

СОДЕРЖАНИЕ ИЛ-4 И ИНТЕРФЕРОНА- γ В КРОВИ И КОЖНОМ ЭКССУДАТЕ В ХОДЕ ПРОВЕДЕНИЯ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Андрей Александрович ДЕНИСОВ, Владимир Васильевич КЛИМОВ, Елена Константиновна ФИРСОВА, Денис Сергеевич ЗАГРЕШЕНКО, Татьяна Ивановна САЛИКОВА, Валентина Сергеевна СВИРИДОВА

ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С целью оценки изменений содержания ИЛ-4 и интерферона- γ на системном и локальном уровнях в ходе проведения аллергенспецифической иммунотерапии обследовано 50 больных atopическим дерматитом в возрасте 18–45 лет. Выявлено, что вариации ИЛ-4 и интерферона- γ при atopическом дерматите оказались более показательными при исследовании кожного экссудата по сравнению с лимфоцитами периферической крови. Проведение аллергенспецифической иммунотерапии имело эффективность, что подтверждалось изменениями индекса SCORAD и колебаниями содержания интерферона- γ .

Ключевые слова: atopический дерматит, цитокины, кожный экссудат, SCORAD.

Атопический дерматит (АтД) является хроническим широко распространенным заболеванием кожи, сопровождающимся зудом и другими клиническими проявлениями [1–3]. Это иммунопатология, имеющая сложный механизм развития и трудно поддающаяся терапии. В соответствии с международным консенсусом по atopическому дерматиту (European and American Consensus concerning Atopic Dermatitis, 2006), аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) не является основным методом лечения АтД. Вместе с тем проведенные многоцентровые плацебо-контролируемые рандомизированные исследования эффективности АСИТ при АтД [4] позволяют считать это лечение важным дополнительным методом терапии.

Целью настоящего исследования было оценить изменения содержания ИЛ-4 и интерферона- γ на системном и локальном уровнях в ходе проведения АСИТ при АтД.

Материал и методы

Обследовано 50 больных АтД в возрасте от 18 до 45 лет. Группу наблюдения составили 30 больных в периоде ремиссии АтД, которым проводился курс АСИТ. В группу сравнения вошли 20 пациентов в периоде ремиссии, которым эта терапия не назначалась. Диагноз АтД устанавливался на основании данных анамнеза, клинической картины, кожного алерготестирования, содержания IgE. Степень тяжести заболевания устанавливалась с учетом индекса SCORAD, который объединяет критерии поражения кожи (интенсивность и распространен-

ность кожного процесса) и психоневрологические симптомы (интенсивность дневного кожного зуда, нарушение сна).

В качестве подготовки к проведению АСИТ все отобранные пациенты получили лечение антигистаминными препаратами, кремами, гепатопротекторами, при выявлении дисбактериоза кишечника – пре- и пробиотиками, по показаниям – курс дезинтоксикационной терапии. Пациенты группы сравнения получали ту же терапию с целью закрепления ремиссии.

Курс АСИТ проводился по ускоренной схеме. Лечение осуществлялось бытовыми аллергенами (домашняя пыль, смесь домашней и библиотечной пылей). Первоначальная доза причинно-значимого аллергена подбиралась при помощи алергометрического титрования. Инъекции проводились 3 раза в день с интервалом 1 час подкожно в плечо с постепенным нарастанием дозы. Концентрация аллергена повышалась до появления местных реакций (в виде эритемы, папулы) с целью определения максимальной переносимой дозы этого причинно-значимого аллергена. После трехкратного повторения максимальной дозы подбиралась индивидуальная поддерживающая доза аллергена, которая была меньше максимальной дозы. Введение поддерживающей дозы проводилось с постепенно нарастающим интервалом. Общая продолжительность курса составляла 12 месяцев.

Клиническая эффективность АСИТ у больных АтД нами оценивалась по ряду показателей: из-

Денисов А.А. – к.м.н., доцент кафедры иммунологии и алергологии, e-mail: zagarzagar@sibmail.com

Климов В.В. – д.м.н., проф., зав. кафедрой иммунологии и алергологии, e-mail: klimov@mail.tomsknet.ru

Фирсова Е.К. – аспирант кафедры иммунологии и алергологии, e-mail: your_agnail@mail.ru

Загрешенко Д.С. – аспирант кафедры иммунологии и алергологии, e-mail: zagreshenko@rambler.ru

Саликова Т.И. – аспирант кафедры иммунологии и алергологии, e-mail: tanya-kosha@yandex.ru

Свиридова В.С. – к.м.н., ассистент кафедры иммунологии и алергологии, e-mail: sviridov@scalpnet.ru

менениям SCORAD, исчезновению клинических проявлений заболевания, сохранению ремиссии. Величина индекса SCORAD оценивалась до начала проведения АСИТ и на 30 сутки после выхода на поддерживающую дозу. Иммунологическая эффективность оценивалась по содержанию ИЛ-4 и интерферона-γ на системном уровне (лимфоциты периферической крови) и локальном (кожа).

Контрольную группу составили 10 практически здоровых доноров-добровольцев в возрасте 17–24 лет. В момент обследования доноры были клинически здоровы, без хронических заболеваний, были исключены прививки и иммуностропные препараты в течение 1 месяца.

При исследовании соблюдались принципы информированного согласия пациентов в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в РФ», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Содержание ИЛ-4 и интерферона-γ определяли иммуноферментным способом в двух типах материалов: 1) в супернатанте лимфоцитов периферической крови при проведении реакции бласттрансформации лимфоцитов [5]; 2) в бесклеточных экссудатах, полученных из устанавливаемых на скарифицированный участок кожи камеры объемом 1 мл, предварительно заполненной стерильным

физиологическим раствором и экспонированной в течение 5 ч [6].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета статистических программ «SPSS». Поскольку колебания концентраций исследованных цитокинов не подчинялись нормальному закону распределения, для представления количественных данных использовались описательные статистики: Ме (медиана), Q1 (1-й квартиль (25 %)) и Q3 (3-й квартиль (75 %)). Для всех имеющихся выборок данных применялись непараметрические критерии Краскала – Уолиса и Манна – Уитни. Различие двух сравниваемых величин считалось достоверным с надежностью $p > 0,95$, если вероятность их тождества оказывалась меньше 5 %.

Результаты и обсуждение

Индекс SCORAD в группе наблюдения в среднем составлял $36,32 \pm 10,19$, в группе сравнения – $40,72 \pm 11,15$. Было зафиксировано, что его значение достоверно ($p < 0,05$) снижалось после курса АСИТ, составляя $16,16 \pm 5,19$, и не изменялось в группе сравнения ($29,12 \pm 9,78$).

При проведении аллергологического тестирования только у 47,4 % из общего числа пациентов информативными оказались скарификационные аллергологические пробы. Остальным больным (52,6 %), дополнительно было проведено внутрикожное аллергологическое тестирование.

Стойкая ремиссия (более 2-х лет) в группе наблюдения продолжалась у 5 человек, полная (2–6 меся-

Таблица

Содержание ИЛ-4 и интерферона-γ в ходе проведения АСИТ при атопическом дерматите

Группа	Супернатант лимфоцитов (периферическая кровь)		Кожный экссудат	
	Содержание ИЛ-4, пг/мл	Содержание интерферона-γ, пг/мл	Содержание ИЛ-4, пг/мл	Содержание интерферона-γ, пг/мл
Группа наблюдения (АСИТ) (n = 30):	(n = 26)	(n = 26)	(n = 15)	(n = 15)
– до лечения	158 (96–210)	341 (198–402)*	0,95 (0,9–1,2)*	31 (16,3–35,5)*
– после лечения	146 (80–201)	333 (170–490)*	0,6 (0,2–1,0)	44 (34–57)**
Группа сравнения (n = 20):	(n = 18)	(n = 18)	(n = 10)	(n = 10)
– до лечения	186 (77–225)	352 (168–410)*	0,91 (0,8–1,3)*	32 (16,3–36,5)*
– после лечения	165 (62–198)	347 (180–481)*	0,66 (0,3–0,8)	33 (14,5–37,8)*
Контроль (n = 10)	(n = 10)	(n = 10)	(n = 10)	(n = 10)
	145 (95–216)	614 (241–832)	0,5 (0,45–0,7)	46 (39,0–51,8)

Примечание: * – отличие от соответствующего значения в контрольной группе достоверно при $p < 0,05$;

** – отличие в группе наблюдения (АСИТ) от значения до лечения достоверно при $p < 0,05$.

цев) – у 10, неполная – 15, а в группе сравнения – соответственно у 1, 7 и 12.

Колебания содержания ИЛ-4 и интерферона- γ до и после курса АСИТ отражены в **таблице**, из которой видно, что в супернатанте циркулирующих лимфоцитов изменения концентрации ИЛ-4 оказались не достоверными по отношению как к контролю, так и к группам сравнения. Содержание интерферона- γ было сниженным относительно контроля ($p < 0,05$), но не менялось в группах сравнения.

Концентрация ИЛ-4 в кожном экссудате была достоверно выше, чем в контроле, на старте лечения в обеих группах, составляя 0,95 (0,9–1,2) и 0,91 (0,8–1,3) пг/мл соответственно, но статистически значимо не менялась в динамике. Содержание интерферона- γ было сниженным по сравнению с контролем в обеих группах до начала лечения. В группе сравнения концентрация интерферона- γ не менялась в динамике лечения, а в группе наблюдения восстанавливалась до значений группы контроля, составив соответственно 44 (34–57) и 46 (39–51,75) пг/мл.

По-видимому, выявленные вариации ИЛ-4, ключевого цитокина Т-хелперов 2-го типа, и интерферона- γ , ключевого цитокина Т-хелперов 1-го типа, в целом отражают известный дисбаланс этих иммунорегуляторных субпопуляций при atopической патологии [7, 8]. Однако на системном уровне достоверные отклонения от контроля были зарегистрированы только для интерферона- γ , при этом не отмечено динамических изменений в ходе АСИТ.

На локальном уровне колебания ИЛ-4 и интерферона- γ оказались более показательными, что подтверждает необходимость для получения более репрезентативных данных исследования цитокинов в моделях на органах-мишенях atopического воспаления, одной из которых для АД является «кожное окно» [9].

Заключение

Проведение АСИТ целесообразно включать в базисную терапию АД, что подтверждается оптимизацией индекса SCORAD и увеличением уровня интерферона- γ на модели «кожного окна».

Список литературы

1. Гervазиева В.Б., Самойликов П.В., Сверановская В.В. Современные аспекты иммунопатогенеза atopического дерматита // Рос. аллергол. журн. 2006. (3). 5–11.

Gervazieva V.B., Samoilikov P.V., Sveranovskaya V.V. Modern aspects of immunopathogenesis of atopical dermatitis // Ros. allergol. zhurn. 2006. (3). 5–11.

2. Иммунная система и основные формы иммунопатологии / Под ред. В.В. Климова. Ростов н/Дону, 2006. 224 с.

Immune system and major immunopathologies / Ed. V.V. Klimov. Rostov-on-Don, 2006. 224 p.

3. Кочергин Н.Г. Диагностика и лечение atopического дерматита у детей и взрослых: Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии / Американская академия аллергии, астмы и иммунологии / Группа PRACTALL // Клиническая дерматология и венерология. 2007. (1). 46–53.

Kochergin N.G. Diagnostics and treatment of atopical dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / Group PRACTALL // Klin. dermatologiya i venerologiya. 2007. (1). 46–53.

4. Werfel T., Breue K., Worm M. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopical dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multicentre, randomized, dose-response study // Allergy. 2006. 61. (2). 202–205.

5. Свиридова В.С. Роль иммунорегуляторных субпопуляций Т-клеток в патогенезе atopического дерматита: Автореф. дис... канд. мед. наук. Томск, 2003. 18 с.

Sviridova V.S. Role of immunoregulatory T-cell subsets in pathogenesis of atopical dermatitis. Abstract thesis... cand. med. sciences. Tomsk, 2003. 18 p.

6. Пат. 1534395 РФ. Способ диагностики аллергического диатеза / Климов В.В., Кошовкина Т.В., Раткин В.К. и др.; опубл. 10.09.1993.

Pat. 1534395 The RF. Method of diagnostics of allergic liability / Klimov V.V., Koshovkina T.V., Ratkin V.K. et al.; pub. 10.09.1993.

7. Leung D.Y., Bieber T. Atopical dermatitis // Lancet. 2003. 361. 151–160.

8. Sinke J.D., Rutten V.P., Willemse T. Immune dysregulation in atopical dermatitis // Vet. Immunol. Immunopathol. 2002. 87. (3–4). 351–356.

9. Казначеева К.С., Казначеева Л.Ф., Молокова А.В. Апоптоз клеток-мигрантов кожи у детей с atopическим дерматитом на фоне применения крема «скин-кап» // Аллергология. 2006. (3). 7–11.

Kaznacheeva K.S., Kaznacheeva L.F., Molokova A.V. Apoptosis of dermal target cells in children atopical dermatitis in the course of therapy with cream «skin-cup» // Allergologiya. 2006. (3). 7–11.

BLOOD AND SKIN EXUDATION IL-4 AND INTERFERON- γ IN THE COURSE OF ALLERGENSPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN ATOPIC DERMATITIS

Andrei Alexandrovich DENISOV, Vladimir Vasilievich KLIMOV, Elena Konstantinovna FIRSOVA,
Denis Sergeevich ZAGRESHENKO, Tatiana Ivanovna SALIKOVA, Valentina Sergeevna SVIRIDOVA

*Siberian State Medical University
634050, Tomsk, Moscovsky tr., 2*

50 patients with atopic dermatitis at the age of 18–45 have been examined with intent to assess IL-4 and interferon- γ in the course of allergen specific immunotherapy at the systemic and local level. It has been found that variations of IL-4 and interferon- γ were more demonstrative in skin exudation as compared to peripheral lymphocytes. Allergen specific immunotherapy has the efficacy proved by the change of SCORAD and interferon- γ .

Key words: atopic dermatitis, cytokines, skin exudation, SCORAD.

Denisov A.A. – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair for immunology and allergology,
e-mail: zagarzagar@sibmail.com

Klimov V.V. – doctor of medical sciences, professor, head the chair for immunology and allergology,
e-mail: klimov@mail.tomsknet.ru

Firsova E.K. – post-graduate student of the chair for immunology and allergology, e-mail: your_agnail@mail.ru

Zagreshenko D.S. – post-graduate student of the chair for immunology and allergology,
e-mail: zagreshenko@rambler.ru

Salikova T.I. – post-graduate student of the chair for immunology and allergology, e-mail: tanya-kosha@yandex.ru

Sviridova V.S. – candidate of medical sciences, assistant of the chair for immunology and allergology,
e-mail: sviridov@scalpnet.ru