

ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА КРОВИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Проблема аллергических заболеваний остается одной из наиболее актуальных в современной медицине. В 2004 г. в городе Екатеринбурге зарегистрировано 4 212 больных атопическим дерматитом и 4 205 больных бронхиальной астмой, что составляет 16 на 1 тыс. детского населения. За последние четыре года отмечается тенденция к увеличению заболеваемости аллергическими болезнями в 1,1 раза. В настоящее время в этиопатогенезе данных заболеваний все большее внимание уделяется инфекционным агентам, запускающим иммунопатологический процесс в коже и бронхах. Известно, что врожденная цитомегаловирусная инфекция диагностируется у 0,5–2,5 % новорожденных, а в послеродовой период дополнительно инфицируются до 30 % новорожденных (Таболин В. А. и др., 1994).

В литературных источниках достаточно широко описаны такие факторы риска формирования аллергических заболеваний, как генетические, воздействие на организм ребенка высоких концентраций аллергенов (ингаляционных, бытовых и эпидермальных, пыльцевых и пищевых). Перенесенные вирусные инфекции могут активизировать синтез IgE за счет изменения баланса Th_2 - и Th_1 -лимфоцитов с преобладанием Th_2 -цитокинового профиля. Остается недостаточно изученной роль оппортунистических инфекций в развитии рецидивирующего обструктивного бронхита, бронхиальной астмы и атопического дерматита.

Целью настоящего исследования стало определение значимости цитомегаловирусной инфекции в формировании иммунного ответа и течении атопического дерматита и бронхиальной астмы.

На базе МУ ДГКБ № 9 и Академического медицинского центра «Семья и здоровое поколение» УГМА под наблюдением находилось 102 ребенка: 40 детей, больных рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой, в возрасте от 1 месяца до 5 лет, а также 62 ребенка с атопическим дерматитом в возрасте от 1 месяца до 3 лет. Изучение проводилось в зависимости от выделения DNA CMV-инфекции.

В комплекс обследования включено определение маркеров цитомегаловирусной инфекции методами полимеразной цепной реакции (PCR) на многоканальном амплификаторе «Терцек» (Россия) и методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением в крови антител IgM, IgG тест-системами «Медикобиологический союз» и «Вектор-Бест» на аппарате «STATFAX 310-А». Иммунофенотипирование лимфоцитов проведено на проточном цитометре «Fascal» с использованием моноклональных антител диагностическими наборами фирмы «ВЕКТОН ДИКЕНСОН». Изучение аллергического профиля больных проведено с помощью определения аллергенспецифических антител методом ИФА. Для объективизации оценки состояние больного оценивалось по шкале SCORAD. Содержание микроэлементов в сыворотке крови изучены атомно-эмиссионным методом на спектрометре «Optima 4300DV» фирмы «Perkin Elmer». Определение уровня цитокинов в сыворотке крови TNF α , IFN γ , IL $_4$ изучено твердофазным иммуноферментным методом тест-системами ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Установлено, что в группе женщин, родивших детей с данной аллергической патологией с маркерами вирусной CMV-инфекции, урогенитальные инфекции (хламидиоз, уреоплазмоз, микоплазмоз) встречались в 80 % случаев, что в два раза превышает значения группы без инфекционных маркеров. Дебют бронхообструктивного синдрома (24 %) и кожного процесса (45 %) при атопическом дерматите в группе детей с маркерами CMV-инфекции наблюдается в возрасте 3–6 месяцев. Сочетанное поражение кожи и бронхолегочной системы выявлено у 47 % детей с маркерами вирусной инфекции.

Уточнены клинические особенности течения атопического дерматита: в группе детей с PCR DNK+ CMV отмечены преобладание острофазновоспалительного кожного процесса с обнаружением ко-

рок и мокнутия в 51,6 % случаев и тенденция к ранней хронизации с появлением симптомов лихенификации кожи у 35,5 % детей ($p < 0,02$). Отмечена полиорганная заинтересованность патологического процесса с наличием гепатомегалии в 80,6 % случаев ($p < 0,05$) и симптомов поражения нервной системы (миотонический синдром, гипертензионный синдром) в 83,87 % ($p < 0,05$) случаев. Сенсibilизация к пищевым аллергенам (коровье молоко, пшеничная мука, куриное яйцо и др.) верифицирована у 25,5 % пациентов, которая не различалась в исследуемых группах.

В иммунном статусе детей с маркерами цитомегаловирусной инфекции и клиническими проявлениями атопического дерматита прослежено увеличение уровня лейкоцитов $10,07 \pm 0,76$ ($p < 0,01$) с выявлением лимфоцитоза ($p < 0,01$) и моноцитоза ($p < 0,01$), а также увеличение количества CD_8 -цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров $CD_{16/56}$ -лимфоцитов ($p < 0,05$) по сравнению с больными с атопическим дерматитом без маркеров герпесвирусной инфекции. В гуморальном звене иммунитета отмечается активация CD_{20} -лимфоцитов $1,03 \pm 0,13$ ($p < 0,05$) со снижением выработки IgG и повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов, что характерно для репликативной формы цитомегаловирусной инфекции. Гиперпродукция IgE отмечена в обеих исследуемых группах. Особенности цитокинового профиля у детей с атопическим дерматитом, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Цитокиновый профиль у детей с атопическим дерматитом с PCR DNK+ CMV, пг/мл

Показатели цитокинов	Дети с АД PCR DNK+ CMV n=8	Дети с АД без маркеров CMV n=6	Контрольная группа n=9	Достоверность различий p_{1-2}	Достоверность различий p_{1-3}	Достоверность различий p_{2-3}
TNF $_{\alpha}$	$9,42 \pm 1,04$	$10,8 \pm 1,8$	$4,4 \pm 1,18$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
IFN $_{\gamma}$	$28,7 \pm 4,7$	$108 \pm 86,4$	$23,2 \pm 5,8$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
IL $_4$	$3,6 \pm 1,3$	$3,2 \pm 2,0$	$2,8 \pm 1,18$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Примечание: p – сопоставление показателей между группами.

Изучение уровня цитокинов в сыворотке крови у детей с выявленной DNA CMV-инфекцией показало достоверное увеличение TNF $_{\alpha}$ в сравнении с контрольной группой детей ($p < 0,05$).

Известно, что Zn, Fe, S относятся к эссенциальным микроэлементам. Цинк является компонентом тимозина, обеспечивающим тимомиметический эффект на клеточное звено иммунитета, входит в состав иммуноглобулиновых рецепторов (Кудрин А. В. и др., 2000). Изучение микроэлементного состава крови у детей с atopическим дерматитом и позитивным DNK+ CMV показало снижение эссенциальных микроэлементов цинка и серы ($p < 0,05$). Таким образом, прослеживается взаимосвязь цитомегаловирусной инфекции и микроэлементного состава крови (табл. 2).

Таблица 2

Содержание эссенциальных микроэлементов в сыворотке крови детей с atopическим дерматитом с PCR DNK+ CMV, мг/л

Показатели микроэлементов, мг/л	Дети с АД PCR DNK+ CMV n=17	Дети с АД без маркеров CMV n=16	Достоверность различий p_{1-2}
Zn (цинк)	0,79±0,01	0,96±0,02	$p < 0,05$
S (сера)	944,2±54,3	1064±23,4	$p < 0,05$
Fe (железо)	1,26±0,14	4,1±1,7	$p > 0,05$
K (калий)	313,05±31,2	298,4±11,16	$p > 0,05$

Примечание: p – сопоставление показателей между группами.

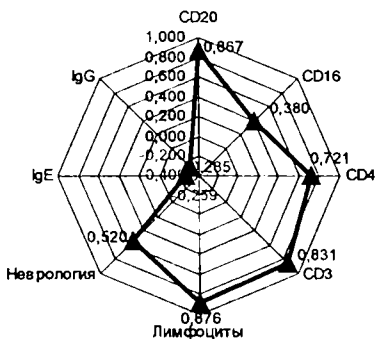
В группе детей с atopическим дерматитом средней степени тяжести отмечается достоверное снижение эссенциальных микроэлементов – серы (S) и цинка (Zn). При снижении цинка в сыворотке крови детей с atopическим дерматитом развивается иммунодефицитное состояние со снижением CD_{16/56}-лимфоцитов ($p < 0,05$) с преобладанием ответа Th₂-типа и тенденции к гиперпродукции IgE.

Изучение корреляционных связей между содержанием цинка в сыворотке крови детей с atopическим дерматитом и факторами клеточного и гуморального иммунитета выявило высокий уровень взаимосвязи между низким определением цинка в сыворотке крови и лимфоцитами с фенотипом CD₂₀ ($r=0,85$, $p < 0,05$), а также CD₃-лимфоцитов ($r=0,83$, $p < 0,05$) (см. рис.).

Применение противовирусной терапии у детей с atopическим дерматитом в ассоциации с цитомегаловирусной инфекцией способствует сокращению частоты рецидивов кожного процесса в три раза.

Выводы:

1. Цитомегаловирусная инфекция увеличивает риск развития сочетанного поражения кожи и центральной нервной системы у 83,8 % детей.



Корреляционные взаимосвязи низкого содержания Zn с клеточными и гуморальными факторами иммунитета у детей с atopическим дерматитом

2. У детей с atopическим дерматитом с идентификацией молекулярно-генетических маркеров цитомегаловирусной инфекции в клинике отмечено преобладание острофазновоспалительного кожного процесса с обнаружением корок и мокнутия у 51,6 % детей, у пациентов раннего возраста появляются симптомы хронизации кожного процесса в 35,5 % случаев.

3. Манифестация клинических симптомов atopического дерматита у 45,1 % детей и бронхиальной астмы у 24 % детей с индикацией PCR DNK+ CMV зарегистрирована в возрасте до 6 месяцев.

4. Доказана значимость репликативной формы цитомегаловирусной инфекции в запуске иммунопатологического процесса с развитием хронического воспаления при atopическом дерматите, с активацией В-эффекторного звена, с увеличением уровня циркулирующих иммунных комплексов, активацией Т-звена и повышением CD₈-цитотоксических лимфоцитов и TNF α .

5. Дисмикрозлементозы с дефицитом эссенциальных микроэлементов (Zn, S, Mg) увеличивают риск развития генерализованных форм цитомегаловирусной инфекции, с формированием вторичного иммунодефицитного состояния с доминированием Th₂-хелперного ответа, увеличением содержания общего IgE и трансформацией в atopический дерматит и бронхиальную астму.