УДК 616.5-018-053.2:616.15:616

© А.А. Кобец, 2014.

ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ ИЛ-2, ИЛ-4 И ИНДЕКСОВ КРОВИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С УЧЁТОМ УРОВНЯ IGE В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

А.А. Кобец

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. кафедрой– проф. О.А. Притуло), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского», г. Симферополь, бул. Ленина 5/7.

DYNAMICS OF CYTOKINES IL-2, IL-4 AND INDICES OF BLOOD IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS WITH ACCOUNT OF THE IGE LEVEL IN THE SERUM

A.A. Kobets

SUMMARY

AT our department, we examined 115 children with atopic dermatitis (AD). The children were divided into two groups: the first group included children with AD with the normal level of IgE in the serum, the second group consisted of children with elevated level of IgE. Children with the immune genesis of AD had more expressed changes of IL-4. This indicator significantly increased at the acute period of the disease, but at the late stage of conventional therapy, it improved very fast. However, clinical improvement was not accomplished with full normalization of the immunological indices and needed more antiallergic therapy. At the same time, children with pseudoallergic AD resisted traditional therapy; their disease was going on, and they needed additional treatment. The study of interleukins and blood indices allowed us to determine the severity of the AD and forecast progression of the disease.

ДИНАМІКА ЦИТОКІНІВ ІЛ-2, ІЛ-4 ТА ІНДЕКСІВ КРОВІ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ З УРАХУВАННЯМ РІВНЯ IG E В СИРОВАТЦІ КРОВІ

Г.О. Кобець

РЕЗЮМЕ

Було обстежено 115 дітей, всі діти були розподілені на дві групи: 1-ша - діти з АД з нормальним рівнем IgE в сироватці крові , 2-га - з підвищеним рівнем IgE . У дітей з імунним генезом АД відзначалися більш виражені зміни з боку ІЛ-4 , даний показник значно підвищувався в гострому періоді захворювання, але на тлі проведеної загальноприйнятої терапії швидко наступало поліпшення, хоча клінічне поліпшення не супроводжувалося повною нормалізацією імунологічних показників і вимагало продовження протиалергічної терапії у дитини. У той час як діти з псевдоаллергічним генезом АД погано піддавалися традиційної терапії, захворювання у них мало затяжний характер і вони потребували додаткових лікувальних заходів. Дослідження інтерлейкинів та індексів крові у дітей з АД було доцільним, оскільки дозволяло не тільки оцінити ступінь тяжкості пацієнта з АД, але і прогнозувати за індексами крові перебіг захворювання.

Ключевые слова: атопический дерматит, цитокины, индексы крови, IgE.

Атопический дерматит (АД) поражает до 20% детей и 3% взрослых [9,10]. Сегодня по-прежнему нет ответа на вопрос, почему в одних случаях атопический дерматит протекает по «классической схеме», а в других осложняется торпидным течением и толерантностью к терапии. [1,2] Скорее всего, речь идёт о так называемой псевдоаллергии, которой свойственны аналогичные клинические проявления. Однако псевдоаллергические реакции протекают без иммунологической фазы и поэтому, по сути, являются неспецифическими [3]. Высокий уровень IgE обнаруживается приблизительно у 75-80% больных АД [7,8]. Но воспалительные поражения кожи при АД могут развиваться без участия IgE, тем более что, по данным литературы, приблизительно у 25% больных АД уровень IgE не превышает нормального[5,9,4]. Наиболее распространенной концепцией АД является то, что основой заболевания является повышенная активность Th2-клеток. Аллергенные пептиды распознаются Th2-клетками, а продуцируемые ими цитокины стимулируют синтез преимущественно IgE. Они действуют как химические «сигналы, которые «повышают» или «понижают» аллергическую реакцию. Снижение активности клеток слизистой оболочки, особенно Т-супрессоров, способствует повышению продукции IgE. Т-лимфоциты вырабатывают в коже больных избыточное количество интерлейкина-4 (ИЛ-4) в условиях сниженной продукции интерферона-г, что связано с функцией Th2-клеток, опосредующих его синтез. АГ-специфический IgE-ответ вызывает воспаление с местной инфильтрацией Т-клетками памяти, эозинофилами и моноцитами/макрофагами. Т-клетки, инфильтрирующие ткани при остром воспалении у

больных с АД, принадлежат к Th2-типу. Продуцируемые ими ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 переключают продукцию изотипов иммуноглобулинов на изотип IgE и увеличивают его секрецию. Важную информацию о состоянии регуляторных и иммунных функций даёт обычный клинический анализ крови – гемограмма, которую необходимо интерпретировать с одной стороны, как иммунограмму с анализом каждого из форменных элементов как в процентном, так и в абсолютном значении, а с другой стороны оценить степень интоксикации у пациента[6]. Приведение данных лабораторных исследований пациентов к единому цифровому значению путем использования индексов крови не только позволяет констатировать направление динамики патологического процесса, но и дифференцировать изменения показателей «нормы» у отдельного индивидуума, как проявление системных изменений гомеостаза. Поэтому, использование гематологических лейкоцитарных индексов в диагностике изменений последнего, остаётся до сих пор весьма актуальным.

Целью нашего исследования явился анализ динамики цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4 и индексов крови у детей с атопическим дерматитом с учётом уровня Ig E в сыворотке крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи мы исследовали 115 детей, из них с АД, в периоде обострения заболевания, (61 мальчик и 54 девочки) и 20 практически здоровых детей в возрасте от 2 до 17 лет. У всех детей с АД исследовали уровень Ig E в сыворотке крови, аллергопробы, и посев кала на дисбиоз. Все дети были распределены на две группы: 1-я-дети с АД с нормальным уровнем IgE в сыворотке крови (39 детей), 2-я – с повышенным уровнем IgE (76 детей). Достоверных отличий по исследуемым показателям по полу и возрасту выявлено не было, что позволило нам рассматривать группы объединенными. У 51 ребенка с АД (20- 1-я группа, 31- 2-я группа), для оценки цитокинового профиля определялось содержание ИЛ-2, ИЛ-4 методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО “Вектор-Бест” (Новосибирская область, Россия) [7]. Контролем служили собственные данные, получены при исследовании 20 практически здоровых детей. Изучали лейкоцитарные индексы крови: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Кальф-Калифа, ЛИИр, ЯИ, ИСЛК, ЛИ-,ИСЛЭ,ИА. Все показатели определялись при поступлении в стационар (115 детей) и при выписке (39 детей). Для оценки тяжести заболевания использовали полуколичественную шкалу SCORAD.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показало исследование у детей с АД 1-й степени тяжести по SCORAD в 75% уровень Ig E был повышен, в то время как в группе детей 3-й степенью тяжести в 67% случаев IgE был в норме, что свидетельствует на наш взгляд о преобладании псевдоаллергического генеза АД у последних. У данного контингента детей не только тяжелее протекал АД, но и манифестация заболевания началась в более раннем возрасте. Для оценки цитокинового профиля у исследуемых детей определялось содержание ИЛ-2, ИЛ-4 (смотри таблицу 1).

Таблица 1

Динамика уровня цитокинов у детей с атопическим дерматитом, пг/мл (M±m)

Группы детей	При поступлении		При выписке	
	ИЛ-2(N-51)	ИЛ-4 (N-51)	ИЛ-2 (N-20)	ИЛ-4(N-20)
Дети с АД	2,7± 0,41	1,24 ±0,13*	3,21± 0,81	0,85± 0,25
Контроль (N-20)	2,55±0,60	0,61±0,18	2,55±0,60	0,61±0,18

Примечание: достоверность различий p<0,05- 0,001. *- между контролем и группой детей с АД.

Как видно из таблицы 1, у детей с АД в остром периоде уровень ИЛ-4 был выше, чем в контроле, а после лечения данный показатель нормализовался. В то время как ИЛ-2 при поступлении и выписке был выше контрольных значений, однако достоверности данные изменения не достигали. При поступлении ИЛ-4 был достоверно выше, чем в контроле (P<0,05), что косвенно свидетельствует об активация Th2 и, по-видимому, и является причиной высокого уровня Ig E у детей с АД. В то время как при выписке ИЛ-4 достоверно снижался (p<0,05) и не отличался от контрольных значений. Причём самый высокий уровень ИЛ-4 отмечался у детей с тяжёлой формой атопического дерматита. У детей с иммунным генезом АД отмечается более выраженное изменение со стороны ИЛ-4, данный показатель значительно повышается в остром периоде заболевания, но на фоне проводимой общепринятой терапии быстро наступает улучшение, хотя клиническое улучшение не сопровождается полной нормализацией иммунологических показателей и требует продолжения противоаллергической терапии у ребенка. В то время как дети с псевдоаллергическим генезом АД плохо поддаются традиционной терапии, заболевание у них принимает затяжной характер, и они нуждаются в дополнительных лечебных мероприятиях.

Мы проанализировали гематологические лейкоцитарные индексы (ГЛИ) индекс ЛИИ (КК) и был ниже 0,5 у 82,61% (P<0,05) детей с АД в остром периоде и у 79,49 % (P<0,05) при выписке, что свидетельствует об иммунологической дисфункции у исследуемых пациентов несмотря на клиническое улучшение. В то время ЛИИр снижался только у 14,78 % детей с АД при поступлении и у 7, 69 % при выписке по сравнению с контролем (P<0,05; P<0,05 соответственно). ИСЛК также при поступлении у 60, 87% и при выписке 71,79% детей был ниже нормы (P<0,05; P<0,05 соответственно). Индексы ЯИ, ЛИ, ИСЛЭ, ИА и были достоверно выше в остром периоде и при выписке.

Повышение ЯИ указывает на нарушение способности нейтрофилов элиминировать антиген (в связи с преобладанием молодых, функционально неполноценных форм). Исследование показало, что более 50% детей с АД были не способны элиминировать антигены в связи с преобладанием молодых, функционально неполноценных форм. Это подтверждалось тем, что у 35 детей (68,63%) ИЛ-4 повышался более чем в 0,5 раз, а у 8 детей (15,68%) более чем в два раза, что клинически проявлялось среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания. Это позволило нам считать повышение ИЛ-4 в два и более раз маркером осложненного течения АД у детей.

Анализ распределения индекса крови ИСЛК у детей с атопическим дерматитом показал, что у 17 пациентов (14,78%) данный показатель был выше (2,46±0,09) нормы (1,96±0,56), хотя и не достигал достоверной значимости. Повышение индекса ИСЛК выше 2,0 свидетельствует об активном воспалительном процессе, нарушении иммунологической реактивности. Данный индекс можно также считать маркером осложнённого течения АД у детей. 84% детей с АД имели ЛИ выше нормы (0,41±0,03), что свидетельствовало о наличии стрессовой реакции и соответствовало среднетяжёлой и тяжёлой форме заболевания. ЛИ можно рассматривать как показатель сбалансированности ответной реакции клеток крови на активный воспалительный процесс. Если учитывать, что именно лимфоциты являются ведущим звеном реакций адаптации, то ЛИ можно считать высокоинформативным показателем.

ЯИ более 1,0 не был выявлен, в то время как у детей со среднетяжёлым течением заболевания данный показатель был выше в 3 и более раз у всех сравниваемых групп (P<0,05). У всех исследуемых детей чаще встречалась лёгкая степень интоксикации, однако снижение ЛИИ менее 0,5 сопровождается иммунологическими нарушениями. Повышение ЛИИ более 5,8 свидетельствовало не только о тяжёлой интоксикации, но сопровождается также значительными иммунологическими нарушениями и клинически характеризуется тяжелым течением заболевания. Анализ распределения лимфоцитарного индекса у детей с атопическим дерматитом с учётом уровня IgE в сыворотке крови показал повышение и снижение индекса у детей с АД встречается достоверно чаще, чем его нормальные показатели. Однако у детей с АД и нормальным уровнем IgE в сыворотке крови индекс ЛИ чаще встречается с низкими показателями, а у детей с АД и высоким уровнем IgE в сыворотке крови чаще встречается высокий ЛИ.

ВЫВОДЫ

Таким образом, исследование интерлейкинов и индексов крови у детей с АД является целесообразным, поскольку позволяет не только оценить степень тяжести пациента с АД, но и прогнозировать по индексам крови течение заболевания. Повышение ЯИ в 2 раза и более, а ЛИИ в 3,5 раза и более является прогностически неблагоприятным фактором и клинически проявляется осложненным течением АД, как и повышение ЛИ в 2 раза и более, причём последний индекс можно рассматривать как маркер IgE зависимой этиологии АД, а его снижение маркером псевдоаллергического генеза АД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дранник Г.Н.Клиническая иммунология и аллергология/Г.Н.Дранник//.-Киев.-2010.-552с.

2. Дутчак Г.М. Особливості перебігу атопічного дерматиту в дітей/ Г.М.Дутчак, О.Б.Синоверська // Здоровье ребёнка. – 2011. – №6(33). – С. 21-25.

3.Казимирчук В.Е. Аллергия и псевдоаллергия: пора не путать эти понятия // В.Е.Казимирчук // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология-2008-№3/1

4. Кобец Т.В. Влияние функциональных нарушений в билиарной системе на развитие и течение атопического дерматита у детей // Т.В.Кобец, Е.В. Гостищева // Кримський журнал експерементальної та клінічної медицини. 2012. Том 2, №1-2 (5-6).-С.53-57.

5. Либерман Ф. Лечение больных аллергией // Ф. Либерман, Л. Кроуфорд //М.: Медицина. 1986. 392 с.

6.Островский В.К Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях // В.К. Островский, А.В.Мащенко, Д.В. Янголенко, С.В. Макаров // Клин. лаб. диагностика. — 2006. — № 6. — С. 50–53

7. Рябичева Т.Г. Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа // Т.Г. Рябичева, Н.А. Вараксин, Н.В. Тимофеева, М.Ю. Рукавишников / /Новости «Вектор-Бест»-2004-№4(34)

8. Суворова К. Н. Атопический дерматит: иммунопатогенез и стратегия иммунотерапии // К.Н. Суворова // РМЖ. -1998.- № 6. С. 363 — 367

9. . Merrett G. Total and specific IgG4- antibodi levels in atopic eczema // G. Merrett, R. Barnetson, M. L .Burr, T. G. Merrett // Clin. Immunol. -1984. -Vol. 56(3) P. 645 — 65

10. Williams H.l. J Allergy Clin Immunol. 1999;103:125-14.