



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-197-205

УДК [616.13:611.018.74-07]:616.5-002-056.43-06:[616.9:578.825.13]

EDN: PRERPW

**Н. А. Иманвердиева*, О. А. Башкина**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Россия

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ВАЗОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, А ТАКЖЕ С УЧЕТОМ НАЛИЧИЯ МАРКЕРОВ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

N. A. Imanverdiyeva*, O. A. Bashkina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia

Diagnostic Significance Vasoendothelial Growth Factor Depending on the Severity and Duration of Atopic Dermatitis, as Well as Taking into Account the Presence of Markers of Herpes Virus Infection

Резюме

В настоящее время остро стоит проблема диагностики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями процесса ангиогенеза, а также регенераторных процессов. Факторы, регулирующие процессы ангиогенеза при аллергических заболеваниях, в том числе при атопическом дерматите играют ключевую роль в поддержании хронического воспаления и могут оказывать значительное влияние на течение заболевания. **Материалы и методы.** Исследование аналитическое поперечное и представлено комплексным обследованием 140 пациентов с АтД в возрасте от 2 до 12 лет (медиана возраста 4,2 года), распределенных на 2 группы: 70 детей с установленным диагнозом АтД; 70 детей с диагнозом атопический дерматит, инфицированных вирусом простого герпеса (АтД+ГВИ). Группу контроля составили 70 соматически здоровых детей. Специальное лабораторное обследование включало определение специфических антител классов IgM и/или IgG к антигенам вируса простого герпеса 1-2 типа методом иммуноферментного анализа (ИФА); определение ДНК исследуемых герпесвирусов в образцах крови методом полимеразной цепной реакции; определение фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) в плазме крови пациентов методом ИФА. **Результаты собственных исследований.** Было установлено статистически значимое ($p < 0,001$) повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов А в сыворотке крови у детей с АтД по сравнению с контрольной группой. На фоне инфицирования вирусом простого герпеса выявлено увеличение уровня фактора роста эндотелия сосудов А в сыворотке крови по сравнению с пациентами с атопическим дерматитом ($p < 0,001$). Также было выявлено статистически значимое увеличение уровня VEGF-A в сыворотке крови у пациентов с АтД ($p < 0,001$) и АтД+ГВИ ($p < 0,001$) с увеличением степени тяжести АтД. Это подтверждалось результатами корреляционного анализа, выявившего взаимосвязи между уровнем VEGF-A и выраженностью клинических симптомов заболевания. Присоединение герпесвирусной инфекции к АтД ухудшает клиническую симптоматику данного заболевания.

Ключевые слова: ангиогенез, вазоэндотелиальный фактор роста, атопический дерматит

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Наида Адалат кызы Иманвердиева, e-mail: doc_naida@mail.ru

*Contacts: Naida A. Imanverdiyeva, e-mail: doc_naida@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0509-147X>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 20.07.2023 г.

Принята к публикации 17.04.2024 г.

Для цитирования: Иманвердиева Н. А., Башкина О. А. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ВАЗОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, А ТАКЖЕ С УЧЕТОМ НАЛИЧИЯ МАРКЕРОВ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(3): 197-205. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-197-205. EDN: PRERPW

Abstract

Currently, the problem of diagnosis and treatment of diseases associated with disorders of the angiogenesis process, as well as regenerative processes, is acute. Factors regulating the processes of angiogenesis in allergic diseases, including atopic dermatitis, play a key role in maintaining chronic inflammation and can have a significant impact on the course of the disease. **Materials and methods:** The study is analytical cross-sectional and presented by a comprehensive examination of 140 patients with AtD aged 2 to 12 years (median age 4.2 years), divided into 2 groups: 70 children with an established diagnosis of AtD; 70 children with atopic dermatitis infected with herpes simplex virus (AtD+HVI). The control group consisted of 70 somatically healthy children. A special laboratory examination included the determination of specific IgM and/or IgG class antibodies to herpes simplex virus type 1-2 antigens by enzyme immunoassay (ELISA); determination of the DNA of the studied herpesviruses in blood samples by polymerase chain reaction; determination of vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) in the blood plasma of patients by ELISA. **The results of our own research:** A statistically significant ($p < 0.001$) increase in the level of vascular endothelial growth factor A in blood serum was found in children with AtD compared with the control group. Against the background of infection with the herpes simplex virus, an increase in the level of vascular endothelial growth factor A in blood serum was revealed compared with patients with atopic dermatitis ($p < 0.001$). There was also a statistically significant increase in serum VEGF-A levels in patients with AtD ($p < 0.001$) and AtD+HVI ($p < 0.001$) with an increase in the severity of AtD. This was confirmed by the results of a correlation analysis that revealed the relationship between the level of VEGF-A and the severity of clinical symptoms of the disease. The addition of herpesvirus infection to AtD worsens the clinical symptoms of this disease.

Key words: angiogenesis, vascular endothelial growth factor, atopic dermatitis

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 20.07.2023

Accepted for publication on 17.04.2024

For citation: Imanverdiyeva N. A., Bashkina O. A. Diagnostic Significance Vasoendothelial Growth Factor Depending on the Severity and Duration of Atopic Dermatitis, as Well as Taking into Account the Presence of Markers of Herpes Virus Infection. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(3): 197-205. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-197-205. EDN: PRERPW

АтД — атопический дерматит, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГВИ — герпесвирусная инфекция, РТК — тирозин-протеинкиназа, VEGF-A — фактор роста эндотелия сосудов А, ELISA — энзим-связанный иммуносорбентный анализ

Введение

В настоящее время остро стоит проблема диагностики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями процесса ангиогенеза, а также регенераторных процессов. Наряду с известными этиопатогенетическими факторами особый интерес представляет изучение клинко-диагностических критериев особенностей течения указанных заболеваний. Основными диагностическими лабораторными показателями, как правило, являются показатели клинического и биохимического анализа крови, однако исследовательское внимание медицинской практики обращено на изучение различных молекулярных пептидных факторов, принимающих участие в развитии ангиогенных и эндотелиальных нарушений [1,2].

Ангиогенез аллергических поражений кожи характеризуется значительной вазодилатацией и повышенной проницаемостью сосудов, обусловленной наличием одно- или многослойной базальной мембраны и фенестрированным эндотелием [3].

Однако, в доступной литературе отсутствуют данные, свидетельствующие о характере влияния фактора

роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) на прогрессирование атопического дерматита (АтД) и герпесвирусной инфекции (ГВИ) [ссылка не актуальна, поскольку это оригинальные данные].

Некоторые аспекты физиологии ангиогенеза

Установлено, что физиологический ангиогенез обусловлен равновесной активностью его стимуляторов (вазоэндотелиальный фактор (VEGF), ангиогенин, трансформирующий фактор, интерлейкин-8 и др.) и ингибиторов (эндостатин, тромбоспондин, ангиостатин, vascular endothelial growth factor receptor1 (VEGF-R1), вазостатин и др.) [3,12]. В качестве основного триггера ангиогенеза рассматривается хроническая гипоксия, которая и активирует ангиогенные импульсы посредством ряда цитокинов и факторов роста, основное действие которых направлено на эндотелиальные клетки, в результате чего они мигрируют за пределы базальной мембраны и принимают непосредственное участие в образовании сосудистых трубок [4,13].

Установлено, что основная роль в процессе образования и развития новых кровеносных микрососудов принадлежит ангиобластам, функциональная активность которых проявляется под влиянием фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), выступающим в качестве хемоаттрактанта. Доказано, что VEGF продуцируется различными клетками (макрофагами, фибробластами, лимфоцитами; остеобластами, кератиноцитами и др.). Основной функцией эндотелиального фактора является индукция клеточного деления эндотелиоцитов сосудов, микро- и макроваскулярных клеток кровеносных и лимфатических сосудов [5-7].

VEGF существует в нескольких изоформах — VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и фактор роста плаценты, для которых доказан спектр биологической активности. Так VEGF-A на ранних стадиях развития организма выполняет функцию стимулятора пролиферации и миграции эндотелиоцитов, являясь ключевым регулятором ангиогенеза, ингибируя апоптоз эндотелиальных клеток и участвуя в регуляции проницаемости сосудистой стенки, оказывая таким образом ангиопротективное действие [7,8]. Ангиогенная роль VEGF-B доказана только в сосудистой сети миокарда, однако данный вариант эндотелиального фактора синтезируется в большом количестве и в нервной ткани, предотвращая апоптоз нейронов и оказывая тем самым нейропротективное действие (указанный лиганд изучается в части возможности его применения в лечении болезни Альцгеймера) [9]. Установлено, что функция VEGF-C и VEGF-D заключается в регуляции эмбрионального лимфогенеза в легочной ткани. Функциональная активность изоформы VEGF зависит от типа тирозин-протеинкиназ (RTK) рецепторов ((VEGFR) -1, -2 и -3.). Имеются сведения, что каждый лиганд, взаимодействуя с различным VEGF-R, способен вызывать противоположные физиологические эффекты [9,10].

Наряду с физиологической ролью в процессах образования сосудов, эндотелиальный фактор занимает одно из ведущих мест в развитии различных заболеваний, патогенез которых связан с патологическим ангиогенезом. Наиболее ярким примером является развитие ретинопатии, атопического дерматита, ревматоидного артрита, злокачественных новообразований, псориаза и др., сопровождающиеся усиленным ангиогенезом [11].

Несмотря на то, что к настоящему времени накопилось большое количество молекулярно-генетических, иммунологических исследований, посвященных роли семейства VEGF в развитии различных патологических процессов, многие аспекты влияния этого фактора требуют дальнейшего изучения, что позволит оказывать прецизионное воздействие на патологический процесс.

Вместе с тем определение уровня вазоэндотелиального фактора роста у пациентов атопическим дерматитом, может стать перспективным как для уточнения патогенетических механизмов воспаления при данном заболевании, в том числе при инфицировании ВПГ I и II типа, так и для прогнозирования дальнейшего течения болезни и обоснованного подхода к персонализированной терапии у детей с АтД.

Цель исследования — Установить клинко-диагностическое значение уровня вазоэндотелиального фактора роста в плазме крови детей с атопическим дерматитом на фоне инфицирования вирусом простого герпеса и паразитарной инвазии.

Материалы и методы

Исследование аналитическое поперечное и представлено комплексным обследованием 140 пациентов с АтД в возрасте от 2 до 12 лет (медиана возраста 4,2 года), находившихся на стационарном лечении в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Астраханской области «Областная детская клиническая больница им. Н. Н. Силищевой» (ГБУЗ АО ОДКБ им. Н. Н. Силищевой) в период с 2020г. по 2022годы.

Выборка была разделена на группы: 70 детей раннего и младшего возраста с установленным диагнозом АтД; 70 детей с диагнозом атопический дерматит, инфицированных вирусом простого герпеса (АтД+ГВИ). Группу контроля составили 70 соматически здоровых детей.

В группах исследования пациенты были распределены в зависимости от степени тяжести АтД. В группе пациентов с АтД: средней степени тяжести — 62 ребенка, тяжелой степени тяжести — 8 детей; в группе пациентов с АтД+ГВИ: средней степени тяжести — 49 детей, тяжелой степени тяжести — 21 детей.

В обе группы исследования были включены пациенты с АтД в детском периоде, причём преобладали дети с распространённым процессом.

Гендерных различий как в группе с АтД ($\chi^2=0,95$; $df=1$; $p=0,329$), так и в группе пациентов с АтД+ГВИ ($\chi^2=3,11$; $df=1$; $p=0,078$) выявлено не было.

Доля детей, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании в группе детей с АтД была статистически незначимо больше, нежели детей на естественном вскармливании ($\chi^2=3,75$; $df=1$; $p=0,053$). В группе пациентов с АтД+ГВИ количество детей на искусственном или смешанном питании было статистически значимо больше ($\chi^2=17,5$; $df=1$; $p<0,001$).

По данным аллергологического анамнеза часто встречаемости пищевой аллергии ($\chi^2=0,021$; $df=1$; $p=0,644$) и бытовой аллергии ($\chi^2=0,78$; $df=1$; $p=0,374$) статистически значимых различий в исследуемых группах выявлено не было. В то же время в группе пациентов с АтД+ГВИ чаще выявлялась пыльцевая аллергия ($\chi^2=9,0$; $df=1$; $p=0,003$) [Таблица 1].

Исследование проводилось с разрешения локального этического комитета (ЛЭК) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России), выписка из протокола заседания ЛЭК № 6 от «28» декабря 2022г. Поправок к исходному протоколу не было.

Критерии постановки диагноза и проводимая терапия соответствовала клиническим рекомендациям «Атопический дерматит — 2021-2022-2023», утвержденных Минздравом РФ 26.08.2021 [15].

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов
Table 1. Initial characteristics of patients

Клинические симптомы/ Clinical symptoms	Дети с АтД/ Children with AtD	Дети с АтД+ГВИ/ Children with AtD+HVI	P
Возраст/ Age	4,1 [2,3; 6,5]	4,3 [2,6; 6,9]	0,365
Средней степени тяжести/ Moderate severity	n=62	n=49	0,080
Тяжёлой степени тяжести/ Severe severity	n=8	n=21	0,146
Распространённый процесс поражения/ Common lesion process	n=67	n=63	0,072
Диффузный процесс поражения/ Diffuse lesion process	n=3	n=7	0,230
Гендерные различия/ Gender differences	девочки n=40 girls n=40	девочки n=44 girls n=44	0,135
	мальчики n=30 boys n=30	мальчики n=26 boys n=26	0,074
Дети на искусственном/ смешанном вскармливании/ Children on artificial/mixed feeding	n=42	n=56	0,310
Дети на естественном вскармливании/ Naturally fed children	n=28	n=14	0,186
Дети с пищевой аллергией/ Children with food allergies	n=25	n=29	0,055
Дети с бытовой аллергией/ Children with household allergies	n=10	n=31	0,240
Дети с пылевой аллергией/ Children with pollen allergies	n=7	n=11	0,780

Примечание: n — принятая в математике количественная характеристика.
Note: n — a quantitative characteristic accepted in mathematics.

Обследование пациентов помимо сбора жалоб и анамнеза включало в себя физикальное обследование пациента по органам и системам; традиционное лабораторное обследование (клинический анализ крови, биохимический анализ крови); инструментальное обследование (электрокардиография, ультразвуковое исследование);

- Специальное лабораторное обследование:
- определение специфических антител классов IgM и/или IgG к антигенам вируса ВПГ 1-2 типа методом иммуноферментного анализа (ИФА) наборами реагентов фирмы «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия;
 - определение ДНК исследуемых герпесвирусов в образцах крови — методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью тест-систем производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, г. Москва;
 - определение фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) в плазме крови пациентов проводилось методом ИФА высокочувствительными наборами реагентов HEA143Hu фирмы Cloud-Clone Corp. Референсные значения в диапазоне 1.0 — 98.6 пг/мл.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA 12.0, StatSoft, Inc и SPSS-16.

В каждой группе для числовых показателей произведен расчет медианы (Me), значения 1 и 3 квартилей (Q1; Q3), 5 и 95 перцентилей; для каждой

категориальной переменной в группе указано абсолютное число и процентная доля. Для проверки статистических гипотез при сравнении количественных показателей в двух независимых группах использовали критерий Манна-Уитни (U). При сравнении категориальных переменных в группах применен критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Для сравнения более двух групп количественных данных использовали критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test), при наличии статистически значимых различий для попарных сравнений использовали критерий Манна-Уитни (U). Расчёт критического уровня статистической значимости при сравнении более двух независимых групп проводился по формуле $p=1-0,95^{1/n}$, где n — количество проводимых сравнений. Для проверки нормальности распределения данных использовался критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при $n>50$ в группе) и критерий Шапиро-Уилка (при $n<50$ в группе). Для проверки гипотез о гомогенности генеральных дисперсий использовался тест Левене. Изучение взаимосвязей между признаками проводили путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Корреляционные связи считали статистически значимыми при $p<0,05$. Сила корреляционной связи оценивалась качественно: при r от 0,0 до 0,3 — как отсутствие её или показатели слабой тесноты связи; при r от 0,4 до 0,7 — как умеренная; при r более 0,70 — как сильная.

Результаты

Для большинства пациентов с АтД, независимо от клинической формы и степени тяжести процесса, оказалось характерным повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов А в сыворотке крови, что представлено в таблицах ниже.

В группе контроля медиана и интерквартильные размахи показателя вазоэндотелиального фактора роста составили 9,59 [9,05; 10,78] нг/мл. В группе пациентов атопическим дерматитом уровень VEGF составил 15,27 [12,60; 18,66] нг/мл, что было статистически значимо выше ($p_1<0,001$) по сравнению с группой контроля. В группе пациентов АтД+ГВИ уровень VEGF составил 22,20 [14,89; 30,00] нг/мл, что было статистически значимо выше данного показателя в группе конт-

роля ($p_1<0,001$) и статистически значимо выше, чем в группе пациентов атопическим дерматитом ($p_2<0,001$). Повышение уровня VEGF, выявленное у детей с АтД, указывает на усиление процессов ангиогенеза и сосудистой проницаемости.

В то же время, значимое повышение уровня VEGF у детей с АтД+ГВИ, представляет интерес, так как указывает на стимуляцию вирусом простого герпеса выработки VEGF [Таблица 2].

В группе контроля медиана и интерквартильные размахи уровня вазоэндотелиального фактора роста составили 9,59 [9,05; 10,78] нг/мл. В группе пациентов АтД средней степени тяжести уровень VEGF составил 13,1 [12,6; 16,2] нг/мл, что было статистически значимо выше ($p_1<0,001$) по сравнению с группой контроля. В группе пациентов АтД тяжелой степени тяжести

Таблица 2. Уровень вазоэндотелиального фактора роста у детей с атопическим дерматитом и атопическим дерматитом на фоне герпесвирусной инфекции
Table 2. The level of vasoendothelial growth factor in children with atopic dermatitis and atopic dermatitis on the background of herpesvirus infection

Показатель/Группа Indicator/Group	Медиана Median	Нижн. и верхн. квартиль Lower and upper quartile	5 и 95 процентиль 5 and 95 percentile
Контрольная группа Control group	9,59	[9,05; 10,78]	[2,10; 11,75]
Дети с АтД Children with ATD	15,27 $p_1<0,001$	[12,60; 18,66]	[10,10; 20,35]
Дети с АтД+ГВИ Children with AtD+HVI	20,20 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	[14,89; 30,00]	[11,62; 91,12]

Примечание: рассчитанный критический уровень статистической значимости $p=0,017$;
- p_1 — уровень стат. значимости различий с группой контроля;
- p_2 — уровень стат. значимости различий с группой детей с АтД
Note: the calculated critical level of statistical significance is $p=0.017$;
- p_1 — stat level. significance of differences with the control group;
- p_2 — stat level. significance of differences with a group of children with AtD

Таблица 3. Уровень вазоэндотелиального фактора роста у детей с атопическим дерматитами атопическим дерматитом на фоне герпесвирусной инфекции в зависимости от степени тяжести
Table 3. The level of vasoendothelial growth factor in children with atopic dermatitis atopic dermatitis on the background of herpesvirus infection, depending on the severity

Показатель/Группа Indicator/Group	Медиана Median	Нижн. и верхн. квартиль Lower and upper quartile	5 и 95 процентиль 5 and 95 percentile
Контрольная группа/ Control group	9,59	[9,05; 10,78]	[2,10; 11,75]
Дети с АтД средней степени тяжести/ Children with AtD of moderate severity	13,1 $p_1<0,001$	[12,6; 16,2]	[10,1; 17,3]
Дети с АтД тяжелой степени тяжести/ Children with severe ATD	18,4 $p_1<0,001$ $p_3<0,001$	[15,71; 19,31]	[14,5; 20,35]
Дети с АтД+ГВИ средней степени тяжести/ Children with AtD+HVI of moderate severity	16,7 $p_1<0,001$ $p_2=0,004$	[14,1; 21,3]	[11,57; 22,8]
Дети с АтД+ГВИ тяжелой степени тяжести/ Children with severe AtD+HVI	28,2 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	[19,2; 31,2]	[18,6; 91,2]

Примечание:рассчитанный критический уровень статистической значимости $p=0,006$
- p_1 — уровень стат. значимости различий с группой контроля
- p_2 — уровень стат. значимости различий с группой детей с АтД в соответствующей подгруппе
- p_3 — уровень стат. значимости различий с средней степенью тяжести в соответствующей подгруппе
Note: the calculated critical level of statistical significance $p=0.006$
- p_1 is the level of statistical significance of differences with the control group
- p_2 — stat level. significance of differences with the group of children with AtD in the corresponding subgroup
- p_3 — stat level. significance of differences with moderate severity in the corresponding subgroup

уровень VEGF составил 18,4 [15,71; 19,31] нг/мл, что было статистически значимо выше ($p_1<0,001$) по сравнению с группой контроля и статистически значимо выше ($p_3<0,001$) по сравнению с группой пациентов атопическим дерматитом средней степени тяжести.

В группе пациентов АтД+ГВИ средней степени тяжести уровень VEGF составил 16,7 [14,1; 21,3] нг/мл, что было статистически значимо выше данного показателя в группе контроля ($p_1<0,001$) и в группе пациентов АтД средней степени тяжести ($p_2=0,004$).

В группе пациентов АтД+ГВИ тяжелой степени тяжести уровень VEGF составил 28,2 [19,2; 31,2] нг/мл, что было статистически значимо выше данного показателя в группе контроля ($p_1<0,001$), в группе пациентов АтД+ГВИ средней степени тяжести ($p_3<0,001$) и статистически значимо выше данного показателя в группе пациентов АтД тяжелой степени тяжести ($p_2<0,001$).

С увеличением степени тяжести процесса наблюдается повышение уровня VEGF, выявленное как у детей с АтД, так и в группе пациентов АтД+ГВИ, что стимулирует процессы ангиогенеза, увеличивает сосудистую микропроницаемость, что усугубляется наличием герпесвирусной инфекции [Таблица 4].

Обнаруженные корреляционные взаимосвязи между такими клиническими показателями как лихенификация/шелушение ($r=0,39$; $p=0,045$), сухость кожи ($r=0,23$; $p=0,068$) и уровнем вазоэндотелиального фактора роста в группе пациентов с АтД расцениваются как слабые, что также прослеживается и в группе детей с АтД+ГВИ между показателями лихенификация/шелушение ($r=0,46$; $p=0,031$), сухость кожи ($r=0,38$; $p=0,051$) и уровнем вазоэндотелиального фактора роста.

Выявлены статистически значимые взаимосвязи слабой силы между наличием экскориаций и уровнем вазоэндотелиального фактора роста в группе пациентов с АтД ($r=0,42$; $p=0,039$) и статистически значимые взаимосвязи средней силы в группе детей с АтД+ГВИ ($r=0,51$; $p=0,026$), отражающие увеличение интенсивности раздражения кожных рецепторов воспалительными агентами с нарастанием уровня вазоэндотелиального фактора роста и сосудистой проницаемости, более выраженное при ГВИ.

Наличие положительных статистически значимых корреляционных взаимосвязей средней силы между такими клиническими показателями как отёк/папулезные элементы ($r=0,59$; $p=0,011$), корки/мокнутые ($r=0,54$; $p<0,021$) и уровень вазоэндотелиального фактора роста в группе пациентов с АтД указывают на влияние данного фактора роста на экссудативные симптомы, что обусловлено способностью вазоэндотелиального фактора роста усиливать сосудистую проницаемость и ангиогенез. В группе детей с АтД+ГВИ наблюдаются более выраженные статистически значимые корреляционные взаимосвязи высокой силы между показателями отёк/папулезные элементы ($r=0,83$; $p<0,001$), корки/мокнутые ($r=0,78$; $p<0,001$) и уровень вазоэндотелиального фактора, что подтверждает стимулирующее влияние ГВИ на клиническое течение заболевания, выраженность данных экссудативных симптомов [Таблица 5].

Таблица 4. Корреляционные взаимосвязи между основными клиническими симптомами атопического дерматита и уровнем эндотелиального фактора роста А у детей с атопическим дерматитом и атопическим дерматитом на фоне герпесвирусной инфекции

Table 4. Correlations between the main clinical symptoms of atopic dermatitis and the level of endothelial growth factor A in children with atopic dermatitis topical dermatitis on the background of herpesvirus infection

Клинические симптомы Clinical symptoms	АтД AtD	АтД+ГВИ AtD+HVI
Эритема/ Erythema	$r=0,61$ $p<0,001$	$r=0,87$ $p<0,001$
Отек/папулезные элементы/ Edema/papular elements	$r=0,59$ $p=0,011$	$r=0,83$ $p<0,001$
Корки/мокнутые/ Crust /wetness	$r=0,54$ $p=0,021$	$r=0,78$ $p<0,001$
Экскориации/ Excoriation	$r=0,42$ $p=0,039$	$r=0,51$ $p=0,026$
Лихенификация/шелушение/ Lichenification/peeling	$r=0,39$ $p=0,045$	$r=0,46$ $p=0,031$
Сухость кожи/ Dry skin	$r=0,23$ $p=0,068$	$r=0,38$ $p=0,051$

Примечание: p — уровень статистической значимости коэффициентов корреляции
Note: p — is the level of statistical significance of correlation coefficients

Таблица 5. Корреляционные взаимосвязи между наличием сопутствующих соматических заболеваний и уровнем вазоэндотелиального фактора роста у детей с атопическим дерматитом и атопическим дерматитом на фоне герпесвирусной инфекции

Table 5. Correlations between the presence of concomitant somatic diseases and the level of vasoendothelial growth factor in children with atopic dermatitis and atopic dermatitis on the background of herpesvirus infection

Сопутствующие заболевания Concomitant diseases	АтД AtD	АтД+ГВИ AtD+HVI
Бронхиальная астма/ Bronchial asthma	$r=0,35$ $p=0,115$	$r=0,38$ $p=0,056$
Аллергический ринит/ Allergic rhinitis	$r=0,41$ $p=0,021$	$r=0,59$ $p=0,001$
Аллергический риноконъюнктивит/ Allergic rhinoconjunctivitis	$r=0,38$ $p=0,045$	$r=0,56$ $p=0,002$
Дискинезия желчевыводящих путей/ Biliary dyskinesia	$r=0,11$ $p=0,812$	$r=0,13$ $p=0,773$
Гастрит, гастродуоденит/ Gastritis, gastroduodenitis	$r=0,15$ $p=0,756$	$r=0,18$ $p=0,731$
Реактивный панкреатит/ Reactive pancreatitis	$r=0,29$ $p=0,318$	$r=0,37$ $p=0,057$
Реактивная гепатомегалия/ Reactive hepatomegaly	$r=0,23$ $p=0,405$	$r=0,35$ $p=0,115$
Гепатоспленомегалия/ Hepatosplenomegaly	$r=0,15$ $p=0,756$	$r=0,19$ $p=0,758$
Лямблиоз/ Giardiasis	$r=0,29$ $p=0,318$	$r=0,31$ $p=0,262$
Амебиаз/ Amoebiasis	$r=0,27$ $p=0,379$	$r=0,3$ $p=0,281$
Глистные инвазии/ Worm infestations	$r=0,31$ $p=0,262$	$r=0,34$ $p=0,112$

Примечание: p — уровень статистической значимости коэффициентов корреляции
Note: p — is the level of statistical significance of correlation coefficients

Присутствие положительных статистически значимых корреляционных взаимосвязей средней силы между такими сопутствующими заболеваниями как аллергический ринит ($r=0,59$; $p=0,001$), аллергический риноконъюнктивит ($r=0,56$; $p=0,002$) и уровнем вазоэндотелиального фактора роста в группе пациентов с АтД+ГВИ указывают на влияние данного фактора роста на экссудативные симптомы, что обусловлено его способностью усиливать сосудистую проницаемость, а также указывает на потенцирующее влияние инфицирования вирусом простого герпеса, как воспалительного агента, на разные патогенетические механизмы данных заболеваний: изменение характера циркуляции в кровеносных сосудах, сильную васкуляризацию, что приводит к заложенности носа и к экссудации, которая в свою очередь регулируется разнообразными нервными путями, опосредованными мускариновыми и холинэргическими рецепторами.

В группе детей с АтД наблюдаются менее выраженные статистически значимые корреляционные взаимосвязи высокой силы между заболеваниями аллергический ринит ($r=0,41$; $p=0,021$), аллергический риноконъюнктивит ($r=0,38$; $p=0,045$) и уровнем вазоэндотелиального фактора.

При анализе количества пациентов с сопутствующей патологией в исследуемых группах было выявлено, что присоединение ГВИ к АтД не только увеличивает яркость клинических симптомов, но и способствует проявлению других atopических заболеваний, например, таких как аллергические риниты и риноконъюнктивиты [Таблица 5].

В группе пациентов с АтД были выявлены корреляционные взаимосвязи средней силы между вазоэндотелиальным фактором роста и степенью тяжести заболевания ($r=0,58$; $p=0,001$), как и в группе детей с АтД+ГВИ ($r=0,64$; $p<0,001$).

Аналогичны статистически значимые взаимосвязи средней силы между уровнем вазоэндотелиального фактора роста и степенью тяжести заболевания как у детей с АтД ($r=0,67$; $p<0,001$), так и в группе детей с АтД+ГВИ ($r=0,73$; $p<0,001$).

Данные взаимосвязи отражают участие данного факторов роста в патогенетических звеньях, что объясняется усугублением тяжести atopического дерматита при герпесвирусной инфекции, ассоциированное с нарастанием вазоэндотелиального фактора роста.

Обнаружены статистически значимые взаимосвязи средней силы между уровнем гемоглобина ($r=-0,43$; $p=0,019$), количеством эритроцитов ($r=-0,41$; $p=0,022$) и уровнем вазоэндотелиального фактора роста в группе пациентов с АтД+ГВИ (Таблица 6).

Выявлены взаимосвязи слабой силы между количеством эритроцитов ($r=-0,34$; $p=0,045$), уровнем гемоглобина ($r=-0,36$; $p=0,041$) и уровнем вазоэндотелиального фактора роста в группе пациентов с АтД.

Возможно, снижение количества эритроцитов оказывает стимулирующее влияние на продукцию вазоэндотелиального фактора роста, потому что снижение эритроцитов может быть пусковым фактором для выработки вазоэндотелиального фактора роста и активации

ангиогенеза вследствие того, что эритропения сопровождается гипоксией клеток. Данный механизм реализуется посредством связывания циркулирующего белка VEGF с рецептором на клетках эндотелия, активации действия тирозинкиназы и запуска ангиогенеза [10].

Выявлены очень слабые корреляционные взаимосвязи между уровнем вазоэндотелиального фактора роста и биохимическими показателями крови в исследуемых группах пациентов с АтД и с АтД+ГВИ, не имеющие статистическую значимость [Таблица 7].

Таблица 6. Корреляционные взаимосвязи между показателями общего анализа крови пациентов atopическим дерматитом и уровнем вазоэндотелиального фактора роста у детей с atopическим дерматитом и atopическим дерматитом на фоне герпесвирусной инфекции
Table 6. Correlations between the indicators of the general blood test of patients with atopic dermatitis and the level of vasoendothelial growth factor in children with atopic dermatitis and atopic dermatitis on the background of herpesvirus infection

	АтД AtD	АтД+ГВИ AtD+HVI
Эритроциты/ Red blood cells	$r=-0,34$ $p=0,045$	$r=-0,41$ $p=0,022$
Гемоглобин/ Hemoglobin	$r=-0,36$ $p=0,041$	$r=-0,43$ $p=0,019$
Лейкоциты/ White blood cells	$r=0,12$ $p=0,701$	$r=0,16$ $p=0,638$

Примечание: p — уровень статистической значимости коэффициентов корреляции
Note: p — is the level of statistical significance of correlation coefficients

Таблица 7. Корреляционные взаимосвязи между биохимическими показателями крови пациентов atopическим дерматитом и уровнем вазоэндотелиального фактора роста у детей с atopическим дерматитом и atopическим дерматитом на фоне герпесвирусной инфекции
Table 7. Correlations between the biochemical parameters of the blood of patients with atopic dermatitis and the level of vasoendothelial growth factor in children with atopic dermatitis and atopic dermatitis on the background of herpesvirus infection

	АтД AtD	АтД+ГВИ AtD+HVI
Общий белок/ Total protein	$r=-0,08$ $p=0,861$	$r=-0,1$ $p=0,915$
Альбумин/ Albumin	$r=-0,09$ $p=0,962$	$r=-0,12$ $p=0,813$
Глобулин/ Globulin	$r=0,11$ $p=0,859$	$r=-0,09$ $p=0,962$
Общий билирубин/ Total bilirubin	$r=-0,1$ $p=0,915$	$r=-0,12$ $p=0,813$
АЛТ/ ALT	$r=0,01$ $p=0,969$	$r=0,03$ $p=0,901$
АСТ/ AST	$r=0,02$ $p=0,813$	$r=0,05$ $p=0,913$
Глюкоза/ Glucose	$r=0,04$ $p=0,829$	$r=0,01$ $p=0,969$

Примечание: p — уровень статистической значимости коэффициентов корреляции
Note: p — is the level of statistical significance of correlation coefficients

Обсуждение результатов

Повышение уровня VEGF-A, выявленное у детей с АтД, указывает на усиление процессов ангиогенеза и сосудистой проницаемости. Это согласуется с работами И. Л. Соловьёвой, А. И. Кафаровой [16] и А. А. Лебеденко, О. Е. Семерник [17], где получены аналогичные данные.

Избыточная экспрессия VEGF при АтД у инфицированных герпесвирусом пациентов за счет активации ангиогенеза и повышения сосудистой проницаемости может способствовать большей выраженности экссудативных клинических симптомов, затяжному течению заболевания и стойкости кожных проявлений. Увеличение VEGF при АтД отмечено и в работе А. А. Лебеденко, О. Е. Семерник и др. [17]. С увеличением степени тяжести атопического дерматита наблюдается повышение уровня VEGF, выявленное как у детей с АтД, так и в группе пациентов АтД+ГВИ. Данный вывод коррелирует с результатами, полученными в работах Соломай Т. В., Семененко Т. А., Ведунова С. Л. и др. [18] и Тамразова О. Б., Чеботарева Т. А. и др. 2018 г. [19].

Выявлены статистически значимые взаимосвязи между клиническими проявлениями и уровнем вазоэндотелиального фактора роста в группе пациентов с АтД+ГВИ, более выраженные при ГВИ, что подтверждает стимулирующее влияние ГВИ на клиническое течение заболевания, выраженность экссудативных симптомов посредством стимулирующего действия на выработку эндотелиального фактора роста с вовлечением различных патогенетических механизмов, в том числе, воздействием воспалительных медиаторов.

При анализе данных пациентов с сопутствующей патологией в исследуемых группах было выявлено, что присоединение ГВИ к АтД не только увеличивает проявление клинических симптомов, но и способствует проявлению других атопических заболеваний, например, таких как аллергические риниты и риноконъюнктивиты, что указывает на потенцирующее влияние инфицирования вирусом простого герпеса на интенсивность проявлений атопии и поддержание атопического воспаления в организме.

Выявленные взаимосвязи между уровнем вазоэндотелиального фактора роста и степенью тяжести заболевания отражают участие данного фактора роста в патогенетических звеньях АтД, что объясняется усугублением тяжести АтД при ГВИ, ассоциированным с нарастанием вазоэндотелиального фактора роста. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований зарубежных коллег [20].

Полученные данные об изменениях вазоэндотелиального фактора роста у детей, пациентов АтД с маркерами ГВИ, расширяют представления о патогенезе заболевания и могут быть использованы в педиатрической практике для повышения качества диагностики, терапии и профилактики АтД.

Предикторами тяжелого течения атопического дерматита являются присоединение инфекции простого герпеса и паразитарной инвазии, повышение уровня

VEGF-A, поливалентная сенсibilизация и т.д. Дети, входящие в данную группу риска, нуждаются в тщательном наблюдении и контроле за течением и терапией атопического дерматита. Современный алгоритм ведения детей группы риска должен включать первичную и вторичную профилактику инфекции вируса простого герпеса и терапевтические методики, направленные на поддержание компонентов иммунной системы ребенка с атопическим дерматитом, защищающих от вторичных инфекций.

Результаты проведенного исследования подчеркивают значимость VEGF-A в патогенезе АтД, его роль в поддержании воспаления и развитии клинических изменений на коже. Уровень фактора роста эндотелия сосудов А в плазме крови у здоровых детей может быть использован в качестве контрольных значений у детей с различной патологией. По значению уровня VEGF-A можно судить о течении заболевания АтД, в том числе при инфицировании герпесвирусной инфекцией, динамике начальных симптомов, появлении новых симптомов и дальнейшем развитии всех признаков заболевания.

Выводы

По результатам исследования получены следующие выводы:

1. Уровень фактора роста эндотелия сосудов А в сыворотке крови у детей с АтД выше, чем у здоровых детей, а у пациентов с АтД, инфицированных ГВИ, выше по сравнению с неинфицированными пациентами с АтД. Степень его повышения у данных категорий пациентов взаимосвязана со степенью тяжести АтД.
2. Присоединение ГВИ к АтД ухудшает клиническую симптоматику данного заболевания, что проявляется в статистически значимом увеличении количества эритематозных элементов, отёков и папул, корок, экскориаций и мокнутий.
3. С целью выявления групп риска тяжелого течения АтД рекомендуется исследование уровня фактора роста эндотелия сосудов А у детей при АтД и АтД+ГВИ.

Дальнейшие исследования в данном научном направлении могут помочь в формировании комплексного и углубленного представления о механизмах развития атопического дерматита, а также способствовать разработке новых патогенетически обоснованных подходов к лечению.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Иманвердиева Н. А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0509-147X>): разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие автора быть ответственным за все аспекты работы

Башкина О. А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>): разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Imanverdiyeva N. A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0509-147X>): development of the concept and design, final approval for the publication of the manuscript, the author's consent to be responsible for all aspects of the work

Bashkina O. A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>): development of the concept and design, final approval for the publication of the manuscript

Список литературы / References:

1. Imanverdiyeva N. A., Bashkina O. A., Kasymova Y. B. et al. Clinical and anamnestic aspects of atopic dermatitis in children. *Archiv Euromedica*. 2019; 8: 3.
2. Bergkvist M., Henricson J., Iredahl F. Assessment of microcirculation of the skin using Tissue Viability Imaging: a promising technique for detecting venous stasis in the skin. *Microvascular Research*. 2015;101:2025.
3. Guise E., Chade A. R. VEGF therapy for the kidney: emerging strategies. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018; 315(4): F747-F751. doi: 10.1152/ajprenal.00617.2017
4. Rosca E., Koskimaki J., Rivera C. Anti-angiogenic peptides for cancer therapeutics. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2011; 12 (8): 1101–16.
5. Berlanga-Acosta J., Camacho-Rodriguez H., Mendoza-Mari Y. et al. Epidermal Growth Factor in Healing Diabetic Foot Ulcers: From Gene Expression to Tissue Healing and Systemic Biomarker Circulation. 2020; 22(3): 24–31. doi: 10.37757/MR2020.V22.N3.7.
6. Hussain R. M., Shaukat B. A., Ciulla L. M. et al. Vascular Endothelial Growth Factor Antagonists: Promising Players in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Drug Des Devel Ther*. 2021; 15: 2653–2665. doi: 10.2147/DDDT.S295223.
7. Melincovici C. S., Bosca A. B., Susman S. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018; 59(2): 455–467.
8. Pan Z. G., Mao Y., Sun F. Y. VEGF enhances reconstruction of neurovascular units in the brain after injury. *Sheng Li Xue Bao*. 2017; 69(1): 96–108.
9. Thomas J., Baker K., Han J. Interactions between VEGF and Notch signaling pathways in endothelial and neural cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2013; 70 (10): 1779–92.
10. Wiszniak S., Schwarz Q. Exploring the Intracrine Functions of VEGF-A. *Biomolecules*. 2021; 11(1): 128. doi: 10.3390/biom11010128.
11. Brown J., Pandey A. K., Singhi E. K., Arroyo J. P., Ikizler T. A., Gould E. R., Beckman J. A., Harrison D. G., Moslehi J. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension*. 2018; 71(2): e1-e8. doi: 10.1161/HYPERTEN-SIONAHA.117.10271.
12. Степанова Т. В., Иванов А. Н., Попыхова Э. Б., Лагутина Д. Д. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ. Современные проблемы науки и образования. 2019; 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28530>. (дата обращения: 24.03.2023). Stepanova T. V., Ivanov A. N., Pykhova E. B. et al. Molecular markers of endothelial dysfunction. 2019; 1. Modern problems of science and education. [Electronic resource]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28530> (accessed: 03/24/2023) [in Russian].
13. Шапошникова К. В., Башкина О. А., Логунов О. В. и др. Клинико-диагностическое значение компонентов комплемента при крапивнице и atopическом дерматите у детей. *Астраханский медицинский журнал*. 2013; 8(2): 88–93. Shaposhnikova K. V., Bashkina O. A., Logunov O. V. et al. Clinical and diagnostic significance of complement components in urticaria and atopic dermatitis in children. *Astrakhan Medical Journal*. 2013; 8(2): 88–93. [in Russian].
14. Корреляционный анализ. Использование MS Excel для расчета коэффициента корреляции: Учебно-методическое пособие для студентов. Казань, 2011; 18 с. Correlation analysis. Using MS Excel to calculate the correlation coefficient: An educational and methodological guide for students. Kazan, 2011; 18 p. [in Russian].
15. Клинические рекомендации — Атопический дерматит — 2021–2022–2023 — Утверждены Минздравом РФ (дата утверждения 26.08.2021); 46 с. Clinical recommendations — Atopic dermatitis — 2021–2022–2023 — Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (approval date 08/26/2021); 46 p. [in Russian].
16. Соловьёва И. Л., Кафарова А. И., Соколова Т. В. и др. Клинико-иммунологический мониторинг при atopическом дерматите у детей в Ульяновской области. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2023; 1: 28–36. doi: 10.14427/jipai.2023.1.28. Solovyova I. L., Kafarova A. I., Sokolova T. V. et al. Clinical and immunological monitoring of atopic dermatitis in children in the Ulyanovsk region. *Journal Immunopathology, allergology and infectology*. 2023; 1: 28–36. doi: 10.14427/jipai.2023.1.28. [in Russian].
17. Лебеденко А. А., Семерник О. Е., Кислов Е. О. и др. Значение фактора роста эндотелия сосудов в патогенезе atopического дерматита у детей. *Вестник ВолгГМУ*. 2018; 3 (67): 64–66. doi: 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-121-123 Lebedenko A. A., Semernik O. E., Kislov E. O., et al. The importance of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of atopic dermatitis in children. *Bulletin of the VolgSMU*. 2018; 3 (67): 64–66. doi: 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-121-123. [in Russian].
18. Соломай Т. В., Семененко Т. А., Ведунова С. Л. и др. Роль активной герпес-вирусной инфекции в формировании atopического дерматита и псориаза. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022; 42(3): 94–102. doi: 10.18699/SSMJ20220312 Solomay T. V., Semenenko T. A., Vedunova S. L. et al. The role of active herpesvirus infection in the formation of atopic dermatitis and psoriasis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022; 42(3): 94–102. doi: 10.18699/SSMJ20220312. [in Russian].
19. Тамразова О. Б., Чеботарева Т. А., Стадникова А. С., Таганов А. В. Клинические проявления инфекции простого герпеса у детей, страдающих atopическим дерматитом. *Рос вестн перинатол и педиатр*. 2018; 63:(6): 15–22. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–15–22. Tamrazova O. B., Chebotareva T. A., Stadnikova A. S., Taganov A. V. Clinical manifestations of herpes simplex virus infection in children with atopic dermatitis. *Ros Vestn Perinatol and Pediatr* 2018; 63(6): 15–22. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–15–22. [in Russian].
20. Saban M. R., Davis C. A., Avelino A., et al. VEGF signaling mediates bladder neuroplasticity and inflammation in response to BCG. *BMC Physiology*. 2011; 11: 16