



Эозинофильные белки и нейропептиды, цитокиновый профиль у детей с атопическим дерматитом в сочетании с хроническим гастритом

Листопадова А.П.¹, Новикова В.П.¹, Замятин Ю.Е.¹, Невская Е.В.², Гурина О.П.¹, Блинов А.Е.¹, Варламова О.Н.¹, Мельникова И.Ю.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Кирочная, 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия)

Для цитирования: Листопадова А.П., Новикова В.П., Замятин Ю.Е., Невская Е.В., Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Мельникова И.Ю. Эозинофильные белки и нейропептиды, цитокиновый профиль у детей с атопическим дерматитом в сочетании с хроническим гастритом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(6): 59–63 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-238-6-59-63

✉ Для переписки:
Листопадова Анастасия Павловна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми
Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней, зав. лабораторией «Медико-социальных проблем в педиатрии»
Замятин Юлия Евгеньевна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми; Врач педиатр Консультативно-диагностического центра со стационаром дневного пребывания
Невская Елена Владимировна, аспирант кафедры патологической анатомии
Гурина Ольга Петровна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории «Медико-социальных проблем в педиатрии»
Блинов Александр Евгеньевич, старший научный сотрудник лаборатории «Медико-социальных проблем в педиатрии»
Варламова Ольга Николаевна, научный сотрудник лаборатории «Медико-социальных проблем в педиатрии»
Мельникова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии и детской кардиологии

Резюме

Введение. Хронические заболевания верхних отделов органов пищеварения у детей с атопическим дерматитом (АтД) имеют эндоскопические и морфологические особенности.

Цель исследования: изучить взаимосвязь цитокинового профиля (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13), уровня нейропептидов (нейропептид Y (NPY)) и маркеров эозинофильного воспаления (эозинофильный катионный белок (ECP) и эозинофильного нейротоксина (EDN)) с морфологической картиной слизистой оболочки пищевода у детей с атопическим дерматитом в сочетании с хроническим гастритом.

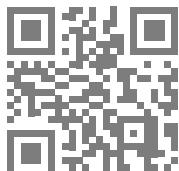
Материалы и методы. В исследование было включено 90 детей с HP индуцированным хроническим гастритом (HP+ХГ). Группа 1–60 детей, страдающих HP+ХГ в сочетании с АтД, группа 2–30 детей с HP+ХГ без АтД. Всем детям проведены эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и морфологическое исследование слизистой оболочки (СО) желудка и трех отделов пищевода (верхнего, среднего, нижнего) и определение уровней IL-4, IL-5, IL-13, эозинофильного катионного белка (ECP), эозинофильного нейротоксина (EDN), нейропептида Y (NPY) и субстанции P (SP) в сыворотке крови. Статистическая обработка проводилась с использованием IBM SPSS Statistic26.

Результаты. При оценке морфологической картины СО пищевода было выявлено, что в группе с АтД и HP+ХГ значимо чаще встречалось увеличение числа сосочеков и удлинение сосочеков собственной пластинки СО пищевода на всем протяжении. Пациенты с АтД и HP+ХГ значимо чаще имели лимфоцитарную, тучноклеточную и эозинофильную инфильтрацию СО пищевода, более выраженную в нижних отделах. В 1 группе содержание ИЛ5 и ИЛ 13 было значимо ниже, чем в группе сравнения. Различий в уровнях эозинофильного катионного белка, эозинофильного нейротоксина, нейропептида Y, субстанции Р в изучаемых группах не выявлено. Анализ взаимосвязи уровня цитокинов, маркеров эозинофильного и нейропептидного воспаления и клеточным составом инфильтрата в слизистой оболочке пищевода в сравниваемых группах показал положительную взаимосвязь количества эозинофилов в глубоких слоях СО от уровня нейропептида Y ($r=0,516$, $p<0,01$) и количества эозинофилов в поверхностных слоях СО от уровня ИЛ 13 ($r=0,411$, $p<0,05$) и нейропептида Y ($r=0,459$, $p<0,05$).

Заключение. У пациентов с АтД и HP+ХГ морфологическая картина характеризуется наличием воспаления низкой интенсивности. Корреляционные взаимосвязи между морфологической картиной и иммунологическими показателями у пациентов с АтД в сочетании с хроническим гастритом позволяют предположить значимую роль аллергического и нейропептидного воспаления в генезе развития патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: DABOOC





<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-238-6-59-63>

Eosinophilic proteins and neuropeptides, cytokine profile in children with atopic dermatitis and chronic gastroduodenitis

A.P. Listopadova¹, V.P. Novikova¹, Yu.E. Zamyatina^{1,2}, E.V. Nevskaya², O.P. Gurina¹, A.E. Blinov¹, O.N. Varlamova¹, I.Yu. Melnikova²

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya, St. Petersburg, 194100, Russia)

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, (41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia)

For citation: Listopadova A.P., Novikova V.P., Zamyatina Yu.E., Nevskaya E.V., Gurina O.P., Blinov A.E., Varlamova O.N., Melnikova I.Yu. Eosinophilic proteins and neuropeptides, cytokine profile in children with atopic dermatitis and chronic gastroduodenitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(6): 59–63. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-238-6-59-63

✉ Corresponding author:

Anastasia P. Listopadova
a.listopadova@mail.ru

Anastasia P. Listopadova, MD, PhD, associate Professor at the department of propedeutics of childhood diseases; ORCID: 0000-0001-5220-3414, SPIN: 1167-6115

Valeria P. Novikova, MD, PhD, DSc. Professor. Head of the department at the department of propedeutics of childhood diseases; ORCID: 0000-0002-0992-1709, SPIN: 1875-8137

Yulia E. Zamyatina, MD, assistant at the department of propedeutics of childhood diseases; ORCID: 0000-0003-0535-3860, SPIN: 2996-5818

Elena V. Nevskaya, postgraduate student of the Department of Pathological Anatomy; ORCID: 0000-0003-3308-9868, SPIN: 8118-8996

Olga P. Gurina, MD, PhD, junior researcher of laboratory of medical and social problem in pediatrics; ORCID: 0000-0002-10665423, SPIN: 4251-0563

Alexander E. Blinov, MD, junior researcher of laboratory of medical and social problem in pediatrics; ORCID: 0000-0002-2895-7379, SPIN: 1378-8191

Olga N. Varlamova, MD, researcher of laboratory of medical and social problem in pediatrics; ORCID: 0000-0002-2195-0756, SPIN: 7101-5829

Irina Yu. Melnikova, MD, PhD, DSc. Professor. Head of the department of Pediatrics and Pediatric Cardiology; ORCID: 0000-0002-1284-5890, SPIN: 8053-1512

Summary

Introduction. Chronic upper gastrointestinal diseases in children with atopic dermatitis (AD) have endoscopic and morphological features.

Objective: to examine the relationship between cytokine profiles (IL-4, IL-5, and IL-13), neuropeptide levels (neuropeptide Y (NPY)), and eosinophilic inflammation markers (eosinophil cationic protein (ECP) and eosinophil neurotoxin (EDN)) and the morphological appearance of the esophageal mucosa in children with AD combined with chronic gastritis.

Materials and Methods. The study included 90 children with HP-induced chronic gastritis (HP+CG). Group 1 included 60 children with HP+CG combined with AD, and Group 2 included 30 children with HP+CG without AD. All children underwent esophagogastroduodenoscopy (EGD) and morphological examination of the gastric mucosa (MM) and three sections of the esophagus (upper, middle, and lower). Serum levels of IL-4, IL-5, IL-13, eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil neurotoxin (EDN), neuropeptide Y (NPY), and substance P (SP) were measured. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics26.

Results. Esophageal morphological assessment revealed that the group with AD and HP+CG significantly more frequently had an increased number of papillae and elongation of the lamina propria papillae throughout the esophageal MM. Patients with AD and HP+CG significantly more frequently had lymphocytic, mast cell, and eosinophilic infiltration of the esophageal MM, which was more pronounced in the lower sections. In Group 1, IL-5 and IL-13 levels were significantly lower than in the comparison group. No differences in the levels of eosinophil cationic protein, eosinophil neurotoxin, neuropeptide Y, or substance P were found between the study groups. Analysis of the relationship between cytokine levels, eosinophilic and neuropeptide inflammation markers, and the cellular composition of the esophageal mucosal infiltrate in the compared groups revealed a positive relationship between the deep mucosal eosinophil count and neuropeptide Y levels ($r = 0.516, p < 0.01$) and the superficial mucosal eosinophil count and IL-13 ($r = 0.411, p < 0.05$) and neuropeptide Y ($r = 0.459, p < 0.05$).

Conclusion. In patients with AD and HP + CG, the morphological picture is characterized by the presence of low-intensity inflammation. Correlation relationships between the morphological picture and immunological parameters in patients with AD in combination with chronic gastritis suggest a significant role of allergic and neuropeptide inflammation in the genesis of the development of pathology of the upper gastrointestinal tract.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Атопический дерматит – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, в патогенезе которого лежит дефект иммунной системы, в результате чего в острую fazу заболевания преобладает Th2-ответ, который стимулирует гиперпродукцию IgE [1, 2]. Доказано, что ключевыми цитокинами, увеличивающими синтез Th2 клеток, являются интерлейкин 4 (ИЛ4), ИЛ5 и ИЛ13 [1, 3, 4].

Хронический гастрит (ХГ) с сопутствующим АтД у детей характеризуется стертой клинической картиной и более выраженным морфологическими изменениями, чем при ХГ без АтД [5]. При этом морфологические изменения слизистой оболочки пищевода мало изучены. Проявлением системной аллергической реакции на сегодняшний день считаются эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта: эозинофильный

эофагит (ЭоЭ), эозинофильный гастрит (ЭГ), эозинофильный колит [6, 7]. Также активно обсуждается возможность развития нейропептидного воспаления слизистых оболочек ЖКТ на всем его протяжении. Влияние цитокинов, нейропептидов и маркеров эозинофильного воспаления на СО верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с АтД до конца не изучено.

Цель нашего исследования: изучить взаимосвязь цитокинового профиля (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13), уровня нейропептидов (нейропептид Y (NPY)) и маркеров эозинофильного воспаления (эозинофильный катионный белок (ЕСР) и эозинофильный нейротоксин (EDN)) с морфологической картиной слизистой оболочки пищевода и желудка у детей с атопическим дерматитом в сочетании с хроническим гастритом.

Материалы и методы

В исследование было включено 90 детей в возрасте от 8 до 17 лет: 1 группа – 60 детей, страдающих НР ассоциированным ХГ, верифицированным морфологически и АтД; 2 группа – 30 детей, больных только НР ассоциированным ХГ. Клиническая оценка АтД проводилась по шкале SCORAD: легкое течение имели 9 (15%) детей, средней степени тяжести 51 (85%), тяжелое 0 (0%). На момент обследования обострение АтД имели 20 (33,3%) пациентов, не-полную ремиссию 29 (48,4%), ремиссию 11 (18,3%) детей. Всем пациентам проведена ЭГДС с прицельной биопсией антрального отдела желудка и трех отделов пищевода (верхнего, среднего, нижнего). Верификация НР проводилась двумя способами – гистологическим и Хелпил тестом. Уровни ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, эозинофильного катионного белка (ЕСР), эозинофильного нейротоксина (EDN), нейропептида Y (NPY) и субстанции Р (SP) в сыворотке крови определяли методом ИФА в лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии СПбГПМУ.

В исследовании соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) 1964 г., в редакции 2013 г. (изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМАЮ, Бразилия) и с п. 5 ст. 24 «Права несовершеннолетних» Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.). Пациенты были включены в исследование только после получения добровольного информированного согласия. Статистическая обработка проводилась с использованием IBM SPSS Statistics 26. Гипотеза о нормальности распределения проверялась критерием Шапиро-Уилка. С целью обнаружения различий между показателями цитокинов в двух группах использовался критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и quartилей Q1 и Q3 в формате Me [Q1; Q3].

Результаты

Анализ уровней цитокинов показал, что в группе пациентов АтД и НР+ХГ содержание ИЛ5 и ИЛ13 было значимо ниже, чем в группе сравнения. Данные представлены в табл. 1.

Как известно, гиперпродукция ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 являются общепризнанными маркерами генезе в развития аллергических заболеваний [3, 4, 8, 9]. При этом, по данным других авторов у пациентов с атопическим дерматитом имеется тенденция к снижению продукции ИЛ5 в сыворотке крови по сравнению с пациентами без атопии [11].

Интерлейкин-13 обладает тропностью к тем же рецепторам [3, 4, 8, 12], что обуславливает одновременное снижение в сыворотке крови.

В рамках исследования была проведена оценка маркеров эозинофильного и нейропептидного воспаления в сыворотке крови у больных обеих групп. Полученные данные представлены в таблице 2. Как следует из таблицы различий в уровнях эозинофильного катионного белка, эозинофильного нейротоксина, нейропептида Y, субстанции Р в изучаемых группах не выявлено. Как известно

Таблица 1.
Цитокиновый профиль сыворотки крови у обследованных детей

Table 1.
Cytokine profile
of blood serum in
examined children

Исследуемый параметр	АтД и НР+ХГ n=60 (95% ДИ)	НР+ХГ (n=30)	p
Интерлейкин 4 (пг/мл)	1,17 (0,79–1,61)	0,59 (0,20–2,16)	0,145
Интерлейкин 5 (нг/мл)	15,55 (10,74–20,22)	21,84 (16,04–60,80)	0,006
Интерлейкин 13(нг/мл)	1,00 (0,75–2,58)	3,41 (1,83–5,79)	0,007

Таблица 2.
Маркеры эозинофильного и нейропептидного воспаления у больных обследованных групп

Table 2.
Markers of eosinophilic and neuropeptide inflammation in patients from the examined groups

Исследуемый параметр	АтД и НР+ХГ n=60 (95% ДИ)	НР+ХГ n=30	p
Эозинофильный катионный белок(нг/мл)	10,75 (9,39–13,02)	12,02 (9,90–14,55)	0,411
Эозинофильный нейротоксин (нг/мл)	34,06 (25,87–44,76)	27,48 (23,56–34,72)	0,218
Нейропептид Y (нг/мл)	29,00 (23,10–53,30)	30,60 (24,65–43,55)	0,874
Субстанция P (пг/мл)	0,15 (0,06–0,25)	0,14 (0,10–0,15)	0,450

ECP и EDN являются биомаркерами тяжелого течения АтД [10]. Вероятно, полученные результаты при оценке маркеров эозинофильного воспаления и цитокинового профиля обусловлены тем, что в исследование были включены пациенты преимущественно с легкой и средней степенью тяжести АтД. На момент обследования обострение АтД было у 20 (33,3%) пациентов, неполна ремиссия у 29 (48,4%), ремиссия у 11 (18,3%) детей.

Оценка цитокинового статуса и морфологической картины проводились с учетом того, что у всех пациентов был верифицирован *Helicobacter pylori*. Данные о роли *Helicobacter pylori* в развитии аллергических заболеваний противоречивы. С одной стороны высокая частота НР-инфекции рассматривается как возможный триггер в развитии аллергических заболеваний [13]. С другой стороны существует мнение о протективной роли НР-инфекции в развитии атопии [14].

При оценке морфологической картины СО пищевода у детей АтД и НР+ХГ значимо чаще встречались увеличение числа сосочков (93,3% и 23,1%, p<0,05) и удлинение сосочков собственной пластины СО пищевода (90% и 23,1%, p<0,05) на протяжении всего пищевода. При анализе клеточного состава инфильтрата в СО пищевода обследуемых детей выявлено, что пациенты с АтД и НР+ХГ значимо чаще имели лимфоцитарную (100% и 76,7%, p<0,05), тучноклеточную (100% 76,7%, p<0,05) и эозинофильную (в поверхностных и глубоких слоях)

инфилтратацию (100% и 76,7%, p<0,05), более выраженную в нижних отделах пищевода. При оценке количественного состава инфильтрата на 100 эпителиоцитов у пациентов с АтД и НР+ХГ значимая чаще встречалась нейтрофильная (18,0 (14,3–25,0) и 12,0 (10,0–18,0), p=0,023) и эозинофильная инфильтрации в глубоких слоях (3,0 (2,0–6,0) и 2,0 (0,0–2,0), p=0,040) СО пищевода. Морфологическая картина СО пищевода характеризуется наличием воспаления низкой интенсивности

При анализе взаимосвязи между уровнем цитокинов, маркеров эозинофильного и нейропептидного воспаления и клеточным составом инфильтрата в слизистой оболочке пищевода в сравниваемых группах выявлены: положительная корреляционная взаимосвязь между количеством эозинофилов в глубоких слоях СО и уровнем нейропептида Y ($r=0,516$, p<0,01) и между количеством эозинофилов в поверхностных слоях СО и уровнем интерлейкина-13 ($r=0,411$, p<0,05) и нейропептида Y ($r=0,459$, p<0,05); отрицательная взаимосвязь между количеством лимфоцитов и уровнем интерлейкина-4 ($r=-0,538$, p<0,01) и нейропептида Y ($r=-0,585$, p<0,01); отрицательная взаимосвязь между уровнем нейропептида Y и количеством нейтрофилов в инфильтрате СО пищевода ($r=-0,392$, p<0,05), также положительную корреляционную взаимосвязь нейропептида Y с количеством тучных клеток ($r=0,489$, p<0,01) (полученные результаты представлены в табл. 3).

Таблица 3.
Корреляционные взаимосвязи между уровнем цитокинов, маркеров эозинофильного и нейропептидного воспаления и клеточным инфильтратом слизистой оболочки пищевода

Table 3.
Correlation between the level of cytokines, markers of eosinophilic and neuropeptide inflammation, and the cellular infiltrate of the esophageal mucosa

Примечание / Note:

*p<0,05, **p<0,01

	Эозинофилы в глубоких слоях	Эозинофилы в поверхностных слоях	Тучные клетки	Нейтрофилы	Лимфоциты
Ил 4	0,175	-0,088	0,171	0,294	-0,538**
Ил 5	0,007	-0,180	-0,285	-0,287	-0,107
Ил 13	-0,078	0,411*	0,130	-0,014	0,763**
ECP	-0,005	0,081	0,181	0,170	0,380*
EDN	-0,231	0,358	0,108	0,004	0,720**
NPY	0,516**	0,459*	0,489**	-0,392*	-0,585**
SP	-0,301	0,207	0,354	0,223	-0,163

Выводы

У пациентов с АтД и НР+ХГ значимо чаще встречалась лимфоцитарная, тучноклеточная и эозинофильная инфильтрация, а также имеются более выраженные изменения сосочков в виде их удлинения и увеличения числа во всех трех отделах слизистой оболочки пищевода и характеризуется наличием воспаления низкой интенсивности.

Корреляционные взаимосвязи между морфологической картиной и иммунологическими показателями у пациентов с АтД в сочетании с хроническим гастритом позволяют предположить значимую роль аллергического и нейропептидного воспаления в генезе формирования патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Литература | References

1. Atopic Dermatitis: Clinical Guidelines/ Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists, Union of Pediatricians of Russia, All-Russian Public Organization "Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists", Interregional Public Organization "National Alliance of Dermatovenereologists and Cosmetologists". 2024, 100 P. (In Russ.) Available at: URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/265_3 (Accessed: 01.05.2025.)
Атопический дерматит: клинические рекомендации/Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России, Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», Межрегиональная общественная организация «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов». 2024: 100. Текст электронный/ Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ: [сайт]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/265_3.
2. McGirt L.Y., Beck L.A. Innate immune defects in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118 (1): 202–208. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.033.
3. Bao L., Zhang H., Chan L.S. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT.* 2013; 2(3): e24137. doi: 10.4161/jkst.24137.
4. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M. 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.
5. Goryunova M.M. [Clinical and Morphological Features of Chronic Gastroduodenitis in Children with Atopic Dermatitis]. Diss... med science. St. Petersburg, 2011. (In Russ.)
Горюнова М.М. Клинико-морфологические особенности хронического гастродуоденита у детей с атопическим дерматитом, автореферат к.м.н., Санкт-Петербург. 2011.
6. Belan E.B., Tibirkova E.V. Eosinophilic Esophagitis: What Do We Know and What Can We Do? *RMJ. Medical Review.* 2024; 8(3): 150–154. (In Russ.) doi: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-5.
Белан Э.Б., Тибирькова Е.В. Эозинофильный эзофагит: что мы знаем и что мы можем? РМЖ. Медицинское обозрение. 2024; 8(3):150–154. doi: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-5.
7. Panova I.V., Eliseeva N.D., Letifov G.M. et al. Eosinophilic gastritis in the structure of eosinophilic gastrointestinal diseases in children. A difficult-to-diagnose condition. *Modern Problems of Science and Education.* 2024; (5): 22. (In Russ.) doi: 10.17513/spno.33684. – EDN YFRVEW.
Панова И.В., Елисеева Н.Д., Летифов Г.М. и др. Эозинофильный гастрит в структуре эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний у детей. Трудно диагностируемое состояние. Современные проблемы науки и образования. 2024;(5):22. doi: 10.17513/spno.33684. – EDN YFRVEW.
8. 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.110050436.20.
9. Tamrazova O.B., Stadnikova A.S., Novik G.A. et al. Therapeutic options for the treatment and control of severe recurrent atopic dermatitis. *Medical Council.* 2024; 18 (2): 8–16. (in Russ.) doi: 10.21518/ms2024–056.
Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Новик Г.А. и др. Терапевтические возможности лечения и контроля рецидивирующего течения атопического дерматита тяжелой степени тяжести. Медицинский совет. 2024; 18(2): 8–16. doi: 10.21518/ms2024–056.
10. Kim H.S., Kim J.H., Seo Y.M. et al. Eosinophil-derived neurotoxin as a biomarker for disease severity and relapse in recalcitrant atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 119(5): 441–445. doi: 10.1016/j.anai.2017.06.022.
11. Varlamov E.E., Pampura A.N., Sukhorukov V.S. The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2018; 63(1): 28–33. (in Russ.) doi: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–28–33.
Варламов Е.Е., Пампуря А.Н., Сухоруков В.С. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита. Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63(1): 28–33. doi: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–28–33.
12. Novik G. A., Tamrazova O.B., Zhdanova M.V. and others. Modern possibilities of allergy diagnostics in real clinical practice. *Russian Allergological Journal.* 2024; 21(2): 321–332. (in Russ.) doi: 10.36691/RJA16937.
Новик Г.А., Тамразова О.Б., Жданова М.В. и др. Современные возможности аллергodiагностики в реальной клинической практике. Российский аллергологический журнал. 2024; 21(2): 321–332. doi: 10.36691/RJA16937.
13. Akiner U., Yener H.M., Gozen E.D., Kuzu S.B., Canakkoglu S. *Helicobacter pylori* in allergic and non-allergic rhinitis does play a protective or causative role? *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020; 277(1): 141–145. (in Russ.) doi: 10.1007/s00405–019–05659–3.
14. Liu M., Wang Y., Du B. Update on the association between *Helicobacter pylori* infection and asthma in terms of microbiota and immunity. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2024; 20(1): 4. doi: 10.1186/s13223–024–00870–2.