

## Evaluarea rezultatelor studiului imunologic la copiii cu dermatită atopică

\*Nadejda DOLMA<sup>1</sup>, Mircea BEȚIU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institutul Mamei și Copilului, <sup>2</sup>Catedra Dermatovenerologie  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

\*Autor corespondent: nadin.virlan@gmail.com

### The results evaluation of the immunological study in children with atopic dermatitis

#### Abstract

In children with atopic dermatitis there are some expected changes of IL-2, IL-4 and TNF- $\alpha$  in blood serum. In all clinical forms of the disease an increase of serum cytokine levels of IL-2, IL-4 and TNF- $\alpha$  was detected, which was combined with the increase in the SCORAD index and the total serum IgE levels. There were no significant differences in the levels of these cytokines for extrinsic and intrinsic forms of atopic dermatitis patients. The significant correlations were revealed between IL-4 and IgE levels in all forms of atopic dermatitis, confirming the ongoing Th2 response in atopic dermatitis flares. The positive correlations between IL-2 and TNF- $\alpha$  suggest the pro-inflammatory ground towards infiltrative and chronic forms of atopic dermatitis.

**Key words:** atopic dermatitis, childhood, SCORAD score, cytokines, IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ , IgE total.

#### Introducere

Dermatita atopică (DA) este cea mai precoce manifestare din totalul maladiilor atopice și, adesea, reprezintă primul pas în așa-numitul "marș atopic", conducând în 10-60% cazuri spre astm bronșic și rinită/conjunctivită alergică [3, 11, 34, 36, 38, 40]. Patogenia DA nu este complet elucidată. Au fost propuse câteva ipoteze, inclusiv și cea imunopatologică. De menționat complexitatea și echivocitatea reacțiilor alergice în DA [1, 19, 22, 21, 23, 26, 47].

În DA răspunsul imun sistemic este caracterizat prin: majorarea IgE totale și specifice în serul sanguin; creșterea nivelului citokinelor IL-4, IL-5 și IL-13; reducerea nivelului INF-gama și activității celulelor natural killers (NK); instalarea eozinofiliei [1, 6, 8, 11, 21, 26]. Conform nivelului IgE totale, DA se separă în două forme: extrinsecă DAe (70-80%), dirijată de sensibilizări la alergeni alimentari și/sau aeroalergeni, agenți microbieni sau autoantigeni, precum și cea intrinsecă DAi (20-30%) cu niveluri normale de IgE totale, având debut și sensibilizări specifice mai tardive [2, 8, 11, 15, 21, 26, 29, 35, 42, 51]. Datele literaturii de specialitate privind corelarea nivelului IgE totale și severitatea maladiei sunt contradictorii. Unii autori relevă creșterea nivelului IgE totale în serul sanguin în DA, care reprezintă o consecință a procesului autoimun [51]. Creșterea IgE-specifice este corelată cu gravitatea DA [12] și reprezintă un marker în dezvoltarea unui proces alergic la nivelul sistemului respirator [11]. În genere, DA extrinsecă, comparativ cu cea intrinsecă, are un prognostic mai puțin favorabil pe termen lung [53].

Răspunsul imun adaptiv cutanat este determinat de citokinele și celulele notabil implicate, rezultând un pattern bifazic Th2/Th1 și manifestări imune diferite în fazele acute Th2 și cronice Th1 [8, 10, 14, 21, 27, 31, 33]. Prin expresia crescută a limfopoetinei timice stromale (TSLP), precum și a IL-4 în procesul de antigen prezentare, sunt activate celulele Th2, celulele Langerhans (CLs) cu receptori Fc $\epsilon$ RI pentru IgE și,

respectiv, rezultă majorarea nivelului setului de citokine Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-31 etc.), concomitent cu micșorarea numărului de citokine Th1 (INF- $\gamma$ , IL-12) în leziunile acute [1, 6, 8, 21, 23, 33]. Citokinele, fiind glicoproteine și neavând specificitatea imună, asigură o interacțiune intercelulară în sistemul imunitar [25] și sunt implicate în perpetuarea DA. Astfel, IL-4 reglementează sinteza IgE și IgG4 cu un efect stimulant deosebit [21, 53]. IL-2 se consideră ca un factor autocrin de stimulare, acceptând diferențierea și proliferarea clonală a limfocitelor T antigen active, creșterea și diferențierea limfocitelor B, monocitelor și macrofagelor [1], având un impact indirect asupra mediatorilor pruritului.

Keratinocitele și celulele Langerhans (CLs), prin expresia exagerată a factorilor epidermali de creștere, induc eliberarea chemokinelor gen proteină hemoatractantă monocitară 1 (MCP-1 sau CCL-2) și RANTES (CCL-5), precum și a IL-8, IL-10 stimulate de TNF- $\alpha$  și INF- $\gamma$  [1, 8, 16, 17, 33, 24]. Aceste dereglări pot fi accentuate și de pruritul caracteristic pentru DA, cu eliberarea în exces a citokinelor proinflamatorii (IL-2, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), rezultând un cerc vicios – inflamație, deteriorare a stratului cornos, pierderi de apă, xeroză etc. Citokinele proinflamatorii joacă un rol important în declanșarea unui răspuns imun adaptiv, având un impact asupra cantității și activității funcționale a celulelor efectoare [1, 5, 8, 41, 42, 53].

Studii privind nivelul citokinelor IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$  circulante au fost efectuate de mulți autori [9, 14, 18, 28, 32, 39, 44, 45, 46, 47, 51, 52, 53], datele obținute fiind contradictorii. Astfel, se constată diferențe semnificative la bolnavii cu DA, comparativ cu subiecții sănătoși, dar și absența acestora în alte studii [41, 43, 51].

În acest context, mecanismul patogenetic imunopatologic în DA este unul complex, bifazic Th2/Th1, concurent în esență, fiind exprimat clinic prin succedarea leziunilor exudative acute, caracteristice pentru răspunsul Th2 cu leziuni infiltrative cronice ce țin de răspunsul Th1. Aportul citokinic și cel al IgE în delimitarea clinico-imunologică și sta-

dializarea DA rămâne o problemă de cercetat, în contextul datelor contradictorii ale studiilor efectuate.

**Scopul lucrării.** Studiarea nivelului citokinelor IL-2, IL-4, TNF $\alpha$  serice la copiii cu DA de vârstă diversă, în forme extrinsece și intrinsece, raportate la gradul de severitate al bolii (SCORAD) și nivelul IgE serice totale.

### Material și metode

Au fost incluși în studiu 110 pacienți cu DA, cu vârste cuprinse între 3 luni – 18 ani. Evidența bolnavilor s-a efectuat în cadrul Institutului Mamei și Copilului, pentru o perioadă de 4 ani (2012-2015). S-au exclus bolnavii cu patologii congenitale, autoimune, neurologice, endocrine, infecțioase intercurrente active, parazitoze și alte maladii alergice (astm bronșic, rinită alergică etc.). Stabilirea diagnosticului s-a efectuat conform criteriilor Hanifin și Rajka (13). Severitatea maladiei s-a calculat conform scorului SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) [20]. Nivelul IgE serice totale și a citokinelor de studiu (IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ ) în serul sanguin s-a determinat prin metoda imunoenzimatică ELISA cu folosirea „test-sistemului pentru aprecierea IgE totale” și a „test-sistemului Vector-Best” (Rusia). Prelucrarea statistică a datelor cantitative s-a efectuat la calculatorul personal IBM PC, folosind formule statistice programate în Microsoft® Excel 2007. S-a calculat media aritmetică (M), veridicitatea diferenței valorilor medii (m) și coeficientul de veridicitate a datelor parametrice (eșantioane independente), utilizând criteriul Student (t), precum și a celor neparametrice (grupuri dependente) cu Wilcoxon test (T). Verificarea corelațională s-a executat cu ajutorul coeficientului de corelație Spearman's rho (rs). Diferența statistic semnificativă a datelor parametrice și neparametrice s-a constatat de la  $p < 0,05$ , iar corelațiile s-au identificat ca slabe (sub  $\pm 0,3$ ), moderate ( $\pm 0,3-0,6$ ) și înalte ( $\pm 0,6-1$ ). Lotul de control s-a constituit din 110 copii „condiționat sănătoși”, cu vârste cuprinse între 2-18 ani.

### Rezultate

Lotul de studiu a cuprins 110 pacienți cu DA și 110 copii „condiționat sănătoși” (lot de control). Caracteristicile demografice au relevat prevalența pacienților din mediul rural cu 75 (68,2%) cazuri. Copiii au fost încadrați în 3 grupuri de vârstă: până la 2 ani – 34 (31%) pacienți; de la 2 la 12 ani – 66 (60%); mai mari de 12 ani – 10 (9%) pacienți. Repartizarea pe sexe a fost una relativ uniformă: băieți – 58 (52,7%) și fete – 52 (47,3%).

Alimentația artificială a copiilor de la naștere s-a înregistrat în 17,3% cazuri, iar după 2-4 luni – în 26,4% cazuri. Debutul maladiei s-a constatat la vârsta de 2-6 luni la 81 (73,6%) pacienți, media fiind de  $4,3 \pm 1,3$  luni. Durata maladiei a oscilat de la 3 săptămâni până la 15 ani.

Istoricul vieții la pacienți a relevat următoarele maladii: pancreatită reactivă – 45 (40,9%) pacienți; dischinezii ale căilor biliare – 34 (30,9%); hepatopatie – 19 (17,2%); pneumonie acută – 21 (19,1%); disbacterioză intestinală – 26

(19,1%); infecție recidivantă a aparatului respirator (3-6 ori anual) – 81 (60,9%); piodermie – 59 (53,6%); intertrigo – 39 (35,5%) pacienți.

Anamneza familială s-a dovedit pozitivă la 67 (60,9%) pacienți, inclusiv, din partea mamei – 34 (30,9%), din partea tatei – 24 (21,8%) și din partea ambilor părinți – 9 (8,2%) cazuri.

Conform indexului SCORAD (iSc), bolnavii au fost repartizați în trei loturi: lotul I – 23 (20,9%) pacienți, formă ușoară cu iSc sub 20 (media –  $18,48 \pm 0,48$ ,  $p < 0,001$ ); lotul II – 67 (60,9%) pacienți, formă moderată cu iSc 20-40 (media –  $33,71 \pm 0,53$ ,  $p < 0,001$ ); lotul III – 20 (18,2%) pacienți, formă gravă cu iSc peste 40 (media –  $55,44 \pm 2,28$ ,  $p < 0,001$ ). Durata remisiunilor a fost de 6-8, 2-3 și, respectiv, 1-1,5 luni (tab. 1).

Tabelul 1

#### Indicii SCORAD conform formelor clinice ale dermatitei atopice

Forme clinice ale DA	n	Indici SCORAD	p
		M $\pm$ m	
Ușoară	(n = 23)	18,48 $\pm$ 0,48	< 0,001
Moderată	(n = 67)	33,71 $\pm$ 0,53	< 0,001
Gravă/severă	(n = 20)	54,44 $\pm$ 2,28	< 0,001

Rezultatele studiului efectuat pe 110 pacienți cu DA constată valoarea medie a IgE totale de  $129,3 \pm 15,51 / 19,5 \pm 3,04$  IU/ml,  $p < 0,001$  (lot bolnavi/lot control), fiind de 6,6 ori mai mari, comparativ cu lotul de control. Valorile medii ale IgE serice totale, în funcție de severitatea maladiei, sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

#### Valori medii ale IgE totale (IU/ml) conform severității maladiei (SCORAD)

Gradul severității DA	IgE totală IU/ml	p
Ușoară (n = 23)	60,45 $\pm$ 16,15	< 0,05
Moderată (n = 67)	109,26 $\pm$ 13,71	< 0,001
Gravă/severă (n = 20)	275,68 $\pm$ 59,75	< 0,001
Lotul de control	19,50 $\pm$ 3,04	

La pacienții cu formă extrinsecă a DA, constatată la 65 (59,1%) pacienți, valoarea medie a IgE totale serice a fost de  $207,64 \pm 21,36$ ,  $p < 0,001$ , iar la 45 (40,9%) pacienți cu formă intrinsecă, valoarea medie a IgE serice totale a constituit  $15,10 \pm 1,99$ , diferența fiind nesemnificativă în comparație cu lotul de control ( $p > 0,05$ ) (tab. 3).

Tabelul 3

#### Valori medii ale IgE totale serice (IU/ml) la bolnavii cu formă extrinsecă și intrinsecă a DA

Formele clinice	IgE totală IU/ml	p
Extrinsec (n = 65)	207,64 $\pm$ 21,36	< 0,001
Intrinsec (n = 45)	15,01 $\pm$ 1,99	> 0,05
Lotul de control	19,50 $\pm$ 3,04	

Profilul citokinic seric proinflamator IL-2/TNF- $\alpha$ , ca-

racteristic pentru răspunsul Th1, precum și cel IL-4 specific răspunsului Th2, a fost studiat pe 110 bolnavi cu DA, comparativ cu cei 110 subiecți „condiționat sănătoși” din lotul de control. Valorile serice medii ale citokinelor la bolnavi, în comparație cu lotul de control, sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4

**Valori medii ale citokinelor circulante la bolnavii cu dermatită atopică**

Indici	Lot bolnavi		Lot control		P
	n	M ± m	n	M ± m	
IL-2 (pg/ml)	(n = 110)	7,02 ± 0,71	(n = 110)	2,98 ± 0,35	< 0,001
IL-4 (pg/ml)	(n = 110)	2,78 ± 0,27	(n = 110)	1,01 ± 0,13	< 0,001
TNF-α (pg/ml)	(n = 110)	13,67 ± 0,78	(n = 110)	3,23 ± 0,27	< 0,001

Analizând datele obținute, constatăm majorarea nivelului IL-2 – de 2,4 ori, a IL-4 – de 2,8 ori și a TNF-α – de 4,2 ori (tab. 4).

Nivelul citokinelor IL-2, IL-4 și TNF-α la bolnavii cu formă severă de DA (media SCORAD – 55,44 ± 2,28, p < 0,001) denotă majorări de 3,2, 3,3 și, respectiv, de 6,3 ori, comparativ cu grupul de control. De asemenea, media nivelului IgE totale în ser a fost net superioară celei din lotul de control 275,68 ± 59,75 vs 19,50 ± 3,04 (p < 0,001), fiind majorată de 14,1 ori. Nivelul citokinelor circulante (IL-2, IL-4) în formă moderată de DA relevă creșterea acestora de 2,6 ori și, respectiv, de 4 ori (TNF-α), comparativ cu lotul de control. Nivelul IgE totale în serul sanguin la pacienții cu formă moderată este de 2,5 ori mai mic, comparativ cu nivelul semnalat în forma gravă 109,26 ± 13,71 vs 275,68 ± 59,75. La pacienții cu formă ușoară de DA s-a observat creșterea IL-4 de 2,6 ori și a TNF-α – de 2,2 ori, reieșind din valorile medii de studiu în comparație cu cele din lotul de control: IL-4 – 2,67 ± 0,57/1,01 ± 0,13 și TNF-α – 7,13 ± 1,18/3,23 ± 0,27, (p < 0,05). Totodată, nivelul IgE totale în serul sanguin este mai mic, comparativ cu forma gravă și moderată de 4,6 și, respectiv, de 1,8 ori. Valorile medii pentru IL-2 la pacienții cu formă ușoară a prezentat modificări nesemnificative, în comparație cu lotul de control (tab. 5).

Tabelul 5

**Valori medii ale citokinelor circulante la copiii cu dermatită atopică severă, moderată, ușoară (M+m)**

Gradul severității	IL-2 (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)
Ușoară (n = 23)	3,19 ± 0,74***	2,67 ± 0,57**	7,13 ± 1,18**
Moderată (n = 67)	7,61 ± 1,01*	2,66 ± 0,31*	13,92 ± 0,92*
Gravă/severă (n = 20)	9,45 ± 1,42*	3,34 ± 0,87**	20,39 ± 1,62*
Lotul de control	2,98 ± 0,35	1,01 ± 0,13	3,23 ± 0,27

Notă. \* - p < 0,001, \*\* < 0,05, \*\*\* > 0,05, veridicitatea diferenței, în comparație cu lotul de control.

Așadar, majorarea nivelului seric de IL-2, IL-4 și TNF-α,

în comparație cu lotul de control, se constată la pacienții cu formă gravă și moderată a DA (indicii SCORAD 55,44 ± 2,28, p < 0,001, și, respectiv, 33,71 ± 0,53, p < 0,001). În forma gravă și moderată, s-a observat o reducere ușoară a indicilor de 1,2, 1,3 și, respectiv, de 1,5 ori. De menționat, nivelul IgE totale înalt în funcție de severitatea maladiei, respectiv pentru forma gravă – 275,68 ± 59,75, (p < 0,001), moderată – 109,26 ± 13,71 (p < 0,001) și ușoară – 60,45 ± 16,15 (p < 0,05).

Analiza comparativă a indicilor relevă majorarea evidentă a TNF-α pentru toate formele maladiei, o creștere mai puțin exprimată pentru IL-2 și una ușoară pentru IL-4 la pacienții cu forme grave și moderate.

Valorile medii ale TNF-α, evaluate la bolnavii cu formă extrinsecă și intrinsecă a DA, sunt aproximativ aceleași. Totodată, nivelul seric al IL-2 în forma extrinsecă a fost majorat, comparativ cu cea intrinsecă de 1,4 ori, iar pentru IL-4 se constată o majorare de 1,9 ori în forma extrinsecă, comparativ cu cea intrinsecă. La modul practic, diferențele acestea nu sunt impunătoare și mai puțin notabile (tab. 6).

Tabelul 6

**Valori medii ale citokinelor circulante și ale IgE la copiii cu dermatită atopică extrinsecă/intrinsecă și subiecții „condiționat sănătoși” (lotul de control) (M+m)**

Forme clinice	IgE totale IU/ml	IL-2 (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)
Extrinsecă (n = 65)	207,64 ± 21,4*	7,68 ± 0,9*	3,89 ± 0,49*	13,38 ± 0,97*
Intrinsecă (n = 45)	15,10 ± 1,99***	5,41 ± 0,84**	2,08 ± 0,28*	13,99 ± 1,32*
Lotul de control	19,50 ± 3,04	2,98 ± 0,35	1,01 ± 0,13	3,23 ± 0,27

Notă. \* - p < 0,001; \*\* - p < 0,05, \*\*\* > 0,05, veridicitatea diferenței în comparație cu lotul de control

Evaluarea semnificației diferenței dintre parametri la bolnavii cu formă severă, moderată, ușoară, extrinsecă și intrinsecă a DA, conform Wilcoxon signed rank test, dovedindu-se nesemnificativă pentru: IL-2/control în formă ușoară; IgE/TNF-α în formă intrinsecă; IL-2/IL-4 în formă moderată și ușoară.

Parametrii studiați IgE, IL-2, IL-4 și TNF-α la bolnavii cu formă severă, moderată, ușoară, extrinsecă și intrinsecă a DA au fost supuși analizei corelaționale conform Spearman's rho test.

Analizând formele clinice conform severității maladiei și nivelul IgE totale, s-au relevat următoarele corelații semnificative: pozitive între IgE/IL-4 în formă severă (rs=0,46) și formă extrinsecă/intrinsecă (rs=0,3/0,33); pozitive între IgE/IL-2 în formă moderată (rs=0,3); pozitive între IL-2/IL-4 în formă severă/ușoară (rs=0,3/0,4), pozitive între IL-4/TNF-α în formele extrinsecă/intrinsecă (rs = 0,22), precum și negative între IgE/TNF-α în forma ușoară (rs=-0,22).

## Discuții

Studiul constată majorarea citokinelor proinflamatorii (IL-2, TNF- $\alpha$ ) în serul sanguin la copiii atopici, fiind în concordanță cu severitatea maladiei (indicele SCORAD) și nivelul IgE serice totale. Se constată o corelație pozitivă semnificativă dintre nivelul de IgE serice și IL-4 atât în formă severă, cât și în formele extrinsece și intrinsece, ceea ce denotă o dominare a răspunsului tip Th2 la pacienții atopici în anumite faze evolutive. Creșterea ne semnificativă a nivelului seric de IL-4, comparativ cu citokinele proinflamatorii (TNF- $\alpha$ , IL-2) se datorează, posibil, unui răspuns compensator antagonizat Th1 la copiii cu un istoric de durată a dermatitei atopice, având leziuni infiltrative lichenificate.

Conform datelor unor autori, majorarea TNF- $\alpha$  și a IL-2 se observă atât în acutizare, cât și în remisiunea DA [53], precum și în formele grave și diseminate ale DA [47, 53]. Totuși, studiile efectuate privind nivelul seric al IL-2 și TNF- $\alpha$  la bolnavii cu DA pun în evidență rezultate diverse, observând majorarea sau micșorarea acestora [43, 45, 46, 52], schimbări ne semnificative [46, 51] sau lipsa schimbărilor corelative a acestora în funcție de severitatea maladiei [43, 54]. Așadar, dinamica citokinelor în evoluția DA este una contradictorie, confirmând mobilul alternant, bifazic al răspunsului Th2/Th1.

## Concluzii

1. Se constată majorarea nivelului citokinelor proinflamatorii (IL-2, TNF- $\alpha$ ) în serul sanguin la pacienții cu DA, fiind în concordanță cu severitatea maladiei și nivelul IgE totale, în special, în formele moderate și severe.

2. Se determină o corelație pozitivă semnificativă dintre nivelul de IgE serice și IL-4, atât în forma severă, cât și în formele extrinsece și intrinsece, ceea ce denotă o dominare a răspunsului tip Th2 la pacienții atopici, în anumite faze evolutive.

3. Creșterea ne semnificativă a nivelului seric IL-4, comparativ cu citokinele proinflamatorii (TNF- $\alpha$ , IL-2) se datorează, posibil, unui răspuns compensator antagonizat Th2/Th1.

4. Depistarea corelațiilor pozitive semnificative dintre IL-2 și TNF- $\alpha$  constată menținerea răspunsului inflamator cronic de tip Th1, caracteristic pentru formele infiltrative și mai tardive ale DA.

5. O diferență notabilă a indicilor IL-2, IL-4 și TNF- $\alpha$  în formă extrinsecă și intrinsecă a DA nu se evidențiază, ceea ce corespunde datelor din literatura de specialitate.

## Bibliografie

- Akdis M, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology. American Academy of Allergy. Asthma and Immunology PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;61:969-987.
- Altrichter S, et al. Serum IgE autoantibodies target keratinocytes in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2232-9.
- Bantz SK, Zhou Zhu, Tao Zheng. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol.* 2014;5:202.
- Bieber T. Mechanisms of disease: atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358:1483-94.
- Bogiatzi SI, Fernandez I, et al. Proinflammatory and TH2 cytokines synergize to induce thymic stromal lymphopoietin production by human skin keratinocytes. *J Immunol.* 2007;178:3373-7.
- Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 2011; 242:233-246.
- Boyman, O, Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2012;12:180-190.
- Byrne AM, Leung DYM. Immunology of atopic dermatitis. In: Harper's Textbook of Pediatric Dermatology. 3rd edition. 2011.
- Chan SC, Brown MA, Willcox TM. Abnormal IL-4 gene expression by atopic dermatitis T lymphocytes is reflected in altered nuclear protein interactions with IL-4 transcriptional regulatory element. *J Invest. Dermatol.* 1996;106:1131-38.
- Eder von Mutius WE. Hygiene hypothesis and endotoxin: what is the evidence? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4:113-117.
- Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CF, et al. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:150-158.
- Grewe M, Bruijnzeel-Koomen C, Schopf E, et al. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol.* 1998;19:359-361.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovener (Stokholm).* 1980;92(Suppl):44-47.
- Huang JL, Lee WY, Chen LC. Changes of serum levels of interleukin-2, intercellular adhesion molecule-1, endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and Th1 and Th2 cell in severe atopic dermatitis after intravenous immunoglobulin therapy. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2000;84(3):345-352.
- Ilii S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004;113(5):925-931.
- Ito T, Wang YH, Duramad O, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med.* 2005;202:1213-23.
- Jung T, Stingl G. Atopic dermatitis: Therapeutic concepts evolving from new pathophysiologic insights. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1074-81.
- Kalinke DU, Wüthrich B. Clinical and allergologic-immunologic parameters in patients with atopic dermatitis. A prospective study (1989-1997). *Dermatology.* 1997;195:191.
- Kiekens RC, Thepen T, Bihari IC, et al. Expression of Fc receptors for IgG during acute and chronic cutaneous inflammation in atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2000;142:1106-13.
- Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, et al. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1997;195:10-19.
- Leung D. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int.* 2013;62:151-161.
- Mac Donald A, Maizels RM. Alarming dendritic cells for Th2 induction. *J. Exp. Med.* 2008;205:13-17.
- Marenholz I, Esparza-Gordillo J, et al. Shared genetic determinants between eczema and other immune-related disease. *Allergy Clin Immunol.* 2013;13:478-486.
- Mascia F, et al. *Amer. J. Pathol.* 2003;163:303-312.
- Noh G, Lee J. Atopic dermatitis and cytokines: the immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis part II: negative regulation and cytokine therapy in atopic dermatitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2012;6(3):248-261.

26. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin. Immunol.* 2003;112:252-262.
27. Rautava S, Ruuskanen O, et al. The hygiene hypothesis of atopic disease – an extended version. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38:378-388.
28. Saxon A, Ke Z, Bahati L, et al. Soluble CD23 containing B cell supernatants induce IgE from peripheral blood B-lymphocytes and costimulate with interleukin-4 in induction of IgE. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990;86:333-344.
29. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, et al. Wuthrich Epidemiology, clinical features, and immunology of the „intrinsic“ (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy.* 2001;56:841-849.
30. Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD Index (Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis). *Dermatology.* 1993;186:23-32.
31. Simpson CR, Anderson WJ, Helms PJ, et al. Coincidence of immune-mediated diseases driven by Th1 and Th2 subsets suggests a common etiology: a population-based study using computerized general practice data. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:37-42.
32. Somoos Z, Schneider I. Serum and secretory immunoglobulins in atopic dermatitis. *Orv Hetil.* 1993;134:1359-1361.
33. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002;3:673-80.
34. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;30:269-280.
35. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J. Dermatol.* 2010;58(1):1-7.
36. Van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):565-569.
37. Vakirlis E, Lazaridou E, Tzellos TG, et al. Investigation of cytokine levels and their association with SCORAD index in adults with acute atopic dermatitis. *J. of the Europ. Academy of Dermatol. and Venerol.* 2010;25:409-416.
38. Williams HC, Robertson C, Stewart A, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study in asthma and allergies in childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999;103:125-138.
39. Wüthrich B, Joller-Jemelka H, Helfenstein U, et al. Levels of soluble interleukin-2 receptors correlate with the severity of atopic dermatitis. *Dermatologica.* 1990;181:92-97.
40. Zheng T, Yu J, Oh MH, et al. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2011;3:67-73.
41. Булина ОВ, Горланов ИА, Калинина НМ. Параметры цитокинового звена иммунитета у детей старшего возраста при atopическом дерматите. *Аллергология.* 2004;1.
42. Васильева ЮА. Терапевтический эффект озона при детской форме тяжелого atopического дерматита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Архангельск, 2013;18.
43. Волкова ЕН, Морозов СГ, Тарасова МВ, et al. Исследование уровня циркулирующих цитокинов у больных atopическим дерматитом. *Вестник дермат и венерол.* 2014;2:26-30.
44. Глазунова ИБ, Бобынцев ИИ, Сирина ЛВ. Изменение показателей иммунного статуса после комплексной терапии atopического дерматита с применением даларгина. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2010;4.
45. Высотина АВ. Эффективность иммуномодулирующей и магнито-инфракрасной лазерной терапии при тяжелом atopическом дерматите у детей раннего возраста. Дис. ... канд. мед. наук. Киров, 2007;121.
46. Галанина АВ. Иммуногенетические параметры. изменения клинико-лабораторных показателей и их коррекция при atopическом дерматите у детей раннего возраста. Дис. ... д-ра мед. наук. Киров, 2008;202.
47. Козулин ЕЕ. Эффективность даларгина и кремнеземной корнеотерапии при atopическом дерматите и их влияние на регуляторные нейропептиды и цитокины. Дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 2009;145.
48. Наследов АД. Математические методы психологического исследования. СПб, 2008.
49. Пенечко ЕМ. Возможности иммунокорректирующей терапии в лечении atopического дерматита с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности. Дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2015;175.
50. Саликова ТИ. Клинико-иммунологическая характеристика больных atopическим дерматитом с мутациями в гене филагрина. Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2011;132.
51. Сормолотова ИН. Показатели иммунитета и качества жизни у школьников Забайкалья. Дис. ... канд. мед. наук. Чита, 2014;131.
52. Текучева ЛВ. Терапия детей, больных atopическим дерматитом, с учетом степени бактериальной обсемененности кожи и тяжести течения заболевания. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2009;22.
53. Цораева ЗА. Нарушение местного и системного иммунитета при atopическом дерматите у детей и совершенствование тактики его лечения. Дис. ... канд. мед. наук. Владикавказ, 2007;140.
54. Чусляева АА. Клинико-патогенетическое значение цитокинов и медиаторов аллергического воспаления у детей с atopическим дерматитом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2013;24.

