COMPARISON OF THE MORPHOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC ESOPHAGITIS WITH THE LEVEL OF CYTOKINES AND NEUROPEPTIDES IN CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES

© *Anastasia P. Listopadova*[1,3], *Valeria P. Novikova*[1], *Julia E. Zamyatina*[1,3], *Elena A. Nevskaya*[2], *Olga P. Gurina*[1], *Olga N. Varlamova*[1], *Alexander E. Blinov*[1], *Elvira E. Ashkrumova*[3], *Olga Yu. Parshutkina*[3], *Oleg N. Nazhiganov*[3], *Olga P. Listopadova*[4]

[1] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2
[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 195067, Russia, St. Petersburg, Piskarevsky Ave., 47
[3] 8 th Children's Polyclinic. 191123, St. Petersburg, Tchaikovsky Str., 73
[4] Military Medical Academy. S.M. Kirov Russia. 194044, St. Petersburg, ul. Academician Lebedev, 6

Contact Information: Anastasia P. Listopadova — candidate of medical Sciences, senior researcher of the laboratory of medical and social problems in Pediatrics. E-mail: A.listopadova@mail.ru

Objective: to study the morphological features of chronic esophagitis in children with atopy (with atopic dermatitis, bronchial asthma) in comparison with cytokine status (IL-4, IL-5 and IL-13), the level of markers of eosinophilic inflammation (eosinophilic cationic protein (ECP) and eosinophilic neurotoxin (EDN)) and neuropeptides (neuropeptide Y (NPY) and substance P (SP)). Patients and methods. The examined 61 children (mean age 13.9±2.36 years) having morphologically verified chronic esophagitis in the Consultative and diagnostic center with the day hospital of the 8 th Children's Polyclinic, St. Petersburg. The first group included 20 children with esophagitis and atopic dermatitis (AD), the second group included 21 people with esophagitis in combination with atopic bronchial asthma (BA). The control group of 20 children with esophagitis without concomitant atopic diseases. The children underwent fibroesophagogastroduodenoscopy and sampling of mucosal biopsy material of the mucous membrane from the middle third of the esophagus. In all children, the level of total IgE was determined and a blood test for IL-4, IL-5 and IL-13, ECP, EDN, NPY and SP was performed by ELISA. Mathematical-statistical data processing was carried out using the program Stat Soft Statistica 12.0. for Windows-10. Research results. Morphological signs of esophagitis in the middle third of the esophagus equally often detected in the studied groups. The average level of total IgE in children with AD and esophagitis was 186.6±126.6 (N to 60) U/ml. The level of total IgE in the group of children with BA varied from 100 U/ml to 2000 U/ml, which, on average, was higher than normal and higher than with AD; it was 331,5±238,6 U/ml. All children with esophagitis without atopic diseases had a level of total IgE within the normal range. In AD, IL-4 levels (1.08±0.47 pg/ml and 1.91±0.88 pg/ml, $p<0.05$), IL-5 (21.39±15.47 pg/ml and 1.91±0.88 pg/ml, $p<0.05$), IL-13 (1.72±1.55 pg/ml and 12.11± 6.10 pg/ml, $p<0.05$), EDN (47.70±34.83 pg/ml and 119.00±64.26 pg/ml, $p<0.05$) and NPY (40.62±20.55 pg/ml and 160.44±144.44 pg/ml, $p<0.005$) were significantly lower than with the combination of esophagitis with BA and had no differences with the group of children without atopy. Conclusion. Esophagitis in children with bronchial asthma is accompanied by higher levels of IgE and more pronounced changes in cytokine status than in atopic dermatitis. The relationship between morphological and immunological parameters in patients with atopy was revealed.

Key words: esophagitis, eosinophilic neurotoxin, neuropeptide Y, substance P, cytokines (IL-4, IL-5 and IL-13), atopic dermatitis, asthma, children.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический эзофагит относится к числу наиболее часто диагностируемых при эндоскопическом исследовании заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), выявляется у 15–17% детей при проведении фиброэзофагогастродуоденоскопи и [1–3]. Ранее предполагалось, что практически все хронические эзофагиты у детей — это следствие патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), т.е. они являются признаком гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Действительно, в педиатрической

практике ГЭРБ встречается довольно часто. При ГЭРБ вследствие заброса кислого содержимого из желудка развивается рефлюкс-эзофагит, обычно с поражением преимущественно нижней трети пищевода [3, 4]. У детей чаще встречается катаральный, неэрозивный эзофагит [3, 5].

В последнее время появились работы, в которых обсуждается роль инфекционных агентов, в частности персистирующей герпетической инфекции (ВЭБ, ЦМВ), в развитии хронических эзофагитов, в том числе и у пациентов, страдающих атопическими заболеваниями [6–9]. Рядом авторов была установлена связь между инфицированием слизистой оболочки пищевода и наличием частых рецидивов эрозий, а также сделано предположение о возможном участии вирусов герпетической группы в генезе полиповидных изменений в слизистой оболочке пищевода [7, 9].

Проблемой последних десятилетий является неуклонный рост числа аллергических заболеваний, которые сопровождаются поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Природа атопии комплексна, в ее основе лежат нарушения иммунитета, при которых наблюдается дисбаланс между Th1- и Th2-клетками в сторону повышения активности последних, приводящий в том числе к стимуляции выработки IgE и развитию аллергического воспаления [10]. Как известно, при пищевой аллергии, как правило, параллельно вовлекается несколько систем организма: кожа (атопический дерматит), ЖКТ (эозинофильный эзофагит, гастрит, энтерит, колит), органы дыхания (аллергический ринит, бронхиальная астма) [11–13]. При этом диагноз аллергического эзофагита практически не ставится. В то же время в последние годы растет число случаев эозинофильного эзофагита (ЭЭ), который этиологически не связан с ГЭР и устанавливается только по результатам гистологического исследования. Эозинофильный эзофагит характеризуется наличием в слизистой оболочке пищевода более 15 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении [14–16]. Считается, что причиной этого ЭЭ является пищевая или респираторная аллергия. Эта форма эзофагита требует совершенно другого, отличного от ГЭРБ, лечебного подхода, в частности назначения элиминационной диеты и топических глюкокортикостероидов (ГКС) [17–19].

На сегодняшний день достаточно хорошо изучена роль цитокинов в генезе аллергического воспаления. Как известно, интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин-13 (IL-13) стимулируют синтез IgE, играющего решающую роль в развитии аллергических реакций [20]. IgE-индуцированная активация тучных клеток играет ключевую роль в развитии немедленных аллергических реакций. При развитии кожного воспалительного процесса экспрессия IL-4 в пидермисе обуславливает зуд, интраэпидермальный отек и присоединение вторичной бактериальной инфекции [21]. При АтД IL-4 может препятствовать продукции белков демосмосом — десмогелина и десмоколина, а также липидов, входящих в состав ламелярных телец, что в дальнейшем нарушает целостность рогового слоя [22]. Стимулирование нормальных кератиноцитов IL-4 приводит к увеличению активности сериновых протеаз, которые способствуют десквамации кожи и усилению трансэпидермальной потери воды [23]. IL-4 также ослабляет экспрессию ряда антимикробных пептидов, в частности дефензинов, что приводит к микробному инфицированию [24]. У пациентов с БА, кроме IgE-опосредованной реакции, дополнительным механизмом, с помощью которого IL-4 способствует обструкции дыхательных путей является индукция экспрессии гена муцина и гиперсекреции слизи [25]. IL-4 увеличивается в сыворотке и бронхоальвеолярном лаваже [26], а мононуклеарные клетки периферической крови у пациентов с БА увеличивают продукцию IL-4 в ответ на пылевой клещ-антиген [27].

Интерлейкин-5 (IL-5) обладает эозинофилотропным действием. IL-5 увеличивает продукцию эозинофилов в костном мозге и их поступление в очаг аллергического воспаления. IL-5 пролонгирует выживаемость эозинофилов, блокируя апоптоз. Известно, что при атопическом дерматите отмечается повышенная продукция IL-5 и повышенное содержание его в коже [28] и в сыворотке крови [29]. Вместе с тем, по другим данным, у детей с атопическим дерматитом концентрация IL-5 в сыворотке может быть достоверно ниже по сравнению с детьми без аллергических заболеваний и IgE-опосредованной сенсибилизации [30]. При бронхиальной астме эозинофилы, выполняющие роль эффекторных клеток, в значительной степени объясняет обратимость бронхиальной обструкции.

Интерлейкин-13 (IL-13) тропен к тем же рецепторам, что и IL-4, и соответственно оказывает схожее действие [31]. Уровень экспрессия мРНК IL-13 в коже положительно коррелирует с тяжестью атопического дерматита [32]. IL-13 влияет на синтез белков десмосом, увеличивает инфильтрацию кожи воспалительными клет-

ками, способствует десквамации кожи и увеличению трансэпидермальной потери воды [33]. При хроническом течении атопического дерматита IL-13 ответственен за появление кожного зуда [34]. Есть данные, позволяющие предположить, что IL-13 способствует развитию кожного фиброза [35]. Широкое вовлечение IL-13 в патогенез атопического дерматита обосновывает применение в терапии моноклональных антител к ИЛ-13 [36]. Кроме того, IL-13 вызывает гиперреактивность бронхов, усиление секреции и эозинофилию в легких, а также продукцию эотаксина, ответственного за привлечение эозинофилов в ткани. IL-5 обеспечивает мобилизацию эозинофилов из костного мозга и синергично с эотаксином привлекает эти клетки в ткань легких. В ряде исследований описано, что лимфоциты периферической крови и лимфоциты бронхоальвеолярной жидкости, полученные от больных БА, секретировали повышенные количества цитокинов Th2 (IL-4, IL-5, IL-13), концентрации которых коррелировали с выраженностью клинических симптомов БА, сывороточными уровнями IgE и содержанием эозинофилов в крови и лаважной жидкости. Таким образом, у больных БА и в периферической крови, и в ткани легких продемонстрирована активация Th2 с увеличением уровней секретируемых ими цитокинов [37].

На сегодняшний день доказано, что в патогенезе атопии большую роль играют не только иммунные нарушения во главе с Т-лимфоцитами и иммуноглобулином Е, но и неиммунные механизмы с участием нейропептидов, которые усиливают и поддерживают хроническое воспаление [38, 39]. NPY оказывает провоспалительное действие путем миграции незрелых дендритных клеток, и противовоспалительное, стимулируя Th2-поляризацию [40, 41]. При бронхиальной астме NPY индуцирует сокращение гладких мышц дыхательных путей и усиливает гиперреактивность бронхов без эозинофильного воспаления [42]. Мало изучена связь NPY и атопического дерматита. В исследованиях показано, что нейропептидные Y — положительные дендритные эпидермальные клетки наблюдались в пораженной коже у пациентов с атопическим дерматитом, но не наблюдались в контрольной группе [43]. По другим данным — NPY обладает антимикробными свойствами и может способствовать защитным механизмам кожи против вторжения микроорганизмов и развития вторичной инфекции [44]. Публикации, посвященные изучению NPY у детей с атопическим дерматитом малочисленны.

Эозинофильный нейротоксин (EDN) усиливает антиген-специфические Т-хелперы 2-го типа, стимулируя продукцию IL-5, IL-6, IL-10, и IL-13, что способствует формированию воспалительной реакции 2-го типа [45]. Показано, что у пациентов с БА отмечаются повышенные уровни EDN и эозинофильного катионного белка. Причем более высокие уровни этих белков тесно связаны с более тяжелым течением заболевания, а EDN рассматривается как наиболее точный биомаркер для диагностики, лечения и мониторинга астмы, чем эозинофильный катионный белок [46]. Сходные данные были получены при оценке клинической значимости EDN у пациентов с атопическим дерматитом АтД [47, 48]. Особый интерес представляет возможность использования EDN в качестве биомаркера в диагностике эозильнофильного эзофагита [49].

Субстанция Р (SP), рассматривается в настоящее время медиатор нейрогенного воспаления, способный вызывать такие патофизиологические реакции, как отек слизистой оболочки бронхов, гиперсекрецию слизи, бронхоспазм [50]. Кроме того, субстанция Р у пациентов с АтД оказывает прямое действие на сосуды, заключающееся в увеличении их проницаемости, что не ингибируется антигистаминными препаратами [51]. Последний факт объясняет неэффективность или слабую эффективность антигистаминных препаратов у тех больных, у которых в генезе атопического дерматита можно предполагать механизм повышенного образования субстанции Р. Морфологический анализ кожных биоптатов, взятых у больных атопическим дерматитом, выявил повышенное количество нервных волокон, выделяющих субстанцию Р, расположенных вокруг кровеносных сосудов [52]. При этом в ряде работ описано снижение субстанцию Р в сыворотке крови, страдающих ГЭР [53].

Однако публикаций, описывающих особенности цитокинового статуса, маркеров эозинофильного воспаления и нейропептидов у пациентов в структуре коморбидной патологии у детей (при эзофагите в сочетании с атопическим дерматитом и бронхиальной астмой) нами не найдено.

Цель исследования: изучить морфологические особенности хронического эзофагита у детей с атопией (при атопическом дерматите, бронхиальной астме) в сопоставлении с цитокиновым статусом (IL-4, IL-5 и IL-13), уровнем маркеров эозинофильного воспаления (эозинофильный катионный белок (ECP) и эозинофильный нейротоксин (EDN)) и ней-

ропептидов (нейропептид Y (NPY) и субстанция P (SP)).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На базе консультативно-диагностического центра со стационаром дневного пребывания СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 8» обследован 61 ребенок (средний возраст 13,9±2,36 лет), имеющий морфологически верифицированный хронический эзофагит. В первую группу вошли 20 детей с эзофагитом и атопическим дерматитом (АтД), во вторую группу –21 человек с эзофагит в сочетании с атопической бронхиальной астмой (БА). Контрольная группа — 20 детей с эзофагитом без сопутствующих атопических заболеваний. Детям проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия и забор биопсийного материала слизистой оболочки из средней трети пищевода. При гистологическом исследовании оценивались дистрофические, дисрегенераторные, воспалительные изменения, сосудистые нарушения и дефекты слизистой оболочки. Проводился подсчет внутриэпителиальных лимфоцитов и эозинофилов. Гистологическое обследование проведено в Северо-Западном государственном медицинском университете имени И.И. Мечникова. У всех пациентов определяли уровень общего IgE, ECP, EDN, NPY и SP в сыворотке крови, проведена оценка цитокинового статуса (IL-4, IL-5 и IL-13) методом ИФА на базе Лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета**.** Математико-статистическая обработка данных проведена с использованием программы Stat Soft Statistica 12.0. для Windows-10. Пациенты были включены в исследование только после получения положительного заключения локального этического комитета о соответствии Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000) и «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (2003). Все больные и/или их законные представители были осведомлены об участии в исследовании и добровольно подписали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Морфологические признаки эзофагита в средней трети пищевода одинаково часто выявлялись в изучаемых группах. Средний уровень общего IgE у детей с АтД и эзофагитом составил 186,6 ±126,6 (N до 60) ед/мл. Уровень общего IgE в группе о детей с БА изменялся от 100 ед/мл до 2000 ед/мл, что в среднем было выше нормы и выше, чем при АтД; он составлял 331,5 ± 238,6 ед/мл. У всех детей с эзофагитом без атопических заболеваний уровень общего IgE был в пределах нормы. При АтД уровни IL-4 (1,08±0,47 пг/мл и 1,91±0,88 пг/мл, $p<0,05$), IL-5 (21,39±15,47 пг/мл и 1,91±0,88 пг/мл, $p<0,05$), IL-13 (1,72±1,55 пг/мл и 12,11±6,10 пг/мл, $p<0,05$), EDN (47,70±34,83 пг/мл и 119,00±64,26 пг/мл, $p<0,05$) и NPY (40,62±20,55 пг/мл и 160,44±144,44 пг/мл, $p<0,005$) были значимо ниже, чем при сочетании эзофагита с БА и не имели различий с группой детей без атопии. Выявлена достоверная положительная корреляционная зависимость между морфологическими и иммунологическими показателями у пациентов с атопией ($p<0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эзофагит у детей на фоне бронхиальной астмы сопровождается более высоким уровнем IgE и более выраженными изменениями цитокинового статуса, чем при атопическом дерматите. Корреляционные взаимосвязи между морфологическими и иммунологическими показателями у пациентов с атопией позволяют предположить значимую роль аллергического и нейропептидного воспаления слизистой оболочки пищевода у детей при аллергических заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Щербаков П.Л. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии. Вопр. совр. педиатрии. 2002; Т. 1(31): 12–16.
2. Щербаков П.Л. Вопросы педиатрической гастроэнтерологии. Рус., мед. журнал. 2003; 1(3): 107–112.
3. Приворотский В.Ф. Гетерогенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. Дис. … д-ра мед. наук. СПб.; 2006.
4. Кононов А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: взгляд морфолога на проблему. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2004; Т. 14: 71–77.
5. Кубышкин В.А., Корняк Б.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. М.: «СПРОС»; 1999.
6. Гончар Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей (клиника и терапия). Автореф. дис. … д-ра мед. наук. СПб.; 2004.
7. Ramanathan J., Rammouni M., Baran J. Jr. et al. Herpes simplex virus esophagitis in the immunocompetent

host: an overview Am J Gastroenterol. 2000; 95: 2171–2176.
8. Думова Н.Б. Клинико-морфологические сопоставления при гастроэзофагеальном рефлюксе у детей школьного возраста. Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2003.
9. Филюшкина Е.И., Корниенко Е.А., Насыров Р.А., Лобода Т.Б. Роль вирусных инфекций в развитии хронических эзофагитов у детей. Журнал Инфектологии. 2011; Т3(4): 92–97.
10. Хаитов Р.М. Иммунология. Учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
11. Lied G.A. Gastrointestinal food hypersensitivity: Symptoms, diagnosis and provocation tests. Turk J Gastroenterol. 2007; 18(1): 5–13.
12. Невская Е.В., Петровский А.Н., Замятина Ю.Е., Листопадова А.П., Нажиганов О.Н., Паршуткина О.Ю. Гистологическая оценка слизистой оболочки пищевода у детей с хроническим гастритом и сопутствующим атопическим дерматитом. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов. 2018: 287–291.
13. Баранов А.А., Балаболкин И.И., Субботина О.А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. М.: Издательский дом «Династия»»; 2002.
14. Rasmus G. Nielsen, Steffen Husby. Eosinophilic Oesophagitis: Epidemiology, Clinical Aspects, and Association to Allergy. J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2007; № 3: 81–289.
15. Straumann A., Simon H.U. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? J. Allergy, Clin. Immunology; 2002: 418–419.
16. Noel R., Putman P., Rothenberg M. Eosinophilic esophagitis. N Engl J. Med. 2004; 351(9): 940–941.
17. Markowitz J.E., Spergel J.M., Ruchelli, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. Am.J. Gastroenterology; 2003: 77–82.
18. . Spergel J.M., Andrews T., Brown-Whitehorn T.F., et.al. Treatment of Eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. J. Allergy Asthma, Immunology; 2005: 336–343.
19. Листопадова А.П., Демченкова О.А., Замятина Ю.Е., Паршуткина О.Ю., Черняк М.В., Земскова Е.А., Ашкрумова Э.Э., Нажиганов О.Н. Состояние пищевода и желудка у детей с атопическим дерматитом. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики диетотерапии. Сборник трудов II Всероссийской научно-практической конференции. Под редакцией Новиковой В.П., Косенковой Т.В. 2017: 42–46.
20. Coffman R.L., Ohara J., Bond M.W., Carty J., Zlotnik A., Paul W.E. B cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide-activated B cells. J Immunol. 1986; № 136: 4538–4541.
21. Kamsteeg M., Bergers M., de Boer, R., Zeeuwen P.L., Hato S.V. et al. Type 2 helper T-cell cytokines induce morphologic and molecular characteristics of atopic dermatitis in human skin equivalent. Am J Pathol. 2011; № 178: 2091–2099. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.01.037
22. Totsuka A., Omori-Miyake M., Kawashima M., Yagi J., Tsu-nemi Y. Expression of keratin 1, keratin 10, desmoglein 1 and desmocollin 1 in the epidermis: possible downregulation by interleukin-4 and interleukin-13 in atopic dermatitis. Eur J Dermatol. 2017; 27(3): 247–253. DOI: 10.1684/ejd.2017.2985.
23. Moriz, ane S., Yamasaki K., Kajita A., Ikeda K., Zhan M. et al. TH2 cytokines increase kallikrein 7 expression and function in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2012; № 130: 259–261. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.03.006.
24. Yamasaki K., Gallo R.L. Antimicrobial peptides in human skin disease. Eur J Dermatol. 2008; № 18: 11–21. DOI: 10.1684/ ejd.2008.0304
25. Dabbagh K, Takeyama K, Lee HM, Ueki IF, Lausier JA, Nadel JA. IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia *in vitro* and *in vivo*. J Immunol. 1999; № 162: 6233–6237.
26. Daher S., Santos L.M., Sole D., De Lima M.G., Naspitz C.K., Musatti C.C. Interleukin-4 and soluble CD23 serum levels in asthmatic atopic children. J Invest Allergol Clin Immunol. 1995; № 5: 251–254.
27. Leonard C., Tormey V., Burke C., Poulter L.W. Allergen-induced cytokine production in atopic disease and its relationship to disease severity. Am J Respir Cell Mol Biol. 1997; № 17: 368–375.
28. Jeong C., Ahn K., Rho N., Park Y.D., Lee D.Y., Lee J.H. et al. Differential *in vivo* cytokine mRNA expression in lesional skin of intrinsic vs. extrinsic atopic dermatitis patients using semiquantitative RT-PCR. Clin Exp Allergy. 2003; № 33: 1717–1724. DOI: 10.1111/j.1365–2222.2003.01782.x
29. Gürkan A., Yücel A.A., Sönmez C., Keleş Ş., Bostancı İ. Serum Cytokine Profiles in Infants with Atopic Dermatitis. Acta Dermatovenerol Croat. 2016; № 24(4): 268–273.
30. Виноградова Т.В., Чусляева А.А., Варламов Е.Е., Ружицкая Е.А., Сухоруков В.С., Пампура А.Н. Современная оценка цитокинового статуса детей при атопическом дерматите. Рос вестн перинатол и педиатр. 2014; № 59(1): 82–87.
31. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M.H. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2017; № 13(5): 425–437. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1298443
32. Doran E., Cai F., Holweg C.T.J., Wong K., Brumm J., Arron J.R. Interleukin-13 in Asthma and Other Eosinophilic Disorders. Front Med (Lausanne). 2017; № 19(4): 139. DOI: 10.3389/fmed.2017.00139

33. Wang A.X., Xu Landén N. New insights into T cells and their signature cytokines in atopic dermatitis. IUBMB Life. 2015; № 67(8): 601–610. DOI: 10.1002/iub.1405
34. Wong L.S., Wu T., Lee C.H. Inflammatory and Non-inflammatory Itch: Implications in Pathophysiology-Directed Treatments. Int J Mol Sci. 2017; № 18(7): pii: E1485. DOI: 10.3390/ijms18071485
35. Oh M.H., Oh S.Y., Yu J., Myers A.C., Leonard W.J. et al. IL-13 induces skin fibrosis in atopic dermatitis by thymic stromal lymphopoietin. J Immunol. 2011; № 186: 7232–7242. DOI: 10.4049/jimmunol.1100504
36. Popovic B., Breed J., Rees D.G., Gardener M.J., Vinall L.M., Kemp B. et al. Structural Characterisation Reveals Mechanism of IL-13-Neutralising Monoclonal Antibody Tralokinumab as Inhibition of Binding to IL-13Ra1 and IL-13Ra2. J Mol Biol. 2017; № 429(2): 208–219. DOI: 10.1016/j.jmb.2016.12.005
37. Barret N., Austen K.F. Innate cells and T Helper 2 Immunity in airway inflammation, Immunity; 2009.
38. Баранов А.А., Балаболкин И.И., Субботина О.А. Га строинтестинальная пищевая аллергия у детей. М.: Издательский дом «Династия»»; 2002.
39. Rasmus G. Nielsen, Steffen Husby. Eosinophilic Oesophagitis: Epidemiology, Clinical Aspects, and Association to Allergy. J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2007; № 3: 281–289.
40. Tedeschi A., Lorini M., Asero R. No evidence of increased serum substance P levels in chronic urticaria patients with and without demonstrable circulating vasoactive factors. Clin Exp Dermatol. 2005; № 30 (2): 171–5.
41. Листопадова А.П., Петренко Ю.В. Нейропептид Y: физиологическая роль и клиническое значение. Медицина: теория и практика. 2018; Т. 3(приложение): 157–162.
42. McCracken J.L., Veeranki S.P., Ameredes B.T., Calhoun W.J. Diagnosis and Management of Asthma in adults: a review. JAMA. 2017; № 318: 279–90. 22.
43. Buttari B., Profumo E., Domenici G., Tagliani A., Ippoliti F., Bonini S., Businaro R., Elenkov I., Riganò R. Neuropeptide Y induces potent migration of human immature dendritic cells and promotes a Th2 polarization. FASEB J. 2014; № 28(7): 3038–49.
44. Li S., Koziol-White C., Jude J., Jiang M., Zhao H., Cao G., Yoo E., Jester W., Morley M.P., Zhou S., Wang Y., Lu M.M., Panettieri R.A. Jr, Morrisey E.E. Epithelium-generated neuropeptide Y induces smooth muscle contraction to promote airway hyperresponsiveness. J Clin Invest. 2016; 2; 126(5): 1978–82.24.
45. Yang D., Rosenberg H.F., Chen Q., Dyer K.D., Kurosaka K., Oppenheim J.J. Eosinophil-derived neurotoxin (EDN), an antimicrobial protein with chemotactic activities for dendritic cells. Blood. 2003; № 102(9): 3396–403.
46. Chang-Keun Kim, MD Korean J. Pediatr. Eosinophilderived neurotoxin: a novel biomarker for diagnosis and monitoring of asthma. 2013; № 56(1): 8–12.
47. Taniuchi S., Chihara J., Kojima T., Yamamoto A., Sasai M., Kobayashi Y. Serum eosinophil derived neurotoxin may reflect more strongly disease severity in childhood atopic dermatitis than eosinophil cationic protein. J DermatolSci. 2001; № 26(1):79–82.
48. Карпеева Ю.С. Эозинофильный нейротоксин как клинический биомаркер для оценки активности атопических заболеваний. Медицина: теория и практика. 2018; Т. 3(приложение): 81–83.
49. Remedios M., Jones D., Kerlin P. Eosinophilicoesophagitis: epidemiology, pathogenesis and management. Drugs 2011; № 71(5): 527–540.
50. Г.М. Кривоносова, Т.И. Легонькова, Т.В. Косенкова. Особенности нейропептидного статуса детей с бронхиальной астмой и последствиями перинатального поражения центральной нервной системы. Современные проблемы науки и образования. 2015; № 4.
51. Hashiro M., Oku-mura M. Anxiety, depression and psycho-matic symptoms in patients with atopic dermatitis: comparison with normal controls and among groups of different degrees of severity. J. Derm. Science. 1997; № 14: 63–67.
52. Holt P. O., Macaubas C. Development of long term tolerance versus sensitisation to environmental allergens during the perinatal period. Curr. Opin. Immunol. 1997; № 9: 782–787.
53. Остапенко В.А., Ахмедов В.А. Общие и местные механизмы формирования сочетанных рефлюксных нарушений. Тезисы VI съезда НОГР. 1–3 февраля 2006 г. Москва. Анахарсис. М.; 2006.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Shcherbakov P.L. Aktual'nyye voprosy detskoy gastroenterologii. [Current issues of pediatric gastroenterology]. Vopr. sovr. pediatrii. 2002; T.1(Z1): 12–16. (in Russian).
2. Shcherbakov P.L. Voprosy pediatricheskoy gastroenterologii. [Questions of pediatric gastroenterology]. Rus., med. zhurnal. 2003; 1(3): 107–112. (in Russian).
3. Privorotskiy V.F. Geterogennost' gastroezofageal'noy reflyuksnoy bolezni u detey. [The heterogeneity of gastroesophageal reflux disease in children]. Dis. … d-ra med. nauk. SPb.; 2006. (in Russian).
4. Kononov A.V. Gastroezofageal'naya reflyuksnaya bolezn': vzglyad morfologa na problemu. [Gastroesophageal reflux disease: a morphological view of the problem]. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. 2004; T. 14: 71–77. (in Russian).
5. Kubyshkin V.A., Kornyak B.S. Gastroezofageal'naya reflyuksnaya bolezn'. [Gastroesophageal reflux disease]. M.: «SPROS»; 1999. (in Russian).
6. Gonchar N.V. Gastroezofageal'naya reflyuksnaya bolezn' u detey (klinika i terapiya). [Gastroesophageal reflux disease in children (clinic and therapy)]. Avtoref. dis. … d-ra med. nauk. SPb.; 2004. (in Russian).

7. Ramanathan J., Rammouni M., Baran J. Jr. et al. Herpes simplex virus esophagitis in the immunocompetent host: an overview Am J Gastroenterol. 2000; 95: 2171–2176.
8. Dumova N.B. Kliniko-morfologicheskiye sopostavleniya pri gastroezofageal'nom reflyukse u detey shkol'nogo vozrasta. [Clinical and morphological comparisons with gastroesophageal reflux in school-age children]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. SPb., 2003. (in Russian).
9. Filyushkina Ye.I., Korniyenko Ye.A., Nasyrov R.A., Loboda T.B. Rol' virusnykh infektsiy v razvitii khronicheskikh ezofagitov u detey. [The role of viral infections in the development of chronic esophagitis in children]. Zhurnal Infektologii. 2011; T3(4): 92–97. (in Russian).
10. Khaitov R.M. Immunologiya. [Immunology]. Uchebnik. 2-ye izd. M.: GEOTAR-Media; 2011. (in Russian).
11. Lied G.A. Gastrointestinal food hypersensitivity: Symptoms, diagnosis and provocation tests. Turk J Gastroenterol. 2007; 18(1): 5–13.
12. Nevskaya Ye.V., Petrovskiy A.N., Zamyatina YU.Ye., Listopadova A.P., Nazhiganov O.N., Parshutkina O.YU. Gistologicheskaya otsenka slizistoy obolochki pishchevoda u detey s khronicheskim gastritom i soputstvuyushchim atopicheskim dermatitom. [Histological evaluation of the esophageal mucosa in children with chronic gastritis and concomitant atopic dermatitis]. V sbornike: Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii. Sbornik trudov. 2018: 287–291. (in Russian).
13. Baranov A.A., Balabolkin I.I., Subbotina O.A. Gastrointestinal'naya pishchevaya allergiya u detey. [Gastrointestinal food allergy in children]. M.: Izdatel'skiy dom «Dinastiya»»; 2002. (in Russian).
14. Rasmus G. Nielsen, Steffen Husby. Eosinophilic Oesophagitis: Epidemiology, Clinical Aspects, and Association to Allergy. J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2007; № 3: 81–289.
15. Straumann A., Simon H.U. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? J. Allergy, Clin. Immunology; 2002: 418–419.
16. Noel R., Putman P., Rothenberg M. Eosinophilic esophagitis. N Engl J. Med. 2004; 351(9): 940–941.
17. Markowitz J.E., Spergel J.M., Ruchelli, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. Am.J. Gastroenterology; 2003: 77–82.
18. Spergel J.M., Andrews T., Brown-Whitehorn T.F., et.al. Treatment of Eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. J. Allergy Asthma, Immunology; 2005: 336–343.
19. Listopadova A.P., Demchenkova O.A., Zamyatina YU.Ye., Parshutkina O.YU., Chernyak M.V., Zemskova Ye.A., Ashkrumova E.E., Nazhiganov O.N. Sostoyaniye pishchevoda i zheludka u detey s atopicheskim dermatitom. [The condition of the esophagus and stomach in children with atopic dermatitis]. V sbornike: Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki diyetoterapii. Sbornik trudov II Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Pod redaktsiyey Novikovoy V.P., Kosenkovoy T.V. 2017: 42–46. (in Russian).
20. Coffman R.L., Ohara J., Bond M.W., Carty J., Zlotnik A., Paul W.E. B cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide-activated B cells. J Immunol. 1986; № 136: 4538–4541.
21. Kamsteeg M., Bergers M., de Boer, R., Zeeuwen P.L., Hato S.V. et al. Type 2 helper T-cell cytokines induce morphologic and molecular characteristics of atopic dermatitis in human skin equivalent. Am J Pathol. 2011; № 178: 2091–2099. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.01.037
22. Totsuka A., Omori-Miyake M., Kawashima M., Yagi J., Tsu-nemi Y. Expression of keratin 1, keratin 10, desmoglein 1 and desmocollin 1 in the epidermis: possible downregulation by interleukin-4 and interleukin-13 in atopic dermatitis. Eur J Dermatol. 2017; 27(3): 247–253. DOI: 10.1684/ejd.2017.2985.
23. Moriz, ane S., Yamasaki K., Kajita A., Ikeda K., Zhan M. et al. TH2 cytokines increase kallikrein 7 expression and function in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2012; № 130: 259–261. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.03.006.
24. Yamasaki K., Gallo R.L. Antimicrobial peptides in human skin disease. Eur J Dermatol. 2008; № 18: 11–21. DOI: 10.1684/ ejd.2008.0304
25. Dabbagh K, Takeyama K, Lee HM, Ueki IF, Lausier JA, Nadel JA. IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia *in vitro* and *in vivo*. J Immunol. 1999; № 162: 6233–6237.
26. Daher S., Santos L.M., Sole D., De Lima M.G., Naspitz C.K., Musatti C.C. Interleukin-4 and soluble CD23 serum levels in asthmatic atopic children. J Invest Allergol Clin Immunol. 1995; № 5: 251–254.
27. Leonard C., Tormey V., Burke C., Poulter L.W. Allergen-induced cytokine production in atopic disease and its relationship to disease severity. Am J Respir Cell Mol Biol. 1997; № 17: 368–375.
28. Jeong C., Ahn K., Rho N., Park Y.D., Lee D.Y., Lee J.H. et al. Differential *in vivo* cytokine mRNA expression in lesional skin of intrinsic vs. extrinsic atopic dermatitis patients using semiquantitative RT-PCR. Clin Exp Allergy. 2003; № 33: 1717–1724. DOI: 10.1111/j.1365–2222.2003.01782.x
29. Gürkan A., Yücel A.A., Sönmez C., Keleş Ş., Bostancı İ. Serum Cytokine Profiles in Infants with Atopic Dermatitis. Acta Dermatovenerol Croat. 2016; № 24(4): 268–273.
30. Vinogradova T.V., Chuslyayeva A.A., Varlamov Ye. Ye., Ruzhitskaya Ye.A., Sukhorukov V.S., Pampura A.N. Sovremennaya otsenka tsitokinovogo statusa detey pri atopicheskom dermatite. [Modern assessment of the cytokine status of children with atopic dermati-

tis]. Ros vestn perinatol i pediatr. 2014; № 59(1): 82–87. (in Russian).
31. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M.H. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2017; № 13(5): 425–437. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1298443
32. Doran E., Cai F., Holweg C.T.J., Wong K., Brumm J., Arron J.R. Interleukin-13 in Asthma and Other Eosinophilic Disorders. Front Med (Lausanne). 2017; № 19(4): 139. DOI: 10.3389/fmed.2017.00139
33. Wang A.X., Xu Landén N. New insights into T cells and their signature cytokines in atopic dermatitis. IUBMB Life. 2015; № 67(8): 601–610. DOI: 10.1002/iub.1405
34. Wong L.S., Wu T., Lee C.H. Inflammatory and Noninflammatory Itch: Implications in Pathophysiology-Directed Treatments. Int J Mol Sci. 2017; № 18(7): pii: E1485. DOI: 10.3390/ijms18071485
35. Oh M.H., Oh S.Y., Yu J., Myers A.C., Leonard W.J. et al. IL-13 induces skin fibrosis in atopic dermatitis by thymic stromal lymphopoietin. J Immunol. 2011; № 186: 7232–7242. DOI: 10.4049/jimmunol.1100504
36. Popovic B., Breed J., Rees D.G., Gardener M.J., Vinall L.M., Kemp B. et al. Structural Characterisation Reveals Mechanism of IL-13-Neutralising Monoclonal Antibody Tralokinumab as Inhibition of Binding to IL-13Ra1 and IL-13Ra2. J Mol Biol. 2017; № 429(2): 208–219. DOI: 10.1016/j.jmb.2016.12.005
37. Barret N., Austen K.F. Innate cells and T Helper 2 Immunity in airway inflammation, Immunity; 2009.
38. Baranov A.A., Balabolkin I.I., Subbotina O.A. Gastrointestinal'naya pishchevaya allergiya u detey. [Gastrointestinal food allergy in children]. M.: Izdatel'skiy dom «Dinastiya»»; 2002. (in Russian).
39. Rasmus G. Nielsen, Steffen Husby. Eosinophilic Oesophagitis: Epidemiology, Clinical Aspects, and Association to Allergy. J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2007; № 3: 281–289.
40. Tedeschi A., Lorini M., Asero R. No evidence of increased serum substance P levels in chronic urticaria patients with and without demonstrable circulating vasoactive factors. Clin Exp Dermatol. 2005; № 30 (2): 171–5.
41. Listopadova A.P., Petrenko YU.V. Neyropeptid Y: fiziologicheskaya rol' i klinicheskoye znacheniye. [Neuropeptide Y: physiological role and clinical significance]. Meditsina: teoriya i praktika. 2018; T. 3(prilozheniye): 157–162. (in Russian).
42. McCracken J.L., Veeranki S.P., Ameredes B.T., Calhoun W.J. Diagnosis and Management of Asthma in adults: a review. JAMA. 2017; № 318: 279–90. 22.
43. Buttari B., Profumo E., Domenici G., Tagliani A., Ippoliti F., Bonini S., Businaro R., Elenkov I., Riganò R. Neuropeptide Y induces potent migration of human immature dendritic cells and promotes a Th2 polarization. FASEB J. 2014; № 28(7): 3038–49.
44. Li S., Koziol-White C., Jude J., Jiang M., Zhao H., Cao G., Yoo E., Jester W., Morley M.P., Zhou S., Wang Y., Lu M.M., Panettieri R.A. Jr, Morrisey E.E. Epithelium-generated neuropeptide Y induces smooth muscle contraction to promote airway hyperresponsiveness. J Clin Invest. 2016; 2; 126(5): 1978–82.24.
45. Yang D., Rosenberg H.F., Chen Q., Dyer K.D., Kurosaka K., Oppenheim J.J. Eosinophil-derived neurotoxin (EDN), an antimicrobial protein with chemotactic activities for dendritic cells. Blood. 2003; № 102(9): 3396–403.
46. Chang-Keun Kim, MD Korean J. Pediatr. Eosinophilderived neurotoxin: a novel biomarker for diagnosis and monitoring of asthma. 2013; № 56(1): 8–12.
47. Taniuchi S., Chihara J., Kojima T., Yamamoto A., Sasai M., Kobayashi Y. Serum eosinophil derived neurotoxin may reflect more strongly disease severity in childhood atopic dermatitis than eosinophil cationic protein. J DermatolSci. 2001; № 26(1):79–82.
48. Karpeyeva YU.S. Eozinofil'nyy neyrotoksin kak klinicheskiy biomarker dlya otsenki aktivnosti atopicheskikh zabolevaniy. [Eosinophilic neurotoxin as a clinical biomarker for assessing the activity of atopic diseases]. Meditsina: teoriya i praktika. 2018; T. 3(prilozheniye): 81–83. (in Russian).
49. Remedios M., Jones D., Kerlin P. Eosinophilicoesophagitis: epidemiology, pathogenesis and management. Drugs 2011; № 71(5): 527–540.
50. Krivonosova G.M., Legon'kova T.I., Kosenkova T.V. Osobennosti neyropeptidnogo statusa detey s bronkhial'noy astmoy i posledstviyami perinatal'nogo porazheniya tsentral'noy nervnoy sistemy. [Features of the neuropeptide status of children with bronchial asthma and the effects of perinatal lesions of the central nervous system]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015; № 4. (in Russian).
51. Hashiro M., Oku-mura M. Anxiety, depression and psycho-matic symptoms in patients with atopic dermatitis: comparison with normal controls and among groups of different degrees of severity. J. Derm. Science. 1997; № 14: 63–67.
52. Holt P. O., Macaubas C. Development of long term tolerance versus sensitisation to environmental allergens during the perinatal period. Curr. Opin. Immunol. 1997; № 9: 782–787.
53. Ostapenko V.A., Akhmedov V.A. Obshchiye i mestnyye mekhanizmy formirovaniya sochetannykh reflyuksnykh narusheniy. [General and local mechanisms of the formation of combined reflux disorders]. Tezisy VI s"yezda NOGR. 1–3 fevralya 2006 g. Moskva. Anakharsis. M.; 2006. (in Russian).