

ФОНОВИЙ РІВЕНЬ СИРОВАТКОВИХ ЦИТОКІНІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ З СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

СЛАВІНСЬКА В.В., КУРЧЕНКО А.І., АНТОНЕНКО М.Ю.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

Атопічний дерматит (АД) являє собою поширене шкірне екзематозне захворювання, що вражає до 20% загальної людської популяції і має виражені вікові та генетичні особливості. АД характеризується хронічним запаленням шкіри, дисфункцією епідермального бар'єру з вираженими проявами ксерозу і часто є фоном для розвитку різноманітної супутньої патології, в тому числі на слизовій оболонці порожнини рота (СОПР) у дітей [1].

Як відомо, незважаючи на однорідність і впізнаваність клінічних ознак захворювання в дитячому віці, атопічний дерматит має як мінімум дві описані патогенетично різні форми. Це алергічна (IgE-залежна) форма, яка розвивається на тлі присутності в крові високого рівня загального і алергенспецифічних IgE, і так звана IgE-незалежна форма, в патогенезі якої відсутній чіткий механізм розвитку гіперчутливості негайного типу [2].

Крім цього, з точки зору імунних порушень, в даний час АТ вважається двухфазною клітинно-опосередкованою патологією. Існує припущення, що в гострій фазі захворювання домінує цитокіновий профіль, характерний для клітин Th2 типу, тоді як при переході захворювання в хронічну стадію спостерігається перемикання синтезу цитокінів з Th2 на Th1 тип імунної відповіді. На думку багатьох авторів, загострення АД найчастіше пов'язано з посиленням синтезом IL-4, 5 і IL-13, а хронічний процес навпаки частіше характеризується збільшенням продукції IFN- γ [3]. Однак виявлених відмінностей при простому порівнянні показників Th1 і Th2 цитокінового профілю в периферичній крові у хворих дітей з IgE-залежною та IgE-незалежною формою АД на тлі супутньої патології слизової оболонки порожнини рота, виявилось недостатньо.

Деякий прогрес в розумінні цього питання намітився після повідомлень про патогенетичну роль IL-13 у формуванні та розвитку шкірних атопічних станів. Аналіз можливих механізмів дії IL-13 в умовах *in vitro* і *in vivo* дозволяє припускати ключову участь цього цитокіну в формуванні первинної шкірної алергічної реакції у дітей, хворих на АД з супутньою патологією слизової оболонки порожнини рота [4].

Незважаючи на те, що відомі перехресно-реагуючі реакції Th1/Th2 синтезу цитокінів у

хворих на АД добре описані в літературі, залишається нез'ясованим, як фонові концентрації вищеописаних цитокінів впливають на формування різних супутніх патологічних станів на СОПР у дітей [5]. У зв'язку з цим дослідження цитокінового профілю крові хворих на АД дітей може бути корисним не тільки для розмежування різних клінічних форм з оцінкою тяжкості цього захворювання, але і прогнозу можливих варіантів розвитку супутніх патологічних станів СОПР та тканин пародонту у дітей.

Подальший пошук клініко-лабораторних критеріїв, що дозволяють диференціювати різні форми АД, також настановує дослідників на розкриття нових патогенетичних механізмів формування захворювання як на рівні периферичної крові, так і на рівні ураженої шкіри хворих з урахуванням розвитку характерних клінічних маркерів в області слизової оболонки порожнини рота у дітей. Одним з таких маркерів може служити фоновий рівень патогенетично значущих цитокінів, виявлених в сироватці крові дітей, хворих на IgE-залежну та IgE-незалежну форми АД, супутній розвитку частих характерних захворювань СОПР у дітей [6].

Метою дослідження було вивчення рівня сироваткових IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TNF- α і IFN- γ у хворих дітей з різними формами АД з супутньою патологією слизової оболонки порожнини рота для пошуку додаткових клініко-імунологічних диференціальних критеріїв.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням знаходилися пацієнти (діти у віці від 12 до 18 років) з клінічними проявами АД. До першої групи увійшли 30 дітей з IgE-залежною формою АД, діагноз яких відповідав критеріям, запропонованим Hanifin & Rajka. Аналіз історії хвороби у цих пацієнтів вказував на прояви атопічних захворювань у родичів в анамнезі і виявляв високі рівні концентрації загального IgE в сироватці крові. Другу групу склали 30 дітей з IgE-незалежною формою АД, діагноз яких також відповідав критеріям, запропонованим Hanifin & Rajka, але не мають атопічного анамнезу і підвищеного рівня загального сироваткового IgE. Контрольну групу склали 30 здорових донорів відповідного віку.

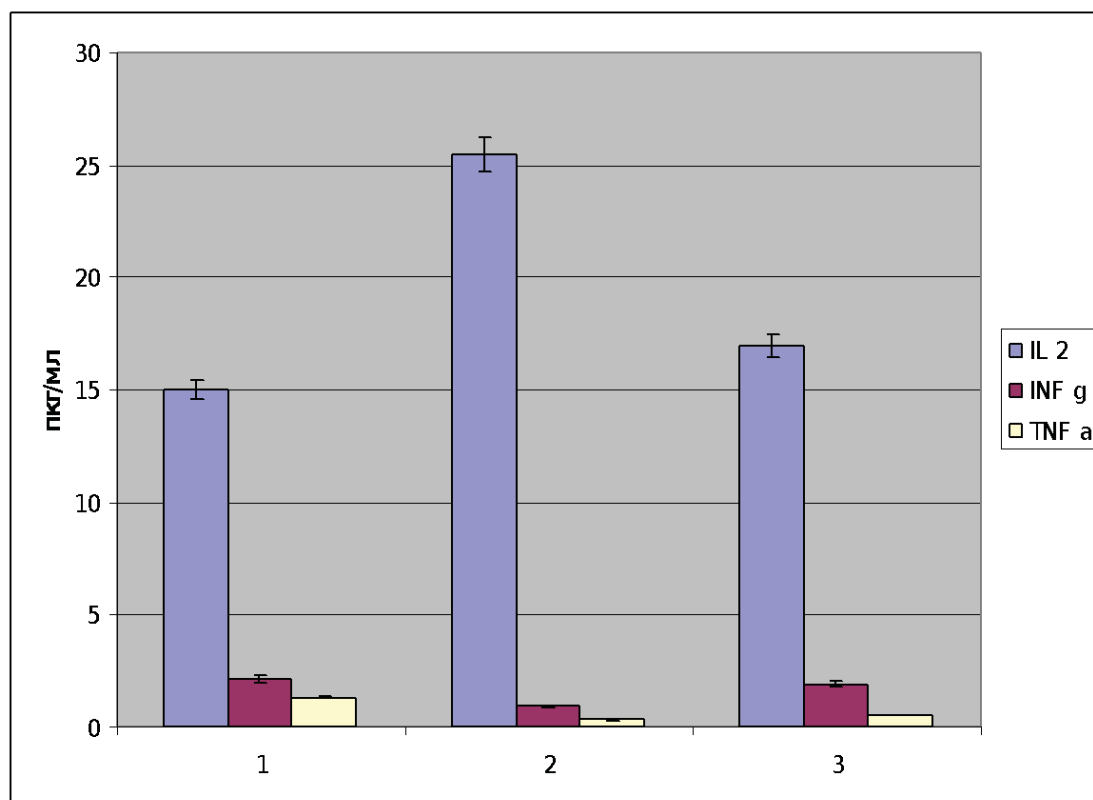
Рівень сироваткових цитокінів (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TNF- α і IFN- γ) визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA). Для визначення концентрації цитокінів використовували комерційні набори тест-систем фірм „ IBL INTERNATIONAL GmbH (Tecan Group Ltd)“, Німеччина.

Коротко. У 96-ямкові планшети додавали по 100 мкл «нульової дози» і стандартів M4 у відповідні лунки для побудови стандартної кривої. В інші лунки додавали по 50 мкг досліджуваної сироватки. Потім в кожен лунку вносили по 25 мкл крольчихих поліклональних антитіл. Планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Лунки 5 разів ретельно промивали буферним розчином і видаляли залишки промивної рідини. Після промивання в кожен лунку додавали по 50 мкл кон'югата крольчихих антитіл і лужної фосфа-

тази. Інкубацію проводили при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Повторювали промивання планшети п'ять разів і вносили в кожен лунку по 200 мкл приготованого хромогенного агента. Після останньої 20-хвилинної інкубації проводили визначення оптичної щільності стандартів і досліджуваних зразків сироватки за допомогою імуноферментного аналізатора STAT-FAX-303 PLUS, США при довжині хвилі в 492 нанометра. Отримані кількісні результати статистично оброблялися стандартною комп'ютерною програмою Microsoft Excel.

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження рівня сироваткових цитокінів IL-2, IFN- γ і TNF- α у хворих дітей на IgE-залежну та IgE-незалежну форму АД з супутньою патологією СОПР наведені в малюнку 1.



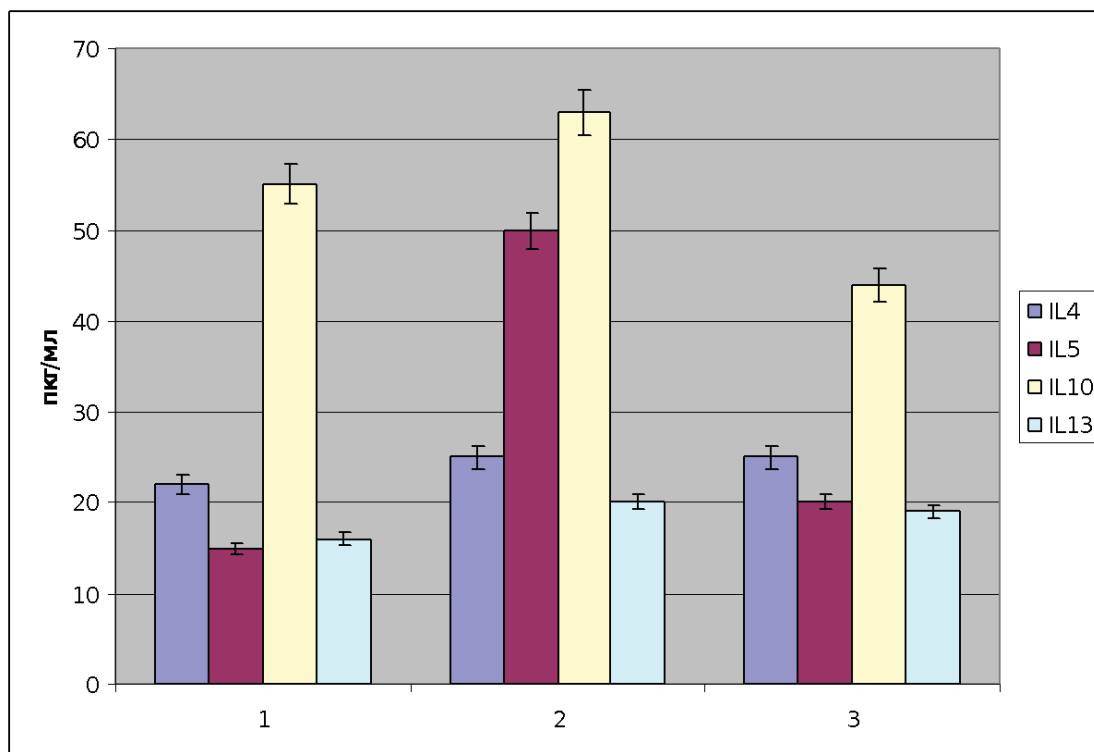
Малюнок 1. Порівняльна характеристика рівня цитокінів Th1 профілю в сироватці крові хворих дітей на IgE залежну та IgE незалежну форму АД з супутньою патологією СОПР.

Як видно з малюнка 1, у хворих дітей з IgE-залежною формою АД спостерігалось різке збільшення концентрації IL-2 в сироватці периферичної крові ($26,3 \pm 4,6$ пкг/мл), у порівнянні з показниками в групі хворих дітей IgE-незалежної форми АД ($15,9 \pm 1,2$ пкг/мл) ($p < 0,05$) і здорових донорів ($15,3 \pm 2,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$).

При цьому у хворих дітей на IgE-залежну форму АД спостерігалось виражене зниження показника концентрації IFN- ($0,8 \pm 0,5$ пкг/мл) у порівнянні з показниками в групі хворих на IgE-

незалежну форму АД ($2,1 \pm 0,2$ пкг/мл) ($p < 0,05$) і здорових донорів ($1,9 \pm 0,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$) і показника концентрації TNF- α ($0,2 \pm 0,1$ пкг/мл) у порівнянні з аналогічними показниками в групі хворих дітей з IgE-незалежною формою АД ($0,6 \pm 0,1$ пкг/мл) ($p < 0,05$) і здорових донорів ($1,2 \pm 0,3$ пкг/мл) ($p < 0,05$).

Результати визначення рівня сироваткових цитокінів Th2 профілю (IL-4, IL-5, IL-10 і IL-13) продукуються у хворих дітей на IgE-залежну та IgE-незалежну форму АД наведені в малюнку 2.



Малюнок 2. Порівняльна характеристика рівня цитокінів Th2 профілю в сироватці крові хворих на IgE залежну та IgE незалежну форму АД з супутньою патологією СОПР.

Як показано на малюнку 2, у хворих дітей з IgE-залежною формою АД з супутньою патологією СОПР спостерігалось значне збільшення концентрації IL-5 ($49,2 \pm 1,6$ пкг/мл) у порівнянні з показниками в групі дітей з IgE-незалежною формою АД ($19,3 \pm 2,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$) і контрольною групою ($13,3 \pm 1,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$). Рівень концентрації сироваткового IL-10 був також незначно збільшений у хворих на IgE-залежну форму ($59,2 \pm 1,6$ пкг/мл) у порівнянні з показниками в групі дітей з IgE- незалежною формою АД ($45,3 \pm 2,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$) і контрольною групою ($53,3 \pm 1,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$).

Показник рівня IL-4 був незначно збільшений як в групі хворих дітей з IgE-залежною формою АД ($29,2 \pm 2,6$ пкг/мл), так і в групі з IgE-незалежною формою АД ($27,3 \pm 1,2$ пкг/мл) ($p < 0,05$) і контрольною групою ($21,3 \pm 1,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$). Рівень концентрації сироваткового IL-13 був також незначно збільшений у хворих дітей з IgE-залежною формою АД ($22,2 \pm 1,6$ пкг/мл) у порівнянні з групою хворих на IgE-незалежну форму АД ($18,3 \pm 1,6$ пкг/мл) ($p < 0,05$) і контрольною групою ($16,3 \pm 1,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$).

Отримані результати збігаються з даними, згідно з якими Th2 клітини також здатні брати участь у формуванні початкової стадії алергічного запалення шкіри при наявності супутньої патології СОПР, тоді як Th1 цитокіновий профіль починає проявляти себе в більш пізній імунній відповіді [7].

Зниженню концентрації в крові IFN- γ у хворих дітей з IgE-залежною формою АД при наявності супутньої патології СОПР передуює пік концентрації IL-5, що передбачає важливість IL-5 у формуванні Th2 типу відповіді на поверхні слизових оболонок порожнини рота. На думку численних авторів підвищення концентрації IL-5 збігається з інфільтрацією в зону мукозального запалення макрофагів і еозинофілів, які, як відомо, здатні синтезувати IL-12. Все це викликає припущення, що ініціація АТ визначається алерген-активованими Th2 клітинами, тоді як в хронічному запаленні починає домінувати Th1 тип клітинної відповіді [8]. Початок формування хронічного запалення у хворих дітей IgE-залежною формою АД пов'язано з синтезом IL-5, що сприяє інфільтрації зони гострого запалення еозинофілами і макрофагами у відповідь на синтез цитокінів Th2 профілю і створенням характерних умов для розвитку патологічних порушень на території слизової оболонки порожнини рота.

Важлива роль Th1 і Th2 цитокінів в шкірному запаленні була показана в експериментальній моделі викликаного алергеном алергічного запалення шкіри на мишах з генетично викликанною підвищеною або ж з відсутньою продукцією цих цитокінів. Трансгенні миші з підвищеною продукцією IL-4 в шкірі мали свербіжні шкірні зміни, подібні до змін при АД. Цим передбачається, що локальна експресія Th2 цитокінів є ключовим фактором в розвитку АД. Шкіра сен-

сибілізованої алергеном миші, з генним дефіцитом продукції IL-5, не містить еозинофілів і характеризується зменшенням товщі шкіри, тоді як шкіра IL-4 -дефіцитних мишей має нормальну товщину шарів, але знижену чисельність еозинофілів [9].

Зіставлення характеру експресії цитокінів при алергічній і неалергічній формі АД показує, що відмінність між формами полягає в більшій експресії IL-5 і IL-13 при алергічній формі АД. Висловлюється припущення, що зниження продукції IL-13 в умовах неалергічної форми АД не супроводжується продукцією IgE В-лімфоцитами. Автори відзначають, що мононуклеарні клітини крові хворих на АД здатні менше продукувати TNF- α , що повністю відповідає отриманим в ході дослідження даним. Відомо також, що TNF- α в умовах IgE-залежної форми АД здатний пригнічувати продукцію імуноглобуліну IgE [10].

Також в плані індивідуалізованої діагностики та можливості подальшої диференційованої терапії різних клінічних форм, АД представляє підвищений інтерес характерних змін в рівні цитокінів в клітинах і сироватці циркулюючої крові хворих на АД при наявності характерної супутньої патології СОПР. Проведені раніше численні дослідження мононуклеарних клітин крові, хворих на АД, при наявності супутньої патології слизових оболонок також підтверджують отримані в ході проведеного дослідження дані про підвищення експресії IL-4, IL-5 і IL-13 з супутнім зниженням експресії IFN- γ [11].

ВИСНОВКИ

1. Високий рівень IL-5, виявлений у хворих дітей на IgE-залежну форму atopічного дерматиту з характерною супутньою патологією СОПР в нашому дослідженні підтверджує можливий зв'язок між концентрацією цитокінів і формуванням хронічної стадії розвитку захворювання шкіри.
2. Збільшення рівня IL-5 за умови зниження концентрації TNF- α і IFN- γ в крові хворих дітей IgE-залежною формою АД може служити важливим критерієм для подальшої диференціальної діагностики різних форм АД і маркером потенційного розвитку супутньої патології СОПР.

ЛІТЕРАТУРА

1. Луцкая И.К. Аллергическая и atopическая реакции кожи и слизистой оболочки полости рта // Современная стоматология, 2013. - №2. - С. 14-17.
2. Смирнова Г.И. Atopический дерматит и инфекции кожи у детей // Российский педиатрический журнал, 2014. - №2. - С.49-56.

3. Patrick M. Brunner, Emma Guttman-Yassky, Donald Y. M. Leung The Immunology of AD and its Reversibility with Broad Spectrum and Targeted Therapies // J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(4): 65–76.
4. Варламов Е.Е. и соавт. Значение цитокинов в патогенезе atopического дерматита / РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2018; 63:(1) – С. 28–33
5. Курбачева О.М., Амантурлиева М.Е. Роль барьерной функции слизистых оболочек при аллергических заболеваниях и при сублингвальной аллергии – специфической иммунотерапии. Бюллетень сибирской медицины. 2017; 16 (2): 32–46
6. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., Ильина Н.И., Курбачёва О.М., Вишнёва Е.А., Новик Г.А., Петровский Ф.И., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Алексеева А.А., Селимзянова Л.Р., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Вознесенская Н.И. Atopический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // Вопросы современной педиатрии, 2016. – 15 (3). – С. 279-294.
7. Bieber T. How to Define Atopіc Dermatitis? // Dermatol Clin., 2017; 35(3): 275-281.
8. Ebisawa M, Ballmer-Weber BK, Vieths S, Wood RA Food Allergy: Molecular Basis and Clinical Practice // Chem Immunol Allergy, 2015; vol 101: 181-190.
9. Frimat P, Boughattas W, Even D. Atopіc dermatitis: professional orientation // Eur J Dermatol., 2015; 25(1): 3-6.
10. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Kadono T. Atopіc dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. // Allergol Int. 2017; 66(3) :398-403.
11. Harskamp CT, Armstrong AW. Immunology of atopіc dermatitis: novel insights into mechanisms and immunomodulatory therapies // Semin Cutan Med Surg. 2013; 32: 132–139.

РЕЗЮМЕ

ФОНОВИЙ РІВЕНЬ СИРОВАТКОВИХ ЦИТОКІНІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ З СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

Славінська В.В., Курченко А. І., Антоненко М.Ю.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

Вивчали рівень сироваткових IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TNF- α і IFN- γ у хворих дітей з різними формами АД з супутньою патологією слизової оболонки порожнини рота для пошуку додаткових клініко-імунологічних диференціальних критеріїв.

Під спостереженням знаходилися діти у віці від 12 до 18 років з клінічними проявами АД. До першої групи увійшли 30 дітей з IgE-залежною формою АД і високим рівнем концентрації загального IgE в сироватці крові. Другу групу склали 30 дітей з IgE-незалежною формою АД, які не мають atopічного анамнезу і підвищеного рівня загального сироваткового IgE. Контрольну групу склали 30 здорових донорів відповідного віку.

Рівень сироваткових цитокінів (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TNF- α і IFN- γ) визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA). Для визначення концентрації цитокінів використовували комерційні набори тест-систем фірм „IBL INTERNATIONAL GmbH (Tecan Group Ltd)“, Німеччина.

Встановлено, що у хворих дітей з IgE-залежною формою АД спостерігалось різке збільшення концентрації IL-2 в сироватці периферичної крові ($26,3 \pm 4,6$ пкг/мл), у порівнянні з показниками в групі хворих дітей на IgE-незалежну форму АД ($15,9 \pm 1,2$ пкг/мл) ($p < 0,05$) і здорових донорів ($15,3 \pm 2,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$).

При цьому у хворих дітей на IgE-залежну форму АД спостерігалось виражене зниження показника концентрації IFN- γ ($0,8 \pm 0,5$ пкг/мл) у порівнянні з показниками в групі хворих з IgE-незалежною формою АД ($2,1 \pm 0,2$ пкг/мл) ($p < 0,05$) і здорових донорів ($1,9 \pm 0,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$) і показника концентрації TNF- α ($0,2 \pm 0,1$ пкг/мл) у порівнянні з аналогічними показниками в групі хворих дітей з IgE-незалежною формою АД ($0,6 \pm 0,1$ пкг/мл) ($p < 0,05$) і здорових донорів ($1,2 \pm 0,3$ пкг/мл) ($p < 0,05$). А у хворих дітей з IgE-залежною формою АД з супутньою патологією СОПР спостерігалось значне збільшення концентрації IL-5 ($49,2 \pm 1,6$ пкг/мл) у порівнянні з показниками в групі дітей з IgE-незалежною формою АД ($19,3 \pm 2,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$) і контрольною групою ($13,3 \pm 1,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$). Рівень концентрації сироваткового IL-10 був також незначно збільшений у хворих на IgE-залежну форму ($59,2 \pm 1,6$ пкг/мл) у порівнянні з показниками в групі дітей з IgE-незалежною формою АД ($45,3 \pm 2,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$) і контрольною групою ($53,3 \pm 1,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$).

Показник рівня IL-4 був незначно збільшений як в групі хворих дітей з IgE-залежною формою АД ($29,2 \pm 2,6$ пкг/мл), так і в групі з IgE-незалежною формою АД ($27,3 \pm 1,2$ пкг/мл) ($p < 0,05$) і контрольною групою ($21,3 \pm 1,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$). Рівень концентрації сироваткового IL-13 був також незначно збільшений у хворих дітей з IgE-залежною формою АД ($22,2 \pm 1,6$ пкг/мл) у порівнянні з групою хворих на IgE-незалежну форму АД ($18,3 \pm 1,6$ пкг/мл) ($p < 0,05$) і контрольною групою ($16,3 \pm 1,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$).

Зіставлення характеру експресії цитокінів при алергічній і неалергічній формі АД показує, що відмінність між формами полягає в більшій експресії IL-5 і IL-13 при алергічній формі АД і зниженні продукції IL-13 в умовах неалергічної форми АД і не супроводжується продукцією IgE В-лімфоцитами. І мононуклеарні клітини крові хворих на АД здатні менше продукувати TNF- α . Підтверджено також, що TNF- в умовах IgE-залежної форми АД здатний пригнічувати продукцію імуноглобуліну IgE.

Встановлено, що високий рівень IL-5, виявлений у хворих дітей на IgE-залежну форму atopічного дерматиту з характерною супутньою патологією СОПР в нашому дослідженні підтверджує можливий зв'язок між концентрацією цитокінів і формуванням хронічної стадії розвитку захворювання шкіри; і збільшення рівня IL-5 за умови зниження концентрації TNF- α і IFN- γ в крові хворих дітей з IgE-залежною формою АД може служити важливим критерієм для подальшої диференціальної діагностики різних форм АД і маркером потенційного розвитку супутньої патології СОПР.

Ключові слова: atopічний дерматит, діти, IgE, цитокіни, слизова оболонка порожнини рота.

РЕЗЮМЕ

ФОНОВИЙ УРОВЕНЬ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Славинская В.В., Курченко А.И., Антоненко М.Ю.

Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца

Изучали уровень сывороточных IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TNF- α и IFN- γ у больных детей с различными формам АД с сопутствующей патологией слизистой оболочки полости рта для поиска дополнительных клиничко-иммунологических дифференциальных критериев.

Под наблюдением находились дети в возрасте от 12 до 18 лет с клиническими проявлениями АД. В первую группу вошли дети с IgE-зависимой формой АД и высоким уровнем концентрации общего IgE в сыворотке крови. Вторую группу составили дети с IgE-независимой формой АД и не имеющих повышенного уровня общего сывороточного IgE. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров соответствующего возраста.

Уровень сывороточных цитокінов (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TNF- α і IFN- γ) определяли при помощи твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Для определения концентрации цитокінов использовали коммерческие наборы тест-систем фирм "IBL INTERNATIONAL GmbH (Tecan Group Ltd)", Германия.

Установлено, что у больных детей с IgE-зависимой формой АД наблюдалось резкое увеличение концентрации IL-2 в сыворотке периферической крови ($26,3 \pm 4,6$ пкг/мл), по сравнению с показателями в группе больных детей с IgE-независимой формой АД ($15,9 \pm 1,2$ пкг/мл) ($p < 0,05$) и здоровых доноров ($15,3 \pm 2,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$).

При этом у больных детей с IgE-зависимой формой АД наблюдалось выраженное снижение показателя концентрации IFN- γ ($0,8 \pm 0,5$ пкг/мл) по сравнению с показателями в группе больных с IgE-независимой формой АД ($2,1 \pm 0,2$ пкг/мл) ($p < 0,05$) и здоровых доноров ($1,9 \pm 0,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$) и показателя концентрации TNF- α ($0,2 \pm 0,1$ пкг/мл) по сравнению с аналогичными показателями в группе больных детей с IgE-независимой формой АД ($0,6 \pm 0,1$ пкг/мл) ($p < 0,05$) и здоровых доноров ($1,2 \pm 0,3$ пкг/мл) ($p < 0,05$).

А у больных детей с IgE-зависимой формой АД с сопутствующей патологией СОПР наблюдалось значительное увеличение концентрации IL-5 ($49,2 \pm 1,6$ пкг/мл) по сравнению с показателями в группе детей с IgE-независимой формой АД ($19,3 \pm 2,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$) и контрольной группой ($13,3 \pm 1,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$). Уровень концентрации сывороточного IL-10 был также незначительно увеличен у больных с IgE-зависимой формой ($59,2 \pm 1,6$ пкг/мл) по сравнению с показателями в группе детей с IgE-независимой формой АД ($45,3 \pm 2,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$) и контрольной группой ($53,3 \pm 1,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$).

Показатель уровня IL-4 был незначительно увеличен как в группе больных детей с IgE-зависимой формой АД ($29,2 \pm 2,6$ пкг/мл), так и в группе с IgE-независимой формой АД ($27,3 \pm 1,2$ пкг/мл) ($p < 0,05$) и контрольной группой ($21,3 \pm 1,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$). Уровень концентрации сывороточного IL-13 был также незначительно увеличен у больных детей с IgE-зависимой формой АД ($22,2 \pm 1,6$ пкг/мл) по сравнению с группой больных с IgE-независимой формой АД ($18,3 \pm 1,6$ пкг/мл) ($p < 0,05$) и контрольной группой ($16,3 \pm 1,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$).

Сопоставление характера экспрессии цитокинов при аллергической и неаллергической форме АД показывает, что различие между формами заключается в большей экспрессии IL-5 и IL-13 при аллергической форме АД. Происходит снижение продукции IL-13 в условиях неаллергической формы АД и не сопровождается продукцией IgE B-лимфоцитами. Мононуклеарные клетки крови больных АД способны меньше продуцировать TNF- α . Подтверждено также, что TNF- α в условиях IgE-зависимой формы АД способен подавлять продукцию иммуноглобулина IgE.

Установлено также, что высокий уровень IL-5, обнаруженный у больных детей IgE-зависимой формой atopического дерматита с характерной сопутствующей патологией СОПР, в нашем исследовании подтверждает возможную связь между концентрацией цитокинов и формированием хронической стадии развития кожного заболевания, и увеличение уровня IL-5 при условии снижения концентрации TNF- α и IFN- γ в крови больных детей IgE-зависимой формой АД, может служить важным критерием для дальнейшей дифференциальной диагностики различных форм АД и маркером потенциального развития сопутствующей патологии СОПР.

Ключевые слова: atopический дерматит, дети, IgE, цитокины, слизистая оболочка полости рта.

SUMMARY

BACKGROUND LEVEL OF SERUM CYTOKINES IN CHILDREN SUFFERING FROM ATOPIC DERMATITIS WITH CONCOMITANT PATHOLOGY OF ORAL MUCOSA

Slavinska V.V., Kurchenko A.I., Antonenko M.Yu.
Bogomolets National Medical University

The level of serum IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TNF- α and IFN- γ in patients with different forms of AD with concomitant pathology of the oral mucosa was studied to find additional clinical and immunological differential criteria.

Under supervision were children aged 12 to 18 years with clinical manifestations of AD. The first group included 30 children with IgE-dependent blood pressure and high levels of total IgE in serum. The second group consisted of 30 children with IgE-independent form of AD that did not have an atopical anamnesis and elevated serum IgE levels. The control group consisted of 30 healthy donors of the corresponding age.

The level of serum cytokines (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TNF- α and IFN- γ) were determined using ELISA (solid phase enzyme-linked immunosorbent assay). To determine the concentration of cytokines used commercial sets of test systems firms „IBL INTERNATIONAL GmbH (Tecan Group Ltd)“, Germany“.

It was found that in children with IgE-dependent form AD, a sharp increase in the concentration of IL-2 in serum of peripheral blood (26.3 ± 4.6 pg/ml) was observed, as compared with the parameters in the group of sick children, IgE-independent form of AD (15.9 ± 1.2 pg/ml) ($p < 0.05$) and healthy donors (15.3 ± 2.5 pg/ml) ($p < 0.05$).

At the same time, in patients with children IgE-dependent form of AD there was a marked decrease in the index of concentration of IFN- γ (0.8 ± 0.5 pg/ml) compared with the parameters in the group of patients IgE-independent form AD (2.1 ± 0.2) ($p < 0,05$) and healthy donors ($1,9 \pm 0,5$ pg/ml) ($p < 0,05$) and the TNF- α concentration index ($0,2 \pm 0,1$ pg/ml) compared with similar indicators in the group of sick children with IgE-independent form of blood pressure (0.6 ± 0.1 pg/ml) ($p < 0.05$) and healthy donors (1.2 ± 0.3 pg/ml) ($p < 0.05$). And in patients with children with IgE-dependent form of AD with concomitant pathology of oral mucosa, there was a significant increase in the concentration of IL-5 ($49,2 \pm 1,6$ pg/ml) compared with those in the group of children with IgE-independent form of AD (19.3 ± 2.5 pg/ml) ($p < 0.05$) and control group (13.3 ± 1.5 pg/ml) ($p < 0.05$). The serum IL-10 concentration level was also slightly increased in patients with IgE-dependent form (59.2 ± 1.6 pg/ml) compared with those in the group of children with IgE-independent form AD (45.3 ± 2.5 pg/ml) ($p < 0.05$) and control group (53.3 ± 1.5 pg/ml) ($p < 0.05$).

The level of IL-4 was slightly increased both in the group of sick children with IgE-dependent form AD (29.2 ± 2.6 pg/ml) and in the group with an IgE-independent form of form AD (27.3 ± 1.2 pg/ml) ($p < 0.05$) and control group (21.3 ± 1.5 pg/ml) ($p < 0.05$). The serum IL-13 concentration level was also slightly increased in children with IgE-dependent form AD (22.2 ± 1.6 pg/ml) compared to the group of patients with IgE-independent AD (18.3 ± 1.6 pg/ml) ($p < 0.05$) and control group (16.3 ± 1.5 pg/ml) ($p < 0.05$).

Comparison of the nature of cytokine expression in an allergic and non-allergic form AD shows that the difference between forms is the greater expression of IL-5 and IL-13 in the allergic form AD and decrease in the production of IL-13 in non-allergic forms AD and is not accompanied by the production of IgE B-lymphocytes. And mononuclear blood cells of patients with AD can produce less TNF- α . It is also confirmed that TNF- α in the conditions of an IgE-dependent form of AD is capable of suppressing the production of an IgE immunoglobulin.

It was found that high level of IL-5 found in sick children with IgE-dependent form of atopic dermatitis with the characteristic accompanying pathology of oral mucosa in our study confirms the possible connection between the concentration of cytokines and the formation of the chronic stage of the development of skin disease; and an increase in the level of IL-5, when the concentra-

tion of TNF- α and IFN- γ in the blood of sick children is decreased by IgE-dependent form AD, can serve as an important criterion for further differential diagnosis of various forms of AD and a marker for the potential development of concomitant pathology of oral mucosa.

Key words: AD, children, IgE, cytokines, pathology of oral mucosa.