

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ

© Ольга Петровна Гурина, Елена Александровна Дементьева,
Александр Евгеньевич Блинов, Ольга Николаевна Варламова,
Георгий Александрович Блинов, Арина Александровна Степанова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Ольга Петровна Гурина — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ СПбГПМУ. E-mail: ol.gurina@yandex.ru

Резюме. Коморбидность при аллергопатологии является на сегодняшний день актуальной и распространенной проблемой. Особенно часто аллергические заболевания сочетаются с гастропатологией, эндокринными нарушениями, дисфункцией иммунной системы. Нарушение работы иммунной системы на фоне аллергопатологии проявляется снижением резистентности детей к бактериальной, вирусной, грибковой, паразитарной нагрузке. В анамнезе у больных тяжелой формой атопии наблюдаются частые обострения очагов инфекционного процесса. Дисбаланс клеточного иммунного ответа в первую очередь несет за собой изменения в гуморальном иммунном реагировании, что может быть предиктором развития иммунодефицитного состояния и/или аутоиммунной патологии. Целью исследования является изучение особенностей гуморального иммунного ответа при атопическом дерматите у детей раннего, дошкольного и школьного возраста. Обследовано 130 детей, страдающих атопическим дерматитом. 1 группа — дети в возрасте от 3 месяцев до 1 года (39 человек), 2 группа — дети в возрасте от 2 до 6 лет (25 человек), 3 группа — дети в возрасте от 7 до 16 лет (66 человек). Проведено исследование уровней общих IgA, IgM, IgG, IgE (радиальная иммунодиффузия, ИФА), специфических IgE (ИФА), циркулирующих иммунных комплексов, аутоиммунных антител (ИФА).

Ключевые слова: атопический дерматит, гуморальный иммунный ответ, дисиммуноглобулинемия, гипериммуноглобулинемия, специфические IgE, аутоиммунные антитела.

HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

© Olga P. Gurina, Elena A. Dementieva, Alexander E. Blinov, Olga N. Varlamova,
Georgy A. Blinov, Arina A. Stepanova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University/ 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Olga P. Gurina — candidate of medical science, senior researcher, laboratory of medical and social problems in pediatrics, NITS SPBGPMU. E-mail: ol.gurina@yandex.ru

Abstract. Comorbidity with allergic diseases is an important and common problem today. Especially often allergic diseases combined with gastroenterology diseases, endocrine disorders, dysfunction of the immune system. Disorders of the immune system with allergopathology is manifested by a decrease in the resistance of children to bacterial, viral, fungal, parasitic load. In the history of patients with severe allergopathology observed frequent exacerbation of the infectious process. The imbalance of the cellular immune response primarily leads to changes in the humoral immune response, which can be a predictor of the development of immunodeficiency and/or autoimmune pathology. The aim of the study is to study the features of humoral immune response in atopic dermatitis in children of early, preschool and school age. 130 children suffering from atopic dermatitis were examined. 1 group — children aged 3 months to 1 year (39 people), 2 group — children aged 2 to 6

years (25 people), 3 group — children aged 7 to 16 years (66 people). The levels of total IgA, IgM, IgG, IgE (radial immunodiffusion, ELISA), specific IgE (ELISA), circulating immune complexes, autoimmune antibodies (ELISA) were studied.

Key words: atopic dermatitis, humoral immune response, dysimmunoglobulinemia, hyperimmunoglobulinemia, specific IgE, autoimmune antibodies.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит — мультифакторный дерматит с наследственной предрасположенностью и нарушенным иммунным ответом [1–4]. Однако эпигенетические факторы в современном мире приобретают все большую значимость в провокации дебюта аллергического заболевания, а также в поддержании его симптомов на протяжении всей жизни. Глобальные техногенные преобразования в окружающей среде, изменение образа жизни, характера питания, активное внедрение в пищевую промышленность генно-модифицированных продуктов, красителей, консервантов, ароматизаторов, широкое использование в сельско-хозяйственной промышленности антимикробных препаратов, появление новых видов микроорганизмов, вызывающих развитие неизвестных и малоизученных заболеваний, использование современных антибиотиков резерва, бесконтрольное применение антисептиков оказывают существенное влияние на иммунный ответ и микробиом беременной женщины [4, 5].

Распространенность аллергических заболеваний в развитых странах варьирует от 0,5 до 30% [5, 6]. Согласно имеющимся прогнозам, тенденция к росту пищевой аллергии будет сохраняться, особенно в детской популяции [7, 8].

Коморбидность при аллергопатологии является на сегодняшний день актуальной и распространенной проблемой. Особенно часто аллергические заболевания сочетаются с гастропатологией, эндокринными нарушениями, дисфункцией иммунной системы. [1, 9–11].

Дисфункция иммунной системы на фоне аллергопатологии проявляется снижением резистентности детей к бактериальной, вирусной, грибковой, паразитарной нагрузке. В анамнезе у больных тяжелой формой атопии наблюдаются частые обострения очагов инфекционного процесса [3, 9].

Исследование клеточного звена иммунного ответа у детей с АД показывает наличие дисфункции в его работе. У детей раннего возраста отмечается В-лимфоцитопения, которая с одной стороны развивается компенсаторно для снижения гиперэргического ответа, но с другой стороны может служить предраспола-

гающим фактором развития дисиммуноглобулинемии и вторичного иммунодефицитного состояния. Выявление Т-лимфоцитопении, недостаточности NK-клеток могут обуславливать частые сопутствующие инфекционные заболевания [2, 3, 12–14].

Дисбаланс клеточного иммунного ответа в первую очередь несет за собой изменения в гуморальном иммунном реагировании, что может быть предиктором развития иммунодефицитного состояния и/или аутоиммунной патологии.

Цель исследования: изучение особенностей гуморального иммунного ответа при атопическом дерматите у детей раннего, дошкольного и школьного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 130 детей, страдающих атопическим дерматитом. 1 группа — дети в возрасте от 3 месяцев до 1 года (39 человек), 2 группа — дети в возрасте от 2 до 6 лет (25 человек), 3 группа — дети в возрасте от 7 до 16 лет (66 человек). У всех детей имелись анамнестические и клинико-лабораторные данные, характерные для реактивной аллергии (развитие аллергодерматитов с первых месяцев жизни, отчетливые диагностические провокационные и элиминационные эффекты пищевых аллергенов). Содержание иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови определялось методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Общий и специфические IgE выявлялись методом ИФА (ИФТС «Алкор Био», Россия). Аутоиммунные антитела диагностировались методом ИФА (ИФТС «Навина», Россия). Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) — методом преципитации с ПЭГ. Статистическая обработка полученных результатов — программа Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание общего IgE у детей 1 группы было высоким — в несколько раз превышающем возрастную норму (97%). Только у одного из 39 обследованных детей 1 группы концентрация IgE в крови соответствовала возрастной

норме (0–15 МЕ/мл). Гипериммуноглобулинемия Е у детей 2 группы наблюдается у 84% обследованных. Высокий уровень общего IgE среди детей 3 группы отмечается в 69,7% случаев. Обращает на себя внимание значительное снижение с возрастом числа детей с очень высоким уровнем общего IgE ($p<0,001$) и увеличением числа детей с нормальным уровнем общего IgE ($p<0,05$). Значение концентрации общего IgE у обследованных детей представлено в таблице 1.

Таблица 1

Концентрация общего IgE у детей, страдающих atopическим дерматитом

Возрастные группы обследованных детей	Концентрация IgE (МЕ/мл)		
	Минимальное содержание	Максимальное содержание	Среднее $\pm$ среднее отклонение
1 группа	11,51	1200,0	465,9 $\pm$ 253,2
2 группа	8,832	1092,0	464,7 $\pm$ 254,7
3 группа	13,0	1267,0	358,4 $\pm$ 290,8

Клинико-диагностическое значение имеет определение не только общего, но и специфических Ig E. Специфические IgE вырабатываются в ответ на широкий спектр аллергенов (рис. 1).

Таким образом, с возрастом сенсibilизация к бытовым и пылевым аллергенам возрастает. Значимость пищевых и эпидермальных аллергенов при этом сохраняется.

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей 1 и 2 группы имеет тенденцию к гипериммуноглобулинемии. Высокий уровень IgM является спутником острой фазы воспалительного процесса, IgG — хронического воспа-

ления или периода реконвалесценции. Гипериммуноглобулинемия А характерна для воспалительного процесса на слизистых оболочках. У 5 детей (16,1%) из 1 группы выявлены различные типы дисиммуноглобулинемии (ДИГ). При этом ДИГ III типа — у 12,9%, VII типа — у 3,2% обследованных. ДИГ среди детей 2 группы обнаружены в 16,0% обследованных и представлены ДИГ IV (8,0% случаев) и III (8,0% случаев) типов.

Для 3 группы более характерны ДИГ различных типов, чем повышение иммуноглобулинов. При этом ДИГ II типа выявляется у 25,0% обследованных детей, III типа — 37,5%, IV типа — у 37,5%. Длительно протекающий atopический процесс, по-видимому, создает предпосылки для развития иммунодефицитного состояния по гуморальному типу. Динамика изменения содержания иммуноглобулинов у детей с АД представлена в таблице 2.

Atopический аллергический процесс часто сопровождается дефицитом синтеза Ig A. При снижении синтеза IgA повышается проницаемость слизистой оболочки тонкого кишечника для белковых пищевых аллергенов. Кроме того, недостаточность гуморальных факторов приводит к снижению местной защиты, открывая «входные ворота» для инфекционных возбудителей.

ЦИК, как предикторы аутоиммунного воспаления, выявлены в 8,4% случаев у детей 1 группы, в 16% — у обследованных 2 группы, в 28,6% — среди детей 3 группы. Уровень ЦИК у детей с АД с возрастом достоверно повышается ($p<0,05$).

Тяжелому течению atopической аллергии на фоне избирательной недостаточности IgA и высокого уровня IgE у детей 3 группы сопут-

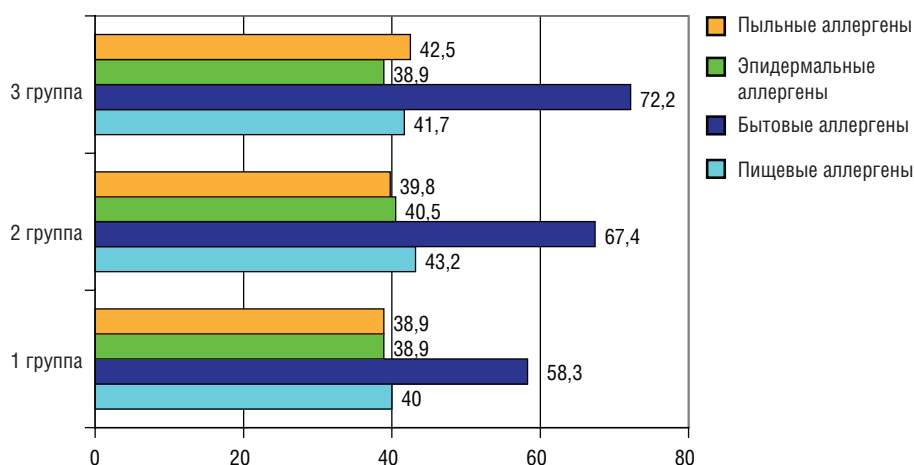


Рис. 1. Сенсibilизация к аллергенам у детей с atopическим дерматитом (% случаев)

Таблица 2

Динамика изменения содержания иммуноглобулинов у детей с атопическим дерматитом (% обследованных детей)

Группы детей	Гипериммуноглобулинемия			ДИГ*
	IgA	IgM	IgG	
1 группа	27,6%	33,8%	25,8%	III тип — 12,9% VII тип — 3,2%
2 группа	28,0%	44,0%	52,0%	III тип — 8,0% IV тип — 8,0%
3 группа	27,7,0%	28,0%	50,0%	II тип — 25,0% III тип — 37,5% IV тип — 37,5%

* ДИГ (дисиммуноглобулинемия): II тип — гипои́ммуноглобулинемия А и G; III тип — гипои́ммуноглобулинемия G; IV тип — гипои́ммуноглобулинемия А; VII — тип гипои́ммуноглобулинемия М и G.

ствуется развитие аутоиммунного синдрома — в сыворотке крови обнаружены аутоантитела различных изотипов иммуноглобулинов к коллагену, эластину и фосфолипидам клеточных мембран ($p < 0,05$). У больных с АД наблюдается высокая, по сравнению с дискриминационным уровнем, продукция аутоантител к антигенам тонкого и толстого кишечника ($p < 0,001$). У части детей 3 группы в патологический процесс вовлекается и ткань печени — выявляются аутоиммунные антитела к антигенам печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень общего IgE у детей с АД очень высокий — в несколько раз превышает возрастную норму. При этом отмечается значительное снижение с возрастом числа детей с очень высоким уровнем общего IgE и увеличение числа детей с нормальным уровнем общего IgE. Большую значимость в развитии АД у всех обследованных детей имеют бытовые аллергены. Дисбаланс иммуноглобулинов у детей в возрасте до 6 лет представлен в основном гипериммуноглобулинемиями, в то время как у детей школьного возраста — дисиммуноглобулиемиями различных типов, что может быть следствием продолжительной сенситизации. Тяжелому течению атопической аллергии на фоне избирательной недостаточ-

ности IgA и высокого уровня IgE у части обследованных детей 7–16 лет сопутствовал аутоиммунный синдром с выявлением аутоантител к коллагену, эластину, фосфолипидам клеточных мембран, антигенам тонкого и толстого кишечника. При выраженном аутоиммунном синдроме в патологический процесс вовлекается и ткань печени. По-видимому, сенситизация к аллергенам сопровождается повреждением слизистой оболочки органов и является одним из пусковых механизмов аутоиммунной реакции, направленной против собственных тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Тимохина В.И. Особенности иммунного реагирования при атопии у детей. Педиатр. 2014; 5(4): 95–103.
2. Дементьева Е.А., Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Блинов Г.А., Степанова А.А. Диагностическая значимость субпопуляционного состава лимфоцитов при атопическом дерматите у детей раннего возраста. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 172–177.
3. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Блинов Г.А., Степанова А.А. Иммуитет и атопия. Особенности у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 233–240.
4. Бражникова А.П., Горланов И.А., Гурина О.П., Дементьева Е.А., Третьяк А.Т., Чухловин А.Б. Роль наследственных факторов в диагностике атопического дерматита у детей. Санкт-Петербургские дерматологические чтения. Сборник тезисов IX Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов. Под редакцией А.В. Самцова, Е.В. Соколовского, К.И. Разнатовского. 2017; 12–13.
5. Косенкова Т.В., Богданова Н.М., Бойцова Е.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у новорожденных. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 10–33.
6. Грицинская В.Л. Особенности физического развития детей с атопическими заболеваниями. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 120–124.
7. Гурова М.М., Романова Т.А., Попова В.С. Роль кишечной микробиоты в формировании пищевой непереносимости. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 229–232.
8. Крюкова О.А., Матышева Н.Н., Дрыгин А.Н. Пищевая сенситизация у пациентов с болезнями органов пищеварения. Педиатр. 2018; 9(5): 27–35.
9. Новикова В.П., Листопадава А.П., Замятина Ю.Е., Карпеева Ю.С., Гурина О.П., Варламова О.Н., Блинов А.Е. Влияние энтеросорбции на цитокиновый статус при гастродуодените и сопутствующих аллер-

- гических заболеваниях у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 195–204.
10. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Тимохина В.И. Особенности иммунного реагирования при хронических заболеваниях ЖКТ у детей. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2014; 3–4: М3–М4.
 11. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Тихомирова В.И. Некоторые иммунологические аспекты болезни Крона у детей. В сборнике: Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения. Материалы VIII российского форума с международным участием. Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России». 2016: 37–38.
 12. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н. Сенсибилизация к пищевым и ингаляционным аллергенам у детей с atopическими заболеваниями. Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. 2018: 202–210.
 13. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Тимохина В.И. Особенности дифференцировки лимфоцитов при реактивной аллергии у детей. Медицинская иммунология. 2015; 17(4): 378–378.
 14. Дементьева Е.А., Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов при atopическом дерматите у детей. Сборник IX научно-практической конференции «Воронцовские чтения — 2016». СПб.; 2016: 53–54.
- REFERENCES**
1. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A.E., Varlamova O.N., Timohina V.I. Osobennosti immunnogo reagirovaniya pri atopii u detej. [Features of the immune response in atopy in children]. *Pediatr.* 2014; 5(4): 95–103. (in Russian).
 2. Dement'eva E.A., Gurina O.P., Blinov A.E., Varlamova O.N., Blinov G.A., Stepanova A.A. Diagnosticheskaya znachimost' subpopulyacionnogo sostava limfocitov pri atopicheskom dermatite u detej rannego vozrasta. [Diagnostic significance of the subpopulation composition of lymphocytes in atopic dermatitis in young children]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2019; 4(1): 172–177. (in Russian).
 3. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A.E., Varlamova O.N., Blinov G.A., Stepanova A.A. Immunitet i atopiya. Osobennosti u detej. [Immunity and atopy. Features in children]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2019; 4(1): 233–240. (in Russian).
 4. Brazhnikova A.P., Gorlanov I.A., Gurina O.P., Dement'eva E.A., Tret'yak A.T., Chuhlov A.B. Rol' nasledstvennykh faktorov v diagnostike atopicheskogo dermatita u detej. [The role of hereditary factors in the diagnosis of atopic dermatitis in children]. *Sankt-Peterburgskie dermatologicheskie chteniya. Sbornik tezisov IX Nauchno-prakticheskoy konferencii dermatoven'erologov i kosmetologov. Pod redakciej A.V. Samcova, E.V. Sokolovskogo, K.I. Raznatovskogo.* 2017; 12–13. (in Russian).
 5. Kosenkova T.V., Bogdanova N.M., Bojcova E.A. Gastrointestinal'nye proyavlenie pishchevoj allergii u novorozhdennyh. [Gastrointestinal manifestation of food allergy in newborns]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2019; 4(1): 10–33. (in Russian).
 6. Gricinskaya V.L. Osobennosti fizicheskogo razvitiya detej s atopicheskimi zabolevaniyami. [Features of the physical development of children with atopic diseases]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2019; 4(1): 120–124. (in Russian).
 7. Gurova M.M., Romanova T.A., Popova V.S. Rol' kishechnoj mikrobioty v formirovanii pishchevoj neperenosimosti. [The role of intestinal microbiota in the formation of food intolerance]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2019; 4(1): 229–232. (in Russian).
 8. Kryukova O.A., Matysheva N.N., Drygin A.N. Pishchevaya sensibilizaciya u pacientov s boleznyami organov pishchevareniya. [Food sensitization in patients with digestive diseases]. *Pediatr.* 2018; 9(5): 27–35. (in Russian).
 9. Novikova V.P., Listopadova A.P., Zamyatina YU.E., Karpeeva YU.S., Gurina O.P., Varlamova O.N., Blinov A.E. Vliyanie enterosorbicii na citokinovyj status pri gastroduodenite i soputstvuyushchih allergicheskikh zabolevaniyah u detej. [The effect of enterosorption on the cytokine status in gastroenteritis and associated allergic diseases in children]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2019; 4(1): 195–204. (in Russian).
 10. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A.E., Varlamova O.N., Timohina V.I. Osobennosti immunnogo reagirovaniya pri hronicheskikh zabolevaniyah ZHKT u detej. [Features of the immune response in chronic gastrointestinal diseases in children]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2014; 3–4: М3–М4. (in Russian).
 11. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A.E., Varlamova O.N., Tihomirova V.I. Nekotorye immunologicheskie aspekty bolezni Kрона u detej. [Some immunological aspects of Crohn's disease in children]. V sbornike: *Pediatriya Sankt-Peterburga: opyt, innovacii, dostizheniya. Materialy VIII rossijskogo foruma s mezhdunarodnym uchastiem. Sankt-Peterburgskoe regional'noe otделение obshchestvennoj organizacii «Soyuz pediatrov Rossii».* 2016; 37–38. (in Russian).
 12. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A.E., Varlamova O.N. Sensibilizaciya k pishchevym i ingalyacionnym allergenam u detej s atopicheskimi zabolevaniyami. Pishchevaya neperenosimost' u detej. [Sensitization to food and inhalant allergens in children with atopic diseases. Food intolerance in children]. *Sovremennye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii.* 2018: 202–210. (in Russian).

13. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A.E., Varlamova O.N., Timohina V.I. Osobennosti differencirovki limfocitov pri reaginovoj allergii u detej. [Features of differentiation of lymphocytes in reagin allergy in children]. *Medicinskaya immunologiya*. 2015; 17(4): 378–378. (in Russian).
14. Dement'eva E.A., Gurina O.P., Blinov A.E., Varlamova O.N. Izuchenie subpopulyacionnogo sostava limfocitov pri atopicheskom dermatite u detej. [The study of the subpopulation composition of lymphocytes in atopic dermatitis in children]. *Sbornik IX nauchno-prakticheskoy konferencii «Voroncovskie chteniya — 2016»*. СПб.; 2016: 53–54. (in Russian).