

УДК 616.-056.3-053.2:616-008.8

Алирзаева Фидан Вахид Кызы
 Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А. Алиева,
 г. Баку

ОЦЕНКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ БОЛЬНЫХ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ОСЛОЖНЕННЫХ ДИСБАКТЕРИОЗОМ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Обследовано 112 больных с аллергическими заболеваниями. Обследованные были разделены на 2 группы: I группа (основная) - 58 (взрослые - 18, дети - 40) больных, страдающих аллергическими заболеваниями и дисбактериозом, II группа (сравнения) - 34 (взрослые-12, дети - 22) больных с аллергическими заболеваниями, без дисбактериоза. Выявлено повышение среднего уровня ИЛ-6 у взрослых больных с аллергией и вторичным дисбиозом в 2,9 раза и в 1,1 раза в сравнении с контрольной и II группой соответственно. Содержание ИЛ-1 в крови у взрослых с аллергией и дисбиозом превышало таковое у взрослых контрольной группы - в 4,1 раз и II группы - в 1,0 раз. Содержание ФНО-α было более низким у детей с крапивницей. Выявлено достоверное снижение концентрации ФНО-α в сыворотке крови детей с декомпенсированной стадией.

Следовательно, сочетанное поражение аллергическим воспалением и дисбиозом сопровождалось более глубокими нарушениями цитокиновой сети в сыворотке крови.

Ключевые слова: дисбактериоз, аллергия, интерлейкины, дети, взрослые.

В последнее время научный интерес к аллергическим заболеваниям неуклонно растет, т.к. возрастает частота проявлений этих патологий, особенно в развитых странах. Как показывают различные исследования, за последние 30 лет каждые 10 лет распространенность аллергических заболеваний повсеместно удваивается и приобретает эпидемический характер [1, 2, 7]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в настоящее время от 10 до 30% населения планеты страдают аллергическими заболеваниями [8]. Но, как известно, аллергическая патология - это мультифакториальные заболевания, хотя наследственность играет важную роль. Патогенетическую основу аллергических заболеваний составляют иммунопатологические реакции, развитие которых связано с реакцией организма к веществам и соединениям, обладающим сенсибилизирующими свойствами. Проникновение аллергена во внутренние среды организма может происходить через пищеварительный тракт, и имеющаяся патология желудочно-кишечного тракта в виде нарушения микроценоза кишечника в значительной степени может влиять на тяжесть течения заболевания [3]. Поэтому дисбактериозу кишечника как фактору, способствующему развитию сенсибилизации организма к условно-патогенной флоре и отягощающему клиническое течение аллергических заболеваний, уделяют особое внимание.

Нужно отметить, что одним из наиболее важных свойств кишечной микрофлоры является ее тесное взаимодействие с иммунной системой, конечным этапом которого является формирование неспецифической резистентности организма. Кишечная микробиота обеспечивается целым рядом факторов, важнейший из которых – конкуренция с экзогенными бактериями за рецепторы связывания и факторы питания [6].

Следует отметить, что к настоящему времени цитокиновый профиль больных аллергией со вторичным дисбиозом недостаточно исследован, данные часто противоречивы.

Целью работы было определение цитокинового статуса больных с аллергическими заболеваниями и дисбактериозом.

Материал и методы исследования. Обследовано 112 больных с аллергическими заболеваниями, из них 30 человек в возрасте от 20 до 30 лет (средний возраст - 24,8±3,84 лет) и 104 - дети в возрасте от 5 до 12 лет (средний возраст - 8,7±4,06 лет). Мужчин было 12 (40,0%), женщин - 18 (60,0%), мальчиков - 45 (45,2%), девочек - 37 (46%). В 41,0% случаев (46 больных) диагностирован аллергический ринит, в 27,7% случаев (31 больных) - бронхиальная астма и в 31,3% случаев (35) - крапивница.

Обследованные были разделены на 2 группы: I группа (основная) - 58 (взрослые - 18, дети - 40) больных, страдающих аллергическими заболеваниями и дисбактериозом, II группа (сравнения) - 34 (взрослые - 12, дети - 22) больных с аллергическими заболеваниями, не имевшие дисбактериоз. Достоверных различий в частоте аллергических заболеваний у больных с дисбиозом и без него не выявлено.

В контрольную группу вошли 20 человек без аллергических и гастроэнтерологических заболеваний в прошлом и настоящем (взрослые - 8, дети - 12). Диагноз дисбактериоза у пациентов выставлен на основании данных бактериологических исследований. Аллергические заболевания установлены на основании анамнеза, клинического и лабораторного обследования.

Для оценки состояния цитокинового профиля исследовали в крови следующие интерлейкины (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО-альфа), которые определяли с помощью наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, г.Новосибирск) и фирмы Human (Германия). Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась на основании общепринятых методов вариационной статистики с использованием стандартных пакетов Microsoft Excel 2003, Statistica 6,0 [5].

Результаты исследования и их обсуждение. Состояние цитокинового профиля обследованных больных отражено в табл.1.

Таблица 1

Показатели цитокинового профиля сыворотки крови у обследованных групп

Группы обследования	Цитокины, пг/мл		
	I группа крови (n=58)		
	ИЛ-1	ИЛ-6	ФНО-α
взрослые (n=18)	5,44±1,07	8,11±1,04	90,12±6,93
дети (n=40)	3,44±1,18	8,15±2,16	4,31±1,15
	II группа крови (n=34)		
взрослые (n=12)	5,16±0,78	7,19±0,46	66,11±5,45
дети (n=22)	3,75±1,47	10,13±2,53	4,76±1,17
	Контрольная группа (n=20)		
взрослые (n=8)	1,32±0,53	2,78±0,67	21,45±3,16
дети (n=12)	1,98±0,49	6,72±1,04	7,40±0,53

В результате проведенного исследования было выявлено повышение среднего уровня ИЛ-6 у взрослых больных с аллергией и вторичным дисбиозом в 2,9 раза ($p<0,01$) и в 1,1 раза в сравнении с контрольной и II группой соответственно. У детей с аллергией и дисбиозом этот цитокин в сравнении с контрольным показателем был выше в 1,2 раза, а со II группой, напротив, во столько же раз ниже.

Достоверно высокий уровень ИЛ-1 в сравнении с контрольной группой отмечался у детей I и II группы, но более высокий выявлялся у детей II группы, хотя, как видно, разница была незначительной.

При анализе среднего уровня ФНО-α в сыворотке крови взрослых с аллергией и дисбиозом было выявлено его повышение в 1,4 раза ($p<0,05$) по сравнению с содержанием ФНО-α у взрослых с аллергией и в 4,2 раза ($p<0,01$) по сравнению с его количеством у практически здоровых взрослых. Однако у детей I и II групп отмечалось снижение этого цитокина по сравнению с контрольной группой, соответственно в 1,7 раза ($p<0,05$) и в 1,5 раза ($p<0,05$). У детей с аллергией и дисбиозом по сравнению с показателем II группы средний уровень ФНО-α статистически не различался.

В процессе исследования нами также был изучен цитокиновый профиль у больных с различной нозологией аллергии со вторичным дисбиозом (табл.2).

Таблица 2

Показатели цитокинового профиля сыворотки крови у больных с аллергией и вторичным дисбактериозом в зависимости от аллергической нозологии (n=58)

Аллергические заболевания	Цитокины, пг/мл		
	больные с аллергическим ринитом (n=30)		
	ИЛ-1	ИЛ-6	ФНО-α
взрослые (n=18)	5,16±1,01	8,27±0,85	89,90±1,13
дети (n=12)	3,17±1,11	7,62±1,82	4,80±1,07
	больные с атопической бронхиальной астмой (n=17)		
взрослые (n=6)	4,99±0,70	8,36±0,44	89,88±0,41
дети (n=11)	3,20±0,99	8,04±0,77	3,85±1,17
	больные с крапивницей (n=11)		
взрослые (n=4)	5,38±0,61	8,09±0,61	87,66±0,79
дети (n=7)	2,17±0,65	7,89±0,35	4,06±0,40

Из данных табл.2 видно, что средний уровень цитокинов у больных с различными видами аллергии и дисбиозом существенно не различался. Более высокий уровень ИЛ-1 отмечался у

взрослых с крапивницей и в сыворотке крови детей с аллергическим ринитом, а уровень ИЛ-6 - у взрослых и детей с atopической бронхиальной астмой. Содержание ФНО-α было более низким у детей с крапивницей.

Повышение концентрации ИЛ-1, ИЛ-6 и изменение ФНО-α в сыворотке крови указывает на наличие гиперчувствительности и гиперреактивности со стороны Th2.

В своей работе мы придерживались классификации А.Ф. Билибина (1970) дисбактериоза по клиническим формам. Согласно этой классификации дисбиоз может протекать в компенсированной или латентной форме (без клинических проявлений); субкомпенсированной с появлением местных воспалительных очагов разной протяженности; декомпенсированной форме с генерализацией и образованием метастатических очагов в различных паренхиматозных органах и возможных исходов в сепсис. Основываясь на данную классификацию из 58 больных основной группы компенсированный дисбактериоз кишечника (I степень) отмечался у 13, субкомпенсированный (II степень) - у 34, декомпенсированная форма дисбактериоза (III степень) - у 11 больных (рис. 1).

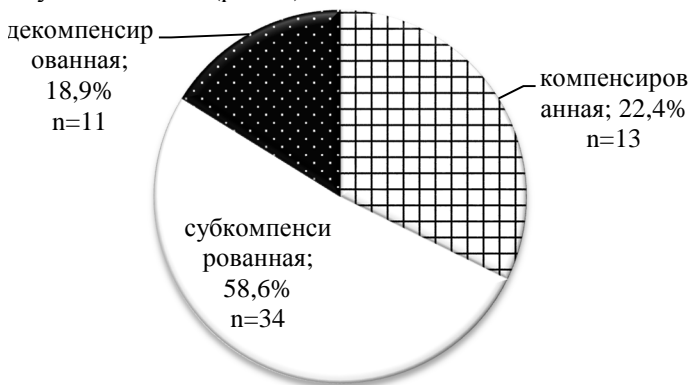


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от степени тяжести дисбактериоза кишечника (n=58).

Как видно, у обследованных больных с аллергическими заболеваниями чаще встречалась субкомпенсированная степень дисбактериоза, для которой характерны локальные воспалительные процессы в кишечнике. Организму больных с этой степенью труднее справиться с патогенными микроорганизмами и регулировать их размножение.

В процессе исследования нами были проанализированы уровни цитокинов у больных I группы в зависимости от степени тяжести дисбиоза (рис.2).

Из полученных данных (рис.2) видно, что уровень цитокинов при различной степени тяжести дисбиоза изменяясь, соответственно степени тяжести, существенно не различался. Вместе с тем, следует отметить достоверное снижение концентрации ФНО-α в сыворотке крови детей с декомпенсированной стадией.

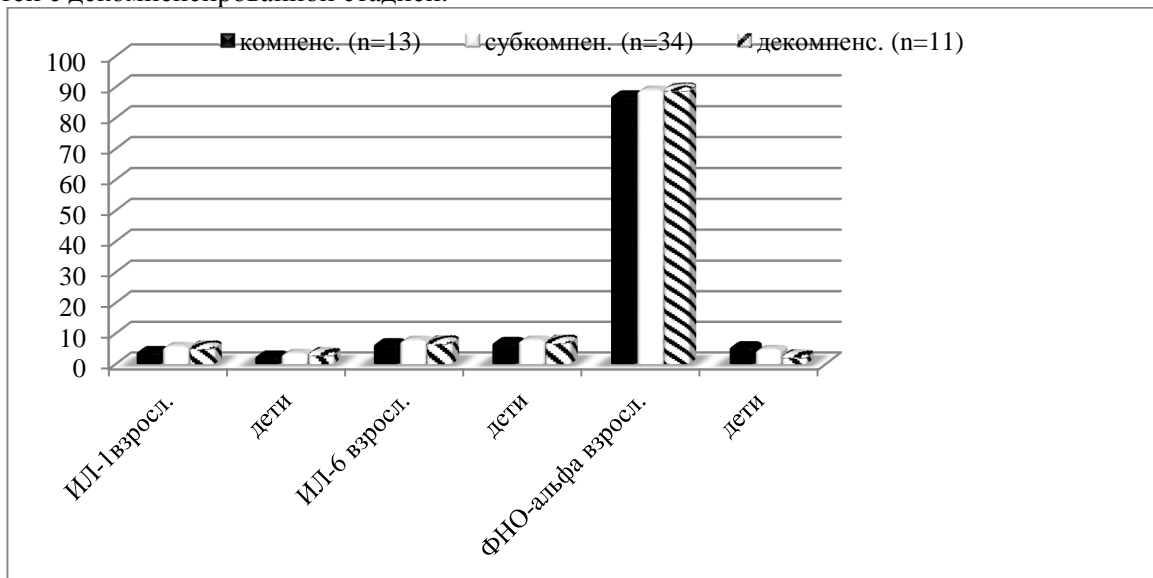


Рис.2. Средний уровень цитокинов (пг/мл) у больных I группы (n=58) в зависимости от степени тяжести дисбактериоза.

Так, содержание ФНО-α при декомпенсированной степени составило в среднем $3,43 \pm 0,81$ пг/мл, что по сравнению с компенсированной степенью тяжести ($6,12 \pm 0,74$ пг/мл) было в 1,8 раза ($p < 0,05$) ниже, а при субкомпенсированной стадии уровень этого цитокина в среднем составил $4,89 \pm 0,44$ пг/мл, что было в 1,2 раза ниже, чем при компенсированной степени дисбиоза.

Следовательно, сочетанное поражение аллергическим воспалением и дисбиозом сопровождалось более глубокими нарушениями цитокиновой сети в сыворотке крови.

T-клетки производят цитокины и таким образом влияют на воспалительные реакции, разжигая их. Цитокины - специальные полипептидно - цепные белки, их считают главными медиаторами иммунной системы и воспаления. Под началом TH2 клетки, вырабатываемые IL-1 и IL-6, помогают накоплению эозинофилов в очаг воспаления и альтернативным путем активизируют макрофаги. Тучные клетки живут во всех соединительных тканях организма и участвуют во всех воспалительных реакциях. На поверхности тучных клеток есть рецепторы чувствительные к IgE, с уничтожением этих рецепторов начинается аллергическая реакция С другой стороны соединясь с цитокинами участвуют в воспалении. IL-1 усиливают производства простагландинов в гипоталамусе. IL-6 осуществляет создание С-реактивного белка и других протеинов острой фазы воспаления печени. Таким образом, IL-1 и IL-6 непосредственно участвуют в освобождении воспалительных медиаторов. IL- первыми контактируют с микробами и вымершими клетками, что и делает их главным в цитокинной группе. Но первичный иммунный ответ дает IL-6, т.е. IL-6 продолжает воспаления, начатый IL-1 и заканчивает процесс возникновения гиперчувствительных реакций по типу I.

Исходя из выше указанного, TH2 лимфоциты создают цитокины с мультипльным характером. Под их воздействием в очаг воспаления скапливаются некоторые лимфоциты (нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги, базофилы), продолжая воспалительный процесс, несмотря на то что лейкоциты уже не контактируют с аллергеном. И поэтому воспаление – мажорный компонент во многих аллергических заболеваниях. Таким образом, у пациентов с аллергическим заболеванием TH2 - иммунный ответ связан с IgE. IgE связываясь со специальными рецепторами обвалакивают тучные клетки. Тучные клетки при повторном столкновении с аллергеном активизируются и подвергаются дегрануляции. В это время из тучных клеток освобождаются некоторые медиаторы, которые называются медиаторами воспаления, а цитокины является одним из представителей этих медиаторов Интерлейкины – это составная часть цитокинов. IL-1 и IL-6 и усть активные действующие цитокины во время воспаления.

Нужно отметить, что в развитии воспаления аллергической природы активно участвует ИЛ-1, который является основным маркером активности аллергического воспаления, оказывает значительное влияние на активацию Th2, накопление эозинофилов. Основная функция ИЛ-1 и ИЛ-6, как известно, состоит в изменении иммунного ответа с Th1 на Th2 [6, 9]. Установлено, что ИЛ-1 и ИЛ-6 являются мощными противовоспалительными и иммуносупрессивными факторами, ингибирующие избыточный синтез провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , активированным макрофагами и Th1-лимфоцитами, что приводит к ослаблению избыточного влияния медиаторов воспаления на организм [9, 10].

ИЛ-1, ИЛ-6 относятся к профилю Th2, а ФНО- α - к профилю Th1 лимфоцитов. В норме в организме человека существует баланс активности Th1-/Th2-лимфоцитов, в результате которого поддерживается гомеостаз между различными системами организма [6, 9, 10].

Результаты проведенных нами исследований цитокинового профиля у больных с аллергическими заболеваниями указывают на развитие дисбаланса Th1/Th2, с преобладанием Th2-ответа, и этот дисбаланс особенно выражен у больных с аллергией и вторичным дисбиозом. По-видимому, развитие дисбаланса Th1/Th2 лимфоцитов утяжеляет клиническое течение больных.

Заключение

Согласно результатам проведенного исследования, у больных с аллергическими заболеваниями и вторичным дисбиозом выявлена значительная активация Th2-лимфоцитов, о чем свидетельствует высокая концентрация ИЛ-1 и ИЛ-6 в периферической крови. Еще большее повышение концентрации ИЛ-1 и ИЛ-6 у больных с аллергическими заболеваниями и дисбактериозом, возможно, обусловлено прогрессирующим усилением активности Th2-лимфоцитов в связи с изменением микробиоты кишечника, характерного для дисбактериоза.

Список литературы

1. Аллахвердиева Л.И. Респираторная аллергия у детей / Л.И. Аллахвердиева, А. А. Эюбова // - Баку: Indigo, - 2008, 327 с.
2. Гушин И.С. Устранение неизбежности аллергического ответа / И.С. Гушин // Пульмонология, - 2010, №4, С. 23-33.
3. Минушкин О.Н. Фруктоолиго – и фруктополисахариды в коррекции и профилактике нарушений микробиоценоза кишечника у больных бронхолегочной патологией, получающих антибактериальную терапию / О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская, И.Ю. Чичерин // Эксп. и клин. гастроэнтерол., - 2011, №3, С. 79-87.

4. Яковлева В. К. Влияние лечения паразитозов и дисбактериоза кишечника на течение бронхиальной астмы / В.К. Яковлева, Г.Б. Федосеев, М.В. Елисеєва [и др.] // Российский аллергологический журнал, Москва: Фармарус Принт Медиа, - 2011, №5, С.16-20.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA (3-е издание). / О.Ю. Реброва // - Москва: Медиа Сфера, - 2006, 305 с.
6. Akdis M. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells / M. Akdis, J. Verhagen, A. Taylor [et al.] // J Exp Med., - 2004, Vol.199, P.1567-1575.
7. Baena-Cagnani C.E. The international survey on the management of allergic rhinitis by physicians and patients (ISMAR) / C.E. Baena-Cagnani, G.W. Canonica, M.Z. Helal [et al.] // World Allergy Organization Journal, - 2015, Vol.8, P.10-20.
8. Fiocchi A. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics / A. Fiocchi, R. Pawankar, C. Cuello-Garcia [et al.] // World Allergy Organization Journal, 2015, vol.8, p.4-16.
9. Hooper L.V. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota / L.V. Hooper, A.J. Macpherson // Nat Rev Immunol, - 2010, Vol.10, P.159-169.
10. Lyons A. Bacterial strain-specific induction of Foxp3+ T regulatory cells is protective in murine allergy models / A. Lyons, D.O'Mahony, F.O'Brien [et al.] // Clin Exp Allergy, -2010, Vol.40, P.811-819.

Рефераты

ОЦІНКА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ ХВОРИХ З АЛЕРГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ, УСКЛАДНЕННЯМИ ДИСБАКТЕРІОЗОМ ТОВСТОГО КИШЕЧНИКА

Алірзаєва Ф. В.

Обстеження 112 хворих з алергічними захворюваннями. Обстеження були розділені на 2 групи: I група (основна) - 58 (дорослі - 18, діти - 40) хворих, які страждають на алергічні захворювання і дисбактеріозом, II група (порівняння) - 34 (дорослі-12, діти - 22) хворих з алергічними захворюваннями, без дисбактеріозу. Виявлено підвищення середнього рівня ІЛ-6 у дорослих хворих з алергією і вторинним дисбіозом в 2,9 рази і в 1,1 рази в порівнянні з контрольною і II групою відповідно. Зміст ІЛ-1 в крові у дорослих з алергією і дисбіозом перевищувало таке у дорослих контрольної групи - в 4,1 раз і II групи - в 1,0 раз. Зміст ФНО- α було нижчим у дітей з кропив'яркою. Виявлено достовірне зниження концентрації ФНО- α в сироватці крові дітей з декомпенсованою стадією. Отже, поєднане ураження алергічним запаленням і дисбіозом супроводжувалося більш глибокими порушеннями цитокінової мережі в сироватці крові.

Ключові слова: дисбактеріоз, алергія, інтерлейкіни, діти, дорослі.

Стаття надійшла 23.03.2016 р.

ASSESSMENT OF THE CYTOKINE PROFILE OF PATIENTS WITH ALLERGIC DISEASES, COMPLICATED DYSBACTERIOSIS OF THE LARGE INTESTINE

Alirzayeva F. V.

Examined 112 patients with allergic diseases. The patients were divided into 2 groups: I group (main) - 58 (adults - 18, children - 40) patients suffering from allergic diseases and dysbiosis, II group (comparison) - 34 (adults-12, children - 22) patients with allergic disease, without goiter. The identified increase in the mean level of IL-6 in adult patients with allergies and dysbiosis secondary to 2.9 times and 1.1 times in comparison with control and group II respectively. The content of IL-1 in the blood in adults with allergies and dysbiosis was exceeded one adult from the control group - in 4.1 times and group II - 1.0. The content of TNF- α was lower in children with urticaria. A significant decrease in the concentration of TNF- α in the serum of children with decompensated stage. Therefore, a combined damage of allergic inflammation and dysbiosis was accompanied by more impaired cytokine network in serum.

Key words: dysbacteriosis, Allergy, interleukins, children, adults.

Рецензент Катеренчук І.П.

УДК 616.21

С. Б. Безшапочний, О. Г. Подовжній, І. С. Гришина
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ЕНДОСКОПІЧНИХ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ У НОСОВІЙ ПОРОЖНИНІ

У роботі наведені результати дослідження клінічної ефективності застосування назального спрею «СептаНазал» у комплексній терапії пацієнтів після перенесених ендоскопічних оперативних втручань у носовій порожнині. Дослідження проводились на базі кафедри оториноларингології з офтальмологією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» та ЛОР – відділення Полтавської обласної клінічної лікарні. Встановлено значну регресію суб'єктивної симптоматики та об'єктивних показників одужання пацієнтів, які застосовували спрей «СептаНазал». У даній групі спостерігалось більш швидке покращення відносно початкового стану на 1,5 балів порівняно з контрольною групою. Закладеність носу зменшилась на 50% в обох групах, при цьому відновлення нюхової функції спостерігалось у 87 % пацієнтів основної групи та 50 % контрольної. На 7 добу жоден з пацієнтів основної групи не скаржився на біль.

Ключові слова: носова порожнина, терапія, спрей «СептаНазал».

Робота є фрагментом НДР «Розробка нових медичних технологій в діагностиці та лікуванні патології верхніх дихальних шляхів», номер держреєстрації-0111U006761.

За останні роки відмічається значне зростання частки захворювань носа та навколоносових синусів. Нерідко такі захворювання можуть призводити до розвитку орбітальних та інтракраніальних ускладнень, а основні клінічні прояви: утруднене носове дихання, виділення з носу, втрата нюху, головний біль – суттєво знижують якість життя пацієнта. Основною та