



Особливості імунного статусу дітей із різною тяжкістю atopічного дерматиту

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2021;16(1):20-26. doi: 10.22141/2224-0551.16.1.2021.226449

Резюме. *Актуальність.* Атопічний дерматит (АД) — найбільш поширене атопічне захворювання серед дітей, що характеризується ураженнями шкіри із вираженим свербіжем. Розвиток АД пов'язують із генетичною схильністю, впливом епігенетичних факторів, що призводять до порушення епідермальної бар'єрної функції, імунодизрегуляцією та IgE-опосередкованою сенсibilізацією до найбільш поширених алергенів. Особливе значення дослідники надають не лише поляризації Th2-імунної відповіді, але й особливостям роботи вродженої ланки імунітету. **Метою дослідження** було вивчити особливості імунного статусу у дітей із урахуванням тяжкості перебігу atopічного дерматиту. **Матеріали та методи.** Основну групу становили 85 дітей віком від 3 місяців до 3 років із верифікованим діагнозом АД, групу контролю — 20 дітей без проявів atopії в анамнезі. Для оцінки тяжкості шкірних проявів використовували шкалу SCORAD. Діти, які брали участь у дослідженні, були розподілені на групи за тяжкістю АД. Усім дітям проводився загальний клінічний аналіз крові. Вивчення імунного статусу у дітей основної групи включало в себе типування лімфоцитарної популяції за CD-маркерами (C3, C4–2, CD3+, CD19–, CD4+, CD8–, CD4–, CD8+, CD3–, CD56+, CD19+, CD14, CD45), вимірювання рівнів IgA, IgM, IgG, IgE, дослідження системи комплементу (C3, C4–2), фагоцитарної активності нейтрофілів і проліферативної активності лімфоцитів проводилося методом проточної цитометрії у ТОВ «Сінево». Метод імуноферментного аналізу використовувався для виявлення рівнів інтерлейкіну (ІЛ)-13 (ELISA Kit, Thermo Fisher Scientific, Австрія), дослідження проводилося на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою офіційного програмного пакета Statistica 13.0. **Результати.** У дітей із тяжким перебігом АД та рівнями ІЛ-13, нижчими від рівнів контрольної групи та груп дітей із тяжким і середньотяжким перебігом, спостерігалася еозинофілія периферійної крові, приріст CD4+, CD8– із одночасним зниженням рівнів CD4–, CD8+, дисімуноглобулінемія та нижчі рівні C3 порівняно із іншими групами дослідження ($p < 0,05$). **Висновки.** Отримані результати дають змогу припустити, що у дітей тяжкий перебіг АД був пов'язаний зі змінами системи комплементу та низькими рівнями цитотоксичних клітин, транзиторною гіпогаммаглобулінемією, що, в свою чергу, потребує більш детального вивчення каскадів імунологічних реакцій у дітей з АД.

Ключові слова: діти; atopічний дерматит; імунітет

Вступ

Протягом багатьох років алергічні захворювання займали одне із лідируючих місць серед захворювань у всьому світі [1]. У структурі алергії особливе місце займає atopічний дерматит (АД), адже він є одним із найчастіших перших проявів atopії, що може трансформуватися в алергічний риніт та/або бронхіальну астму.

Атопічний дерматит — це хронічне рецидивуюче запальне захворювання, що характеризується ураженнями шкіри із вираженим свербіжем. Розвиток АД пов'язують із генетичною схильністю, впливом епігенетичних факторів, що призводять до порушення епідермальної бар'єрної функції, імунодизрегуляцією та IgE-опосередкованою сенсibilізацією до найбільш поширених алергенів [2].

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Недельська С.М., доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, проспект Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, Україна; e-mail: doc_yartseva@i.ua; контактний тел.: +38 (067) 788-21-84.

For correspondence: Svitlana Nedelska, MD, PhD, Professor, Head of Department of faculty pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Mayakovsky avenue, 26, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: nedelskayasvetlana@gmail.com; phone: +38 (067) 788-21-84.

Full list of author information is available at the end of the article.

Імунна система — безперервно функціонуюча багатоконпонентна система, у якій підтримуються в динамічній рівновазі процеси роботи гуморальної та клітинної ланки. З функціонального погляду імунну систему людини можна розділити на адаптивну і вроджену. У той час як набутий імунітет постійно навчається шляхом взаємодії із різними антигенами, вроджений має здатність реагувати швидко без попереднього знайомства із антигенами. Механізми дисфункціональної імунорегуляції при АД розглядалися в численних клінічних та експериментальних дослідженнях [3]. Хоча доведено, що багато клінічних проявів АД є прямими наслідками поляризації Th2-імунної відповіді адаптивного імунітету, робота вродженої ланки у пацієнтів із АД також бере участь у формуванні симптомів [4]. Вроджені та адаптаційні імунні механізми не просто співіснують, а пов'язані один із одним у складній мережі імунобіологічних механізмів [5].

Зміни імунної відповіді при шкірних проявах алергії підтверджують роботи вітчизняних дослідників. Так, О.Є. Федорців та О.М. Мочульська виявили зниження абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів (CD3) і дисбаланс CD4+/CD8+ за рахунок росту CD4+ та зниження CD8+ у дітей 1–18 років, що корелювало із тяжкістю перебігу АД. Такі зміни підтверджує і робота Л.Ю. Левченко, в якій серед дітей 2–7 років з АД була виявлена тенденція до зниження рівнів експресії молекул CD3+ та CD8+ [6]. У роботі О.П. Пахольчук (2018) аналіз даних імунологічного дослідження пацієнтів засвідчив тенденцію до зменшення кількості моноцитів/макрофагів (CD14) та цитотоксичних лімфоцитів (CD3+, CD56+) у дітей із проявами харчової алергії на шкірі [7]. У роботах європейських авторів було встановлено, що відсотковий вміст CD3–CD56+ НК та CD16+ був значно зменшений порівняно з відсотком у групі контролю [8].

Доведено, що імунна відповідь у ранньому віці відрізняється від змін у дорослих пацієнтів із АД, тому визначення характеру імунологічних порушень у дітей перших років життя, хворих на АД, становить науковий інтерес.

Метою дослідження було вивчити особливості імунного статусу у дітей із урахуванням тяжкості перебігу atopічного дерматиту.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилося 85 дітей віком від 3 місяців до 3 років із верифікованим діагнозом АД, які проживають у м. Запоріжжя та Запорізькій області. Групу контролю становили 20 практично здорових дітей без проявів atopії в анамнезі.

Критеріями включення в основну групу дослідження були: письмова інформована згода батьків пацієнта на участь у дослідженні; вік 3 міс. — 3 роки; типові прояви з інтенсивним свербіжем шкіри, ксерозом. Критерії виключення: відмова батьків брати участь у дослідженні, низький комплаєнс із батьками, хронічні захворювання, гострий період інфекційних захворювань, онкогематологічні, психічні захворювання.

Для оцінки тяжкості шкірних проявів використовували шкалу SCORAD (severity scoring of atopіc

dermatitis — шкала atopічного дерматиту), що включала в себе оцінку площі уражень, об'єктивні симптоми: у бальному вираженні від 0 до 3 реєструвалася вираженість еритеми, набряку/папул, мокнуття/кірок, ексориацій, ліхеніфікацій, сухості, суб'єктивну оцінку свербіжу та порушення сну.

Було обстежено 85 дітей із АД: 62 % хлопчиків та 38 % дівчаток. Діти, які брали участь у дослідженні, були розподілені на групи за тяжкістю АД: I (n = 23) — діти із легким перебігом (SCORAD < 20), II (n = 28) — діти із середньотяжким перебігом (SCORAD 20–40), III (n = 34) — діти із тяжким перебігом (SCORAD 40–103).

Усім дітям проводився загальний клінічний аналіз крові. Вивчення імунного статусу у дітей основної групи включало в себе типування лімфоцитарної популяції за CD-маркерами (C3, C4–2, CD3+, CD19–, CD4+, CD8–, CD4–, CD8+, CD3–, CD56+, CD19+, CD14, CD45), вимірювання рівнів IgA, IgM, IgG, IgE, дослідження системи комплементу (C3, C4–2), фагоцитарної активності нейтрофілів і проліферативної активності лімфоцитів проводилося методом проточної цитометрії у ТОВ «Сінево» м. Запоріжжя (свідоцтво про атестацію № ПТ-425/15 від 27.11.2015 р.). Метод імуноферментного аналізу використовувався для виявлення рівнів інтерлейкіну (ІЛ)-13 (ELISA Kit, Thermo Fisher Scientific, Австрія), дослідження проводилося на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету. Зразки крові відбирали натще у вакутайнери (EDTA) та негайно центрифугували (4 °С, 3000 оборотів протягом 30 хв). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою офіційного програмного пакета Statistica 13.0, групи порівнювалися за Н-критерієм Краскела — Уолліса, U-критерієм Манна — Уїтні, використовувалися методи кореляційного аналізу.

Дизайн роботи погоджено комісією з питань біоетики при ЗДМУ (протокол № 3 від 29.03.2018 р.) із висновком про відповідність до морально-етичних вимог з урахуванням основних положень GCH ICH та принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Бельмонтській доповіді, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавства України. Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги до особистості дитини як особи, нездатної до самозахисту, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень.

Результати

Попереднє дослідження рівнів прозапального цитокіну ІЛ-13 виявило, що рівень ІЛ-13 залежав від тяжкості проявів АД. Концентрація прозапального цитокіну зростала із вираженістю проявів АД. Найвищі рівні ІЛ-13 були виявлені в сироватці крові пацієнтів із тяжким перебігом АД — 74,36 [29,84; 148,28]. Однак окремо звертала на себе увагу група дітей із тяжкими проявами, які мали рівень експресії ІЛ-13 1,24 [0,42;

20,02] pg/mL у періоді загострення, що був нижчий від показників групи контролю (4,77 [1,58; 15,87] pg/mL). Таким чином, група III була розподілена на 2 підгрупи (IIIa, IIIb) за рівнем сироваткового ІЛ-13 (табл. 1) [9].

У значній частині дітей основної групи із середньотяжким та тяжким перебігом АД мала місце активізація умовно-патогенної мікрофлори шкіри (*S.aureus*, *S.epidermidis*, *Candida albicans*, *Candida nonalbicans*, *Hormodendrum compactum*, *Aspergillus nidulans*), яка призвела до тривалої персистенції шкірного запалення та ускладнення перебігу захворювання [10, 11].

Враховуючи наявність неоднорідності клінічних проявів та отримані рівні прозапального цитокіну, ми продовжили діагностичний пошук та вивчили особливості імунного статусу у дітей раннього віку із середньотяжким та тяжким перебігом АД.

Аналіз гематологічних даних не виявив відхилень рівнів загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів і нейтрофілів, які наближались до референтних значень дітей. Оцінка кількості еозинофілів у периферійній крові виявила еозинофілію у 60 % дітей із легким та середньотяжким перебігом (Ме у групах I, II — 5,62 [3,64; 7,81]) та у 56 % дітей із тяжким перебігом відповідно (Ме у групах IIIa, IIIb — 6,18 [3,13; 9,42]). Наявність еозинофілії є класичною ознакою алергічного запалення, хоча і не є основним діагностичним критерієм АД [12].

При вивченні фагоцитарної ланки імунної відповіді не було виявлено грубих порушень у дітей із середньотяжким та тяжким перебігом АД із високими рівнями ІЛ-13 (табл. 2).

Як видно з наведених даних, компонент комплексу С3 був вірогідно нижчий у дітей IIIb групи порівняно з групами дітей із високими рівнями прозапального цитокіну, що може свідчити про можливу участь класичного шляху активації комплементарних механізмів та їх роль у запаленні при тяжких формах АД у дітей. Показники комплексу С4–2 у всіх групах знаходились в межах референтних значень (табл. 3).

Крім того, було виявлено, що діти IIIb групи мали рівні функціональної активності середніх циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), нижчі за референтні значення (медіана та міжквартильний розмах становили 62,0 [51,0; 66,0] при референтних значеннях 60,0–90,0) та вірогідно нижчі за рівні ЦІК у групах II та IIIa ($p < 0,05$ згідно з Н-критерієм Краскела — Уолліса) (табл. 4, рис. 1).

У табл. 5 наведені результати визначення відносної та абсолютної кількості субпопуляцій лімфоцитів у дітей із АД. У всіх пацієнтів з АД рівні відносної кількості лімфоцитів (CD3+, CD19–) відповідали референтним значенням, однак групі дітей із тяжким перебігом АД та низькими рівнями ІЛ-13 був притаманний приріст CD4+, CD8– із одночасним зниженням рівнів CD4–, CD8+. Внаслідок дисбалансу показники імунорегуляторного індексу (CD4+, CD8–/CD4–, CD8+) були вірогідно вищі у дітей IIIb групи порівняно із групою IIIa.

Спостерігалась вірогідна різниця рівнів CD3+, CD56+ у групах дослідження, найменші показники були у групі дітей із низькими рівнями прозапального цитокіну ІЛ-13 ($p < 0,05$ згідно з Н-критерієм Краскела — Уолліса) (рис. 2). Вірогідної різниці

Таблиця 1. Рівні цитокінів ІЛ-13 у групах дослідження, Ме [Q25; Q75]

Показник	Група				
	Група контролю (n = 20)	I (n = 23)	II (n = 28)	IIIa (n = 19)	IIIb (n = 15)
ІЛ-13, pg/mL	4,77 [1,58; 15,87]	8,58* [5,29; 12,66]	20,60* [13,88; 26,56]	74,36* [29,84; 148,28]	1,24 [0,42; 20,02]

Примітка: * — вірогідність ($p < 0,001$) за Н-критерієм Краскела — Уолліса.

Таблиця 2. Показники фагоцитарної активності нейтрофілів (НСТ-тесту) у досліджуваних дітей з АД

Показник імунограми	Група дослідження, Ме [Q25; Q75]			Референтні значення, оптичні одиниці
	II (n = 11)	IIIa (n = 12)	IIIb (n = 14)	
Спонтанна	115,0 [108,0; 118,0]	114,5 [112,5; 118,5]	109,0 [107,0; 117,0]	80,0–125,0
Індукована	219,0 [206,0; 237,0]	258,0 [249,0; 283,0]	251,0 [223,0; 262,0]	150,0–380,0
Фагоцитарний індекс	2,0 [1,9; 2,2]	2,2 [2,2; 2,5]	2,3 [2,0; 2,7]	1,5–3,0
Реакція бласттрансформації лімфоцитів	1,58 [1,50; 1,90]	1,38 [1,34; 1,49]	1,57 [1,43; 1,74]	1,2–1,68

Таблиця 3. Показники системи комплексу у досліджуваних дітей з АД

Показник імунограми	Група дослідження, Ме [Q25; Q75]			Референтні значення, оптичні одиниці
	II (n = 11)	IIIa (n = 12)	IIIb (n = 14)	
С3	1,07* [1,04; 1,50]	1,17* [0,99; 1,30]	0,93* [0,80; 1,00]	0,9–1,8
С4–2	0,18 [0,12; 0,21]	0,19 [0,18; 0,25]	0,17 [0,16; 0,20]	0,1–0,4

Примітка: * — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) згідно з Н-критерієм Краскела — Уолліса.

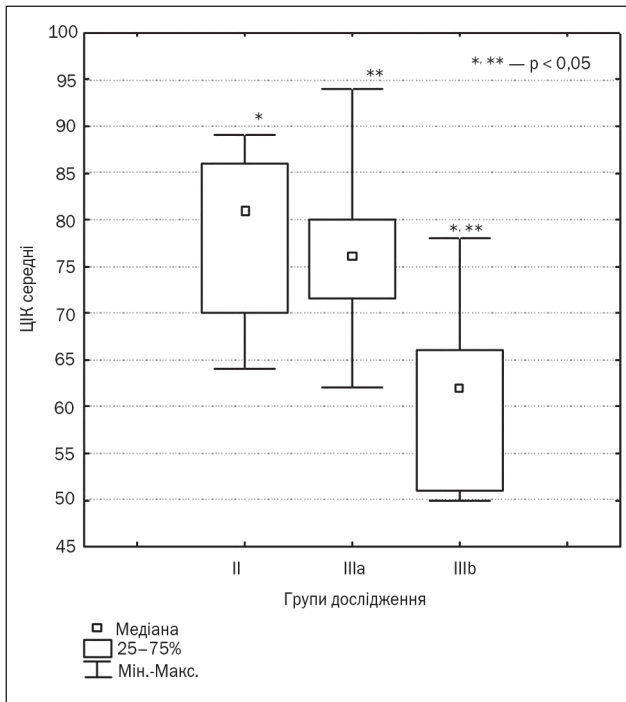


Рисунок 1. Порівняльна характеристика рівнів середніх ЦІК у дітей з АД

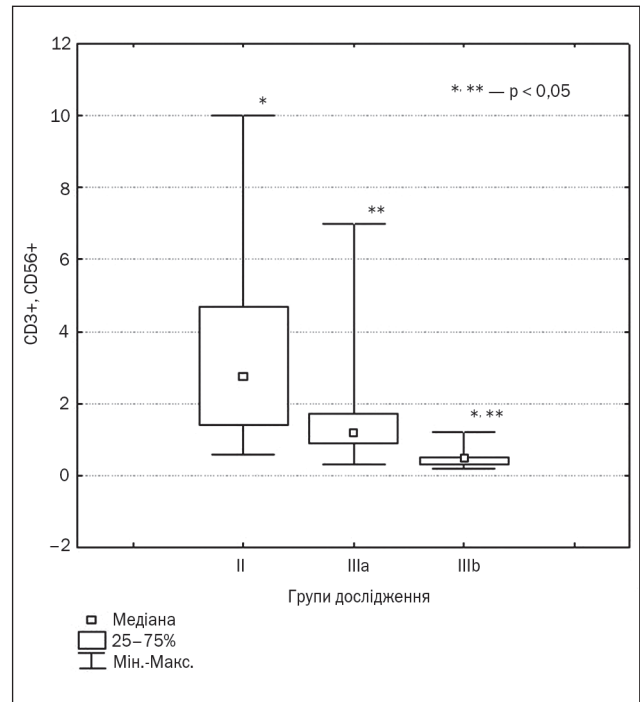


Рисунок 2. Порівняльна характеристика рівнів CD3+, CD56+ у дітей з АД

Таблиця 4. Показники рівнів ЦІК у досліджуваних дітей з АД

Показник імунограми	Група дослідження, Ме [Q25; Q75]			Референтні значення, оптичні одиниці
	II (n = 11)	IIIa (n = 12)	IIIb (n = 14)	
ЦІК, великі	6,0 [4,0; 9,0]	7,0 [5,0; 9,0]	4,0 [3,0; 5,0]	До 20,0
ЦІК, середні	81,0* [70,0; 86,0]	76,0* [71,5; 80,0]	62,0* [51,0; 66,0]	60,0–90,0
ЦІК, дрібні	169,0 [168,0; 174,0]	171,0 [160,0; 172,0]	152,0 [150,0; 158,0]	130,0–160,0

Примітка: * – вірогідні відмінності ($p < 0,05$) згідно з *H*-критерієм Краскела – Уолліса.

Таблиця 5. Показники відносної та абсолютної кількості субпопуляцій лімфоцитів у досліджуваних дітей з АД

Субпопуляції лімфоцитів	Група дослідження, Ме [Q25; Q75]			Референтні значення, %
	II (n = 11)	IIIa (n = 12)	IIIb (n = 14)	
CD3+, CD 19–	68,9 [62,4; 72,3]	62,8 [60,1; 69,5]	66,6 [64,3; 71,8]	47–77
CD4+, CD8–	37,8 [31,0; 43,0]	39,6 [36,3; 43,0]	40,9 [38,9; 46,7]	29–58
CD4–, CD8+	21,15 [17,6; 29,1]	21,6 [20,0; 25,0]	17,7 [16,4; 20,3]	11–35
CD4+, CD8–/CD4–, CD8+	1,75 [1,5; 2,0]	1,70* [1,56; 1,92]	2,37* [1,8; 2,8]	0,95–2,25
CD3+, CD56+	2,75** [1,4; 4,7]	1,2** [0,9; 1,7]	0,5** [0,3; 0,5]	3–8
CD3–, CD56+	6,25 [4,7; 19,8]	12,0 [11,1; 13,8]	7,1 [4,5; 14,6]	2–17
CD3–, CD19+	21,4 [14,2; 24,6]	20,8 [15,8; 22,7]	20,1 [15,0; 23,8]	13–41
CD14	7,7 [6,6; 8,1]	8,5 [7,4; 10,55]	6,9 [5,6; 11,2]	6–13
Загальний лейкоцитарний антиген, CD45	99,6 [99,3; 99,7]	99,25 [98,9; 99,55]	99,3 [98,8; 99,5]	95–100

Примітки: * – вірогідні відмінності ($p < 0,05$) згідно з *U*-критерієм Манна – Уїтні; ** – вірогідні відмінності ($p < 0,05$) згідно з *H*-критерієм Краскела – Уолліса.

між рівнями натуральних кілерів виявлено не було ($p = 0,09$, тест Краскела — Уолліса).

Вивчення гуморальної ланки імунітету виявило, що рівні сироваткових антитіл різних класів у 100 % дітей II та IIIa груп знаходилися у межах референтних значень (табл. 6). Рівні IgA також не виходили за межі діагностичної дискримінантної області (0,20–1,0 г/л), однак були вірогідно нижчі у групах дітей із тяжким перебігом АД ($p < 0,05$ згідно з Н-критерієм Краскела — Уолліса), що може вказувати на ступінь ураження бар'єрів шкіри та слизових оболонок (рис. 3).

У групі IIIb 11 пацієнтів мали знижену сумарну кількість IgA, IgM, IgG (Ме 5,57 [3,83; 5,75]) (середня кількість IgA — 0,5 [0,5; 0,5] г/л; IgM — 0,67 [0,41; 0,71] г/л та IgG — 4,4 [3,0; 4,56] г/л відповідно). Ці зміни можуть свідчити про дисімунглобулінемію, яка притаманна тяжкому перебігу АД. Була виявлена вірогідна різниця рівнів сумарних імунглобулінів у пацієнтів IIIa та IIIb груп. Рівні загального IgE були вірогідно вищі у дітей IIIa групи порівняно із референтними значеннями та показниками у дітей інших груп дослідження (табл. 6).

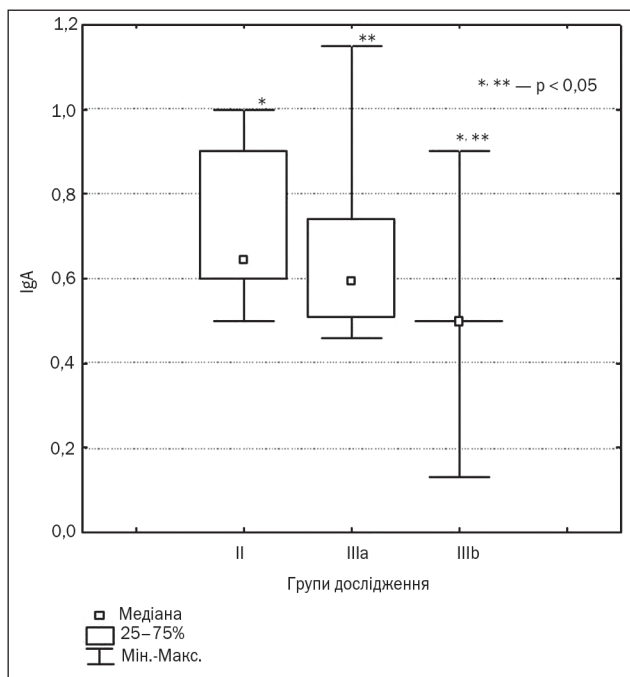


Рисунок 3. Порівняльна характеристика рівнів IgA у дітей з АД

Обговорення

Тривала персистенція запалення є предиктором тяжких загострень, ускладненого перебігу та хронізації захворювання [13]. Більш детальне вивчення імунного статусу дітей з АД допомагає чіткіше дослідити механізми розвитку захворювання та ефективно впливати на активність запалення.

Результати нашої роботи показали зміни в системі комплементу у дітей із тяжким перебігом АД. Ці зміни не є патогномонічними для АД, описуються іншими дослідниками і можуть свідчити про порушення вроджених та адаптивних імунних реакцій [14, 17]. Систематичний огляд літератури показав, що система комплементу є ключовою у захисті від патогенів. Виявлено, що діти саме із тяжким перебігом АД мали знижений рівень комплементу C3. При цьому численні дослідження вказують на те, що кератиноцити є потенційним джерелом C3, адже вони здатні продукувати деякі білки комплементу, включаючи компоненти комплементу C3, C4, синтез яких може регулюватися ІЛ1- α , інтерфероном γ та фактором некрозу пухлини α [15]. Отже, знижений рівень C3 у дітей нашого дослідження може бути пов'язаний саме зі змінами шкірного бар'єра та функціональної здатності кератиноцитів.

Окрім цього, система комплементу відіграє важливу роль у модулюванні локального та системного запалення [16]. Синтез місцевого комплементу може здійснюватися як імунними дендритними клітинами, макрофагами, так і неімунними [17]. Під час протеолітичного каскаду фрагменти C3a та C5a, що утворюються, активують імунні клітини, які можуть сприяти усуненню патогенів або спричинити пошкодження тканин [16]. Таким чином, каскади імунологічних реакцій у дітей з АД потребують більш детального вивчення для розуміння етапності виникнення симптомів та попередження розвитку ускладнених форм АД.

Наше дослідження показало наявність порушення імунологічного бар'єра слизових оболонок, а саме дефіцит IgA у дітей з тяжким перебігом АД. Збочене функціонування бар'єрів слизових оболонок, шкіри, дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту може сприяти постійному антигенному навантаженню, чим і можна пояснити тяжкий перебіг АД, пов'язаний із сенситизацією до певного алергену, у дітей нашого дослідження. Цей факт корелює із даними низки авторів

Таблиця 6. Показники гуморального імунітету у дітей з АД різного ступеня тяжкості

Клас Ig, г/л	Група дослідження, Ме [Q25; Q75]			Референтні значення, г/л
	II (n = 11)	IIIa (n = 12)	IIIb (n = 13)	
IgA	0,62 [0,50; 0,90]	0,56 [0,51; 0,74]	0,5 [0,5; 0,5]	0,20–1,0
IgM	0,93 [0,74; 1,18]	0,84 [0,73; 1,12]	0,67 [0,41; 0,71]	0,19–1,46
IgG	6,88 [6,31; 11,69]	7,28 [5,36; 7,85]	4,4 [3,0; 4,56]	2,32–14,11
Сумарні IgA, IgM, IgG	8,02 [7,69; 13,81]	8,68* [7,27; 9,63]	5,57* [3,83; 5,75]	> 6,0
IgE	16,10 [5,91; 40,60]	202,6 [32,4; 1188,0]	51,3 [8,97; 113,5]	До 60,0

Примітка: * — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) згідно з U-критерієм Манна — Уїтні.

про зв'язок алергічного фенотипу та селективного дефіциту IgA у дітей [18].

Виявлено, що у дітей із тяжким перебігом АД та низьким рівнем ІЛ-13 реєструвалася транзиторна гіпогаммаглобулінемія, що підтверджено іншими дослідженнями інших авторів [19, 20]. Саме така викривлена імунна відповідь може погіршити толерантність до антигенів навколишнього середовища та призвести до посилення схильності до розвитку алергічних захворювань або погіршення перебігу захворювання.

Висновки

Атопічний дерматит — це хронічне генетично детерміноване запальне захворювання шкіри, що має вікові особливості та рецидивуючий перебіг протягом життя. Динаміка імунних змін відповідала тяжкості АД у дітей. У дітей із тяжким перебігом АД та рівнями ІЛ-13, нижчими від рівнів контрольної групи та груп дітей із тяжким та середньотяжким перебігом, спостерігалася еозинофілія периферійної крові, приріст CD4+, CD8— із одночасним зниженням рівнів CD4+, CD8+, дисімуноглобулінемія та нижчі рівні С3 порівняно із іншими групами дослідження. Отримані результати дають змогу припустити, що у дітей тяжкий перебіг АД був пов'язаний зі змінами системи комплементу та низькими рівнями цитотоксичних клітин, транзиторною гіпогаммаглобулінемією, що, в свою чергу, потребує більш детального вивчення каскадів імунологічних реакцій у дітей з АД.

Конфлікт інтересів. Автори зазначають відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про внесок кожного автора: *Недельська С.М.* — концепція та напрямок дослідження; *Вакула Д.О.* — набір пацієнтів, обробка отриманих даних, написання тексту.

References

1. Pinart M, Albang R, Maier D, et al. Systematic Review on the Definition of Allergic Diseases in Children: The MeDALL Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;168(2):110-21. doi:10.1159/000442414.
2. Luci C, Gaudy-Marqueste C, Rouzàire P, et al. Peripheral natural killer cells exhibit qualitative and quantitative changes in patients with psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2012 Apr;166(4):789-96. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.10814.x.
3. Malik K, Heitmiller KD, Czarnowicki T. An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017 Jul;35(3):317-326. doi:10.1016/j.det.2017.02.006.
4. Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol.* 2011 Aug 10;2(3):110. doi:10.4172/2155-9899.1000110.
5. Wollenberg A, Ràwer HC, Schaubert J. Innate immunity in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011 Dec;41(3):272-81. doi:10.1007/s12016-010-8227-x.
6. Fedorciv OE, Mochulskaia OM. New Approaches To The Diagnosis Of Atopic Dermatitis In Children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pidiatrii.* 2017;62(3):99-104. doi:10.21508/1027-4065-2017-62-3-99-104. (in Russian).
7. Pakholchuk OP. Assessment of the role of the mucosal barrier dysfunction in pathogenesis of the food hypersensitivity in children. *Astma ta alergiya.* 2018;1:27-31.
8. Yalcindag A, He R, Laouini D, et al. The complement component C3 plays a critical role in both Th1 and Th2 responses to antigen. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jun;117(6):1455-61. doi:10.1016/j.jaci.2006.01.048.
9. Nedelska SM, Vakula DO, Pakholchuk OP. The Role Of Conditionally Pathogenic Fungal Strains In The Course Of Atopic Dermatitis In Children. *Visnyk problem bioloi' i medycyny.* 2020;3(157):287-293. doi:10.29254/2077-4214-2020-3-157-287-293.
10. Nedelska SM, Vakula DO, Pakholchuk OP. Cytokines Profile (IL-4, IL-13) Of Children With Severe Forms Of Atopic Dermatitis Versus Other Grades Of Severity. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine.* 2019;3(2):29-33. doi:10.29256/v.03.02.2019.escbm06.
11. Rangel SM, Paller AS. Bacterial colonization, overgrowth, and superinfection in atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2018 Sep-Oct;36(5):641-647. doi:10.1016/j.clindermatol.2018.05.005.
12. Ma W, Bryce PJ, Humbles AA, et al. CCR3 is essential for skin eosinophilia and airway hyperresponsiveness in a murine model of allergic skin inflammation. *J Clin Invest.* 2002 Mar;109(5):621-8. doi:10.1172/JCI14097.
13. Mastorilli C, Caffarelli C, Hoffmann-Sommergruber K. Food allergy and atopic dermatitis: Prediction, progression, and prevention. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017 Dec;28(8):831-840. doi:10.1111/pai.12831.
14. Purwar R, Bäumer W, Niebuhr M, Tschernig T, Kietzmann M, Werfel T. A protective role of complement component 3 in T cell-mediated skin inflammation. *Exp Dermatol.* 2011 Sep;20(9):709-14. doi:10.1111/j.1600-0625.2011.01295.x.
15. Giang J, Seelen MAJ, van Doorn MBA, Rissmann R, Preuss EP, Damman J. Complement Activation in Inflammatory Skin Diseases. *Front Immunol.* 2018 Apr 16;9:639. doi:10.3389/fimmu.2018.00639.
16. Markiewski MM, Lambris JD. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight. *Am J Pathol.* 2007 Sep;171(3):715-27. doi:10.2353/ajpath.2007.070166.
17. Giacomassi C, Buang N, Ling GS, et al. Complement C3 Exacerbates Imiquimod-Induced Skin Inflammation and Psoriasisiform Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2017 Mar;137(3):760-763. doi:10.1016/j.jid.2016.11.011.
18. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol.* 2009 Jan;29(1):130-6. doi:10.1007/s10875-008-9229-9.
19. Keles S, Artac H, Kara R, Gokturk B, Ozen A, Reisli I. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: 'similarities and differences'. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010 Aug;21(5):843-51. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01010.x.
20. Özcan C, Metin A, Erkoçoğlu M, Kocabaş CN. Allergic diseases in children with primary immunodeficiencies. *Turk J Pediatr.* 2014 Jan-Feb;56(1):41-7.

Отримано/Received 23.11.2020

Рецензовано/Revised 09.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.12.2020 ■

Information about authors

S.M. Nedelska, MD, PhD, Professor, Head of Department of faculty pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0003-2277-3875>
D.O. Vakula, Department of faculty pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

S.M. Nedelska, D.O. Vakula
Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Features of immune response in children with varying severity of atopic dermatitis

Abstract. Background. Atopic dermatitis (AD) is the most common allergic disease among children of young age. Severe forms of AD with skin bacterial and fungal overgrowth may be associated with features of the immune response in different age groups. Plenty of studies demonstrated not only polarization of the Th2 immune response in AD patients, but also the Th1 immune dysregulation. **The purpose of this study** was to investigate the features of the immune response in children with varying severity of atopic dermatitis. **Materials and methods.** The study included 85 children aged 3 months to 3 years with a verified diagnosis of AD, living in the Zaporozhzhia region. Twenty healthy children without atopy formed a control group. The patients were divided into groups depending on the severity of AD based on the SCORAD scale. The serum levels C3, C4–2, CD3+, CD19–, CD4+, CD8–, CD4–, CD8+, CD3–, CD56+, CD19+, CD14, CD45, IgA, IgM, IgG, IgE, C3, C4–2, phagocytic activity of neutrophils, and proliferative activity of lymphocytes were measured by flow cyto-

metry (Synevo). ELISA method was used to detect serum levels of IL-13 (ELISA Kit, Thermo Fisher Scientific, Austria). Statistical processing of the results was performed using the official software package Statistica 13.0. **Results.** The study revealed eosinophilia in 60 % of the children with a mild and moderate course of AD (Me 5.62 [3.64; 7.81]) and in 56 % of the children with a severe course (Me 6.18 [3.13; 9.42]). The children with a severe course of AD and low levels of IL-13, C3 had transient hypogammaglobulinemia and significantly lower levels of the C3 complement, increased levels of CD4+, CD8– with simultaneously decreased levels of CD4–, CD8+ compared with groups of the children with high levels of IL-13 ($p < 0.05$). **Conclusion.** The results suggest that severe forms of AD in children of the young age were associated with changes in the complement system and low levels of cytotoxic cells, transient hypogammaglobulinemia. It requires deeper research of the cascades of the immune response in children with AD.

Keywords: children; atopic dermatitis; immunity

Недельская С.Н., Вакула Д.А.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Особенности иммунного статуса детей с разной тяжестью атопического дерматита

Резюме. Актуальность. Атопический дерматит (АД) — наиболее распространенное атопическое заболевание среди детей, характеризующееся поражением кожи с выраженным зудом. Развитие АД связывают с генетической предрасположенностью, влиянием эпигенетических факторов, которые приводят к нарушению эпидермальной барьерной функции, иммунодисрегуляцией и IgE-опосредованной сенсибилизацией к наиболее распространенным аллергенам. Особое значение исследователи придают не только поляризации Th2-иммунного ответа, но и особенностям работы врожденного звена иммунитета. **Целью исследования** было изучить особенности иммунного статуса у детей с учетом тяжести течения атопического дерматита. **Материалы и методы.** Основную группу составили 85 детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет с верифицированным диагнозом АД, группу контроля — 20 детей без проявлений атопии в анамнезе. Для оценки тяжести кожных проявлений использовали шкалу SCORAD. Дети, которые принимали участие в исследовании, были разделены на группы по тяжести АД. Всем детям проводился общий клинический анализ крови. Изучение иммунного статуса у детей основной группы включало типирование лимфоцитарной популяции по CD-маркерам (C3, C4–2, CD3+, CD19–, CD4+, CD8–, CD4–, CD8+, CD3–, CD56+, CD19+, CD14, CD45), измерение уровней IgA, IgM,

IgG, IgE, исследование системы комплемента (C3, C4–2), фагоцитарной активности нейтрофилов и пролиферативной активности лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии в ООО «Синэво». Метод иммуноферментного анализа использовался для выявления уровней интерлейкина (ИЛ)-13 (ELISA Kit, Thermo Fisher Scientific, Австрия), исследование проводилось на базе Учебного медико-лабораторного центра Запорожского государственного медицинского университета. Статистическую обработку результатов проводили с помощью официального программного пакета Statistica 13.0. **Результаты.** У детей с тяжелым течением АД и уровнями ИЛ-13 ниже уровней контрольной группы и групп детей с тяжелым и среднетяжелым течением наблюдалась эозинофилия периферической крови, прирост CD4+, CD8– с одновременным снижением уровней CD4–, CD8+, дисиммуноглобулинемия и низкие уровни C3 по сравнению с другими группами исследования ($p < 0,05$). **Выводы.** Полученные результаты позволяют предположить, что у детей тяжелое течение АД было связано с изменениями системы комплемента и низкими уровнями цитотоксических клеток, транзиторной гипогаммаглобулинемией, что, в свою очередь, требует более детального изучения каскадов иммунологических реакций у детей с АД.

Ключевые слова: дети; атопический дерматит; иммунитет