

Бондаренко Г. М.,
доктор медичних наук, професор,
завідувач відділом інфекцій, що передаються статевим шляхом
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»
(м. Харків).

Бочарова В. В.,
асистент кафедри
дерматовенерології та косметології
з циклом естетичної медицини ФПО
Запорізького державного медичного університету.

РАННЯ ДІАГНОСТИКА ЗАГОСТРЕНЬ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

Анотація. Визначено, що у хворих atopічним дерматитом з IgE-залежним типом мають місце більш виражені зміни зі сторони «раннього» маркеру запалення неоптерина і цитокінів різного функціонального призначення і походження. У роботі підтверджено означення неоптерину як «раннього» діагностичного маркеру запальної реакції при atopічному дерматиті.

Ключові слова: atopічний дерматит, неоптерин, цитокіни.

Постановка проблеми, її зв'язок з важливими науковими та практичними завданнями. На теперішній час різноманітні порушення міжклітинних відносин рекомендують розглядати як прояви функціональних взаємозв'язків відділів єдиної нейроімуноендокринної регулюючої системи — ЄНІЕРС, складність яких, у свою чергу, залежить від факторів міжклітинних відносин, порушень послідовності участі різних типів клітин в розвитку патологічного процесу в шкірі та появою каскадів численних медіаторів і модуляторів, які власне й «народжуються» у процесі аутокаталітичної реакції запалення та в значній мірі керують її перебігом. Найбільш важливим класом медіаторів/модуляторів запально-репаративного процесу (ЗРП) визнаються цитокіни різноманітного клітинного походження та призначення [1-5].

На думку Н. М. Бережної [6] нерідко однозначність, а іноді — й категоричність трактування значення цитокінів викликає певну настороженість, і лише максимальна коректність дозволяє підійти до об'єктивної оцінки істинного стану цитокінової регуляції.

При інтерпретації даних у відношенні цитокінів слід враховувати, що вони відносяться до короткоживучих білків та пептидів і не можуть бути самі по собі надійним критерієм ступеня тяжкості патологічного процесу, що потребує необхідності нових способів діагностики, особливо на початкових стадіях розвитку запалення [7].

У зв'язку із вищезазначеним актуальним є продовження пошуку біологічних сполук, які б мали раннє діагностичне значення відносно визначення активності процесу запалення при дерматозах. Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету «Удосконалення методів лікування та профілактики рецидивів хронічних дерматозів і хвороб, що передаються статевим шляхом із урахуванням клініко-епідеміологічних аспектів метаболічних та імунологічних порушень, гомеостазу хворих» (номер державної реєстрації 0107U005122).

Мета дослідження: встановлення ролі неоптерину та цитокінів, як ранніх діагностичних критеріїв активності запально-репаративного процесу та патогенетичних чинників захворювання при atopічному дерматиті.

Матеріали та методи дослідження. У роботі наведено дані обстеження 80 хворих на atopічний дерматит (40 з IgE-незалежним та 40 з IgE-залежним типами atopічного дерматиту).

Рівень загального IgE у 40 хворих був підвищеним у середньому до $1242,6 \pm 52,96$ МО/мл, у 40 — відповідав референтним значенням — $82,85 \pm 9,89$ МО/мл.

Загальний об'єм діагностичних заходів виконувався згідно наказу МОЗ України № 286 від 07.06.2004 р.

Визначення вмісту у крові неоптерину і цитокінів проводилось імуноферментним методом у відповідності до методик та інструкцій за допомогою реагентів фірм «ProCon» – ООО «Протеиновый контур», Росія (для IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF α , IF γ), Biosource, США (для IL-5) та IBL Immuno-Biological Laboratories GmbH, Німеччина (для неоптерину).

Групу контролю склали 20 осіб-добровольців, з яких було 10 жінок та 10 чоловіків у віці від 20 до 30 років, та які на момент обстеження були клінічно здоровими, не мали хронічних захворювань та не отримували імуноотропних засобів на передодні дослідження протягом місяця.

Результати досліджень опрацьовували за допомогою сучасних статистичних методів аналізу з використанням пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5); проводили визначення середніх значень (M), їх стандартних похибок (m), достовірність різниці досліджуваних показників (критерій Вілкоксона) при 95% довірливому інтервалі (p) та коефіцієнт кореляції Спірмена (r).

З метою дотримання принципів методології наукового дослідження («репрезентативності», «включення» та «виключення» певної категорії пацієнтів, «достовірності» і т. п.), до групи обстеження включали хворих тільки з однією формою захворювання – еритематозно-сквамозною з ліхеніфікацією, які страждали на atopічний дерматит практично з перших років свого життя і ступінь тяжкості перебігу патологічного процесу визначався як «середньотяжкий».

Результати та їх обговорення. Встановлено, що у хворих на atopічний дерматит (у порівнянні з показниками контрольної групи здорових осіб) мали місце достовірні ($p < 0,05-0,001$) зміни вмісту у сироватці крові: «неспецифічного» маркера запалення (неоптерину) у хворих з IgE-незалежним типом – збільшення у 2,5 разу, з IgE-залежним – у 3,3 разу (відповідно до $25,2 \pm 0,8$ та $33,2 \pm 0,9$; референтні значення – $10,0 \pm 0,7$ нмоль/л); «імуного» маркера запалення IL-6 у хворих з IgE-незалежним типом – у 2,4, з IgE-залежним – у 2,8 разу (відповідно до

$7,8 \pm 0,5$ та $9,1 \pm 0,7$; референтні значення – $3,2 \pm 0,4$ пг/мл); умовно «прозапальних» цитокінів – IL-1 β у хворих з IgE-незалежним типом – у 1,3, з IgE-залежним – у 1,5 разу (відповідно до $61,1 \pm 1,4$ та $71,2 \pm 1,6$; референтні значення – $47,1 \pm 1,3$ пг/мл); TNF α – у хворих з IgE-незалежним типом – у 1,5, з IgE-залежним – у 1,7 разу (відповідно до $9,5 \pm 0,8$ та $10,9 \pm 0,9$; референтні значення – $6,3 \pm 0,3$ пг/мл); умовно «протизапального» цитокіну IL-4 у хворих з IgE-незалежним типом – у 2,0, з IgE-залежним – у 2,6 разу (відповідно до $84,5 \pm 1,5$ та $110,1 \pm 1,6$; референтні значення – $41,7 \pm 1,2$ пг/мл); умовно «регуляторного» цитокіну IL-5 у хворих з IgE-незалежним типом – у 1,4, з IgE-залежним – у 1,6 разу (відповідно до $1,9 \pm 0,2$ та $2,3 \pm 0,3$; референтні значення – $1,4 \pm 0,2$ пг/мл); зменшення – IF γ у хворих з IgE-незалежним типом – у 1,2, з IgE-залежним – у 1,4 разу (відповідно до $17,7 \pm 0,6$ та $15,5 \pm 0,7$; референтні значення – $21,7 \pm 0,9$ пг/мл).

Отримані нами дані можуть свідчити, що в стадію загострення atopічного дерматиту має місце «переключення» спрямованості диференціювання Th0 клітин в бік Th2 ланцюга імунної відповіді.

На рис. 1 наведено дані щодо змін показників неоптерину та цитокінів різного походження та різного функціонального призначення.

Як свідчать дані, наведені на рис. 1, у хворих на atopічний дерматит має місце значне підвищення рівня неоптерину та дисбаланс цитокінів різного функціонального походження/призначення.

Отримані дані дають підставу стверджувати, що активація імунної системи є одним з найважливіших проявів при atopічному дерматиті, тому діагностика виявлення ранніх змін, які характеризують ступінь активності ЗРП, має важливе значення для призначення адекватного лікування та превентивних заходів.

Але, незважаючи на те, що використаний «набір» цитокінів в певній мірі дійсно характеризує їх основне призначення, але його не можна вважати повним для характеристики тієї чи іншої функції, яку спроможний регулювати певний цитокін, тим більше з урахуванням важливої особливості цитокінової сітки – «дублювання» ефектів. Вивчення показників концентрації неоптерину відноситься

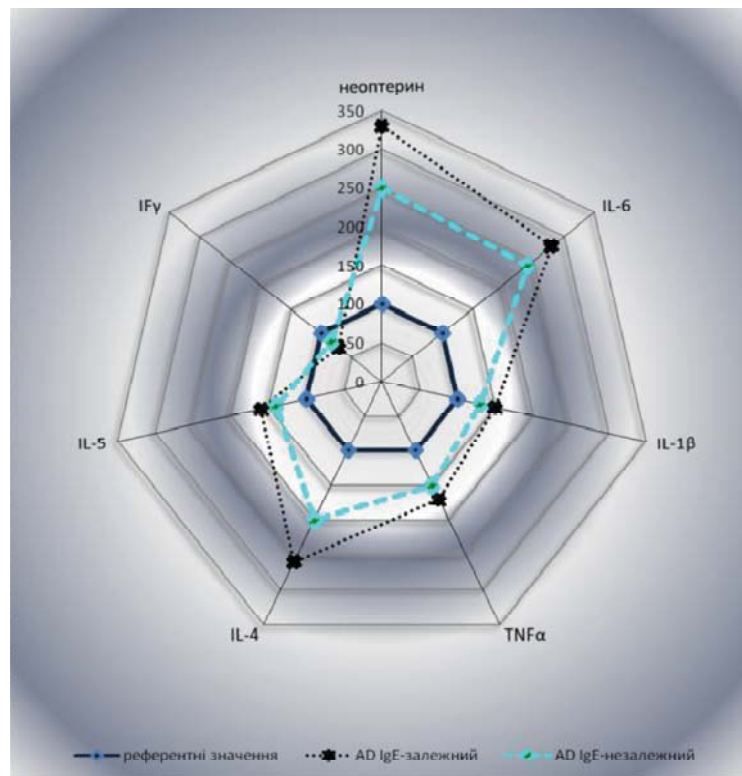


Рис. 1. Дані вмісту у крові неоптерину (в %) у хворих на atopічний дерматит та здорових осіб (референтні значення)

до одного з нових напрямків моніторингу стану клітинного імунітету з урахуванням того, що він утворюється перш за все в моноцитах/макрофагах під впливом IFγ, який і синтезується переважно в результаті активації цих клітин.

Дослідження, які були проведені у хворих на такі захворювання як ревматоїдний артрит, виразковий коліт, ішемічну хворобу серця, свідчать про високу чутливість та стабільність неоптерину, що дозволило використовувати фахівцям відповідних спеціальностей визначення рівня цієї біосполуки у крові в якості маркера, який характеризує стан активації імунної системи, причому, не тільки при запаленні з наявністю клінічних проявів, але й на більш ранніх стадіях розвитку патологічного процесу [8, 9]. З урахуванням того, що перебіг ЗРП, незважаючи на певні відмінності, все ж таки має низку загальних (для різних тканин, органів, систем) закономірностей (принципи «каскадності», «синергізму», «аутокаталітичності» та ін.), вивчення можливості використання неоптерину для вищезазначених цілей при atopічному дерматиті можна вважати патогенетично обґрунтованим.

Одним з доказів такого твердження слугують дані про те, що не тільки антигени, але й деякі антитіла спроможні до активації імунної

системи [10]. У відношенні до atopічного дерматиту такими антитілами є IgE (підвищення яких частіше генетично детерміновано). Це пригнічує синтез IFγ і може сприяти переключенню імунної відповіді на Th2-шлях з ще більшим зростанням рівня IgE: Th2-клітини продукують «компенсаторні» класи цитокінів (IL-4, IL-5, IL-10), які спрямовані на нейтралізацію певних ланок патофізіологічних змін, у тому числі — шляхом впливу на утворення імуноглобулінів з метою включення гуморальної компенсаторної імунної відповіді.

Таким чином, отримані нами результати відповідають даним літератури про те, що в розвитку atopічного дерматиту приймають участь різні популяції імунокомпетентних клітин та різні, нерідко протилежні за механізмом дії, фактори [1, 6]. Отже, проведені дослідження дають підстави для використання визначення неоптерину в крові як важливого маркера активності запалення при atopічному дерматиті, що також може використовуватись для прогнозування його перебігу. Не виключено, що його основною функцією є регуляція узгодженості роботи цитокінів різного функціонального призначення (умовно «прозапальних», «протизапальних» та «регуляторних») і різного клітинного «походження».

Висновки:

1. При імуноферментному обстеженні в сироватці крові хворих на atopічний дерматит до їх лікування виявлені достовірні ($p < 0,05-0,01$) зміни значень показників «ранніх» маркерів запалення («неспецифічного» — неоптерин та «іmunного» — IL-6), а також цитокінів різного функціонального призначення: умовно «про-запальних» (IL-1 β , TNF α), «протизапального» (IL-4), «регуляторного» (IL-5) та IF γ ; ці зміни були більш виразними у хворих з IgE-залежним типом захворювання.

2. З урахуванням зростання рівней у крові неоптерину та IL-6 на початкових фазах алергічного запалення можна вважати їх «ранніми» маркерами активності (неоптерин) та проявів порушень регуляції запалення (IL-6), так як неоптерин з'являється вже в моноцитах крові в результаті стимуляції антигенами, а в макрофагах — в результаті стимуляції IF γ ; IL-6 є цитокіном, що може забезпечувати взаємозв'язок іmunної, нервової та ендокринної систем.

Література

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология : пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Г. Н. Дранник. — Киев : Полиграф плюс, 2010. — 552 с.
2. Бичкова С. А. Цитокіновий статус та динаміка основних показників запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім метаболічним синдромом / С. А. Бичкова // Імунологія та алергологія: наука і практика. — 2009. — № 4. — С. 66-68.
3. Казмірчук В. Є. Роль цитокінів у виявленні функціональних порушень іmunітету / В. Є. Казмірчук, Д. С. Мальцев // Ліки України. — 2004. — № 2. — С. 15–18.
4. Чернишов П. В. Регуляторні Т-лімфоцити у дітей з atopічним дерматитом / П. В. Чернишов // Імунологія та алергологія: наука і практика. — 2009. — № 4. — С. 73-77.
5. Williams H. C. Atopic dermatitis / H. C. Williams // New England Journal of Medicine. — 2005. — V. 352. — P. 2314-2324.
6. Бережная Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н. М. Бережная // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 26-34.
7. Чепель Э. Основы клинической иммунологии : пер. с англ. / Э. Чепель, М. Хейни, С. Мисбах, Н. Сновден. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 416 с.
8. Рычкова Т. А. Птерины: биологическая роль и клиническое значение в педиатрии (обзор литературы) / Т. А. Рычкова // Український медичний альманах. — 2010. — Т. 13, №4. — С. 236-241.

Бондаренко Г. М., Бочарова В. В. Ранняя диагностика обострений atopического дерматита.

Аннотация. Определено, что у больных atopическим дерматитом с IgE-зависимым типом имеют место более выраженные изменения со стороны «раннего» маркера воспаления неоптерина и цитокинов различного функционального предназначения и происхождения. Подтверждается обозначение неоптерина как «раннего» диагностического маркера воспалительной реакции при atopическом дерматите.

Ключевые слова: atopический дерматит, неоптерин, цитокины.

Bondarenko G. M., Bocharova V. V. Early diagnostic of exacerbation of atopic dermatitis.

Summary. It was determined that patients with atopic dermatitis with IgE-dependent type have more distinct change from the «early» inflammatory markers neopterin and cytokines of different functions and origins. It was confirmed the indication of neopterin as «early» diagnostic marker of inflammatory reactions during atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, neopterin, cytokines.