

УДК 616.5-002-056.46-06:612.017.1]-053.2

DOI 10.11603/24116-4944.2016.2.6849

© **О. Є. Федорців, О. М. Мочульська, Я. В. Олійник**ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»**СТАН КЛІТИННОГО ТА ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ, ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС
І МЕДІАТОРИ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ В ДІТЕЙ**

СТАН КЛІТИННОГО ТА ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ, ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС І МЕДІАТОРИ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ В ДІТЕЙ. У даній статті наведено результати імунологічного обстеження дітей з atopічним дерматитом та практично здорових дітей віком від 1 до 18 років. Виявлено зміни та проведено оцінку показників клітинної і гуморальної ланок імунітету, цитокінового статусу та рівня сироваткових імуноглобулінів, що залежали від ступеня тяжкості клінічного перебігу atopічного дерматиту. Оцінку тяжкості перебігу захворювання проводили напівкількісним методом за індексом SCORAD (Scoring of Atopik Dermatitis). Обґрунтовано доцільність і перспективу застосування імунологічного обстеження у дітей з atopічним дерматитом для оцінки динаміки перебігу захворювання.

СОСТОЯНИЕ КЛЕТЧОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА, ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС И МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ. В данной статье представлены результаты иммунологического обследования детей с atopическим дерматитом и детей контрольной группы в возрасте от 1 до 18 лет. Выявлены изменения и проведена оценка показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, цитокінового статуса и уровня сывороточных иммуноглобулинов, которые зависели от степени тяжести клинического течения atopического дерматита. Оценка тяжести течения atopического дерматита проводили полуколичественным методом по индексу SCORAD (Scoring of Atopik Dermatitis). Обоснованы целесообразность и перспектива применения иммунологического обследования у детей с atopическим дерматитом для оценки динамики течения заболевания.

INDICATORS OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY, CYTOKINE STATUS AND INFLAMMATORY MEDIATORS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS. This article presents the results of immunological examination of children with atopіc dermatitis and control group of children age from 1 to 18 years. The changes in indicators of cellular and humoral immunity, cytokine status and serum immunoglobulins were found and evaluated, which dependent on the severity of the clinical course of atopіc dermatitis. Evaluation of severity of atopіc dermatitis was conducted by semiquantitative index SCORAD (Scoring of Atopik Dermatitis). Expediency and perspective of application immunological examination in children with atopіc dermatitis is substantiated in this research to assess dynamics of the disease.

Ключові слова: atopічний дерматит, імунологічне обстеження, клітинний і гуморальний імунітет, цитокіновий статус, сироваткові імуноглобуліни.

Ключевые слова: atopический дерматит, иммунологическое обследование, клеточный и гуморальный иммунитет, цитокіновый статус, сывороточные иммуноглобулины.

Key words: atopіc dermatitis, immunological examination, cellular and humoral immunity, cytokine status, serum immunoglobulins.

ВСТУП. Останні десятиліття відзначаються значним зростанням поширеності алергічних захворювань в усьому світі [1, 7]. У структурі алергічних захворювань особливе місце посідає atopічний дерматит, що становить від 50 до 75 %, він є одним із найчастіших та перших проявів алергії, нерідко трансформується надалі в інші форми алергії, суттєво знижує якість життя дітей незалежно від віку, потребує тривалого та етапного лікування і реабілітації [1–3]. У різних країнах на atopічний дерматит хворіють від 10 до 20 % дітей [5]. Шкіра при atopічному дерматиті – це не тільки «дзеркало atopії», але й «entry point» (вхідні ворота) для наступних системних алергічних захворювань [4]. Atopічний дерматит розглядається як дебют «алергічного маршу» в дітей і головний фактор ризику формування респіраторної алергії в подальшому [4, 7]. Доведено патофізіологічний зв'язок між тяжким перебігом atopічного дерматиту в дітей, бронхіальною астмою та алергічним ринітом, що становить так звану алергічну (atopічну) триаду [6, 8].

У механізмах патогенезу і розвитку atopічного дерматиту важливу роль відіграють порушення синтезу ряду речовин та функції визначених клітин: 1) порушення синтезу білків, що відповідають за цілісність епідермального

бар'єру; 2) імунні порушення зі змінами балансу між окремими субпопуляціями лімфоцитів, які синтезують відповідні цитокіни; 3) генетична схильність, що реалізується під впливом зовнішніх факторів ризику [3, 5]. Незважаючи на підвищений інтерес дослідників у сфері вивчення генетичних і патофізіологічних аспектів atopічного дерматиту, етіопатогенез даного захворювання ще повністю не ясний [3].

У зв'язку з цим, перспективним напрямком досліджень залишається вивчення особливостей імунних механізмів формування atopічного дерматиту, а саме: показників клітинного і гуморального імунітету, цитокінового статусу, що є особливо актуальними в наш час [5, 7].

Мета роботи – вдосконалити діагностику atopічного дерматиту в дітей на основі оцінки змін показників імунологічного статусу залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У процесі виконання науково-дослідної роботи було обстежено 128 дітей, хворих на atopічний дерматит, та 40 дітей контрольної групи віком від 1 до 18 років. Усім дітям були проведені загальноклінічні методи дослідження: оцінка скарг, анамнестичних даних, об'єктивного статусу пацієнтів із визначенням показників фізичного розвитку, загальні клініко-лабораторні й біохі-

мічні, імунологічні, алергологічні, інструментальні методи дослідження, такі, як УЗД шкіри і дерматоскопія. Імунологічне обстеження включало оцінку показників клітинної та гуморальної ланок імунітету із визначенням концентрації субпопуляцій лімфоцитів (CD₃, CD₄, CD₈, CD₁₆, CD₁₉) методом проточної цитофлюориметрії, сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgE, IgG), показників цитокинового статусу – інтерлейкінів (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10), INF-γ та рівня гістаміну сироватки крові методом імуноферментного аналізу. Оцінку тяжкості перебігу atopічного дерматиту проводили напівкількісним методом за індексом SCORAD (Scoring of Atopіk Dermatitis), який розробила Європейська робоча група експертів [8]. Шкала SCORAD передбачає бальну систему оцінки поширеності уражень, шести об'єктивних (еритема/гіперемія, набряк/інтенсивність папул, мокнуття/кірки, екскоріація, ліхеніфікація/лущення, сухість шкіри), кожен з яких оцінюють від 0 до 3 балів, і двох суб'єктивних (свербіж і порушення сну) симптомів, кожен з яких оцінюють від 0 до 10 балів, які заносять в оцінювальний аркуш. Оцінки виставляють у спеціальній таблиці, на їх підставі розраховують загальний індекс SCORAD [7, 8]:

$$SCORAD = A/5 + 7 \times B/2 + C,$$

де А – площа ураження шкіри у відсотках, визначена за правилом дев'яток;

В – сума балів об'єктивних ознак;

С – сума балів суб'єктивних ознак.

Статистичну обробку матеріалу здійснювали за допомогою стандартних алгоритмів варіаційної статистики, для розрахунків використовували комп'ютерні програми Excel (Microsoft Office, USA) і Statistica 6.0 та on-line калькулятор SISA (Simple Interactive Statistical Analysis), розраховували t-критерій Стьюдента або критерій χ² (різницю вважали вірогідною при p≤0,01 або p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Розподіл відповідно до вікових форм atopічного дерматиту становив: малюкова форма – 15,63 %, дитяча – 54,69 %, підліткова – 29,69 %. Розподіл за ступенем тяжкості перебігу захворювання: легкий ступінь діагностовано у 53,91 % хворих, середній – у 35,16 %, тяжкий – у 10,94 %. За поширеністю патологічного процесу на шкірі у 55,47 % дітей спостерігалась обмежено-локалізована форма, в 35,16 % – поширена, у 9,38 % – дифузна. Поширеність клініко-мор-

фологічних форм atopічного дерматиту в обстежуваних дітей була представлена таким чином: ексудативна – 9,38 %, еритематозно-сквамозна – 16,41 %, еритематозно-сквамозна з ліхеніфікацією – 50,78 %, ліхеноїдна – 22,66 %, пруригоподібна – 0,78 %. Перебіг atopічного дерматиту був ускладнений стафілострептодермією у 17,19 % випадків серед обстежуваних. Захворювання виникло на фоні уродженого іхтіозу шкіри в 2,34 % дітей. Оцінювали тяжкість перебігу atopічного дерматиту в дітей за шкалою SCORAD, відмічали зростання індексу SCORAD від найнижчого значення при легкому перебігу до найвищих значень при тяжкому перебігу захворювання (табл. 1).

При аналізі показників клітинного імунітету виявлено, що загальна кількість лейкоцитів у дітей з atopічним дерматитом не перевищувала норми, але вірогідно зростала в разі тяжкого перебігу, і показники були вищими, ніж у контрольній групі (табл. 2).

В усіх вікових групах та при різному ступені тяжкості atopічного дерматиту спостерігалась тенденція до лімфоцитозу. Субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові за кластерами диференціації мав певні особливості залежно від ступеня тяжкості захворювання. Так, у всіх пацієнтів з atopічним дерматитом відмічали вірогідне зменшення абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів (CD₃), одночасно характерним було вірогідне зростання Т-лімфоцитів желперів (CD₄) при вірогідному зниженні Т-лімфоцитів супресорів (CD₈) (p<0,05), причому більш вираженим воно було при тяжкому перебігу недуги. Внаслідок дисбалансу між CD₄ та CD₈ лімфоцитами імунорегуляторний індекс зростав (p<0,05), причому його підвищення відбувалося співвідносно до зростання тяжкості atopічного дерматиту. Спостерігали статистично вірогідне збільшення кількості В-лімфоцитів (CD₁₉), а також збільшення кількості Т-лімфоцитів натуральних кілерів (CD₁₆) (p<0,05).

Отримані дані показників цитокинового статусу в дітей з atopічним дерматитом також достовірно відрізнялись від контрольної групи (табл. 3).

Аналіз середніх рівнів інтерлейкінів у дітей з atopічним дерматитом показав вірогідне зниження IL-2 при вірогідному зростанні IL-4, IL-6, IL-10 порівняно зі здоровими (p<0,05), що більш вираженим було при тяжкому перебігу

Таблиця 1. Середні значення індексу SCORAD залежно від тяжкості atopічного дерматиту в дітей (M±m)

Тяжкість atopічного дерматиту	Індекс SCORAD, бали
Легкий	18,73±0,27
Середньотяжкий	49,87±1,62
Тяжкий	83,59±2,18

Таблиця 2. Субпопуляційний склад лімфоцитів у дітей з atopічним дерматитом залежно від тяжкості перебігу та дітей контрольної групи (M±m)

Тяжкість atopічного дерматиту	L, ×10 ⁹ /л	CD ₃ , %	CD ₄ , %	CD ₈ , %	CD ₁₆ , %	CD ₁₉ , %	CD ₄ /CD ₈
Легкий	6,25±0,37*	70,81±0,15*	47,93±0,13*	22,88±0,12*	14,82±0,08*	15,04±0,16*	2,09±0,12*
Середньотяжкий	6,29±0,48*	71,58±0,21*	52,69±0,17*	18,88±0,21*	16,88±0,13*	17,77±0,14*	2,79±0,19*
Тяжкий	8,75±0,80*	72,02±0,30*	55,68±0,26*	17,19±0,38*	18,61±0,32*	19,57±0,15*	3,24±0,32*
Контрольна група	5,37±0,19	72,37±0,12	44,52±0,20	27,84±0,22	13,18±0,08	12,05±0,13	1,59±0,21

Примітка. Тут і в таблицях 2–4: * – вірогідність різниці між показниками дітей з atopічним дерматитом та дітей контрольної групи (p<0,05).

недуги. Під час дослідження рівнів INF- γ відзначено достовірне їх зниження при atopічному дерматиті порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Дослідження показників гуморальної ланки імунітету у хворих і практично здорових дітей виявило тенденцію до дизімуноглобулінемії в дітей з atopічним дерматитом порівняно з контрольною групою. Встановлено вірогідне

зниження рівнів сироваткового IgA, особливо виражене при тяжкому перебігу захворювання, відмічали тенденцію до помітного підвищення концентрації сироваткових IgE та IgG у дітей з atopічним дерматитом ($p < 0,05$), що корелювало зі ступенем тяжкості клінічного перебігу недуги. Аналіз концентрації гістаміну сироватки показав вірогідне його зростання при atopічному дерматиті (табл. 4).

Таблиця 3. Цитокиновий статус і рівень інтерферону-гамма у дітей з atopічним дерматитом залежно від тяжкості перебігу та дітей контрольної групи (M \pm m)

Тяжкість перебігу atopічного дерматиту	IL-2, нг/л	IL-4, нг/л	IL-6, нг/л	IL-10, нг/л	INF- γ , нг/л
Легкий	3,62 \pm 0,05*	1,33 \pm 0,02*	5,13 \pm 0,11*	7,30 \pm 0,12*	6,13 \pm 0,12*
Середньотяжкий	3,07 \pm 0,04*	2,02 \pm 0,08*	8,28 \pm 0,20*	9,99 \pm 0,34*	3,94 \pm 0,15*
Тяжкий	2,10 \pm 0,14*	3,66 \pm 0,19*	16,85 \pm 0,99*	16,75 \pm 1,70*	2,30 \pm 0,29*
Контрольна група	5,65 \pm 0,15	0,44 \pm 0,02	1,99 \pm 0,14	5,33 \pm 0,12	8,14 \pm 0,10

Таблиця 4. Рівні сироваткових імуноглобулінів і гістаміну в дітей з atopічним дерматитом залежно від тяжкості перебігу та дітей контрольної групи (M \pm m)

Тяжкість atopічного дерматиту	IgA, г/л	IgE, МО/мл	IgG, г/л	Гістамін, мкг/л
Легкий	1,54 \pm 0,05*	306,62 \pm 9,95*	10,26 \pm 0,08*	2,02 \pm 0,10*
Середньотяжкий	1,45 \pm 0,32*	403,67 \pm 12,29*	10,85 \pm 0,15*	4,16 \pm 0,19*
Тяжкий	0,72 \pm 0,04*	784,90 \pm 65,93*	13,24 \pm 0,39*	7,85 \pm 0,39*
Контрольна група	2,20 \pm 0,04	27,85 \pm 2,10	8,36 \pm 0,14	0,50 \pm 0,04

ВИСНОВКИ. Для дітей з atopічним дерматитом характерні порушення клітинної ланки імунітету з розвитком дисбалансу між окремими субпопуляціями лімфоцитів. Перебіг алергодерматозу супроводжується зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів із зростанням кількості Т-хелперів та зниженням кількості Т-супресорів, відповідним підвищенням імунорегуляторного індексу, а також збільшенням кількості В-лімфоцитів і Т-лімфоцитів натуральних кілерів. Відмічено зміни в цитокиновій системі дітей: зниження IL-2, зростання IL-4, IL-6, IL-10, що залежало від тяжкості перебігу недуги. Аналіз показників гуморальної ланки імунітету в дітей, хворих на atopічний дерматит, показав тенденцію до дизімуноглобулінемії зі зниженням рівнів сироваткового IgA, підвищенням концентрації сироваткових IgE та IgG. У дітей з atopічним дерматитом було виявлено зниження концентрації INF- γ та зростання гістаміну сироватки крові.

Таким чином, з метою оптимізації діагностики atopічного дерматиту, оцінки тяжкості та динаміки клінічного перебігу,

ефективності проведеної терапії, подальшого прогнозу доцільно визначати показники клітинної і гуморальної ланок імунітету з визначенням концентрації субпопуляцій лімфоцитів, цитокинового статусу, рівня сироваткових імуноглобулінів, інтерферону, а також концентрації гістаміну в сироватці крові.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Потребують подальшого вивчення імунні механізми патогенезу при atopічному дерматиті в дітей. Вважаємо доцільним подальше дослідження показників клітинного і гуморального імунітету, в тому числі субпопуляційного складу лімфоцитів, імуноглобулінів, цитокинового статусу, інтерферонів, концентрації гістаміну сироватки в дітей з atopічним дерматитом, з метою діагностики, контролю ефективності проведеної терапії та вивчення динаміки перебігу захворювання. Розробка та вдосконалення нових сучасних методів діагностики atopічного дерматиту дозволить індивідуалізувати і підвищити ефективність лікування та профілактики цієї патології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беш Л. В. Атопічний дерматит у дітей / Л. В. Беш // Здоров'я ребенка. – 2012. – № 2. – С. 37.
2. Беш Л. В. Атопічний дерматит у дітей: аналіз діагностичних і тактичних помилок / Л. В. Беш // Здоров'я України. – 2013. – Тематичний номер «Алергологія». – С. 52–53.
3. Давлетбаева Г. Р. Иммуные нарушения у детей с atopическим дерматитом в сочетании с хроническими заболеваниями / Г. Р. Давлетбаева // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – № 4. – С. 56–64.
4. Дутчак Г. М. Особливості перебігу atopічного дерматиту у дітей / Г. М. Дутчак, О. Б. Синоверська // Здоров'я ребенка. – 2011. – № 6. – С. 33–35.
5. Невозинская З. А. Возможности контроля над течением atopического дерматита / З. А. Невозинская, К. Т. Плиева, И. М. Корсунская // Consilium Medicum. Дерматология. – 2016. – С. 49–53.

6. Охотникова О. М. Механизмы формирования и клинические особенности течения «аллергического марша» у детей / О. М. Охотникова // Здоров'я України. – 2010. – Тематичний номер (квітень). – С. 16–17.

7. Ruby Pawankar, Giorgio Walter Canonica, Stephen T. Holgate, Richard F. Lockey. On behalf of the World Allergy Organization (WAO), the authors of the WAO White Book on Allergy 2011-2012: Executive Summary express their gratitude to the charity, Asthma, Allergy, and Inflammation Research (AAIR) for support in the production of this publication. United States of America. – 2012. – 220 pages.

8. Severity scoring of atopіc dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopіc Dermatitis // Dermatology. – 1993. – Vol. 186 (1). – P. 23–31.

Отримано 27.07.16