

УДК 616.516-07-053.2:612.438

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229876>Дитятковський В.О.<sup>1</sup> , Абатуров О.Є.<sup>1</sup> , Аліфіренко О.О.<sup>2</sup>, Філатова І.А.<sup>3</sup>, Таран С.М.<sup>3</sup><sup>1</sup>Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна<sup>2</sup>Алергоцентр МНПП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради», дитяче стаціонарне відділення, м. Дніпро, Україна<sup>3</sup>Алергоцентр МНПП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради», консультативно-діагностичне відділення, м. Дніпро, Україна

## Значення тимусом та активацією регульованого хемокіну в діагностиці atopічного дерматиту в дітей

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2021;16(2):122-127. doi: 10.22141/2224-0551.16.2.2021.229876

**Резюме. Актуальність.** На сьогодні загальний імуноглобулін E, що протягом декількох десятиліть використовується як базовий біомаркер atopії, у більшості випадків не відображає ступінь тяжкості алергічного запалення шкіри в дітей, хворих на atopічний дерматит (АД). Тому існує потреба в нових сироваткових біомаркерах, які б дозволяли точно діагностувати ступінь тяжкості, контролювати перебіг АД та попередити його трансформацію в фенотипи в поєднанні з іншими atopічними захворюваннями (АЗ). Протягом останніх двох десятиліть активно вивчається новий, асоційований з T-лімфоцитами-хелперами 2-го типу біомаркер ступеня тяжкості запалення шкіри при atopічному дерматиті — тимусом та активацією регульований хемокін (TARC/CCL17). **Мета дослідження:** визначити асоціації сироваткового TARC/CCL17 з АД у дітей: віком, ступенем тяжкості та фенотипами АД — ізольованим і в поєднанні з коморбідними АЗ. **Матеріали та методи.** До основної групи увійшли 39 дітей, хворих на atopічний дерматит, віком 3–6, 7–11 та 12–18 років. Фенотипами основної групи були ізольований АД і поєднаний з коморбідними АЗ — сезонним алергічним ринітом/ринокон'юнктивітом, та/або цілорічним алергічним ринітом, та/або бронхіальною астмою. До контрольної групи увійшли 47 дітей, хворих на патологію травної системи, без клінічних ознак atopії. Ступінь тяжкості АД у дітей основної групи визначався за допомогою індексу SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD). В усіх дітей було проведено визначення сироваткових концентрацій TARC. **Результати.** Визначені вірогідні прямі асоціації TARC/CCL17 зі ступенем тяжкості АД та індексом SCORAD, який є клінічним маркером тяжкості АД. Обернена вірогідна асоціація була визначена між TARC/CCL17 та віком пацієнтів як основної, так і контрольної групи. Також були визначені вірогідні асоціації зі збільшенням віку пацієнтів: з розвитком фенотипу АД, поєданого з коморбідними АЗ, та чоловічою статтю (обернена вірогідна асоціація між віком та жіночою статтю). **Висновки.** TARC/CCL17 вірогідно асоційований зі збільшенням ступеня тяжкості в пацієнтів, хворих на АД усіх фенотипів — ізольований та поєднаний із коморбідними АЗ. Зі збільшенням віку рівень TARC/CCL17 знижується, АД має схильність до прогресії у фенотип, поєднаний з іншим АЗ, і захворюваність зростає серед пацієнтів чоловічої статі. Використання TARC/CCL17 у діагностичному процесі atopічного дерматиту в дітей дозволить забезпечити більш персоналізований контроль і попередження трансформації хвороби у фенотипи, поєдані з іншими atopічними захворюваннями.

**Ключові слова:** atopічний дерматит; діти; фенотипи; асоціації; тимусом та активацією регульований хемокін

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Дитятковський Володимир Олександрович, кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: ditiatkovskyvo@gmail.com; контактний тел.: +38 067 565 48 49

For correspondence: Volodymyr Dytiatkovskiy, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: ditiatkovskyvo@gmail.com; cell phone: +38 067 565 48 49

Full list of author information is available at the end of the article.

## Вступ

Атопія у дітей є складним захворюванням мультифакторного патогенезу, в якому задіяні десятки молекул-агентів алергічного запалення. Базовим маркером наявності та інтенсивності даного запалення довго вважався відкритий у 60-х роках ХХ століття загальний імуноглобулін Е (IgE), якій є універсальним маркером алергічного запалення атопічного генезу в різних нозологічних формах — атопічного дерматиту (АД), алергічного риніту/ринокон'юнктивіту та/або бронхіальної астми (БА), що є наслідком переключення балансу Т-лімфоцитів-хелперів у бік Т-хелперів 2-го типу (Th2) на тлі пригнічення імуносупресивної функції Т-регуляторних лімфоцитів [1]. Відповідно до даних Європейської академії алергології та клінічної імунології (2020), рівні сироваткового загального імуноглобуліну Е підвищуються тільки в 30 % випадків, тому він самостійно не може бути сенситивним маркером підтвердження АД як захворювання або ступеня його тяжкості та ризику прогресування. З огляду на це у сучасній клінічній практиці існує потреба в сучасних специфічних і сенситивних сироваткових біомаркерах (СБМ), які б давали змогу визначати ступінь активності запалення при різних алергічних захворюваннях, зокрема АД, та персоналізовано прогнозувати ризик його виникнення в окремої дитини.

В даному дослідженні був відібраний клінічно новий СБМ, який активно вивчається протягом двох останніх десятиліть, — тимусом та активацією регульований хемокін (thymus and activation-regulated chemokine — TARC/CCL17). TARC був відкритий у 1996 році Imai et al. [2] і кодується відповідним геном, який знаходиться на хромосомі 16q13, він служить хемоатрактором для Th2-клітин. В ураженій шкірі при АД кератиноцити та дендритні клітини продукують TARC. Рецепція TARC здійснюється ХК-рецепторами R4 (CCR4), які розташовані на CCR4-позитивних Th2 (CCR4+ Th2). Як наслідок, підвищення рівня TARC призводить до підвищення міграції клітин CCR4+ Th2 у шкірі, ураженій АД. Аналогічні дані були отримані на моделях мишей, що вказує на центральну роль у рівні тининного та сироваткового TARC дендроцитів і кератиноцитів дерми [3]. Уведення TARC викликає вироблення інтерлейкіну-4, але не спричиняє безпосередньо повний каскад алергічного запалення у шкірі, що пояснюється складним хемокіновим фоном АД. Головний результат дії TARC, за даними вищезгаданого метааналізу, — забезпечення рівня тяжкості запалення шкіри при АД.

Метааналіз, в якому були систематизовані дані 222 досліджень, що вивчали 115 різних біомаркерів, загалом у 30 063 пацієнтів з АД виявили ключову роль TARC у клінічному патогенезі цієї хвороби; він був визначений як СБМ, що визначає тяжкість перебігу АД [4]. Рівень даного СБМ у сироватці крові пов'язаний з інтенсивністю клінічних проявів АД [5].

Підвищені рівні TARC/CCL17, за даними багатьох джерел, є маркером тяжкості АД у дітей і можуть виступати як СБМ інтенсивності запалення у шкірі та ефективності лікування АД у дітей [6–8]. Інші автори

вказують на вірогідну асоціацію між TARC/CCL17 як Th2-ХК та рівнем специфічного IgE до компонента Gal d1 (овомукоїду) в дітей, хворих на АД, з коморбідною сенсibiliзацією до даного алергена курячого яйця [9].

У. Катаока вказує на можливість контролювати ефективність початкового лікування тяжкого АД у дітей за допомогою даного хемокіну. Це дає змогу попередити прогресією хвороби та розвиток подальшої харчової сенсibiliзації [2].

Протягом двох останніх десятиліть накопичені дані про підвищення рівня TARC у пацієнтів з АД порівняно з хворими на псоріаз і здоровими пацієнтами груп контролю [10]. Зокрема, в вищезазначеному дослідженні підтверджена гіпотеза про асоціацію сироваткового рівня TARC та ступеня тяжкості АД.

TARC може слугувати специфічним і сенситивним предиктором розвитку АД у дітей. Так, Miyahara та ін. у своєму дослідженні його рівня в пуповинній крові довели високу специфічність, сенситивність такого варіанта TARC для ризику виникнення АД у ранньому віці навіть у дітей, народжених від матерів без клінічної симптоматики АД [11].

Проте деякі джерела вказують на відсутність релевантного зв'язку з підвищенням базового сироваткового рівня TARC/CCL17 у пацієнтів, хворих на АД [12].

В останнє десятиліття з'явилась гіпотеза про АД як базове атопічне захворювання, що індукує індивідуальні профілі розвитку атопії як такої [13, 14]. Дане дослідження вказує на те, що атопічний марш як траєкторія розвитку атопії трапляється лише у 7 % пацієнтів в дослідженій популяції. У всіх інших мають місце індивідуальні фенотипові комбінації поєднання АД з іншими атопічними захворюваннями (АЗ), зокрема сезонним алергічним ринітом/ринокон'юнктивітом (САРК), цілорічним алергічним ринітом/ринокон'юнктивітом (ЦАР) та бронхіальною астмою (БА).

Дослідження, проведені на українських педіатричних когортах, вказують на вірогідне підвищення TARC/CCL17 у дітей, які мають харчову сенсibiliзацію з клінічною маніфестацією у вигляді АД та захворювань гастроуденальної зони [15]. Це підтверджує гіпотезу про одну з провідних ролей TARC у запаленні шкіри зокрема та АЗ взагалі.

Втім, на сьогодні немає достатнього масиву даних щодо досліджень сироваткового TARC/CCL17 при АД у дітей залежно від фенотипу хвороби — ізольованого або в поєднанні з іншим АЗ.

З огляду на це **метою даного дослідження** було визначення асоціації сироваткових концентрацій TARC/CCL17 з АД у дітей: віком, ступенем тяжкості та фенотипами АД — ізольованим та в поєднанні з іншими коморбідними АЗ.

## Матеріали та методи

В дослідження були залучені 86 дітей: 39 — в основну групу та 47 — у контрольну. Основну групу становили 39 дітей, хворих на АД у різних фенотипах — ізольований та в поєднанні з іншими АЗ (САРК, та/або ЦАР, та/або БА). Контрольну групу становили 47 дітей,

хворих на патологію травної системи (ТС) без клінічних ознак atopії — функціональну диспепсію (ФД), хронічний гастрит (ХГ), гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), функціональні розлади біліарної системи (ФРБС).

Критеріями включення в основну групу були: вік від 3 до 18 років, встановлений діагноз АД, ізольований або з коморбідними АЗ (САРК, та/або ЦАР, та/або БА). Критеріями виключення були: вік менше 3 або понад 18 років, відсутність клінічних ознак atopії та/або встановлений діагноз захворювань ТС (ФД, ХГ, ГЕРХ, ФРБС). Діти з цієї групи були залучені до дослідження на базі кафедри педіатрії 1 та медичної генетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та консультативно-діагностичного і стаціонарного відділень Алергоцентру МНПП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради».

Критеріями включення до контрольної групи були: вік від 3 до 18 років, встановлений діагноз захворювань ТС (ФД, ХГ, ГЕРХ, ФРБС), відсутність клінічних проявів atopії та/або встановленого діагнозу будь-яких АЗ. Критеріями виключення з набору до контрольної групи були: вік менше 3 або понад 18 років, клінічні прояви atopії або встановлений діагноз будь-якого АЗ. Дані пацієнти були залучені до дослідження на базі відділення гастроентерології КНП «Міська клінічна лікарня № 1 Дніпровської міської ради».

Дане дослідження було проведене з додержанням прав пацієнтів згідно з Гельсінською декларацією (в останній редакції, прийнятій на 64-й Генеральній асамблеї у м. Форталеза, Бразилія, у жовтні 2013 р.). Всі методи дослідження були схвалені комісією з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол № 7 від 28.10.2020). Перед початком дослідження законні представники пацієнтів основної та контрольної груп підписали інформовану згоду на діагностичні процедури та обробку персональних даних згідно з чинним законодавством України.

Оцінка ступеня тяжкості АД проводилася шляхом обчислення індексу SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) згідно з Наказом МОЗ України № 670 від 04.07.2016 р. Пацієнтам основної та контрольної груп було проведене вимірювання сироваткових концентрацій TARC шляхом забору венозної крові в лабораторії діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» за допомогою сертифікованих діагностичних реактивів Human TARC ELISA Kit (ELH-TARC, серійний номер 013018 0236).

Статистичний аналіз відносних величин отриманих результатів був проведений за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ) (для когорт  $> 5$  пацієнтів) та точ-

ного критерію Фішера (подвійного, для когорт  $< 5$  пацієнтів). Середні значення викладені у вигляді середніх арифметичних показників (з 95% довірчим інтервалом (ДІ)) та медіан (з нижнім квантилем (НК) та верхнім квантилем (ВК)). Напрямок та сила асоціацій були виміряні за допомогою рангового коефіцієнту кореляції Спірмена ( $r$ ). Перевірка закону нормальності розподілення даних проводилася за допомогою критеріїв Колмогорова — Смирнова (з поправкою Лілієфорса) та Шапіро — Вілка.

Всі статистичні обчислення проводилися на ліцензованому програмному забезпеченні Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., USA, ліцензійний номер AGAR909E415822FA).

## Результати та обговорення

При гендерному розподіленні були отримані дані, що свідчать про переважання хлопчиків серед хворих на АЗ (табл. 1). У групі контролю картина була протилежною: серед дітей, хворих на патологію ТС, переважали дівчатка. Однак ці дані не були підтвержені статистичною вірогідністю.

Групи відрізнялись за віком: найбільша зустрічальність АЗ була зафіксована серед дітей віком 4–6 та 7–11 років, а патології ТС — серед дітей вікової групи 12–18 років (рис. 1). Це підтверджує гіпотезу, що пік активності АЗ припадає на дошкільний (4–6 років) та ранній шкільний вік (7–11 років), а пік патології захворювань ТС — на пубертатний вік (12–18 років).

При цьому вірогідна різниця між групами була зафіксована лише у віковій групі 12–18 років.

При визначенні середніх значень загального віку та TARC були отримані результати, що свідчать про вірогідно вищий вік дітей, хворих на патологію ТС, порівняно з дітьми, хворими на АЗ. Це підтверджує дані рис. 1 про вірогідно частішу зустрічальність захворю-

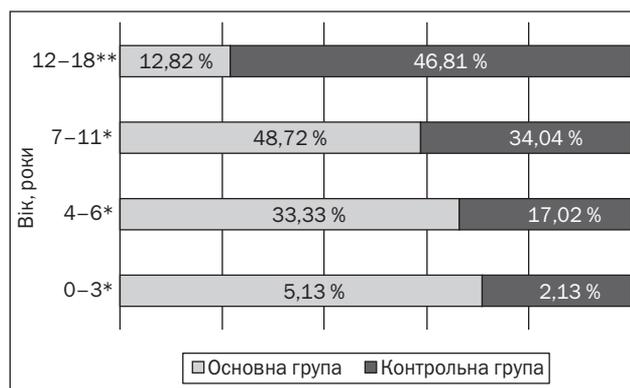


Рисунок 1. Розподіл за віком дітей основної та контрольної груп

Примітки: \* —  $p > 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

Таблиця 1. Гендерний склад основної та контрольної груп

Групи/показники	Хлопчики		Дівчатка		Усього	
	n	%	n	%	n	%
Основна група*	21	53,9	18	46,1	39	100
Контрольна група*	21	44,7	26	55,3	47	100

Примітка: \* —  $p > 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ .

вань ТС у віковій групі 12–18 років серед дітей контрольної групи порівняно з дітьми основної групи, хворими на АЗ. Різниця між середніми значеннями TARC пацієнтів основної та контрольної груп не перевищувала 1 %, окрім того, не було встановлено статистично значущої різниці даних значень (табл. 2).

Під час даного дослідження були визначені вірогідні асоціації між TARC і параметрами фенотипів АД — ізольованого та в поєднанні з іншими коморбідними АЗ (табл. 3). Зокрема, була підтверджена гіпотеза, що з віком до АД вірогідно приєднуються коморбідні АЗ ( $r = 0,354$ ). Також була підтверджена гіпотеза власного дослідження та клінічного досвіду, що з віком на АД вірогідно частіше хворіють хлопчики, ніж дівчатка ( $r = -0,347$ ). Встановлено вірогідне зменшення продукції TARC з віком, що є більш вираженим у дітей без АЗ, ніж з різними фенотипами АД ( $r = -0,507$  та  $-0,437$  відповідно).

При вивченні асоціацій клінічного (SCORAD) та біохімічного (TARC) маркерів з клінічними проявами АД виявилось, що у дітей основної групи були зафіксовані вірогідні асоціації TARC зі SCORAD — як з показником тяжкості АД загалом, так і з тяжким ступенем АД зокрема ( $r = 0,630$  та  $0,290$  відповідно (табл. 4)).

Окрім того, була встановлена вірогідна сильна обернена асоціація фази ремісії АД і значень індексу

SCORAD, що підтверджує релевантність даного інструмента у визначенні клінічної ремісії АД у дітей.

Отримані результати вказують на амбівалентність TARC як маркера активності АД у дітей. З одного боку, відсутність вірогідної різниці між основною та контрольною групами вказує на необхідність подальших досліджень на більших когортах пацієнтів для отримання вірогідних показників TARC у хворих на АЗ, зокрема різні фенотипи АД, та у дітей, здорових щодо atopії. З іншого боку, отримані вірогідні асоціації TARC з фенотипом АД, поєданого з іншими АЗ (САПК/ЦАР та/або БА), та з індексом SCORAD свідчать про можливість використання даного ХК як вірогідного біомаркера тяжкості перебігу та фази ремісії АД у дітей незалежно від його фенотипу (в поєднанні з коморбідними АЗ або незалежно від них). Також була встановлена вірогідна асоціація зменшення сироваткових рівнів TARC у дітей, хворих на АЗ, та дітей без atopії (хворих на патологію ТС); це дає змогу прогнозувати вікову регресію АД у пацієнтів з atopією та зниження ризику виникнення вперше АД різних фенотипів у дітей, які не мають клінічних ознак atopії з досягненням шкільного та підліткового віку.

Т.О. Крючко та співавт. [15] у своєму дослідженні дітей з харчовою алергією у формі АД та патології гастроуденальної зони виявили вірогідне підвищення

**Таблиця 2. Середні показники віку та TARC у пацієнтів основної та контрольної груп**

Групи/показники	Середній вік, роки (95% ДІ)	TARC, пг/мл (95% ДІ)
Основна група	7,8 (6,7; 8,9)	615,8 (523,4; 708,2)
Контрольна група	10,9 (9,7; 12,10)	608,4 (543,8; 673,0)
Статистична значущість, <i>p</i>	< 0,01*	> 0,05*

**Примітка:** \* — за критерієм Стьюдента.

**Таблиця 3. Асоціації віку зі статтю, фенотипом хвороби та TARC у дітей основної та контрольної груп**

Основна група	Кількість спостережень	Ранговий коефіцієнт Спірмена, <i>r</i>	Вірогідність, <i>p</i>
Вік до фенотипу «АД + коморбідні АЗ»	39	0,354	< 0,05
Вік до TARC (пг/мл)	39	-0,437	< 0,01
Вік до жіночої статі	39	-0,347	< 0,05
Контрольна група	Кількість спостережень	Ранговий коефіцієнт Спірмена, <i>r</i>	Вірогідність, <i>p</i>
Вік до TARC (пг/мл)	47	-0,507	< 0,01

**Таблиця 4. Асоціації SCORAD і TARC з клінічними проявами АД у дітей досліджуваних груп**

Основна група	Кількість спостережень	Ранговий коефіцієнт Спірмена, <i>r</i>	Вірогідність, <i>p</i>
TARC до АД тяжкого ступеня (пг/мл)	39	0,290	0,073
TARC до SCORAD (пг/мл)	16	0,630	< 0,01
SCORAD до ремісії АД (загальна група)	16	-0,802	< 0,01

рівнів сироваткового TARC у даних когорт пацієнтів. У власному дослідженні такого підвищення зафіксовано не було, причиною чого може бути різний дизайн досліджень: у власному вивчалися 2 групи (основна та контрольна, 39 та 47 пацієнтів відповідно), у порівнюваному — 3 групи (2 основні (56 та 64 пацієнти) та контрольна (22 повністю здорових пацієнти)). При цьому у власній роботі були визначені вірогідні асоціації TARC зі ступенем тяжкості АД та SCORAD як інструментом його визначення, що дає змогу використовувати його як вірогідний біомаркер тяжкості запалення та клінічного перебігу АД.

Е. Machura та співавт. [5] у своєму дослідженні показали вірогідне підвищення рівнів сироваткового TARC у дітей, хворих на АД, що не узгоджується з результатами власного дослідження. Водночас, аналогічно вищезгаданому, були встановлені вірогідні прямі асоціації TARC зі ступенем тяжкості АД у дітей. Принципова різниця дизайну двох даних досліджень полягає в нозологічному профілі основної групи: у власному це діти, хворі на АД у різних поєднаннях з коморбідними АЗ (БА, ЦАР/САРК), а у порівнюваному основна група була поділена на когорти мононозологій (АД, БА та кропив'янка). Це частково пояснює відмінність результатів вимірювання концентрацій сироваткового TARC від основної групи у власному дослідженні.

У роботі Н. Esaki та співавт. [9] були встановлені вірогідно підвищені рівні біомаркерів АД, асоційованих з Th2, зокрема TARC. Також була встановлена помірна вірогідна кореляція IgE, специфічного до алергенів яйця, та тих же Th2-біомаркерів тяжкості перебігу АД. Дослідження, наведене у даній статті, продемонструвало відмінні результати: отримані вірогідні асоціації TARC з фенотипами АД, поєданого з коморбідними АЗ, та з тяжкістю перебігу АД відповідно. Головна відмінність двох зазначених досліджень — відсутність вірогідного підвищення TARC у поточному — обумовлена різним дизайном досліджень: у роботі Н. Esaki брали участь діти віком до 6 років, у наведеному дослідженні — діти вікових груп 3–6, 7–11 та 12–18 років. Це дозволило встановити вірогідно обернені асоціації TARC із віком: як у пацієнтів з атопією, так і без неї цей показник знижується зі збільшенням віку в дітей.

Вищенаведене підтверджує необхідність використання TARC як Th2-асоційованого хемокіну для персоналізованої діагностики, більш ефективного клінічного контролю та попередження прогресії АД у фенотипи з іншими коморбідними АЗ.

## Висновки

Зі збільшенням віку дітей атопічний дерматит має вірогідну тенденцію до прогресії у фенотип, поєднаний з іншими атопічними захворюваннями. При збільшенні віку на АД частіше хворіють хлопчики, ніж дівчатка. Збільшення сироваткової концентрації TARC/CCL17 є вірогідним маркером тяжкості запалення у шкірі при атопічному дерматиті в дітей. Застосування TARC/CCL17 у діагностиці атопічного дерматиту в дітей до-

зволить забезпечити більш персоналізований контроль перебігу хвороби та попередити її прогресію у фенотипи, поєднані з іншими атопічними захворюваннями. Для визначення асоціацій TARC/CCL17 з фенотипами АД (ізолюваним та поєднаним з коморбідними АЗ) потрібні подальші дослідження на більших групах пацієнтів.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про внесок кожного автора:** Дитятковський В.О. — концепція та дизайн дослідження, збір матеріалу та аналіз отриманих даних, складання тексту; Абатуров О.Є. — концепція та дизайн дослідження, оцінка проведеного аналізу, внутрішня критична рецензія; Аліфіренко О.О. — залучення пацієнтів до дослідження, корекція тексту; Філатова І.А. — залучення пацієнтів до дослідження, корекція тексту; Таран С.М. — залучення пацієнтів до дослідження, корекція тексту.

## References

1. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2010 May;22(2):125-37. doi: 10.5021/ad.2010.22.2.125.
2. Kataoka Y. Thymus and activation-regulated chemokine as a clinical biomarker in atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2014 Mar; 41(3):221-9. doi: 10.1111/1346-8138.12440.
3. Vestergaard C. TARC and CTACK; Two Pivotal Chemokines in Atopic Dermatitis. *Forum Nordic Derm Venear.* 2007;12(Suppl 14):1-35.
4. Thijs J, Krastev T, Weidinger S, et al. Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015 Oct;15(5):453-60. doi: 10.1097/ACI.000000000000198.
5. 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: 10.1111/j.1399-3038.2011.01225.x.
6. Fujisawa T, Nagao M, Hiraguchi Y, et al. Serum measurement of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 in children with atopic dermatitis: elevated normal levels in infancy and age-specific analysis in atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 Nov;20(7):633-41. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00851.x.
7. Umeda M, Origuchi T, Kawashiri SY, et al. Thymus and Activation-regulated Chemokine as a Biomarker for IgG4-related Disease. *Sci Rep.* 2020 Apr 7; 10(1):6010. doi: 10.1038/s41598-020-62941-9.
8. 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: 10.1111/j.1399-3038.2007.00692.x.
9. Esaki H, Takeuchi S, Furusyo N, et al. Levels of immunoglobulin E specific to the major food allergen and chemokine (C-C motif) ligand (CCL)17/thymus and activation regulated chemokine and CCL22/macrophage-derived chemokine in infantile atopic der-

matitis on Ishigaki Island. *J Dermatol.* 2016 Nov;43(11):1278-1282. doi: 10.1111/1346-8138.13360.

10. Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Mar;107(3):535-41. doi: 10.1067/mai.2001.113237.

11. Miyahara H, Okazaki N, Nagakura T, Korematsu S, Izumi T. Elevated umbilical cord serum TARC/CCL17 levels predict the development of atopic dermatitis in infancy. *Clin Exp Allergy.* 2011 Feb;41(2):186-91. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03634.x.

12. Uchida H, Kamata M, Nagata M, et al. Conjunctivitis in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab is associated with higher baseline serum levels of immunoglobulin E and thymus and activation-regulated chemokine but not clinical severity in a real-world setting. *J Am Acad Dermatol.* 2020 May;82(5):1247-1249. doi: 10.1016/j.jaad.2019.12.039.

13. Belgrave DC, Granell R, Simpson A, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based

birth cohort studies. *PLoS Med.* 2014 Oct 21;11(10):e1001748. doi: 10.1371/journal.pmed.1001748.

14. Clark H, Granell R, Curtin JA, et al. Differential associations of allergic disease genetic variants with developmental profiles of eczema, wheeze and rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2019 Nov;49(11):1475-1486. doi: 10.1111/cea.13485.

15. Kryuchko TO, Bubyr LM, Nesina IM, et al. Ways of optimizing the diagnostics of food allergies in children based on the clinical and immunological criteria. *Wiad Lek.* 2020;73(10):2255-2260.

Отримано/Received 23.01.2021

Рецензовано/Revised 04.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 18.02.2021 ■

#### Information about authors

V.O. Dytiatkovskiy, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: ditiatkovskiyvo@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8508-5562>

A.E. Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

O.O. Alifrenko, Pediatric allergologist at Pediatric in-patient Department, Allergy Centre of MNCE "The emergency medicine hospital of the Dnipro City Council", Dnipro, Ukraine; e-mail: oksana.alifrenko@i.ua

I.A. Filatova, Pediatric allergologist at Counseling-diagnostic Department, Allergy Centre MNCE "The emergency medicine hospital of the Dnipro City Council", Dnipro, Ukraine; e-mail: fia-allergol@ukr.net

S.M. Taran, Pediatric allergologist at Counseling-diagnostic Department, Allergy Centre MNCE "The emergency medicine hospital of the Dnipro City Council", Dnipro, Ukraine; e-mail: stefanitaran@gmail.com

V.O. Dytiatkovskiy<sup>1</sup>, O.E. Abaturov<sup>1</sup>, O.O. Alifrenko<sup>2</sup>, I.A. Filatova<sup>3</sup>, S.M. Taran<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>Allergy Centre of MNCE "The Emergency Medicine Hospital of the Dnipro City Council", Pediatric In-patient Department, Dnipro, Ukraine

<sup>3</sup>Allergy Centre of MNCE "The Emergency Medicine Hospital of the Dnipro City Council", Counseling-Diagnostic Department, Dnipro, Ukraine

### The role of thymus and activation-regulated chemokine in diagnostics of atopic dermatitis at children

**Abstract. Background.** At present, total immunoglobulin E, which has been used as a basic biomarker of atopy for several decades, in most cases does not reflect the severity of allergic inflammation in the skin in children suffering from atopic dermatitis (AD). Therefore, there is a need for new serum biomarkers that would allow to accurately diagnose the severity degree, control the course of AD and prevent its transformation into phenotypes in combination with other atopic diseases (AtD). In the past two decades, a new biomarker of the inflammation severity degree in the skin within AD — thymus- and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17), associated with T-lymphocytes type 2 has been actively studied. The purpose of the study was to determine the associations of serum concentrations of TARC/CCL17 with the AD in children: age, severity, and AD phenotypes — isolated and combined with comorbid AtD. **Materials and methods.** The basic group comprised 39 children with atopic dermatitis aged 3–6, 7–11, and 12–18 years old. The phenotypes of the basic group were AD isolated and combined with comorbid AtD — seasonal allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis, and/or perennial allergic rhinitis, and/or bronchial asthma. The control group comprised 47 children with gastrointestinal pathology without clinical signs of atopy. The

severity of AD in children of the basic group was determined using the scoring atopic dermatitis index (SCORAD). **Results.** Significant direct associations of TARC/CCL17 with the AD severity and the SCORAD index, which is a clinical marker of AD severity, were determined. A reverse association was found between TARC/CCL17 and the age of patients in both the basic and control groups. Also, significant associations were found with the patients' age increase, with the development of the AD phenotype combined with comorbid AtD and male gender (reverse significant association between age and female gender). **Conclusions.** TARC/CCL17 is significantly associated with the severity degree increase in patients with AD of all the phenotypes — isolated and combined with comorbid AtD. With the age increase, the level of TARC/CCL17 decreases, AD has a trend to progress into phenotype combined with other AtDs, and the incidence increases among male patients. The use of TARC/CCL17 in the diagnostic process of atopic dermatitis in children will provide more personalized control and prevention of progression of the disease into phenotypes combined with other atopic diseases.

**Keywords:** atopic dermatitis; children; phenotypes; associations; thymus- and activation-regulated chemokine