

УДК 616.348-002.44+616.344-002-031.84]-097-053.2

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СЕКРЕТЕ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У ДЕТЕЙ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

Э.Н. Федулова, О.А. Тутина, И.В. Маянская, О.В. Федорова, О.В. Шумилова, Г.В. Медянцева,
ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии»

Федулова Эльвира Николаевна – e-mail: fedulova04@mail.ru

При воспалительных заболеваниях кишечника у детей имеет место дисбаланс факторов местной защиты, характеризующийся увеличением в ротовом секрете содержания IgG, провоспалительных цитокинов и уровня лизоцима, снижением секреторного IgA. Данные показатели секрета ротовой полости и сыворотки крови изменяются однонаправленно и коррелируют между собой, что позволяет использовать слюну как адекватный субстрат для оценки активности воспалительных заболеваний кишечника у детей. Перспективно оценивать содержание $TNF\alpha$ в слюне в качестве информативного дополнительного скринирующего критерия активности воспалительного процесса при ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, дети, местный иммунитет, цитокиновый профиль.

In case of inflammatory intestinal diseases of children there takes place the disbalance of the factors of local protection which is characterized by the increase of the quantity of IgG in the oral secretion, anti-inflammatory cytokines and the level of lysozyme, decrease of secretory IgA. These indices of the secretion of oral cavity and blood serum change unidirectionally and correlate with each other and all this allows to use saliva as an adequate substratum for the assessment of the activity of inflammatory intestinal diseases of children. It is perspective to estimate the presence of $TNF\alpha$ in saliva as an informative additional screening criterion of the activity of inflammatory process in case of inflammatory intestinal diseases.

Key words: inflammatory intestinal diseases, nonspecific ulcerative colitis, Crohn's disease, children, local immunity, cytokine profile.

Введение

Накопленные научные знания по изучению биохимического и иммунологического состава слюны при различной хронической патологии, в том числе заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), стрессе, показали способность секрета ротовой полости отражать процессы, происходящие в организме больного, и служить адекватным субстратом для мониторинга гомеостаза [1].

Изучение особенностей иммунологического профиля в пищеварительных секретах (слюне, желудочном соке) при

ряде заболеваний ЖКТ, таких как хронический гастродуоденит, целиакия, продемонстрировали высокую информативность показателей секреторного иммунитета, изменения которых отражали активность и глубину патологического процесса в пораженном органе [2, 3].

Единичные научные работы, посвященные изучению отдельных медиаторов воспаления в слюне при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), показывают перспективность дальнейшего научного поиска [4, 5, 6], а неинвазивность и простота забора материала для

анализа привлекательна для педиатрической практики. Исследования иммунологических особенностей секрета ротовой полости при неспецифическом язвенном колите (НЯК) и болезни Крона (БК), их взаимосвязи с изменениями системного иммунитета, особенностями течения заболевания в детском возрасте ранее не проводилось, что и послужило поводом к выполнению данной работы.

Цель исследования: определить характер изменений местного иммунитета ротовой полости и их взаимосвязь с активностью воспалительного процесса в кишечнике при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона у детей.

Материалы и методы

Клинико-лабораторные наблюдения по единым научно-диагностическим стандартам проведены у 82 больных воспалительными заболеваниями кишечника в возрасте от 6 до 18 лет (53 пациента с неспецифическим язвенным колитом и 29 с болезнью Крона).

Обработка материала исследования проводилась с использованием пакета компьютерной программы Statistica 6.0 for Windows XP, Biostat в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики.

Результаты и их обсуждение

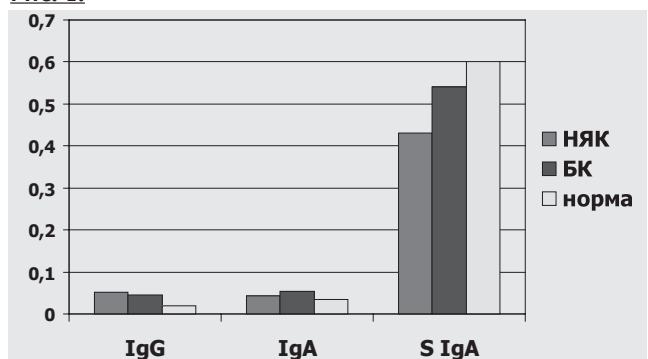
Проведенное нами изучение иммунограммы слюны у пациентов с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона в активной фазе выявило ряд особенностей в изменениях секреторного иммунитета: неспецифические факторы защиты (лизоцима), продукция иммуноглобулинов, их соотношение в секрете ротовой полости, профиль цитокинов.

У большинства больных НЯК (94,7%) и БК (87,5%) выявлено повышенное по сравнению с нормой содержание Ig G в слюне ($p=0,0001$) (рис. 1).

В то же время концентрация IgA статистически не отличалась от таковой у здоровых детей и была повышенной только у половины пациентов с БК (50%) и у 39,5% с НЯК, тогда как у 34,2% больных НЯК и у 16,7% при БК отмечено даже её снижение.

Наряду с этим имели место низкие показатели секреторного IgA у большинства детей с НЯК (76,3%) и более чем у половины с БК (58,3%), при статистически значимом отличии медианного значения только у первых ($0,431 \pm 0,05$ г/л; $p=0,04$). Отмечено, что количество больных НЯК, имеющих дефицит SIgA, нарастало пропорционально тяжести заболевания, но и в период ремиссии в 57% случаев уровень SIgA оставался ниже нормы. Все это свидетельствует о снижении протективных свойств секрета ротовой полости у детей с ВЗК.

РИС. 1.



Содержание иммуноглобулинов в секрете ротовой полости у детей с НЯК и БК (г/л). Примечание: p - по сравнению со здоровыми.

РИС. 2.

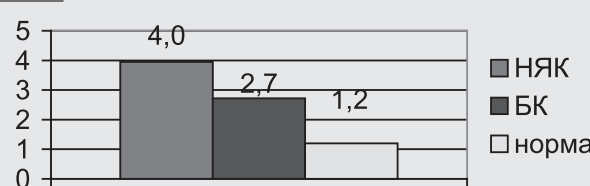


IgG/IgA

Показатели коэффициента IgG/IgA у детей с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона.

Примечание: p - по сравнению со здоровыми.

РИС. 3.



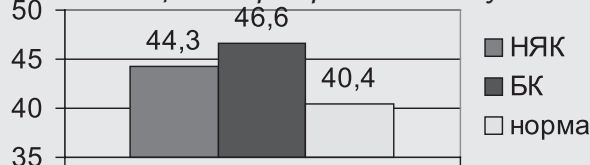
Ксб. слюны (ед.)

Показатели коэффициента сбалансированности слюны у детей с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона.

Примечание: p - по сравнению со здоровыми.

РИС. 4.

Активность лизоцима в секрете ротовой полости у детей с НЯК



активность лизоцима (%)

и БК (%). Примечание: p - по сравнению со здоровыми.

Выявленные изменения факторов местного иммунитета ротовой полости в виде повышения секреции IgG на фоне неадекватной реакции IgA-защиты, с неизменной или сниженной продукцией основного протективного протеина, увеличением соотношения IgG/IgA (рис. 2) свидетельствовали об усилении антигенной нагрузки и высоком риске развития иммунопатологических реакций у данного контингента больных.

Правильное соотношение протективных факторов в слюне, определяемое по коэффициенту сбалансированности, было изменено у пациентов с НЯК по сравнению с нормой ($Kсб.=3,95 \pm 0,96$; $p=0,04$), что свидетельствовало о нарушении иммунной защиты (рис. 3). У больных БК отмечено повышение активности лизоцима в секрете ротовой полости, очевидно связанное с активностью макрофагального звена при данной патологии (рис. 4).

Изучение цитокинового профиля в слюне у наблюдаемых групп (таблица) установило достоверное повышение в период обострения провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF α , IL-6 относительно здоровых детей. Содержание TNF α и IFN γ в слюне у больных НЯК не только было выше значений здоровых детей, но и статистически превышало таковые при болезни Крона ($p=0,001$ и $p=0,03$ соответственно).

ТАБЛИЦА.

Содержание цитокинов в слюне у детей с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона в активной фазе заболевания (Ме; Q25-Q75)

Примечание: N - число обследованных, Me - медиана, Q25-Q75 - интерквартильный размах (значения 25-го и 75-го перцентилей), P - достоверность различий между группами (критерий Манна-Уитни). В отличие от показателей в сыворотке крови, где регистри-

показатели	здоро- вые дети	НЯК	БК	p		
	Me	Me	Me	1-2	1-3	2-3
	1	2	3			
IL-1 β пг/мл	17,95	66,2	61,4	0,0001	0,0001	0,98
N	22	38	23			
Q25-Q75	16,2-27,3	42,6-101,6	45,6-90,5			
TNF α пг/мл	27,3	56,65	35,4	0,0001	0,004	0,001
N	22	38	23			
Q25-Q75	25,3-28,8	39,7-107,2	28,98-74,2			
IL-4 пг/мл	27,7	27,6	22,7	0,82	0,32	0,21
N	23	35	22			
Q25-Q75	25-30	18,7-45,8	15,3-44,7			
IL-10 пг/мл	10	20	18,5	0,0005	0,04	0,39
N	9	19	14			
Q25-Q75	8,78-11,9	18-33,4	11-30,8			
IFN γ пг/мл	50,6	87,3	72,7	0,03	0,39	0,03
N	17	17	13			
Q25-Q75	28,8-80	72,7-113,8	49,5-80,3			
IL-6 пг/мл	11,5	24,2	74,05	0,007	0,002	0,12
N	12	20	12			
Q25-Q75	9,75-15,5	16,9-68,85	26,7-151,4			

ровалось преимущественное повышение уровня противовоспалительного медиатора IL-4, в секрете ротовой полости его содержание при обеих нозологиях статистически не отличалось от контроля. IL-4 стимулирует местный синтез IgA и дифференцировку В-клеток в сторону IgA-плазматиков. Недостаточная продукция IL-4 в слизистой оболочке при воспалительных заболеваниях кишечника может приводить к нарушению в работе иммуносупрессивных и противовоспалительных механизмов, что и происходит в разгар болезни у детей с ВЗК, у которых нормальная или сниженная концентрация данного медиатора в ротовом секрете сопровождается однонаправленным изменением содержания IgA.

Показатели IL-10 в слюне, в отличие от уровня этого медиатора в крови, были повышены и у больных НЯК ($p=0,0005$) и у детей с БК ($p=0,04$). Так как IL-10 секретируется не только Th-2-клетками, но и макрофагами, повышение его продукции отражает активацию макрофагального звена в слизистых оболочках наряду с повышением провоспалительных цитокинов.

Выявлена умеренная линейная прямая корреляционная

взаимосвязь ($p<0,05$) между показателями цитокинов в слюне и крови у детей для IL-1 β ($r=0,32$), IL-10 ($r=0,37$), TNF α ($r=0,29$).

Для оценки информативности и прогностической значимости иммунологических показателей в определении активной фазы заболевания использована методика Кульбака [7]. Следует отметить, что уровень саливарного фактора некроза опухоли альфа по информативности (Инф.) и значению диагностического коэффициента (ДК) в два раза превосходит информативность содержания того же цитокина в сыворотке крови. TNF α в секрете ротовой полости (Инф. – 1,02, ДК нормальных показателей TNF α в пользу ремиссии – 5,07, ДК его повышения – 1,81 в пользу обострения заболевания). TNF α в сыворотке крови – Инф. 0,49, ДК нормальных показателей – в пользу ремиссии 2,28, ДК его повышения – 1,89 – в пользу обострения заболевания

Заключение

Больные ВЗК в периоде обострения, несмотря на отсутствие местных воспалительных изменений в ротовой полости, имели отклонения орального секреторного иммунитета, что отражало реакцию слизистой оболочки на текущий патологический процесс в кишечнике.

При воспалительных заболеваниях кишечника у детей имеет место дисбаланс факторов местной защиты, характеризующийся увеличением в ротовом секрете содержания IgG, провоспалительных цитокинов и уровня лизоцима, снижением секреторного IgA. Данные показатели секрета ротовой полости и сыворотки крови изменяются однонаправленно и коррелируют между собой, что позволяет использовать слюну как адекватный субстрат для оценки активности воспалительных заболеваний кишечника у детей. Перспективно оценивать содержание TNF α в слюне в качестве информативного дополнительного скринирующего критерия активности воспалительного процесса при ВЗК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комарова Л.Г., Алексеева О.П. Саливалогия: монография. Нижний Новгород: Изд. НГМА, 2006. С. 180.
2. Маянская И.В. Саливарный гомеостаз и патология. Детская гастроэнтерология. 2006. № 4. С. 2-5.
3. Маянская, И.В. Шабунина Е.И., Толкачева Н.И., Ашкинази В.И., Потехин П.П., Жукова Е.А. и др. Цитокиновое звено иммунитета при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей. Гастроэнтерология. 2006. № 4. С. 200-201.
4. Damen G.M., Hol J., de Ruiter L., Bouquet J., Sinaasappel M., van der Woude J. et al. Chemokine production by buccal epithelium as a distinctive feature of pediatric Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006. № 42 (2). P. 142-149.
5. Brandtzaeg P. Inflammatory bowel disease: clinics and pathology. Do inflammatory bowel disease and periodontal disease have similar immunopathogenesis? Acta Odontol Scand. 2001. № 59 (4). P. 235-243.
6. Aleksandra Nielsen A., Nederby Nielsen J., Schmedes A., Brandslund I., Hey H. Saliva Interleukin-6 in patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2005. № 40 (2). P. 1444-14448.
7. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М.: Медицина, 1978. 296 с.