

## НЕОПТЕРИН В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Янчевская Е.Ю., Башкина О.А., Бен Мбарек Макрем

*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: apteca-111a@mail.ru*

Проведено клинико-иммунологическое исследование, включающее определение в сыворотке крови неоптерина, у детей, страдающих atopическим дерматитом (АД). В основную группу вошли 39 детей в возрасте от 2 до 6 лет (средний возраст  $3,42 \pm 1,75$ ) с atopическим дерматитом различной степени тяжести, установленной по совокупности клинических данных, с учетом индексов SCORAD и EASI. Контрольную группу составили условно здоровые дети. Выявлена корреляционная связь между степенью тяжести atopического дерматита и уровнем неоптерина в сыворотке крови: при повышении степени тяжести заболевания отмечается и повышение концентрации неоптерина в сыворотке крови у больных АД. Установлено, что в сыворотке крови детей с atopическим дерматитом легкой степени тяжести при поступлении в стационар концентрация неоптерина колебалась от 2,6 нг/мл до 4,0 нг/мл, у больных АД средней степени тяжести АД концентрация неоптерина имела значение от 4,1 нг/мл до 5,9 нг/мл, а у детей с тяжелой степенью заболевания и с непрерывно-рецидивирующим течением – соответственно 6,0 нг/мл и выше. Проведенное исследование показало, что определение неоптерина можно использовать в качестве дополнительного лабораторного критерия степени тяжести atopического дерматита.

Ключевые слова: atopический дерматит, степень тяжести, дети, неоптерин.

## NEOPTERIN IN ASSESSING THE SEVERITY OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

Yanchevskaya E.Y., Bashkina O.A., Ben Mbarek Makrem

*Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: apteca-111a@mail.ru*

Clinical and immunological research, including determination of serum neopterin in children with atopic dermatitis (AD). The study group included 39 children aged 2 to 6 years of age (mean age  $3,42 \pm 1,75$ ) with atopic dermatitis of varying severity established by the totality of clinical data, taking into account the index SCORAD and EASI. The control group consisted of healthy children. Correlation between the degree of severity of atopic dermatitis and neopterin levels in serum: with increasing severity of the disease and marked increase in the concentration of serum neopterin in patients with AD. It was found that serum mild blood children with atopic dermatitis severity at admission neopterin concentrations ranged from 2.6 ng / mL to 4.0 ng / mL, in patients with moderate severity of AD neopterin concentration had a value of 4.1 ng / mL to 5.9 ng / mL, and in children with severe disease and continuously with relapsing – respectively 6.0 ng / mL or higher. The study showed that the determination of neopterin can be used as additional laboratory criterion degree of atopic dermatitis severity.

Keywords: atopic dermatitis, the severity, children, neopterin.

Атопический дерматит (АД) – хронический нейродерматоз, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление, с выраженной генетической предрасположенностью к сенсибилизации специфическими и неспецифическими аллергенами и способностью к образованию аллергенспецифических IgE – антител. Атопический дерматит продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной дерматологии в связи с ростом заболеваемости, довольно широким распространением в популяции и хроническим течением. Проблема обусловлена не только его высокой распространенностью, но и особенностями течения заболевания, характеризующегося хроническим течением, выраженным кожным зудом, повышением чувствительности к одному или нескольким аллергенам, что в

совокупности приводит к социальной дезадаптации и инвалидизации пациентов.

Несмотря на существующие представления о патогенезе, сохраняется еще немало неясных звеньев в формировании иммунного и неиммунного воспаления при данном заболевании. Остается актуальным поиск перспективных, в диагностическом отношении, лабораторных маркеров активности и тяжести хронического воспаления.

Известно, что воспалительный процесс в коже при АД сопровождается локальной экспрессией провоспалительных цитокинов и хемокинов [10].

Цитокины – это класс растворимых сигнальных белков и пептидов, синтезирующихся и секретирующихся как иммунными, так и неиммунными клетками. Они действуют аутокринно (т.е. на клетку, которая их продуцирует), паракринно (на близлежащие клетки) или эндокринно (на мишени, удаленные от источника их продукции) и необходимы для развития, функционирования и взаимодействия иммунной системы с другими системами организма. Действие цитокинов опосредовано специфическими рецепторами на внешней стороне плазматической мембраны клеток [4]. Большинство цитокинов быстро связываются со специфическими рецепторами на клетках-мишенях или их растворимыми формами и исчезают из циркуляции после их секреции, т.к. обладают низкой устойчивостью и коротким полупериодом жизни. Часто цитокины оказывают только локальное действие. Биологический результат одного цитокина обычно осуществляется совместно с действием других, и их взаимодействие может привести к повышению или снижению их специфического эффекта [6,7].

Хемокины представляют собой суперсемейство небольших по размеру цитокинов. Это белки, которые постоянно, или при определенном состоянии, образуются и секретируются лейкоцитами и другими клетками тканей организма [9]. Доказано, что хемокины выполняют не менее трех важных функций в организме, вовлекая и доставляя защитные клетки организма к местам воспаления. Первая функция заключается в том, что они создают условия для захвата лейкоцитов в кровеносных сосудах в местах воспаления кожи. Вторая функция, это перемещение этих лейкоцитов из люменальной поверхности кровеносного сосуда на его наружную поверхность. И третья – привлечение данных лейкоцитов к участкам воспаления в дерме или эпидермисе [1]. Одним из таких хемокинов является неоптерин (НП) [2-амино-4-гидрокси-6-(D-эритро-1',2',3'-тригидроксипропил)-птеридин], который широко распространен в природе. История его изучения началась в 1963 г., когда неоптерин был впервые выделен из рабочей пчелы, ее личинки и маточного молочка [12]. Неоптерин и его производные обнаружены у многих представителей растительного и животного мира. По современным представлениям, неоптерин является неспецифическим высокочувствительным маркером активации моноцитарного звена клеточного иммунитета и

биохимических изменений, индуцируемых цитокинами, которые определяют активность воспаления различной этиологии [8]. Высокий уровень НП является индикатором активности иммунопатологического процесса и, по данным некоторых исследователей, предшествует клиническим проявлениям заболевания, что определяет высокую прогностическую значимость выявленных изменений [11,13].

Диагностическое и прогностическое значение белков острой фазы при различных кожных заболеваниях прослеживается в научной литературе в последние годы очень широко. Определение НП в биологических жидкостях ранее применялось для диагностики, прогнозирования, а также оценки эффективности лечения целого ряда заболеваний у взрослых [2,11,13].

Повышенное содержание НП описано у больных с аутоиммунными и хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения, которые характеризуются нарушениями гуморального и клеточного иммунитета. Уровень НП в этих случаях дает на показатель активности воспалительного ответа и степень активации клеточного иммунитета. Таким образом, определение концентрации НП при хронических кожных заболеваниях может являться дополнительным информативным лабораторным методом, позволяющим оценить активность иммуновоспалительного процесса, определить степень тяжести заболевания, а также прогнозировать его дальнейшее течение [3,6].

### **Цель исследования**

Установить клинико-диагностическое значение содержания неоптерина в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести заболевания.

### **Материалы и методы**

Под наблюдением находились 39 детей (22 мужского пола, 17 женского пола) в возрасте от 2 до 6 лет (средний возраст  $3,42 \pm 1,75$ ), получавших лечение в аллергологическом отделении ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» г. Астрахани с диагнозом «Атопический дерматит». Все родители пациентов подписали информированное согласие на исследование.

Атопический дерматит проявлялся эритематозно-сквамозной формой у 14 (35,9 %) детей и эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией у 25 детей (64,1 %). Распределение по формам проводилось согласно федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных атопическим дерматитом Российского общества дерматовенерологов и косметологов от 2015 года.

Клинический статус больного оценивался согласно общепринятым главным диагностическим критериям АД: кожный зуд, поражения кожи, хроническое рецидивирующее течение, наличие атопических заболеваний у пациента или его

родственников, начало заболевания в раннем детском возрасте (до 2 лет).

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

- 1) легкая, характеризующаяся ограниченным локализованным поражением кожи, редкими обострениями (1–2 раза в год), преимущественно в холодное время года продолжительностью до 1 месяца, продолжительной ремиссией до 6–8 мес.; проводимая терапия дает, как правило, хороший эффект;
- 2) среднетяжелая, характеризующаяся распространенным поражением кожи; обострения более частые (3–4 раза в год), до нескольких месяцев; продолжительность ремиссии менее 4 мес.; упорное течение с невыраженным эффектом проводимой терапии;
- 3) тяжелая, характеризующаяся распространенным или диффузным поражением кожи; частые (более 6 раз в год) и длительные (несколько месяцев или постоянные) обострения; редкие и непродолжительные (менее 2 мес.) ремиссии; лечение приносит кратковременное незначительное улучшение [26].

В первую группу вошли 9 детей, страдающих АД, средний возраст составил  $3,36 \pm 0,78$ , во вторую группу – 17 детей, средний возраст  $3,56 \pm 1,07$ , в третью группу – 13 детей, средний возраст  $3,66 \pm 1,14$ .

Клиническая характеристика форм АД в зависимости от степени тяжести представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика форм АД в зависимости от степени тяжести процесса

Степень тяжести АД	Число больных с указанными клиническими формами АД		Всего
	Эритематозно-сквамозная	Эритематозно-сквамозная с лихенификацией	
Легкая	3	6	9
Среднетяжелая	6	11	17
Тяжелая	5	8	13
<b>Итого</b>	14	25	39

Контрольную группу составили 14 здоровых добровольцев (8 мужского пола, 6 женского пола) в возрасте от 2 до 6 лет ( $3,07 \pm 1,26$ ), не имевших клинических признаков заболеваний кожи и других соматических заболеваний в анамнезе.

Всем детям при поступлении в стационар до начала лечения в сыворотке крови определяли оптическую плотность и концентрацию неоптерина, являющегося низкомолекулярным соединением, производным гуанозинтрифосфата (ГТФ). Забор крови

осуществлялся утром, натощак, из локтевой вены с последующим центрифугированием при 2000 об/мин в течение 15 минут. Образцы сыворотки хранились при – 20 °С в защищенном от света месте до проведения анализа.

Определение оптической плотности и концентрации неоптерина осуществляли с использованием набора Neopterin ELISA фирмы IBL International (Германия). Примеры протоколов анализа крови на содержание неоптерина приведены в работах [10,11].

Дополнительно для оценки степени тяжести АД определяли индекс SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) и индекс EASI (Eczema Area and Severity index). Индекс SCORAD предусматривает балльную оценку шести объективных симптомов: эритема, отек/папулезные элементы, корки/мокнутые, эскориации, лихенификация/шелушение, сухость кожи. Интенсивность каждого признака оценивалась по 4-уровневой шкале: 0 – отсутствие, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная. При оценке площади поражения кожного покрова использовалось правило «девятки», в котором за единицу измерения принята площадь поверхности ладони больного, эквивалентная одному проценту всей поверхности кожи. Оценка субъективных симптомов (ощущение зуда, нарушение сна) проводили с помощью родителей, которым предварительно объяснили принцип оценки. Индекс EASI предусматривает оценку степени тяжести АД по основным проявлениям заболевания (эритема, инфильтрация/отек/папулы, эскориации, лихенификация) по четырем областям тела: голова и шея, верхние конечности, туловище, нижние конечности с применением балльной оценки выраженности симптомов от 0 до 3.

Материалы исследования обрабатывались методом вариационной статистики, вычисляли среднее арифметическое (M), ошибку (m), критерий Стьюдента (t).

### **Результаты**

Результаты нашего исследования позволили установить зависимость уровня неоптерина от степени тяжести АД. Для комплексной оценки мы использовали определение индексов SCORAD и EASI.

Главная задача заключалась в улучшении прогнозирования степени тяжести АД у детей и была направлена на повышение точности прогноза атопического дерматита у данной возрастной группы.

Указанный результат достигался тем, что в сыворотке крови у ребенка с атопическим дерматитом при поступлении в стационар, и при концентрации неоптерина от 2,6 нг/мл до 4,0 нг/мл прогнозировали легкую степень тяжести атопического дерматита, при концентрации от 4,1 нг/мл до 5,9 нг/мл прогнозировали среднюю степень, а при концентрации 6,0 нг/мл и выше прогнозировали тяжелую степень тяжести атопического дерматита. Проведенное исследование показало, что легкая степень тяжести в основной

группе наблюдалась у 9 больных (23,07 %), средняя степень тяжести у 17 больных (43,6 %) и тяжелая – у 13 (33,33 %).

Нами установлено, что у пациентов с легкой степенью тяжести АД (индекс SCORAD –  $16,77 \pm 0,51$ , индекс EASI –  $1,3 \pm 0,2$ ) концентрация неоптерина в сыворотке крови была повышенной, т.е.  $> 2,5$  нг/мл, среднее значение  $3,26 \pm 0,40$  нг/мл, у пациентов со среднетяжелой формой (индекс SCORAD –  $33,7 \pm 0,8$ , индекс EASI –  $5,8 \pm 0,4$ ) среднее значение неоптерина составило  $5,14 \pm 0,68$  нг/мл, с тяжелой степенью (индекс SCORAD –  $58,6 \pm 8,2$ , индекс EASI –  $19,1 \pm 1,3$ ) показатель неоптерина составил  $7,6 \pm 1,5$  нг/мл.

Показатели степени тяжести АД у детей приведены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели степени тяжести АД у детей

Степень тяжести	SCORAD ( $M \pm m$ , баллы)	EASI ( $M \pm m$ , баллы)	Неоптерин мг/мл
Легкая	$16,77 \pm 0,51$	$1,3 \pm 0,2$	$3,26 \pm 0,40$
Среднетяжелая	$33,7 \pm 0,8$	$5,8 \pm 0,4$	$5,14 \pm 0,68$
Тяжелая	$58,6 \pm 8,2$	$19,1 \pm 1,3$	$7,6 \pm 1,5$

В контрольной группе показатели концентрации неоптерина определялись в пределах нормы (до 2,5 нг/мл).

При анализе показателей выявлено, что у детей с АД отмечается повышение концентрации неоптерина в сыворотке крови, что, вероятно, отражает определенное состояние организма, а именно – воспаление кожи, при котором образуются и секретируются хемокины, в том числе и неоптерин. Выявлена корреляционная связь между показателями индексов SCORAD и EASI и концентрацией неоптерина: при повышении показателей индексов отмечается и повышение концентрации неоптерина в сыворотке крови у детей.

Указанная выше совокупность существенных признаков необходима и достаточна для получения технического результата – прогноза степени тяжести атопического дерматита у детей.

### **Заключение**

Обострение заболевания у детей с АД сопровождается повышением концентрации неоптерина в сыворотке крови, причем концентрация НП в сыворотке крови изменяется в зависимости от степени тяжести кожного процесса. Таким образом, получены новые данные о состоянии моноцитарного звена клеточного иммунитета и биохимических изменений, индуцируемых цитокинами, которые определяют активность воспаления при атопическом дерматите у детей. Определение неоптерина может являться дополнительным

информативным лабораторным методом, позволяющим оценить активность иммуновоспалительного процесса, уточнить степень тяжести заболевания, а также прогнозировать его дальнейшее течение.

### Список литературы

1. Вольф К. Дерматология Фицпатрика в клинической практике / К. Вольф, Л.А. Голдсмит, С.И. Кац, Б.А. Джилкрест, Э.С. Паллер, Д.Дж. Леффель. – Москва: Изд-во Панфилова. БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – Т.1. – 868 с.
2. Меснянкина О.А. Диагностическое и прогностическое значение белков острой фазы при инвалидирующих осложнениях лепрозного процесса /О.А. Меснянкина, О.В. Дегтярев, В.З. Наумов, В.В. Дуйко // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – Т.10, № 1. – С. 9-12.
3. Насонов Е.Л. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека / Е.Л. Насонов // Тер. архив. – 2001. – № 8. – С.43-46.
4. Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия. / М.А. Пальцев, А.М. Иванов. – Москва: Медицина, 1995. – 224 с.
5. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. – Москва, 2015.
6. Фукс Д. Клиническое значение неоптерина при заболеваниях человека / Д. Фукс, М.Ю. Самсонов, Г. Вейс и др. // Тер. архив. – 1993. – № 5. – С.80-87.
7. Шевченко О.П. Неоптерин / О.П. Шевченко, Г.А. Олефиренко, О.В. Орлова // Лабораторная медицина. – 2001. – № 4. – С.55-61.
8. Шевченко О.П. Использование неоптерина для оценки активации клеточного иммунитета / О.П. Шевченко, Г.А. Олефиренко, О.В. Орлова //Лаборатория. – 2004. – № 48. – С.6.
9. Baggiolini, M. Chemokines in pathology and medicine / M. Baggiolini // J. Intern. Med. – 2001. – № 2. – P. 91–104.
10. Homey B. Citokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. / B. Homey, M. Steinhoff, T. Ruzicka, D.Y. Leung // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – № 118(1). – P. 178–189.
11. Oldhafer K.J. Monitoring of serum neopterin levels after liver transplantation / K.J. Oldhafer, O. Schafer, K. Wonigeit // Transplantation Proc. – 1988. – Vol. 20.1. – P.671-673.

12. Rembold H. Untersuchungen über die Pteridine der Bienenpuppe (*Apis Mellifica*) / Heinz Rembold, Lothar Buschmann // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1963. – Vol. 662. – P. 72–82.
13. Werner-Fermayer G. Tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide enhance interferon-induced tryptophan degradation and pteridine synthesis in human cells / Werner-Fermayer G., Werner E.R., Fuchs D. et al. // Biol. Chem. Hoppe-Seyler M. – 1989. – Vol. 370. – P. 1063-1069.