



¹ Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук»

² Северо-Осетинская государственная медицинская академия

Нарушения показателей местного и системного иммунитета у детей с атопическим дерматитом

Т.Б. Касохов, д.м.н., проф.^{1,2}, А.А. Царева², А.И. Мазур²,
З.А. Цораева, к.м.н.¹, А.З. Рамонова², А.К. Тедеев¹

Адрес для переписки: Касохов Тимофей Борисович, kasohov@mail.ru

Для цитирования: Касохов Т.Б., Царева А.А., Мазур А.И. и др. Нарушения показателей местного и системного иммунитета у детей с атопическим дерматитом // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 43. С. 16–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-43-16-19

В последнее время отмечается неуклонный рост аллергических заболеваний. Около 30–40% населения земного шара страдают аллергией. Особую озабоченность вызывает рост заболеваемости аллергией среди детского населения, а также тяжелые проявления, нетипичные формы аллергических заболеваний, трудно поддающиеся традиционной терапии. Доказано, что заболеваемость атопическим дерматитом (АтД) распространена среди детей раннего возраста. Развитие аллергического воспаления при АтД связано с нарушением баланса лимфоцитов, медиаторов межклеточного взаимодействия. В настоящее время в патогенезе АтД особое место отводится иммунной системе, показателям клеточного, гуморального, местного иммунитета, а также про- и противовоспалительным цитокинам. Именно цитокины – медиаторы межклеточного взаимодействия играют определенную роль в регуляции иммунного ответа при АтД. Анализ публикаций показывает, что изучению состояния местного иммунитета кожи, взаимосвязи гуморального и клеточного иммунитета с местным иммунитетом уделяется недостаточно внимания. На сегодняшний день эти вопросы остаются открытыми. 105 пациентов (55 мальчиков и 50 девочек) с АтД находились под наблюдением в отделении пульмонологии Республиканской детской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия – Алания. Наблюдение проводилось с 2016 по 2019 г. Больные были разделены на две группы: IgE-ассоциированные и не IgE-ассоциированные. У пациентов оценивали клинико-иммунологические лабораторные показатели, а также местный и системный иммунитет.

Ключевые слова: атопический дерматит, иммунный статус, цитокины, местный иммунитет, системный иммунитет

Введение

Последние десятилетия отмечается неуклонный рост аллергических заболеваний. Данной патологией страдает около 30–40% населения земного шара. Особую озабоченность вызывают рост аллергизации среди детского населения и развитие тяжелых и нетипичных форм заболевания, торпидных к традиционным методам лечения. Доля детей с атопическим дерматитом (АтД) достигает 12–16% [1–3]. Согласно

отечественным официальным статистическим данным, частота впервые диагностированного АтД составляет 240–250 случаев на 100 тыс. обследованного населения [4–6]. Основная причина запуска аллергического воспаления при АтД – нарушение баланса Т-хелперов первого и второго типов (Th1/Th2) в иммунном ответе [2]. Исходя из современных представлений, в патогенезе АтД важное место занимают показатели клеточного

звена иммунитета – Т-клетки с хелперной активностью, продуцирующие цитокины разнонаправленного действия [7]. Роль цитокинов в регуляции иммунного ответа при АтД крайне велика. Дисбаланс в иммунной системе обусловлен изменениями в системе цитокинов [8–11]. Цель данного исследования – проанализировать характер нарушения местного иммунитета кожи и определить роль интерлейкинов (ИЛ) 1-бета, 6, 8, фактора некроза



опухоли (ФНО) альфа, интерферона (ИФН) гамма в формировании клинических форм АтД у детей.

Материал и методы

Наблюдение за больными АтД проводилось в 2016–2019 гг. на базе отделения пульмонологии и аллергологии Республиканской детской клинической больницы Республики Северная Осетия – Алания в г. Владикавказе. Под наблюдением находилось 105 детей (55 мальчиков и 50 девочек) с АтД в возрасте от шести месяцев до 14 лет. Все пациенты были разделены на две группы: с IgE-ассоциированным АтД ($n = 64$) и не IgE-ассоциированным АтД ($n = 41$). Распределение обследованных больных по нозологической форме и поло-возрастным характеристикам представлено в табл. 1.

Основная часть

Диагноз АтД поставлен на основании клинических проявлений в соответствии с диагностическими критериями, предложенными J.M. Hanifin и K.D. Soorger в 1986 г. Поскольку объективизация оценки тяжести АтД весьма затруднительна, пришлось прибегнуть к балльной шкале степени тяжести SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), предложенной Европейской рабочей группой по АтД в 1994 г. Степень тяжести определялась в период обострения и на момент поступления в стационар. Состояние детей, степень тяжести и распространенность

АтД оценивали на основании российского согласительного документа по АтД «Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей» (2002 г.).

Обследованные больные АтД были разделены на три группы в зависимости от степени тяжести заболевания. У 38 (35%) пациентов имела место легкая степень (одно-два обострения в год, продолжительность ремиссии 6–8 месяцев), у 55 (54%) детей – среднетяжелая (частота обострений три-четыре раза в год, длительность ремиссии два-три месяца), 12 (11%) больных – тяжелая (не менее пяти обострений в течение последнего года при непродолжительной ремиссии один-два месяца или персистирующее течение заболевания). В зависимости от площади поражения кожных покровов (16,68%) детей разделили на подгруппы с распространенным АтД (53 (49,0%) случая) и диффузным (37 (34,32%) случаев). Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей.

Уровни цитокинов (ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, ИФН-гамма) определяли с помощью иммуноферментного анализа (тест-система фирмы «Вектор-Бест», аппарат «Олимпус» компании «Текан»). Статистическую обработку количественных данных проводили на персональном компьютере с использованием статистических формул программы Microsoft Office Excel. Была рассчитана средняя арифметическая $M \pm m$, определена

достоверность различий средних значений и коэффициента корреляции по критерию Стьюдента.

Уровни цитокинов в период обострения у детей с IgE-ассоциированным и не IgE-ассоциированным АтД достоверно не различались. Такие данные указывают на преобладание Th2-типа иммунного ответа и предполагают аналогичные механизмы патогенеза в этих группах детей с АтД, несмотря на различные пусковые механизмы развития заболевания (табл. 2).

При исследовании цитокинов сыворотки у больных АтД, находящихся в периоде обострения, установлено, что уровень продукции ИФН-гамма был достоверно снижен у детей с тяжелым и среднетяжелым течением – $1,24 \pm 0,32$ и $1,32 \pm 0,21$ пг/мл соответственно по сравнению с легким течением ($11,1 \pm 1,12$ пг/мл) ($p < 0,05$). При тяжелом ($27,3 \pm 4,51$ пг/мл) и среднетяжелом течении ($13,41 \pm 9,0$ пг/мл) АтД уровень ИЛ-1-бета был выше, чем при легком течении ($p < 0,05$). У пациентов с выраженным обострением при тяжелом течении (оценка по SCORAD более 40 баллов) уровень ИЛ-6 составил $192,5 \pm 22,4$ пг/мл, при среднетяжелом – $163,03 \pm 22,6$ пг/мл. Следовательно, достоверных различий между этими группами нет. Показатели ИЛ-6 сыворотки при тяжелом и среднетяжелом течении АтД существенно превышали таковые ($p < 0,05$) при легком течении ($28,45 \pm 2,25$ пг/мл).

Таблица 1. Распределение детей по нозологической форме АтД и поло-возрастным характеристикам

Форма	Итого	6 месяцев – 2 года 1 месяц		2 года 1 месяц – 10 лет		10 лет 1 месяц – 14 лет		Всего	
		мальчики	девочки	мальчики	девочки	мальчики	девочки	мальчики	девочки
Не IgE-ассоциированный	41	10	8	4	5	5	9	19	22
IgE-ассоциированный	64	14	11	12	7	10	10	36	28
Итого	105	24	19	16	12	15	19	55	50

Таблица 2. Содержание цитокинов при АтД в зависимости от степени тяжести заболевания в период обострения

Группа	Степень тяжести	ИФН-гамма, пг/мл	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ФНО-альфа, пг/мл
Основная ($n = 105$)	Легкая ($n = 38$) (1)	$11,1 \pm 1,12^*$ (2–4)	$5,43 \pm 1,4^*$ (2–4)	$28,45 \pm 2,25^*$ (2–4)	$37,2 \pm 3,4^*$ (2–4)	$13,32 \pm 1,34^*$ (2–4)
	Средняя ($n = 55$) (2)	$1,32 \pm 0,21^*$ (1, 4)	$13,41 \pm 9,0^*$ (1, 4)	$163,03 \pm 22,6^*$ (1, 4)	$184,0 \pm 21,33^*$ (1, 4)	$46,1 \pm 4,01^*$ (1, 4)
	Тяжелая ($n = 12$) (3)	$1,24 \pm 0,32^*$ (1, 4)	$27,3 \pm 4,51^*$ (1, 4)	$192,5 \pm 22,4^*$ (1, 4)	$195,7 \pm 19,4^*$ (1, 4)	$48,6 \pm 11,4^*$ (1, 4)
Контрольная ($n = 20$) (4)		$14,36 \pm 1,42$	$2,26 \pm 0,15^*$	$14,08 \pm 1,19$	$19,79 \pm 2,04$	$2,37 \pm 0,18$

* $p < 0,05$ в группе сравнения по степени тяжести.



Таблица 3. Показатели иммуноглобулинов у детей

Показатель	Основная группа (n = 105)			Контрольная группа (n = 20)
	Легкая степень (n = 55)	Средняя степень (n = 12)	Тяжелая степень (n = 38)	
IgA, г/л	1,94 ± 0,02	1,86 ± 0,06 p > 0,05	0,42 ± 0,05 p < 0,05	1,90 ± 0,04
IgE, МЕ/л	105,3 ± 6,2	134,4 ± 6,2 p < 0,05	204,0 ± 8,9 p < 0,05	90,8 ± 6,6
IgG, г/л	6,12 ± 0,11	7,67 ± 0,75 p < 0,05	5,6 ± 0,28 p < 0,05	12,0 ± 0,2
IgM, г/л	0,44 ± 0,32	0,44 ± 0,12 p < 0,05	0,45 ± 0,28 p < 0,05	1,45 ± 0,06

Примечание. p – достоверность различий показателей по отношению к группе здоровых детей.

Таблица 4. Показатели неспецифических факторов защиты у детей

Показатель	Основная группа (n = 105)			Контрольная группа (n = 20)
	Легкая степень (n = 38)	Средняя степень (n = 55)	Тяжелая степень (n = 12)	
Активность фагоцитоза, %	59,1 ± 1,83	45,6 ± 2,17 p < 0,05	34,17 ± 2,83 p < 0,05	69,12 ± 2,8
Фагоцитарный индекс	4,8 ± 0,05	3,24 ± 0,36 p < 0,05	2,48 ± 0,07	6,48 ± 0,07
Активность лизоцима, %	35,3 ± 0,41	24,88 ± 1,12 p < 0,05	20,08 ± 0,38 p < 0,05	36,95 ± 0,13
ЦИК, ед	36,1 ± 0,34	40,74 ± 4,98	57,76 ± 3,56 p < 0,05	36,4 ± 2,26

Примечание. p – достоверность различий показателей по отношению к группе здоровых детей. ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

Таблица 5. Показатели субпопуляций лимфоцитов у детей

Субпопуляция лимфоцитов	Основная группа (n = 105)			Контрольная группа (n = 20)
	Легкая степень (n = 38)	Средняя степень (n = 55)	Тяжелая степень (n = 12)	
CD3, %	69,2 ± 0,49	57,7 ± 0,98 p < 0,05	34,17 ± 2,83 p < 0,05	71,3 ± 0,56
CD4, %	32,8 ± 0,20	26,03 ± 0,71	28,25 ± 0,34 p < 0,05	33,90 ± 0,31
CD8, %	26,12 ± 0,43	24,88 ± 1,12 p < 0,05	21,87 ± 0,33 p < 0,05	27,55 ± 0,45
CD19, %	12,3 ± 0,12	40,74 ± 4,98	14,89 ± 0,42	19,80 ± 0,40

Примечание. p – достоверность различий показателей по отношению к группе здоровых детей.

Аналогичные результаты мы получили при анализе уровня ИЛ-8 у пациентов в периоде обострения. При среднетяжелом, тяжелом и легком течении показатели ИЛ-8 составили 195,7 ± 19,4, 184,0 ± 21,33 и 37,2 ± 3,4 пг/мл соответственно. Были определены высокие концентрации ФНО-альфа в крови у больных с тяжелым (48,6 ± 11,4 пг/мл) и среднетяжелым течением (46,1 ± 4,01 пг/мл). Достоверных различий в уровне ФНО-альфа у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания не выявлено. При легком течении заболевания уровень ФНО-

альфа составил 13,32 ± 1,34 пг/мл. Это достоверно ниже показателей при тяжелом и среднетяжелом течении заболевания.

При оценке показателей иммуноглобулинов (Ig) A, M и G установлено достоверное снижение показателей IgA и IgG: 0,42 ± 0,05 против 1,94 ± 0,02 (p > 0,05) и 5,6 ± 0,28 против 12,0 ± 0,2. Достоверной разницы между показателями у детей с легкой и среднетяжелой степенью тяжести не зарегистрировано. Отмечалась лишь достоверная разница с показателями контрольной группы. Уровень IgE достоверно выше у детей с тяжелой и среднетяжелой

формой. У детей с легкой формой наблюдалась лишь тенденция к повышению показателя. IgM в группе больных детей не менялся (табл. 3). В ходе исследования проанализировано состояние неспецифической резистентности организма. Изучение системы фагоцитоза предполагало определение фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса и активности лизоцима. На основании оценки результатов данного процесса было выявлено снижение показателей фагоцитарного индекса и активности лизоцима у детей со среднетяжелой и тяжелой формой заболевания. У таких пациентов также наблюдалось достоверное снижение уровня активности лизоцима. При легкой форме достоверной разницы не выявлено. Уровни циркулирующих иммунных комплексов были достоверно повышены у детей с тяжелой формой АтД (табл. 4).

Результаты исследования субпопуляций лимфоцитов показали снижение процентного содержания CD3-, CD4-, CD8-лимфоцитов у детей с тяжелой формой (табл. 5). Таким образом, уровень выделения провоспалительных цитокинов напрямую зависел от распространенности и степени тяжести процесса при АтД. Наибольшие концентрации отмечались при тяжелом и среднетяжелом течении заболевания, а также при распространенном и диффузном поражении кожи. При легкой форме заболевания уровень цитокинов достоверно отличался от уровня цитокинов при тяжелом и среднетяжелом течении заболевания. Уровень ИФН-гамма также был напрямую связан со степенью тяжести. Наименьшие концентрации отмечались при легком течении заболевания.

Обсуждение

В исследовании отмечалось достоверное снижение показателей CD3-, CD4-, CD8-лимфоцитов у детей с тяжелой формой заболевания, а также уменьшение показателей IgA и IgG и угнетение активности лизоцима. При легкой форме уровни цитокинов достоверно отличались от таковых при тяжелом и среднетяжелом течении. Уровень ИФН-гамма в большей степени зависел от сте-



пени тяжести состояния. Наиболее низкое его содержание зафиксировано у детей с легкой формой. Установлено, что показатели IgE повышаются во время обострения атопии.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о значительных нарушениях в системе местного и системного иммунитета, что требует коррекции нарушений

и включения в комплексную терапию иммуномодулирующих препаратов. Это позволит снизить риск развития тяжелых форм заболевания и обострений. *

Литература

1. Зайцева О.В. Атопический дерматит: стратегия и тактика педиатра // Практика педиатра. 2013. № 1. С. 5–8.
2. Boguniewicz M., Leung D.Y. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 125. № 1. P. 4–13.
3. Xu F., Yan S., Li F. et al. Prevalence of childhood atopic dermatitis: an urban and rural community-based study in Shanghai, China // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 5. P. e36174.
4. Кудрявцева А.В., Флуер Ф.С., Балаболкин И.И. Зависимость тяжести течения атопического дерматита у детей от токсинпродуцирующих свойств штаммов золотистого стафилококка // Российский педиатрический журнал. 2009. № 3. С. 31–37.
5. Лечение аллергических болезней у детей / под ред. И.И. Балаболкина. М.: МИР, 2008.
6. Гребенченко Е.И., Гуцин И.С., Феденко Е.С. Фармакологический контроль холинергической составляющей кожного зуда у больных атопическим дерматитом // Российский аллергологический журнал. 2009. № 5. С. 3–10.
7. Ревякина В.А., Агафонов А.С. Атопический дерматит у детей. Современная проблема // Российский аллергологический журнал. 2008. № 3. С. 57–61.
8. Кудрявцева А.В., Ксензова Л.Д., Катосова Л.К. Комплексная терапия тяжелых форм атопического дерматита у детей и подростков. Материалы XVII конгресса «Человек и лекарство». М., 2011. С. 387–388.
9. Kezic S., O'Regan G.M., Lutter R. et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 129. № 4. P. 1031–1039.e1.
10. Raap U., Weißmantel S., Gehring M. et al. IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis // Pediatr. Allergy Immunol. 2012. Vol. 23. № 3. P. 285–288.
11. Choi W.J., Ko J.Y., Kim J.W. et al. Prevalence and risk factors for atopic dermatitis: a cross-sectional study of 6,453 Korean preschool children // Acta Derm. Venereol. 2012. Vol. 92. № 5. P. 467–471.

Violations of Indicators of Local and Systemic Immunity in Children with Atopic Dermatitis

T.B. Kasokhov, MD, PhD, Prof.^{1,2}, A.A. Tsareva², A.I. Mazur², Z.A. Tsoraeva, PhD¹, A.Z. Ramonova², A.K. Tedeev¹

¹ Institute of Biomedical Reserches of Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences

² North Ossetia State Medical Academy

Contact person: Timofey B. Kasokhov, kasohov@mail.ru

Recently, there has been a steady increase in allergic diseases, which are widespread. On the globe, about 30–40% suffer from allergies. Of particular importance is the increase in the incidence of allergies among the child population, as well as severe manifestations, atypical forms of allergic diseases that are difficult to respond to traditional therapy. It is shown that the incidence of atopic dermatitis is now very common in young children. The development of allergic inflammation in atopic dermatitis is associated with a violation of the balance of lymphocytes, mediators of intercellular interaction. Currently, in the view of the pathogenesis of atopic dermatitis, an important importance is given to the immune system, the indicators of cellular, humoral, local immunity, as well as pro- and anti-inflammatory cytokines. It is cytokines – mediators of intercellular interaction that are important in the regulation of the immune response in atopic dermatitis. Insufficient attention is paid to the state of local immunity of the skin. The relationship of humoral and cellular immunity with local immunity is reflected in the literature rather sparsely. To date, the question remains open. 70 patients with the diagnosis of atopic dermatitis in the pulmonology Department of the Republican children's clinical hospital of the Ministry of health of the Republic of North Ossetia – Alania were under observation. Observation of patients with this pathology was carried out in the period from 2016 to 2019. Among them were 40 boys and 30 girls. All children with ATD were divided into 2 groups: IgE-associated and non-IgE-associated. Clinical and immunological laboratory parameters were evaluated and local and systemic immunity in atopic dermatitis was assessed on the basis of the obtained data.

Key words: atopic dermatitis, immune status, cytokines, local immunity, systemic immunity

недуга