

Клиническая значимость определения уровня эозинофильного катионного протеина у детей с атопическим дерматитом

М.О. Смирнова, Т.С. Окунева, Е.А. Ружицкая, О.Н. Потанова, Н.Н. Погомий, А.Н. Пампура

Clinical significance of the determination of the level of eosinophil cationic protein in children with atopic dermatitis

M.O. Smirnova, T.S. Okuneva, E.A. Ruzhitskaya, O.N. Potapova, N.N. Pogomiy, A.N. Pampura

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Статья посвящена перспективам использования определения уровня эозинофильного катионного протеина в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом. Согласно полученным результатам, данный показатель может служить объективным маркером остроты, тяжести аллергического процесса и эффективности терапии.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, эозинофильный катионный протеин.

The paper deals with the prospects for determining the serum level of eosinophil cationic protein in children with atopic dermatitis. According to the findings, this indicator may serve as an objective marker of the acuteness and severity of an allergic process and the efficiency of therapy.

Key words: children, atopic dermatitis, eosinophil cationic protein.

Рост распространенности атопических заболеваний, увеличение числа тяжелых форм и летальных исходов при данной патологии представляет одну из серьезных проблем здравоохранения. При этом необходимо подчеркнуть, что аллергические заболевания у детей манифестируют, как правило, с развития поражений кожи, которые составляют 40—80% среди всех аллергических заболеваний в детском возрасте.

Несмотря на появление большого количества новых средств для лечения атопического дерматита, терапия больных с тяжелым течением заболевания недостаточно результативна, что приводит в дальнейшем к вовлечению других органов и систем в аллергическое воспаление. До настоящего времени ведется поиск показателей, позволяющих объективно оценить тяжесть и остроту аллергического воспаления для контроля состояния больного и оценки эффективности терапии.

Эозинофил является одной из ключевых клеток аллергического воспаления. О значимости этих клеток при аллергических заболеваниях известно давно, однако до настоящего времени существуют различные точки зрения на место эозинофилов в патогенезе развития различных аллергических болезней. Уже в 1975 г. высказано мнение о важной роли эозинофилов в патогенезе атопического дерматита [1], однако отсутствие значительного количества эозинофилов в очаге поражения приостановило развитие этого направления. В последние годы вновь возобновился интерес к изучению значимости эозинофилов при атопическом дерматите [2]. Доказано повышение количества эозинофилов в крови у больных при атопическом дерматите и бронхиальной астме [3], при этом рядом авторов отмечена связь тяжести заболевания с количеством эозинофилов в крови [4, 5].

Показано, что у больных атопическим дерматитом кожа инфильтрирована катионными белками эозинофилов и преимущественно разрушенными эозинофилами, особенно в очагах поражения [6, 7]. При аллергических заболеваниях повышается высвобождение эозинофилов из костного мозга, происходит их стимуляция, которая приводит к дегрануляции и выбросу катионных белков. Из них одним из основных является эозинофильный катионный протеин [2]. Предполагается, что продукты активации эозинофилов являются именно теми медиаторами, которые в значительной степени опосредуют формирование поздней фазы аллергического ответа и ответственны за гиперреактивность при аллергии. Установлено, что эозинофильный

© Коллектив авторов, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 4:94–97

Адрес для корреспонденции: Смирнова Марина Олеговна — к.м.н., с.н.с. отдела аллергологии и клинической иммунологии МНИИ педиатрии и детской хирургии

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Окунева Татьяна Сергеевна — н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии

Ружицкая Елена Апполосовна — к.м.н. в.н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии

Пампура Александр Николаевич — д.м.н. рук. отдела аллергологии и клинической иммунологии

Погомий Наталья Николаевна — д.м.н., гл.н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии.

катионный протеин дает выраженный провоспалительный эффект и играет роль в развитии подострых и хронических признаков аллергии, является одним из маркеров аллергического воспаления [2, 8].

Данные по исследованию эозинофильного катионного протеина при atopическом дерматите единичны и неоднозначны. Некоторыми исследователями отмечено увеличение его уровня у больных atopическим дерматитом [9, 10]. Выявлена связь этого показателя и количества эозинофилов с тяжестью заболевания и величиной SCORAD (scoring of atopic dermatitis) [11], в том числе у детей раннего возраста [12]. Однако другими исследованиями эти данные не подтвердились [10].

Наибольшее количество исследований проведено по определению роли эозинофильного катионного протеина у больных бронхиальной астмой. Установлено, что данный протеин изменяет продукцию гликозаминогликанов фибробластами человека, стимулирует секрецию слизи в бронхах, способствует сокращению гладких мышц, оказывает цитотоксическое действие на эпителий дыхательных путей. Выявлено увеличение уровня эозинофильного катионного протеина в сыворотке крови у больных бронхиальной астмой и его связь с тяжестью течения заболевания [12, 13].

Учитывая сложности в оценке активности аллергического процесса у больных atopическим дерматитом, особенно при тяжелом, непрерывно рецидивирующем течении, представляется актуальным исследование клинической значимости эозинофильного катионного протеина у детей с указанным заболеванием.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 158 детей в возрасте от 4 мес до 17 лет (средний возраст $5,2 \pm 0,35$ года) с диагнозом atopического дерматита. У 56 (35%) больных atopический дерматит сочетался с бронхиальной астмой, у 65 (41%) — с аллергическим ринитом. Группу сравнения составили 30 детей (средний возраст $5,5 \pm 0,6$ года) без признаков воспаления и с неотягощенным по аллергии анамнезом.

При анализе распределения больных по возрастным группам было отмечено увеличение сочетанной аллергической патологии с возрастом детей. При этом после трехлетнего возраста бронхиальной астмой страдали 44% детей с atopическим дерматитом.

У 73 больных atopический дерматит имел тяжелое течение, у 67 — среднетяжелое и у 18 — легкое течение. Большинство больных (102 ребенка) находились в стадии обострения заболевания. Для оценки тяжести atopического дерматита использовали международную балльную шкалу степени тяжести SCORAD (1993), а также частоту и продолжительность обострений [4]. Терапия больных проводилась в соответствии со стандартом лечения детей с atopическим дерматитом в зависимости от остроты, тяжести и характера кожных проявлений [4].

Уровень эозинофильного катионного протеина в сыворотке крови определяли иммунофлюороферментным методом при помощи аппаратов ImmunoCAP 100 (UniCAP 100) Phadia AB (Швеция). Для оценки динамики данного показателя на фоне лечения 38 больным через 2—3 нед проведено повторное исследование.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследований, осуществлялась с вычислением средней величины, средней ошибки. Достоверность различий при сравнении двух рядов, а также достоверность одноименных показателей вычисляли по формулам параметрической статистики с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень эозинофильного катионного протеина был повышен более чем у половины (у 82 из 158) обследованных больных. Разброс показателей составил от 2 до 155 мкг/л, среднее значение соответствовало $26,6 \pm 2,4$ мкг/л, что достоверно ($p < 0,001$) отличалось от данных контрольной группы ($6,8 \pm 0,6$ мкг/л).

По результатам наших исследований, величина данного показателя является отражением тяжести воспалительного процесса. Так, в период обострения при легком течении atopического дерматита уровень протеина был достоверно ниже, чем при среднетяжелом и тяжелом течении (табл. 1). Выявлена положительная корреляционная зависимость между показателями SCORAD и уровнем эозинофильного катионного протеина ($r = 0,23$; $p < 0,001$).

Зависимость значения эозинофильного катионного протеина от активности воспалительного процесса подтверждает динамика показателя на фоне терапии при стихании аллергического воспаления. Так, при повторном исследовании ($n = 38$) снижение этого показателя было отмечено у 3/4 детей, при этом выявлено достоверное снижение среднего значения с $26,6 \pm 4,9$ до $14,78 \pm 3,6$ мкг/л, параллельно со снижением индекса SCORAD с $40,4 \pm 2,3$ до $17,1 \pm 2,4$ балла. Следует отметить, что у больных с первоначально повышенным значением эозинофильного катионного протеина отмечено снижение его уровня на фоне лечения более чем в 2 раза (табл. 2).

У 10 больных при повторном исследовании снижения уровня эозинофильного катионного протеина отмечено не было, из них у 5 детей на фоне обострения atopического дерматита наблюдалось повышение данного показателя по сравнению с начальным значением. Прежний уровень эозинофильного катионного протеина сохранился у 5 больных, у которых не было значительного улучшения в течении кожного воспалительного процесса. Аналогичную динамику уровня эозинофильного катионного протеина на фоне терапии исследователи отмечали у больных бронхиальной астмой [15].

Таблица 1. Уровень эозинофильного катионного протеина (ЭКП) в зависимости от тяжести течения атопического дерматита ($M \pm m$)

Тяжесть течения	SCORAD, баллы	ЭКП, мкг/л
Легкая ($n=18$)	14,26±4,7	15,7±3,2*
Средняя ($n=67$)	31,4±1,4**	17,8±2,8*
Тяжелая ($n=73$)	61,3±2,6**	35,9±4,6*,**

Примечание. * -Достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ** -достоверные различия по критерию Стьюдента с легкой тяжестью ($p < 0,05$).

Таблица 2. Уровень эозинофильного катионного протеина (ЭКП) сыворотки крови (в мкг/л) у детей с атопическим дерматитом в динамике лечения ($M \pm m$)

Группа	До лечения	После лечения
1. Дети с нормальным уровнем ЭКП ($n=17$)	7,7±0,9	5,2±1,0
2. Дети с повышенным уровнем ЭКП ($n=21$)	40,4±5,9*	19,86±5,7*,**

Примечание. * -Достоверность различий по критерию Стьюдента в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$); ** -достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$).

Необходимо подчеркнуть, что при сочетании атопического дерматита с бронхиальной астмой уровень эозинофильного катионного протеина в сыворотке крови у детей старше 3 лет был достоверно выше, чем у больных с изолированным атопическим дерматитом (табл. 3). Подобную тенденцию отметили другие исследователи при обследовании детей с поллинозом. Так, при сочетании аллергического ринита с бронхиальной астмой выявлено достоверно более высокое значение данного показателя, чем у больных с изолированным аллергическим ринитом [16]. Это позволяет предположить, что высокий уровень эозинофильного катионного протеина может являться сигнальным маркером развития бронхиальной астмы, однако эти данные требуют дальнейшего исследования. У детей до 3-летнего возраста такой закономерности выявлено не было. В то же время необходимо отметить, что бронхиальная астма была диагностирована только у 12 из 70 пациентов раннего возраста.

У подавляющего числа больных (у 107 из 158 детей) выявлялась поливалентная сенсibilизация (более 3 аллергенов). Отмечено, что у больных с моновалентной сенсibilизацией среднее значение эозинофильного катионного протеина (16,5±3,6 мкг/л) достоверно ниже, чем у больных с поливалентной сенсibilизацией (43,3±5,7 мкг/л). Причем при расширении спектра сен-

сibilизации (>2 аллергенов) увеличения среднего значения показателя у них не наблюдалось.

Выявлена положительная корреляция между уровнем эозинофильного катионного протеина и специфических IgE, в частности, уровнем специфических IgE к белкам коровьего молока и куриного яйца ($r=0,48$; $p < 0,05$ и $r=0,36$; $p < 0,05$ соответственно). Эти данные отражают активацию эозинофильного воспаления у больных с пищевой аллергией.

Относительное количество эозинофилов в периферической крови у больных с атопическим дерматитом (8,6±0,8 %) было достоверно повышено по сравнению с контрольной группой. Выявлена положительная корреляционная зависимость уровня эозинофильного катионного протеина с относительным и абсолютным содержанием эозинофилов ($r=0,54$; $p < 0,01$ и $r=0,5$; $p < 0,05$ соответственно). У больных с повышенным уровнем эозинофильного катионного протеина отмечено достоверно более высокое содержание эозинофилов (табл. 4).

Достоверной динамики содержания эозинофилов в периферической крови на фоне терапии выявлено не было, даже при явном клиническом улучшении кожного воспалительного процесса (табл. 5). Эти данные свидетельствуют о том, что уровень эозинофильного катионного протеина в отличие от количества эозинофилов является объективным критерием оценки активности

Таблица 3. Уровень эозинофильного катионного протеина (в мкг/л) у детей старше 3 лет в зависимости от нозологической формы ($M \pm m$)

Нозологическая форма	Эозинофильный катионный протеин
Изолированный атопический дерматит ($n=26$)	13,0±2,5*
Атопический дерматит в сочетании с аллергическим ринитом ($n=51$)	17,0±3,0*
Атопический дерматит в сочетании с бронхиальной астмой ($n=42$)	28,89±4,5*,**
Контрольная группа ($n=30$)	6,8±0,6

Примечание. * -Достоверность различий с контрольной группой по критерию Стьюдента ($p < 0,05$); ** -достоверные различия с изолированным атопическим дерматитом ($p < 0,05$).

Таблица 4. Уровень эозинофильного катионного протеина (ЭКП), абсолютного и относительного количества эозинофилов у больных atopическим дерматитом ($M \pm m$)

Группа больных	ЭКП, мкг/л	Эозинофилы	
		%	$\cdot 10^9/\text{мл}$
1. Дети с нормальным уровнем ЭКП ($n=76$)	6,5 \pm 0,4	6,34 \pm 1,2	0,7 \pm 0,2
2. Дети с повышенным уровнем ЭКП ($n=82$)	43,5 \pm 3,7*, **	10,1 \pm 1,0*, **	1,15 \pm 0,2
Контрольная группа	6,8 \pm 0,6	3,4 \pm 0,6	0,33 \pm 2,1

Примечание. * - Достоверность различий с контрольной группой по критерию Стьюдента ($p < 0,05$); ** - достоверные различия в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$).

Таблица 5. Динамика количества эозинофилов периферической крови у детей с atopическим дерматитом

Группа больных	Эозинофилы	До лечения	После лечения	Отношение до лечения/ после лечения
Общая группа ($n=38$)	%	5,5 \pm 0,76	5,6 \pm 0,6	1,09 \pm 0,16
	$\cdot 10^9/\text{мл}$	0,5 \pm 0,07	0,46 \pm 0,07	1,2 \pm 0,17
Дети с эозинофилией ($n=18$)	%	8,41 \pm 0,9	7,2 \pm 0,8	1,4 \pm 0,2
	$\cdot 10^9/\text{мл}$	0,7 \pm 0,09	0,6 \pm 0,1	1,5 \pm 0,2

аллергического воспаления и может использоваться для контроля эффективности терапии.

Таким образом, уровень эозинофильного катионного протеина отражает тяжесть и активность аллергического воспалительного процесса у детей с atopическим дерматитом. Определение этого показателя в сыворотке крови перспективно при ведении детей с тяжелым непрерывно рецидивирующим atopическим дерматитом. Уровень эозинофильного катионного протеина может служить дополнительным критерием тяжести аллерги-

ческого воспаления и использоваться для объективного контроля эффективности терапии, особенно у больных с торпидным течением заболевания.

При сочетании atopического дерматита с бронхиальной астмой у детей старше 3 лет уровень эозинофильного катионного протеина в сыворотке крови достоверно выше, чем у больных изолированным atopическим дерматитом. Это позволяет предположить, что высокое значение данного показателя может быть маркером прогноза развития бронхиальной астмы.

ЛИТЕРАТУРА

- Rajka G. Atopic dermatitis // Major Probl. Dermatol. 1975. Vol. 3. P. 42.
- Leiferman K.M. A role for eosinophils in atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. 2001. Vol. 45. P. 21–24.
- Dhar S., Malakar R., Chattopadhyay S. et al. Correlation of the severity of atopic dermatitis with absolute eosinophil counts in peripheral blood and serum IgE levels // Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol. 2005. Vol. 71. P. 246–249.
- Sanda T., Yasue T., Ohashi M., Yasue A. Effectiveness of house dust-mite allergen avoidance through clean room therapy in patients with atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 1992. Vol. 89. P. 653–657.
- Schneider L.C., Baz Z., Zarcone C., Zurakowski D. Long-term therapy with recombinant interferon-gamma (rIFN-gamma) for atopic dermatitis // Ann. Allergy Asthma Immunol. 1998. Vol. 80. P. 263–268.
- Leiferman K.M., Ackerman S.J., Sampson H.A. et al. Dermal deposition of eosinophil-granule major basic protein in atopic dermatitis: comparison with onchocerciasis // N. Engl. J. Med. 1985. Vol. 313. P. 282–285.
- Wassom D.L., Loegering D.A., Solley G.O. et al. Elevated serum levels of the eosinophil granule major basic protein in patients with eosinophilia // J. Clin. Invest. 1981. Vol. 67. P. 651–661.
- Butterfield J.H., Leiferman K.M. Eosinophil-associated diseases / The handbook of immunopharmacology, immunopharmacology of eosinophils. C.P. Page (ed). New York: Academic Press, 1993. P. 151–192.
- Damps-Konstańska I., Gruchala-Niedoszytko M., Wilkowska A. et al. Serum eosinophil cationic protein (ECP) in patients with perennial rhinitis and atopic dermatitis, allergic to house dust mites // Pol. Merkur. Lekarski. 2005. Vol. 19. P. 765–768.
- Murat-Susić S., Lipozencić V., Hrusa K., Marinović B. Serum eosinophil cationic protein in children with atopic dermatitis // J. Dermatol. 2006. Vol. 45. P. 1156–1160.
- Pucci N., Novembre E., Cammarata M.G. et al. Scoring atopic dermatitis in infants and young children: distinctive features of the SCORAD index // Allergy. 2005. Vol. 60. P. 113–116.
- El-Radhi A.S., Hogg C.L., Bungre J.K. et al. Effect of oral glucocorticoid treatment on serum inflammatory markers in acute asthma // Arch. Dis. Child. 2000. Vol. 83. P. 158–162.
- Zimmerman B., Lanner A., Enander I. et al. Total blood eosinophils, serum eosinophil cationic protein and eosinophil protein X in childhood asthma: relation to disease status and therapy // Clin. Exper. Allergy. 1993. Vol. 23. P. 564–570.
- Zhang H., Chen X., Wang H.W., Xiang Y.B. Treatment of allergic rhinitis with asthma by different ways of inhaling corticosteroids // Zhonghua. Er. Bi. Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2009. Vol. 44. P. 16–20.
- Nielsen L.P., Peterson C.G., Dahl R. Serum eosinophil granule proteins predict asthma risk in allergic rhinitis // Allergy. 2009. Vol. 64. P. 733–737.

Поступила 05.10.09