

УДК616-056.43:612.017.1]-053.2

*Е.В. Просекова, В.В. Деркач, В.А. Сабыныч,
Т.Н. Шестовская, Ю.В. Иванова, С.Ю. Нетесова*

СОСТОЯНИЕ ИММУННЫХ И ЦИТОКИНОВЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

Владивостокский государственный медицинский университет,
Дальневосточный филиал НИИ клинической иммунологии СО РАМН (г. Владивосток),
Детская городская клиническая больница (г. Владивосток)

Ключевые слова: аллергические заболевания, иммунный и цитокиновый механизм, дети.

По уровню социально-экономического ущерба, негативному влиянию на индекс здоровья и качество жизни пациентов за последние десятилетия аллергические заболевания вошли в число первых трех патологий в структуре болезней человека [1]. Широкая распространенность и выявляемость более чем у трети населения планеты, ежегодный повсеместный рост заболеваемости, утяжеление клинического течения патологического процесса и значительные затраты на терапию определяют аллергические заболевания как глобальную медико-социальную и экономическую проблему [2, 9]. До недавнего времени данные о распространенности аллергических заболеваний в России основывались на статистических отчетах, составляемых лечебно-профилактическими учреждениями по обращаемости, что не отражало их истинной распространенности. В общей структуре аллергических заболеваний бронхиальная астма, атопический дерматит и аллергический ринит занимают особое место. В Приморье среди детей распространенность кардинальных симптомов атопического дерматита отмечена в 9,2–12,4%, бронхиальной астмы — в 10%, аллергического ринита — в 22,6–23,1% случаев. У 4,4–6,2, 1,1–1,5 и 0,7–1,7% детей соответственно диагноз данных заболеваний официально установлен в медицинских учреждениях. Только один ребенок из двух с атопическим дерматитом, один из четырех с бронхиальной астмой и один из восьми с аллергическим ринитом находятся на диспансерном наблюдении [6].

Аллергические заболевания, в патогенез которых вовлечены клетки иммунной системы, регуляторные молекулы и соответствующие рецепторы, относятся к иммуноопосредованным [10]. Они характеризуются нарушением регуляции иммунитета, хроническим воспалением и повреждением тканей [7, 8]. Несмотря на успехи иммунологии, особенности цитокиновых механизмов и роль иммунных клеток при аллергических заболеваниях находятся в процессе изучения [3–5].

Исследования иммунного и цитокинового статуса детей, проведенные на курсе клинической лабораторной диагностики в 2001–2005 гг., включали

мониторинг целого ряда параметров в комплексе с клинико-биохимическими и функциональными показателями. Иммунофлуоресцентным методом определяли кластеры дифференцировки (CD), радиальной иммунодиффузией в геле — иммуноглобулины (IgA, IgG, IgM), методом преципитации с ПЭГ-6000 — циркулирующие иммунные комплексы. Регистрировали показатели фагоцитоза (НСТ-тест, индекс Райта, Гамбургера и завершенность фагоцитоза), уровни общего и специфического IgE, а также цитокинов (интерлейкинов 1, 4, 6, 13, у-интерферона и фактора некроза опухоли- α) в сыворотке крови, слюне и назальном секрете. Исследование цитокинов в биологических жидкостях проводилось иммуноферментным методом в сэндвич-варианте наборами R&D Diagnostics Inc. (США).

У детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой в преобладающем большинстве случаев (84%) зарегистрирован дефицит секреторного IgA в назальном секрете ($0,16 \pm 0,04$ против $0,62 \pm 0,06$ г/л в контроле), определявший снижение местных барьерных функций слизистых оболочек верхних дыхательных путей. При бронхиальной астме выявлено функциональное перенапряжение фагоцитарной активности нейтрофилов: повышение спонтанной НСТ-реакции до $23,96 \pm 1,72\%$ в период обострения и до $28,46 \pm 1,58\%$ в период стихания клинических проявлений заболевания, снижение фагоцитарного резерва ($1,32 \pm 0,09$ против $1,96 \pm 0,06$ в контроле). У большей части детей с аллергическим ринитом и у 90% с бронхиальной астмой отмечено падение фагоцитарных индексов Гамбургера ($35,8 \pm 1,1$ против $66,0 \pm 0,8\%$ у здоровых) и Райта. Изменения в фагоцитарной защите были более выражены при тяжелой бронхиальной астме и при сочетании бронхиальной астмы и аллергического ринита.

В группе здоровых детей относительное содержание CO^{3+} -лимфоцитов в возрасте 3–6 лет составило $54,8 \pm 1,4\%$ и у школьников — $58,7 \pm 1,3\%$, CD^{4+} — $33,4 \pm 1,3$ и $35,4 \pm 1,8\%$, CD^{8+} — $20,6 \pm 0,9$ и $23,5 \pm 1,1\%$ соответственно. При бронхиальной астме установлено снижение концентрации CO^{3+} -клеток (до $29,3 \pm 0,9\%$) в сочетании с дисбалансом регуляторных субпопуляций CD^{4+}/CD^{8+} , более выраженное у детей старшего возраста и при тяжелом течении болезни. Уровень лимфоцитов CD^{4+} при бронхиальной астме колебался от 24 до 30%, CD^{8+} — от 7 до 18%. Содержание CD^{22+} -клеток было аналогично показателям здоровых сверстников — $21,3 \pm 1,6$ и $22,9 \pm 0,9\%$ соответственно. В иммуноглобулиновом спектре сыворотки крови при аллергическом рините в сочетании с бронхиальной астмой зафиксированы низкие уровни IgA ($0,84 \pm 0,08$ против $1,42 \pm 0,03$ г/л в контроле) и IgG ($7,40 \pm 0,31$ против $10,99 \pm 0,16$ г/л). Содержание IgM в сыворотке крови детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой соответствовало таковому у здоровых детей, а концентрация общего IgE превышала показатели контроля в десятки раз

(235,9±19,0 против 30,9±10,5 КЕ/л). Тяжелое клиническое течение бронхиальной астмы, сочетающейся с аллергическим ринитом, характеризовалось выраженным дефицитом клеточно-гуморального звена иммунитета с максимальным падением уровней IgA и IgG в сыворотке крови и IgA в назальном секрете, дальнейшим снижением концентрации клеток CD³⁺ и CD²⁵⁺ в периферической крови в период ремиссии при длительной, более 6 месяцев, терапии глюкокортикоидными препаратами (при сохранении высоких показателей общего IgE).

Изменения локального и системного цитокинового профиля при аллергическом рините и бронхиальной астме были однонаправленными и фиксировались в назальном секрете и сыворотке крови. Содержание цитокинов в слюне у данной группы больных было аналогично показателям контроля. При изолированном рините высокие уровни интерлейкинов 3 и 4 при снижении концентрации У-интерферона определены преимущественно в назальном секрете. Сочетанное поражение аллергическим воспалением верхних и нижних дыхательных путей сопровождалось более глубокими нарушениями структуры цитокиновой сети в назальном секрете (интерлейкин-13 — 74—230, интерлейкин-4 — 50—90, фактор некроза опухоли- α — 80—320 пг/мл) и в сыворотке крови. В группе изолированного аллергического ринита у части детей обострение болезни, спровоцированное вирусной инфекцией, характеризовалось нарастанием концентрации у-интерферона в назальном секрете до 145—165 пг/мл.

В назальном секрете контрольной группы интерлейкин-4 в минимальном количестве (менее 2 пг/мл) был найден в 40% случаев, в то время как у детей с аллергическим ринитом его концентрация составила 59,66±3,42 пг/мл. Содержание этого цитокина значительно различалось в зависимости от периода течения и формы аллергопатологии. Высокая концентрация в назальном секрете (87,62±2,59 пг/мл) отмечена в период обострения и при сочетании аллергического ринита и бронхиальной астмы, в то же время у детей с бронхиальной астмой без ринита локальное содержание интерлейкина-4 было значительно ниже — 15,04±2,21 пг/мл. Во время ремиссии аллергического ринита уровень фактора некроза опухоли- α в назальном секрете составил 1,1±0,96 пг/мл, нарастая до 9,36±2,21 пг/мл в период обострения. Сочетание ринита и астмы ассоциировано с ростом концентрации фактора некроза опухоли- α при значимом падении концентрации у-интерферона. Зафиксированы общие закономерности в динамике местного и системного содержания интерлейкина-4, фактора некроза опухоли- α и у-интерферона при аллергическом рините и бронхиальной астме, свидетельствовавшие об общих патогенетических механизмах воспаления. У преобладающего большинства детей с аллергическими заболеваниями в сыворотке крови определялись высокие уровни интерлейкина-8 (132,58±15,06 против 17,5±2,9 пг/мл

в контроле) и фактора некроза опухоли- α и низкие уровни у-интерферона (22,28±2,79 пг/мл) при отсутствии значимых различий с контролем в содержании сывороточного интерлейкина-2. Скорость и интенсивность изменений концентрации интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови и в назальном секрете отражали степень активности и тяжесть течения аллергического воспаления.

Изменения концентрации сывороточных интерлейкина-4 и у-интерферона в зависимости от тяжести течения и периода аллергических заболеваний были незначительными, отмечено повышение содержания интерлейкина-1 в сыворотке крови при бронхиальной астме. Так, уровень сывороточного интерлейкина-1 в контроле составлял 2,32±0,20 пг/мл, что было значительно ниже показателей при бронхиальной астме (3,99±0,36 пг/мл). Содержание этого цитокина зависело от активности патологического процесса и повышалось в приступный период и при утяжелении клинического течения астмы. Концентрация сывороточного интерлейкина-6 при этом заболевании также была выше, чем у здоровых детей (10,06±0,61 против 6,03±0,80 пг/мл). Утяжеление течения болезни сопровождалось нарастанием уровня интерлейкина-6 в сыворотке крови, что особенно было заметно в период обострения (14,72±1,40 пг/мл). У детей с легким течением бронхиальной астмы в период стойкой ремиссии концентрация этого цитокина в сыворотке крови не превышала таковой у здоровых сверстников (5,85±1,40 и 6,03±0,80 пг/мл соответственно). При обострении патологического процесса отмечалось увеличение содержания интерлейкина-6 в сыворотке крови, более значимое при среднетяжелом и тяжелом течении бронхиальной астмы. В последнем случае повышенная концентрация интерлейкина-6 сохранялась и во время клинической ремиссии, отражая персистирующий характер воспаления.

Содержание у-интерферона в сыворотке крови у здоровых детей во Владивостоке колебалось в пределах 76,55±4,18 пг/мл. У детей с бронхиальной астмой этот показатель равнялся 19,97±2,76 пг/мл. В период обострения астмы уровень у-интерферона был ниже (18,54±1,20 пг/мл), чем во время клинической ремиссии (24,04±2,18 пг/мл). Данные различия в зависимости от периода заболевания сглаживались при легком течении бронхиальной астмы.

В группах детей с аллергическим ринитом, бронхиальной астмой и при сочетании этих форм аллергической патологии отмечены высокие концентрации интерлейкина-13 в назальном секрете и сыворотке крови, в то время как аналогичные показатели слюны не отличались от контроля. При изолированном аллергическом рините уровень интерлейкина-13 в сыворотке крови был достоверно ниже, чем при сочетании ринита и астмы во время клинической ремиссии последней (29,88±2,2 против 128,12±5,6 пг/мл). В то же время концентрация интерлейкина-13 в назальном секрете при аллергическом рините зависела

от периода заболевания, наличия сопутствующей алергопатологии, вида, объема и продолжительности базисной терапии. Высокие уровни интерлейкина-13 в назальном секрете (105,81—257,76 пг/мл) зафиксированы при тяжелом течении аллергического ринита в случае лечения только антигистаминными препаратами без включения глюкокортикоидной топической терапии. Проведение базисного лечения не менее трех недель топическими глюкокортикоидными препаратами у данной группы детей обеспечивало снижение содержания интерлейкина-13 в назальном секрете до 74,07—89,14 пг/мл, что все-таки значительно превышало показатели контрольной группы (6,19±1,14 пг/мл).

Обследование детей, страдавших atopическим дерматитом, в Приморском крае показало преобладание удельного веса ограниченных поражений кожи при среднетяжелом (67%) и тяжелом (18%) течении болезни. Пациенты в основном предъявляли жалобы на мучительный кожный зуд и нарушение ночного сна, дистресс по причине косметического дефекта.

В период обострения дерматита выявлено снижение общего количества Т-лимфоцитов-СВ³⁺ (42,6±3,12%), дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов (снижение уровня CD⁴⁺ при содержании CD⁸⁺, близком к таковому у здоровых детей), что определяло изменение иммунорегуляторного индекса. Количество НК-клеток было снижено у 70% детей с atopическим дерматитом в 1,6 раза по сравнению с показателями контрольной группы.

При atopическом дерматите у детей зафиксировано увеличение числа CD²²⁺-клеток до 38% и CD⁹⁵⁺ до 21,3±1,7%. Концентрация IgG не отличалась от показателей контроля в 48% наблюдений, и в половине случаев она была снижена. Уровень IgA не превышал 0,80 г/л. В период обострения зафиксировано снижение фагоцитарной активности нейтрофилов: фагоцитарный показатель— 42,2±1,8%, фагоцитарное число — до 3 микробных тел, спонтанный НСТ-тест — 6,1±0,4%. Выявлена корреляционная связь степени иммунных нарушений с тяжестью течения и распространенностью аллергического воспалительного процесса при atopическом дерматите. В период минимальных клинических проявлений при среднетяжелом и тяжелом течении болезни у детей в иммунном статусе фиксировались снижение числа СО³⁺-клеток, повышение иммунорегуляторного индекса (в 1,2 раза), увеличение количества клеток CD²²⁺ и снижение фагоцитарной активности нейтрофилов.

При atopическом дерматите изменялся цитокиновый профиль слюны: интерлейкин-4 — 89,3±6,8 пг/мл (0,3±0,1 пг/мл — контроль), интерлейкин-13 — 124,41±5,9 пг/мл (2,25±0,4 пг/мл — контроль), интерлейкин-8 — 132,5±27,9 пг/мл (1,5±0,4 пг/мл — контроль) и У-интерферон — 11,9±1,7 пг/мл (65,2±3,4 пг/мл — контроль). Концентрация цитокинов в сыворотке крови: интерлейкин-4— 55,2±4,2 пг/мл, интерлейкин-13 — 39,4±4,9 пг/мл, фактор некроза опухоли — 37,3±3,2 пг/мл,

У-интерферон — 21,2±2,0 пг/мл. Уровни интерлейкинов 4 и 13 в биологических жидкостях нарастали при утяжелении течения болезни и сохранялись высокими в различные периоды заболевания. Так, концентрация интерлейкина-4 в сыворотке крови составляла 29,7±2,9 пг/мл, в слюне — 49,3±3,8 пг/мл и значимо не менялась от периода болезни, но при утяжелении клинического течения дерматита повышалась до 42,4±3,3 и 61,6±4,1 пг/мл соответственно. При легком течении и ограниченном поражении кожи содержание этого цитокина было аналогично таковому в контрольной группе.

Концентрация интерлейкина-8 в слюне при обострении atopического дерматита значительно повышалась — 132,5±27,9 против 1,5±0,4 пг/мл в контроле. В период стойкой клинической ремиссии болезни у 29% детей в сыворотке крови она была близка к норме (4,6±0,6 пг/мл). Не зафиксировано значимой корреляционной связи динамики сывороточного интерлейкина-8 и тяжести течения atopического дерматита.

В период обострения дерматита концентрация фактора некроза опухоли-ос в сыворотке крови превышала показатели здоровых детей (35,1±3,0 пг/мл), средний уровень сывороточного у-интерферона снижался (24,3±2,7 против 50,6±4,2 пг/мл в контроле). Последний показатель изменялся в зависимости от природы триггерного фактора. В период клинической ремиссии atopического дерматита содержание фактора некроза опухоли-а в сыворотке крови снижалось, а у-интерферона нарастало (до 33,8±2,8 пг/мл), и в большинстве случаев не отмечено нормализации данных показателей. Отмеченная динамика снижения содержания сывороточных интерлейкинов 4 и 8 и фактора некроза опухоли-а в период стихания клинических проявлений atopического дерматита приводила к нормализации данных показателей только лишь иногда, при легком течении заболевания и ограниченном поражении кожных покровов. Проводимая базисная терапия определяла снижение активности аллергического воспаления в коже, что иллюстрировалось изменением концентраций интерлейкинов 4 и 13, а также фактора некроза опухоли-а вначале в сыворотке крови и затем, несколько медленнее, в слюне, но не корригировала нарушения иммунного статуса и дефицит у-интерферона.

При всех изученных формах аллергических заболеваний у детей системные изменения в цитокиновом и иммунном статусе были однонаправленны, зависели от тяжести процесса и объема терапии. Проведенные исследования проиллюстрировали патогенетическую значимость дисрегуляции цитокиновых механизмов при аллергическом воспалении и диагностическую информативность мониторинга локального цитокинового и системного иммунного профиля и их корреляционную зависимость с направленностью аллергического заболевания, этиологическими и триггерными факторами.

Литература

1. Лусс Л. В. // *Consilium medicum*. — 2002. — Т. 4, №4.-С. 3-13.
2. Хаитов Р.М., Лусс Л.В., Арипова ТУ и др. // *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. — 1998. — № 9. - С. 58-69.
3. Кашкин КГ. // *Клиническая лабораторная диагностика*. - 1998. - № 11. - С. 21-36.
4. Симбирцев А.С. // *Цитокины и воспаление*. — 2002. — № 1. - С. 9-16.
5. Ярилин АА. // *Иммунология*. - 1997. - №5. - С. 7-14.
6. Просекова Е.В. *Иммунотропная терапия при бронхиальной астме у детей и ее фармакоэкономическая оценка: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Владивосток, 2000.*
7. Феденко Е.С., Ильина И.И. // *Росс, аллергол. журн.* - 2005. - №3. - С. 55-68.
8. Фрейдлин И.С., Тоголян А.А. // *Аллергология / под ред. Г.Б. Федосеева*. — СПб.: *Нормед-Издат*, 2001. — Т.1.-С. 169-381.

9. Arshad S.H. *Epidemiology and the prevention of allergy // The year in allergy*. - Oxford, 2003. - P. 3-23.
10. Romagnani S. // *Immunol. Today*. — 1997. — Vol. 18. — P. 263-266.

Поступила в редакцию 02.02.2007.

IMMUNE AND CYTOKINE MECHANISMS AT ALLERGIC DISEASES IN CHILDREN

E. V. Prosekova, V. V. Derkach, V.A. Sabynych, T.N. Shestovskaya, Yu. V. Ivanova, S. Yu. Netesova
Vladivostok State Medical University, Far East branch of scientific research institute of clinical immunology Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science, Children's city hospital (Vladivostok)

Summary — The clinical and immune features of the allergic diseases (bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis) at children in Primorsky Krai were studied. The complex research of immune pathogenesis and cytokine structure was done. It is shown, that system changes in cytokine and immune status have been unidirectional, depend on severity of process and therapy.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 2, p. 57-60.

УДК616.336-002-072.1-089.87

Б.А. Сотниченко, В.И. Макаров, Н.В. Савинцева,
О.В. Перерва, О.И. Щепетильникова

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯ ПРИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: желчно-каменная болезнь, острый холецистит, хирургическое лечение.

Значительный прогресс в лечении желчно-каменной болезни в последние годы связан с широким внедрением в клиническую практику эндовидеохирургических методов. В настоящее время вопрос о выборе операции у большинства больных с хроническим калькулезным холециститом практически всегда решается в пользу лапароскопического метода. Вместе с тем к подобным вмешательствам при осложненных формах острого холецистита подавляющее число хирургов относится с большой осторожностью. При длительности заболевания свыше 2–3 суток и поздней обращаемости за медицинской помощью увеличивается риск воспалительных осложнений в зоне желчного пузыря. Объективным фактором, сдерживающим применение лапароскопических вмешательств при осложненном холецистите, является опасность неконтролируемых кровотечений и повреждения внепеченочных желчных протоков, что обусловлено тяжелыми патоморфологическими изменениями в зоне воспалительного инфильтрата и часто требует перехода на лапаротомию. Вышеизложенные факторы склоняют хирургов в подобных случаях к традици-

онным операциям. Однако летальность при открытых вмешательствах здесь остается в несколько раз выше, чем при плановых лапароскопических операциях и достигает 7–13,5% [1, 2, 4]. Высокая летальность при открытых вмешательствах по поводу деструктивного холецистита (ДХ) побуждает все большее число хирургов к эндовидеохирургическому лечению [1–3, 5–11].

Целью настоящего исследования явился анализ результатов эндовидеохирургического лечения осложненных форм холецистолангиолитиаза и выработка наиболее рациональной хирургической тактики.

В клинике факультетской хирургии за последние 5 лет по поводу желчно-каменной болезни при остром и хроническом холецистите произведено 765 лапароскопических холецистэктомий (ЛХЭ). Данная работа основана на оценке результатов лечения 140 больных с осложненными формами холецистолангиолитиаза ввозрастеот 18до90лет. Мужчин было 34 (24,3%), женщин — 106 (75,7%). Доля лиц пожилого и старческого возраста составила 66%. Все пациенты были госпитализированы в стационар по экстренным показаниям с направительным диагнозом «Острый холецистит». Время от начала последнего приступа болей в правом подреберье до поступления в стационар составило до 24 часов в 9 случаях (6,4%), до 3 суток — в 28 (20,0%), до 7 суток — в 29 (20,7%). В остальных наблюдениях этот срок оказался больше недели. У лиц пожилого и старческого возраста отмечались следующие сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь (73), ишемическая болезнь сердца (49), сахарный диабет (14), ожирение (36), заболевания легких (2), цирроз печени (2), хронический пиелонефрит (2). Характер и структура осложнений желчно-каменной болезни у наших больных представлены в таблице.

Сочетание двух и более воспалительных осложнений встретилось более чем в половине случаев. Средняя