

УДК:616-002, 34:612.017.1

Оценка цитокинового профиля у больных хроническим рецидивирующим фурункулезом с повышенным уровнем сывороточного иммуноглобулина E

Т.А. Дружинина, Н.Ю. Алексеева, Б.А. Молотилев

Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Пензенский институт усовершенствования врачей» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Пенза, Россия

Assessment of cytokine status in patients with chronic recurrent furunculosis and increased serum immunoglobulin E

T.A. Druzhinina, N.U. Alekseeva, B.A. Molotilov

Government Educational Institution of Additional Professional Education of the Federal Agency of Public Health Services and Social Development "Penza Institution of Advanced Medical Studies", Penza, Russia

Аннотация

Цель работы состояла в сравнительной оценке уровня цитокинов в группах больных ХРФ и различным уровнем общего IgE. Исследовали уровень γ -IFN, ИЛ-4, ИЛ-10 – в сыворотке и 72-часовой спонтанной и ФГА-индуцированной культуре цельной крови; ИЛ-12 – в сыворотке крови. В зависимости от содержания сывороточного IgE были сформированы 2 группы больных: 1 группа больных со значениями IgE менее 150 МЕ/мл (n=53), 2 группа – больные (n=25) с повышенным уровнем IgE. Во 2 группе больных значения сывороточного ИЛ-4 (Ме 6,0 (LQ-UQ -1,0-19,0 пг/мл) были статистически выше аналогичных значений в 1 группе. Уровень сывороточного γ -IFN (31,75; 2,5-78,35 пг/мл) и его ФГА-индуцированной продукции (1195,0; 767-1563 пг/мл) также был выше в данной группе больных. Во 2 группе выявлен высокий уровень корреляционной связи γ -IFN с ИЛ-10 (R+0,94; p=0,005) и отрицательная корреляционная связь ИЛ-4 (R-0,94; p=0,0049) со спонтанной продукцией γ -IFN. Таким образом, в группе больных с повышенными значениями IgE отмечено закономерное повышение значений ИЛ-4 в сыворотке крови, повышение уровня сывороточного γ -IFN и его ФГА-индуцированной продукции, что не согласуется с его ролью ингибитора синтеза IgE. Корреляционные связи γ -IFN с ИЛ-10 и ИЛ-4 со спонтанной продукцией γ -IFN позволяют говорить, что реципрокные отношения указанных цитокинов, проявились только во 2 группе больных с повышенными значениями IgE.

Ключевые слова

Хронический фурункулез, цитокины, иммуноглобулин E.

Summary

Study objective is comparative assessment of cytokines rate in groups of patients with chronic recurrent furunculosis and with different immunoglobulin E (IgE) rate. The rate of gamma- interferon (γ -IFN), interleukine-4 (IL-4), interleukine-10 (IL-10) both in serum and in spontaneous 72-hour whole blood culture and in PHA-induced whole blood culture and the blood serum interleukine-12 (IL-12) rate was analyzed. Two groups of patients had been formed depending on serum IgE rate. The first group (group 1) consisted of patients with 150 IU/ml IgE-rate (n=53), the second group (group 2) consisted of patients with increased IgE-rate (n=25).

Serum IL-4 values (ME 6.0 (LQ-UQ – 1.0 – 19.0 pg/ml)) in the group 2 were statistically increased than analogical values in group 1. The rate of serum γ -IFN (31.75; 2.5-78.35 pg/ml) and its PHA-induced producing (1195.0; 767-1563 pg/ml) also was increased in the group 2. High correlation level of γ -IFN with IL-10 (R+0.94; p = 0.005) and negative correlation of IL-4 (R – 0.94; p=0.0049) with spontaneous producing of g-IFN had been detected in the group 2.

Conclusion: Logical increasing of values of IL-4 in blood serum and increasing of values of serum γ -IFN and its PHA-induced producing had been recorded in the group of patients with increased IgE values, what didn't conform to its function as inhibitor of IgE synthesis. Correlation of γ -IFN with IL-10 both IL-4 and spontaneous producing of γ -IFN allow to say that reciprocal relations of mentioned cytokinins had been developed only in the second group of patients with increased IgE values.

Key words

Chronic furunculosis, cytokines, immunoglobulin E.

В настоящее время функциональная активность иммуноглобулинов IgE изотипа сводится к участию в местном иммунитете слизистых оболочек, запуске острых воспалительных реакций, регуляторной роли и т.д. Эффекторная роль IgE в противоинфекционной защите однозначно определена в противогельминтном иммунитете. Однако увеличение уровня общего IgE зафиксировано при различных инфекционных заболеваниях [1]. Ряд авторов указывает на повышение уровня указанного иммуноглобулина при гнойно-воспалительных заболеваниях, и в частности у больных с хроническим рецидивирующим фурункулезом (ХРФ) [2,3]. При этом практически неизученными при данной патологии остаются особенности цитокинового статуса у больных с повышенным уровнем сывороточного иммуноглобулина E.

Цель работы состояла в сравнительной оценке уровня цитокинов в группах больных с ХРФ и различным уровнем общего IgE.

Материалы и методы

Обследовано 78 больных с хроническим рецидивирующим фурункулезом (ХРФ) в стадии обострения. Возраст обследованных больных - от 17 до 57 лет, в группе обследованных преобладали лица женского пола (59%). Клиническое обследование больных включало тщательный сбор аллергоанамнеза, критерием исключения пациентов из исследования являлся атопический дерматит и наличие других аллергических заболеваний в период обострения. Контрольную группу составили 15 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту.

Уровень общего IgE определяли методом иммуноферментного анализа наборами фирмы «АЛКОР-БИО», уровень интерлейкина-4 (ИЛ-4), γ -интерферона (γ -IFN), интерлейкина-10 (ИЛ-10) наборами ООО «Цитокин», ИЛ-12 – наборами фирмы BIOSOURCE.

Концентрацию ИЛ-4, γ -IFN, ИЛ-10 оценивали в сыворотке крови, а также в спонтанной и ФГА-индуцированной (концентрация ФГА 10 мкг/мл) 72 часовой культуре цельной крови, ИЛ12 – в сыворотке крови.

За норму значений общего IgE принят 99% процентильный интервал общего диапазона значений контрольной группы, который составил 150 МЕ/мл (Me-31,4МЕ/мл; LQ-UQ - 20,3-50,9МЕ/мл; min - 3,0 МЕ/мл, max – 150 МЕ/мл). В зависимости от уровня IgE были сформированы 2 группы больных: 1 группа больных со значениями IgE менее 150 МЕ/мл (n=53) – Me

31,5 (LQ-UQ - 12,75-68,15 МЕ/мл), 2 группа – больные (n=25) с повышенным уровнем IgE (более 150 МЕ/мл) – Me 402,0 (LQ-UQ - 262,0-611,5 МЕ/мл).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6» с использованием методов непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха. Корреляционный анализ показателей проводили с использованием критерия Спирмена. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты уровня цитокинов в сравниваемых группах, а также в контрольной группе представлены в табл.1.

Анализ уровня сывороточного ИЛ-4, основного цитокина, ответственного за переключение синтеза антител на изотип IgE, показал, что его значения во второй группе у больных с повышенными значениями указанного иммуноглобулина составили (Me-6,0пг/мл; LQ-UQ 1,0-19,0пг/мл) и были выше аналогичных значений в группе контроля ($p=0,0078$) и в 1 группе больных ($p=0,016$). В то же время, статистически значимых различий в значениях спонтанной и ФГА-индуцированной продукции ИЛ-4 в обследованных группах не выявлено. Данные отвечают роли ИЛ-4 в дифференцировке Th2-лимфоцитов и синтезе продукции IgE. При этом выявлена коррелятивная связь спонтанной продукции ИЛ-4 с уровнем общего IgE ($R=0,61$; $p=0,016$) только в 1 группе больных со значениями искомого иммуноглобулина в пределах нормальных значений. Во 2 группе данная корреляция отсутствует, что, на наш взгляд, свидетельствует об отсутствии пропорциональной зависимости спонтанной продукции ИЛ-4 и концентрации сывороточного IgE у больных с повышенными его значениями. Считают, что ИЛ-4 важен для инициации иммунного ответа по типу Th2 [4], в дальнейшем синтез искомого иммуноглобулина наряду с ИЛ-4 регулируется ИЛ-13, ИЛ-10, другими цитокинами в зависимости от взаимодействия многочисленных факторов, как макро-, так микроорганизмов (в случае развития инфекционного процесса).

При оценке уровня сывороточного γ -IFN во 2 группе больных выявлен статистически значимый более высокий его уровень (Me – 31,75пг/мл; LQ-UQ 2,5-78,35пг/мл) по сравнению с 1 группой ($p=0,03$) и с группой контроля

Таблица 1. Оценка уровня цитокинов в группах больных с ХРФ и различным уровнем IgE

Цитокины	ИЛ-4	ИЛ-4	ИЛ-4	ИЛ-4	γ-IFN	γ-IFN	γ-IFN	ИЛ-10	ИЛ-10	ИЛ-10	ИЛ-12
ME (LQ-UQ)	сыв.	спонт.	ИЛ-4	ИЛ-4	сыв.	спонт.	ИЛ-10	ИЛ-10	ИЛ-10	ИЛ-10	ИЛ-12
		прод.	ФГА-инд.	ФГА-инд.	сыв.	спонт.	ФГА-инд.	сыв.	спонт.	ФГА-инд.	(+р40)
		прод.	прод.	прод.	прод.	прод.	прод.	прод.	прод.	прод.	сыв.
1 группа	0* (0-3,6)	34,0 (18,9-52,0)	14,2 (0-53,0)	6,1* (0-35,2)	14,0 (0-45,0)	460,0* (185,4-1400,0)	0,3 (0-2,1)	9,95 (2,6-10,0)	100,0 (1,2-320,0)	40,4 (28,9-60,0)	
2 группа	6,0*,** (1,0-19,0)	23,7 (18,0-39,6)	28,5 (25,0-36,0)	31,75*,** (2,5-78,35)	35,75 (0,5-55,65)	1195,0* (767,0-1563,0)	0,85 (0-10,0)	1,1 (0-3,2)	18,6 (12,4-115)	24,25 (18,55-39,5)	
Контроль.	0,2** (0-4,0)	22,0 (18,0-30,0)	29,0 (12,0-38,0)	1,5** (0-8,5)	0 (0-13,0)	575,9 (500,0-1609)	2,1 (0,5-3,5)	5,0 (2,3-8,0)	10,0 (6,5-96,5)	93,5 (40,0-103,0)	

* - статистически значимые различия в 1 и 2 группах больных.

** - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой доноров.

($p=0,005$). Статистически значимые более высокие значения показателей во 2 группе выявлены также при оценке уровня ФГА-индуцированной продукции γ -IFN по сравнению 1 группой больных ($p=0,031$). Повышенные значения как сывороточного γ -IFN, так и индуцированной его продукции у больных с повышенными значениями общего IgE не отвечают общепринятой роли γ -IFN как ингибитора синтеза искомого иммуноглобулина. Однако, в настоящее время, доказано, что поддержание Th2 воспаления может зависеть от цитокинов Th1, в частности γ -IFN [5]. В работе ряда авторов показано, что именно уровень γ -IFN коррелировал с тяжестью клинических проявлений аллергического конъюнктивита [6]. Ранее нами были установлены этиологические факторы повышенных значений IgE у 73,3% обследованных больных с ХРФ, из них у 46,7% обследованных зарегистрированы аллергические проявления в анамнезе или установлен отягощенный семейный аллергоанамнез без клинических проявлений аллергии [7]. Вероятно, что данные больные, имея конститутивный тип атопика, отвечают на большинство аллергенов, в т.ч. бактериальные, активацией Th2 типа иммунного ответа, о чем свидетельствуют и данные литературы [5].

С другой стороны, опубликованы данные о роли γ -IFN в контроле за гиперактивацией клеточного иммунитета, который в данной ситуации может продуцироваться Treg лимфоцитами. Считают, что супрессивный компонент в данном случае связан с активацией синтеза NO-синтазы и других ферментов антигенпредставляющими клетками под влиянием γ -IFN [8]. Следует отметить, что наиболее высокие значения сывороточного γ -IFN отмечены в наших исследованиях у больных с выраженным воспалительным компонентом.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Больная Б., 22 лет, обратилась на кафедру аллергологии и иммунологии по поводу обострения ХРФ (сопутствующая патология – угревая болезнь). Данные лабораторного обследования: при посеве гнойного отделяемого выявлен сплошной рост *Staphylococcus aureus*, анализ крови на ВИЧ-инфекцию – отрицательный. В общем анализе крови – умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево до палочкоядерных нейтрофилов. В иммунограмме обращает внимание высокий уровень общего иммуноглобулина Е (928 МЕ/мл), проведено исследование крови на содержание антител к гел-

минтам (описисторхисам, токсокарам, трихинеллам, эхинококку, аскаридам), результат - отрицательный. У больной - пищевой, фармакологический и семейный аллергоанамнез не отягощен. Особенностью цитокинового профиля являлся резко повышенный уровень γ -IFN в сыворотке крови, который превышал 2000 пг/мл. При обращении у пациентки в области лица отмечаются выраженные двусторонние инфильтраты размером с «голубиное яйцо» синюшно-бордового цвета, болезненные на ощупь с гнойным отделяемым. Общее состояние сопровождалось симптомами общей интоксикации: повышение температуры до 38,5°, слабость, лимфоаденопатия. Больная направлена на лечение в областной центр гнойной хирургии. Особенностью данной клинической ситуации было тяжелое состояние больной на фоне выраженной экссудативной составляющей воспалительной реакции, повышенный уровень сывороточных значений как IgE, так и γ -IFN.

Поддерживает ли γ -IFN Th2 - тип воспаления или сдерживает гиперактивацию Т-лимфоцитов у больных с высоким уровнем IgE? В рамках проведенных нами исследований ответить на данный вопрос не представляется возможным. Однако можно утверждать, что в условиях гнойно-воспалительного процесса, каковым является обострение ХРФ, γ -IFN не проявляет своей ингибирующей роли на синтез иммуноглобулина Е.

Кроме того, во 2 группе больных с повышенными значениями IgE установлена положительная коррелятивная связь γ -IFN и ИЛ-10 ($R=+0,94$; $p=0,005$). Учитывая, что уровень γ -IFN в данной группе больных был достоверно выше значений в 1 группе больных можно говорить о том, что данные коррелятивные связи «вступают в силу» при высоких значениях γ -IFN и IgE. В данном случае очевидна роль ИЛ-10, как наиболее мощного супрессора клеточного иммунитета. Еще одной коррелятивной связью в данной группе также связанной с уров-

нем γ -IFN, точнее с его спонтанной продукцией, явилась отрицательная корреляция с ИЛ-4 ($R=-0,63$; $p=0,04$). Следовательно, чем больше в цельной крови содержалось ИЛ-4, тем меньше была спонтанная продукция γ -IFN. Таким образом, реципрокные отношения указанных цитокинов проявились в спонтанной культуре лимфоцитов у больных с повышенными значениями сывороточного IgE.

Оценка коррелятивных связей цитокинового профиля в 1 группе больных позволила выявить разнонаправленные корреляции иммунологических показателей в сравнении со 2 группой.

У больных 1 группы с нормальными значениями IgE выявлены следующие регулятивные связи цитокинового статуса: уровень γ -IFN коррелировал с ИЛ-12 ($R=+0,55$; $p=0,048$), спонтанная продукция ИЛ-4 - с индуцированной продукцией ИЛ-4 ($R=+0,918$; $p=0,003$). Данные коррелятивные связи отвечают закономерным процессам в регуляции цитокинового профиля.

Анализ показателей уровня ИЛ-10 (в сыворотке крови, спонтанной и индуцированной продукции) и уровня сывороточного ИЛ-12 не позволил выявить достоверных различий как между группами больных, так и в сравнении показателей с контрольной группой доноров.

Заключение

Таким образом в группе больных с повышенными значениями IgE отмечено закономерное увеличение сывороточного ИЛ4. Вместе с тем повышенные значения как сывороточного, так и ФГА-индуцированной продукции γ -IFN не позволяют говорить об ингибиторной роли данного цитокина в синтезе IgE. Корреляционные связи исследуемых показателей в сравниваемых группах больных носили разнонаправленный характер. В группе больных с повышенным уровнем IgE выявлены реципрокные отношения γ -IFN и ИЛ-10, а также ИЛ-4 и спонтанной продукции γ -IFN.

Литература

1. Железникова Г.Ф. Иммуноглобулин Е: биологическая роль при инфекционных заболеваниях. Медицинская иммунология. 2002; № 4-5: 515-534.
2. Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В. Комплексные механизмы развития хронического рецидивирующего фурункулеза и пути их коррекции. Иммунология. 2000; №3: 48-58.

3. Белых О.А., Левчин Н.К. Содержание IgE в крови пациентов дерматологической клиники. Матер. объединенно-го иммунологического форума. Екатеринбург; 2004: 102.
4. Кетлинский С. А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург, ФОЛИАНТ; 2008.

5. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе и лечении аллергии. Рос. аллергол. жур. 2007;1: 5-19.
6. Leonardi A, Curnow S., Zhan H., Calder V. Multiple cytokines in human tear specimens in seasonal and chronic allergic eye disease and in conjunctival fibroblast culture. Clin. Exp. Allergy. 2006; 36: 777-784.
7. Дружинина Т.А., Алексеева Н.Ю., Молотилов Б.А., Ивачев А.С., Песков А.В. Уровень общего иммуноглобулина Е у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями. Рос. аллергол. жур. 2010; 2: 23-27.
8. Wood K., Sawitzki B. Interferon-gamma: a crucial role in the function of induced regulatory T-cells in vivo. Trends Immunol. 2006; 27: 183-187.

Сведения об авторах:

Дружинина Татьяна Анатольевна, с.н.с. ЦНИЛ, к.б.н.

Тел (8412)546114.

Факс (8412)964544

e-mail DrugininaM1992@mail.ru

Алексеева Н.Ю., доцент кафедры аллергологии и иммунологии, к.м.н.

Молотилов Б.А., зав. ЦНИЛ, проф., д.м.н.

Поступила 19.10.2010 г.