

**Клінічно-імунологічна характеристика дітей, хворих на atopічний дерматит в поєднанні з патологією шлунково-кишкового тракту**

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ</b>	<b>2</b>
<b>ВСТУП</b>	<b>3</b>
<b>РОЗДІЛ 1. ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ В ДІТЕЙ ІЗ УРАХУВАННЯМ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)</b>	<b>5</b>
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	<b>13</b>
<b>РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ В ПОЄДНАННІ З ПАТОЛОГІЄЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ (РЕЗУЛЬТАТИ ВСЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)</b>	<b>17</b>
<b>ВИСНОВКИ</b>	<b>29</b>
<b>СПИСОК ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ</b>	<b>30</b>

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І  
ТЕРМІНІВ**

ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
ВХ	- виразкова хвороба
ХГ	- хронічний гастрит
ХГД	- хронічний гастродуоденіт
ХЕГД	- хронічний ерозивний гастродуоденіт
ХА	- харчова алергія
АД	- атопічний дерматит
СО	- слизова оболонка
Ig A	- імуноглобулін А
Ig M	- імуноглобулін М
Ig G	- імуноглобулін G
Ig E	- імуноглобулін Е
ІА	- індекс алергізації
ДПК	- дванадцятипала кишка
ЦК	- циркулюючі імунні комплекси
Th1	- Т-хелперні лімфоцити 1-го типу
Th2	- Т-хелперні лімфоцити 2-го типу
H.pylori	- Helicobacter pylori
A2-MГІgG	- альфа-2-макробулін імуноглобулін G
t	- критерій вірогідності за Ст'юdentом
φ	- критерій вірогідності за методом кутового перетворення Фішера
r	- коефіцієнт кореляції Пірсона
$\chi^2$	- непараметричний критерій Пірсона
p	- рівень величини вірогідності

**Актуальність.** В останнє десятиліття спостерігається неухильне зростання алергічних захворювань шкіри у структурі яких частка atopічного дерматиту (АД) становить 50-75% [1]. Дослідження, проведені останнім часом в Україні, показали, захворюваність та поширеність АД серед дітей та підлітків збільшилася на 60,6% і 67,9% відповідно [2]. Однак актуальність проблеми АД пов'язана не тільки з його високою поширеністю серед дитячого населення, а й раннім початком, тривалим рецидивуючим перебігом, швидкістю переходу гострих форм у хронічні, почастищенням за останні роки важких варіантів захворювання, торпідністю до традиційного лікування [3].

Найчастіше дебют АД у дітей пов'язаний із харчовою алергією (ХА) [5], але в наступних загостреннях захворювання етіологічну значимість також набувають побутові, епідермальні кліщі, пилокві, грибкові, бактеріальні та вірусні алергени [6]. В останні роки велике значення в плані прогнозу захворювання дослідники стали приділяти вивченню коморбідності АД. Залучення в патологічний процес поряд зі шкірою багатьох органів і систем дозволяє розглядати АД як системний процес [8, 9]. У численних дослідженнях у хворих на АД дітей виявлена висока частота патології органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [10, 11]. Сфера вивчення етіопатогенезу АД, пов'язаного із ХА, та її взаємозв'язку із захворюваннями ШКТ багатогранна, проте механізми до кінця не вивчені [20, 21]. Відкриття бактерії *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), доказ її провідної ролі у розвитку більшості гастродуоденальних захворювань та визначальний вплив на характер перебігу іншої поєднаної патології, зокрема АД та ХА, кардинальним чином змінило підхід до їх лікування. Хронічний гастрит, гастродуоденіт, виразкова хвороба, асоційовані з *H. pylori*, вимагають проведення терапії, спрямованої на знищення мікроорганізму, однак залучення в патогенетичний процес імунної системи організму вимагає пошуку нових підходів до лікування [26, 27, 28].

*Мета дослідження:* підвищити ефективність діагностики atopічного дерматиту в дітей у поєднанні з патологією шлунково-кишкового тракту на основні вивчення клінічно-імунологічних особливостей їх перебігу.

*Задачі дослідження:*

1. Проаналізувати частоту поєднання atopічного дерматиту та запальних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей.
2. Дослідити клінічно-імунологічні особливості перебігу atopічного дерматиту та запальних захворювань шлунково-кишкового тракту.
3. Визначити доцільність використання показника циркулюючих імунних комплексів (A2-MГІgG) у дітей із atopічним дерматитом для оцінки рівня імунологічної реактивності.

*Об'єкт дослідження* – хронічні запальні захворювання верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, atopічний дерматит, харчова алергія.

*Предмет дослідження* – поширеність та структура запальних захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, етіологічні чинники, цитотоксичні штами *H.pylori*, імунологічні показники.

**Наукова новизна.** У роботі здійснено новий методичний підхід до вивчення патогенетичних механізмів розвитку і перебігу atopічного дерматиту у дітей, що включає одночасне вивчення клінічних, анамнестичних і імунологічних даних. Виявлено взаємозв'язок між ступенем тяжкості алергічного запалення, порушеннями органів ШКТ і ураженням шкіри. Обґрунтовано необхідність проведення комплексного дослідження верхніх відділів ШКТ у дітей із АД та ХА. Вперше виявлено взаємозв'язок між рівнем циркулюючих імунних комплексів, зокрема A2-MГІgG, та імунологічним типом atopічного дерматиту. Збереження високого рівня A2-MГІgG при АД в поєднанні із CagA-асоційованими захворюваннями шлунково-кишкового тракту є додатковим критерієм запальних змін слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

# РОЗДІЛ 1

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ В ДІТЕЙ ІЗ УРАХУВАННЯМ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО- КИШКОВОГО ТРАКТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В останнє десятиліття спостерігається неухильне зростання алергічних захворювань шкіри у структурі яких частка atopічного дерматиту (АД) становить 50-75% [1]. Дослідження, проведені останнім часом в Україні, показали, захворюваність та поширеність АД серед дітей та підлітків збільшилася на 60,6% і 67,9% відповідно [2]. Однак актуальність проблеми АД пов'язана не тільки з його високою поширеністю серед дитячого населення, а й раннім початком, тривалим рецидивуючим перебігом, швидкістю переходу гострих форм у хронічні, почастищенням за останні роки важких варіантів захворювання, торпідністю до традиційного лікування [3].

На сьогодні АД розглядається як мультифакторне захворювання з полігенним типом успадкування. У його розвитку провідна роль відводиться ендогенним факторам - спадковій схильності, atopії, гіперреактивності шкіри [4]. При цьому реалізації генетичної схильності до формування АД сприяють різні фактори зовнішнього середовища. Найчастіше дебют АД у дітей пов'язаний із харчовою алергією [5], але в наступних загостреннях захворювання етіологічну значимість також набувають побутові, епідермальні кліщі, пилкові, грибкові, бактеріальні та вірусні алергени [6]. У дітей із АД виявляються зміни імунологічної реактивності, нейроендокринні порушення, розлад обміну речовин і дисфункція органів травлення, які підтримують хронічний перебіг захворювання [7]. Залучення в патологічний процес поряд зі шкірою багатьох органів і систем дозволяє розглядати АД як системний процес [8, 9].

В останні роки велике значення в плані прогнозу захворювання дослідники стали приділяти вивченню коморбідності АД. У численних

дослідженнях у хворих на АД дітей виявлена висока частота патології органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [10, 11]. Однією з причин недостатньої уваги лікарів до патології з боку внутрішніх органів визнають недостатню вираженість клінічної картини захворювань шлунково-кишкового тракту при дерматозах.

Недосконалість механізмів травлення сприяє накопиченню в просвіті тонкої кишки білкових алергенних комплексів, вільному їх всмоктуванню, що й зумовлює сенсibilізацію шкіри і слизових [12-14]. Виникнення і формування поєднаної патології шлунково-кишкового тракту і шкіри (на перший погляд не пов'язаних між собою захворювань), пояснюється структурно функціональними особливостями і спорідненістю нейрогуморальної, ендокринної регуляції. Залучення травної системи в патологічний процес пояснюється також тим, що тканини цих органів мають загальний ембріональний зачаток і містять основну масу огрядних клітин, базофілів і клітин, що продукують Ig E [15, 16]. У обох систем є кілька загальних фізіологічних функцій, перш за все межова і бар'єрна. Обидві системи виконані епітеліальними клітинами, що розвиваються з усіх трьох зародкових листків. Пласт покривного епітелію вистилає тіло і всі порожнини, наявні в організмі. Порушення бар'єрної функції внутрішніх органів сприяє більш швидкому надходженню в організм екзоалергенам.

Сфера вивчення етіопатогенезу ХА та її взаємозв'язку із захворюваннями ШКТ багатогранна. Проте, до кінця механізми не вивчені [17 - 21].

Доведено, що гастроінтестинальна ХА є результатом алергічного запалення слизової оболонки шлунка та ДПК за імуноглобулін Е-опосередкованими (IgE), IgE-неопосередкованими, а також змішаними реакціями [22]. Важливим чинником у розвитку АД є порушення епідермального бар'єру. Білком, що забезпечує цілісність бар'єру, є філагрин, який зв'язуючись із кератиновими проміжними філаментами викликає їх агрегацію в макрофібрили. Продукти деструкції філагрину забезпечують підтримку рН шкіри [23]. Доведено, що підвищення кислотопептичного

фактору у хворих із патологією верхніх відділів ШКТ сприяє розвитку алергії [24, 25], що автори пояснюють активацією гастрин-продукуючих клітин.

Останнім часом все частіше з'являються роботи по вивченню зв'язку *H. pylori* та алергодерматозів [26, 27]. За даними [28] у 77,5 % пацієнтів вважають причиною розвитку АД, як прояву харчової алергії (ХА). Харчова гіперреактивність організму часто сприяє більш тяжкому перебігу алергоспрямованих захворювань, зокрема ШКТ [29, 30],.

Вважають, що гелікобактерна інфекція збільшує проникність слизової оболонки шлунка та ДПК, тим самим підвищує сенсibilізацію до алергенів ШКТ. У той же час, ШКТ, виступаючи імунним органом, реагуючи на вплив мікроорганізму, виробляє антитіла, які сприяють вивільненню гістаміну в шкірі [31].

На думку інших вчених розвиток алергічних реакцій за присутності *H. pylori* пов'язаний із IgE-наявними клітинами в слизовій оболонці шлунка та ДПК, також є роботи щодо ролі *H. pylori*-специфічного IgE у розвитку хронічної кропив'янки [32]. Підтвердженням цього є результати досліджень, проведених [33], які виявили у 36,0 % пацієнтів із хронічною кропив'янкою *H. pylori*, у третини з яких після проведення антигелікобактерної терапії відмічено ремісію. роботі [34] показано, що в дітей із АД та ХА часто виявляють антитіла до *H. pylori*, в інших дослідженнях у пацієнтів із еозинофільним хронічним гастритом та гастродуоденітом відмічено позитивний алергологічний анамнез та навпаки, у дітей, які мають в анамнезі ХА, частіше розвиваються імунозапальні захворювання, зокрема ШКТ [35, 36].

Ацидоагресія слизової оболонки шлунка та ДПК внаслідок впливу зовнішніх факторів призводить до втрати слизовою оболонкою протективних властивостей, зменшення секреторного імуноглобуліну А та засівання *H. pylori*, сприяючи розвитку запального процесу в ШКТ, який, в свою чергу, порушує цілісність бар'єру слизової оболонки і сприяє збільшенню активного поступлення в організм алергенів за рахунок підвищеної проникності слизової оболонки.



За даними [38] встановлено, що при АД за наявності ХА, що виникла в ранньому віці, сенсibiliзована слизова оболонка шлунка та ДПК створює сприятливі умови для колонізації гелікобактера та його життєдіяльності. Дослідження ряду вчених показали, що ерадикація *H. pylori* у хворих на ХА призводить до нівелювання шкірних проявів [39, 40].

Вважають, що індукування *H. pylori* запального процесу відбувається через пошкодження власне епітеліоцитів слизової оболонки та експресію факторів хемотаксису, тим самим викликаючи місцеву та загальну імунні реакції макроорганізму.

Тяжкість перебігу та вираженість АТ багато в чому залежать від функціонального стану органів травлення, в тому числі повноцінності пристінкового травлення, активності ферментів для обробки хімусу. Недосконалість механізмів травлення сприяє накопиченню в просвіті тонкої кишки білкових алергенних комплексів, вільному їх всмоктуванню, що й обумовлює сенсibiliзацію шкіри і слизових. Виникнення і формування поєднаної патології шлунково-кишкового тракту і шкіри (на перший погляд не пов'язаних між собою захворювань), пояснюється структурно функціональними особливостями і спорідненістю нейрогуморальної, ендокринної регуляції. Також цьому може сприяти спільність екзогенних і ендогенних етіологічних факторів (токсини, медикаменти, інфекційні, вірусні агенти або аутоімунні, метаболічні або генетичні фактори, порушення ліпідного обміну, посилення перекисного окислення ліпідів, ослаблення системи антиоксидантного захисту, порушення синтезу простагландинів тощо). Всі ці фактори є пусковим механізмом розвитку, як захворювань шкіри, так і органів травлення. Залучення травної системи в патологічний процес пояснюється також тим, що тканини цих органів мають загальний ембріональний зачаток і містять основну масу огрядних клітин, базофілів і клітин, що продукують Ig E [41]. У обох систем є кілька загальних фізіологічних функцій, перш за все прикордонна і бар'єрна.

Травна система є основним каналом і найголовнішим місцем взаємодії організму людини з навколишнім середовищем. У осіб з atopією під впливом

генетичних і факторів зовнішнього середовища активізуються переважно механізми, контрольовані системою Т-хелперів типу Th2, що веде до гіперпродукції В-лімфоцитами специфічних Ig E і рівень ІЛ-4 є високим. Останнє лежить в основі atopії [42-46].

Відповідно до гіпотези, імунна система шкіри і травного каналу дозріває ще до народження дитини на стадії ембріогенезу та структурно досить подібна. ШКТ виконує не тільки травну функцію, а й є головним імунним органом, який протягом усього життя людини взаємодіє приблизно з тонною білків, кожен із яких володіє різноманітними біологічними функціями. Імунна система ШКТ виконує подвійну селективну функцію: здійснює відбір основних поживних речовин необхідних для росту і розвитку організму і запобігає розвитку патологічних імунних реакцій до білків їжі, які і проявляються харчовою алергією.

Відомо, що при хронічних запальних захворюваннях ШКТ виявляються суттєві порушення у імунному статусі організму, зокрема, у його гуморальній ланці, які проявляються, підвищеними концентраціями імуноглобулінів класів IgA і IgM та накопиченням циркулюючих імунних комплексів (ЦК) в сироватці крові [47]. Однією з важливих фізіологічних функцій імуноглобулінів є нейтралізація антигенів, у тому числі і аутоантигенів, з утворенням ЦК та наступною їх елімінацією з організму, яка спрямована на підтримку імунобіологічного гомеостазу. Дослідження ЦК повинна приділятися значна увага, як одній із важливих ланок патогенезу імунного ураження органів та тканин організму. Водночас необхідно констатувати, що основна увага в таких дослідженнях фокусується на визначенні загального вмісту ЦК в сироватці крові і не враховуються їхні фізико-хімічні властивості. В той же час, відомі факти про те, що біологічна активність ЦК залежить від багатьох їхніх фізико-хімічних характеристик і, насамперед, від їхнього розміру, який, у свою чергу, залежить від особливостей антигенів (аутоантигенів) та класу антитіл, що містяться у їхньому складі, а також від співвідношення цих складових та фіксації на комплексах антиген (аутоантиген)-антитіло (аутоантитіло)

комплементу. Розмір ЦІК при їхньому утворенні визначається співвідношенням антигену (аутоантигену) та антитіла (аутоантитіла). При надлишкові антитіл (аутоантитіл) утворюються високомолекулярні комплекси, які швидко поглинаються фагоцитами, елімінуються з кровотоку і таким чином мають невелику патогенну значимість. При надлишкові антигену (аутоантигену) формуються низькомолекулярні комплекси, які не фіксують та не активують комплемент і внаслідок цього не здатні викликати запалення. Але в умовах формування ЦІК при незначному надлишку антигену (аутоантигену) утворюються середньомолекулярні комплекси, які здатні активувати комплемент. Вони не фагоцитуються, повільно елімінуються і мають найбільший патогенний потенціал. Наведене засвідчує, що в динаміці формування залежної від особливостей імунних порушень складової патогенезу запальних захворювань ШКТ можуть утворюватися різні за розмірами, а отже і за біологічними властивостями ЦІК, що, вірогідно, зумовлено етіологією цього захворювання. В той же час, динаміка утворення, а також співвідношення розмірів ЦІК в патогенезі хронічного запалення досліджена недостатньо.

Можливо, патогенез і етіологія ІgЕ-незалежного АД відрізняється від ІgЕ-асоційованої форми і більшою мірою залежить від змін компонентів вродженої імунного захисту, ніж від вузькоспеціалізованих компонентів адаптивного імунітету. До числа активних чинників первинного захисту організму відноситься альфа-2-макробулін (А2-МГ): універсальний інгібітор гідролаз, який бере участь в розпізнаванні і презентації патогенів, що регулює проліферацію і апоптоз клітин.

Отже, незважаючи на різнобічне і широке вивчення проблеми гелікобактеріозу, залишається багато неясного щодо ролі цього мікроорганізму в етіопатогенезі не лише хронічних захворювань шлунка і ДПК, а й супутньої патології, зокрема алергодерматозів [48].

Своєчасно виявлена патологія органів ШКТ у дітей із АД, встановлення залежності від гендерних особливостей дитини, а також клінічних проявів дозволять обґрунтувати і здійснити успішну корекцію проведеного лікування.

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Епідеміологічні дослідження, основний набір матеріалу, впровадження результатів роботи та вивчення їх ефективності здійснено впродовж 2017-2019 років.

Обстеження дітей проводилося із дотриманням основних положень Good Clinical Practice (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.) та схвалено Комісією з питань біомедичної етики.

Дослідження проводилося поетапно.

***Перший етап.*** Проведення та аналіз огляду сучасної літератури та даних щорічних статистичних звітів з метою вивчення питань епідеміології, етіології, клінічного перебігу АД та захворювань ШКТ. Проаналізовано 368 історій хвороби.

***Другий етап.*** Формування груп спостереження з урахуванням наявності АД на тлі запальних захворювань ШКТ, вивчення можливих етіологічних факторів розвитку поєднаної патології.

*Критерії входження дітей у дослідження:*

- наявність патології ШКТ (зокрема, хронічного гастриту (ХГ), хронічного гастродуоденіту (ХГД), хронічного ерозивного гастродуоденіту (ХЕГД), виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки (ВХ)), діагнози верифіковано згідно наказу МОЗ України №53 від 29.01.2013 року;
- наявність АД (накази МОЗ України №767 від 27.12.2005 року; №670 від 04.07.2016 року, адаптованої клінічної постанови, заснованої на доказах «Атопічний дерматит» Державного експертного центру МОЗ України від 2016 року);

- вік хворих від 7 до 18 років;
- інформаційна згода батьків та пацієнтів на проведення запланованого обстеження.

*Критерії невходження пацієнтів у дослідження:*

- наявність супутньої патології, а саме: хронічний панкреатит, хронічний холецистит, хронічний гепатит;
- наявність нехарчової алергії, шкірних проявів системних захворювань, вродженого імунодефіциту;
- ускладнений перебіг АД (вторинне інфікування шкіри).
- вік дитини до 6 років;
- наявність інших імунозалежних захворювань (зокрема, бронхіальна астма, полінози тощо);
- лікування, що не відповідає вимогам наказів МОЗ України №53 від 29.01.2013 року, №767 від 27.12.2005 року та №670 від 04.07.2016 року, яке може вплинути на результати дослідження;
- діти, що отримували антибактеріальні та протиалергічні засоби впродовж останніх 6 та 3 місяців відповідно.
- діти, що отримували терапію системними глюкокортикоїдами тривалістю більше 14 діб впродовж останніх трьох місяців;
- невідповідність інформованої згоди батьками та пацієнтом на проведення запланованого обстеження.

*Критерії виходу пацієнта з дослідження:*

- ✓ рішення пацієнта та батьків припинити свою участь у дослідженнях;
- ✓ недотримання комплаєнсу впродовж діагностики;
- ✓ поява у процесі дослідження критеріїв виключення.

Для подальшого дослідження взято 160 дітей 7-18 років (середній вік дітей становив  $12,1 \pm 2,9$  роки): група I - 40 осіб із АД, група II - 40 осіб із поєднаною патологією (АД + ШКТ), група III - 40 осіб із патологією ШКТ та група порівняння 40 осіб (табл. 2.1). Шляхом застосування соціометричного та генеалогічного методів із метою виділення провідних етіологічних факторів

розвитку поєднаної патології проводилось опитування дітей та їх батьків із внесенням отриманих даних в анкети.

**Таблиця 2.1**

**Розподіл обстежених дітей за нозологією та статтю**

Нозологія Стать	Група 1 (АД)		Група 2 (АД + патологія ШКТ)		Група 3 (патологія ШКТ)		Всього		Група порівняння	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хлопчики	17	42,5	19	47,5	15	37,5	51	43,8	19	47,5
Дівчатка	23	57,5	21	52,5	25	63,5	69	56,2	21	52,5
Всього	40	100	40	100	40	100	120	100	40	100

*Оцінку вираженості клінічних ознак патології ШКТ* проводили за допомогою візуально-аналогової шкали (в балах): 0 - немає ознаки, симптому; 1 - слабо виражена; 2 - помірно виражена; 3 - значно виражена).

*Параклінічне дослідження* включало загальний аналіз крові, біохімічні показники крові, загальний аналіз сечі, аналіз калу на наявність яєць гельмінтів, копрограму, аналіз калу на приховану кров. Всі дослідження проводили за загальноприйнятими методиками.

Проводилося дослідження секреторної та кислотоутворювальної функції шлунка шляхом топографічної інтрагастральної рН-метрії за методикою, розробленою професором Чорнобровим В.М. (1990 р.), фіброгастроуденоскопію (ФГДС) за стандартними методиками з трактуванням змін СО ШКТ відповідно до «Сіднейської системи» (1990) із урахуванням особливостей у дітей (Долецький С.Я., 1984) та прицільної біопсії для визначення активності запального процесу і контамінації слизової оболонки Н. рулогі. Ідентифікація Н. рулогі проводилася декількома методами: швидкий

уреазний тест, пряма мікроскопія під час проведення ФГДС, визначення антигену CagA *H. pylori* в калі методом імуноферментного аналізу (ІФА) за загальноприйнятою методикою з використанням набору реактивів фірми «Farmasco» (Швеція) та специфічних імуноглобуліни класів М, А та G до антигену CagA *H. pylori* у сироватці крові за загальноприйнятою методикою з використанням діагностичної тест-системи «ХелікоБест-антитіла» (серія D-3752) та набору реактивів фірми «Вектор БЕСТ».

З метою визначення супутньої патології ШКТ проводили *ультразвукове дослідження органів черевної порожнини* апаратом «Алоса SSD-680».

### **Оцінка алергологічного статусу пацієнта.**

- Вивчення обтяженості генеалогічного анамнезу atopічними захворюваннями.
- Оцінка тяжкості перебігу atopічного дерматиту як прояву ХА напівкількісним методом за шкалою SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) з урахуванням площини враження шкірних покривів, вираженості суб'єктивних та об'єктивних симптомів:

- ✓ легка ступінь тяжкості: індекс SCORAD до 20 балів;
- ✓ середня ступінь тяжкості: індекс SCORAD 20–40 балів;
- ✓ тяжка ступінь: індекс SCORAD більше 40 балів.

Динаміку АД оцінювали по співвідношенню показників індексу SCORAD під час загострення та ремісії.

В основу індексу алергізації (ІА) було покладено співвідношення суми лімфоцитів і еозинофілів до решти клітин білої крові. Як норми взяті результати ІА групи пацієнтів без проявів алергії -  $1,50 \pm 0,11$ . При алергічних процесах ІА підвищується.

$$IA = (\text{лимф.} + 10 * (\text{е.} + 1) / (\text{метаміел.} + \text{П.} + \text{С.} + \text{Мон.} + \text{Б.})$$

\*назви формених елементів представлені скорочено: л. - лейкоцити, е. - еозинофіли, б. - базофіли, мц. - міелоцити, ММЦ. - метаміелоцити, н. - нейтрофіли, п. - паличкоядерні, с. - сегментоядерні, пл.кл. - плазматичні клітини, мон. - моноцити, лимф. - лімфоцити, ю. - юні; ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів.

- Визначення у сироватці крові загального IgE (МО/мл) з використанням імуноферментної тест-системи «IgE-БЕСТ» (виробництва ТОВ «ХЕМА», м. Київ)

### **Дослідження імунологічного статусу пацієнта.**

1. Визначення відносного вмісту у периферичній крові субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів за допомогою моноклональних антитіл проти рецепторів CD3 (Т-лімфоцити), CD4 (Т-лімфоцити з хелперною активністю), CD8 (цитотоксичні Т-лімфоцити) і CD20 (В-лімфоцити) з використанням наборів еритроцитарних діагностикумів (виробництва ТОВ НВЛ «Гранум», м. Харків, державний реєстраційний номер 4725/2006) та наступним обчисленням імунорегуляторного індексу (ІРІ), як співвідношення CD4/CD8.

2. Визначення у сироватці крові концентрації Ig A, G, M (у г/л) проводили за допомогою специфічних антиглобулінових кон'югатів імуноферментної тест-системи (виробництва ТОВ НВЛ «Гранум», м. Харків, державний реєстраційний номер 7041\2007).

3. Фагоцитарне число гранулоцитів крові (ФІ, у.о.) та фагоцитарний індексактивність (ФЧ, %) визначали за методикою Чернушенко Е.Ф.

4. Визначення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК, о.опт.щільн.) проводили за методикою преципітації комплексу антиген-антитіло в 3,75% ПЕГ-6000.

5. Визначення вмісту імунокомплексів альфа-2 макроглобулін-IgG (A2-МГ-IgG) проводилося з використанням тест-систем на базі імунологічної лабораторії обласної дитячої лікарні. Використовувалися первинні афінно-очищені антитіла до A2-МГ в розведенні карбонат-бікарбонатним буфером, рН 9,6. Зразки сироватки крові розводили в 0,1 М фосфатному буфері, рН 7,4, з 150 мМ хлоридом натрію, що містить 0,05% Твін-20 рН 7-8 (ЗФР-Т), в співвідношенні 5 мкл буфера на 195 мкл зразка. Для побудови б - точкового калібрування із ступінчастим розведенням використовували первинні антитіла до IgG і високоочищений імуноглобулін класу G в якості калібратора. Кон'югат пероксидази хрому з антитілами до людського IgG розводили в ЗФР-Т, як джерело хромогенів був використаний ортофенілендіамін, реакцію зупиняли



сірчаною кислотою. Промивання планшета і інкубація здійснювалися за стандартною методикою. Замір оптичної щільності, побудова калібрувального графіка і кінцевий розрахунок концентрації комплексів здійснювали за допомогою спектрофотометра Microplate Rider, Model-450 (Bio-Rad, США), при 2 довжинах хвиль: 490 нм і 650 нм з використанням сертифікованої програми Microplate Manager / PC Data Analysis Software, Ver.2.02, за стандартною технологією для імуноферментного аналізу.

Одержані результати аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів Statistica 6,0 StatSoft Inc. та Excel XP для Windows з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення [137]. За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро-Уїлка  $> 0,05$ ) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини ( $M$ ) та похибки репрезентативності середньої величини ( $m$ ). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Ст'юдента. Порівняння відносних величин здійснено за допомогою точного критерію *Fisher*. Аналіз якісних ознак проводили за критерієм  $\chi^2$ , за частот менше 5 – застосовували точний тест *Fisher*. Зв'язок показників розраховували за допомогою біваріантної рангової кореляції ( $r$ ) за Спірменом, параметричної – за Пірсоном. Різниці вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

**РОЗДІЛ 3**  
**КЛІНІЧНО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА**  
**АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ В ПОЄДНАННІ З ПАТОЛОГІЄЮ**  
**ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ**  
**(РЕЗУЛЬТАТИ ВСЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)**

Проведено дослідження 160 дітей щодо наявності захворювань ШКТ, цитотоксичних штамів *H. pylori* та ознак АД (ХА). За нозологічною структурою діти розподілилися наступним чином: 40 (25%) із АД, АД поєднаний із патологією ШКТ – 40 осіб (25%), зокрема: 10 (6,2 %) осіб із хронічним гастритом (ХГ), 15 (9,3 %) осіб із хронічним гастродуоденітом (ХГД), 10 (6,2 %) осіб із хронічним ерозивним гастродуоденітом (ХЕГД), 5 (3,1 %) обстежених із ВХ та 40 (25%) осіб із патологією ШКТ без АД, зокрема: 10 (6,2 %) осіб із ХГ, 10 (6,2 %) осіб із ХГД, 15 (9,3 %) осіб із ХЕГД, 5 (3,1 %) обстежених із ВХ.

У переважної більшості дітей усіх груп виявлено цитотоксичний штам *CagA H. pylori* (53,1 %,  $p < 0,05$ ). Однак у дітей із патологією ШКТ цей показник був значно вищий і становив 77,5%. Частотний розподіл цитотоксичного штаму *CagA H. pylori* в дітей залежно від нозології представлено в таблиці 3.1. Встановлено, що частіше в кожній нозологічній групі трапляється *CagA (+)* штам *H. pylori* з найвищим значенням серед дітей, хворих на ВХ (100 %). Прояви АД різного ступеня вираженості діагностовано у 40 із 80 (50 %) осіб із патологією ШКТ, із них 18 дітей із *CagA (+)* та 22 дітей із *CagA (-)*. У всіх дітей із АД та АД в поєднанні з патологією ШКТ встановлені прояви ХА (спектр харчових алергенів представлений в таблиці 3.2). Діти групи III не вказували на наявність алергічних проявів на вживання продуктів харчування. Індекс алергізації (ІА) у всіх дітей із АД був достовірно вищий щодо дітей групи порівняння та становив: у дітей I групи  $2,31 \pm 0,30$ , II групи -  $3,07 \pm 0,51$ , III групи -  $1,73 \pm 0,14$ , групи порівняння -  $1,50 \pm 0,11$  ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 3.1

Частотний розподіл токсичного штаму CagA<sub>H. pylori</sub> залежно від нозологічної форми запальних захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту

Нозологічна форма	CagA (+)		CagA (-)	
	Абс.	%	Абс.	%
Хронічний гастрит (n=20)	12	60,0*	8	40,0
Хронічний гастродуоденіт (n=25)	20	80,0*	5	20,0
Хронічний ерозивний гастродуоденіт (n=25)	20	80,0*	5	20,0
Виразкова хвороба шлунка та ДПК (n=10)	10	100*	0	0
Атопічний дерматит (n=40)	18	45,0	22	55,0
Група порівняння (n=40)	5	12,5	35	87,5
Всього (n=160)	85	53,1	75	46,9

Примітка. \* - вірогідно щодо внутрішньогрупового показника,  $p < 0,05$ .

Таблиця 3.2

Частотний розподіл харчових алергенів (за даними опитування) у групах спостереження

Харчовий алерген	%	Харчовий алерген	%
Коров'яче молоко	32,1	Томат	21,4
Білок курячих яєць	21,4	Картопля	10,7
Жовток курячих яєць	14,3	Банан	14,3
М'ясо яловичини	14,3	Злаки	17,8
М'ясо курки	17,8	Какао	14,3
М'ясо риби	10,7	Яблуко	10,7
Цитрусові	17,8	Горіх арахісу	17,8
Буряк	17,8	Солодощі	10,7
Морква	14,3	Не можуть визначити продукт	14,3

Полівалентна ХА, як причина проявів АД, в дітей I групи рапортувалася статистично значимо частіше, ніж в осіб групи 2 (43,2 % проти 21,4 %,  $p < 0,05$ ).

Найрідше в групах спостереження діагностовано моновалентну ХА. Аналізуючи отримані дані нами встановлено прямий кореляційний зв'язок між віком дитини і частотою полівалентної ХА: група 1 –  $r=0,564$ ,  $p<0,05$  (помітний) та група 2 –  $r=0,348$ ,  $p<0,05$  (помірний).

Майже у третини дітей групи 1 (29,5 %) та половини групи 2 (53,6 %) зареєстровано сенсibiliзацію до побутових алергенів ( $p<0,05$ ) з переважанням в обох групах до пір'я подушки, епідермальних та пилоквих алергенів, домашнього пилу.

Серед обстежених дітей із ХА у 32,5 % виявлено локалізовану форму АД, у 43,7% – розповсюджену та у 23,8 % хворих – дифузну. Порівняльний аналіз поширеності форм АД у хворих із патологією ШКТ залежно від наявності цитотоксичного штаму *CagA N.pylogi* не виявив вірогідної різниці в частоті розповсюдженої форми між групами порівняння (50,0% у групі з *CagA(+)* проти 42,9 % у групі *CagA (-)*,  $p_{\phi}<0,05$ ), натомість дифузну форму вірогідно частіше діагностували в дітей із цитотоксичним штамом *CagA N.pylogi* (29,6 % проти 10,7 %,  $p_{\phi}<0,05$ ). Локалізовані висипання реєстрували в групі хворих із цитотоксичним штамом *N.pylogi (CagA(+))* у 2,3 рази рідше, ніж у групі пацієнтів із нетоксичним штамом *N.pylogi (CagA(-))*, 20,4 % проти 46,4 %,  $p_{\phi}<0,05$  (табл. 3.3). У всіх дітей висипання супроводжувалися свербіжом, інтенсивність якого вища у хворих групи 1 ( $7,3\pm 2,2$  бала проти  $4,5\pm 1,9$  бала,  $p<0,05$ ).

Як в осіб I, так і II групи по локалізації уражень різниці не встановлено: уражались ділянка обличчя з чіткою періорбітальною та періоральною обмеженістю, висип визначався на згинальних поверхнях верхніх та нижніх кінцівок. У 29,5 % дітей I групи та 28,6 % дітей II групи відмічали ознаки ксерозу ( $p_{\phi}>0,05$ ); хейліт діагностовано у 13,6 % хворих I групи та у 10,7 % осіб III групи.

Клінічна картина патології ШКТ характеризувалася наявністю провідних клінічних симптомів захворювання: больовий (88,3 %), диспепсичний (79,6 %) та астеновегетативний (73,5 %).

Таблиця 3.3

Поширеність atopічного дерматиту в дітей із запальними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту залежно від штаму *H. pylori*

Поширеність АД	CagA+, n=18		CagA-, n=22	
	Абс.	%	Абс.	%
Локалізована	2	1,5	12	54,5*
Розповсюджена	5	27,7	5	22,7
Дифузна	11	61,1*	5	22,7

Примітка. \* - вірогідна різниця між показниками дітей I та II груп ( $p_{\phi} < 0,05$ )

Аналіз отриманих даних виявив зміни в показниках як клітинної, так і гуморальної ланок імунної системи. Імунологічні показники представлені таблиці 3.4. Виявлено зниження відносної кількості  $CD3^+$  у крові хворих дітей всіх груп спостереження порівняно із групою здорових дітей відповідного віку ( $45,2 \pm 1,2$  % та  $66,4 \pm 0,6$  %,  $p < 0,05$ ). Причому, найнижчі середні значення показника діагностовано в дітей I групи з вірогідною різницею щодо такого в осіб III групи та здорових ( $38,4 \pm 1,2$  % проти  $42,5 \pm 1,3$  % і  $66,4 \pm 0,6$  %,  $p < 0,05$ ). У пацієнтів із CagA-асоційованими захворюваннями ШКТ без АД рівень відносної кількості  $CD3^+$  був нижчий, ніж у здорових ( $42,5 \pm 1,1$  % проти  $66,4 \pm 0,6$  %,  $p < 0,05$ ) та дітей із CagA-неасоційованими захворюваннями ШКТ та АД ( $42,5 \pm 1,1$ % проти  $54,8 \pm 1,3$  %,  $p < 0,05$ ), проте вищий за такий у дітей із CagA-асоційованими захворюваннями ШКТ та АД ( $42,5 \pm 1,1$  % проти  $38,4 \pm 1,2$  %,  $p > 0,05$ ).

Аналіз середніх абсолютних значень  $CD3^+$  виявив таку ж тенденцію, як і між відносними показниками.

У фенотипічних субпопуляціях Т-лімфоцитів виявлено розбіжності в групах порівняння. В дітей I групи спостерігається вірогідне зниження відносних та абсолютних показників  $CD4^+$  та  $CD8^+$  з домінуючою депресією останніх щодо хворих груп порівняння (II та III) та здорових ( $p < 0,05$ ).

Порівняльна характеристика імунологічних показників у дітей із патологією ШКТ залежно від цитотоксичності штаму *N. pylori* та наявності АД

Лабораторні показники	I група (n=18)	II група (n=32)	III група (n=30)	Група порівняння (n=40)
CD3 <sup>+</sup> , %	54,8 ± 1,3*	38,4 ± 1,2*/**	42,5 ± 1,1*/**	66,4 ± 0,6
CD3 <sup>+</sup> , Г/л	0,74 ± 0,04	0,46 ± 0,02	0,52 ± 0,03	1,3 ± 0,02
CD20 <sup>+</sup> , %	26,5 ± 1,2	31,6 ± 1,6*	29,3 ± 1,3*	23,4 ± 0,9
CD20 <sup>+</sup> , Г/л	0,79 ± 0,02*	0,68 ± 0,02*	0,56 ± 0,03*	0,28 ± 0,03
CD4 <sup>+</sup> , %	30,2 ± 0,7	23,5 ± 0,7*/**	25,8 ± 0,8*	37,2 ± 0,9
CD4 <sup>+</sup> , Г/л	0,62 ± 0,03	0,31 ± 0,03*/**	0,38 ± 0,02*/**	0,53 ± 0,02
CD8 <sup>+</sup> , %	16,8 ± 0,9*	9,9 ± 0,7*/**	12,3 ± 0,8*	28,6 ± 0,8
CD8 <sup>+</sup> , Г/л	0,44 ± 0,02	0,13 ± 0,02*/**	0,18 ± 0,03*/**	0,41 ± 0,02
CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup>	1,8	2,4*/**	2,1*	1,3
ФЧ, ум.од.	5,8 ± 0,1*	2,4 ± 0,1*/**	2,5 ± 0,1*	6,9 ± 0,1
ФІ, %	37,2 ± 1,2*	22,6 ± 1,4*	28,4 ± 1,3*	52,3 ± 1,4
ЦІК, ум. од.	108,3 ± 2,9*	112,5 ± 2,2*	127,4 ± 2,8*	87,2 ± 2,6
Ig A, г/л	0,45 ± 0,3#	0,54 ± 0,2#	2,1 ± 0,1	1,8 ± 0,3
Ig G, г/л	5,6 ± 0,9#	9,1 ± 0,8	13,8 ± 1,2##	9,5 ± 1,2
Ig M, г/л	0,78 ± 0,2#	1,03 ± 0,2	1,28 ± 0,3	1,3 ± 0,3
Ig E, МО/мл	242,3 ± 25,9*	364,5 ± 33,8*	51,4 ± 23,1*	19,7 ± 2,2

Примітки: \* - вірогідна різниця щодо показників у здорових дітей (p<0,05); \*\* - вірогідна різниця щодо показників у III групі (p<0,05), # вірогідна різниця щодо показників у II групі та здорових (p<0,05); ## - вірогідна різниця щодо показника в інших групах (p<0,05).

В дітей III групи також виявлено зниження відносних та абсолютних показників CD4<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup> (p<0,05 щодо здорових), проте менше, ніж у II групі

хворих. У дітей І групи на тлі помірного зниження відносних показників CD4<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup> ми виявили зростання абсолютних показників CD4<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup>.

Такі різноманітні зміни в субпопуляціях Т-лімфоцитів зумовлено, на нашу думку, включенням різних патогенетичних ланок у розвитку захворювання, які призводять до дисбалансу кількісного складу показників клітинного імунітету та їх функціональної активності.

Імунорегуляторний індекс відрізнявся в дітей груп спостереження: вірогідно вищими показники були в дітей II та III груп щодо здорових (2,4 та 2,1 проти 1,3,  $p < 0,05$ ) при невірогідній різниці в дітей І групи (1,8 проти 1,3,  $p > 0,05$ ).

Звичайно не у всіх хворих ми спостерігали Т-клітинний дисбаланс: вірогідно рідше визначали в дітей І групи щодо хворих II (42,9 % проти 72,7 %,  $\chi^2=6,42$ ,  $p < 0,05$ ) та III (42,9 % проти 65,6 %,  $\chi^2=4,59$ ,  $p < 0,05$ ) груп (рис. 3.1).

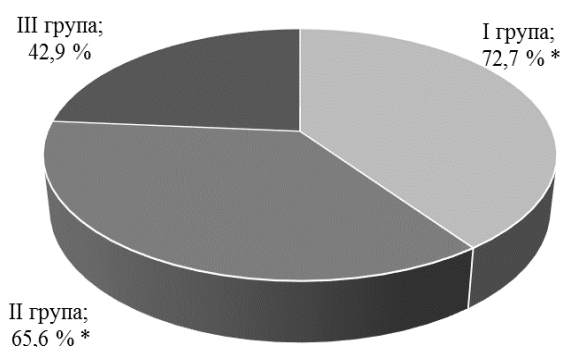


Рис. 3.1 Частота виявлення порушень Т-клітинної ланки імунітету в дітей

Примітка. \* - вірогідна різниця щодо показника І групи ( $p < 0,05$ ).

В цілому, можна зазначити, що зміни показників Т-клітинної ланки у всіх трьох групах хворих характеризуються I ступенем імунореактивних змін із більш вираженими порушенням у дітей із патологією ШКТ, асоційованих із CagA(+) штамом *H. pylori* на тлі АД.

Встановлено кореляційні зв'язки між порушенням Т-клітинної ланки та нозологічною структурою патології ШКТ: зміни виразніші за наявності деструктивних захворювань (ХЕГД та ВХ)  $r=0,436$ ,  $p < 0,05$ ; тривалістю

захворювання -  $r=0,306$ ,  $p<0,05$ ; індексом SCORAD -  $r=0,522$ ,  $p<0,05$ ; ступенем засівання *H. pylori* -  $r=0,426$ ,  $p<0,05$ .

Зміни в відносній та абсолютній кількості клітин гуморальної ланки імунітету ( $CD20^+$ ) зареєстровано у більшій половині хворих (рис. 3.2).

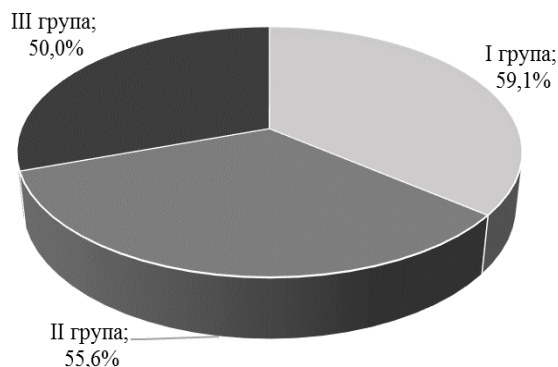


Рис. 3.2 Частота виявлення порушень В-клітинної ланки імунітету в дітей

Міжгруповий аналіз виявив підвищення абсолютного рівня  $CD20^+$  у всіх групах хворих, а відносного – у I та III групах щодо показників у здорових осіб ( $p<0,05$ ). Найвиразніші зміни відносного показника зареєстровані в дітей II групи ( $31,6\pm 1,6$  % проти  $29,3\pm 1,3$  % (III група),  $p>0,05$  та  $26,5\pm 1,2$ % (I група),  $p>0,05$ ). Однак, інша картина спостерігається щодо абсолютного значення  $CD20^+$ : в дітей I групи він у 1,2 рази вищий за показник II групи ( $p>0,05$ ), у 1,4 рази - III групи ( $p<0,05$ ) та у 2,8 рази за такий у здорових дітей ( $p<0,05$ ). Отже, в дітей I групи на тлі незначної відносної експресії  $CD20^+$  спостерігається виражене підвищення абсолютної продукції  $CD20^+$ .

Визначення показників поглинальної активності фагоцитів за показниками ФЧ та ФІ виявило порушення фагоцитарної ланки в групах порівняння в бік зниження функції з різним ступенем вираженості на відміну від здорових осіб: ФІ ( $29,4\pm 1,3$  % проти  $52,3\pm 1,4$  %,  $p<0,05$ ) та ФЧ ( $3,6\pm 0,1$  проти  $6,9\pm 0,1$ ,  $p<0,05$ ). Порівняльний аналіз функціонального стану нейтрофілів не виявив статистично значущої різниці між показниками ФЧ ( $2,4\pm 0,1$  та  $2,5\pm 0,1$ ,  $p>0,05$ ) в дітей II та III груп, проте вони були нижчі за такі в осіб I групи ( $5,8 \pm 0,1$ ,  $p<0,05$ ) та здорових ( $6,9\pm 0,1$ ,  $p<0,05$ ). У хворих I групи теж виявлено зниження показника



ФЧ порівняно зі здоровими, проте без вірогідної різниці даних ( $p > 0,05$ ). Найнижчий показник ФІ діагностовано в дітей II групи, що на 29,7 % вирізнявся від такого у здорових ( $22,6 \pm 1,4$  % проти  $52,3 \pm 1,4$  %,  $p < 0,05$ ), на 14,6 % - у дітей I групи ( $37,2 \pm 1,2$  %,  $p < 0,05$ ) та на 5,8 % - у хворих III групи ( $28,4 \pm 1,3$  %,  $p > 0,05$ ). Статистично значущу різницю виявлено між показником ФІ в дітей III групи щодо здорових та осіб із CagA(-) *H.pylori*-асоційованими захворюваннями ШКТ та АД ( $p < 0,05$ ).

Зміни в відносній та абсолютній кількості клітин гуморальної ланки імунітету (CD20<sup>+</sup>) зареєстровано у більшій половині хворих із наявністю CagA(+) штаму *H.pylori* (68,2 % - I групи та 60,0 % - II групи) та лише у 35,7 % дітей із CagA(-) штамом *H.pylori* та АД (статистична вірогідність між I та III групами -  $\chi^2 = 7,31$ ,  $p < 0,05$ ; між II та III групами -  $\chi^2 = 5,08$ ,  $p < 0,05$ ).

Встановлено кореляційні зв'язки між порушенням поглинальної активності фагоцитів та деструктивними змінами СО ШКТ ( $r = 0,374$ ,  $p < 0,05$ ; тривалістю захворювання -  $r = 0,289$ ,  $p < 0,05$ ; індексом SCORAD та ФЧ -  $r = 0,472$ ,  $p < 0,05$ ). Збільшення ЦК діагностовано майже в половині дітей груп порівняння, при цьому вірогідної міжгрупової різниці у частоті виявлення підвищення ЦК не виявлено. Проте, спостерігається різниця в кількісному значенні показника. У всіх групах порівняння він вірогідно перевищував значення в здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Найвищий показник ЦК у дітей III групи ( $127,4 \pm 2,8$ ) та вірогідно відрізняється від такого в дітей I групи ( $108,3 \pm 2,9$ ) і здорових ( $87,2 \pm 2,6$ ),  $p < 0,05$ . Під час загострення захворювань ШКТ в дітей груп спостереження відмічено порушення спектру імуноглобулінів у сироватці крові: вірогідно частіше порушення рівня Ig A зареєстровано в дітей із захворюваннями ШКТ на тлі АД; Ig G – у I та II групах (61,1 % та 60,7 % проти 34,1 % у I групі,  $p < 0,05$ ); Ig M - у I групі щодо показника у III ( $46,4$  % проти 20,0 %,  $p < 0,05$ ).

Підсумовуючи отримані дані щодо кількісного складу імуноглобулінів A, G, M у дітей, можна констатувати дисбаланс показників із вибірковою недостатністю Ig A в дітей I та II груп, як фактора місцевого захисту, що сприяє

підвищенню проникності СО шлунка та ДПК до алергенів та інфекційних агентів. Нормальне або незначне порушення вмісту Ig M та збереження або підвищення продукції Ig G сприяє хронізації запального процесу та зниженні репарації СО, що виникає внаслідок токсичного впливу СаgА-продукувального штаму *H.pylori*.

Слід зауважити, що не у всіх дітей I та II групи виявлено підвищений вміст IgE (61,4 % та 53,6 % відповідно), натомість у дітей III групи, в яких не діагностовано алергічних реакцій на продукти харчування у 22,2 % випадків відмічали підвищення даного показника. Індивідуальні коливання рівня загального IgE у дітей II групи становили 5,6-583,8 МО/мл із середнім значенням в групі  $364,5 \pm 33,8$  МО/мл, що вірогідно відрізнялось від показника в здорових дітей ( $19,7 \pm 12,2$  МО/мл,  $p < 0,001$ ). Коливання рівня загального IgE в дітей III групи реєструвалися в межах 0,6 – 211,8 МО/мл при середньому значенні показника  $51,4 \pm 23,1$  МО/мл ( $p < 0,05$  щодо показника в здорових). Рівень загального IgE в дітей I групи варіював від 2,2 до 624,5 МО/мл із середнім значенням  $242,3 \pm 25,9$  МО/мл ( $p < 0,01$  щодо показника в здорових).

Найвищі IgE значення реєстрували при захворюваннях ШКТ за наявності СаgА-продукувального штаму *H.pylori* та АД, що вірогідно перевищувало значення у I ( $364,5 \pm 33,8$  МО/мл проти  $92,4 \pm 23,1$  МО/мл,  $p < 0,01$ ) та III ( $364,5 \pm 33,8$  МО/мл проти  $242,3 \pm 25,9$  МО/мл,  $p < 0,05$ ) групах. Статистично нижчий рівень імуноглобуліну діагностовано в дітей із патологією ШКТ без АД. Високий рівень загального IgE в дітей II групи можна пояснити здатністю гелікобактера переключати імунну відповідь із Th1 спрямованості на Th2. При дефіциті гуморальних компонентів місцевого захисту відбувається активація продукції IgE як фактору системного захисту СО від патогену та розвитку антиінфекційного імунітету. Враховуючи, що цитотоксичний штам СаgА *H.pylori* викликає більш виражену імунну реакцію, то цим, на нашу думку, можна пояснити різницю в показниках між I та III групами.

Встановлено ряд кореляційних зв'язків між рівнем загального IgE та анамнестичними і клінічними факторами. Так, у дітей III групи виявлено

кореляційний зв'язок між: рівнем загального IgE та IgA в сироватці крові ( $r=-0,654$ ,  $p<0,05$ ), індексом SCORAD ( $r=0,712$ ,  $p<0,05$ ), рівнем CD20+ ( $r=0,296$ ,  $p<0,05$ ), тривалістю захворювань ШКТ ( $r=0,316$ ,  $p<0,05$ ), тривалістю ХА ( $r=-0,388$ ,  $p<0,05$ ), тяжкістю перебігу ( $r=-0,422$ ,  $p<0,05$ ), обтяженим анамнезом за двома захворюваннями ( $r=0,319$ ,  $p<0,05$ ), полікомпонентною ХА ( $r=0,532$ ,  $p<0,05$ ).

У дітей II групи – між рівнем загального IgE та IgG в сироватці крові ( $r=0,435$ ,  $p<0,05$ ), тривалістю патології ШКТ ( $r=0,316$ ,  $p<0,05$ ), тяжкістю перебігу ( $r=-0,243$ ,  $p<0,05$ ), обтяженим алергологічним анамнезом ( $r=0,212$ ,  $p<0,05$ ). У дітей I групи між рівнем загального IgE та IgA в сироватці крові ( $r=-0,522$ ,  $p<0,05$ ), IgG ( $r=-0,259$ ,  $p<0,05$ ), IgM ( $r=-0,139$ ,  $p<0,05$ ), тяжкістю перебігу ХА ( $r=-0,271$ ,  $p<0,05$ ), обтяженим алергологічним анамнезом ( $r=0,420$ ,  $p<0,05$ ), віком ( $r=0,330$ ,  $p<0,05$ ), індексом SCORAD ( $r=0,421$ ,  $p<0,05$ ), рівнем CD20+ ( $r=0,366$ ,  $p<0,05$ ).

У цілому слід зазначити, що зміни в імунограмі були виразніші за наявності ерозивних та виразкових уражень СО, особливо за наявності СаgА-продукувального штаму *H.pylori*, який сприяє характерному дисбалансу між клітинною та гуморальною ланками за рахунок порушень співвідношення між хелперною та цитотоксичною субпопуляціями з вираженою депресією останніх та переважно В-лімфоцитозу на тлі зниження фагоцитарної активності нейтрофілів та відхиленнь вмісту ЦІК, а за наявності АД посилюється зниження активності гуморальної ланки, що сприяє вираженій клінічній алергологічній симптоматиці.

У дітей, хворих на АД, вміст ЦІК у периферичній крові становив  $92,5 \pm 0,71$  ум.од. ( $P < 0,001$ ). Встановлена пряма рангова кореляційна залежність між формою АД і концентрацією ЦІК у крові хворих ( $r = + 0,67$ ;  $p < 0,01$ ), що передбачає наявність взаємозв'язку між рівнем ЦІК і ступенем вираженості запалення шкіри. У осіб, які пред'являли скарги на інтенсивний свербіж, вміст ЦІК у крові перевищував контрольні значення у 2,5 рази ( $102,4 \pm 1,2$ ;  $p < 0,001$ ) і був у 1,1 рази вище в порівнянні з показниками загальної групи хворих ( $92, 5 \pm$

0,71;  $p < 0,05$ ). У пацієнтів із вираженою і помірною сверблячкою концентрації ЦК перевищувала показники в контролі у 2,1 рази ( $90,4 \pm 1,3$ ;  $p < 0,001$ ) і у 1,8 рази ( $73,57 \pm 0,37$ ;  $p < 0,001$ ) відповідно. Кількість ЦК у хворих на АД при значеннях SCORAD 60-103 було значно вище нормальних величин ( $103,78 \pm 0,18$ ;  $p < 0,001$ ). Позитивна рангова кореляція встановлена між значеннями індексу SCORAD і вмістом ЦК ( $r = + 0,62$ ;  $p < 0,05$ ).

У дітей із АД в поєднанні з патологією ШКТ вміст А2-МГІgG був вірогідно вищий ( $5,75 \pm 0,44$  г/л) щодо такого у дітей групи порівняння ( $1,2 \pm 0,2$  г/л) та у дітей із АД ( $2,67 \pm 0,67$  г/л) ( $p < 0,01$ ). Найвищі показники А2-МГІgG зафіксовані в групі дітей із СagA-асоційованими захворюваннями ШКТ ( $5,98 \pm 1,1$  г/л). Достовірних відмінностей сироваткових концентрацій А2-МГ при порівнянні між собою груп з різними ступенями важкості АД не виявлено.

Аналіз залежності рівня А2-МГ від вмісту ІgЕ в циркуляції при поділі пацієнтів за ступенями тяжкості дозволив внести деякі додаткові уточнення. Виявилось, що при ІgЕ-асоційованому АД вміст А2-МГ не демонстрував особливих відмінностей за ступенями тяжкості процесу (достовірні відмінності від контролю були при середній і важкій формах  $p = 0,0183$  і  $p = 0,0292$ ), в той час як при ІgЕ-незалежній формі АД його концентрація була значно вище норми при тяжкому ступені ( $p \leq 0,0001$ ) з тенденцією до відмінності від легкого та середнього ступенів ( $p = 0,0750$ ) (рис. 3.3 та 3.4). Раніше встановлено, що парадоксальне накопичення А2-МГ в циркуляції відбувається при аутоімунних захворюваннях [51], а також при бронхіальній астмі [90]. Це може бути наслідком зниження спорідненості до рецепторів при порушенні конформаційної структури А2-МГ. При ІgЕ-незалежній формі захворювання відбувається активне накопичення двох найбільш поширених інгібіторів протеїнази (А2-МГ і  $\alpha 1$ -АТ) з імуномодулюючими властивостями, що неминуче повинно вплинути на регуляторно-транспортні процеси в цілому і на баланс в системі протеїнази / інгібітори зокрема.

Відповідно можна зробити висновок, що в патогенезі ІgЕ-незалежної форми atopії «класичні» імунологічні показники задіюються менш активно і

при досить важких формах захворювання, проте спостерігається початковий дисбаланс в системі протеїнази / інгібітори.

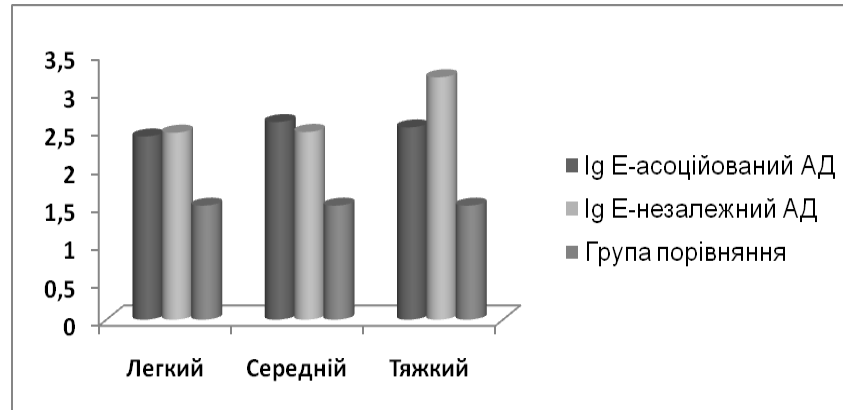


Рис. 3.3 Показники A2-MPIgG (г/л) в дітей залежно від ступеня тяжкості АД.

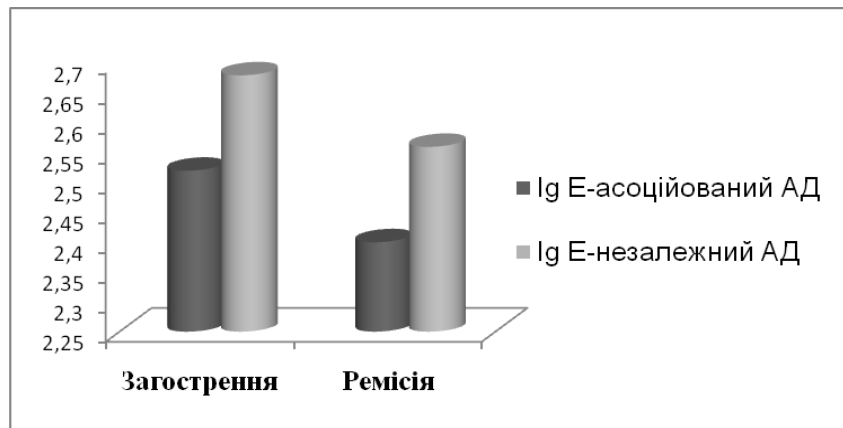


Рис. 3.4 Показники A2-MPIgG (г/л) в дітей залежно від фази АД.

Таким чином, різноспрямованість змін клітинної та гуморальної ланок імунної системи з полівалентністю порушень (зниження Т та підвищення В-клітинної ланок, що відбувається на тлі зниження фагоцитарної активності та гуморального дисбалансу) свідчить про комбіновану недостатність імунної відповіді. При АД відбуваються комплексні і системні зміни рівнів регуляторно-транспортних імуномодуляторів, що підтверджують їх участь у патогенезі АД, особливо в поєднанні із СаgА-асоційованими захворюваннями ШКТ.

## ВИСНОВКИ

1. Атопічний дерматит різного ступеня вираженості діагностовано у 50 % осіб із патологією шлунково-кишкового тракту, із них у 100% дітей із CagA (+) штамом *H. pylori* з переважанням розповсюдженої та дифузної форм. У всіх дітей із атопічним дерматитом та атопічним дерматитом в поєднанні з патологією шлунково-кишкового тракту встановлені прояви харчової алергії.
2. У дітей із атопічним дерматитом та захворюваннями шлунково-кишкового тракту, асоційованими з цитотоксичним штамом CagA *H. pylori*, переважає виражений больовий синдром на тлі диспепсичного та астеновегетативного синдромів із домінуванням ознак астенизації. Індекс SCORAD знаходився у межах від 7,4 до 88,9 ум.од. з вірогідно вищим середнім значенням (на 12,38 ум.од.) у дітей із CagA(+), ніж у пацієнтів із CagA(-) штамом *H. pylori*.
3. Найбільш виразні зміни у вигляді дисбалансу клітинної та гуморальної ланок імунної системи встановлено в дітей із атопічним дерматитом в поєднанні з патологією шлунково-кишкового тракту, асоційованими із CagA(+) штамми *H. pylori*. У них виявлено прямі кореляційні зв'язки між рівнем загального IgE та індексом SCORAD, рівнем CD20+ та зворотні між рівнем загального IgE та IgA в сироватці крові, тривалістю та тяжкістю перебігу атопічного дерматиту.
4. У дітей із IgE-неопосередкованим типом атопічного дерматиту зареєстровано достовірно вищі рині A2-МГІgG, що підтверджує їх участь у патогенезі атопічного дерматиту, особливо в поєднанні із CagA-асоційованими захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Для оцінки рівня імунологічної реактивності, та для визначення тактики лікування у цих пацієнтів доцільно досліджувати рівень A2-МГІgG у периферичній крові.

## Анотація

Актуальність. В останнє десятиліття спостерігається неухильне зростання алергічних захворювань шкіри у структурі яких частка atopічного дерматиту (АД) становить 50-75%. У численних дослідженнях у хворих на АД дітей виявлена висока частота патології органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Сфера вивчення етіопатогенезу АД, пов'язаного із харчовою алергією (ХА), та її взаємозв'язку із захворюваннями ШКТ багатогранна, проте механізми до кінця не вивчені.

Мета дослідження: підвищити ефективність діагностики atopічного дерматиту в дітей у поєднанні з патологією шлунково-кишкового тракту на основні вивчення клінічно-імунологічних особливостей їх перебігу.

Задачі дослідження:

1. Проаналізувати частоту поєднання atopічного дерматиту та запальних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей.
2. Дослідити клінічно-імунологічні особливості перебігу atopічного дерматиту та запальних захворювань шлунково-кишкового тракту.
3. Визначити доцільність використання показника циркулюючих імунних комплексів (А2-МГІgG) у дітей із atopічним дерматитом для оцінки рівня імунологічної реактивності.

Під спостереженням було 120 дітей 7-18 років, які включали - 40 осіб із АД (група I), 40 осіб із поєднаною патологією (АД + ШКТ, група II), 40 осіб із патологією ШКТ (група III) та 40 практично здорових осіб. Всі дітям проводилося стандартне загально клінічне дослідження, ультразвукове, ендоскопічне та імунологічне (показники клітинної та гуморальної ланок імунітету, циркулюючі імунні комплекси (ЦІК)) дослідження, визначення вмісту імунокомплексів альфа-2 макроглобулін-IgG (А2-МГІgG). Шляхом застосування соціометричного та генеалогічного методів із метою виділення провідних етіологічних факторів розвитку поєднаної патології проводилось опитування дітей та їх батьків із внесенням отриманих даних в анкети.

Динаміку АД оцінювали по співвідношенню показників індексу SCORAD під час загострення та ремісії.

Прояви АД різного ступеня вираженості діагностовано у 40 із 80 (50 %) осіб із патологією ШКТ, із них 18 дітей із CagA (+) та 22 дітей із CagA (-) штамом *H. pylori*. У всіх дітей із АД та АД в поєднанні з патологією ШКТ встановлені прояви ХА. Індекс алергізації (ІА) у всіх дітей із АД був достовірно вищий щодо дітей групи порівняння та становив: у дітей І групи  $2,31 \pm 0,30$ , ІІ групи -  $3,07 \pm 0,51$ , ІІІ групи -  $1,73 \pm 0,14$ , групи порівняння -  $1,50 \pm 0,11$  ( $p < 0,01$ ). У переважної більшості дітей усіх груп виявлено цитотоксичний штам CagA *H. pylori* (53,1 %,  $p < 0,05$ ).

Як в осіб І, так і ІІ групи по локалізації уражень різниці не встановлено: уражались ділянка обличчя з чіткою періорбітальною та періоральною обмеженістю, висип визначався на згинальних поверхнях верхніх та нижніх кінцівок. У 29,5 % дітей І групи та 28,6 % дітей ІІ групи відмічали ознаки ксерозу ( $p_{\phi} > 0,05$ ); хейліт діагностовано у 13,6 % хворих І групи та у 10,7 % осіб ІІІ групи.

Клінічна картина патології ШКТ характеризувалася наявністю провідних клінічних симптомів захворювання: больовий (88,3 %), диспепсичний (79,6 %) та астеновегетативний (73,5 %).

Виявлено зміни в показниках як клітинної, так і гуморальної ланок імунної системи: зміни показників Т-клітинної ланки у всіх трьох групах хворих характеризуються І ступенем імунореактивних змін із більш вираженими порушенням у дітей із патологією ШКТ, асоційованих із CagA(+) штамом *H. pylori* на тлі АД, дисбаланс імуноглобулінів із вибірковою недостатністю Ig A в дітей І та ІІ груп, підвищення рівня ЦІК, достовірно вищий рівень А2-МГІgG у дітей із IgE-неопосередкованим АД. Найвищі значення IgE реєстрували при захворюваннях ШКТ за наявності CagA-продукувального штаму *H. pylori* та АД, що вірогідно перевищувало значення у І ( $364,5 \pm 33,8$  МО/мл проти  $92,4 \pm 23,1$  МО/мл,  $p < 0,01$ ) та ІІІ ( $364,5 \pm 33,8$  МО/мл проти  $242,3 \pm 25,9$  МО/мл,  $p < 0,05$ ) групах.



Таким чином, діти із АД в поєднанні з патологією ШКТ характеризуються комбінованою недостатністю імунної відповіді, підвищеним рівнем регуляторно-транспортних імуномодуляторів (A2-MГІgG), що підтверджує їх участь у патогенезі АД, особливо в поєднанні із CagA-асоційованими захворюваннями ШКТ.

## Список джерел літератури

1. Wollenberg A, Renz H, Simon HU. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;8:1-12. doi: 10.1159/000497383.
2. Волкославська ВМ, Гутнев ОЛ. Про стан захворюваності та особливості перебігу деяких дерматозів у підлітків в Україні. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология.* 2013; № 1:16 – 20.
3. Ревякина ВА, Агафонов АС. Атопический дерматит у детей и инфекции, осложняющие течение болезни. *Лечащий врач.* 2011; №1:25-31.
4. Кобец АА, Кобец ТВ. Генетически детерминированные факторы риска развития истинной и псевдоаллергической реакции у детей с атопическим дерматитом. *Молодой ученый.* 2014; № 9 (68):57 – 60.
5. Аряев НЛ, Клименко ВА, Кожемяка АИ, Феклин ВО. Атопічний дерматит у дітей. Київ: Ферзь, 2007:88 с.
6. Белан ЭБ, Гавриков ЛК, Касьянова АС [и др.]. Атопический дерматит у детей: пре- и перинатальные факторы риска. *Российский аллергологический журнал.* 2012; № 2:19 – 22.
7. Дикова ОВ. Сравнительная оценка нарушений иммунного статуса больных хроническими дерматозами *Практическая медицина.* 2011; № 2. – С. 54 – 57.
8. Андреев ОН, Коваленко АА, Наринская НМ, Уджуху ВЮ, Короткий НГ, Бельмер СВ. Функциональные нарушения моторики органов пищеварения у детей с атопическим дерматитом. *Детская больница.* 2011; № 2:48 – 50.
9. Аряев НЛ, Горностаева НЮ, Шевченко ИМ, Поплавская ЛЛ. Результаты терапии атопического дерматита у детей с использованием препарата левоцетирезина гидрохлорид. *Здоровье ребенка.* 2012; № 7 (42):41 – 44.
10. Кобец ТВ, Гостищева ЕВ. Анализ сочетанной патологии: атопический дерматит и функциональные нарушения билиарной системы у детей. *Вестн. физиотерап. и курортол.* 2011; (3): 66–67.
11. Короткий НГ, Наринская НМ, Бельмер СВ. Кожные проявления патологии

органов пищеварения. Леч. врач. 2014; (2): 62–66.

12. Василенко ВВ. Кожные знаки болезней органов пищеварения. Медицинский вестник. 2011;№ 27 (568): 9.

13. Литинська ТО. Особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування дерматологічної патології у хворих із захворюваннями органів травлення Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2009;№ 2: 6 – 10.

14. Сароян АС, Силина ЛВ. Атопический дерматит у детей: состояние органов желудочно-кишечного тракта и некоторых показателей иммунного статуса до и после различных видов терапии Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010;№ 4:107 – 111.

15. Тарбеева ОН. Иммунологические нарушения и их коррекция при младенческой форме атопического дерматита: Ав-тореф. дисс. канд. мед. наук. - Архангельск, 2012.

16. Meyer R., Fleming C., Dominguez-Ortega G. [et al]. Manifestations of food protein induced gastrointestinal allergies presenting to a single tertiary paediatric gastroenterology unit. World Allergy Organ J. 2016; 6 (1): DOI: 10.1186/1939-4551-6-13.

17. Гонсорунова ДС, Огородова ЛМ, Федорова ОС, Камалтынова ЕМ, Белоногова ЕГ, Кремер ЕЭ. Участие Т-регуляторных клеток в иммунном ответе при атопическом дерматите. Бюллетень сибирской медицины. 2016;№ 4:82 – 88.

18. Иванова НА Кузьмина ГА, Кочиш ЛТ, Бегаева НН, Афанасьева НМ. Клинико-иммунологическая характеристика детей раннего возраста с атопическим дерматитом. Российский аллергологический журнал:2011;5:31 – 36.

19. Левченко ЛЮ, Микитюк МВ, Куценко НЛ, Кайдашев ІП. Особливості стану клітинного та гуморального імунітету у хворих на атопічний дерматит. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2010;№ 4(39):14 – 20.

20. Дранник ГН. Клиническая иммунология и алергология. Киев : Полиграф плюс, 2010. – 552 с.

21. Ивашкин ВТ. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии. Российский Журнал Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;– Том 18, № 4:4 – 13.
22. Chan S, Cornelius V, Chen T, Radulovic S, Wan M, Jahan R, Lack G. Atopic Dermatitis Anti-IgE Paediatric Trial (ADAPT): the role of anti-IgE in severe paediatric eczema: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017 Mar 22;18(1):136. doi: 10.1186/s13063-017-1809-7.
23. Jung M, Kim I, Lee JY [et al]. Exposure to cold airflow alters skin pH and epidermal filaggrin degradation products in children with atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2019 Dec 26. pii: S1323-8930(19)30196-0. doi: 10.1016/j.alit.2019.11.004.
24. Охотникова ЕН. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2013; № 2:5-13.
25. Охотнікова ОМ, Бондаренко ЛВ, Іванова ТП [та співавт.]. Гастроінтестинальні порушення у дітей з атопічним дерматитом. *Современная педиатрия*. 2014.8(64):104–109; doi 10.15574/SP.2014.64.
26. Pedullà M, Fierro V, Del Tufo E, Alfano R, Triassi M, Perrone L. Helicobacter pylori immunization and atopic dermatitis in South Italian children. *United European Gastroenterol J*. 2018 Aug;2(4):263-7. doi: 10.1177/2050640614544314.
27. Mazurina SA, Ilintseva NV, Gervazieva VB. Mucosal immune response to Helicobacter pylori in children with gastroduodenal diseases and allergy. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2014;(9):30-4.
28. Corrado G, Luzzi I, Pacchiarotti C, Lucarelli S, Frediani T, Cavaliere M, Rea P, Cardi E. Helicobacter pylori seropositivity in children with atopic dermatitis as sole manifestation of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000 May;11(2):101-5.
29. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E What's New in Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*. 2019 Apr; 37(2):205-213.
30. Kusari A, Han AM, Schairer D, Eichenfield LF Atopic Dermatitis: New Developments. *Dermatol Clin*. 2019 Jan;37(1):11-20. doi: 10.1016/j.det.2018.07.003.
31. Кайдашев ИП. Т-клеточная регуляция при атопических заболеваниях. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2011; № 9 – 10:18 – 21.

32. Li L, Gu H, Zhang G. Association between recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2019 Jul;18(6):1553-60. doi: 10.1007/s00784-014-1230-5.
33. Gu H, Li L, Gu M, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* Infection and Chronic Urticaria: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017; 2015:486974. doi: 10.1155/2015/486974.
34. Mehrabani S. *Helicobacter pylori* Infection in Children: a Comprehensive Review. *Maedica (Buchar)*. 2019 Sep;14(3):292-297. doi: 10.26574/maedica.2019.14.3.292.
35. Kunsleben N, Rüdriч U, Gehring M [et al.]. IL-31 Induces Chemotaxis, Calcium Mobilization, Release of Reactive Oxygen Species, and CCL26 in Eosinophils, Which Are Capable to Release IL-31. *J Invest Dermatol*. 2015 Jul;135(7):1908–11. doi: 10.1038/jid.2015.106.
36. Филимонова ТМ, Елисютина ОГ, Феденко ЕС [и др.]. Локальный и системный иммунный ответ у больных тяжелым атопическим дерматитом. *Российский аллергологический журнал*. – 2011. – № 5. – С. 10 – 15.
37. Holster IL, Vila AM, Caudri D, den Hoed CM, Perez-Perez GI, Blaser MJ, de Jongste JC, Kuipers EJ. The impact of *Helicobacter pylori* on atopic disorders in childhood. *Helicobacter*. 2018 Jun;17(3):232-7. doi: 10.1111/j.1523-5378.2012.00934.x.
38. Shiotani A, Miyanishi T, Kamada T [et al.]. *Helicobacter pylori* infection and allergic diseases: epidemiological study in Japanese university students. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;23:e29–33.
39. den Hoed CM, Vila AJ, Holster IL, et al. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence for stabilized colonization rates in childhood. *Helicobacter*. 2011;16:405–9.
40. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against allergy? *Gut*. 2018;57:561–7.
41. Лусс ЛВ. Коррекция иммунных нарушений при атопическом дерматите у детей. *Consilium medicum. Педиатрия*. 2011;№ 2:40 – 44.

42. Сароян АС, Силина ЛВ. Клинико-иммунологические особенности атопического дерматита у детей раннего возраста. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011;№ 1:76 – 79.
43. Соболева НГ, Первишко ОВ. Атопический дерматит у детей раннего возраста с проявлениями дисфункций ЖКТ и кожного синдрома. Русский медицинский журнал. 2014;№ 3:212 – 213.
44. Хотян ДС, Попова ЛЮ, Трифонова Т.А. Иммунологические аспекты атопического дерматита у детей грудного возраста с учетом факторов риска. Врач-аспирант. 2013; № 4.1 (59):220 – 225.
45. Eichenfield LF, Stein Gold LF. Semin Addressing the immunopathogenesis of atopic dermatitis: advances in topical and systemic treatment. *Cutan Med Surg*. 2017 Mar; 36(2 Suppl 2):45-S48.
46. Van Gysel J, Grimalt R. A Linear lesion in a child with atopic dermatitis: Not a coincidence. *Clin Case Rep*. 2019 Sep; 7(9):1667-1669.
47. Gu L, Zhang W, Yang W, Liu H. Systematic review and meta-analysis of whether cesarean section contributes to the incidence of allergic diseases in children: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Dec;98(52):e18394. doi: 10.1097/MD.00000000000018394.
48. Domínguez O, Plaza AM, Alvaro M. Relationship Between Atopic Dermatitis And Food Allergy. *Curr Pediatr Rev*. 2019 Nov 11. doi: 10.2174/157339631566619111122436.
49. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Armario-Hita JC. Severe Atopic Dermatitis In Spain: A Real-Life Observational Study. *Ther Clin Risk Manag*. 2019 Dec 2;15:1393-1401. doi: 10.2147/TCRM.S226456.
50. Зорина ВН, Козлов ИГ, Зорина РМ [и др.]. Роль альфа-2-макроглобулина в патогенезе ревматоидного артрита и системной красной волчанки и др. //Бюллетень сибирской медицины. 2010;№ 5:39- 45
51. Belkowski SM, Boot JD, Mascelli MA [et al.]. Cleaved secretory leucocyte protease inhibitor as a biomarker of chymase activity in allergic airway disease // *Clin Exp Allergy*. 2019; Vol. 39, N 8:1179-1186.