



Р.Ф. ХАКИМОВА, Г.Р. КАМАСHEVA, Н.З. ЮСУПОВА
Казанский государственный медицинский университет
Казанская государственная медицинская академия

УДК 616.-056.3-053.2:616-008.8

Особенности содержания отдельных цитокинов в биологических жидкостях у детей с аллергическими заболеваниями

Камашева Гульнара Рашитовна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей врачебной практики
420140, г. Казань, ул. Ю. Фучика, д. 82, кв. 808, тел. 8-917-259-45-76, e-mail: kamasheva73@rambler.ru

Представлены результаты изучения уровня общего IgE, ИЛ-4, γ -ИФН в слюнной жидкости у 140 детей и в сыворотке крови 24 детей в возрасте до 6 лет. Установлено повышение в сыворотке крови и слюнной жидкости у детей с аллергическими заболеваниями уровня общего IgE и ИЛ-4 на фоне снижения показателей γ -ИФН, что свидетельствует о Th2-направленности иммунного ответа. Однонаправленность изменений сывороточного и слюнного уровня подтверждает диагностическую значимость исследований с использованием неинвазивных методов, что является важным в детском возрасте.

Ключевые слова: общий иммуноглобулин E, цитокины, аллергические заболевания, дети.

R.F. KHAKIMOVA, G.R. KAMASHEVA, N.Z. YUSUPOVA
Kazan State Medical University
Kazan State Medical Academy

Features content of certain cytokines in biological fluids in children with allergic diseases

The results of the study of the level of total IgE, IL-4, γ -interferon in salivary fluid of 140 children and serum 24 children under the age of 6 years are represented. the increase of serum and salivary fluid in children with allergic diseases in total IgE and IL-4 performance against decrease γ -interferon was established, indicating that Th2-oriented immune response. Unidirectional changes in serum levels and saliva confirm the diagnostic value of studies using non-invasive methods, which is important in childhood.

Keywords: children, allergic diseases, total immunoglobulin E, cytokines.

Эпидемиологические исследования, проведенные в различных странах, свидетельствуют о росте аллергических заболеваний среди детского населения. У детей раннего возраста одним из самых распространенных аллергических заболеваний является атопический дерматит (АД), который можно считать первым проявлением «атопического марша», прогрессирующего от АД к развитию бронхиальной астмы и аллергического ринита [1]. Ведущим иммунопатологическим механизмом развития атопических заболеваний является преобладание Th2-зависимого иммунного ответа, приводящего к изменению цитокинового профиля и высокой продукции специфических IgE-антител [2]. Роль отдельных цитокинов в сыворотке крови у больных аллергическими заболеваниями

изучена в ряде исследований [3, 4, 5] и характеризуется снижением синтеза γ -ИФН и активацией секреции ИЛ-13, ИЛ-4, ИЛ-6 [6,7,8]. Однако, одной из ведущих проблем современной медицины является разработка и внедрение в практическую медицину новых высокоинформативных неинвазивных технологий диагностики, особенно в детском возрасте. В связи с этим в последние годы особое внимание уделяется изучению местного иммунитета. Альтернативным субстратом для определения маркеров системной иммунной активации может быть секрет ротовой полости. Это соответствует представлению о том, что слювенные критерии отражают не только местные, но и общие нарушения гомеостаза. В слюнной жидкости здоровых детей и взрослых обнаружены ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4,

ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, $\text{TNF}\alpha$, γ -ИФН, эпидермальный и другие факторы роста.

В ряде работ показана высокая информативность топических методов диагностики IgE-опосредованных состояний (определение содержания цитокинов, IgE в слюнной жидкости, назальном секрете и слезной жидкости) при различных аллергических заболеваниях. Так, по данным И.И. Балаболкина, увеличение IgE в сыворотке крови, слюне и других пищеварительных секретах имеет место при пищевой аллергии [9]. Винниченко Е.Г. и соавт. установлено достоверное нарастание IgE, ИЛ-4 и, напротив, снижение количества γ -ИФН в слюне у больных сезонным аллергическим ринитом от стадии ремиссии к фазе обострения [10]. Исследование уровня саливарных цитокинов у детей с бронхиальной астмой показало значительное повышение уровня цитокинов ИЛ-1b, $\text{TNF}\alpha$, ИЛ-4, особенно в группе детей с тяжелым течением заболевания, при этом клиническая ремиссия сопровождалась достоверным снижением только уровня ИЛ-4 [11]. Некоторые авторы считают, что динамика содержания цитокинов в назальном секрете, слюне и сыворотке крови отражает текущее состояние иммунной системы и локальной защиты, имеет диагностическую ценность в определении локализации, тяжести и степени активности аллергического воспаления [12, 13].

Проведенные исследования иллюстрируют патогенетическую значимость дисрегуляции цитокиновых механизмов при аллергическом воспалении, диагностическую информативность мониторинга локального цитокинового и системного иммунного профиля и их корреляции с направленностью аллергического заболевания, этиологическими и триггерными факторами. Вместе с тем, особенности локального цитокинового профиля у детей раннего и младшего возраста, страдающих аллергическим заболеванием, достаточно не изучены.

Цель исследования: изучение уровня общего IgE, ИЛ-4, γ -ИФН в сыворотке крови и слюнной жидкости у детей раннего и младшего возраста с аллергическими заболеваниями.

Проведено изучение уровня общего IgE, ИЛ-4, γ -ИФН в слюнной жидкости у 112 детей с аллергическими заболеваниями в возрасте до 6 лет (в том числе 43 ребенка в возрасте 6 мес. – 3 года и 69 детей 4-6 лет). Группу сравнения составили 28 детей, из них 8 – дети раннего возраста. Наряду с этим, для сравнения показателей изучено содержание ИЛ-4 и γ -ИФН в сыворотке крови у 24 детей раннего возраста, из них 15 детей с АД и 9 здоровых.

Слюнную жидкость и кровь для получения сыворотки забирали утром натощак. Слюнную жидкость центрифугировали при 5000 об/мин и замораживали при температуре -18°C . Определение уровня общего IgE в сыворотке крови и слюнной жидкости проведено методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы ИФА-общий IgE ЗАО «Алкор-Био» (г. Санкт-Петербург). Содержание ИЛ-4 и γ -ИФН определяли с использованием тест-системы ИЛ-4 – ИФА – БЕСТ и гамма-Интерферон – ИФА – БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Для объективизации описания степени тяжести клинической картины и симптомов АД у детей раннего возраста применяли полуколичественную шкалу SCORAD.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программы «Microsoft Excel-2003» с учетом вычислительных методов медико-биологической статистики.

Результаты

Все обследованные дети раннего возраста из группы с аллергическими заболеваниями имели клинические признаки атопического дерматита, которые соответствовали младен-

ческой и детской стадиям развития АД и характеризовались преобладанием экссудативной и эритемо-сквамозной форм. Воспаление кожи носило острый характер с проявлениями гиперемии, отечности, экскориациями, мокнутием и образованием корок. Начальные проявления заболевания локализовались чаще на лице с последующим распространением кожных высыпаний на разгибательные и на сгибательные поверхности конечностей, а также на кожу туловища, при этом были характерны симметричные высыпания. К 2,5-3 годам очаги воспаления локализовались преимущественно в складках крупных суставов (коленных и локтевых), а также в области запястий. У 40% детей высыпания были представлены бляшками, особенно на коже нижних конечностей, с выраженной гиперемией, инфильтрацией. У всех больных высыпания сопровождались зудом различной интенсивности. Заболевание в большинстве случаев носило непрерывно-рецидивирующий характер. Индекс SCORAD составил $26,86 \pm 16,55$ балла.

Проведенный анализ содержания общего IgE в сыворотке крови детей раннего возраста показал, что он значительно увеличен у детей с АД ($112,5 \pm 113,4$ МЕ/мл), в то время как у здоровых детей данный показатель составил $33,1 \pm 29,5$ МЕ/мл ($p < 0,001$). Одновременно у детей раннего возраста с АД установлено достоверное повышение содержания ИЛ-4 в сыворотке крови ($11,6 \pm 6,1$ пг/мл, $p < 0,05$) на фоне снижения γ -ИФН ($14,8 \pm 3,6$ пг/мл, $p < 0,01$) по сравнению со здоровыми детьми (содержание ИЛ-4 в сыворотке – $7,2 \pm 1,28$ пг/мл; γ -ИФН – $18,3 \pm 2,4$ пг/мл), что свидетельствует о преобладании Th2-зависимого иммунного ответа у детей с АД.

Изучение уровня общего IgE, ИЛ-4 и γ -ИФН в слюнной жидкости у детей раннего возраста показало, что уровень общего IgE значительно повышен у детей с АД ($12,6 \pm 4,3$ МЕ/мл, $p < 0,001$), по сравнению со здоровыми детьми ($2,29 \pm 0,3$ МЕ/мл). Повышение IgE у детей с АД сопровождалось увеличением содержания ИЛ-4 ($16,7 \pm 6,8$ пг/мл, $p < 0,01$) и снижением уровня γ -ИФН ($12,7 \pm 5,0$ пг/мл, $p < 0,05$). У здоровых детей данные показатели составили $10,6 \pm 6,2$ пг/мл и $16,8 \pm 5,2$ пг/мл соответственно.

При изучении корреляций между показателями общего IgE, ИЛ-4, γ -ИФН в сыворотке крови и слюнной жидкости выявлено наличие положительной средней силы связи (соответственно $r = 0,6$; $p < 0,001$; $r = 0,46$; $p < 0,001$; $r = 0,49$; $p < 0,001$).

В связи с тем, что получена корреляция между результатами исследования содержания общего IgE, ИЛ-4 и γ -ИФН в сыворотке крови и слюнной жидкости, в возрастной группе от 4 до 6 лет изучение содержания этих показателей проводилось только в слюнной жидкости. В данной группе 54 ребенка (72,3%) имели клинические признаки АД легкой степени тяжести, у остальных диагностировано сочетание АД с аллергическим ринитом.

Результаты свидетельствуют о том, что у детей с аллергическими заболеваниями этой возрастной группы уровень общего IgE у детей с аллергическими заболеваниями достоверно выше по сравнению с показателями контрольной группы (соответственно $7,14 \pm 1,07$ МЕ/мл и $4,14 \pm 0,89$ МЕ/мл; $p < 0,05$); уровень γ -ИФН в слюнной жидкости достоверно ниже по сравнению с контрольной группой детей данного возраста (соответственно $5,36 \pm 1,10$ пг/мл и $14,27 \pm 1,55$ пг/мл; $p < 0,001$). Анализ результатов исследования содержания ИЛ-4 в слюнной жидкости показал достоверно высокий его уровень у детей с аллергическими заболеваниями ($14,03 \pm 1,39$ пг/мл), в то время как у детей без аллергических заболеваний показатель составил $8,65 \pm 1,59$ пг/мл ($p < 0,01$). Достоверность различий при оценке уровней изученных показателей в слюнной жидкости детей в возрасте 4-6 лет в зависимости от пола не выявлена.

Таким образом, у детей раннего возраста с АД отмечено повышение в сыворотке крови и слюнной жидкости уровня общего IgE и ИЛ-4 на фоне снижения показателей γ -ИФН, что свидетельствует о Th2-направленности иммунного ответа. Аналогичные изменения показателей выявлены у детей в возрасте 4-6 лет при изучении их уровня в слюнной жидкости. Однонаправленность изменений сывороточного и слюнного уровня подтверждает диагностическую значимость исследований с использованием неинвазивных методов, что является важным в детском возрасте.

Литература

1. Dumitrascu D. Allergy as a systemic disease // Rom. Arch. Microbiol. And Immunol. — 2001. — Vol. 60, №3. — P. 227-236.
2. Масюк В.С., Хурцилава О.Г. Современные вопросы эпидемиологии и патогенеза аллергии и атопии у детей и подростков // Педиатрия. — 2008. — №4. — С. 112-115.
3. Аллергия у детей: от теории — к практике / Под ред. Л.С.Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России, 2011. — 668 с.
4. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Маркеры аллергического воспаления у детей из группы высокого риска по развитию бронхиальной астмы // Педиатрия. — 2006. — №4. — С. 94-98.
5. Булина О.В., Горланов И.А., Калинина Н.М. Параметры цитокинового звена иммунитета у детей старшего возраста при атопическом дерматите // Аллергология. — 2004. — №1. — С. 27-30.
6. Guerra S., Lohman I., Halonen M. et al. Reduced interferon gamma production and soluble CD14 levels in early life predict recurrent wheezing by 1 year of age // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 169. — P. 70-76.
7. Contreras J., Ly N., Gold D. Allergen-induced cytokine production, atopic disease, IgE, and wheeze in children // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 112. — P. 1072-1077.
8. Macaubas C., de Klerk N., Holt B. et al. Association between antenatal cytokine production and the development of atopy and asthma at age 6 years // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 1192-1197.
9. Пищевая аллергия у детей. Пособие для врачей / Под ред. И.И. Балаболкина. — М. — 2006. — 53 с.
10. Винниченко Е.Г. Особенности секреторного иммунитета больных сезонным аллергическим ринитом // Российский аллергологический журнал. — 2008. — №1. — С. 59-60.
11. Абаджиди М.А., Лукушкина Е.Ф., Маянская И.В. и др. Уровень цитокинов в секрете ротовой полости у детей с бронхиальной астмой // Цитокины и воспаление. — 2002. — №3. — С. 9-14.
12. Просекова Е.В., Деркач В.В., Сабыныч В.А. и др. Аллергические заболевания у детей: особенности цитокинового и иммунного статуса // Иммунология. — 2007. — №3. — С. 157-161.
13. Просекова Е.В., Деркач В.В., Шестовская Т.Н. и др. Особенности цитокинового профиля и иммунного статуса при аллергических заболеваниях у детей // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2005. — №3. — С. 44-48.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Перед тем как отправить статью в редакцию журнала «Практическая медицина», проверьте:

- Направляете ли Вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель).
- Текст статьи должен быть в формате .doc, но не .docx.
- Резюме 8-10 строк на русском и английском языках должно отражать полученные результаты, но не актуальность проблемы.
- Рисунки должны быть черно-белыми, цифры и текст на рисунках не менее 12-го кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи.
- Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции: список литературы составляется в порядке цитирования источников, но не по алфавиту.

Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.