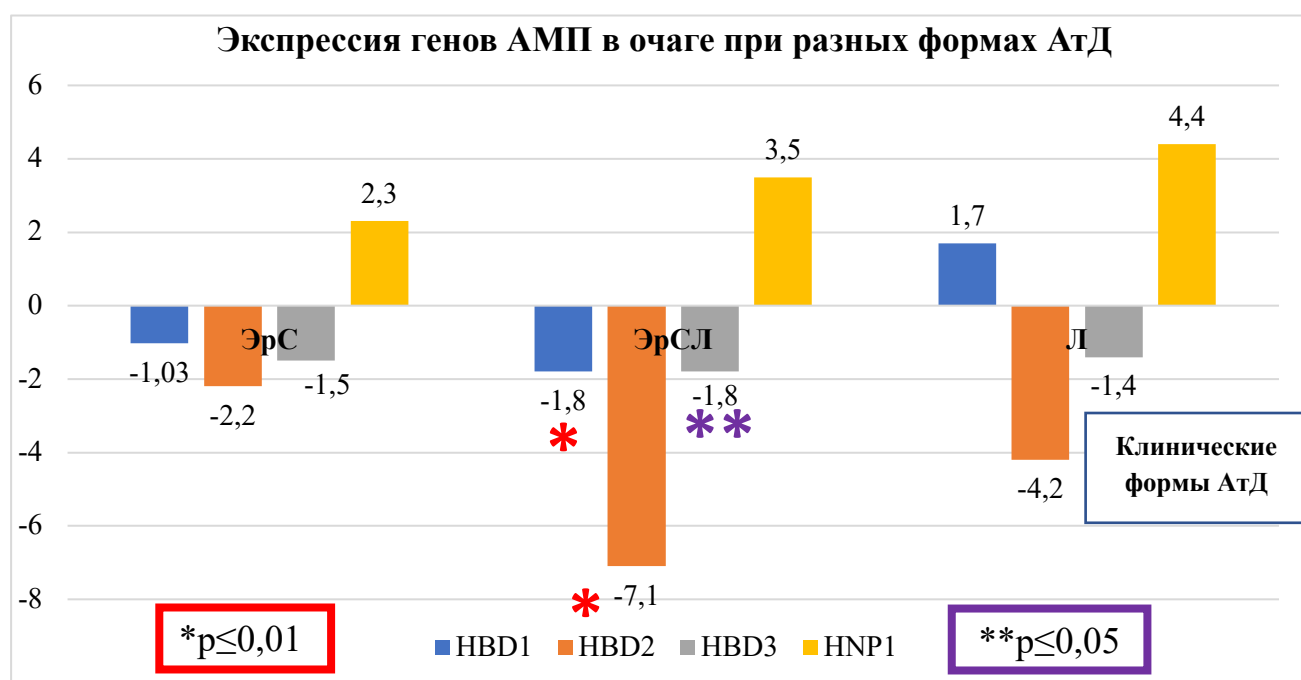


Рисунок 17 – Показатели экспрессии АМП в очаге воспаления у детей с различными клиническими формами АтД и у детей контрольной группы, норма принята за «1»

Примечание: По оси абсцисс – группы пациентов с определенными клиническими формами АтД, по оси ординат – коэффициент изменения (k) показателя экспрессии по отношению к контрольной группе. Для наглядности используется следующее преобразование: если k больше 1, принимается исходное значение; если k меньше 1, исходное значение умножается на -1

Показатель экспрессии гена индуцибельного дефензина HBD2 минимален при ЭрС форме и достигал наиболее высоких значений при ЭрСЛ клинической форме (экспрессия гена HBD2 при ЭрС; ЭрСЛ и Л формах: 2486,6; 783,9; 1339,5 соответственно),  $p \leq 0,01$ .

Наиболее выраженное снижение экспрессии индуцибельного дефензина HBD3 относительно контрольной группы отмечено при ЭрСЛ форме (экспрессия HBD3 при ЭрС; ЭрСЛ и Л формах: 453,6; 363,4 и 463,6 соответственно),  $p \leq 0,05$  ( $p=0,012$ ).

По мере прогрессирования заболевания, присоединения и преобладания лихеноидных элементов экспрессия гена HNP1 повышается (экспрессия гена HNP1

при ЭрС; ЭрСЛ и Л формах: 12,9; 20,2 и 25,1 соответственно), однако статистически значимых различий не получено,  $p=0,612$  (Таблица 21).

Также проведена оценка показателей экспрессии генов дефензинов в соскобах визуально непораженной кожи у детей с разными клиническими формами АтД.

При исследовании показателей экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов в очаге воспаления и за его пределами установлено, что экспрессия генов HBD1, HBD2 и HBD3 в очаге была статистически значимо ниже, чем за пределами видимого воспалительного процесса ( $p \leq 0,01$ ).

При оценке экспрессии гена HBD1 в коже пациентов с АтД установлено, что при ЭрС форме экспрессия менялась в разной полярности – снижалась в очаге в 1,0 раз и повышалась в визуально здоровой коже в 1,5 раза (очаг против вне очага: -1,0; 1,5). При ЭрСЛ форме отмечено угнетение экспрессии АМП, причем в коже без видимых изменений экспрессия более выраженная (очаг против вне очага: -1,8 против - 2,5),  $p \leq 0,01$ . При Л форме отмечено усиление экспрессии гена HBD1 в очаге, в то время как в коже без видимых изменений сохраняется сниженная экспрессия гена (очаг против вне очага: +1,7 против -1,3) (Рисунок 18). При сравнении показателей экспрессии гена HBD1 в очаге и за его пределами получены статистически значимые различия. Так, наиболее выраженное угнетение экспрессии гена как в очаге воспаления, так и за его пределами отмечено при ЭрСЛ клинической форме (132,1 и 92,7 соответственно ( $p \leq 0,01$ )) (Таблица 21).

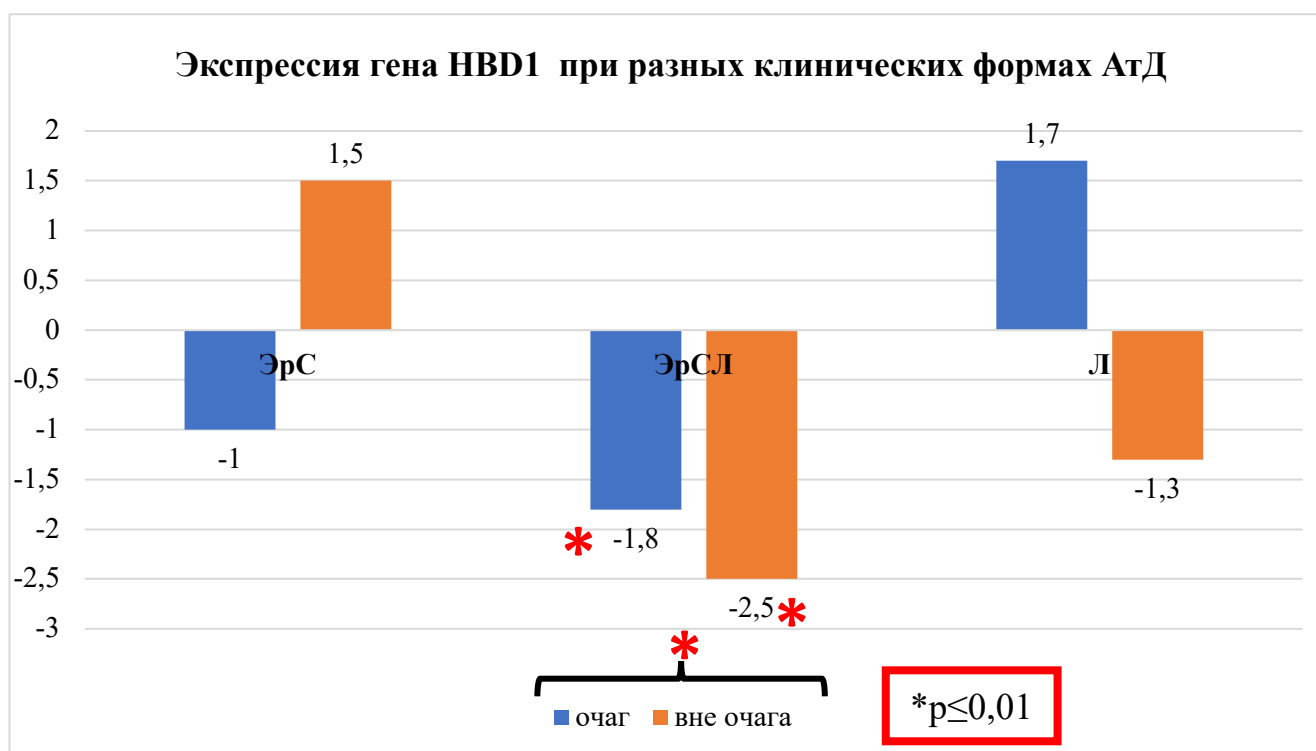


Рисунок 18 – Экспрессия гена HBD1 в коже, пораженной АтД, и в коже без видимых изменений при разных клинических формах АтД при сравнении с группой контроля (данные приняты за «1»)

Примечание: По оси абсцисс – группы пациентов с определенными клиническими формами АтД, по оси ординат – коэффициент изменения (k) показателя экспрессии по отношению к контрольной группе. Для наглядности используется следующее преобразование: если k больше 1, принимается исходное значение; если k меньше 1, исходное значение умножается на -1

Установлено, что экспрессия гена HBD2 угнетается при всех формах АтД, преимущественно в очаге воспаления. При оценке изменения показателей экспрессии гена в коже без видимых изменений установлено прогрессирующее угнетение экспрессии по мере присоединения лихеноидных элементов с достижением максимально низких показателей при Л клинической форме (при Эрс форме, ЭрсЛ и Л клинических формах экспрессия вне очага снижена в 1,5; 1,8 и 2,3 раза соответственно,  $p \leq 0,01$ ) (Рисунок 19). При сравнении показателей экспрессии гена HBD2 в очаге и за его пределами при разных клинических формах АтД получены статистически значимые различия. Степень угнетения экспрессии гена HBD2 в очаге значительно выше, чем за его пределами. Так, наиболее выраженное угнетение экспрессии гена в очаге воспаления и за его пределами

отмечено при ЭрСЛ и Л клинической форме (783,9 и 2386,6 соответственно,  $p \leq 0,01$ ) (Таблица 21).

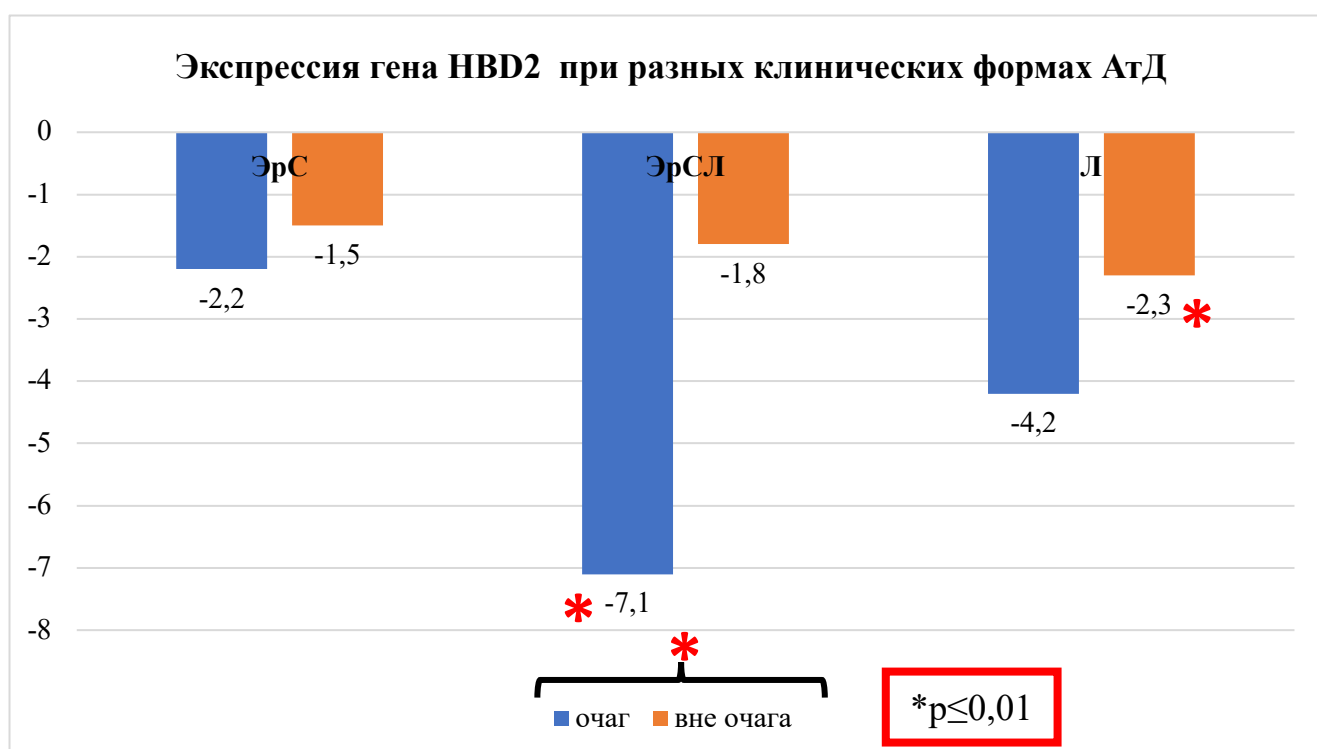


Рисунок 19 – Экспрессия гена HBD2 в коже, пораженной АтД, и в коже без видимых изменений при разных клинических формах АтД при сравнении с группой контроля (данные приняты за «1»)

Примечание: По оси абсцисс – группы пациентов с определенными клиническими формами АтД, по оси ординат – коэффициент изменения (k) показателя экспрессии по отношению к контрольной группе. Для наглядности используется следующее преобразование: если k больше 1, принимается исходное значение; если k меньше 1, исходное значение умножается на -1

При оценке экспрессии гена HBD3 установлено, что снижение экспрессии в очаге заболевания отмечено при всех клинических формах АтД, наиболее выраженное при ЭрСЛ клинической форме (показатель экспрессии гена HBD3 в очаге снижен в 1,8 раз относительно контроля). При оценке изменения экспрессии гена в коже без видимых изменений установлено наиболее выраженное угнетение экспрессии генах при формах АтД, сопровождающихся экссудативным компонентом и при присоединении первых признаков лихенизации (при ЭрС и ЭрСЛ клинических формах экспрессия вне очага снижена в 1,2 и 1,3 раза, соответственно; при Л форме отмечено усиление экспрессии данного дефензина в



1,3 раза;  $p \leq 0,01$ ) (Рисунок 20). При сравнении показателей экспрессии гена HBD3 в очаге и за его пределами при разных клинических формах АтД получены статистически значимые различия. Степень угнетения экспрессии гена HBD3 в очаге значительно выше, чем за его пределами. Так, наиболее выраженное угнетение экспрессии гена в очаге воспаления и за его пределами отмечено при ЭрСЛ клинической форме (363,4 и 537,1 соответственно,  $p \leq 0,01$ ) (Таблица 21).

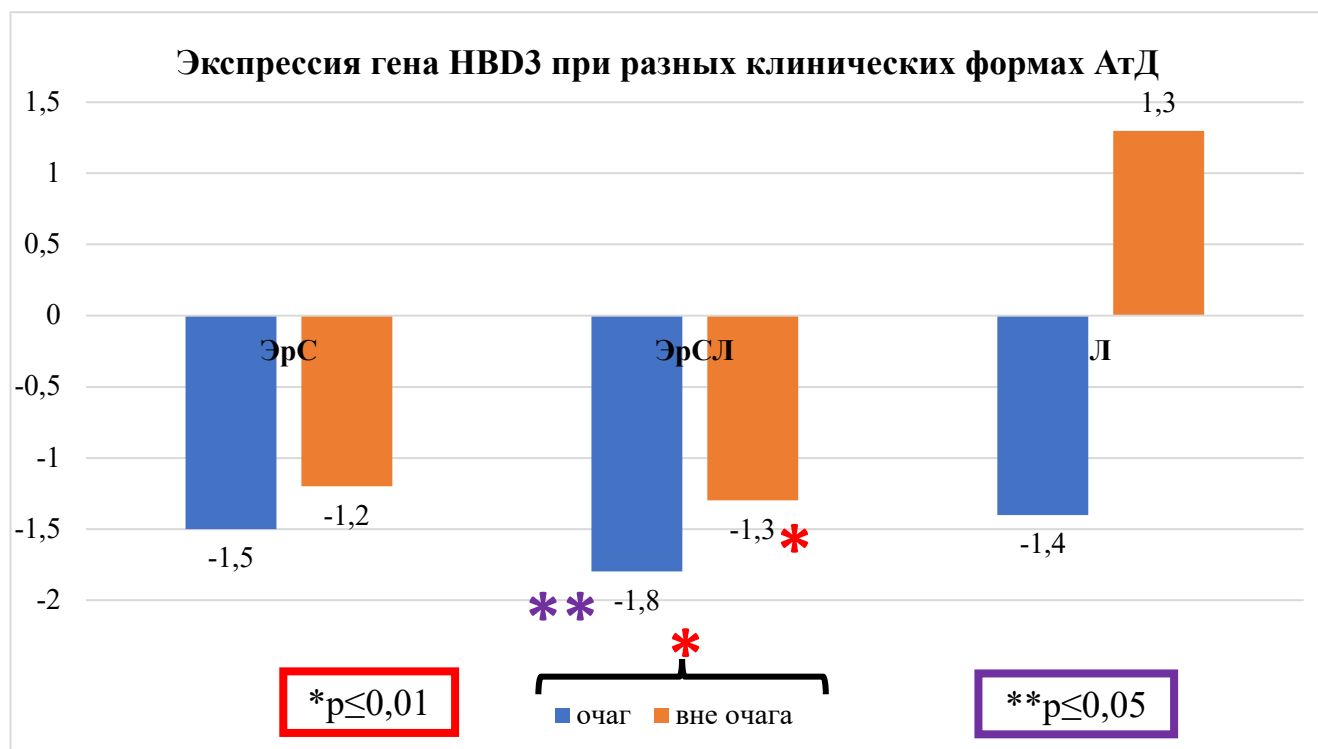


Рисунок 20 – Экспрессия гена HBD3 в коже, пораженной АтД, и в коже без видимых изменений при разных клинических формах АтД при сравнении с группой контроля (данные приняты за «1»)

Примечание: По оси абсцисс – группы пациентов с определенными клиническими формами АтД, по оси ординат – коэффициент изменения (k) показателя экспрессии по отношению к контрольной группе. Для наглядности используется следующее преобразование: если k больше 1, принимается исходное значение; если k меньше 1, исходное значение умножается на -1

При оценке показателей экспрессии гена HNP1 установлено, что при прогрессировании заболевания экспрессия усиливается не только в очаге АтД, но и в визуально непораженной коже. Несмотря на то, что при Л форме экспрессия в коже без видимых изменений достигает максимальных значений (зона кожи без видимых изменений при ЭрС; ЭрСЛ и Л клинической форме, по сравнению с

контролем повышена в 1,4; 1,6 и 2,9; статистически значимых различий не получено) (Рисунок 21) При анализе статистической значимости между показателями экспрессии нейтрофильного пептида в очаге воспаления и за его пределами статистически значимых различий между показателями в этих двух участках при разных клинических формах АтД не получено ( $p=0,76$ ) (Таблица 21).

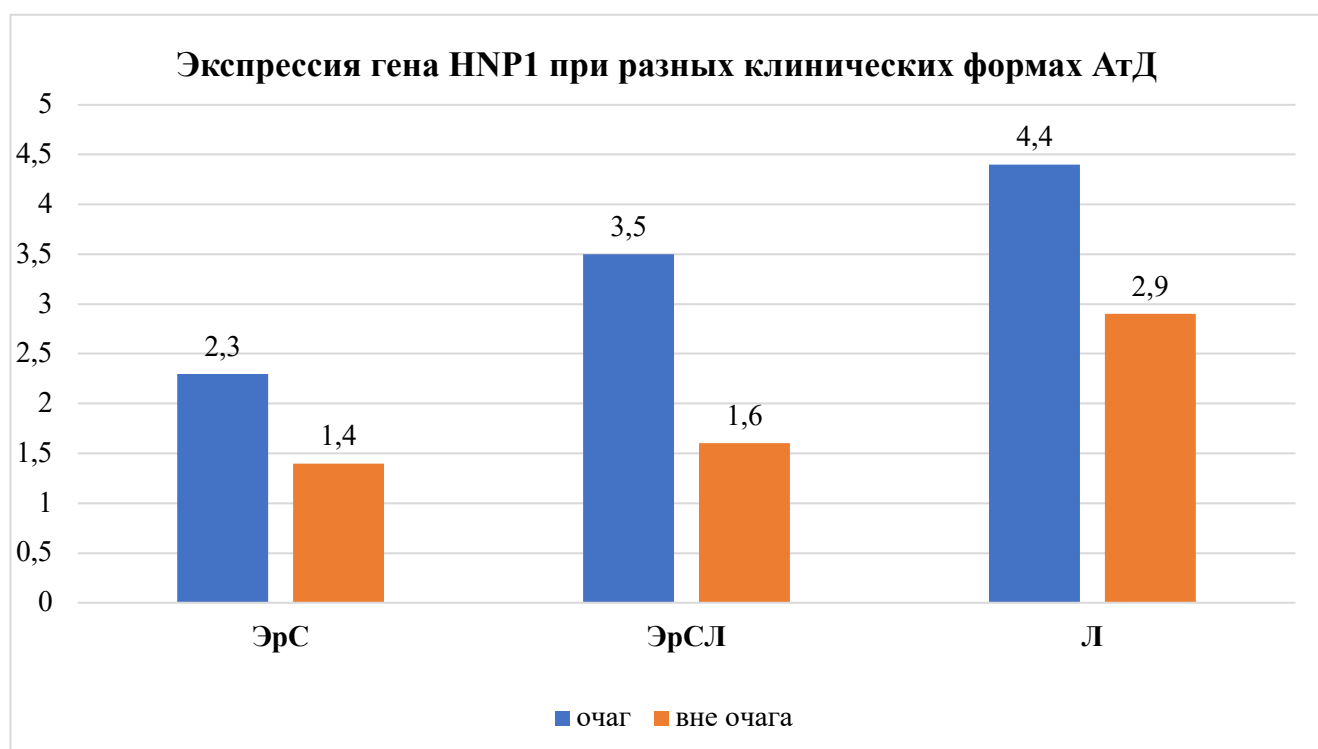


Рисунок 21 – Экспрессия гена HNP1 в коже, пораженной АтД, и в коже без видимых изменений при разных клинических формах АтД при сравнении с группой контроля (данные приняты за «1»)

Примечание: По оси абсцисс – группы пациентов с определенными клиническими формами АтД, по оси ординат – коэффициент изменения (k) показателя экспрессии по отношению к контрольной группе. Для наглядности используется следующее преобразование: если k больше 1, принимается исходное значение; если k меньше 1, исходное значение умножается на -1

При анализе изменений в рамках определенной клинической формы установлено, что при Эрс клинической форме отмечается более выраженное угнетение экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов 1–3 в очаге воспалительного процесса (230,5 и 345,5; 2486,6 и 3654,8; 453,6 и 551,2; соответственно  $p \leq 0,01$ ).

При ЭрсЛ форме также отмечаются статистически значимые различия между показателями экспрессии генов HBD1, HBD2, HBD3 в очаге воспаления и

за его пределами ( $p \leq 0,01$ ), при этом в очаге воспаления (по сравнению со всеми клиническими формами АтД) отмечены наиболее низкие показатели экспрессии генов дефензинов типов  $\beta 1$  (132,1;  $p \leq 0,01$ ) и  $\beta 2$  (783,9;  $p \leq 0,01$ )  $\beta 3$  (363,4;  $p \leq 0,05$ ). При сравнении показателей экспрессии генов дефензинов за пределами активного воспалительного процесса при всех клинических формах АтД при ЭрСЛ форме отмечено наиболее выраженное угнетение показателя экспрессии гена HBD1 (92,7;  $p \leq 0,01$ ) и HBD3 (537,1;  $p \leq 0,01$ ).

Таблица 21 – Показатели экспрессии генов АМП в пораженной и непораженной АтД коже при разных клинических формах АтД. Данные представлены в ОЕ (относительных единицах от числа копий /  $10^6$   $\beta$ -актина, Ме 25%; 75%)

Параметр	АтД			Контроль
	ЭрС	ЭрСЛ	Л	
<b>HBD1</b>	230,5 97,5; 544,8	132,1* 74,0; 242,9	407,8 148,4; 751,1	236,5 135,0; 503,3
<b>HBD2</b>	2486,6 406,6; 4316,5	783,9* 452,9; 2437,8	1339,5 373,8; 10389,3	5595,1 649,0; 7993,0
<b>HBD3</b>	453,6 260,2; 1135,9	363,4 ** 287,4; 612,0	463,6 253,4; 1331,8	671,7 355,3; 1106,5
<b>HNP1</b>	12,9 4,0; 36,2	20,2 7,2; 34,1	25,1 5,9; 128,8	5,7 2,3; 26,0
<b>Кожа с АтД без видимых изменений</b>				
<b>HBD1</b>	345,5 242,7; 566,5	92,7* 76,8; 150,1	188,2 86,1; 573,0	236,5 135,0; 503,3
<b>HBD2</b>	3654,8 1897,5; 5184,4	3123,5 549,7; 4651,0	2386,6* 733,6; 10802,5	5595,1 649,0; 7993,0
<b>HBD3</b>	551,2 414,9; 955,5	537,1* 333,6; 667,2	853,0 649,4; 1488,8	671,7 355,3; 1106,5
<b>HNP1</b>	8,0 4,5; 11,9	9,3 3,9; 13,1	16,6 7,0; 22,1	5,7 2,3; 26,0

\* $p \leq 0,01$ , \*\* $p \leq 0,05$  (по сравнению с контролем и между подгруппами)

При Л форме отмечаются статистически значимые различия между показателями экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов 1–3 в очаге воспаления и за его пределами ( $p \leq 0,01$ ). При анализе значений экспрессии генов дефензинов в визуально непораженной АтД коже получен наиболее низкий показатель экспрессии гена HBD2 (2386,6;  $p \leq 0,01$ ) (Таблица 21).

В проведенном исследовании в очаге воспалительного процесса отмечено угнетение экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов при ЭрС, ЭрСЛ и Л клинических формах

АтД. Наиболее выраженное угнетение экспрессии гена HBD1( $p \leq 0,01$ ); HBD2 ( $p \leq 0,01$ ) и HBD3 ( $p \leq 0,05$ ) выявлено при ЭрСЛ клинической форме АтД.

При разных клинических формах АтД экспрессия генов АМП в визуально непораженной коже также меняется и варьирует в зависимости от преобладающих морфологических элементов. В участках кожи без видимых изменений происходит менее выраженное угнетение экспрессии генов дефензинов ( $p \leq 0,01$ ).

В случае HBD1 и HBD3 экспрессия гена варьирует от снижения по сравнению с контролем, до превышения показателей контрольной группы. Наиболее выраженное угнетение экспрессии гена HBD1 отмечено при ЭрСЛ форме ( $p \leq 0,01$ ); HBD3 – при ЭрСЛ форме ( $p \leq 0,01$ ). Экспрессия гена HBD2 вне очага воспалительного процесса снижается, и коррелирует с прогрессированием заболевания и переходом в ЭрС в Л клиническую форму АтД ( $p \leq 0,01$ ).

### **3.3. Динамика показателей экспрессии генов антимикробных пептидов на фоне местной противовоспалительной терапии**

#### **3.3.1. Изменение показателей экспрессии генов антимикробных пептидов HBD1, HBD2, HBD3 и HNP1 в динамике на фоне противовоспалительного гормонального наружного лечения**

Для определения динамики показателей экспрессии антимикробных пептидов у 10 детей с тяжелым течением АтД были взяты образцы соскоба кожи до начала традиционной наружной противовоспалительной терапии и сразу после ее завершения (14 дней) с участков пораженной и визуально неизменной кожи.

В данной группе преобладали мальчики (мальчики против девочек: 60% ( $n=6$ ) против 40% ( $n=4$ )). Средний возраст детей без разделения по половой принадлежности составил  $4,43 \pm 2,10$ . Средний возраст мальчиков  $4,03 \pm 2,18$ ; средний возраст девочек  $6,25 \pm 1,67$ .

У каждого ребенка были оценены показатели экспрессии АМП до начала наружного противовоспалительного лечения.

Отмечено, что в зоне активного воспалительного процесса показатели экспрессии генов некоторых  $\beta$ -дефензинов (HBD2, HBD3) были значительно ниже в очаге по сравнению с показателями, полученными в соскобах визуально непораженной АтД кожи (экспрессия гена HBD2 в очаге и вне очага: 1265,4 и 2879,5; экспрессия гена HBD3 в очаге и вне очага: 305,8 и 556,7 соответственно). Также отмечено, что в зоне воспаления показатель экспрессии гена HNP1 превышал аналогичный показатель вне очага (очаг против вне очага: 51,2 против 16,0) (Таблица 22, Таблица 23).

Сначала провели оценку динамики показателей экспрессии генов АМП в очаге воспалительного процесса. После завершения курса лечения были повторно взяты образцы кожи с тех же участков. Пациенты, принимавшие участие во второй части исследования, получали курс наружной противовоспалительной терапии с глюкокортикостероидными препаратами среднего класса биологической активности в течение 10–14 дней.

Экспрессия генов  $\beta$ -дефензинов в очаге всегда была значительно ниже до лечения и повышалась на фоне противовоспалительного лечения ( $p \leq 0,01$  по Т-критерию Вилкоксона). Стоит отметить, что интенсивность усиления экспрессии отличалась, наиболее выраженное усиление экспрессии отмечено у гена дефензина HBD1 (показатель в очаге до и после лечения: 231,1 и 838,1 соответственно), несколько менее интенсивная у HBD2 (показатель в очаге до и после лечения: 1265,4 и 236,6 соответственно) и HBD3 (показатель в очаге до и после лечения: 305,1 и 470,1 соответственно) (Таблица 22).

Таблица 22 – Показатели экспрессии генов АМП в очаге воспалительного процесса у пациентов с АтД до начала наружной противовоспалительной терапии и после 10–14 дней применения, Ме [25%; 75%]  $p \leq 0,01$

Параметр	Очаг, до лечения Ме	Очаг, после лечения Ме
HBD1	231,1 [100,8;312,4]	838,1* [613,2;1063,0]
HBD2	1265,4 [642,9;9615,9]	2386,6* [547,3;3139,7]
HBD3	305,8 [296,2;776,4]	470,1* [281,3;783,8]
HNP1	51,2 [20,3;55,2]	17,9 [14,8;36,5]

Одновременно с усилением экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов в очаге воспалительного процесса отмечают уменьшение экспрессии гена HNP1 (показатель в очаге до и после лечения: 51,2 и 17,9 соответственно).

Также были проанализированы изменение показателей экспрессии генов дефензинов в визуально непораженной коже.

При анализе экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов в образцах соскобов установлено, что показатели менялись в разной полярности. Так, на фоне противовоспалительного гормонального наружного лечения менялись показатели экспрессии гена HBD2 с повышением показателя после терапии (величина экспрессии гена HBD2 до и после лечения: 2879,5 и 3073,8 соответственно), показатель экспрессии гена HBD3 практически не менялся (величина экспрессии гена HBD3 до и после лечения 556,7 и 548,1 соответственно), в то время как показатель экспрессии гена HBD1 после терапии становился ниже, чем до начала лечения (величина экспрессии гена HBD1 до и после лечения 138,1 и 69,7 соответственно).

При оценке динамики показателей экспрессии гена HNP1 за пределами активного воспалительного процесса отмечена тенденция, как в очаге – снижение показателя экспрессии гена (значение экспрессии гена HNP1 в участке без видимого воспалительного процесса до и после лечения: 16,0 и 8,5 соответственно) (Таблица 23).

Таблица 23 – Показатели экспрессии генов АМП за пределами воспалительного процесса у пациентов с АтД до начала курса наружной противовоспалительной терапии и после 10–14 дней применения, Ме [25%; 75%]

Параметр	вне очага до лечения; Ме 25%;75%	вне очага после курса лечения Ме 25%;75%
HBD1	138,1 [88,1;2254,5]	69,7 [64,7;74,6]
HBD2	2879,5 [2386,6;6717,7]	3073,8 [501,9;3708,5]
HBD3	556,7 [667,1;2486,6]	548,1 [455,4;699,3]
HNP1	16,0 [5,8;34,7]	8,5 [4,5;13,5]

Таким образом, установлено, что на фоне наружной противовоспалительной терапии восстанавливается активность факторов врожденного иммунитета с

усилением экспрессии генов некоторых  $\beta$ -дефензинов и одновременным снижением экспрессии гена нейтрофильного пептида.

Ниже описаны клинические случаи тяжелого течения АД у детей с оценкой показателей экспрессии генов АМП до начала наружной противовоспалительной терапии и на фоне нее.

### **3.3.2. Клинические примеры восстановления экспрессии на фоне противовоспалительного гормонального наружного лечения**

*Пример 1.* Девочка С., 8 лет. Жалобы на зудящие распространенные пятна, папулы, корки и лихенизацию. Из анамнеза жизни известно: родилась от 1 беременности с угрозой прерывания на ранних сроках, 1 родов путем кесарева сечения в срок. Масса тела при рождении 3620 г., длина тела – 48 см. Оценка по шкале Апгар составила 8/9 баллов. Закричала сразу, к груди приложена на вторые сутки после рождения. В родильном доме проведена вакцинация: БЦЖ и против гепатита В.

Семейный анамнез отягощен по линии матери – у родственников 2 линии поллиноз.

В 3 года, после начала посещения детского сада, стали отмечать распространяющиеся зудящие высыпания на коже, верифицирован диагноз atopический дерматит. Применяли лечебную косметику, кремы с содержанием оксида цинка – без эффекта, непродолжительные курсы наружной гормональной терапии – с временным улучшением кожного синдрома. Обострения частые, ремиссии в динамике менее продолжительные. Отмечается прогрессирование atopического дерматита с тотальным поражением кожных покровов. Причину обострения болезни обнаружить не удастся. Пищевая аллергия – нет, острых проявлений нет.

При осмотре: состояние тяжелое по кожному синдрому, представленному тотальной сухостью кожного покрова, лихенизацией и пятнисто-папулезными элементами на всей поверхности кожи. Оценка по индексу SCORAD 86.

Верифицирован атопический дерматит, лихеноидная форма, тяжелое течение, период обострения. Рекомендован курс глюкокортикостероидов с местным действием (метилпреднизолона ацепонат мазь 0,1%) 2 раза в сутки ежедневно в течение 14 дней.

С целью оценки активности факторов врожденного иммунитета и несостоятельности кожного барьера у пациента с АД тяжелого течения были получены соскобы с кожи в 2 участках – в очаге воспалительного процесса и за его пределами, в визуально непораженной коже. Проводили оценку экспрессии генов антимикробных пептидов HBD1, HBD2, HBD3 и HNP1. Данные по АМП HBD1 выходили за пределы анализа и были поэтому исключены.

В динамике, на осмотре через 14 дней, отмечено улучшение состояния в виде купирования лихенизации, папул и пятен, уменьшения выраженности сухости кожного покрова. Индекс SCORAD на повторном осмотре на фоне наружной противовоспалительной терапии составил 52. Для оценки изменений экспрессионной активности факторов врожденного иммунитета и выработки дефензинов после клинической оценки были взяты соскобы кожи участков, выбранных при первичном осмотре.

Динамика экспрессии гена HNP1 в количественных значениях представлена выраженным снижением экспрессии как в очаге активного воспалительного процесса (экспрессия в очаге до начала и на фоне наружной противовоспалительной терапии: 24,5 против 7,3), так и за его пределами (экспрессия вне очага до начала и на фоне наружной противовоспалительной терапии: 21,5 против 3,4) (Рисунок 22).

Таким образом, у пациента с лихеноидной формой АД тяжелого течения на фоне противовоспалительного гормонального наружного лечения отмечены повышение показателей экспрессии генов защитных антимикробных пептидов в клетках кожи и снижение уровня нейтрофильного пептида, что указывает на восстановление барьерной функции кожи, а следовательно, улучшает прогноз заболевания.



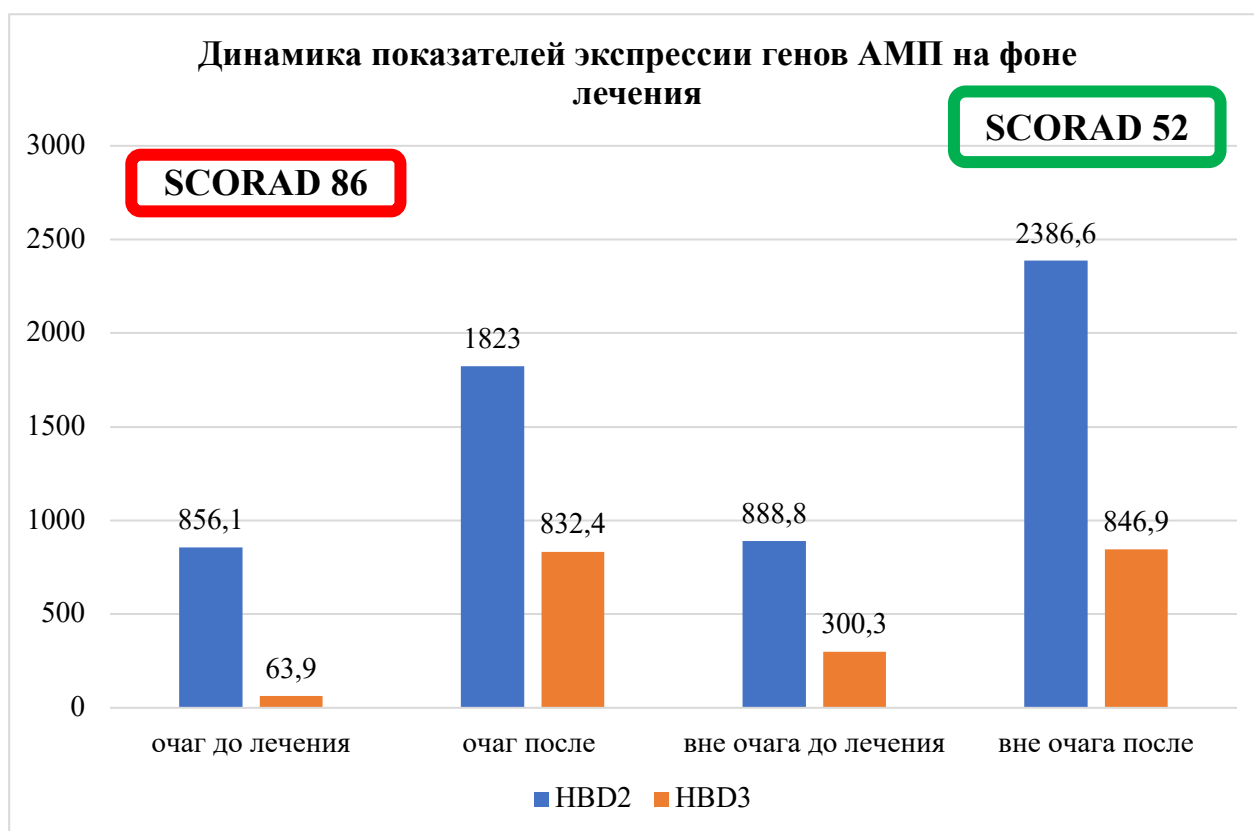


Рисунок 22 – Динамика показателей экспрессии генов АМП у пациентки С. 8 лет с Л формой АтД

*Пример 2.* Мальчик Д., 10 лет., с жалобами на выраженную сухость кожи, зудящие распространенные пятна, папулы, корки и лихенизацию. Из анамнеза жизни известно: родился от 1 беременности, протекавшей на фоне носительства цитомегаловирусной инфекции, угрозой прерывания в связи с гипертонусом матки в 3 триместре, 1 родов путем кесарева сечения в срок. Масса тела при рождении 3440 г., длина тела – 55 см. Оценка по шкале Апгар составила 8/9 баллов. Закричал сразу, к груди приложен на вторые сутки после рождения. В родильном доме медотвод от вакцинации. Семейный анамнез не отягощен. У ребенка поллиноз (проходил курс АСИТ в связи с сенсibilизацией к аллергену пыльцы березы с видимым эффектом).

Анамнез заболевания: первые симптомы дерматита возникли в возрасте 9 месяцев. Применяли лечебную косметику, наружную гормональную терапию низкой степени активности (гидрокортизон), средства, содержащие пантенол, – с незначительным непродолжительным временным эффектом в виде угасания

кожного синдрома. По мере течения заболевания обострения возникали чаще, ремиссии становились менее продолжительными. Отмечали распространение кожного синдрома на большую поверхность тела. Причину обострения болезни обнаружить не удастся. Пищевая аллергия – острых проявлений нет.

При осмотре: состояние тяжелое по кожному синдрому, представленному распространенной сухостью кожного покрова, лихенизацией и распространенными пятнисто-папулезными элементами, преимущественно в области сгибов. Оценка по индексу SCORAD 68.

Верифицирован атопический дерматит, эритематосквамозная форма с лихенизацией, тяжелое течение, период обострения. Рекомендован курс глюкокортикостероидов с местным действием (метилпреднизолона ацепонат мазь 0,1%) 2 раза в сутки ежедневно в течение 14 дней.

С целью оценки активности факторов врожденного иммунитета иммунитета и несостоятельности кожного барьера у пациента с АД тяжелого течения были получены соскобы с кожи в 2 участках – в очаге воспалительного процесса и за его пределами, в визуально непораженной коже. Проводили оценку экспрессии генов антимикробных пептидов HBD1, HBD2, HBD3 и HNP1. Данные по АМП HBD1 выходили за пределы анализа и были поэтому исключены.

В динамике, на осмотре через 14 дней, отмечено улучшение состояния в виде купирования лихенизации, папул и пятен, уменьшения выраженности сухости кожного покрова. Индекс SCORAD на повторном осмотре после курса наружной противовоспалительной терапии составил 26. Для оценки изменений экспрессионной активности факторов врожденного иммунитета и выработки дефензинов после клинической оценки были взяты соскобы кожи участков, выбранных при первичном осмотре.

На фоне наружного противовоспалительного лечения отмечена выраженная положительная динамика в виде купирования местного воспалительного процесса и усиления активности факторов врожденного иммунитета (Рисунок 23).

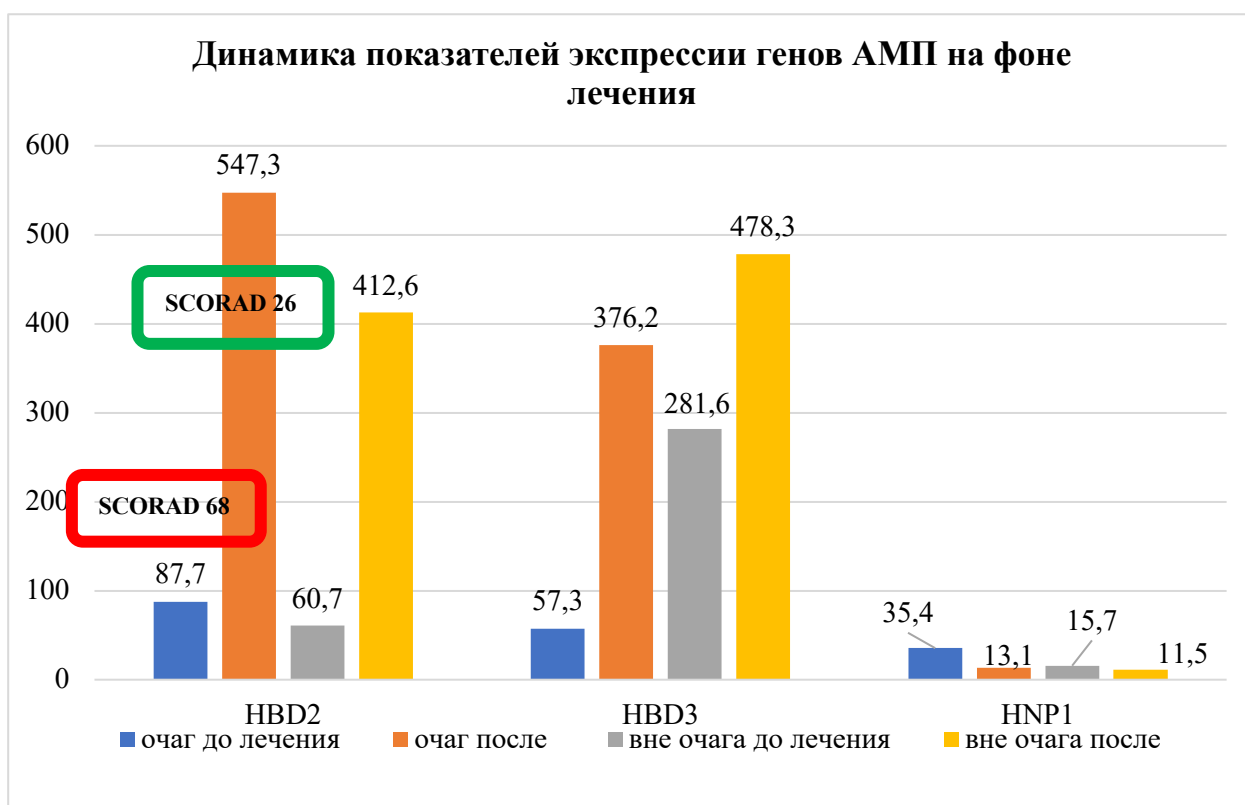


Рисунок 23 – Динамика показателей экспрессии генов АМП у пациента Д. 10 лет с ЭрСЛ формой АтД

Таким образом, у пациента с эритематосквамозной формой АтД с лихенизацией тяжелого течения на фоне противовоспалительного гормонального наружного лечения отмечены восстановление показателей экспрессии генов дефензинов в клетках кожи и снижение уровня нейтрофильного пептида, что способствует восстановлению и поддержанию защитной барьерной функции кожи, а следовательно, улучшает прогноз заболевания и препятствует прогрессированию заболевания.

*Пример 3.* Мальчик Г., 4 месяца, с жалобами на зуд кожи, распространенные гиперемированные пятна, признаки экссудации на коже, сухость кожи. Из анамнеза жизни известно: родился от 2 беременности (1 – медикаментозный аборт), 1 естественных родов. Масса тела при рождении 3720 г., длина тела – 52 см. Оценка по шкале Апгар составила 8/9 баллов. Закричал сразу, к груди приложен на первые сутки после рождения. В родильном доме отказ матери от вакцинации. Семейный анамнез не отягощен.

Из анамнеза заболевания известно: с 2 месяцев стали возникать гиперемизированные пятна на коже, которые не купировались применением лечебной косметики, постепенно стали распространяться, присоединились зуд, признаки экссудации. При выраженной гиперемии применяли эмоленды. На фоне прогрессирования заболевания назначен метилпреднизолона ацепонат крем 0,1% коротким курсом – с эффектом, однако через месяц повторное обострение кожного процесса. Заболевание в динамике прогрессирует.

При осмотре: состояние тяжелое по кожному синдрому, представленному распространенной сухостью кожного покрова, лихенизацией и распространенными пятнисто-папулезными элементами, преимущественно в области сгибов. Оценка по индексу SCORAD 65.

Верифицирован атопический дерматит, эритематосквамозная форма с лихенизацией, тяжелое течение, период обострения. Рекомендован курс глюкокортикостероидов с местным действием (метилпреднизолона ацепонат мазь 0,1%) 2 раза в сутки ежедневно в течение 14 дней.

С целью оценки активности факторов врожденного иммунитета и несостоятельности кожного барьера у пациента с АД тяжелого течения были получены соскобы с кожи в 2 участках – в очаге воспалительного процесса и за его пределами, в визуально непораженной коже. Проводили оценку экспрессии генов антимикробных пептидов HBD1, HBD2, HBD3 и HNP1. Данные по АМП HBD1 выходили за пределы анализа и были поэтому исключены.

В динамике, на осмотре через 14 дней, отмечено улучшение состояния в виде купирования очагов гиперемии, корок, экссудации. Индекс SCORAD на повторном осмотре после курса наружной противовоспалительной терапии составил 28. Для оценки изменений экспрессионной активности факторов врожденного иммунитета и выработки дефензинов после клинической оценки были взяты соскобы кожи участков, выбранных при первичном осмотре.

При оценке показателей экспрессии гена HNP1 установлено выраженное угнетение экспрессии в очаге воспалительного процесса на фоне наружной терапии (экспрессия в очаге до лечения против экспрессии в очаге после лечения: 33,3

против 16,9). Уменьшение экспрессии отмечено и за его пределами, в коже без видимых изменений. Отмечено угнетение экспрессии с 18,8 до 9,7. На графике данные не представлены в связи с большой разницей показателя экспрессии гена HBD2 и HNP1. На фоне наружного противовоспалительного лечения отмечена выраженная положительная динамика показателей экспрессии генов АМП (Рисунок 24).

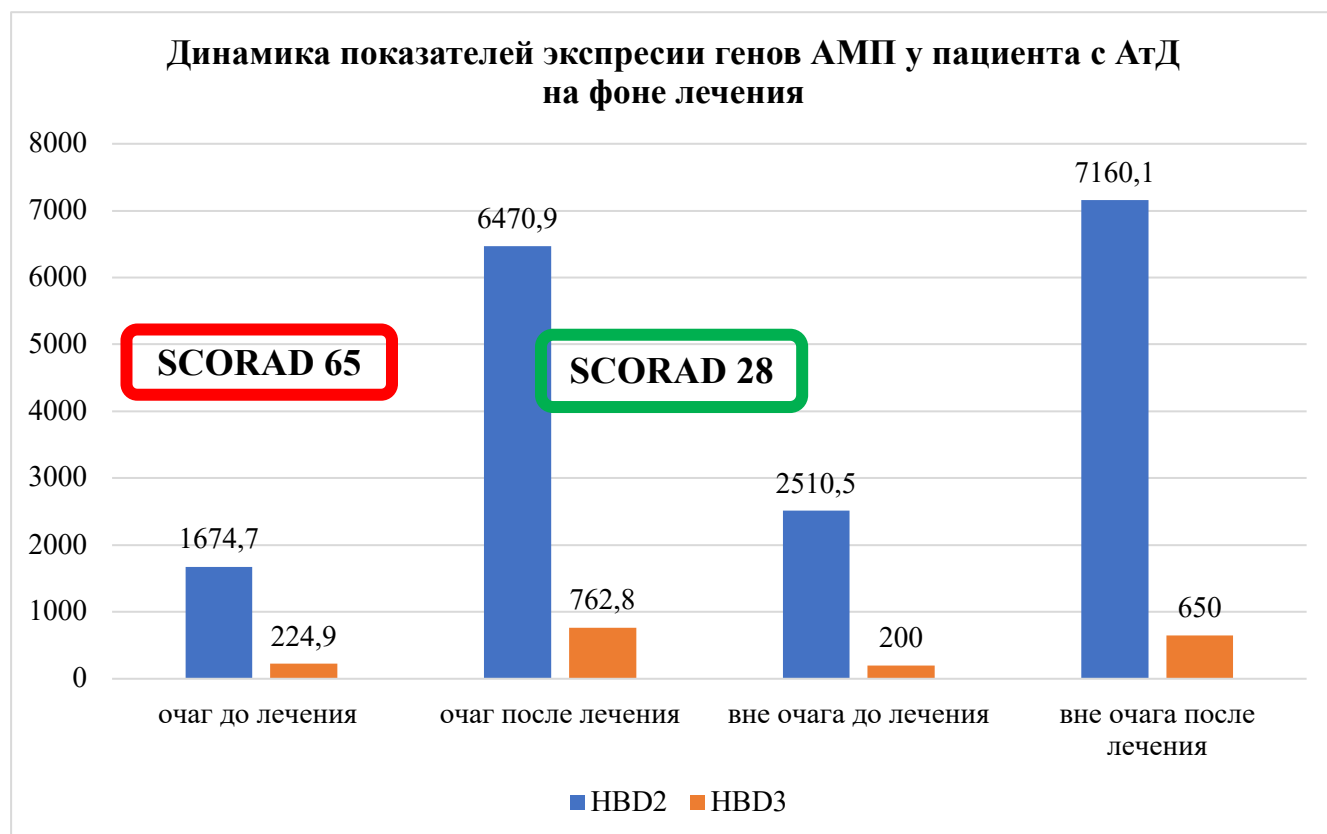


Рисунок 24 – Динамика показателей экспрессии генов АМП у пациента Г. 4 мес. с ЭрСЛ формой АтД

Таким образом, у пациента с эритематосквамозной формой АтД с лихенизацией тяжелого течения на фоне противовоспалительного гормонального наружного лечения отмечено восстановление активности факторов врожденного иммунитета (в виде усиления экспрессии генов дефензинов HBD2 и HBD3 и одновременное угнетение экспрессии гена HNP1) и целостности кожного покрова, обеспечивающего барьерную функцию кожи и предотвращающее прогрессирование заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит – хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся непрерывно-рецидивирующим течением, определенными патофизиологическими нарушениями, приводящими к различным клиническим проявлениям болезни [30,31,127].

Ключевое звено патогенеза заболевания – нарушение целостности кожного барьера, приводящее к патологическим иммунным реакциям вследствие контакта кожи с разными чужеродными белками и развитием локального воспаления [36,101,123,130].

Нарушения со стороны функционирования врожденного и приобретенного иммунитета приводят к развитию местного иммуноопосредованного воспалительного процесса, что еще больше усугубляет несостоятельность кожного барьера, провоцируя более тяжелое течение АтД [40,90,101]. При прогрессировании заболевания угнетается экспрессия генов факторов врожденного иммунитета, кожный покров теряет способность поддерживать постоянство микробиоценоза кожи, обедняется микробная среда, снижается его защитная функция [104,105,132,133]. При нарастании тяжести течения из-за низкой эффективности традиционной наружной терапии сложнее достигается ремиссия болезни, растет риск возникновения очередного обострения, вследствие чего значительно нарушается качество жизни пациента [127]. Все это указывает на необходимость поиска новых маркеров прогрессирующего течения АтД с последующей разработкой вариантов эффективного лечения пациентов для повышения вероятности наступления стойкой клинической ремиссии и улучшения прогноза заболевания.

Несмотря на то, что в настоящее время ученые проводят большое число научных исследований, посвященных оценке влияния факторов врожденного иммунитета на иммунные реакции, лежащие в основе патогенеза АтД, этот вопрос остается не до конца изученным [98, 150]. Вследствие недооценки роли дефензинов в развитии АтД растет число пациентов с тяжелыми формами заболевания [144].

Известно, что наиболее частый дебют АтД возникает в первый год жизни ребенка [45]. При анализе показателей заболеваемости и распространенности АтД отмечают высокий риск дебюта АтД у первых по счету детей с наследственной семейной отягощенностью по аллергическим болезням [15,16,42]. Результаты опубликованных научных работ о преимущественной заболеваемости среди лиц определенного пола и зависимости между полом и возрастом дебюта АтД противоречивы [76].

В нашем исследовании мы проанализировали поло-возрастные особенности развития АтД у детей и подростков. Было отмечено, что среди пациентов с АтД преобладали мальчики. При анализе особенностей течения АтД у мальчиков и девочек была отмечено, что девочки были старше по возрасту.

Наши результаты согласуются с результатами зарубежных источников, где указывают на более высокий риск развития АтД у мальчиков [76,98]. Некоторые ученые объясняют более высокую распространенность АД у мальчиков их повышенной эмоциональной возбудимостью, особенностями темперамента детей при обострении АтД, что влияет на более высокую вероятность обращения родителей к врачам в их раннем возрасте [98].

По результатам проведенного исследования, при среднетяжелом течении мальчики были младше девочек, при тяжелом течении дебют заболевания у них возникал в более раннем возрасте ( $p=0,05$ ). Кроме того, при оценке особенностей течения АтД у мальчиков установлено, что при тяжелом течении первые симптомы болезни возникали у них в более раннем возрасте ( $p=0,03$ ).

Аналогичных данных исследований, посвященных изучению особенностей дебюта АтД, обнаружено не было.

При анализе определенной клинической формы было отмечено, что при ЭрС форме были дети более раннего возраста с легкими проявлениями АтД, при Л – с тяжелым течением болезни  $p \leq 0,001$ .

При среднетяжелом течении ЭрС клинической формы девочки, по сравнению с мальчиками, заболели АтД значительно раньше ( $p=0,01$ ). У мальчиков по мере усиления тяжести ЭрСЛ формы дебют АтД возникал в более

раннем возрасте ( $p \leq 0,001$ ). При Л клинической форме тяжелое течение вне зависимости от половой принадлежности встречалось у пациентов значительно чаще, чем при ЭрС и ЭрСЛ клинических формах ( $n=13$  (68,4%) против  $n=0$  (0%) и  $n=4$  (12,5%) соответственно,  $p < 0,001$ ). Первые симптомы дерматита при тяжелом течении болезни у девочек с Л клинической формой возникали в более старшем возрасте, чем у мальчиков ( $p=0,04$ ).

Результаты проведенного исследования согласуются с данными другой научной работы, где также было указано на то, что при тяжелом течении чаще отмечается ранний дебют АтД без указания на половую принадлежность пациентов [65].

Известно, что в развитии АтД определенную роль играет наследственная отягощенность. В нашем исследовании установлено, что дети с АтД значительно чаще имели наследственную предрасположенность к заболеванию (13% против 87%, дети с АтД без отягощенного семейного анамнеза и дети с АтД при отягощенном семейном анамнезе соответственно,  $p < 0,001$ ). Как при наследственной отягощенности, так и без нее, АтД чаще развивался у мальчиков: 60,9% ( $n=53$ ) против 69,2% ( $n=9$ ).

АтД чаще прослеживался в семьях, где аллергическими заболеваниями страдали родственники по линии матери, или у матери был АтД ( $n=81$ , 81%, ( $p < 0,001$ ).

Был проведен анализ особенностей развития АтД разной степени тяжести в зависимости от варианта отягощенности семейного анамнеза. АтД тяжелого течения чаще встречался в семьях с отягощенным анамнезом исключительно по линии матери или по линии матери в сочетании с АтД у самой матери ( $p=0,001$ ). АтД среднетяжелого течения встречался у детей, в семьях которых были аллергические заболевания по обеим линиям ( $p=0,001$ ). В нашем исследовании риск прогрессирующего тяжелого течения АтД с развитием лихеноидных изменений на коже был выше в семьях с отягощенностью по линии матери в сочетании с АтД у матери или без него ( $p=0,043$ ).



Результаты проведенного исследования согласуются с результатами зарубежных исследований, где также указывают на более высокие показатели распространенности АтД у детей в семьях с отягощенным семейным анамнезом по atopическим заболеваниям [81], по одной или по обоим линиям [65]. При наличии АтД у родителей высокий риск развития АтД ребенка был выше при наличии заболевания у матери [107,118].

В настоящее время исследователями проведен научный анализ разных анамнестических факторов, способных влиять на развитие или течение АтД у ребенка: взаимосвязи курения, особенностей питания матери во время беременности с последующим развитием АтД у ребенка [56]. Также ученые анализировали риск развития АтД в зависимости от родоразрешения. Так, при оперативном родоразрешении риск развития болезни выше [104]. Результаты нашего исследования согласуются с результатами зарубежных ученых. Было отмечено, что в случаях развития АтД патологическое течение беременности выявлено в 50% (n=50) случаев, угроза прерывания беременности была чаще тогда, когда беременность заканчивалась оперативным родоразрешением ( $p \leq 0,01$ ).

Был проведен анализ вскармливания детей с АтД. В литературе представлены или противоречивые результаты, или (что встречалось чаще) результаты со статистически незначимыми различиями при изучении влияния продолжительности грудного вскармливания на риск развития АтД [99]. Лишь в одном исследовании ученые выявили положительное влияние грудного вскармливания на снижение риска развития АтД у ребенка [58]. В нашем исследовании дети, имеющие АтД, чаще были на искусственном вскармливании. Непродолжительное грудное вскармливание не влияло на тяжесть течения болезни.

Известно, что дети с АтД находятся в группе риска развития других atopических заболеваний [80]. Нами было отмечено, что сопутствующая аллергическая патология развивается в 83% случаев; у детей с АтД чаще встречался САР или сочетание САР и БА. Наиболее ранний дебют АтД отмечен у детей, у которых впоследствии присоединился САР ( $0,6 \pm 0,46$  лет),  $p \leq 0,05$ . АтД тяжелого

течения развивался у детей или при изолированном АтД, или при сочетании АтД с САР и БА ( $p=0,05$ ).

Результаты проведенного исследования согласуются с результатами зарубежных исследований, где отмечают более высокий риск развития респираторных проявлений аллергических заболеваний у пациентов с АтД [75]. Наиболее часто у них встречается аллергический ринит [44].

АтД – многофакторное заболевание, сопровождающееся нарушениями барьерной функции кожи, в развитии которых принимают участие изменения со стороны функциональной активности факторов врожденного иммунитета. Особое внимание ученые сосредоточено на изучении экспрессии генов АМП в очаге воспаления [39,108].

В настоящей научной работе было проведено исследование экспрессии генов основных АМП – HBD1, HBD2, и HBD3 и HNP-1 – в очаге воспалительного процесса у пациентов с АтД с различными клиническими формами заболевания и при разной тяжести болезни и выраженности местного воспаления.

Было установлено, что экспрессия генов АМП меняется в очаге воспалительного процесса в зависимости от тяжести течения заболевания. Отмечены низкие показатели экспрессии генов HBD1, HBD2, и HBD3, коррелирующие со степенью тяжести заболевания ( $p \leq 0,05$ ). Установлено наиболее выраженное снижение экспрессии гена HBD2 в очаге при среднетяжелом течении и экспрессии гена конститутивного HBD1 при легком течении ( $p \leq 0,01$ ); для HBD3 – при тяжелом течении ( $p=0,03$ ). При анализе изменения экспрессии гена нейтрофильного пептида получена тенденция к усилению экспрессии при нарастании тяжести. Наши результаты по изменению экспрессии генов АМП в очаге воспалительного процесса при АтД согласуются с результатами зарубежных исследований [92].

Экспрессия генов АМП меняется не только в зависимости от степени тяжести заболевания, но и в зависимости от клинической формы АтД. К моменту проведения исследования в литературных источниках не было найдено научных

работ по изучению экспрессии генов АМП в зависимости от преобладающего морфологических элементов на коже.

В нашем исследовании при всех клинических формах АтД (ЭрС, ЭрСЛ и Л) отмечено угнетение экспрессии генов  $\beta$ -дефенинов. Наиболее выраженное угнетение экспрессии гена HBD1 ( $p \leq 0,01$ ); HBD2 ( $p \leq 0,01$ ) и HBD3 ( $p \leq 0,05$ ) выявлено при ЭрСЛ клинической форме АтД. При анализе экспрессии нейтрофильного пептида по мере перехода от форм с острыми воспалительными изменениями к клиническим проявлениям АтД, сопровождающимся лихеноидными элементами, отмечена тенденция к усилению экспрессии.

В проведенном исследовании впервые проанализировано изменение показателей экспрессии всех дефенинов в коже пациентов с АтД как в зоне активного воспалительного процесса, так и за его пределами. Проведена сравнительная характеристика экспрессии генов АМП, установлено, что степень угнетения экспрессии достигает максимальных значений при прогрессирующем и тяжелом течении ( $p \leq 0,01$ ).

У пациентов с АтД происходит угнетение экспрессии генов АМП в коже за пределами очага воспаления; при этом оно менее выраженное, чем в зоне воспаления ( $p \leq 0,01$ ). В данном исследовании установлено, что у пациентов с АтД в коже без видимых изменений также меняется экспрессия генов АМП. В большинстве случаев в коже, находящейся за пределами очага воспаления, происходит изменение экспрессии в виде угнетения выработки  $\beta$ -дефенинов ( $p < 0,01$ ). По мере прогрессирования заболевания вне очага воспаления происходит угнетение экспрессии генов HBD1 и HBD2, с максимально низкими показателями экспрессии при тяжелом течении АтД ( $p < 0,01$ ), при этом разница между показателями экспрессии генов в очаге и за его пределами нарастает за счет более интенсивного угнетения экспрессии в очаге воспаления. ( $p \leq 0,01$ ).

При разных клинических формах АтД экспрессия генов АМП в визуально непораженной коже также меняется и варьирует в зависимости от преобладающих морфологических элементов. В участках кожи без видимых изменений происходит менее выраженное угнетение экспрессии генов дефенинов ( $p \leq 0,01$ ). В случае

HBD1 и 3 экспрессия гена варьирует от снижения по сравнению с контролем, до превышения показателей контрольной группы. Наиболее выраженное угнетение экспрессии гена HBD1 отмечено при ЭрСЛ форме ( $p \leq 0,01$ ); HBD3 – при ЭрСЛ форме ( $p \leq 0,01$ ). Экспрессия гена HBD2 вне очага воспалительного процесса снижается и коррелирует с прогрессированием заболевания и переходом в ЭрС в Л клиническую форму АтД ( $p \leq 0,01$ ).

Как и в очаге воспалительного процесса, в визуально непораженной коже отмечена тенденция к усилению экспрессии гена HNP1, причем степень ее повышения находится в зависимости от клинической формы АтД с достижением наиболее высоких показателей при преобладании лихеноидных элементов.

Таким образом, в настоящем исследовании наиболее выраженное угнетение отмечено непосредственно в очаге заболевания, что обусловлено несостоятельностью кожного барьера, преобладанием Th2-иммунного воспаления, цитокины которого угнетают экспрессию генов АМП, особенно HBD2 и в меньшей степени HBD3 [63,92,95,137]. В литературе отмечают, что степень угнетения экспрессии зависит от островоспалительных изменений и тяжести течения заболевания: при более высокой концентрации провоспалительных цитокинов происходит более интенсивное угнетение экспрессии АМП [110,113].

Учитывая тот факт, что эпителиальные клетки продуцируют  $\beta$ -дефензины в неактивной форме, их активация и дальнейшее преобразование должно происходить под воздействием протеаз непосредственно на поверхности эпителиальной выстилки [92], однако этого не происходит. В условиях снижения экспрессии антимикробных пептидов поддержание нормальной защитной барьерной функции кожи становится невозможным, что может приводить к прогрессированию заболевания.

Одновременно с нарушением барьерной функции кожи, при изменении липидного баланса (а также ламеллярных телец) в коже пациентов с АтД не поддерживается на постоянном уровне показатель экспрессии гена основного АМП – HBD2 [67]. В литературе отмечено, что HBD1, HBD2, HBD3 и HBD4 способствуют привлечению разных представителей лейкоцитарного роста, в

частности с фагоцитарной активностью (ДК, моноцитов, нейтрофилов), а непосредственно HBD2 являются хемоаттрактантом для ДК, Т-клеток памяти [123]. Существует мнение, что исключительно HBD2 способен блокировать К-канал (как происходит при контакте клетки организма с токсином) и, таким образом, предотвращать выработку ИЛ-2 Т-клетками и моноцитарными клетками [77]. Зуд, или расчесывание кожи, можно расценивать как механическое повреждение кожи, которое также должно было способствовать повышению экспрессии генов АМП, в особенности HBD2 и HBD3. Это связано с тем, что их экспрессия должна повышаться под влиянием факторов внешней среды. Однако в условиях преобладающего Th2-иммунного воспаления усиление экспрессии невозможно [125]. По нашим данным, экспрессия генов основных АМП, обеспечивающих поддержание защитной и барьерной функции кожи –  $\beta$ -дефензинов, – снижается. Угнетается экспрессия генов как дефензинов, выделяемых под воздействием внешних стимулов, так и представителей, выделяемых на постоянной основе, что согласуется с данными литературы [63,92].

С учетом наиболее выраженного угнетения экспрессии гена HBD2, показатели экспрессии данного дефензина характеризуют степень нарушения кожного барьера, достигая максимально низких показателей экспрессии при тяжелом течении болезни и Л форме АтД. Принимая во внимание установленное угнетение экспрессии генов HBD1-3 в коже без видимых изменений, наиболее выраженного при HBD2, дефензины HBD2, HBD3 и в меньшей степени HBD1 можно рассматривать как маркеры тяжести течения АтД и факторы риска прогрессирования заболевания, определяющие прогноз АтД.

Несмотря на повышение показателя экспрессии гена HNP1 по мере прогрессирования заболевания, в проведенном исследовании отмечена высокая вариабельность значений. Это связано с тем, что в некоторых ситуациях происходит угнетение экспрессии гена по принципу обратной связи, и новый пул клеток не принимает участие в воспалительной терапии, в частности это может быть обусловлено эндоцитозом цитокинов клетками эндотелия [89,117].

На основании полученных результатов исследования можно прийти к выводу, что HNP1 играет важную роль в развитии и течении воспалительного процесса при АтД как в зоне активного воспаления, так и за его пределами. Установлено усиление экспрессии гена, прямо пропорциональное как тяжести заболевания, так и клинической форме АтД. Этот параметр характеризует выраженность воспалительной реакции, так как он имеет тенденцию к повышению экспрессии в очаге воспалительного процесса при тяжелом течении и лихеноидной форме. На фоне привлечения пула нейтрофилов в очаг воспаления титры HNP1 достаточно высоки, чтобы угнетать гибель нейтрофилов именно в зоне воспаления, в дополнение к этому паракринный и аутокринный эффекты приводят к дальнейшему повышению концентрации HNP1 в нейтрофилах и в очаге воспалительного процесса впоследствии [109,152]. При хроническом воспалительном процессе отмечается более выраженный ответ со стороны нейтрофилов на фоне высокой колонизации кожи условно-патогенной флорой при снижении защитных свойств кожного барьера [59] и способностью HNP1 выступать в качестве хемоаттрактанта для других факторов врожденного иммунитета, в частности клеток с фагоцитарной активностью (моноцитов и ДК) [93].

При обнаружении HNP1 вне очага АтД можно прийти к выводу о развитии менее интенсивного воспаления в коже пациента с АтД без видимых изменений [57].

В настоящее время в литературе не представлено результатов исследований по изучению особенностей изменения показателей экспрессии генов дефензинов у пациентов разных возрастных категорий, имеющих АтД, в частности у детей и подростков. Были проведены попытки оценить концентрацию HNP1 у доношенных и недоношенных новорожденных детей в пуповинной крови [73]. Было найдено одно исследование с указанием на выраженные индивидуальные особенности экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов в слизистых оболочках детей разного возраста [68]. Проведено 1 исследование с опытами на мышах по оценке экспрессии генов АМП в кишечнике [96].

Степень изменения экспрессионной способности в нашем исследовании отличалась в разных участках кожи пациентов с АтД в разные возрастные периоды.

В очаге воспалительного процесса у детей всех возрастных групп выявлено угнетение экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов, наиболее выраженное у гена HBD2, в меньшей степени – HBD3 и HBD1. Отмечено наиболее выраженное угнетение экспрессии гена HBD2 у детей в возрасте 3–7 лет, имеющих АтД ( $p \leq 0,01$ ), у детей старше 7 лет – HBD1 и HBD3 ( $p \leq 0,01$ ). При этом экспрессия нейтрофильного пептида всегда была выше и отличалась у детей разного возраста, достигая максимальных показателей экспрессии в возрастной группе 1–3 лет ( $p \leq 0,01$ ).

В проведенном исследовании установлено, что экспрессия меняется также и в коже без видимых изменений. У детей разного возраста, имеющих АтД, в коже без видимых изменений отмечено угнетение экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов; степень угнетения показателей экспрессии вне очага меньше, чем в очаге воспаления ( $p \leq 0,01$ ). Наиболее выраженное угнетение экспрессии генов дефензинов за пределами активного воспалительного процесса отмечено у генов HBD2 и HBD1 у детей до 1 года ( $p \leq 0,01$ ). В проведенном исследовании не установлено статистически значимых различий в показателях экспрессии генов АМП в определенные возрастные периоды в очаге воспалительного процесса и за его пределами.

В настоящее время в мире не проведено исследований по оценке динамики показателей экспрессии генов АМП в коже детей и подростков с АтД, в частности тяжелого течения на фоне проводимой наружной терапии глюкокортикостероидами. В литературе отмечены случаи определения показателей экспрессии путем биопсии у небольшой выборки пациентов с АтД без указания определенной клинической формы и тяжести течения заболевания после применения ТИК [62] или изменение экспрессии генов АМП в образцах кератиноцитов человека при добавлении ТИК в лабораторных условиях. В данной работе нет ключевых характеристик пациентов с АтД, позволяющих выделить преобладающий морфологический элемент, фазу заболевания и определить тяжесть течения АтД [119].

В проведенном исследовании динамика показателей изучена у пациентов с АтД тяжелого течения до начала наружной противовоспалительной терапии и после 10–14-дневного курса лечения.

Так, на фоне наружной противовоспалительной терапии нами было отмечено восстановление активности факторов врожденного иммунитета с усилением экспрессии генов некоторых  $\beta$ -дефензинов и одновременным снижением экспрессии гена нейтрофильного пептида. Наиболее выраженная динамика при анализе показателей экспрессии отмечена в случае HBD2 и HNP1.

В проведенном исследовании установлен факт восстановления защитной функции кожи на фоне наружного лечения с восстановлением нормального состояния кожи при визуальном осмотре детей с АтД с оценкой показателей индекса SCORAD. Было отмечено, что на фоне наружной противовоспалительной терапии восстанавливается активность факторов врожденного иммунитета с усилением экспрессии  $\beta$ -дефензинов и одновременным снижением экспрессии гена нейтрофильного пептида.

При анализе активности факторов врожденного иммунитета у детей и подростков с АтД установлено, что выраженность изменений экспрессии генов дефензинов зависит не только от тяжести течения заболевания, от формы АтД с определенными преобладающими морфологическими элементами, но и от участка кожи конкретного пациента – очаг патологического процесса или визуально непораженная АтД кожа. На фоне наружной противовоспалительной терапии экспрессия генов АМП у пациентов с АтД тяжелого течения восстанавливается, что улучшает прогноз течения заболевания, повышает вероятность наступления ремиссии и способствует поддержанию защитной и барьерной функции кожи пациентов.

Таким образом, можно прийти к выводу, что при АтД у детей с разными клиническими проявлениями болезни нарушается выработка факторов врожденного иммунитета в виде снижения экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов не только в очаге воспалительного процесса, но и за его пределами с одновременной тенденцией к увеличению экспрессии гена HNP-1. Данные изменения



характеризуют нарушение защитной функции кожного барьера. После проведенного противовоспалительного гормонального наружного лечения отмечается снижение индекса SCORAD, в клинической картине проявляющееся угасанием воспалительного процесса, что дает представление о восстановлении способности кожи выполнять свою защитную и барьерную функции благодаря усилению экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов и снижению экспрессии гена HNP1.

## ВЫВОДЫ

1. У мальчиков риск тяжелого течения атопического дерматита и лихеноидной клинической формы заболевания выше при раннем дебюте заболевания и отягощенном аллергологическом анамнезе по линии матери.
2. При эритематосквамозной форме атопического дерматита преобладало легкое течение (65,3%, n=32), при эритематосквамозной форме с лихенизацией – среднетяжелое течение (50%, n=16), при лихеноидной форме – тяжелое течение (68,4%, n=13).
3. Наличие/отсутствие сезонного аллергического ринита и/или бронхиальной астмы не влияли на риск развития тяжелого течения атопического дерматита.
4. По сравнению с кожей здоровых детей экспрессия генов дефензинов у детей и подростков в визуально пораженной атопическим дерматитом коже у пациентов всех возрастных категорий отмечены низкие показатели экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов: наиболее интенсивно снижена экспрессия гена HBD2, в меньшей степени – HBD3 и HBD1. Экспрессия мРНК HBD2 была снижена у детей до года в 2,3 раза; у детей 1–3 лет – в 2,8 раза; у детей старше 7 лет – в 2,4 раза; наиболее низкие показатели экспрессии гена HBD2 (в 3,1 раз меньше, чем у здоровых детей) отмечены у детей 3–7 лет. Экспрессия гена HBD1 у детей до года была выше в 1,5 раза, а гена HBD3 – ниже в 1,4 раза, чем у здоровых детей. Экспрессия генов HBD1 и HBD3 у детей 1–3 лет была ниже в 1,3 и 1,2 раза соответственно; у детей 3–7 лет – в 1,2 и 1,4 раза соответственно ниже. Максимально низкие показатели экспрессии гена HBD1 (в 2,7 раз) и HBD3 (в 1,8 раз) отмечены у детей старше 7 лет.
5. По сравнению с кожей здоровых детей в коже, пораженной атопическим дерматитом, экспрессия гена HBD1 снижена в 1,4 раза при легком течении, имеет тенденцию к снижению (в 1,3 раза) при среднетяжелом течении и повышена (в 1,1 раза) при тяжелом течении. Вне зависимости от степени тяжести атопического дерматита в очаге воспаления экспрессия гена HBD2 была снижена: при легком течении отмечена тенденция к снижению (в 2,2 раза), при тяжелом течении более выраженное снижение (в 3,3 раза), при среднетяжелом течении – наиболее низкий

показатель (в 5,6 раза ниже). Степень снижения экспрессии гена HBD3 увеличивалась по мере усиления тяжести течения заболевания (легкое течение – в 1,5 раза; среднетяжелое – в 1,6 раз; тяжелое течение – в 1,8 раз).

6. При сравнении с кожей здоровых детей в коже, пораженной атопическим дерматитом, при эритематосквамозной форме атопического дерматита отмечали умеренное снижение показателей экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов (HBD1 – в 1,0 раз HBD2 – в 2,2 раза; HBD3 – в 1,5 раза соответственно). При лихеноидной форме отмечено более выраженное снижение экспрессии мРНК дефензинов HBD2 – в 4,2 раза; HBD3 – в 1,4 раза соответственно и повышение экспрессии гена HBD1 в 1,3 раза. При эритематосквамозной форме с лихенизацией отмечены наиболее интенсивное снижение экспрессии генов  $\beta$ -дефензинов (HBD1 – в 1,8 раз, HBD2 – в 7,1 раза; HBD3 – в 1,8 раза).

7. У пациентов с атопическим дерматитом экспрессия генов  $\beta$ -дефензинов в очаге воспаления была ниже, чем в коже без видимых изменений, вне зависимости от возрастной категории. Вне очага воспалительного процесса экспрессия мРНК HBD1 в детей 1–3 лет была выше в 1,1 раза, чем очаге; у детей до года, 3–7 лет и старше 7 лет была снижена в 3,5 раза, 1,3 раза и 1,0 раз соответственно. Экспрессия гена HBD2 и HBD3 была снижена у детей до года в 1,9 и 1,2 раз соответственно; у детей 1–3 лет – в 1,5 и 1,1 раза соответственно; у детей 3–7 лет – в 1,5 и 1,1 раза соответственно, у детей старше 7 лет – в 1,8 и 1,0 раз соответственно.

8. При атопическом дерматите экспрессия HBD1 в визуально непораженной коже повышена при эритематосквамозной клинической форме (в 1,5 раза), снижена при лихеноидной клинической форме (в 1,3 раза), наиболее интенсивное снижение отмечено при эритематосквамозной форме с лихенизацией (в 2,5 раза). Экспрессия мРНК HBD2 интенсивно снижается по мере прогрессирования заболевания (снижена при эритематосквамозной, эритематосквамозной с лихенизацией и лихеноидной формах в 1,5; 1,8 и 2,3 раз соответственно). Экспрессия гена HBD3 была снижена при эритематосквамозной и эритематосквамозной форме с лихенизацией в 1,2 и 1,3 раза соответственно, при лихеноидной форме – была повышена в 1,3 раза.

9. У детей с атопическим дерматитом в коже вне очага воспаления экспрессия гена HBD1 была повышена при легком течении (в 1,8 раза), при среднетяжелом и тяжелом течении интенсивно снижалась (в 1,2 и 2,2 раз соответственно). По мере усиления тяжести течения заболевания экспрессия мРНК HBD2 и HBD3 снижалась: при легком течении – в 1,5 и 1,1 раза соответственно; при среднетяжелом течении – в 1,9 и 1,2 раз соответственно; при тяжелом течении – в 2,0 и 1,0 раз соответственно).

10. Экспрессия гена нейтрофильного пептида у детей с атопическим дерматитом была в большей степени повышена в очаге атопического дерматита у детей всех возрастных категорий (очаг vs вне очага: у детей до года – в 3,1 и 1,5 раз соответственно; в 1–3 года – в 4,1 и 1,3 раза соответственно; в 3–7 лет – в 1,4 и 1,4 раза соответственно; и у детей старше 7 лет – в 3,1 и 2,7 раза соответственно).

11. Экспрессия гена нейтрофильного пептида при легком течении атопического дерматита в очаге воспаления была выше (в 1,5 раза), чем у здоровых детей, а в коже без видимых изменений была ниже (1,1 раза), чем у здоровых детей. По мере усиления тяжести течения заболевания экспрессия повышалась как в очаге воспаления, так и за его пределами (очаг vs вне очага при среднетяжелом течении: в 3,6 и 1,5 раза соответственно; при тяжелом течении: 4,3 и 2,3 раза соответственно).

12. Вне зависимости от клинической формы в очаге атопического дерматита экспрессия гена нейтрофильного пептида была более высокой, чем вне очага: при эритематосквамозной форме – в 2,3 и 1,4 раза соответственно; при эритематосквамозной форме с лихенизацией – в 3,5 и 1,6 раза соответственно; наиболее интенсивное усиление экспрессии отмечено при лихеноидной клинической форме – в 4,4 и 2,9 раза соответственно.

13. На фоне противовоспалительной гормональной наружной терапии отмечается тенденция к нормализации экспрессии генов антимикробных пептидов с усилением экспрессии генов дефензинов типа  $\beta$  и снижением экспрессии гена нейтрофильного пептида в коже пациентов с АД, как в зоне воспалительного процесса, так и в визуально не пораженной атопическим дерматитом коже.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для предупреждения развития тяжелых форм атопического дерматита необходимо выделять детей с высоким риском прогрессирующего течения болезни, обращая внимание на отягощенность семейного анамнеза по аллергическим заболеваниям по линии матери, сопутствующий АтД у матери, ранний возраст дебюта атопического дерматита и мужской пол. Выделение группы риска детей необходимо для их диспансерного наблюдения с назначением надлежащего наружного лечения для восстановления барьерной функции кожи.
2. Показатели экспрессии АМП  $\beta$ -дефензина-2 человека (HBD2) и нейтрофильного пептида (HNP1), характеризующие степень несостоятельности защитной функции кожного барьера, можно рассматривать в качестве диагностических маркеров прогрессирующего течения АтД с формированием тяжелых и лихеноидных форм.
3. Для анализа эффективности проводимой терапии и определения прогноза течения АтД возможно оценивать в динамике показатель экспрессии генов индуцибельного HBD2 и HNP1.
4. При атопическом дерматите нарушение состоятельности кожного барьера прослеживается на всем протяжении кожи, что может обосновывать более широкое нанесение наружной терапии, выходящее за пределы визуально пораженной кожи. При соблюдении данных рекомендаций возможно предупреждение рецидивов и прогрессирования атопического дерматита.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- γИФН – γ-интерферон  
АГП – антигенпрезентирующая клетка  
АМП – антимикробные пептиды  
АтД – атопический дерматит  
БА – бронхиальная астма  
ВИК – врожденные иммунные клетки  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ДК – дендритные клетки  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЕУФ – естественный увлажняющий фактор  
ИЛ – интерлейкины  
Л – лихеноидная форма АтД  
ОК – отрицательный контроль  
ОКО – образец обратной транскрипции  
ПА – пищевая аллергия  
ПК – положительный контроль  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
ООР – образ-распознающие рецепторы  
САР – сезонный аллергический ринит  
ТГКС – глюкокортикостероиды местного действия  
ТИК – топические ингибиторы кальциневрина  
ТК – тучные клетки  
ТСЛП – тимический стромальный лимфопоэтин  
УФ – ультрафиолетовое излучение  
ФЛГ – филаггрин  
ФНО – фактор некроза опухоли  
Эрс – эритематосквамозная форма АтД

ЭрСЛ – эритематосквамозная форма АтД с лихенизацией

HBD1 –  $\beta$ -дефензин-1 человека

HBD2 –  $\beta$ -дефензин-2 человека

HBD3 –  $\beta$ -дефензин-3 человека

HNP1 – нейтрофильный пептид 1

IgE – иммуноглобулин класса E

Th1 и 2 – субпопуляции CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (хелперов)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза / Ю.В. Сергеев, Д.К. Новиков, А.В. Караулов, А.Ю. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 3. – С. 61–73.
2. Атопический дерматит, современная стратегия в терапии / В.А. Ревякина, А.В. Таганов, Е.Д. Кувшинова [и др.] // Лечащий врач. – 2019. – № 5. – С. 32.
3. Атопический дерматит у детей / Л.Ф. Ганиева, Р.М. Файзуллина, В.А. Ревякина, В.В. Викторов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16. – № 1 (91). – С. 124–127.
4. Балаболкин, И.И. Атопический дерматит у детей : [монография] / И.И. Балаболкин, В.Н. Гребенюк. – Москва: Медицина, 1999. – 237 с. – ISBN 5-225-04497-2. – Текст: непосредственный.
5. Балаболкин, И.И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.И. Елисеева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96. – № 2. – С. 128–135.
6. Балаболкин, И.И. Современные представления о патогенезе и терапии атопического дерматита у детей / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.И. Елисеева // Фарматека. – 2017. – № 1 (334). – С. 53–60.
7. Барышников, П.И. Лабораторная диагностика вирусных болезней животных / П.И. Барышников, В.В. Разумовская. – 2-е изд., испр. – Издательство «Лань», 2015. – 672 с. – ISBN: 978-5-8114-1882-47 – Текст: непосредственный.
8. Воронина, В.Р. Особенности микробиоценоза кожи больных атопическим дерматитом и терапия его осложнений / В.Р. Воронина, А.Н. Пампура, Е.С. Феденко // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 3–11.
9. Детская аллергология / [А.А. Баранов и др.] ; под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 687 с. – ISBN 5-9704-0173-0. – Текст: непосредственный.
10. Зайцева, О.В. Атопический дерматит: стратегия и тактика педиатра / О.В. Зайцева // Практика педиатра. – 2013. – № 1. – С. 5–8.



11. Зайцева, О.В. Уход за кожей детей разного возраста: что должен помнить каждый педиатр / О.В. Зайцева // Педиатрия. Приложение к журналу Consillium medicum. – 2014. – № 2. – С. 13–15.
12. Заславский, Д.В. Аспекты детской дерматологии: от строфулюса до атопического дерматита / Д.В. Заславский // Медицинский совет. – 2017. – № 19. – С. 154–157.
13. Исследование концентрации антимикробных пептидов в грудном молоке матерей детей с атопическим дерматитом / А.В. Кудрявцева, О.А. Свитич, В.А. Соболева, Е.П. Быстрицкая // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17. – № 6. – С. 106–111.
14. Калюжин, О.В. Персистирующее субклиническое воспаление в коже как фактор риска обострений атопического дерматита: от патофизиологии к лечению / О.В. Калюжин // Российский аллергологический журнал. – 2017. – Т. 14. – № 4–5. – С. 108–119.
15. Клинические рекомендации «Атопический дерматит». Утверждены Минздравом РФ (26.08.2021) / Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России. – 2021. – [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2). (дата обращения: 02.07.2023)
16. Кубанов, А.А. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии / А.А. Кубанов, Е.В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97. – № 4. – С. 8–32.
17. Кудрявцева, А.В. Современные аспекты патогенеза атопического дерматита у детей / А.В. Кудрявцева // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 48–57.
18. Кудрявцева, А.В. Патогенетическое обоснование комплексного лечения тяжелых форм атопического дерматита у детей и подростков: дис. ... док. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия, 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология /

Кудрявцева Ася Валерьевна; ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. – Москва, 2012. – 238 с.

19. 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.

20. Ляпорова, Т.В. Специфическая иммунотерапия больных atopическим дерматитом препаратом «Анатоксин стафилококковый очищенный» : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 – Аллергология и иммунология / Ляпорова Татьяна Вениаминовна; Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток РАМН. – Москва, 2003. – 120 с.

21. Мигачева, Н.Б. Эффективность комбинированного подхода к первичной профилактике atopического дерматита у детей из группы риска / Н.Б. Мигачева, А.В. Жестков, Т.И. Каганова // Аллергология и иммунология. – 2017. – № 4 (51). – С. 16–24.

22. Наринская, Н.М. Роль функциональных нарушений моторики кишечника у детей с atopическим дерматитом (механизмы развития, диагностика, коррекция): дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 – Кожные и венерические болезни / Наринская Наталья Михайловна; ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. – Москва, 2016. – 119 с.

23. Новые пути решения старой проблемы: особенности течения и лечения atopического дерматита в сочетании с бронхиальной астмой у детей / В.А. Ревякина, И.А. Ларькова, Е.Д. Кувшинова, В.А. Мухортых // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14. – № 2. – С. 61–67.

24. Определение уровня экспрессии антимикробных пептидов у пациентов с atopическим дерматитом / П.В. Жигалкина, А.В. Кудрявцева, К.А. Нескородова, О.А. Свитич // Научный форум: инновационная наука : Сборник статей по материалам II международной заочной научно-практической конференции. – 2017. – С. 5–9.

25. Особенности клинического течения атопического дерматита у детей раннего возраста / Э.В. Дудникова, Н.Н. Кобзева, Е.С. Приходская [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 3. – С. 44–47.
26. Патент на изобретение RU 2794207 С1, Российская Федерация, МПК А61В 10/00, А61К 35/747, А61Р 17/00. Способ уменьшения клинических проявлений атопического дерматита у детей, находящихся на грудном вскармливании: N 2022112430, заявл. 06.05.2022, опубл. 12.04.2023, Бюл. № 11 / Бунина Ю.А., Варданян А.А., Гзоян П.Д., Кудрявцева А.В., Свитич О.А., Соболева В.А.
27. Пустовалов, А.А. Методы этиологической диагностики внебольничной пневмонии и особенности иммунореактивности в зависимости от этиологического фактора: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 – Внутренние болезни, 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология / Пустовалов Алексей Алексеевич; ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России. – Москва, 2012. – 96 с.
28. Ревякина, В.А. Атопический дерматит у детей: современные возможности применения новых форм наружных противовоспалительных средств / В.А. Ревякина // Фарматека. – 2013. – № S1. – С. 35–39.
29. Ревякина, В.А. Современные тенденции в комплексной наружной терапии атопического дерматита у детей / В.А. Ревякина // Лечащий врач. – 2014. – № 6. – С. 38.
30. Репкина, О.В. Атопические дерматиты у детей / О.В. Репкина // Управление качеством медицинской помощи. – 2016. – № 1–2. – С. 104–113.
31. Современные методы лечения атопического дерматита [https://otherreferats.allbest.ru/medicine/00565677\\_0.html](https://otherreferats.allbest.ru/medicine/00565677_0.html) (дата обращения: 02.07.2023)
32. Современные эпидемиологические и теоретические аспекты атопического дерматита у детей / В.А. Ревякина, А.В. Таганов, Т.Н. Короткова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 3. – С. 202—206.
33. Стариченко, Б.Е. Обработка и представление данных педагогических исследований с помощью компьютера: учеб.- метод. пособие / Б.Е. Стариченко;

Урал. гос. пед. ун-т. – Екатеринбург : [б. и.], 2004. – 218 с. – Текст: непосредственный.

34. Факторы риска развития прогрессирующего течения атопического дерматита у детей и подростков / В.А. Соболева, А.В. Кудрявцева, О.А. Свитич, Н.А. Геппе // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21. – № 7. – С. 41–44.

35. Федотов, В.П. Атопический дерматит у детей. Часть первая (клиническая лекция) / В.П. Федотов, Ю.А. Попович // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2016. – № 1–4. – С. 156–169.

36. Хантимерова, Э.Ф. Распространенность, клинико-генетические особенности атопического дерматита и крапивницы в Республике Башкортостан: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология / Хантимерова Эльмира Фоатовна; ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Челябинск, 2015. – 157 с.

37. Экспрессия гена HNP1 у детей с атопическим дерматитом / О.А. Свитич, В.А. Соболева, Н.Д. Абрамова, К.А. Гележе, А.В. Кудрявцева // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17. – № 6. – С. 31–36.

38. A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses / C.L. Sokol, G.M. Barton, A.G. Farr, R. Medzhitov // Nat Immunol. – 2008. – № 9 (3). – P. 310–318.

39. Aberrant Expression of Bacterial Pattern Recognition Receptor NOD2 of Basophils and Microbicidal Peptides in Atopic Dermatitis / C.K. Wong, I.M. Chu, K.L. Hon [et al.] // Molecules. – 2016. – № 21 (4). – P. 471.

40. Agrawal, R. Skin barrier defects in atopic dermatitis / R. Agrawal, J.A. Woodfolk // Curr Allergy Asthma Rep. – 2014. – № 14 (5). – P. 433.

41. Alteration in the production of IL-10 and IL-12 and aberrant expression of CD23, CD83 and CD86 by monocytes or monocyte-derived dendritic cells from atopic dermatitis patients / S. Aiba, H. Manome, Y. Yoshino, H. Tagami. – 2003. – № 12 (1). – P. 86–95.

42. An update on the topical and oral therapy options for treating pediatric atopic dermatitis / K.R. Glines, K.M. Stiff, M. Freeze [et al.] // *Expert Opin Pharmacother.* – 2019. – № 20 (5). – P. 621–629.
43. Association between domestic water hardness, chlorine, and atopic dermatitis risk in early life: a population-based cross-sectional study / M.R. Perkin, J. Craven, K.J. Logan [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – № 138 (2). – P. 509–516.
44. Atopic dermatitis and the atopic march revisited / S.C. Dharmage, A.J. Lowe, M.C. Matheson [et al.] // *Allergy.* – 2014. – № 69 (1). – P. 17–27.
45. Atopic Dermatitis-Beyond the Skin / M. Mocanu, D. Vâță, A.I. Alexa [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2021. – № 11 (9). – P. 1553.
46. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics / T. Czarnowicki, H. He, J.G. Krueger, E. Guttman-Yassky // *J Allergy Clin Immunol.* – 2019. – № 143 (1). – P. 1–11.
47. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond / T. Tsakok, R. Woolf, C.H. Smith [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2019. – № 180 (3). – P. 464–474.
48. Bains, S.N. Irritant Contact Dermatitis / S.N. Bains, P. Nash, L. Fonacier // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2019. – № 56 (1). – P. 99–109.
49. Baker, L.B. Physiology of sweat gland function: The roles of sweating and sweat composition in human health / L.B. Baker // *Temperature (Austin).* – 2019. – № 6 (3). – P. 211–259.
50. Barrier Capability of Skin Lipid Models: Effect of Ceramides and Free Fatty Acid Composition / L.E. Uche, G.S. Gooris, J.A. Bouwstra, C.M. Beddoes // *Langmuir.* – 2019. – № 35 (47). – P. 15376–15388.
51. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis / T. Nakahara, M. Kido-Nakahara, G. Tsuji, M. Furue // *J Dermatol.* – 2021. – № 48 (2). – P. 130–139.
52. Bazzoni, G. Keratinocyte junctions and the epidermal barrier: how to make a skin-tight dress / G. Bazzoni, E. Dejana // *J Cell Biol.* – 2002. – № 156 (6). – P. 947–949.
53. Bieber, T. Atopic dermatitis / T. Bieber // *N Engl J Med.* – 2008. – № 358 (14). – P. 1483–1494.

54. Bin, L. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis / L. Bin, D.Y. Leung // *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2016. – № 12. – P. 52.
55. Biologics for Treatment of Atopic Dermatitis: Current Status and Future Prospect / T. Ratchataswan, T.M. Banzon, J.P. Thyssen [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2021. – № 9 (3). – P. 1053–1065.
56. Boguniewicz, M. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation / M. Boguniewicz, D.Y. Leung // *Immunol Rev.* – № 242 (1). – P. 233–246.
57. Bowdish, D.M. A re-evaluation of the role of host defence peptides in mammalian immunity / D.M. Bowdish, D.J. Davidson, R.E. Hancock // *Current Protein and Peptide Science.* – 2005. – № 6 (1). – P. 35–51.
58. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema / R.L. Bergmann, T.L. Diepgen, O. Kuss [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2002. – № 32 (2). – P. 205–209.
59. Butaye, P. Livestock-associated MRSA and its current evolution / P. Butaye, M.A. Argudín, T.C. Smith // *Curr Clin Microbiol Rep.* – 2016. – № 3. – P. 19–31.
60. Cabanillas, B. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine / B. Cabanillas, A.C. Brehler, N. Novak // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2017. – № 17 (4). – P. 309–315.
61. Cationic host defense peptides и novel antimicrobial therapeutics against Category A pathogens and emerging infections / F. Findlay, L. Proudfoot, C. Stevens, P.G. Barlow // *Pathog Glob Health.* – 2016. – № 110 (4–5). – P. 137–147.
62. Changes of antimicrobial peptides and transepidermal water loss after topical application of tacrolimus and ceramide-dominant emollient in patients with atopic dermatitis / K.Y. Park, D.H. Kim, M.S. Jeong [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 2010. – № 25 (5). – P. 766–771.
63. Chieosilapatham, P. Current insights into the role of human  $\beta$ -defensins in atopic dermatitis / P. Chieosilapatham, H. Ogawa, F. Niyonsaba // *Clin Exp Immunol.* – 2017. – № 190 (2). – P. 155–166.
64. Clinical and confocal evaluation of avenanthramides-based daily cleansing and emollient cream in pediatric population affected by atopic dermatitis and xerosis / L.

- Diluvio, A. Dattola, M.V. Cannizzaro [et al.] // *G Ital Dermatol Venereol.* – 2019. – № 154 (1). – P. 32–36.
65. Clinical Characteristics of Atopic Dermatitis in Korean School-Aged Children and Adolescents According to Onset Age and Severity / Y.H. Jeon, K. Ahn, J. Kim [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 2022. – № 37 (1). – P. e30.
66. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I / A. Wollenberg, S. Barbarot, T. Bieber [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. – № 32 (5). – P. 657–682.
67. Co-regulation and interdependence of the mammalian epidermal permeability and antimicrobial barriers / K.M. Aberg, M.Q. Man, R.L. Gallo [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2008. – № 128 (4). – P. 917–925.
68. Correlated expression of human beta defensin-1, -2 and -3 mRNAs in gingival tissues of young children / M. Saitoh, Y. Abiko, S. Shimabukuro [et al.] // *Arch Oral Biol.* – 2004. – № 49 (10). – P. 799–803.
69. Correlation of age-of-onset of Atopic Dermatitis with Filaggrin loss-of-function variant status / S.P. Smieszek, S. Welsh, C. Xiao [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – № 10 (1). – P. 2721.
70. Current Insights into Immunology and Novel Therapeutics of Atopic Dermatitis / H.A. Kader, M. Azeem, S.A. Jwayed [et al.] // *Cells.* – 2021. – № 10 (6). – P. 1392.
71. Cutaneous Barriers and Skin Immunity: Differentiating A Connected Network / S. Eyerich, K. Eyerich, C. Traidl-Hoffmann, T. Biedermann // *Trends Immunol.* – 2018. – № 39 (4). – P. 315–327.
72. David Boothe, W. Atopic Dermatitis: Pathophysiology / W. David Boothe, J.A. Tarbox, M.B. Tarbox // *Adv Exp Med Biol.* – 2017. – № 1027. – P. 21–37.
73. Differential expression of antimicrobial polypeptides in cord blood samples of preterm and term infants / K. Faust, W. Göpel, K. Moser [et al.] // *Acta Paediatrica.* – 2014. – № 103 (4). – P. e143–147.
74. Early aggressive intervention for infantile atopic dermatitis to prevent development of food allergy: a multicenter, investigator-blinded, randomized, parallel group controlled

- trial (PACI Study)-protocol for a randomized controlled trial / K. Yamamoto-Hanada, T. Kobayashi, H.C. Williams [et al.] // *Clin Transl Allergy*. – 2018. – № 8. – P. 47.
75. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort / L.B. von Kobyletzki, C.G. Bornehag, M. Hasselgren [et al.] // *BMC Dermatol*. – 2012. – № 12. – P. 11.
76. Effect of filaggrin loss-of-function mutations on atopic dermatitis in young age: a longitudinal birth cohort study / R. Koseki, W. Morii, E. Noguchi [et al.] // *J Hum Genet*. – 2019. – № 64 (9). – P. 911–917.
77. Endogenous animal toxin-like human  $\beta$ -defensin 2 inhibits own K(+) channels through interaction with channel extracellular pore region / W. Yang, J. Feng, F. Xiang [et al.] // *Cell Mol Life Sci*. – 2015. – № 72 (4). – P. 845–853.
78. Enhanced expression and secretion of antimicrobial peptides in atopic dermatitis and after superficial skin injury / J. Harder, S. Dressel, M. Wittersheim [et al.] // *J Invest Dermatol*. – 2010. – № 130 (5). – P. 1355–1364.
79. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis / M.J. Cork, S.G. Danby, Y. Vasilopoulos [et al.] // *J Invest Dermatol*. – 2009. – № 129 (8). – P. 1892–1908.
80. Epithelial barrier dysfunctions in atopic dermatitis: a skin-gut-lung model linking microbiome alteration and immune dysregulation / T.H. Zhu, T.R. Zhu, K.A. Tran [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2018. – № 179 (3). – P. 570–581.
81. Factors that predict remission of infant atopic dermatitis: a systematic review / L. von Kobyletzki, Å. Svensson, C. Apfelbacher, J. Schmitt // *Acta Derm Venereol*. – 2015. – № 95 (4). – P. 389–394.
82. Four Years Prospective Study of Natural History of Atopic Dermatitis Aged 7~8 Years at an Individual Level: A Community-Based Survey by Dermatologists' Skin Examination in Childhood / Y.J. Kim, S. J. Yun, J.B. Lee [et al.] // *Ann Dermatol*. – 2016. – № 28 (6). – P. 684–689.
83. Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases / F. Niyonsaba, C. Kiatsurayanon, P. Chieosilapatham, H. Ogawa // *Exp Dermatol*. – 2017. – № 26 (11). – P. 989–998.



84. Genetic and Epigenetic Aspects of Atopic Dermatitis / B. Nedoszytko, E. Reszka, D. Gutowska-Owsiak [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – № 21 (18). – P. 6484.
85. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies / R. Sidbury, A. Alikhan, L. Bercovitch [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2023. – № 89 (1). – P. e1–e20.
86. Gupta, J. Filaggrin gene mutations with special reference to atopic dermatitis / J. Gupta, D.J. Margolis // *Curr Treat Options Allergy.* – 2020. – № 7(3). – P. 403–413.
87. Guryanova, S.V. Immunomodulatory and Allergenic Properties of Antimicrobial Peptides / S.V. Guryanova, T.V. Ovchinnikova // *Int J Mol Sci.* – 2022. – № 23 (5). – P. 2499.
88. Harding, C.R. Effects of Natural Moisturizing Factor and Lactic Acid Isomers on Skin Function / C.R. Harding, A.V. Rawlings. In: Loden M., Maybach H., editors. *Dry skin and moisturizers.* – Boca Raton (FL): CRC Press, 2005. – P. 187–209. – ISBN: 978-0849321344. – Текст: непосредственный.
89. Hillyer, P. Expression of chemokines on the surface of different human endothelia / P. Hillyer, D. Male // *Immunol Cell Biol.* – 2005. – № 83 (4). – P. 375–382.
90. Honda, T. Reconciling innate and acquired immunity in atopic dermatitis / T. Honda, K. Kabashima // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – № 145 (4). – P. 1136–1137.
91. Human  $\beta$ -Defensin 2 and Its Postulated Role in Modulation of the Immune Response / M. Cieřlik, N. Bagińska, A. Górski, E. Jończyk-Matysiak // *Cells.* – 2021. – № 10 (11). – P. 2991.
92. Human defensins and LL-37 in mucosal immunity / M. Doss, M.R. White, T. Tecle, K.L. Hartshorn // *J Leukoc Biol.* – 2010. – № 87 (1). – P. 79–92.
93. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells / D. Yang, Q. Chen, O. Chertov, J.J. Oppenheim // *J Leukoc Biol.* – 2000. – № 68 (1). – P. 9–14.
94. Hüppop, F. Characterization of Classical Flexural and Nummular Forms of Atopic Dermatitis in Childhood with Regard to Anamnestic, Clinical and Epidermal Barrier Aspects / F. Hüppop, S. Dähnhardt-Pfeiffer, R. Fölster-Holst // *Acta Derm Venereol.* – 2022. – № 102. – P. adv00664.

95. IL-4 and IL-13 negatively regulate TNF-alpha- and IFN-gamma-induced beta-defensin expression through STAT-6, suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1, and SOCS-3 / C. Albanesi, H.R. Fairchild, S. Madonna [et al.] // *J Immunol.* – 2007. – № 179 (2). – P. 984–992.
96. Ileal antimicrobial peptide expression is dysregulated in old age / S. Tremblay, N.M.L. Côté, G. Grenier [et al.] // *Immun Ageing.* – 2017. – № 14. – P. 19.
97. In vivo expression of IL12 and IL-13 in atopic dermatitis / Q. Hamid, T. Naseer, E.M. Minshall [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 1996. – № 98 (1). – P. 225–231.
98. Incidence Trends of Atopic Dermatitis in Infancy and Early Childhood in a Nationwide Prescription Registry Study in Norway / C.H. Mohn, H.S. Blix, J.A. Halvorsen [et al.] // *JAMA Network Open.* – № 1 (7). – P. e184145.
99. Infant milk-feeding practices and food allergies, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma throughout the life span: a systematic review / D. Güngör, P. Nadaud, C.C. LaPergola [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2019. – № 109 (Suppl 7). – P. 772S–799S.
100. Kaufman, B.P. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups-Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment / B.P. Kaufman, E. Guttman-Yassky, A.F. Alexis // *Exp Dermatol.* – 2018. – № 27 (4). – P. 340–357.
101. Keratinocytes: innate immune cells in atopic dermatitis / P. Chieosilapatham, C. Kiatsurayanon, Y. Umehara [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2021. – № 204 (3). – P. 296–309.
102. Kiatsurayanon, C. The Role of Host Defense Peptide Human  $\beta$ -defensins in the Maintenance of Skin Barriers / C. Kiatsurayanon, H. Ogawa, F. Niyonsaba // *Curr Pharm Des.* – 2018. – № 24 (10). – P. 1092–1099.
103. Kim, J. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications / J. Kim, B.E. Kim, D.Y.M. Leung // *Allergy Asthma Proc.* – 2019. – № 40 (2). – P. 84–92.
104. Kim, J.E. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies / J.E. Kim, H.S. Kim // *J Clin Med.* – 2019. – № 8 (4). – P. 444.
105. Kim, K.H. Overview of atopic dermatitis / K.H. Kim // *Asia Pac Allergy.* – 2013. – № 3 (2). – P. 79–87.

106. Mandlik, D.S. Atopic dermatitis: new insight into the etiology, pathogenesis, diagnosis and novel treatment strategies / D.S. Mandlik, S.K. Mandlik // *Immunopharmacol Immunotoxicol.* – 2021. – № 43 (2). – P. 105–125.
107. Maternal and paternal atopic dermatitis and risk of atopic dermatitis during early infancy in girls and boys / K.M.A. Endre, E.M. Rehbinder, K.L. Carlsen [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2020. – № 8 (1). – P. 416–418.e2.
108. Measurements of AMPs in stratum corneum of atopic dermatitis and healthy skin-tape stripping technique / M.L. Clausen, H.C. Slotved, K.A. Krogh, T. Agner // *Sci Rep.* – № 8 (1). – P. 1666.
109. Modulation of neutrophil apoptosis by antimicrobial peptides / I. Nagaoka, K. Suzuki, F. Niyonsaba [et al.] // *ISRN Microbiol.* – 2012. – № 2012. – P. 345791.
110. Multiple Roles for Cytokines in Atopic Dermatitis: From Pathogenic Mediators to Endotype-Specific Biomarkers to Therapeutic Targets / L. Fania, G. Moretta, F. Antonelli [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – № 23 (5). – P. 2684.
111. Narla, S. The Role of Environmental Exposures in Atopic Dermatitis / S. Narla, J.I. Silverberg // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2020. – № 20 (12). – P. 74.
112. Neutrophils: Many Ways to Die / E. Pérez-Figueroa, P. Álvarez-Carrasco, E. Ortega, C. Maldonado-Bernal // *Front Immunol.* – 2021. – № 12. – P. 631821.
113. New Cytokines in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis-New Therapeutic Targets / J. Klonowska, J. Gleń, R.J. Nowicki, M. Trzeciak // *Int J Mol Sci.* – 2018. – № 19 (10). – P. 3086.
114. Novel role of the antimicrobial peptide LL-37 in the protection of neutrophil extracellular traps against degradation by bacterial nucleases / A. Neumann, L. Völlger, E.T. Berends [et al.] // *J Innate Immun.* – 2014. – № 6 (6). – P. 860–868.
115. Pavlis, J. Management of Itch in Atopic Dermatitis / J. Pavlis, G. Yosipovitch // *Am J Clin Dermatol.* – 2018. – № 19 (3). – P. 319–332.
116. Peters, N. Atopic dermatitis / N. Peters, A.T. Peters // *Allergy Asthma Proc.* – 2019. – № 40 (6). – P. 433–436.
117. Petri, B. Neutrophil chemotaxis / B. Petri, M.C. Sanz // *Cell Tissue Res.* – 2018. – № 371 (3). – P. 425–436.

118. Petriashvili, M. The peculiarities of clinical course of atopic dermatitis and the comorbid conditions in early infancy / M. Petriashvili, L. Jorjoliani // *Georgian Med News*. – 2020. – № 298. – P. 53–57.
119. Pimecrolimus enhances TLR2/6-induced expression of antimicrobial peptides in keratinocytes / A.S. Büchau, J. Schaubert, T. Hultsch [et al.] // *J Invest Dermatol*. – 2008. – № 128 (11). – P. 2646–2654.
120. pH of the skin : issues and challenges / editors, C. Surber, C. Abels, H. Maibach. – Basel ; New York : Karger, 2018. – Series: Current problems in dermatology. Vol. 54. – ISBN 9783318063851. – Текст: непосредственный.
121. Recent advances in atopic dermatitis / K. Ahn, B.E. Kim, J. Kim, D.Y. Leung, D. Y // *Curr Opin Immunol*. – 2020. – № 66. – P. 14–21.
122. Role of antimicrobial peptides in atopic dermatitis / S. Suwanchoke, P. Waitayangkoon, B. Chancheewa [et al.] // *Int J Dermatol*. – 2022. – № 61 (5). – P. 532–540.
123. Role of Antimicrobial Peptides in Skin Barrier Repair in Individuals with Atopic Dermatitis / H.L.T. Nguyen, J.V. Trujillo-Paez, Y. Umehara [et al.] // *I J Mol Sci*. – 2020. – № 21 (20). – P. 7607.
124. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // *Dermatology*. – 1993. – № 186 (1). – P. 23–31.
125. Shelley, J.R. The Dichotomous Responses Driven by  $\beta$ -Defensins / J.R. Shelley, D.J. Davidson, J.R. Dorin // *Front Immunol*. – 2020. – № 11. – P. 1176.
126. Shukla, S. A safety review of the medications used to treat atopic dermatitis / S. Shukla, S.R. Feldman, L.C. Strowd // *Expert Opin Drug Saf*. – 2018. – № 17 (2). – P. 179–183.
127. Silverberg, J.I. Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies / J.I. Silverberg, D.B. Nelson, G. Yosipovitch // *J Dermatolog Treat*. – 2016. – № 27 (6). – P. 568–576.

128. Skin Barrier Damage and Itch: Review of Mechanisms, Topical Management and Future Directions / G. Yosipovitch, L. Misery, E. Proksch [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – № 99 (13). – P. 1201–1209.
129. Skin immunity and its dysregulation in atopic dermatitis, hidradenitis suppurativa and vitiligo / E. Campione, C. Lanna, L. Diluvio [et al.] // *Cell Cycle.* – 2020. – № 19 (3). – P. 257–267.
130. Skin Microbiota in Atopic Dermatitis / D. Hrestak, M. Matijašić, H. Čipčić Paljetak [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – № 23 (7). – P. 3503.
131. Soeberdt, M. Small molecule drugs for the treatment of pruritus in patients with atopic dermatitis / M. Soeberdt, A. Kilic, C. Abels // *Eur J Pharmacol.* – 2020. – № 881. – P. 173242.
132. Staphylococcus epidermidis-induced Interleukin-1 Beta and Human Beta-defensin-2 Expression in Human Keratinocytes is Regulated by the Host Molecule A20 (TNFAIP3) / M. Simanski, A.S Erkens, F. Rademacher, J. Harder // *Acta Derm Venereol.* – 2019. – № 99 (2). – P. 181–187.
133. Sun, L. The Role of Toll-Like Receptors in Skin Host Defense, Psoriasis, and Atopic Dermatitis / L. Sun, W. Liu, L.J. Zhang // *J Immunol Res.* – 2019. – № 2019. – P. 1824624.
134. Sweeney, A. Early intervention of atopic dermatitis as a preventive strategy for progression of food allergy / A. Sweeney, V. Sampath, K.C. Nadeau // *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2021. – № 17 (1). – P. 30.
135. Sweeting patterns in atopic dermatitis patients / R.M. Greene, R.K. Winkermann, T.L. Opfer-Gehrking, P.A. Low // *Arch Dermatol Res.* – 1989. – № 281 (6). – P. 373–376.
136. Takeuchi, S. Epidemiology of atopic dermatitis in Japan / S. Takeuchi, H. Esaki, M. Furue // *J Dermatol.* – 2014. – № 41 (3). – P. 200–204.
137. TSLP Down-Regulates S100A7 and  $\beta$ -Defensin 2 Via the JAK2/STAT3-Dependent Mechanism / H. Lee, W.I. Ryu, H.J. Kim [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2016. – № 136 (12). – P. 2427–2435.

138. The Critical Role of Cell Metabolism for Essential Neutrophil Functions / R. Curi, A.C. Levada-Pires, E.B.D. Silva [et al.] // *Cell Physiol Biochem.* – 2020. – № 54 (4). – P. 629–647.
139. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus / P. Rerknimitr, A. Otsuka, C. Nakashima, K. Kabashima // *Inflamm Regen.* – 2017. – № 37. – P. 14.
140. Tokura, Y. Extrinsic and intrinsic atopic dermatitis / Y. Tokura. In: *Evolution of atopic dermatitis in the 21st century.* Katayama I., Murota H., Satoh T. (Eds.). – Dordrecht, the Netherlands: Springer, 2018. – P. 181–199. – ISBN: 978-9811055409. – Текст: непосредственный.
141. Topical Agents for the Treatment of Atopic Dermatitis / L.F. Eichenfield, T. Luger, K. Papp [et al.] // *J Drugs Dermatol.* – 2020. – № 19 (1). – P. 50–64.
142. Topical tacrolimus for atopic dermatitis / J. Cury Martins, C. Martins, V. Aoki [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – № 2015 (7). – CD009864.
143. Type 2 immunity in the skin and lungs / C.A. Akdis, P.D. Arkwright, M.C. Brüggen // *Allergy.* – 2020. – № 75 (7). – P. 1582–1605.
144. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches / M. Moyle, F. Cevikbas, J.L. Harden, E. Guttman-Yassky // *Exp Dermatol.* – 2019. – № 28 (7). – P. 756–768.
145. Update on Atopic Dermatitis / T. Torres, E.O. Ferreira, M. Gonçalo [et al.] // *Acta Med Port.* – 2019. – № 32 (9). – P. 606–613.
146. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection / A.B. Fishbein, J.I. Silverberg, E.J. Wilson, P.Y. Ong // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2020. – № 8 (1). – P. 91–101.
147. van Smeden, J. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients / J. van Smeden, J.A. Bouwstra // *Curr Probl Dermatol.* – № 49. – P. 8–26.
148. Wallach, D. Atopic dermatitis/atopic eczema / D. Wallach, A. Taïeb // *Chem Immunol Allergy.* – 2014. – № 100. – P. 81–96.

149. Wang, G. Human antimicrobial peptides and proteins / G. Wang // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2014. – № 7 (5). – P. 545–549.
150. Williams, H.C. Prevention of Atopic Dermatitis / H.C. Williams, J. Chalmers // *Acta Derm Venereol.* – 2020. – № 100 (12). – P. adv00166.
151. Wollenberg, A. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema / A. Wollenberg, L.M. Ehmann // *Ann Dermatol.* – 2019. – № 24 (3). – P. 253–260.
152. Xu, D. Defensins: A Double-Edged Sword in Host Immunity / D. Xu, W. Lu // *Front Immunol.* – 2020. – № 11. – P. 764.
153. Yang, D. Alarmins and antimicrobial immunity / D. Yang, J.J. Oppenheim // *Med Mycol.* – 2009. – Suppl. 1. – S. 146–153.