

На правах рукописи

Бен Мбарек Макрем

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ХЕМОКИНОВ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ**

14.01.10. – кожные и венерические болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, к.м.н. **Янчевская Елена Юрьевна.**

Научный консультант:

Заведующая кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, д.м.н., профессор **Башкина Ольга Александровна.**

Официальные оппоненты:

Масюкова Светлана Андреевна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» Министерства образования и науки РФ

Кочергин Николай Георгиевич, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Защита состоится «17 » января 2018 года в 15:00 часов на заседании Диссертационного совета Д 212.203.26 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования Российской Федерации по адресу: г. Москва 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.10А, аудитория № 331.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:
кандидат медицинских наук,
доцент

Баткаева Надежда Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность проблемы.

Атопический дерматит (АтД) продолжает оставаться чрезвычайно актуальной проблемой, несмотря на многочисленные исследования специалистов разного профиля и современные подходы к диагностике и лечению данного заболевания. По данным разных исследователей, частота АтД колеблется от 40% до 80% среди всех атопических болезней, дебют заболевания в 60-90% случаев приходится на ранний детский возраст, в дальнейшем нередко принимая устойчивые формы с хроническим течением, (Хаитова Р.М. 2009) ведет к неадекватной терапии, в т.ч. топическими глюкокортикостероидами (Сергеев Ю.В. 2003).

По мнению большинства исследователей, возникновение атопического поражения кожи у детей может быть обусловлено различными факторами: иммунной дисфункцией, нарушением кожного барьера, наличием высокого титра условно-патогенной микрофлоры на коже, вегето-сосудистыми нарушениями, нерациональным питанием, нарушением функционального состояния желудочно-кишечного тракта и др. (Чебуркин А.В. 2003). Характер и особенности течения, подход к лечению, прогноз определяются нозологической формой заболевания. Поэтому очень важно правильно поставить диагноз и, исходя из этого, дифференцированно подойти к терапии (Мокронослова М.А. 2015)

В последние годы проводится активный поиск достоверных лабораторных маркеров активности воспалительной реакции при аллергодерматозах у детей, которые можно было бы использовать в реальной клинической практике для оценки, как степени тяжести заболевания, так и прогнозирования его дальнейшего течения, с целью обоснования дифференцированного и обоснованного подхода к персонализированной терапии (Кубанова А.А. 2016).

Среди прочих маркеров воспаления, по нашему мнению, перспективно изучение роли иммунных химических маркеров воспалительной реакции (в т.ч. фракталкина и неоптерина), поскольку в настоящее время воспаление, в котором участвуют как адаптивные (приобретенные), так и врожденные механизмы иммунной системы, рассматривают как универсальную защитную реакцию организма, определяющую не только возникновение, но и дальнейшее течение заболевания, тем более, что данные исследования у детей дошкольного возраста не проводились. При недостаточности такой реакции происходит развитие хронических инфекций и онкологических заболеваний, а при чрезмерной выраженности - аллергической патологии, аутоиммунных поражений (H. Schennach et al. 2002).

Таким образом, необходим дальнейший поиск дополнительных лабораторных критериев в оценке степени тяжести атопического дерматита у детей, прогнозирования

дальнейшего течения для оптимизации терапии.

Цель работы.

Определить клинико-диагностическое и прогностическое значение неоптерина и фракталкина у детей с atopическим дерматитом.

Задачи исследования:

1. Изучить содержание фракталкина и неоптерина в сыворотке крови у здоровых детей и детей, больных atopическим дерматитом.
2. Установить клинико-диагностическое значение содержания фракталкина и неоптерина в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести заболевания и стадии течения патологического процесса.
3. Оценить прогностическое значение фракталкина и неоптерина у детей, страдающих atopическим дерматитом.
4. Разработать клинико-диагностический алгоритм при atopическом дерматите у детей с учетом неоптерина и фракталкина.

Научная новизна.

1. Впервые установлены нормальные уровни неоптерина и фракталкина в сыворотке крови у здоровых детей, которые могут быть использованы в качестве контрольных данных: у детей в возрасте от 2 до 6 лет.
2. Впервые выявлены существенные различия уровней фракталкина и неоптерина в сыворотке крови у детей, больных atopическим дерматитом, что дополняет представления о патогенезе этого заболевания, и может быть использовано в качестве дополнительных достоверных лабораторных тестов в диагностике и дифференциальной диагностике АтД у детей.
3. Впервые установлено клинико-диагностическое значение содержания фракталкина и неоптерина в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести заболевания у детей, страдающих atopическим дерматитом, что позволит наиболее точно оценить тяжесть процесса и контролировать течение АтД у детей.

4. Сохраняющийся повышенный уровень неоптерина и/или фракталкина в сыворотке крови, даже при наступлении клинико-лабораторной ремиссии атопического дерматита, является основанием для продолжения терапии.

5. Наблюдение за уровнем неоптерина и/или фракталкина в сыворотке крови, при сохраняющейся активности АтД, показано для информации о прогрессировании заболевания.

Практическая значимость работы:

Установленные показатели уровня неоптерина и фракталкина сыворотки крови у здоровых детей могут быть использованы в качестве контрольных значений при исследовании данных иммунохимических тестов у детей с различной патологией.

Повышенное содержание неоптерина и фракталкина в сыворотке крови характерно для детей, больных АтД независимо от формы болезни, что, в соответствии с существующими представлениями, подтверждает активацию моноцитов и Т-хелперов первого порядка при АтД.

Степень повышения уровня неоптерина и фракталкина в сыворотке крови зависит от степени тяжести патологического процесса на момент исследования, а значит от интенсивности стимуляции клеточного звена иммунитета.

Отсутствие нормализации уровня сывороточного неоптерина и фракталкина после проведенного лечения атопического дерматита обосновывает целесообразность дальнейшей терапии у этих больных для профилактики рецидива болезни.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. У детей, страдающих АтД как при эритематозно-сквамозной форме, так и при эритематозно-сквамозной форме с лихенификацией наблюдается повышение неоптерина и фракталкина в сыворотке крови.

2. В группах пациентов, страдающих АтД, разделенных по клиническим признакам на три степени тяжести процесса, отмечается увеличение уровня фракталкина и неоптерина в сыворотке крови в сторону тяжелой степени процесса.

3. У детей, страдающих АтД, выявлено повышение фракталкина и неоптерина в сыворотке крови в зависимости от длительности заболевания.

4. Разработан алгоритм прогнозирования, позволяющий оценить риск утяжеления АД и проводить своевременную коррекцию лечебных и профилактических мероприятий.

Внедрение полученных результатов:

В практику работы ГБУЗ АО ОКВД г. Астрахани внедрено исследование уровня сывороточного неоптерина при оценке степени тяжести атопического дерматита у детей. В практику работы ГУЗ «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» г. Астрахани внедрено исследование уровня сывороточного фракталкина при оценке степени тяжести атопического дерматита у детей. Теоретические положения диссертации используются в учебном процессе со студентами, врачами-интернами и клиническими ординаторами на кафедре дерматовенерологии, кафедре педиатрии и неонатологии и кафедре профилактической медицины и здорового образа жизни ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

Личный вклад автора.

Основной вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследований по всем разделам диссертации, в оформлении цели и задач, определении объема и формировании методов исследования, обработке первичных данных, накоплении клинического материала, статистической обработке результатов, а также в анализе обобщенных материалов и подготовке публикаций и написании диссертации.

Апробация работы:

Материалы работы и основные положения диссертации были доложены и обсуждены на конференциях:

- IX российской научно-практической конференции «Санкт-Петербургские чтения» (Санкт – Петербург, 2015);
- IV всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (Москва, 2016);
- Межрегиональном форуме с международным участием «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (Казань, 2016);
- II Международном конгрессе «Инновационные технологии в иммунологии и аллергологии» (Москва, 2017);
- Международной научной конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы в медицине» (Ставрополь, 2017).

Публикации:

По теме диссертации опубликованы 12 научных работ, из них 5 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Структура и объем диссертации:

Диссертационная работа изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики групп наблюдения, методов исследования, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Текст иллюстрирован 20 таблицами и 22 рисунками. Указатель литературы содержит 236 источников, из них 130 – отечественных и 106 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования являлись дети в возрасте от 2-х до 6 лет, больные atopическим дерматитом неосложненным вторичной инфекцией – 103 человека (основная группа) и больные с осложненным течением (вторичной инфекцией) АтД - 32 человека (группа с осложненным течением), проходившие лечение в период обострения с октября 2015 года по апрель 2016 года в КВО №3 ГБУЗ АО ОКВД и отделении аллергологии ГУЗ «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» г. Астрахани. Контрольную группу при анализе анамнестических данных и результатов бактериологического и иммунологического обследования составили 29 условно здоровых детей с неотягощенным аллергологическим, соматическим и семейным анамнезом в возрасте от 2 до 6 лет.

Пациенты, выбранные нами для исследования, состояли на диспансерном учете у дерматовенеролога КВО №3 ГБУЗ АО ОКВД по поводу АтД, диагноз был верифицирован ранее. Лица с впервые выявленным АтД в группу наблюдения не включались.

При проведении работы на каждого больного заполнялась специальная тематическая карта обследования, включающая следующие данные: паспортную часть, развернутый клинический диагноз с осложнениями, сопутствующие заболевания, анамнестические данные, аллергический анамнез, жалобы, данные объективного осмотра по органам и системам, результаты лабораторных и инструментальных исследований.

Все пациенты из основной группы, выбранные нами для исследования, имели диагноз – Атопический дерматит, эритематозно-сквамозная форма/ эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, легкое, среднетяжелое и тяжелое течение, фаза обострения. Дети из

группы с осложненным течением АтД, выбранные нами для исследования, имели диагноз – Атопический дерматит, эритематозно-сквамозная форма/ эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, осложненный пиодермией, тяжелое течение, фаза обострения.

Атопический дерматит проявлялся эритематозно-сквамозной формой у 50 (49%) детей и эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией у 53 детей (51%) с неосложненным течением АтД, а так же 18 детей эритематозно-сквамозной формой АтД, осложненный пиодермией и 14 детей с АтД эритематозно-сквамозной формой АтД с лихенификацией, осложненный пиодермией. Распределение по формам проводилось согласно федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных атопическим дерматитом Российского общества дерматовенерологов и косметологов от 2015 года.

Клинический статус больного оценивался согласно общепринятым главным диагностическим критериям АтД: кожный зуд, поражения кожи (воспалительные милиарные и/или лентикулярные папулы и эритематозно-сквамозные элементы, локализующиеся на коже верхних и нижних конечностей, в области запястий, предплечий, локтевых и подколенных сгибов, голеностопных суставов и стоп), хроническое рецидивирующее течение, наличие атопических заболеваний у пациента или его родственников, начало заболевания в раннем детском возрасте (до 2-х лет).

Все дети из основной группы поделены на 3 подгруппы в зависимости от степени тяжести течения АтД: 1-легкую, 2-среднетяжелую и 3-тяжелую.

Дополнительно для оценки степени тяжести АтД использовали модифицированную шкалу SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), и индекс EASI (Eczema Area and Severity index).

Всем детям проводили клиническое и биохимическое исследование крови, исследование уровня общего IgE в сыворотке крови.

Для выявления вторичного инфицирования больным АтД проводились общепринятые бактериологические исследования (материал с патологически измененных участков кожи, определение количества КОЕ).

Всем детям при поступлении в стационар до начала лечения и после лечения, перед выпиской, в сыворотке крови определяли оптическую плотность и концентрацию неоптерина, являющегося низкомолекулярным соединением, производным гуанозинтрифосфата (ГТФ) и концентрацию сывороточного фракталкина. Забор крови осуществлялся утром, натощак, из локтевой вены с последующим центрифугированием при 2000 об/мин в течение 15 минут. Образцы сыворотки хранились при -20°C в защищенном от света месте до проведения анализа.

Определение оптической плотности и концентрации неоптерина осуществляли с

использованием набора Neopterin ELISA фирмы IBL International (Германия). Определение уровней фракталкина в образцах сыворотки осуществлялось с помощью иммуноферментного набора для количественного определения фракталкина (CX3CL1) в биологических жидкостях с применением тест-системы «RayBio® Human Fractalkine», фирмы «RayBiotech, Inc.», США.

Метод статистической обработки данных.

Статистическая обработка цифровых результатов исследования осуществлялась с использованием параметрической и непараметрической статистики в зависимости от характера распределения переменных.

С помощью офисных приложений пакета Microsoft (электронных таблиц Excel), была создана электронная база данных и проведен расчет статистических показателей.

Качественные данные в нашей работе были представлены в виде различных групп больных. Как известно, качественные данные не могут быть измерены количественно (выражены числом) для каждого объекта, они указывают (как правило, в текстовой форме) категорию, к которой относится тот или иной объект. Качественные данные были переведены нами в количественные путем подсчета количества наблюдений в каждой категории и вычисления доли наблюдений конкретной категории в исследуемой выборке. Таким образом, были получены процентные данные о количестве больных в той или иной группе, которые были представлены в виде таблиц и диаграмм.

Рассмотренные в нашей работе данные о содержании в биологических жидкостях различных веществ относились к количественным данным, так как количественные данные могут быть измерены для каждого объекта числом, в отличие от качественных данных.

Распределение непрерывных количественных данных описывалось с помощью мер среднего уровня и мер рассеяния (разброса). В случае распределения данных, являющегося приближенно нормальным, оно описывалось как средним со среднеквадратическим (стандартным) отклонением, так и медианой.

В случае приближенно нормального распределения данных проводился двухвыборочный t-тест Стьюдента для проверки гипотезы о равенстве средних для двух выборок данных. В нем не предполагается равенство дисперсий генеральных совокупностей, из которых выбраны данные. Результаты рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Мы исследовали содержание неоптерина и фракталкина в сыворотке крови у 135 детей с атопическим дерматитом, в том числе и 32 детей с АтД осложненным пиодермией, методом энзим-связанного иммуносорбентного анализа.

Контрольную группу составили 29 практически здоровых детей в возрасте от 2-х до 6 лет ($3,07 \pm 1,26$).

У здоровых детей уровень неоптерина в сыворотке крови составил $1,7 \pm 0,3$ нг/мл, уровень сывороточного фракталкина $40,2 \pm 5,7$ пг/мл.

Для большинства больных с АтД, независимо от клинической формы и степени тяжести процесса, оказалось характерным повышение уровня фракталкина и неоптерина в сыворотке крови.

У детей основной группы, с тяжелой степенью болезни, средний уровень сывороточного неоптерина при АтД, независимо от формы составил $7,24$ нг/мл и выше нг/мл, значительно превысив контрольные значения ($1,7 \pm 0,2$ нг/мл, $p < 0,001$), а средний уровень сывороточного фракталкина составил $259,0 \pm 16,5$ пг/мл ($p < 0,001$) и выше. При средней степени тяжести АтД средние концентрации неоптерина и фракталкина достоверно снижались по сравнению с тяжелой степенью болезни: неоптерина - $4,71 \pm 0,6$ нг/мл, фракталкина - $200,26 \pm 22,59$ пг/мл, но были выше нормальных показателей ($p < 0,05$); у детей с легкой степенью тяжести АтД уровень неоптерина составил $3,29 \pm 0,4$ нг/мл, фракталкина - $127,65 \pm 25,3$ пг/мл, снижаясь по сравнению с тяжелой степенью ($p < 0,05$) и средней степенью тяжести АтД ($p < 0,05$), оставаясь, однако, выше контрольных значений ($p < 0,05$). Между эритематозно-сквамозной и эритематозно-сквамозной с лихенификацией формами АтД различия в уровне неоптерина и фракталкина не выявлено.

Таблица 1 - Уровни фракталкина (пг/мл), неоптерина (нг/мл), IgE (МЕ/мл) в зависимости от степени тяжести АтД (основная группа)

Степень тяжести АтД	SCORAD (M±m, баллы)	Неоптерин (нг/мл)	Фракталкин (пг/мл)	Ig E (МЕ/мл)
Легкая	$16,77 \pm 0,51$	$3,29 \pm 0,4^*$	$127,5 \pm 25,3^\bullet$	$360,15 \pm 462,11^\wedge$
Среднетяжелая	$33,7 \pm 0,8$	$4,71 \pm 0,6^*$	$200,26 \pm 22,59^\bullet$	$531,83 \pm 520,0^\wedge$
Тяжелая	$58,6 \pm 8,2$	$7,24 \pm 1,06^*$	$300,3 \pm 27,41^\bullet$	$345,06 \pm 386,89^\wedge$
Контрольная группа	-	$1,7 \pm 0,3$	$40,2 \pm 5,7$	$26,9 \pm 14,2$

Примечание:

* $p < 0,05$, сравнение с контрольной группой, $\bullet p < 0,05$, сравнение с контрольной группой,

$\wedge p < 0,05$, сравнение с контрольной группой.

Значительное превышение контрольных значений неоптерина и фракталкина отмечено при тяжелой степени тяжести АтД. Имеется статистически значимая ($r=0,93$, $p<0,05$) сильная корреляционная зависимость (модуль коэффициента корреляции $>0,75$) между уровнями сывороточного неоптерина и фракталкина при АтД у детей.

У детей с эритематозно-сквамозной формой в основной группе детей с АтД с тяжелой степенью повышение уровня неоптерина в сыворотке среднее значение составило - $6,56\pm 0,4$ нг/мл ($p < 0,001$), а у детей с эритематозно-сквамозной с лихенификацией показатели были не намного выше $6,06$ нг/мл до $10,21$ нг/мл ($7,53\pm 1,1$ нг/мл, ($p < 0,001$).

Уровень сывороточного фракталкина показал также, что при тяжелой степени при эритематозно-сквамозной форме АтД в основной группе ($279,0\pm 16,5$ пг/мл), и эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией ($313,54\pm 24,66$ пг/мл) есть незначительные различия в показателях.

В группе детей со средней степенью тяжести АтД средние концентрации неоптерина в сыворотке оставались выше контрольных значений ($p < 0,001$), у больных как с эритематозно-сквамозной формой ($4,5\pm 0,4$ нг/мл), так и эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией ($4,18\pm 0,7$ нг/мл), и так же как и в предыдущей группе не имели различий, но были достоверно ниже относительно тяжелой степени болезни. Уровень сывороточного фракталкина, так же как и при тяжелой степени процесса имел небольшие отличия при эритематозно-сквамозной форме ($195,82\pm 16,91$ пг/мл, ($p < 0,05$) и эритематозно-сквамозной форме с лихенификацией ($208,59\pm 29,04$ пг/мл, ($p < 0,05$).

В группе детей с легкой степенью тяжести АтД в основной группе средние концентрации сывороточного неоптерина и фракталкина так же оставались выше контрольных значений, у больных как с эритематозно-сквамозной формой: неоптерин - $3,45\pm 0,4$ нг/мл, фракталкин - $119,34\pm 14,71$ пг/мл, так и эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией: неоптерин - $3,14\pm 0,3$ нг/мл, фракталкин $125,01\pm 18,71$ пг/мл, но достоверно снижались относительно тяжелой и средне-тяжелой степенями болезни.

Развитие вторичной местной инфекции кожи у пациентов с АтД является неблагоприятным прогностическим фактором в течение этого заболевания, поэтому при анализе данных у детей страдающих АтД с осложненным течением мы определяли только тяжелую степень процесса, как при эритематозно-сквамозной форме, так и при эритематозно-сквамозной форме с лихенификацией.

Таким образом, можно сказать, что степень повышения уровня неоптерина и фракталкина в сыворотке крови зависит от степени тяжести АтД. Наиболее выраженное повышение вышеуказанных хемокинов свойственно тяжелой степени процесса.

У детей с АтД так же выявлено повышение уровня сывороточного неоптерина и фракталкина в зависимости от длительности заболевания. Так у детей с длительностью заболевания до 2-х лет уровень неоптерина составил $4,49 \pm 1,1$ нг/мл, уровень фракталкина составил $188,65 \pm 58,73$ пг/мл. В группе детей, от 2-х до 4-х лет уровень неоптерина был $4,77 \pm 1,5$ нг/мл, фракталкина $203,5 \pm 68,9$ пг/мл, что не имело значимых различий от предыдущей группы, и в группе детей страдающих АтД свыше 4-х лет выявлено значительное превышение показателей сывороточного неоптерина $6,89 \pm 2,2$ нг/мл, и фракталкина - $263,12 \pm 85,5$ пг/мл, по сравнению с группами до 2-х лет, и от 2-х до 4-х лет (Таблица 2, рисунки 1, 2).

Таблица 2 - Уровни фракталкина (пг/мл), неоптерина (нг/мл), IgE (МЕ/мл) в зависимости от длительности заболевания АтД (основная группа)

	До 2-х лет (n=37)	2 - 4 года (n=54)	более 4-х лет (n=12)
Неоптерин (нг/мл)	$4,49 \pm 1,2^*$	$4,47 \pm 1,5^*$	$6,89 \pm 1,71^*$
Фракталкин (пг/мл)	$188,6 \pm 58,7^\bullet$	$203,5 \pm 68,9^\bullet$	$263,12 \pm 85,5^\bullet$
Ig E (МЕ/мл)	$475,72 \pm 440,43^\wedge$	$331,25 \pm 416,7^\wedge$	$540,05 \pm 538,67^\wedge$

Примечание:

* $p < 0,05$, сравнение с контрольной группой, $\bullet p < 0,05$, сравнение с контрольной группой, $^\wedge p < 0,05$, сравнение с контрольной группой.

Так же распределение детей с эритематозно-сквамозной формой АтД по длительности заболевания показало, что самое большое количество пациентов находилось в группе со стажем заболевания до 2-х лет - 64%, среднее число длительности заболевания составило - $1,65 \pm 0,3$, во второй группе с длительностью заболевания от 2-х до 4-х лет ($2,58 \pm 0,2$), количество детей уменьшилось почти в 2 раза (36%), а в третьей группе, где стаж заболевания превышал 4 года, при эритематозно-сквамозной форме не зарегистрировано ни одного ребенка с АтД – 0%.

При эритематозно-сквамозной форме АтД с лихенификацией распределение по группам показало следующее: до 2-х лет - не зарегистрировано ни одного пациента с АтД – 0%, во второй группе от 2-х до 4-х лет – 77,4%, среднее число длительности заболевания составило - $3,09 \pm 0,5$, а с длительностью заболевания свыше 4-х лет – 22,6%, среднее число длительности заболевания составило - $4,52 \pm 0,3$

Это можно объяснить тем, что эритематозно-сквамозная форма чаще встречается у детей от 1,5 до 3-х лет, а эритематозно-сквамозная с лихенификацией у детей более старшего

возраста, а следовательно и с большим стажем заболевания.

В группе детей с эритематозно-сквамозной формой, с длительностью заболевания до 2-х лет, уровень неоптерина в сыворотке составил $4,26 \pm 1,2$ нг/мл, средний уровень фракталкина в сыворотке крови составил $185,6 \pm 54,6$ пг/мл. (Рисунок 1, 2)

В группе с длительностью заболевания от 2-х до 4-х лет средний показатель сывороточного неоптерина составил $4,68 \pm 1,1$ нг/мл, и фракталкина в сыворотке крови $204,2 \pm 45,5$ пг/мл, что существенно превышали показатели контрольной группы. При эритематозно-сквамозной форме АтД с лихенификацией в группе с длительностью заболевания от 2-х до 4-х лет средний уровень сывороточного неоптерина составил $4,73 \pm 1,7$ нг/мл, и показатель фракталкина в сыворотке крови $204,1 \pm 78,9$ пг/мл, что не имело существенных различий с эритематозно-сквамозной формой с той же длительностью заболевания. Самый высокий уровень сывороточного неоптерина выявлен в данной группе с длительностью заболевания свыше 4-х лет и составил в среднем $6,89 \pm 2,2$ нг/мл. Уровень сывороточного фракталкина, в группе с длительностью заболевания свыше 4-х лет имел большие различия с уровнем в группе с длительностью заболевания от 2-х до 4-х лет и составил в среднем $263,6 \pm 84,7$ пг/мл. (Рисунок 1, 2)

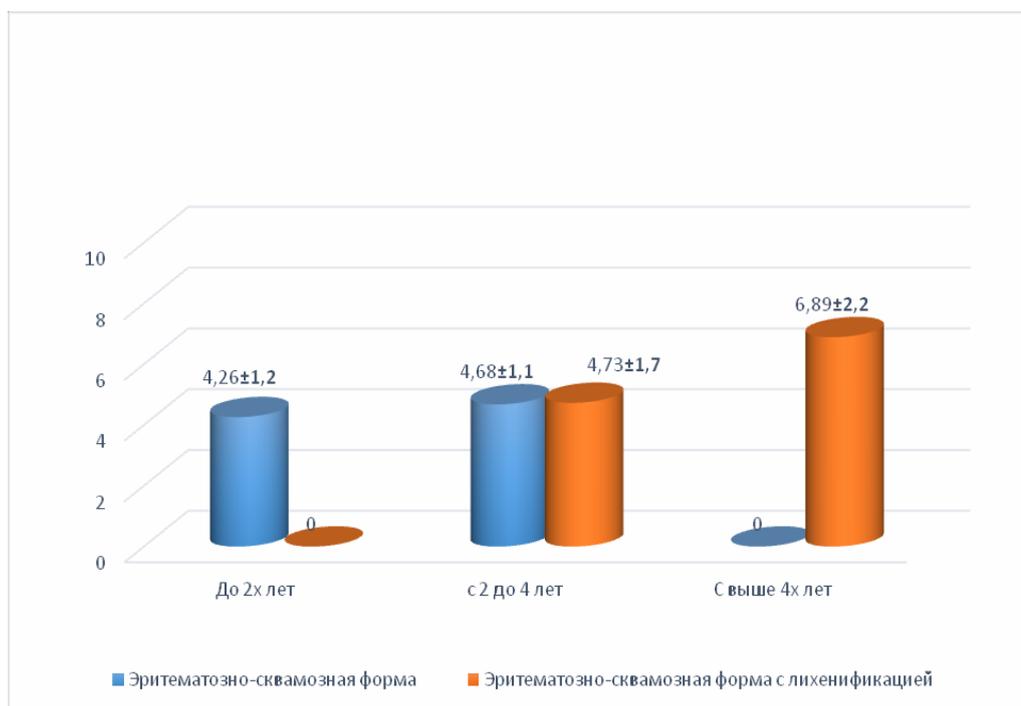


Рисунок 1 - Средние значения сывороточного неоптерина (нг/мл) при АтД у детей основной группы при различных формах в зависимости от длительности заболевания

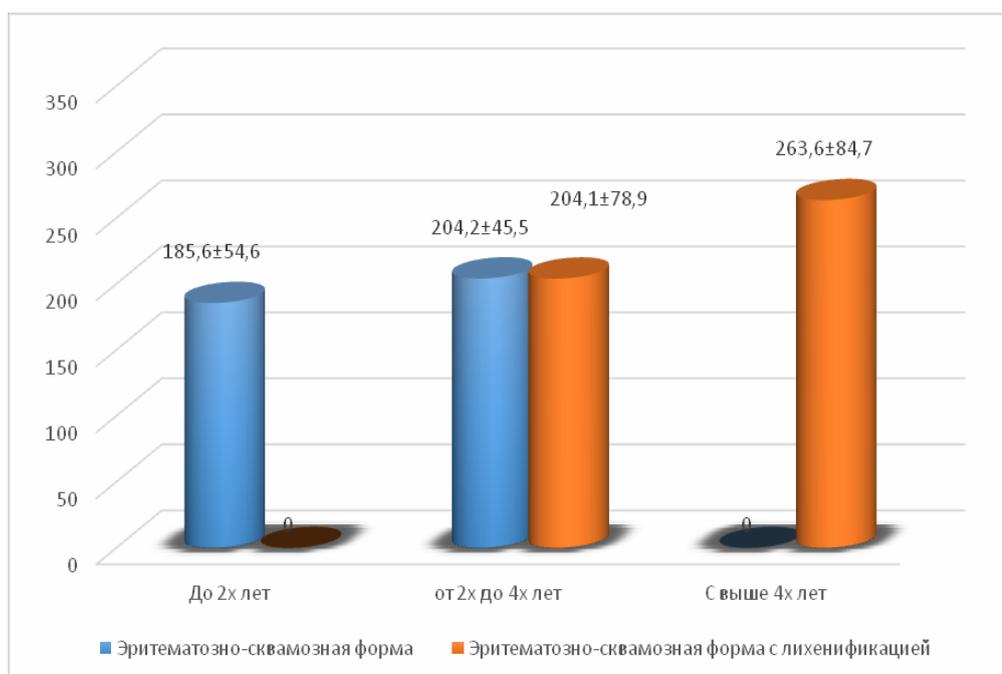


Рисунок 2 - Средние значения сывороточного фракталкина (пг/мл) при АД у детей основной группы при различных формах в зависимости от длительности заболевания

При эритематозно-сквамозной форме АД с лихенификацией в группе с осложненным течением распределение детей по длительности заболевания показало следующее: в группе с длительностью заболевания от 2-х до 4-х лет – 42,8%, а с длительностью заболевания свыше 4-х лет – 57,2%.

В группе детей с эритематозно-сквамозной формой с осложненным течением, с длительностью заболевания от 2-х до 4-х лет, уровень сывороточного неоптерина составил – $7,04 \pm 1,1$ нг/мл ($p < 0,001$), что существенно превышал показатели контрольной группы. При эритематозно-сквамозной форме АД с лихенификацией в группе с длительностью заболевания от 2-х до 4-х лет средний уровень сывороточного неоптерина составил $6,57 \pm 0,4$ нг/мл ($p < 0,001$), что не имело существенных различий с эритематозно-сквамозной формой с той же длительностью заболевания. Самый высокий уровень сывороточного неоптерина выявлен в группе с длительностью заболевания свыше 4-х лет и составил в среднем $7,47 \pm 0,9$ нг/мл ($p < 0,001$) (рисунок 3).



Рисунок 3 - Средние значения сывороточного неоптерина (нг/мл) при АтД у детей при различных формах в зависимости от длительности заболевания (группа с осложненным течением)

В группе детей с эритематозно-сквамозной формой с осложненным течением, с длительностью заболевания от 2-х до 4-х лет, уровень сывороточного фракталкина составил – $292,3 \pm 25,5$ пг/мл ($p < 0,05$), что существенно превышал показатели контрольной группы. При эритематозно-сквамозной форме АтД с лихенификацией в группе с длительностью заболевания от 2-х до 4-х лет, средний уровень сывороточного фракталкина составил $294,6 \pm 43,7$ нг/мл ($p < 0,005$), что не имело существенных различий с эритематозно-сквамозной формой с той же длительностью заболевания. Самый высокий уровень сывороточного фракталкина выявлен в группе с эритематозно-сквамозной формой с длительностью заболевания от 2-х до 4-х лет и составил в среднем $311,4 \pm 29,8$ пг/мл ($p < 0,05$), но не имел существенных различий с эритематозно-сквамозной формой, со стажем заболевания АтД свыше 4-х лет - $310,1 \pm 27,9$ пг/мл ($p < 0,05$) (рисунок 4).

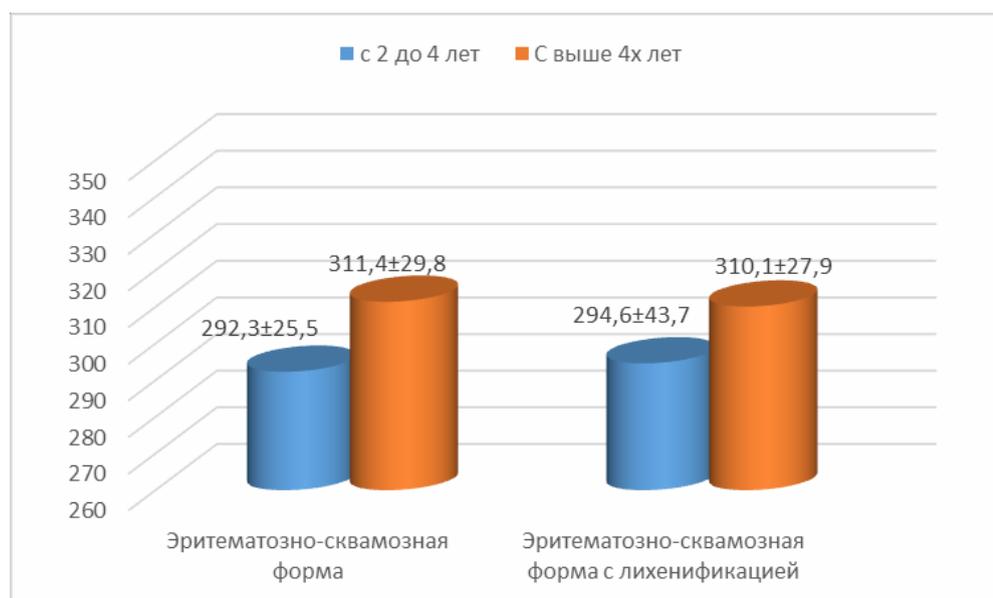


Рисунок 4 - Средние значения фракталкина (пг/мл) при АтД у детей при различных формах в зависимости от длительности заболевания (группа с осложненным течением)

Таким образом, можно сказать, что уровень сывороточного неоптерина и фракталкина зависит от длительности заболевания, это наглядно представлено в основной группе детей со стажем болезни более 4-х лет, тогда как в группе детей с заболеваемостью АтД от 2-х до 4-х лет уровень фракталкина в сыворотке крови, как и уровень сывороточного неоптерина не имеет значимых различий от группы детей с заболеваемостью до 2-х лет. Так же не выявлено никаких различий между уровнем сывороточного фракталкина и сывороточного неоптерина при эритематозно-сквамозной форме АтД и эритематозно-сквамозной форме с лихенификацией как в основной группе, так и в группе детей, страдающих АтД с осложненным течением.

При сравнении средних концентраций сывороточного неоптерина и фракталкина у пациентов с АтД, находящихся на момент обследования с различными степенями тяжести болезни, нами были получены достоверные различия этих показателей: средний уровень неоптерина и фракталкина при тяжелой степени был значительно выше, чем при легкой степени и средней степени тяжести процесса, причем у детей в группе, где длительность заболевания была до 4-х лет содержание неоптерина и фракталкина в крови были существенно ниже, чем в группе детей, страдающих АтД более 4-х лет.

Следовательно, на уровень неоптерина и фракталкина в сыворотке крови влияет степень тяжести процесса, так же повышение сывороточного неоптерина и фракталкина зависит от длительности АтД, о чем свидетельствуют различия между степенями тяжести и длительностью заболевания. Имеется статистически значимая ($p < 0,05$) умеренная корреляционная зависимость (модуль коэффициента корреляции $\leq 0,75$, но $> 0,25$) между длительностью заболевания и уровнем сывороточного неоптерина – $r = 0,32$. Имеется

статистически значимая ($p < 0.05$) корреляционная зависимость (модуль коэффициента корреляции $< 0,25$) между длительностью заболевания и уровнем сывороточного фракталкина – $r = 0,23$.

Нами не установлено статистически значимой корреляционной зависимости, как положительной, так и отрицательной, между общим IgE и степенью тяжести АтД у детей, между общим IgE и длительностью заболевания, а так же между общим IgE и уровнями сывороточных неоптерина и фракталкина (таблица 1, 2).

Всем детям после проведенного лечения, перед выпиской, в сыворотке крови определяли концентрацию неоптерина и концентрацию фракталкина. Так же, для удобства характеристик, мы вновь подсчитывали индекс SCORAD.

Проанализировав данные, мы получили следующие результаты – у детей, страдающих АтД легкой степени тяжести, после полученной стандартной базисной терапии отсутствовали как объективные симптомы: эритема, отек, папулы, лихенификация, сухость кожи, так и субъективные симптомы, такие как зуд кожи и нарушение сна. При исследовании уровня сывороточного неоптерина мы обнаружили, что в этой группе он был в пределах нормальных значений ($2,26 \pm 0,3$ нг/мл, $p < 0,001$). После проведенного лечения, у детей страдающих АтД с легкой степенью тяжести, уровень сывороточного фракталкина находился в нормальных значениях ($56,8 \pm 11,7$ пг/мл, $p < 0,05$) (таблица 3).

При АтД со среднетяжелым течением все показатели так же улучшились, объективные причины такие как отек, папулы, эксфолиации отсутствовали, но больных беспокоило небольшая эритема и сухость кожи в типичных местах поражения – подколенные ямки и сгибательная поверхность локтевых суставов. Баллы индекса SCORAD уменьшились в два раза, и составили $13,4 \pm 0,6$, а показатели сывороточного неоптерина в среднем были немного выше нормы – $2,29 \pm 0,4$ нг/мл ($p < 0,001$), (до лечения $4,71 \pm 0,6$ нг/мл). Уровень сывороточного фракталкина так же приблизился к нормальным значениям и составил в среднем $84,7 \pm 19,4$ пг/мл, ($p < 0,05$).

Анализируя данные у детей страдающих АтД с тяжелой степенью процесса, мы объединили данные неоптерина и фракталкина детей из основной группы и детей из группы с осложненным течением ($n = 60$) и получили следующие результаты после проведенной терапии: детей в этой группе беспокоил зуд, хоть и меньшей интенсивности, чем до лечения, индекс SCORAD составил $25,2 \pm 5,4$, что вдвое меньше, чем до лечения. Уровень сывороточного фракталкина снизился в 3 раза, но был выше нормальных значений и составил $105,3 \pm 24,6$ пг/мл (до лечения – $301,3 \pm 28,92$ пг/мл, ($p < 0,05$)). Значение сывороточного неоптерина так же стало гораздо ниже и соответствовало легкой степени

тяжести процесса - в среднем $3,46 \pm 0,6$ нг/мл, $p < 0,001$, (до лечения - $7,18 \pm 0,9$ нг/мл) (таблица 2).

Таблица 3. - Уровень сывороточного фракталкина (пг/мл) и сывороточного неоптерина (нг/мл) после курса лечения atopического дерматита в зависимости степени тяжести.

	SCORAD (M±m, баллы)	Неоптерин (нг/мл)	Фракталкин (пг/мл)
Норма	-	$1,7 \pm 0,3$	$40,2 \pm 5,7$
АтД легкая степень тяжести, до лечения	$16,77 \pm 0,5$	$3,29 \pm 0,4$	$127,5 \pm 25,3$
после лечения	--	$2,26 \pm 0,3^*$	$56,8 \pm 11,7^\bullet$
АтД средняя степень тяжести, до лечения	$33,7 \pm 0,8$	$4,71 \pm 0,6$	$200,2 \pm 22,59$
после лечения	$13,4 \pm 0,6$	$2,79 \pm 0,4^*$	$84,7 \pm 19,4^\bullet$
АтД тяжелая степень тяжести, до лечения	$58,6 \pm 8,2$	$7,18 \pm 0,9$	$301,6 \pm 28,92$
после лечения	$25,2 \pm 5,4$	$3,46 \pm 0,6^*$	$105,3 \pm 24,6^\bullet$

Примечание:

* $p < 0,001$, сравнение с контрольной группой, $\bullet p < 0,05$, сравнение с контрольной группой

ВЫВОДЫ

1. Атопический дерматит у детей, независимо от формы заболевания, сопровождается повышением содержания неоптерина ($4,92 \pm 0,16$ нг/мл) и фракталкина ($205,09 \pm 70,56$ пг/мл) в сыворотке крови, между которыми имеется сильная корреляционная взаимосвязь.

2. Степень повышения уровня неоптерина и фракталкина в сыворотке зависит от степени тяжести АтД, а наиболее выраженное повышение уровня хемокинов свойственно тяжелой степени процесса: неоптерина - $7,24 \pm 1,06$ нг/мл, фракталкина - $300,3 \pm 27,41$ пг/мл.

3. Степень повышения уровня неоптерина и фракталкина в сыворотке крови зависит от длительности заболевания АтД, а наиболее выраженное повышение неоптерина ($6,89 \pm 1,71$ нг/мл) и фракталкина ($263,12 \pm 85,5$ пг/мл) установлено в группе с длительностью заболевания свыше 4-х лет.

4. Уровни сывороточного неоптерина и фракталкина могут служить критериями эффективности проводимого лечения АтД.

5. Разработанный клинико-диагностический алгоритм АтД позволяет оценить риск утяжеления течения АтД и проводить своевременную коррекцию лечебных и

профилактических мероприятий при отсутствии нормализации уровня сывороточного неоптерина и фракталкина после проведенного лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные нами результаты исследования неоптерина в сыворотке крови у здоровых детей могут быть использованы в качестве контрольных данных нормы неоптерина: у здоровых детей в возрасте от 2-х до 6 лет уровень неоптерина в сыворотке крови составляет от 0,2 нг/мл до 2,5 нг/мл, в среднем - $1,7 \pm 0,3$ нг/мл.

2. Полученные результаты исследования фракталкина в сыворотке крови у здоровых детей могут быть использованы в качестве контрольных данных: у здоровых детей в возрасте от 2-х до 6 лет уровень фракталкина в сыворотке крови составляет от 27,7 пг/мл до 50,5 пг/мл, в среднем - $40,2 \pm 5,7$ пг/мл.

3. Контроль в динамике за уровнем сывороточного неоптерина и уровнем фракталкина в сыворотки крови рекомендуется для наблюдения течения атопического дерматита, степени тяжести процесса.

4. Сохраняющийся повышенный уровень неоптерина и/или фракталкина в сыворотке крови, даже при наступлении клинико-лабораторной ремиссии атопического дерматита, является основанием для продолжения терапии, например, показанием для проведения проактивной терапии.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Бен Мбарек Макрем**, Башкина О.А., Пахнова Л.П., Янчевская Е.Ю., Логунов О.В. Особенности эпидемиологии и течения атопического дерматита у детей Астраханской области.//Сборник тезисов IX Российской научно-практической конференции « Санкт- Петербургские дерматологические чтения», 29-31 октября 2015 года, Санкт-Петербург, стр. 33-35.

2. **Бен Мбарек Макрем**, Янчевская Е.Ю., Красилова Е.В. Современные патогенетические особенности и распространенность атопического дерматита у детей.// Сборник тезисов межрегионального форума с международным участием. «Клиническая иммунопатология и аллергология – междисциплинарные проблемы», 30 мая-01 июня 2016 года, Казань, стр.44-43.

3. **Бен Мбарек Макрем**, Башкина О.А., Пахнова Л.П., Кокуев А.В., Пахнов Д.В., Красилова Е.В., Макухина Л.П., Такташева Р.А., Касымова Е.Б. Роль мутаций гена филаггрина в патогенезе атопического дерматита //

Астраханский медицинский журнал. -2016. №1. – С.30-37.

4. **Бен Мбарек Макрем**, Кокуев А.В., Пахнова Л.Р., Красилова Е.В. Ультразвуковые маркеры панкреатопатии у детей с атопическим дерматитом // Сборник тезисов межрегионального форума с международным участием.

«Клиническая иммунопатология и аллергология – междисциплинарные проблемы», 30 мая-01 июня 2016 года, Казань, стр.27-28.

5. **Бен Мбарек Макрем**, Кокуев А.В., Пахнова Л.Р., Самотруева М.А., Брынцева И.А., Пахнов Д.В., Лещинский В.Ю., Авдеева Е.С. Патология гепатопанкреатобилиарной системы у детей с атопическим дерматитом // Сборник тезисов IV Всероссийской научно-практической конференция с международным участием «Инновации в здоровье нации», 09-10 ноября 2016 года, Санкт-Петербург, стр. 151-154.

6. **Бен Мбарек Макрем, Янчевская Е.Ю., Башкина О.А. Неоптерин в оценке степени тяжести атопического дерматита у детей. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. № 6. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25984>**

7. **Бен Мбарек Макрем**, Башкина О.А., Пахнова Л.П., Каменева О.П., Пахнов Д.В. Сонография поджелудочной железы при атопическом дерматите у детей. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. №5. - С. 77.

8. **Бен Мбарек Макрем, Башкина О.А., Янчевская Е.Ю. Анализ оценок степени тяжести атопического дерматита у детей// Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016. № 6. - С. 334-339.**

9. **Бен Мбарек Макрем**, Янчевская Е.Ю., Башкина О.А., Касымова Е.Б., Патогенетическое значение неоптерина при атопическом дерматите и крапивнице у детей.// Журнал Аллергология и иммунология. 2017. №1. - С.50.

10. **Бен Мбарек Макрем, Янчевская Е.Ю., Меснянкина О.А. Фракталкин: патогенетическая роль и диагностические возможности//Кубанский научный вестник. 2017. № 2 - . С. 148- 151.**

11. **Ben Mbarek Makrem., Pahnova L.R.** Diagnostic value of neopterin in atopic dermatitis in children. // The international scientific conference for students and young researchers in English «Topical issues of medicine». Stavropol, 2017. - P-62.

12. **Бен Мбарек Макрем, Галимзянов Х.М., Башкина О.А., Пахнова Л.Р., Сароянц Л.В. Способ прогнозирования степени тяжести атопического дерматита у детей.// Патент РФ №2630063; 2017.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АтД:	Атопический дерматит
ГТФ:	Гуанозинтрифосфат
Atopic Dermatitis:	AD
EASI:	Exzema Area and Severity Index
IgE:	Иммуноглобулин E
SCORAD:	Scoring of Atopic Dermatitis

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХЕМОКИНОВ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Бен Мбарек Макрем

(Тунис)

Диссертационная работа посвящена клинико-диагностическому и прогностическому значению хемокинов – неоптерина и фракталкина у детей, страдающих атопическим дерматитом и направлена на совершенствование диагностики и прогноз данного заболевания у детей.

Проведено клиническое, лабораторное обследование больных детей с АтД, исследованы уровни сывороточных неоптерина и фракталкина у здоровых детей дошкольного возраста и детей, страдающих АтД в той же возрастной группе. Показан сравнительный анализ уровней сывороточных неоптерина и фракталкина в зависимости от степени тяжести АтД, от длительности заболевания с разными формами АтД у детей. Установлено, что степень повышения уровня неоптерина и фракталкина в сыворотке крови зависит от степени тяжести АтД и длительности заболевания. Разработанный клинико-диагностический алгоритм АтД позволяет оценить риск утяжеления АтД у детей и проводить своевременную коррекцию лечебных и профилактических мероприятий при отсутствии нормализации уровня сывороточного неоптерина и фракталкина после проведенного лечения.

CLINICAL-DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CHEMOCINS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Ben Mbarek Makrem

(Tunisia)

The thesis is devoted to the clinical diagnostic and prognostic value of chemokines - neopterin and fractalkine in children suffering from atopic dermatitis (AD) and is aimed at improving the diagnosis of this disease in children.

Clinical, laboratory examination of sick children with AD has been carried out, serum neopterin and fractalkine levels have been studied in healthy preschool children and children with AD the same age group. The comparative analysis of serum neopterin and fractalkine levels is shown depending on the degree of severity of AD, on the duration of the disease with different forms of AD in children. It was found that the degree of increase in the level of neopterin and fractalkin in the serum depends on the severity of AD and the duration of the disease. The developed clinical diagnostic algorithm of AD allows to estimate the risk of increasing of AD in children and to make well-timed correction of medical and preventive measures in the absence of normalization of serum neopterin and fractalkine levels after the treatment.

Подписано в печать: 16.11.2017
Объем: 1,0 п.л.
Тираж 100 экз. Заказ № 2503
Отпечатано в типографии «Реглет»
г. Москва, пр-кт Вернадского д.39
(495) 363-78-90, www.reglet.ru