

9. Urinary function following radical cystectomy and orthotopic neobladder urinary reconstruction / A. L. Nayak et al. *Can Urol Assoc J.* 2018. Jun. (Vol. 12, No. 6). P. 181-186. DOI: <https://doi.org/10.5489/cuaj.4877>

10. Young M. J., Elmussareh M., Weston P. Radical cystectomy in the elderly – Is this a safe treatment option? *Arab J Urol.* 2017. 05 Oct. (Vol. 15, No. 4). P. 360-365. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aju.2017.09.002>

Стаття надійшла до редакції
15.09.2020



УДК 616.516-053.2:612.398:577.112:575.21

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.3.241933>

В.О. Дитятковський¹,
О.Є. Абатуров¹,
Н.В. Науменко²,
О.О. Аліфіренко²,
І.А. Філатова²,
С.М. Таран²

РОЛЬ КУТАННОГО Т-КЛІТИННОГО АТРАКТУЮЧОГО ХЕМОКІНУ В РОЗВИТКУ РІЗНИХ ФЕНОТИПІВ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ В ДІТЕЙ

Дніпровський державний медичний університет¹

вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна

Алергологічний центр КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради²

вул. В. Антоновича, 65, Дніпро, 49006, Україна

Dnipro State Medical University¹

V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

Allergological Center of the Municipal Communal Enterprise

"Clinical Hospital of Ambulance" of the Dnipro City Council

V. Antonovycha str., 65, Dnipro, 49006, Ukraine

e-mail: ditiatkovskyvo@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи.* 2021. Т. 26, № 3. С. 39-46

Cited: *Medicni perspektivi.* 2021;26(3):39-46

Ключові слова: *атопічний дерматит, діти, фенотипи, ризик, кутанний Т-клітинний атрактуючий хемокин*

Ключевые слова: *атопический дерматит, дети, фенотипы, риск, кутанный Т-клеточный аттрактурирующий хемокин*

Key words: *atopic dermatitis, children, phenotypes, risk, cutaneous T-cell attracting chemokine*

Резюме. Роль кутанного Т-клеточного аттрактурирующего хемокина в развитии разных фенотипов атопического дерматита у детей. Дитятковський В.А., Абатуров А.Є., Науменко Н.В., Аліфіренко О.А., Філатова І.А., Таран С.М. Целью данного исследования было изучение риска развития разных фенотипов атопического дерматита (АД) у детей (изолированного или в сочетании с другими коморбидными атопическими заболеваниями (АЗ)) в зависимости от сывороточных концентраций кутанного Т-клеточного аттрактурирующего хемокина (СТАСК)/CCL27. В основную группу были набраны 39 детей в возрасте от 3 до 18 лет, больных разными фенотипами АД – изолированным (18 пациентов) и в сочетании с коморбидными АЗ АР/АРК и/или БА (21 пациент). В контрольную группу были набраны 47 детей в возрасте от 3 до 18 лет, больных заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Всем детям было проведено определение сывороточных концентраций СТАСК/CCL27 в крови. В полной основной группе средний уровень СТАСК/CCL27 был достоверно выше по сравнению с больными контрольной группы: 4403,6 пг/мл (95% ДИ: 3726,2; 5148,7, $p < 0,001$) и 3495,9 пг/мл (95% ДИ: 3197,8; 4186,8, $p < 0,001$) соответственно. Средние сывороточные уровни СТАСК/CCL27 у больных основной группы с различными фенотипами были выше таковых в полной основной

групі: с ізольованим АД – 4549,4 (НК; ВК: 3923,5; 5175,2, $p < 0,05$), с АД, соєтаним с коморбидними АЗ – 5116,6 (НК; ВК: 4062,8; 6170,5, $p < 0,05$). При фенотипах общого и ізольованного АД пороговое значение сывороточного СТАСК/ССL27 равно 3586,5 пг/мл (76,9% и 77,8% соответственно и 38,3% в контрольной группе). Риск развития при этой концентрации равен 5,37 (95% ДИ: 2,05; 14,07, $p < 0,001$) для общого фенотипа АД и 5,64 (95% ДИ: 1,56; 20,32, $p < 0,05$) для ізольованного фенотипа АД соответственно. При фенотипе АД, соєтаним с коморбидними АЗ, пороговое значение сывороточного СТАСК/ССL27 равно 4308,8 пг/мл (66,7% в основной и 21,3% в контрольной группе). Риск развития данного фенотипа АД равен 7,40 (95% ДИ: 2,30; 23,76, $p < 0,001$). Уровень концентрации СТАСК/ССL27 в сыворотке крови является достоверным биомаркером риска развития различных фенотипов АД у детей. При сывороточной концентрации СТАСК/ССL27 = 3658,5 пг/мл достоверный риск развития общого фенотипа АД равен 5,37, а ізольованного АД = 5,64. При сывороточной концентрации СТАСК/ССL27 = 4308,8 пг/мл достоверный риск развития фенотипа АД, соєтаним с коморбидними АЗ, равен 7,40.

Abstract. The role of cutaneous T-cell attracting chemokine in the development of different phenotypes of atopic dermatitis in children. Dytiatkovsky V.O., Abaturov O.Ye., Naumenko N.V., Alifirenko O.O., Filatova I.A., Taran S.M. The goal of this study was to detect the risk of developing different atopic dermatitis (AD) phenotypes in children (isolated or combined with other comorbid atopic diseases (AtD)) depending on serum concentrations of cutaneous T-cell attracting chemokine (CTACK)/CCL27. The main group comprised 39 children aged 3 to 18 years old suffering from different AD phenotypes – isolated (18 patients) and combined with comorbid AtD – AR/ARC and/or bronchial asthma (21 patients). The control group comprised 47 children aged 3 to 18 years old, suffering from diseases of the gastrointestinal tract (GIT). Serum CTACK/CCL 27 concentrations were detected in all children. In the full main group, the average level of CTACK/CCL27 was significantly higher compared to the patients of the control group: 4403.6 pg/ml (95% CI: 3726.2; 5148.7, $p < 0.001$) and 3495.9 pg/ml (95% CI: 3197.8; 4186.8, $p < 0.001$), respectively. Mean serum CTACK/CCL27 levels in patients of the main group with different AD phenotypes were higher than those in the full main group: with isolated AD – 4549.4 pg/ml (LQ; HQ: 3923.5; 5175.2, $p < 0.05$), with AD associated with other AtD – 5116.6 pg/ml (LQ, HQ: 4062.8; 6170.5, $p < 0.05$). In phenotypes of overall and isolated AD, the cut-off value of serum CTACK/ CCL27 is 3586.5 pg/ml (76.9% and 77.8%, respectively, and 38.3% in the control group). The risk of development at this concentration is 5.37 (95% CI: 2.05; 14.07, $p < 0.001$) for the total AD phenotype and 5.64 (95% 1.56; 20.32, $p < 0.05$) for the isolated AD phenotype. In AD phenotype combined with comorbid AtD, the cut-off value of serum CTACK/CCL27 is 4308.8 pg/ml (66.7% of the main and 21.3% in the control group). The risk of developing this AD phenotype at this concentration is 7.40 (95% CI: 2.30; 23.76, $p < 0.001$). Serum CTACK/CCL27 levels are the reliable biomarker of the risk for developing different AD phenotypes in children. In the serum level of CTACK/CCL27=3658.5 pg/ml, the significant risk of developing total AD phenotype is 5.37, and isolated – AD=5.64. In the serum concentration of CTACK/CCL27=4308.8 pg/ml, the significant risk of developing AD phenotype combined with comorbid AtD is 7.40.

Одним з найпоширеніших захворювань дитячого віку є атопічний дерматит (АД) – він є найчастішим алергічним захворюванням дитячого віку [3]. Він уражає до 25% дитячої популяції [9]. Загальновідомо, що раннє ефективне терапевтичне втручання може зупинити прогресію АД в тяжку форму з дифузним ураженням шкіри тулуба та попередити розвиток так званого «атопічного маршру» (АМ) – долучення до АД інших атопічних захворювань (АЗ): алергічного риніту/ринокон'юнктивіту (АР/АРК) та бронхіальної астми (БА). В останні роки розвивається гіпотеза про АМ як надмірно спрощений підхід до розуміння механізмів розвитку атопії, який не враховує всіх генетичних, екологічних та біохімічних чинників її розвитку. Тому D.C.M. Velgrave et al. запропонували підхід до АД як первинного АЗ, яке з часом поєднується з респіраторною алергією (АР/АРК та/або БА) та формує індивідуальні клінічні профілі або фенотипи, вони починаються з ураження шкіри і мігрують до слизових оболонок очей, верхніх, а потім нижніх дихальних шляхів [3]. Базуючись на цих

припущеннях, нами був проведений розподіл АД на два основних клінічних фенотипи – без респіраторної алергії у вигляді АР/АРК та/або БА (АД ізольований) та в поєднанні з будь-якою з вищевказаних атопічних нозологій (АД, поєднаний з іншими АЗ) [2].

При цьому ефективне лікування завжди базується на розумінні механізмів патогенезу хвороби. У випадку з АД, зокрема в дітей, це – складне й невирішене питання, зважаючи на численні генетичні, імунологічні, біохімічні та екологічні фактори, що беруть участь у розвитку АД. І якщо обтяжений сімейний алергологічний анамнез по бронхіальній астмі, чоловіча стать, ранній початок та тяжкий ступінь АД в поєднанні з полівалентною харчовою сенсibiliзацією вже відомі як фактори ризику АМ [13], то група сироваткових – параклінічних маркерів, відомих на цей момент, є недостатньою для розуміння і контролю за ступенем тяжкості та перебігом АД в дітей. Так, підвищені рівні загального імуноглобуліну Е (IgE) є важливим, але не патогномонічним фактором у діагностиці АД – його рутинне вимірювання всім пацієнтам

не рекомендовано з силою доказовості А [9]. Нові погляди на патогенез АД вказують на основну роль у розвитку алергічного запалення в шкірі Т-хелперів 2 типу (Th2), які активуються взаємодією антигенів або металів з пошкодженою шкірою, при цьому рівні загального IgE підвищуються в не більше ніж 20% хворих [11]. Автор вищезгаданого дослідження робить припущення, що синтез IgE Th2-клітинами є вторинним феноменом, тому що деякі пацієнти з АД тяжкого ступеня мають непідвищені рівні загального IgE, натомість його підвищення зафіксоване при неатопічних станах (паразитарні інвазії, автоімунні стани тощо).

У реалізації каскаду механізмів алергічного запалення при АД одна з провідних ролей належить хемокінам (ХК) – біологічним молекулам, що диригують активністю Т-клітин, розташованих у шкірі, і зокрема Th2-клітин. Так, найбільш вивченим серед ХК є тимус- та активацією регульований хемокін (CCL17), який продукується кератиноцитами шкіри та стимулює Th2-клітини, що, у свою чергу, корелює зі ступенем тяжкості АД, рівнем IgE та еозинофілією в крові [8, 12]. У метааналізі Thijs J. et al. [4] було визначено ХК, який може бути корисним у розумінні складних каскадів запалення при АД – кутанний Т-клітинно атракуючий хемокін (СТАСК)/CCL27. Він залучає до вогнищ запалення в шкірі Th-22-лімфоцити, що продукують інтерлейкін-22, який пригнічує диференціацію клітин епідермісу та тим самим посилює пошкодження шкірного бар'єру як одного з основних механізмів патогенезу АД [12, 14]. У роботах початку дослідження СТАСК/CCL27 вказується на асоціації рівнів СТАСК/CCL 27 та ступеня тяжкості АД, а також достовірне зниження його сироваткових концентрацій з віком [10]. Дослідження останніх років вказують на достовірні різниці концентрацій СТАСК/CCL27 у роговому шарі шкіри хворих та АД у фазі загострення, ремісії та шкіри здорових людей [6]. Так, концентрації СТАСК/CCL27 у пацієнтів у фазі загострення АД були достовірно в 3 рази вищі, ніж у пацієнтів з АД у фазі ремісії.

При цьому в Україні на сьогодні немає досліджень щодо рівнів сироваткових концентрацій СТАСК/CCL27 у дітей, хворих на АД – як в аспекті асоціацій зі ступенем тяжкості, так і прогностичного ризику розвитку різних фенотипів АД – ізольованого або поєданого з іншими АЗ.

Тому метою цього дослідження було вивчення сироваткових концентрацій СТАСК/CCL27 у дітей, хворих на АД, для встановлення асоціацій

з різними його формами (ізольованого або в поєднанні з сезонним АРК, та/або цілорічним АР, та/або БА).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Було досліджено 86 дітей. До основної групи увійшли 39 дітей, хворих на різні фенотипи АД (ізольований та в поєднанні з іншими АЗ (АР/АРК та/або БА)). Критеріями включення до цієї групи були: вік 3-18 років, установлений діагноз АД у вищеперахованих фенотипах. Критеріями виключення були: вік молодше 3 або старше 18 років, відсутність клінічних АЗ, підтверджений діагноз захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Набір у групу був здійснений на кафедрі педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету, консультативно-діагностичному та стаціонарному відділеннях Алергоцентру МНПІ «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради.

Контрольну групу склали 47 дітей, хворих на патологію ШКТ (функціональну диспепсію, хронічний гастрит, гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, функціональні розлади біліарної системи). Хворі контрольної групи не мали клінічних ознак АЗ. Критеріями включення до контрольної групи були: вік 3-18 років, підтверджений діагноз захворювань ШКТ, відсутність клінічних проявів АЗ. Критеріями виключення були: вік молодше 3 або старше 18 років, підтверджений діагноз АЗ. Набір у групу був здійснений у відділенні гастроентерології МНКП «Міська клінічна лікарня № 9 Дніпровської міської ради».

Клінічне визначення ступеня тяжкості АД у хворих основної групи проводилося із застосуванням індексу “Scoring atopic dermatitis” (SCORAD) (Наказ МОЗ України № 670 від 04.07.2016 р.). Визначення сироваткових концентрацій СТАСК/CCL27 у хворих основної та контрольної груп було здійснено в зразках венозної крові в лабораторії «Діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» за допомогою сертифікованих діагностичних реактивів Human СТАСК ELISA Kit (ELH-TARC, серійний № 013018 0236).

Права пацієнтів були дотримані згідно з Гельсінською декларацією (у редакції від 10.2013 р., прийнятою на 64-й Генеральній асамблеї, Форталеза, Бразилія). Комісія з питань біомедичної етики ДЗ «ДМА» схвалила запропоновані методи дослідження (Протокол № 7 від 28.10.2020). Батьки всіх дітей, які були залучені до дослідження, підписали інформовані згоди на діагностичні процедури та обробку персональних даних.

Статистичний аналіз та визначення достовірності різниці між відносними величинами отриманих результатів був проведений за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона (χ^2); для вибірок >5 хворих) та точного подвійного критерію Фішера (ТКФ) для вибірок <5 хворих). Середні значення викладені у вигляді медіан (нижній квартиль (НК), верхній квартиль (ВК)). Асоціації СТАСК/ССL27 та їх параметри було виміряно за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Перевірка закону нормальності розподілення даних проводилася за допомогою критеріїв Колмогорова-Смирнова (з поправкою Лілієфорса) та Шапіро-Уїлка. Для визначення ризику розвитку АД у різних фенотипах було використано логістичний регресійний аналіз з обчисленням відношення шансів (ВШ) і 95% довірчим інтервалом (95% ДІ). Порогові значення концентрації СТАСК/ССL 27 були розраховані за допомогою ROC-аналізу (receiver operator characteristic plot). За рівень статистичної достовірності був прийнятий критерій $p < 0,05$.

Вищепераховані статистичні розрахунки здійснені на ліцензованому програмному забезпеченні Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., USA, ліцензійний № AGAR909E415822FA, [1]).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При порівнянні гендерного складу основної та контрольної груп були визначені такі показники: в основній групі дівчатка склали 18 або 46,15%, хлопчики – 21 або 53,85% від загальної кількості; у контрольній групі дівчатка склали 26 або 55,32%, хлопчики – 21 або 44,68% від загальної кількості. Проте ці показники не виявили статистично достовірної різниці між собою ($p > 0,05$ за критерієм χ^2 Пірсона).

При порівнянні віку хворих повної основної (всі фенотипи АД) та контрольної груп було встановлено достовірно нижчий середній вік пацієнтів як з ізольованим АД, так і з АД, поєднаним з коморбідними АЗ, у відношенні до віку пацієнтів із захворюваннями ШКТ (табл. 1). Це підтверджує гіпотезу про більш ранній вік початку маніфестації АЗ, ніж ШКТ-патології.

З вищенаведеної таблиці також випливає, що при фенотипах ізольованого АД та АД, поєднаного з коморбідними АЗ, вік хворих достовірно нижчий, ніж у хворих із захворюваннями ШКТ. Також вік хворих на ізольований АД достовірно нижчий за вік хворих на фенотип АД, поєднаного з коморбідними АЗ.

Таблиця 1

Порівняння середнього віку хворих на різні фенотипи АД основної та групи контролю

Групи/когорти	Кількість хворих, n	Вік: середній арифметичний показник, роки (-95%; +95% ДІ)
Повна основна	39	7,8 (6,7; 8,9)*
Основна: АД ізольований	18	6,6 (5,2; 7,9)**
Основна: АД+коморбідні АЗ	21	8,9 (7,3; 10,4)**
Контрольна	47	10,9 (9,74; 12,10)*

Примітки: * – $p < 0,001$ за критерієм Стьюдента; ** – $p < 0,05$ за критерієм Стьюдента.

При вимірюванні сироваткових концентрацій СТАСК/ССL 27 були отримані результати, які свідчать про достовірно вищі рівні цього ХК у дітей, хворих на різні фенотипи АД, порівняно з хворими контрольної групи без АЗ (табл. 2). Середні величини повної основної та контрольної груп подані у вигляді середніх арифметичних показників (не відхиляються від нормального закону розподілу даних), а в когортах різних фенотипів АД – у вигляді медіан (відхиляються від нормального закону розподілу даних).

При визначенні асоціацій між СТАСК/ССL27 та параметрами хворих основної та контрольної груп були встановлені прямі та зворотні асоціації. Так, у пацієнтів повної основної групи з усіма фенотипами АД визначена пряма достовірна асоціація середньої сили з підвищенням рівня цього ХК ($r=0,406$, $p < 0,01$) порівняно з пацієнтами контрольної групи. У самій же контрольній групі була визначена зворотня достовірна асоціація середньої сили зі збільшенням віку дітей ($r=-0,347$, $p < 0,05$).

Таблиця 2

**Сироваткові рівні СТАСК/ССЛ27 у хворих на різні фенотипи АД
основної групи та хворих контрольної групи**

Групи/когорти	Кількість хворих, n	СТАСК/ССЛ27, пг/мл
Повна основна, медіана (НК;ВК)	39	4403,6* (3726,2; 5148,7)
Основна: АД ізольований, середнє арифметичне (-95%, +95% ДІ)	18	4549,4** (3923,5; 5175,2)
Основна: АД+коморбідні АЗ, середнє арифметичне (-95%, +95% ДІ)	21	5116,6** (4062,8; 6170,5)
Контрольна, медіана (НК; ВК)	47	3495,9* (3197,8;4186,8)

Примітки: * – $p < 0,001$ за критерієм Манна-Уїтні; ** – $p < 0,05$ – за критерієм Стьюдента.

При застосуванні регресійного аналізу були отримані порогові значення сироваткових концентрацій СТАСК/ССЛ27, які викликають ризик розвитку досліджуваних фенотипів АД. Так, були визначені два значення, які мають достовірні асоціації (ризик розвитку) з різними фенотипами АД: 3658,5 пг/мл – специфічність = 61,7% (95% ДІ 46,4-75,5), сенситив-

ність = 77,8 (95% ДІ 52,4-93,5); 4308,8 пг/мл – специфічність = 78,7% (95% ДІ 64,3-89,3), сенситивність = 66,7 (95% ДІ 43,0-85,4).

Порогове значення сироваткової концентрації СТАСК/ССЛ 27 виявило достовірні асоціації (ВШ) з ризиком розвитку як загального, так й ізольованого фенотипів АД порівняно з хворими контрольної групи (табл. 3).

Таблиця 3

**Розподіл та асоціації порогового критерію СТАСК/ССЛ27=3658,5 пг/мл
серед хворих на різні фенотипи АД основної та контрольної групи**

СТАСК/ССЛ27=3658,5 пг/мл	Повна основна група, n=39	Основна група: ізольований АД, n=18	Контрольна група, n=47
Так, n	30	14	18
Так, %	76,9%	77,8%	38,3%
Ні, n	9	4	29
Ні, %	23,1%	22,2%	61,7%
ВШ (95% ДІ)	5,37* (2,05; 14,07)	5,64** (1,56; 20,32)	

Примітки: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$.

Таким чином, при виявленні в дітей сироваткових концентрацій СТАСК/ССЛ27 = 3658,5 пг/мл та вище достовірний ризик (ВШ) захворіти на АД як фенотип-утворююче захворювання дорівнює 5,37, а на ізольований АД – 5,64 порівняно з дітьми, в яких концентрація СТАСК/ССЛ27 у сироватці крові нижча вказаного значення.

При дослідженні порогового значення СТАСК/ССЛ27 = 4308,8 пг/мл, воно та значення, що його перевищують, були визначені в більшості хворих когорти АД, поєднаного з

іншими АЗ. Цей показник продемонстрував достовірний ризик розвитку цього фенотипу АД порівняно з хворими контрольної групи без АЗ (табл. 4).

У представленому дослідженні отримані результати, які свідчать про достовірно нижчий вік дітей, хворих на АД різних фенотипів, порівняно з дітьми контрольної групи: 7,8, 6,6 та 8,9 року і 10,9 року відповідно. Це підтверджує власну гіпотезу про більш ранній вік початку АЗ відносно захворювань ШКТ.

**Розподіл та асоціації порогового критерія STACK/CCL27=4308,8 пг/мл
серед хворих на різні фенотипи АД основної та контрольної груп**

STACK/CCL27=4308.8 пг/мл	Основна група: АД+коморбідні АЗ, n=18	Контрольна група, n=47
Так, n	14	10
Так, %	66,7%	21,3%
Ні, n	7	37
Ні, %	33,3%	78,7%
ВШ (95% ДІ)	7,40* (2,30; 23,76)	

Примітка: * – $p < 0.001$.

Наукова новизна проведеного дослідження полягає у вперше визначних концентраціях STACK/CCL27 у дітей, хворих на АД. На цей час в Україні проведено одне дослідження Th-2 ХК, в якому було визначено підвищення рівнів TARC/CCL17 у дітей з АД зі встановленою сенсibiliзацією до харчових алергенів [17]. Відмінність оригінального дослідження полягає у визначенні концентрації STACK/CCL27 та ризику розвитку різних фенотипів АД незалежно від виду сенсibiliзації, зважаючи на меншу вивченість останнього при АЗ у дітей.

Визначені достовірно вищі середні рівні STACK/CCL 27 у когортах основної групи – АД ізольований та АД в поєднанні з коморбідними АЗ – підтверджують нещодавні дослідження щодо підвищення сироваткових концентрацій цього ХК у хворих на АЗ [16]. Але, на відміну від цього дослідження, у вищевикладеному когорті пацієнтів основної групи склалися навколо АД як базового АЗ. До того ж уперше був визначений ризик (ВШ) захворюти на різні фенотипи АД, чого не було зроблено в дослідженні E. Machura et al. [16].

У новітньому метааналізі Y. Renert-Yuval et al. вказується на достовірно встановлений взаємозв'язок між STACK/CCL27 та ступенем тяжкості проявів АД, що підтверджує його важливу роль у патогенезі цього захворювання в дітей [5]. Було підтверджено найсильнішу кореляцію STACK/CCL27 зі SCORAD та фактором некрозу пухлин альфа (TNF- α) в дітей, хворих на АД із сенсibiliзацією до овоальбуміну курячого яйця [15].

Загалом, останні дослідження щодо вивчення ролі хемокінів у патогенезі АД у дітей фокусувалися на зв'язках зі ступенем тяжкості, а не ризиком виникнення хвороби як такої [8]. Тому існує перспектива застосування STACK/CCL27 в

якості маркера протизапальної терапії АД для контролю її ефективності та перегляду при відсутності клінічного покращення у хворих. Ця гіпотеза підтверджується нещодавнім дослідженням E. Roekvisch et al. (2020), в якому підтверджено достовірне зниження цього ХК у дорослих пацієнтів з АД тяжкого ступеня [7].

Представлене власне дослідження розкриває ризик виникнення різних фенотипів АД залежно від сироваткових рівнів STACK/CCL27, що є його науковою новизною, що наочно представлено в таблицях 3 та 5.

З цього можна зробити припущення про маркерну роль цього ХК при розрахунку ризику виникнення АР/АРК та БА. Для підтвердження такої гіпотези потрібні дослідження на окремих когортах хворих з ізольованими фенотипами АР/АРК та БА.

ВИСНОВКИ

1. Рівень концентрації STACK/CCL27 у сироватці крові достовірно пов'язаний з розвитком та фенотипічними проявами atopічного дерматиту в дітей.

2. Сироваткова концентрація STACK/CCL27 достовірно вища при фенотипі atopічного дерматиту, поєднаного з коморбідними atopічними захворюваннями, ніж при ізольованому atopічному дерматиті.

3. При рівні STACK/CCL27 у сироватці крові =3658,5 пг/мл достовірний ризик розвитку загального фенотипу atopічного дерматиту дорівнює 5,37, а ізольованого – 5,64.

4. При рівні STACK/CCL27 у сироватці крові =4308,8 пг/мл достовірний ризик розвитку фенотипу atopічного дерматиту, поєднаного з коморбідними atopічними захворюваннями, дорівнює 7,40.

5. Для остаточного визначення ролі STACK/CCL27 у патогенезі алергічного риніту/ринокон'юнктивіту і бронхіальної астми та

його асоціацій з різними фенотипами atopічного дерматиту потрібні подальші дослідження на когортах хворих, окремо стратифікованих за цими нозологіями.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ця робота є фрагментом дослідження кафедри педіатрії I та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету

«Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (державний реєстраційний № 0120U101324). Дослідження проводилось відповідно до бюджетної програми, кодової КПВК 2301020, як "Наукова та науково-технічна діяльність у галузі охорони здоров'я", що фінансується з державного бюджету Міністерством охорони здоров'я України.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2-е изд. Киев: МИЦ «Мединформ», 2018. 579 с.
2. Associations of the novel chemokine-based diagnostic biomarker panel with different phenotypes of atopic dermatitis in children. *Paediatrics / V. O. Dytiatkovskiy et al. Eastern Europe*. 2021. Vol. 9, No. 1. P. 20-31. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.1.002>.
3. Atopic dermatitis and respiratory allergy: what is the link / D. C. M. Belgrave et al. *Curr Derm*. 2015. P. 221-227. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13671-015-0121-6>.
4. Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis / J. Thijs et al. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015. Oct. (Vol. 15, No. 5). P. 453-460. DOI: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000198>
5. Biomarkers in atopic dermatitis-a review on behalf of the International Eczema Council / Y. Renert-Yuval et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2021. 28 Jan. P. S0091-6749(21)00096-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.013>
6. Clausen M. L., Kezic S., Olesen C. M., Agner T. Cytokine concentration across the stratum corneum in atopic dermatitis and healthy controls. *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, No. 1. P. 21895. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78943-6>
7. Effect of immunosuppressive treatment on biomarkers in adult atopic dermatitis patients / E. Roekevisch et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Jul. (Vol. 34, No. 7). P. 1545-1554. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16164>
8. Clinical Study Group. Exploring immune development in infants with moderate to severe atopic dermatitis / L. Hulshof et al. *Front Immunol*. 2018. Mar. (No. 9). P. 630. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00630>
9. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis / L. F. Eichenfield et al. *J Am Acad Dermatol*. 2014. Feb; (Vol. 70, No. 2). P. 338-351. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.010>
10. Increased serum thymus and activation-regulated chemokine and cutaneous T cell-attracting chemokine levels in children with atopic dermatitis / T. W. Song et al. *Clin Exp Allergy*. 2006. Mar. (Vol. 36, No. 3). P. 346-351. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02430.x>
11. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci*. 2013. Apr. (Vol. 70, No. 1). P. 3-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.02.001>
12. Kim J. E., Kim J. S., Cho D. H., Park H. J. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder: atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2016. 30 Jul. (Vol. 17, No. 8). P. 1234. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17081234>
13. New insights into the phenotypes of atopic dermatitis linked with allergies and asthma in children: an overview / F. Amat et al. *Clin Exp Allergy*. 2018 Aug. (Vol. 48, No. 8). P. 919-934. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.13156>
14. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis / J. K. Gittler et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Dec. (Vol. 130, No. 6). P. 1344-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.012>
15. Serum levels of Th2 chemokines, CCL17, CCL22, and CCL27, were the important markers of severity in infantile atopic dermatitis / J. Nakazato et al. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008. Nov. (Vol. 19, No. 7). P. 605-613. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00692.x>
16. Serum TARC and CTACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria / E. Machura et al. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012. May. (Vol. 23, No. 3). P. 278-84. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01225.x>
17. Ways of optimizing the diagnostics of food allergies in children based on the clinical and immunological criteria / T. O. Kryuchko et al. *Wiad Lek*. 2020. Vol. 73, No. 10. P. 2255-2260. PMID: 33310959. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202010129>

REFERENCES

1. Antomonov MY. [Mathematical processing and analysis of medical and biologic data]. 2-d ed. Kyiv: IIC «Medinform»; 2018. p. 579. Russian.
2. Dytiatkovskiy VO, Abaturov OE, Naumenko NV, Pinayeva NL, Alifirenko OO, Taran SM, et al. Associations of the novel chemokine-based diagnostic biomarker

panel with different phenotypes of atopic dermatitis in children. *Paediatrics. Eastern Europe*. 2021;9(1):20-31. doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.1.002>

3. Belgrave DCM, Simpson A, Buchan IE, et al. Atopic dermatitis and respiratory allergy: what is the link. *Curr Derm*. 2015;221-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s13671-015-0121-6>

4. Thijs J, Krastev T, Weidinger S, Buckens CF, de Bruin-Weller M, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct;15(5):453-60. doi: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000198>

5. Renert-Yuval Y, Thyssen JP, Bissonnette R, Bieber T, Kabashima K, et al. Biomarkers in atopic dermatitis—a review on behalf of the International Eczema Council. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan 28;S0091-6749(21)00096-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.013>

6. Clausen ML, Kezic S, Olesen CM, Agner T. Cytokine concentration across the stratum corneum in atopic dermatitis and healthy controls. *Sci Rep*. 2020;10(1):21895. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78943-6>

7. Roekevisch E, Szegedi K, Hack DP, Schram ME, Res PCJM, Bos JD, et al. Effect of immunosuppressive treatment on biomarkers in adult atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jul;34(7):1545-54. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16164>

8. Hulshof L, Overbeek SA, Wyllie AL, Chu MLJN, Bogaert D, de Jager W, et al. Clinical Study Group. Exploring immune development in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Front Immunol*. 2018 Mar;9:630. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00630>

9. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):338-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.010>

10. Song TW, Sohn MH, Kim ES, Kim KW, Kim KE. Increased serum thymus and activation-regulated chemokine and cutaneous T cell-attracting che-

mokine levels in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2006 Mar;36(3):346-51.

doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02430.x>

11. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci*. 2013 Apr;70(1):3-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.02.001>

12. Kim JE, Kim JS, Cho DH, Park HJ. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder: atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2016 Jul 30;17(8):1234. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms17081234>

13. Amat F, Soria A, Tallon P, Bourgoin-Heck M, Lambert N, Deschildre A, et al. New insights into the phenotypes of atopic dermatitis linked with allergies and asthma in children: an overview. *Clin Exp Allergy*. 2018 Aug;48(8):919-34. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.13156>

14. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Dec;130(6):1344-54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.012>

15. Nakazato J, Kishida M, Kuroiwa R, Fujiwara J, Shimoda M, Shinomiya N. Serum levels of Th2 chemokines, CCL17, CCL22, and CCL27, were the important markers of severity in infantile atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Nov;19(7):605-13. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00692.x>

16. Machura E, Rusek-Zychma M, Jachimowicz M, Wrzask M, Mazur B, Kasperska-Zajac A. Serum TARC and CTACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012 May;23(3):278-84. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01225.x>

17. Kryuchko TO, Buby LM, Nesina IM, Tkachenko OY, Izmailova OV, Poda OA et al. Ways of optimizing the diagnostics of food allergies in children based on the clinical and immunological criteria. *Wiad Lek*. 2020;73(10):2255-60. PMID: 33310959. doi: <https://doi.org/10.36740/WLek202010129>

Стаття надійшла до редакції
15.03.2021

