

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

© Е.А. Дементьева, О.П. Гурина, А.Е. Блинов, О.Н. Варламова, Г.А. Блинов, А.А. Степанова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Дементьева Е.А., Гурина О.П., Блинов А.Е., и др. Особенности клеточного и гуморального иммунитета при атопическом дерматите у детей первого года жизни // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 6. – С. 35–44. <https://doi.org/10.17816/PED10635-44>

Поступила: 16.10.2019

Одобрена: 19.11.2019

Принята к печати: 23.12.2019

Рост частоты и тяжести аллергопатологии в детском возрасте диктуют необходимость углубления теоретических знаний о патогенезе иммунных реакций при аллергии. **Цель работы** – анализ показателей клеточного и гуморального иммунитета у детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом. **Материалы и методы.** Обследован 61 ребенок. Сформированы три группы: 1-я группа – дети в возрасте 3–5 мес. (30 детей), 2-я группа – 6–9 мес. (19 детей), 3-я группа – 10–12 мес. (22 ребенка). Исследование иммунного статуса проводилось иммунологическими тестами первого уровня, иммунофенотипирование лимфоцитов – методом проточной цитометрии. **Результаты.** В субпопуляционном составе лимфоцитов выявлены некоторые возрастные особенности: для детей 1-й группы характерно развитие Т-лимфоцитопении, 2-й группы – В- и Т-клеточной лимфоцитопении, 3-й группы – В-лимфоцитопении. Во всех возрастных группах наблюдается снижение содержания активированных НК-лимфоцитов, HLA-DR⁺ Т-лимфоцитов, повышение $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов. Снижение иммунорегуляторного индекса в 1-й группе составило 23,3 %, во 2-й группе – 26,3 %, в 3-й группе – 45,5 %. Нарушение процесса фагоцитоза отмечается у 22,4 % детей. У всех обследованных детей обнаружена гипериммуноглобулинемия Е, в десятки раз превышающая возрастную норму. У детей 3-й группы выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между значением иммунорегуляторного индекса и концентрацией общего IgE ($r = -0,6$). Содержание иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови имеет тенденцию к развитию гипериммуноглобулинемии. Однако более 40 % детей старше 6 мес. имеют дефицит синтеза одного или двух классов иммуноглобулинов. **Заключение.** Обнаруженные изменения в иммунном статусе являются predisposing для развития в дальнейшем вторичного иммунодефицитного состояния. Исследование иммунного статуса у детей с атопическим дерматитом необходимо для проведения индивидуальной иммунокоррекции с целью повышения эффективности базовой терапии, снижения тяжести заболевания, частоты обострений.

Ключевые слова: атопический дерматит; субпопуляции лимфоцитов; иммунный статус; иммуноглобулины; фагоцитоз.

PECULIARITIES OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN 3–12 MONTHS OLD INFANTS WITH ATOPIC DERMATITIS

© Е.А. Dementeva, O.P. Gurina, A.E. Blinov, O.N. Varlamova, G.A. Blinov, A.A. Stepanova

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Dementeva EA, Gurina OP, Blinov AE, et al. Peculiarities of cellular and humoral immunity in 3–12 months old infants with atopic dermatitis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(6):35-44. <https://doi.org/10.17816/PED10635-44>

Received: 16.10.2019

Revised: 19.11.2019

Accepted: 23.12.2019

The increasing frequency and severity of allergopathology in childhood dictate the need to deepen theoretical knowledge about the pathogenesis of immune reactions in allergies. **The aim** of the work is to analyze the indicators of cellular and humoral immunity in children of the first year of life suffering from atopic dermatitis. **Materials and methods.** 61 children were examined. Three groups were formed: group 1 – children aged 3–5 months (30 children), group 2 – 6–9 months (19 children), group 3 – 10–12 months (22 children). The study of the immune status was carried out by immunological tests of the first level. Immunophenotyping of lymphocytes-by flow cytometry. **Results.** The subpopulation composition of lymphocytes revealed some age-related features: children of group 1 are characterized by the development of T-lymphocytopenia, group 2 – В- and T-cell lymphocytopenia, group 3 – В-lymphocytopenia. In all age groups, there is a decrease in the content of activated NK-lymphocytes, HLA-DR⁺ T-lymphocytes, and an increase in $\gamma\delta$ -T-lymphocytes. Decrease in the immunoregulatory index in group 1 – 23.3% of cases, in group 2 – 26.3%, in group 3 – 45.5%. Violation of the process of phagocytosis is noted in 22.4% of children. All examined children have hyperimmunoglobulinemia E, which is ten times higher than the age norm. In group 3, a strong negative correlation was found between the value of the immunoregulatory index and the concentration of total IgE ($r = -0,6$). The content of immunoglobulins А, М, G in the blood serum tends to develop of hyperimmunoglobulinemia. However, more than 40% of children older than 6 months have a deficiency in the synthesis of one or two classes of immunoglobulins. **Conclusion.** The detected changes in the immune status are predisposing for the development of a secondary immunodeficiency state in the future. The study of the immune status

in children with atopic dermatitis is necessary for individual immunocorrection in order to increase the effectiveness of basic therapy, reduce the severity of the disease, the frequency of exacerbations.

Keywords: atopic dermatitis; lymphocyte subpopulations; immune status; immunoglobulins; phagocytosis.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергическими заболеваниями в различных регионах РФ страдают от 10 до 15 % детей в общей популяции и около 20–30 % детей находятся в группе риска по развитию аллергопатологии [4, 7]. Атопический дерматит (АД) является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи, дебют которого возникает у детей в раннем возрасте и отличается хроническим рецидивирующим течением с нарастанием степени тяжести. Атопический дерматит зачастую сопровождается осложнениями, с поражением многих внутренних органов и систем, развитием поливалентной сенсибилизации [15].

У детей раннего возраста АД развивается из-за генетической предрасположенности к аллергии, а также заболеваний матери во время беременности, воздействия неблагоприятных экологических факторов на организм беременной женщины и плода [1, 5, 6, 8, 10, 17]. В патогенезе аллергического заболевания выявляются нарушения на регуляторном уровне иммунной, эндокринной, нервной систем. Отмечается иммунодепрессивное состояние иммунной системы: супрессия всех клеточных реакций, снижение резервных возможностей нейтрофилов на фоне снижения активности местного иммунитета [2, 10, 15].

Главным событием в развитии иммунного ответа является презентация антигена. Происходит взаимодействие между Т-клеточным рецептором лимфоцита и комплексом молекула МНС–антиген (МНС — major histocompatibility complex, главный комплекс гистосовместимости) на антигенпрезентирующей клетке. МНС I класса выполняют функцию рецепторов для CD8⁺-лимфоцитов (цитотоксических Т-клеток), а молекулы МНС II класса — для CD4⁺-лимфоцитов (Т-хелперов) [1, 3, 10, 16]. При атопической аллергической реакции повышается активность Т-хелперов II класса, которые синтезируют цитокины ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, стимулирующие продукцию IgE и IgG₄ В-лимфоцитами. Реагиновые антитела индуцируют активность и пролиферацию эозинофилов, увеличивая экспрессию МНС II класса, служат фактором роста тучных клеток. Тучные клетки опосредуют раннюю фазу аллергического ответа путем выброса медиаторов аллергии и триптазы, которая активирует специфические рецепторы на эндотелиальных и эпителиальных клетках. Активация этих

рецепторов запускает каскад реакций, повышающих экспрессию молекул адгезии, вызывающих хемотаксис эозинофилов, которые в свою очередь запускают позднюю фазу аллергического ответа и участвуют в поддержании воспалительной реакции в тканях [7, 10, 12, 13]. $\gamma\delta$ -Т-клетки способны усиливать иммунный ответ, производя большие количества γ -интерферона, TNF- β и хемокины, имеют эффекторную (цитотоксическую) активность. Они способны распознавать непептидные антигены, независимо от МНС. Повышение относительного уровня $\gamma\delta$ -Т-клеток характерно для АД в детском возрасте [18, 20]. НК-лимфоциты способны распознавать и лизировать чужеродные клетки при первичном контакте без предварительной сенсибилизации, даже в отсутствие воспалительных сигналов. Взаимодействие с антигенными структурами происходит за счет рецепторов, распознающих молекулы МНС I класса. НК-клетки являются ранним источником γ -интерферона в месте иммунного ответа [9, 18, 19]. НКТ-лимфоциты — это истинные Т-клетки, фенотипически имеющие TCR $\alpha\beta$, CD3, но также на их поверхности отмечается рецептор NK1.1, характерный для НК-клеток. Т-клеточный рецептор НКТ-лимфоцитов распознает липидные/гликолипидные антигены, представляемые антигенпрезентирующей клеткой в комплексе с молекулой CD1d. Активация НКТ-клеток сопровождается быстрой секрецией большого количества цитокинов ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-31, TNF- α и GM-CSF [9, 14, 18].

Таким образом, в основе патологического процесса гиперчувствительности лежит формирование дисбаланса между субпопуляциями лимфоцитов. Даже среди условно-здоровых лиц распространено состояние «латентной сенсибилизации», которое выявляется путем определения аллергенспецифического иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови к широкой панели аллергенов [11].

Рост частоты и усугубление тяжести аллергических заболеваний в детском возрасте диктуют необходимость углубления теоретических знаний о причинах возникновения, а также патогенезе иммунных реакций при аллергии различного типа.

Цель работы: анализ показателей клеточного и гуморального иммунитета у детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 61 ребенок с диагнозом АД в возрасте от 3 мес. до 1 года. По возрасту были сформированы три группы: 1-я группа — дети в возрасте 3–5 мес. (30 детей), 2-я группа — 6–9 мес. (19 детей), 3-я группа — 10–12 мес. (22 ребенка).

Проведено исследование иммунного статуса иммунологическими тестами первого уровня. Иммунофенотипирование лимфоцитов выполнялось методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови и «безотмывочной» технологии (проточный цитометр Epics XL, Beckman Coulter, США). Для оценки распределения лимфоцитов по различным популяциям клетки окрашивались трехцветными комбинациями моноклональных антител, конъюгированных с флуоресцентными красителями FITC/PE/PC5: CD45/CD3/CD19, CD45/CD3/

CD4, CD45/CD3/CD8, CD45/CD3/CD(16+56), CD45/CD3/CD25, CD45/CD3/HLA-DR (Beckman Coulter, США). Популяции клеток выделялись при помощи гетерогенного гейтирования. Абсолютные значения лимфоцитов подсчитывались с использованием референсных частиц. Статистическая обработка полученных результатов производилась в программе Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У детей первого года жизни выявлены отличительные особенности дифференцировки лимфоцитов в различных возрастных группах (табл. 1, 2; рис. 1–3).

Обращает на себя внимание большой разброс показателей, что может быть обусловлено индивидуальным реагированием на развитие заболевания, сопутствующей патологией, различными стадиями патологического процесса.

Таблица 1 / Table 1

Субпопуляционный состав лимфоцитов у детей раннего возраста с атопическим дерматитом
Subpopulation composition of lymphocytes in young children with atopic dermatitis

Субпопуляции лимфоцитов / Lymphocyte subpopulations	Возраст, месяцев / Ages, months					
	3–5		6–9		10–12	
	Относительное содержание / Relative content (min–max)	Абсолютное количество / Absolute number (min–max)	Относительное содержание / Relative content (min–max)	Абсолютное количество / Absolute number (min–max)	Относительное содержание / Relative content (min–max)	Абсолютное количество / Absolute number (min–max)
В-лимфоциты CD19 ⁺ / B-lymphocytes CD19 ⁺	15,96–39,8	453–3337	7,0–48,3	493–3937	1,72–40,72	61–5914
Т-лимфоциты CD3 ⁺ / T-lymphocytes CD3 ⁺	55,7–75,71	1735–5072	48,5–82,5	1580–7477	45,1–89,57	1333–7465
Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺ / T-helpers CD3 ⁺ CD4 ⁺	33,7–58,7	1069–6255	28,8–57,4	914–4679	20,7–52,8	936–4999
Т-цитотоксические CD3 ⁺ CD8 ⁺ / T-cytotoxic CD3 ⁺ CD8 ⁺	8,49–29,3	247–2336	10,19–31,6	309–3212	10,88–40,1	323–3858
Активированные НК-клетки CD8 ⁺ CD3 ⁻ CD(16+56) ⁺ / Activated NK cells CD8 ⁺ CD3 ⁻ CD(16+56) ⁺	0,68–4,9	22–594	0,37–6,1	11–639	0,2–5,57	6–318
НК-лимфоциты CD3 ⁻ CD(16+56) ⁺ / NK-lymphocytes CD3 ⁻ CD(16+56) ⁺	1,7–14,79	53–1486	1,5–19,9	74–1806	1,7–28,49	50–1189
НКТ-клетки CD3 ⁺ CD(16+56) ⁺ / NKT-cells CD3 ⁺ CD(16+56) ⁺	0,1–5,51	4–213	0,1–3,05	4–198	0,2–4,83	8–156
Активированные Т-лимфоциты CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ / Activated T-lymphocytes CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	0,0–5,1	0,0–324	0,2–1,73	8–258	0,1–4,0	10–175
Активированные Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD25 ⁺ / Activated T-lymphocytes CD3 ⁺ CD25 ⁺	0,15–7,5	9–675	0,4–5,5	15–386	0,97–6,5	52–637
γδ-Т-клетки / γδ-T cells	0,18–7,33	6–387	0,01–11,6	0–773	0,8–10,6	44–582

Таблица 2 / Table 2

Среднее количество лимфоцитов в различные возрастные периоды у детей первого года жизни с атопическим дерматитом

The average number of lymphocytes in different age periods in children of the first year of life with atopic dermatitis

Субпопуляции лимфоцитов / Lymphocyte subpopulations	Возраст, месяцев / Ages, months					
	3–5		6–9		10–12	
	Среднее ± среднее отклонение, % клеток / Mean ± mean deviation, % cells	Среднее ± среднее отклонение ·10 ⁹ кл/л / Mean ± mean deviation ·10 ⁹ cells/l	Среднее ± среднее отклонение, % клеток / Mean ± mean deviation, % cells	Среднее ± среднее отклонение ·10 ⁹ кл/л / Mean ± mean deviation ·10 ⁹ cells/l	Среднее ± среднее отклонение, % клеток / Mean ± mean deviation, % cells	Среднее ± среднее отклонение ·10 ⁹ кл/л / Mean ± mean deviation ·10 ⁹ cells/l
В-лимфоциты CD19 ⁺ / B-lymphocytes CD19 ⁺	26,5 ± 4,1	1637,6 ± 703	24,2 ± 7,3	1399,4 ± 770,5	23,6 ± 9,2	1419,9 ± 828,7
Т-лимфоциты CD3 ⁺ / T-lymphocytes CD3 ⁺	65,3 ± 5,0	3850,5 ± 1417	68,2 ± 7,1	4062,6 ± 2025,9	66,2 ± 9,2	3708,1 ± 1348,6
Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺ / T-helpers CD3 ⁺ CD4 ⁺	45,5 ± 6,2	2648,1 ± 929,5	45,5 ± 6,7	2675,8 ± 1288,6	41,3 ± 8,2	2296,2±827,4
Т-цитотоксические CD3 ⁺ CD8 ⁺ / T-cytotoxic CD3 ⁺ CD8 ⁺	16,9 ± 3,9	1042 ± 508	19,8 ± 4,0	1234,1 ± 717,0	20,4 ± 4,9	1159,1±510,5
Активированные НК-клетки CD8 ⁺ CD3 ⁻ CD(16 ⁺ 56) ⁺ / Activated NK cells CD8 ⁺ CD3 ⁻ CD(16 ⁺ 56) ⁺	2,1 ± 1,1	144,7 ± 99,0	1,6 ± 1,1	109,1 ± 106,3	2,1 ± 1,42	119,4±81,3
НК-лимфоциты CD3 ⁻ CD(16 ⁺ 56) ⁺ / NK-lymphocytes CD3 ⁻ CD(16 ⁺ 56) ⁺	6,2 ± 3,0	421,5 ± 267,2	5,9 ± 3,1	393,4 ± 344,7	8,3 ± 4,0	434,5 ± 271,8
НКТ-клетки CD3 ⁺ CD(16 ⁺ 56) ⁺ / NKT-cells CD3 ⁺ CD(16 ⁺ 56) ⁺	1,2 ± 0,8	67,2 ± 50,0	1,0 ± 0,8	51,1 ± 38,4	1,2 ± 0,7	61,0 ± 35,9
Активированные Т-лимфоциты CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ / Activated T-lymphocytes CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	1,3 ± 0,8	76,5 ± 58,5	1,1 ± 0,5	61,2 ± 31,	1,3 ± 1,0	59,3±34,7
Активированные Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD25 ⁺ / Activated T-lymphocytes CD3 ⁺ CD25 ⁺	4,2 ± 1,8	231,0 ± 143,2	3,2 ± 1,0	178,1 ± 100,7	3,2 ± 1,6	193,9 ± 118,9
γδ-Т-клетки / γδ-T-cells	3,0 ± 1,2	169,7 ± 77,4	3,7 ± 2,3	196,1 ± 116,6	4,3 ± 1,8	239,0 ± 124,8

Для дифференцировки лимфоцитов у детей 1-й группы характерно развитие абсолютной Т-лимфоцитопении (33,3 % случаев), за счет снижения абсолютного количества Т-хелперов (13,3 %) и цитотоксических Т-лимфоцитов (23,3 %). Отмечается снижение относительного и абсолютного содержания активированных Т-клеток с маркерами активации HLA-DR (40,0 и 60,0 % случаев соответственно), повышение содержания CD25 у 26,0 % обследованных детей, низкий относительный и абсолютный уровень активированных натуральных киллеров (CD8⁺NK) (33,3 и 23,3 % случаев соответственно).

У пациентов 2-й группы отмечается абсолютная В- и Т-клеточная лимфоцитопения (23,5 и 31,5 % обследованных детей соответственно). Выявлено снижение абсолютного уровня Т-хелперов (15,8 %) и Т-цитотоксических (21,0 %) лимфоцитов, снижение относительного и абсолютного содержания активированных лимфоцитов с фенотипом CD3⁺HLA-DR⁺ (50,0 и 77,8 % случаев соответственно), снижение относительного и абсолютного содержания активированных CD8⁺NK-клеток (57,9 и 36,8 % детей соответственно).

У детей третьей группы отмечается относительная и абсолютная В-лимфоцитопения

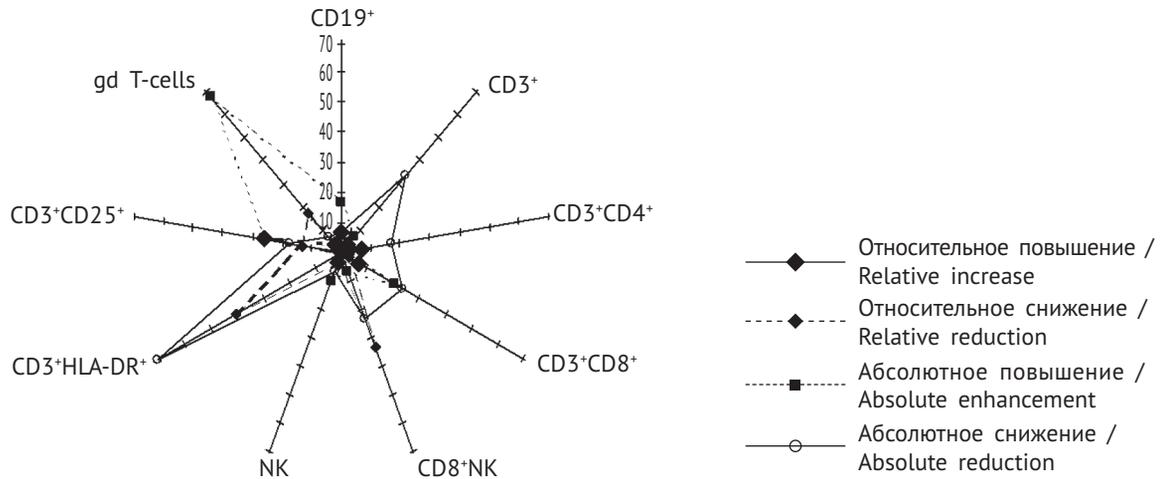


Рис. 1. Изменение основных субпопуляций лимфоцитов у детей с атопическим дерматитом в возрасте 3–5 месяцев
 Fig. 1. Changes in the main subpopulations of lymphocytes in children with atopic dermatitis at the age of 3–5 months

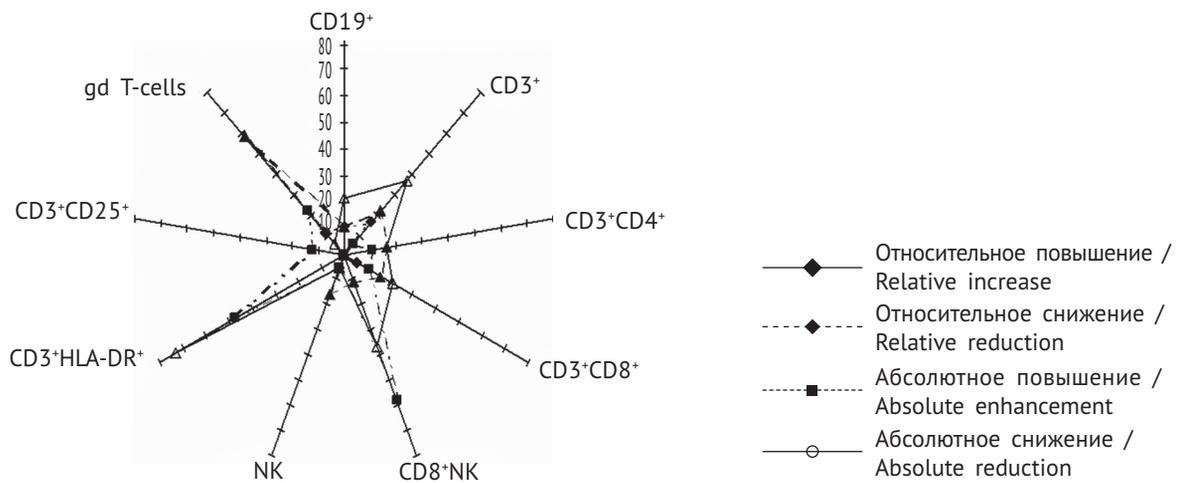


Рис. 2. Изменение основных субпопуляций лимфоцитов у детей с атопическим дерматитом в возрасте 6–9 месяцев
 Fig. 2. Changes in the main subpopulations of lymphocytes in children with atopic dermatitis at the age of 6–9 months

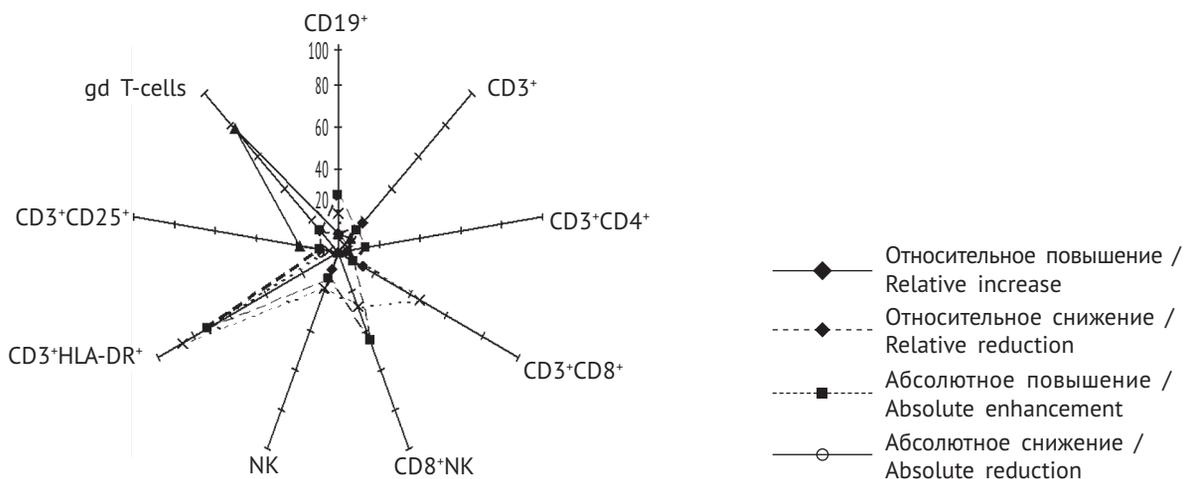


Рис. 3. Изменение основных субпопуляций лимфоцитов у детей с атопическим дерматитом в возрасте 10–12 месяцев
 Fig. 3. Changes in the main subpopulations of lymphocytes in children with atopic dermatitis at the age of 10–12 months

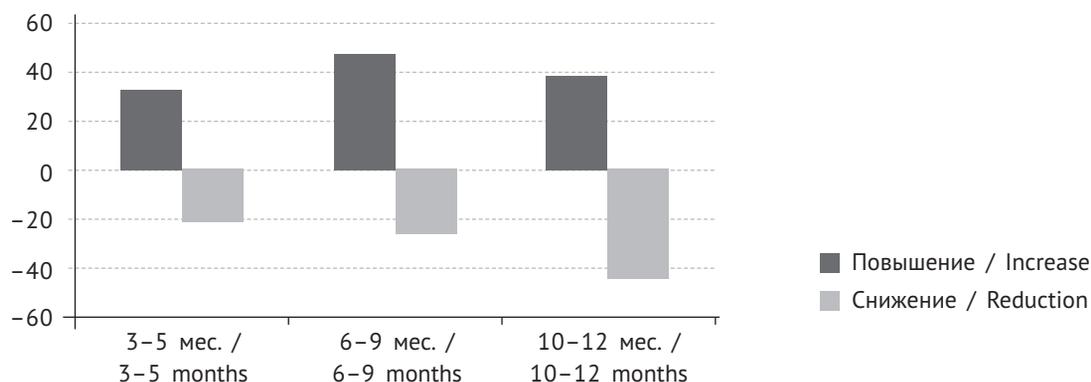


Рис. 4. Динамика изменения иммунорегуляторного индекса у детей первого года жизни с атопическим дерматитом
Fig. 4. Dynamics of changes in immunoregulatory index in children of the first year of life with atopic dermatitis

Таблица 3 / Table 3

Нарушение процесса фагоцитоза у детей первого года жизни с атопическим дерматитом (% обследованных детей)
Violation of the process of phagocytosis in children of the first year of life with atopic dermatitis (% of examined children)

Возрастные группы обследованных детей / Age groups of children examined	Незавершенный фагоцитоз / Incomplete phagocytosis	Нарушение фагоцитарной активности / Violation of phagocytic activity	
		Снижение фагоцитарной активности со временем / Decrease in phagocytic activity over time	«Ленивые» фагоциты / “Lazy” phagocytes
1-я группа (3–5 мес.) / Group 1 (3–5 months)	4,2	4,2	–
2-я группа (6–9 мес.) / Group 2 (6–9 months)	14,3	–	21,4
3-я группа (10–12 мес.) / Group 3 (10–12 months)	13,3	–	20

(27,3 и 18,2 % случаев соответственно), снижение относительного и абсолютного количества активированных НК-лимфоцитов ($CD8^+NK$) (45,4 и 22,7 % детей соответственно), снижение относительного и абсолютного уровня клеток $CD3^+HLA-DR^+$ (72,7 и 86,4 % случаев соответственно).

Для всех групп обследованных детей характерно повышение абсолютного уровня защищающих слизистые оболочки $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов: 1-я группа — 66,7 % детей, 2-я группа — 63,1 % детей, 3-я группа — 77,3 % детей. Что согласуется с литературными данными об активности данной клеточной популяции при АД в детском возрасте [18].

Значение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) у детей первого года жизни с АД неоднозначно (рис. 4).

Иммунорегуляторный индекс — отношение относительного количества Т-хелперов $CD3^+CD4^+$ к относительному уровню цитотоксических Т-клеток $CD3^+CD8^+$. Снижение данного соотношения в большинстве случаев свидетельствует

об иммунодефицитном состоянии, в то время как повышенное значение ассоциируется с развитием аутоиммунной патологии. Снижение ИРИ у детей 1-й группы отмечается в 23,3 % случаев, повышение — в 33,3 %. Среди детей 2-й группы ИРИ снижен у 26,3 %, повышен — у 47,4 %. У детей 3-й группы снижение ИРИ выявлено у 45,5 % обследованных, повышение — у 36,4 %, при этом у детей в возрасте 10–12 мес. отмечается сильная отрицательная корреляционная связь между значением ИРИ и концентрацией общего IgE ($r = -0,6$). Развитие иммунодефицитного состояния у них напрямую ассоциировано с аллергопатологией.

Ранее проведенные исследования показали, что снижение фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови у детей старше 1 года встречается в 100 % случаев [7].

У детей первого года жизни патология фагоцитоза обнаружена у 22,4 % обследованных детей (табл. 3).

Таблица 4 / Table 4

Концентрация общего IgE у детей первого года жизни с atopическим дерматитом
Concentration of total IgE in children of the first year of life with atopic dermatitis

Возрастные группы обследованных детей / Age groups of children examined	Концентрация IgE, МЕ/мл / IgE concentration, IU/ml		
	Минимальное содержание / Minimum content	Максимальное содержание / Maximum content	Среднее ± среднее отклонение / Mean ± mean deviation
1-я группа (3–5 мес.) / Group 1 (3–5 months)	11,51	889,8	239,2 ± 202,5
2-я группа (6–9 мес.) / Group 2 (6–9 months)	23,77	1200	596,3 ± 377,9
3-я группа (10–12 мес.) / Group 3 (10–12 months)	192,7	1073	562,3 ± 179,2

Таблица 5 / Table 5

Концентрация иммуноглобулинов у детей первого года жизни с atopическим дерматитом
The concentration of immunoglobulins in children of the first year of life with atopic dermatitis

Возрастные группы обследованных детей / Age groups of children examined	Концентрация иммуноглобулинов, г/л / Immunoglobulin concentration, g/l		
	IgA, среднее ± среднее отклонение / IgA, mean ± mean deviation	IgM, среднее ± среднее отклонение / IgM, mean ± mean deviation	IgG, среднее ± среднее отклонение / IgG, Mean ± mean deviation
1-я группа (3–5 мес.) / Group 1 (3–5 months)	0,29 ± 0,08	0,52 ± 0,15	5,31 ± 1,28
2-я группа (6–9 мес.) / Group 2 (6–9 months)	0,38 ± 0,18	0,57 ± 0,16	6,33 ± 2,41
3-я группа (10–12 мес.) / Group 3 (10–12 months)	0,75 ± 0,26	0,89 ± 0,2	8,03 ± 2,67

У детей 1-й группы снижение фагоцитарной активности лейкоцитов встречается редко (незавершенный фагоцитоз — в 4,2 % случаев, снижение процента активных клеток — в 4,2 % случаев). Во 2-й и 3-й группах патология фагоцитоза обнаруживается чаще: незавершенный фагоцитоз — в 14,3 и 13,3 % случаев соответственно, «ленивые» фагоциты — в 21,4 и 20 % случаев соответственно.

Постоянное воздействие аллергенов на организм создает нагрузку на фагоцитирующие клетки, что приводит к нарушению фагоцитарного процесса, снижению элиминации аллергенов. Это, в свою очередь, создает предпосылки к снижению сопротивляемости организма к бактериальной инфекции, то есть развивается вторичное иммунодефицитное состояние.

Концентрация общего IgE в сыворотке крови детей первого года жизни с АД имеет очень высокие (в несколько раз превышающие возрастную норму 0–15 МЕ/мл) значения у 60 детей. Только у одного обследованного ребенка концентрация IgE

в крови соответствует возрастной норме. Значение концентрации общего IgE у обследованных детей представлено в табл. 4.

Среди детей 3–5 мес. превышение верхней границы возрастной нормы общего IgE в 10 и более раз отмечено у 45,8 % обследованных, среди детей 6–8 мес. — у 78,6 %, среди детей 10–12 мес. — у 100 %.

Содержание иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови у обследованных детей имеет тенденцию к развитию гипериммуноглобулинемии. Только у 6 детей выявлены дисиммуноглобулинемии (ДИГ) различного типа (табл. 5, 6).

Гипериммуноглобулинемии А и М чаще всего отмечаются у детей 3-й группы, гипериммуноглобулинемия G — у детей 1-й группы. Высокий уровень IgM является спутником острой фазы воспалительного процесса, IgG — хронического воспаления или периода реконвалесценции. IgA часто повышается, когда в воспалительный процесс вовлекаются слизистые оболочки.

Таблица 6 / Table 6

Изменения содержания иммуноглобулинов у детей с атопическим дерматитом на первом году жизни (% обследованных детей)

Changes in the content of immunoglobulins in children with atopic dermatitis in the first year of life (% of children examined)

Возрастные группы обследованных детей / Age groups of children examined	↑IgA	↑IgM	↑IgG	Дисиммуноглобулинемия / Disimmunoglobulinemia
1-я группа (3–5 мес.) / Group 1 (3–5 months)	20,8	33,3	29,2	–
2-я группа (6–9 мес.) / Group 2 (6–9 months)	28,6	21,4	21,4	IV тип — 14,2, VII тип — 7,1 / IV type — 14,2, VII type — 7,1
3-я группа (10–12 мес.) / Group 3 (10–12 months)	33,3	46,7	26,7	III тип — 20 / III type — 20

Примечание. ↑IgA — гипериммуноглобулинемия А; ↑IgM — гипериммуноглобулинемия М; ↑IgG — гипериммуноглобулинемия G; дисиммуноглобулинемия: III тип — гипои́ммуноглобулинемия G, IV тип — гипои́ммуноглобулинемия А, VII тип — гипои́ммуноглобулинемия М и G. *Note.* ↑IgA – hyperimmunoglobulinemia A; ↑IgM – hyperimmunoglobulinemia M; ↑IgG – hyperimmunoglobulinemia G; I – gipoiimmunoglobulinemia G, type IV – hypoiimmunoglobulinemia A, type VII – hypoiimmunoglobulinemia M and G.

ДИГ не встречаются у детей 1-й группы. У детей 2-й группы отмечается IV тип в 14,2 % случаев (гипои́ммуноглобулинемия А) и VII тип — в 7,1 % случаев (гипои́ммуноглобулинемии М и G). У детей 3-й группы — ДИГ III типа в 20 % случаев (гипои́ммуноглобулинемия G).

Согласно проведенным ранее исследованиям для детей старшего возраста, страдающих АД, более характерны ДИГ различных типов, чем повышение иммуноглобулинов [7]. Длительно протекающий АД создает предпосылки для развития иммунодефицитного состояния по гуморальному типу у детей старших возрастных групп.

Циркулирующие иммунные комплексы, как предикторы аутоиммунного воспаления, выявлены в 4,2 % случаев у детей 1-й группы, в 14,3 % случаев — у детей 2-й группы, в 6,7 % — у обследованных 3-й группы.

ВЫВОДЫ

1. Цитометрический анализ субпопуляционного состава лимфоцитов выявил возрастные особенности у детей первого года жизни с атопическим дерматитом: в возрасте 3–5 мес. развивается Т-лимфоцитопения, в 6–9 мес. — В- и Т-клеточная лимфоцитопения, в 10–12 мес. — В-лимфоцитопения. Во всех возрастных группах снижено содержание активированных НК-лимфоцитов (CD8⁺NK), активированных Т-лимфоцитов с фенотипом HLA-DR⁺, а также повышено содержание γδ-Т-лимфоцитов. Снижен иммунорегуляторный индекс (T_h/T_{cyt}) в 1-й группе — 23,3 % случаев, во 2-й группе — 26,3 %, в 3-й — у 45,5 % детей.
2. Нарушение процесса фагоцитоза отмечается у 22,4 % детей первого года жизни с атопическим дерматитом, что создает предпосылки к снижению сопротивляемости организма к бактериальной инфекции.

чеким дерматитом, что создает предпосылки к снижению сопротивляемости организма к бактериальной инфекции.

3. У всех обследованных детей с атопическим дерматитом отмечается гипериммуноглобулинемия E, в десятки раз превышающая возрастную норму. При этом у детей 3-й группы выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между значением иммунорегуляторного индекса и концентрацией общего IgE ($r = -0,6$).
4. Содержание иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови детей первого года жизни с атопическим дерматитом имеет тенденцию к увеличению, хотя более 40 % детей старше 6 мес. имеют дефицит синтеза одного или двух классов иммуноглобулинов.
5. Обнаруженные изменения в иммунном статусе детей раннего возраста, страдающих атопическим дерматитом, предрасполагают к развитию в дальнейшем вторичного иммунодефицитного состояния.
6. Исследование иммунного статуса у детей с атопическим дерматитом необходимо для проведения обоснованной индивидуальной иммунокоррекции с целью повышения эффективности базовой терапии, снижения тяжести заболевания, частоты обострений, а также снижения вероятности развития вторичного иммунодефицитного состояния, обусловленного атопическим процессом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцова Е.А., Косенкова Т.В., Богданова Н.М., и др. Ранняя манифестация атопических заболеваний у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой, связана с особенностями влажностной

- микробиоты беременных / Сб. тезисов XXVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»; Москва, 26–28 марта 2019 г. – М., 2019. – С. 9–11. [Boytsova EA, Kosenkova TV, Bogdanova NM, et al. Rannaya manifestatsiya atopicheskikh zabolovaniy u detey, rozhdennykh ot materey s bronkhial'noy astmoy, svyazana s osobennostyami vlagalishchnoy mikrobioty beremennykh. In: Proceedings of the 26th International Congress of pediatric gastroenterologists of Russia and CIS countries "Aktual'nye problemy abdominal'noy patologii u detey"; Moscow, 26–28 Mar 2019. Moscow; 2019. P. 9-11. (In Russ.)]
2. Бойцова Е.А., Косенкова Т.В., Богданова Н.М., и др. Формирование пищевой аллергии у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой / Сборник тезисов XXVI Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»; Москва, 26–28 марта 2019 г. – М., 2019. – С. 11–13. [Boytsova EA, Kosenkova TV, Bogdanova NM, et al. Formirovanie pishchevoy allergii u detey, rozhdennykh ot materey s bronkhial'noy astmoy. In: Proceedings of the 26th International congress of pediatric gastroenterologists of Russia and CIS countries "Aktual'nye problemy abdominal'noy patologii u detey"; Moscow, 26–28 Mar 2019. Moscow; 2019. P. 11-13. (In Russ.)]
 3. Воронцов И.М., Матальгина О.А. Диагностика и диетотерапия пищевой аллергии у детей. Учебно-методическое пособие для врачей. – СПб., 1996. [Vorontsov IM, Matalygina OA. Diagnostika i dietoterapiya pishchevoy allergii u detey. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya vrachey. Saint Petersburg; 1996. (In Russ.)]
 4. Грицинская В.Л. Особенности физического развития детей с atopическими заболеваниями // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 120–124. [Gritinskaya VL. Features of physical development of children with atopic diseases. *Meditcina: teoriya i praktika*. 2019;4(1):120-124. (In Russ.)]
 5. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н. Сенсibilizatsiya k pishchevym i ingyalyatsionnym allergenam u detey s atopicheskimi zabolovaniyami. В кн.: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. – СПб., 2018. – С. 202–210. [Gurina OP, Dement'eva EA, Blinov AE, Varlamova ON. Sensibilizatsiya k pishchevym i ingyalyatsionnym allergenam u detey s atopicheskimi zabolovaniyami. In: Pishhevaya neperenosimost' u detey. Sovremennye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i dietoterapii. Saint Petersburg; 2018. P. 202-210. (In Russ.)]
 6. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н. Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов при atopическом дерматите у детей / Сборник тезисов IX научно-практической конференции «Воронцовские чтения – 2016»; Санкт-Петербург, 3–5 марта 2016 г. – СПб., 2016. – С. 53–54. [Gurina OP, Dement'eva EA, Blinov AE, Varlamova ON. Izuchenie subpopulyatsionnogo sostava limfotsitov pri atopicheskom dermatite u detey. In: Proceedings of the scientific and practical conference "Vorontsovskie chteniya – 2016"; Saint Petersburg, 3–5 Mar 2016. Saint Petersburg; 2016. P. 53-54. (In Russ.)]
 7. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., и др. Особенности иммунного реагирования при atopии у детей // Педиатр. – 2014. – Т. 5. – № 4. – С. 95–103. [Gurina OP, Dement'eva EA, Blinov AE, et al. Characteristics of the immune response in children with atopic disorders. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(4): 95-103. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED5495-103>.
 8. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., и др. Особенности дифференцировки лимфоцитов при реагиновой аллергии у детей // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17. – № 4. – С. 378. [Gurina OP, Dement'eva EA, Blinov AE, et al. Osobennosti differentsirovki limfotsitov pri reaginovoy allergii u detey. *Meditinskaya immunologiya*. 2015;17(4):378. (In Russ.)]
 9. Дементьева Е.А., Гурина О.П. Иммунологические изменения, сопровождающие развитие экспериментального неопластического процесса // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 2. – С. 96–108. [Dement'eva EA, Gurina OP. Immunological changes accompanying the development of experimental neoplastic process. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(2):96-108. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED6296-108>.
 10. Дементьева Е.А., Гурина О.П., Блинов А.Е., и др. Диагностическая значимость субпопуляционного состава лимфоцитов при atopическом дерматите у детей раннего возраста // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 172–177. [Dement'eva EA, Gurina OP, Blinov AE, et al. The diagnostic significance of subpopulation composition of lymphocytes in atopic dermatitis in children of early age. *Meditcina: teoriya i praktika*. 2019;4(1):172-177. (In Russ.)]
 11. Зурочка А.В., Квятковская С.В., Дворчик Е.Е., и др. Исследование спонтанной и индуцированной продукции цитокинов *in vitro* у больных с аллергопатологией в фазу клинической ремиссии заболевания и у условно здоровых лиц с латентной сенсibilizatsией // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6. – № 6. – С. 551–556. [Zurochka AV, Kvyatkovskaya SV, Dvorchik EE, et al. Spontaneous and Induced Cytokine Production *in vitro* in Patients with Allergy in

- Clinical Remission and in Healthy Persons with Latent Sensitization. *Meditsinskaya immunologiya*. 2004;6(6): 551-556. (In Russ.)]
12. Маталыгина О.А. Пищевая аллергия. Взгляд на проблему после 20 лет клинического наблюдения // Мир медицины. – 1998. – № 9–10. – С. 13–14. [Matalygina OA. Pishchevaya allergiya. Vzglyad na problemu posle 20 let klinicheskogo nablyudeniya. *Mir meditsiny*. 1998;(9-10):13-14. (In Russ.)]
 13. Новик Г.А. Механизмы аллергических реакций и методы алергообследования в клинической практике (диагностика и дифференциальный диагноз). Учебно-методическое пособие. – СПб., 2004. [Novik GA. Mekhanizmy allergicheskikh reaktsiy i metody alergoobsledovaniya v klinicheskoy praktike (diagnostika i differentsial'nyy diagnoz). *Uchebno-metodicheskoe posobie*. Saint Petersburg; 2004. (In Russ.)]
 14. Пичугина Л.В. Изменение фенотипа лимфоцитов при некоторых патологиях (обзор литературы). – М., 2006. – 36 с. [Pichugina LV. Izmenenie fenotipa limfotsitov pri nekotorykh patologiyakh (obzor literatury). Moscow; 2006. 36 p. (In Russ.)]
 15. Погорелова Е.И., Почивалов А.В., Панина О.А., и др. Современный взгляд на иммунопатогенез атопического дерматита // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 157–162. [Pogorelova EI, Pochivalov AV, Panina OA, et al. A modern view on immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2019;4(1):157-162. (In Russ.)]
 16. Турганова Е.А., Косенкова Т.В., Новикова В.П. Особенности спектра сенсибилизации у детей, страдающих бронхиальной астмой средней степени тяжести // Вопросы детской диетологии. – 2018. – Т. 16. – № 3. – С. 23–27. [Turganova EA, Kosenkova TV, Novikova VP. Specificities of the spectrum of sensitisation in children suffering from moderate bronchial asthma. *Problems of pediatric nutrition*. 2018;16(3):23-27. (In Russ.)]
 17. Федоскова Т.Г., Ильина Н.И. Аллергические заболевания в клинической практике // Российский Аллергологический Журнал. – 2004. – № 2S. – С. 17. [Fedoskova TG, Il'ina NI. Allergicheskie zabolevaniya v klinicheskoy praktike. *Rossiyskiy Allergologicheskii Zhurnal*. 2004;(2S):17. (In Russ.)]
 18. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Вопросы современной проточной цитометрии. Клиническое применение. – Челябинск, 2008. – 195 с. [Khaydukov SV, Zurochka AV. Voprosy sovremennoy protochnoy tsitometrii. Klinicheskoe primeneniye. Chelyabinsk; 2008. 195 p. (In Russ.)]
 19. Inngjerdingen M, Damaj B, Maghazachi AA. Expression and regulation of chemokine receptors in human natural killer cells. *Blood*. 2001;97(2):367-375. <https://doi.org/10.1182/blood.v97.2.367>.
 20. Lambert C, Genin C. CD3 bright lymphocyte population reveal $\gamma\delta$ T-cells. *Cytometry B Clin Cytom*. 2004;61(1):45–53. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.20005>.

◆ Информация об авторах

Елена Александровна Дементьева – младший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zorra2@yandex.ru.

Ольга Петровна Гурина – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ol.gurina@yandex.ru.

Александр Евгеньевич Блинов – старший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: aleks.blinov@mail.ru.

Ольга Николаевна Варламова – научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ol.varlamova@bk.ru.

Георгий Александрович Блинов – ассистент, кафедра лечебной физкультуры, физиотерапии и врачебного контроля. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: org1@rambler.ru.

Арина Александровна Степанова – канд. мед. наук, ассистент, кафедра факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ariwka@list.ru.

◆ Information about the authors

Elena A. Dementieva – Junior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zorra2@yandex.ru.

Olga P. Gurina – MD, PhD, Senior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ol.gurina@yandex.ru.

Aleksandr E. Blinov – Senior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aleks.blinov@mail.ru.

Olga N. Varlamova – Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ol.varlamova@bk.ru.

Georgiy A. Blinov – Assistant Professor, Department of Exercise Therapy, Physiotherapy & Medical Control. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: org1@rambler.ru.

Arina A. Stepanova – MD, PhD, Assistant Professor, Department of Faculty Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ariwka@list.ru.