

**К.П. Джанашия¹, О.Д. Куликова¹, Т.Д. Измайлова²,
С.В. Петричук²**

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Атопический дерматит и полисистемная митохондриальная недостаточность

Статья посвящена изучению состояния клеточного метаболизма у детей, страдающих атопическим дерматитом (АД), по активности трёх внутриклеточных ферментов лимфоцитов периферической крови морфоденситометрическим методом – сукцинатдегидрогеназы (СДГ), никотинамиддинуклеотиддегидрогеназы / диафоразы (НАДН-Д), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Проведено клинико-лабораторное обследование 76 детей с атопическим дерматитом. Лабораторное обследование, кроме того, включало определение уровня общего IgE в сыворотке крови при помощи ИФА, в соответствии с показателями общего IgE все дети были распределены на 3 группы: с «нормальным», средним и высоким уровнями общего IgE. Результаты проведённых исследований свидетельствуют о том, что у пациентов всех групп имеются особенности энергетического статуса клеток, определяющие изменения их функционального состояния, что соответствует полисистемной митохондриальной недостаточности. Следовательно, в лечебные мероприятия детям с атопическим дерматитом целесообразно включать препараты метаболической терапии.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, сукцинатдегидрогеназа лимфоцитов крови, диагностика.

Контактная информация: Куликова Ольга Дмитриевна. Тел.: 8 (495) 936-9016.

© Коллектив авторов, 2011

Атопический дерматит (АД) – мультифакториальное заболевание, основным механизмом развития которого в настоящее время считается гиперреактивный иммунный ответ кожи по Th 2-му типу [10]. При этом не исключено участие в патогенезе АД ряда неспецифических механизмов, таких как «нарушение равновесия между двумя отделами вегетативной нервной системы», «дефектная» реактив-

ность тучных клеток/базофилов, дисбаланс в системе ПОЛ/АОЗ, тканевая гипоксия и изменения функционального состояния клеток и др. [3, 7, 9]. Однако до сих пор недостаточно изучены патогенетическая значимость неиммунной клеточной гиперреактивности у детей с данным заболеванием и непосредственные причины, приводящие к неадекватному ответу клеток на различные воздействия.

K.P. DZHANASHIA, O.D. KULIKOVA, T.D. IZMAILOVA, S.V. PETRICHUK

Atopic dermatitis and polysystemic mitochondrial insufficiency

The paper explores the state of cellular metabolism in children with atopic dermatitis (AD) by assessing the activity of three intercellular enzymes of peripheral blood lymphocytes by way of morphodensitometric method -succinate dehydrogenase (SDG), nicotinamide dinucleotide dehydrogenase/diaphorase (NADH-D), and lactate dehydrogenase (LDG). A clinical and laboratory investigation was conducted on 76 children with AD including evaluation of total serum IgE levels by means of IFA. Children were assigned to three groups according to the indicators of total IgE: normal, median and high levels of total IgE. Investigation outcomes have shown that some peculiarities were observed in cellular energy status in all patients, which determine changes in their functional state associated with polysystemic mitochondrial insufficiency and therefore it would be advisable for children with AD to be administered metabolic agents as part of therapeutic measures.

Key words: children, atopic dermatitis, succinate dehydrogenase of blood lymphocytes, diagnosis.

Понятие «гиперреактивность», или «гиперергия», подразумевает гиперфункцию клетки, то есть состояние, когда интенсивность ответной реакции клетки на внешнее воздействие значительно превышает силу самого воздействия. Известно, что любая гиперфункция клетки обеспечивается интенсификацией процессов энергообеспечения, либо последовательной активацией различных этапов дыхательной цепи (при наличии необходимого количества субстратов, кофакторов и кислорода), либо активацией анаэробного гликолиза. Путь компенсации энергообеспечения, как правило, зависит от длительности и интенсивности функционального напряжения клетки [12]. В то же время генетически детерминированные особенности функционирования различных внутриклеточных ферментных систем могут иметь в своей основе исходное нарушение энергообеспечения клетки [19, 21]. В этой связи нельзя исключить, что нарушение ферментной активности, вызывающее изменение процессов образования энергии в клетке, может приводить к гиперреактивности/гиперергии [5]. Наши клинико-лабораторные наблюдения свидетельствуют о том, что подобная линия патогенеза вполне возможна для развития аллергических заболеваний [6].

Таким образом, изменения функционального состояния клеток, обусловленные особенностями их энергетического статуса, как генетически детерминированными, так и приобретенными, в патогенетическом аспекте могут рассматриваться как митохондриальные дисфункции. Последние имеют крайне разнообразные клинические проявления, в связи с чем определяются как «полисистемная митохондриальная недостаточность» (ПМН). Клинический полиморфизм настолько характерен для ПМН, что сам по себе может служить диагностическим критерием для множества заболеваний, связанных с нарушениями митохондриальных функций [13].

Мультифакториальность и клинический полиморфизм, патогномичные для атопического дерматита (АД), позволяют предположить, что в патогенезе этого дерматоза определенное значение имеет полисистемная митохондриальная недостаточность. С точки зрения современной классификации митохондриальных болезней, предложенной в 2006 году, АД относится к группе так называемой «вторичной митохондриальной недостаточности» [14]. Наше предположение аргументирует целый ряд работ последнего десятилетия, свидетельствующих о наличии тесной взаимосвязи между внутриклеточными энергозависимыми процессами и функциональным состоянием иммунокомпетентных клеток. Так, известно, что процессы фагоцитоза, секреции интерлейкинов и иммуноглобулинов, миграции, адгезии, рецепции и другие высокочув-

ствительны к уровню окислительного фосфорилирования. В то же время имеются работы, подтверждающие наследственное (чаще по материнской линии) предрасположение к развитию атопии [2, 11, 16, 17]. Доказано наличие генетической детерминированности процессов аномальной гиперпродукции IgE [22]. Ряд работ свидетельствует, что по материнской линии наследуется и митохондриальная ДНК [20].

Согласно рабочей программе Союза педиатров России по атопическому дерматиту, принятой в 2000 году, «...заболевания кожи, фенотипически близкие АД, но не имеющие атопической основы патогенеза (то есть Ig E-опосредованного патогенетического механизма), не являются АД» [1]. К данному утверждению можно было бы отнести как к некоей аксиоме, но первое десятилетие XXI века не принесло значимых успехов в лечении АД, несмотря на накопленные научные знания об иммунологических механизмах патогенеза АД [1, 15]. В той же программе сказано, что вопрос о неиммунологических формах АД – предмет научных дискуссий. *В.И. Пыцкий с соавт.* в работе «Аллергические заболевания» (1999) пишут: «...Нельзя сводить патогенез атопического дерматита только к нарушению иммунных механизмов...» [9]. Клинико-anamnestические параметры обоих вариантов АД (так называемых «иммунного» и «неиммунного») столь сходны, что по сути единственным доступным в практическом здравоохранении достоверным дифференциально-диагностическим критерием на сегодня является определение в сыворотке крови уровней общего и специфических Ig E.

Дальнейшее изучение неспецифических патогенетических механизмов развития АД крайне актуально. Нам представляется перспективным исследование энергетического статуса больных АД. Расширение спектра знаний о роли неиммунных основ заболевания позволит в дальнейшем оптимизировать терапевтический подход к разным патогенетическим формам дерматоза и выбор эффективной системной патогенетической терапии путем воздействия на различные этапы митохондриального метаболизма больных АД.

Оценка адекватности терапевтических мероприятий так называемой «метаболической терапии» легко осуществима. По мнению многих исследователей, наиболее актуален среди прочих методов цитохимический анализ лейкоцитов периферической крови [8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено клинико-лабораторное обследование 76 пациентов с АД в возрасте от 6 до 16 лет, среди них 41 (54%) девочка и 35 (46%) мальчиков. Все дети находились на стационарном лечении в дерматоло-

гическом отделении Российской детской клинической больницы. Наблюдаемые нами дети были разделены на три группы по степени тяжести патологического процесса: группа с легкой степенью тяжести – 26 (34,2%) детей (среднее значение $kS=13,8$); группа со средней степенью тяжести – 27 (35,6%) пациентов (среднее значение $kS=33$); группа детей с тяжелым течением заболевания – 23 (30,2%) ребенка (среднее значение $kS=75,1$).

Лабораторная часть была выполнена в лаборатории цитохимических и иммунологических методов исследования НЦЗД РАМН и лаборатории клинической иммунологии РДКБ. Лабораторное обследование включало: определение уровня общего IgE в сыворотке крови при помощи ИФА, определение активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов периферической крови методом цитоморфоденситометрии – сукцинатдегидрогеназы (СДГ), НАДН-дегидрогеназы (НАДН-Д), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Подобный спектр ферментов был выбран исходя из стоящей перед нами задачи исследования ключевых звеньев процесса энергообеспечения клетки. Активность НАДН-Д и СДГ косвенно свидетельствует об интенсивности соответственно 1-го и 2-го этапов дыхательной цепи; активность ЛДГ иллюстрирует включение в энергообеспечение клетки анаэробного гликолиза.

По показателям уровня общего IgE все дети были распределены на три группы: 1-я группа – 26 детей, у которых уровень IgE не отличался от нормативных значений; 2-я группа – 27 пациентов с уровнем IgE в сыворотке крови от 150 до 500 МЕ/л; 3-я группа – 23 ребенка, у которых уровень IgE составлял от 500 до 2000 МЕ/л. Таким образом, степень тяжести патоло-

гического процесса у наблюдаемых нами детей коррелировала с уровнем общего IgE сыворотки крови. В качестве нормативных значений были приняты значения общего IgE сыворотки крови условно здоровых детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка активности внутриклеточных ферментов показала наличие специфических особенностей, характеризующих функционирование системы энергообеспечения клетки у всех детей вышеуказанных групп с atopическим дерматитом. Так, нами выявлено значительное напряжение процессов энергообеспечения в клетке, выражающееся в нарушении работы сукцинатдегидрогеназы (СДГ) – фермента, который считается основным митохондриальным ферментом из-за вовлеченности его в катализ и в цикле Кребса, и на втором этапе дыхательной цепи. На фоне нормативного количества общего продукта ферментной реакции отмечены выраженные нарушения как морфологических, так и оптических характеристик очагов ферментной реакции в клетке. В первую очередь наблюдается уменьшение количества этих очагов, что сопровождается значительным увеличением их площади и оптической плотности (табл. 1).

Подобные изменения свидетельствуют о включении в клетке компенсаторных механизмов активации фермента на фоне уменьшения количества работающих митохондрий. Данные компенсаторные механизмы обеспечивают нормативное образование продукта ферментной реакции при расходе на работающую клетку.

Таблица 1

Морфоденситометрические параметры СДГ лимфоцитов у детей до лечения

Цитохимический параметр, $M \pm m$	Группа 1 N=84	Группа 2 N=120	Группа 3 N=60	Условно здоровые дети N=482
Число гранул	12,90±0,44	12,50±0,44	11,60±0,56	17,46±0,29
Площадь гранул	180,57±13,04	173,56±10,76	184,72±13,13	110,8±2,9
Оптическая плотность гранул	17,77±0,32	18,28±0,21	19,37±0,37	20,18±0,22
Число очагов в кластере	3,01±0,19	2,83±0,17	2,80±0,17	6,29±0,31
Площадь очагов в кластере	468,39±49,21	502,59±37,37	373,07±19,77	224,9±20,48
Оптическая плотность кластеров	26,45±0,45	25,00±0,39	26,07±0,62	28,7±0,43
Интегральная оптич. плотность гранул	3859±331	3801±265	4304±375	2593±79
Интегральная оптич. плотность кластеров	11324±1118	12478±894	9921±673	6345±531
Продукт реакции в отдельных МХ	40134±1653	40719±1451	41378±2181	41913±1015
Продукт реакции в кластерах	24626±1124	25036±1084	22891±690	25647±930
Общий продукт	64761±2360	65754±2219	64269±2620	67561±1666

N – число клеток, в которых определялись цитохимические параметры.

У всех наблюдаемых нами детей была повышена активность НАДН-Д. Анализ морфоденситометрических характеристик очагов ферментной реакции свидетельствует об однонаправленных изменениях таковых для СДГ и НАДН-Д (снижение их количества в клетке). Однако увеличение площади очагов и их интегральной оптической плотности НАДН-Д значительно превышает нормативные значения, что в результате выражается в резком увеличении продукта ферментной реакции (табл. 2). Максимальное повышение активности (никотинамиддинуклеотид) НАДН-Д (диафораза) отмечено у детей 1-й и 2-й

групп наблюдения, то есть у детей с нормальным или незначительно повышенным уровнем IgE. Высокая активность НАДН-Д на фоне компенсированной работы СДГ у всех наблюдаемых детей указывает на активацию первого этапа дыхательной цепи. У пациентов 3-й группы (уровень IgE сыворотки значительно превышает норму) мы выявили резкое повышение активности ЛДГ – внутриклеточного фермента катализирующего анаэробный гликолиз. При нормативном количестве очагов ферментной реакции отмечено значительное увеличение их площади и более чем трехкратное увеличение интегральной оптической

Таблица 2

Морфоденситометрические параметры НАДН-Д лимфоцитов детей до лечения

Цитохимический параметр, $M \pm m$	Группа 1 N=84	Группа 2 N=120	Группа 3 N=60	Условно здоровые дети N=179
Число гранул	12,57±0,48	13,55±0,41	13,13±0,69	15,32±0,36
Площадь гранул	162,15±10,29	152,09±6,53	141,15±9,9	107,55±4,4
Оптическая плотность гранул	17,71±0,25	17,65±0,22	17,38±0,26	18,36±0,20
Число очагов в кластере	2,54±0,16	3,02±0,16	2,98±0,19	3,99±0,20
Площадь очагов в кластере	525,38±40,21	467,11±34,33	381,16±25,46	210,39±12,83
Оптическая плотность кластеров	24,78±0,51	24,09±0,42	22,98±0,52	26,03±0,43
Интегральная оптич. плотность гранул	3565±262	3264±169	2958±254	2312±118
Интегральная оптич. плотность кластеров	13159±1033	11209±816	8969±724	5407±361
Продукт реакции в отдельных МХ	41025±2467	40345±1771	32524±1457	31912±1075
Продукт реакции в кластерах	24404±1325	23049±887	20497±618	14786±583
Общий продукт	65429±3439	63394±2319	53021±1847	46698±1427

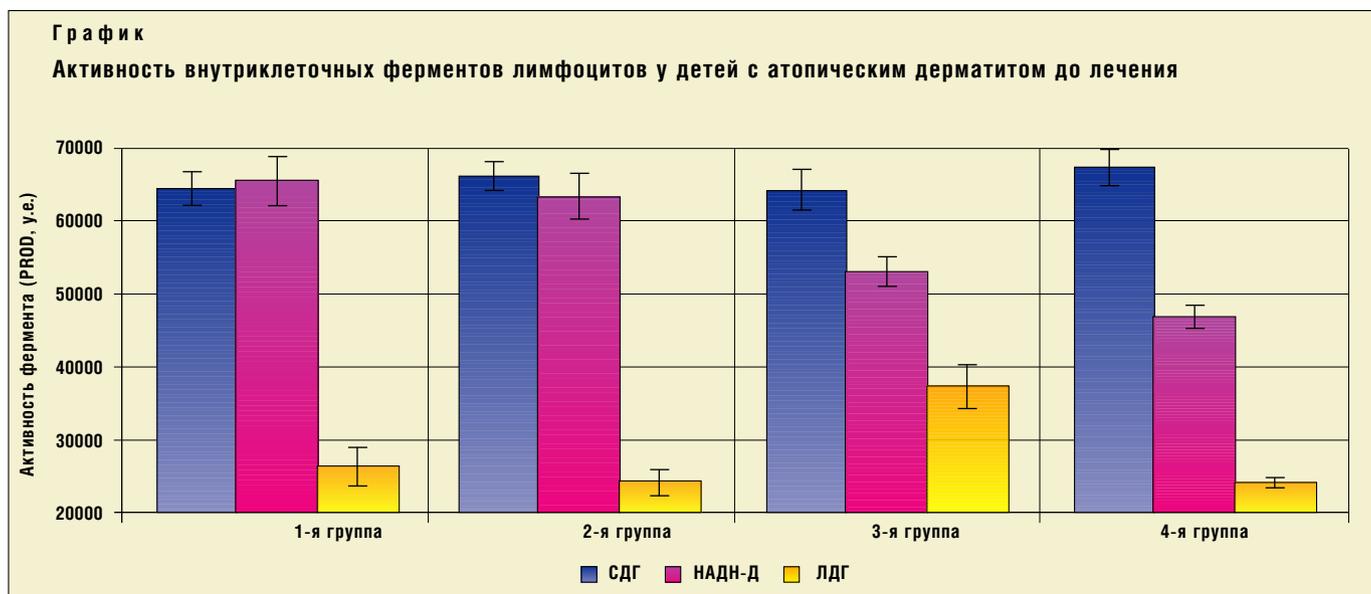
N – число клеток, в которых определялись цитохимические параметры.

Таблица 3

Морфоденситометрические параметры ЛДГ лимфоцитов у детей до лечения

Цитохимический параметр, $M \pm m$	Группа 1 N=61	Группа 2 N=82	Группа 3 N=60	Условно здоровые дети N=179
Число гранул	10,41±0,53	11,74±0,42	11,38±0,53	11,50±0,29
Площадь гранул	101,84±10,05	82,80±3,59	115,99±9,00	94,29±4,02
Оптическая плотность гранул	16,16±0,36	15,70±0,17	15,45±0,28	16,37±0,12
Число очагов в кластере	1,84±0,13	2,28±0,16	1,88±0,15	2,18±0,09
Площадь очагов в кластере	256,52±33,81	230,88±24,32	494,05±87,23	170,41±10,17
Оптическая плотность кластеров	21,20±0,63	20,08±0,38	19,88±0,61	22,11±0,26
Интегральная оптич. плотность гранул	2008±267	1477±78	2085±174	1794±94
Интегральная оптич. плотность кластеров	5466±722	4700±538	9236±1531	3852±249
Продукт реакции в отдельных МХ	17700±1523	16663±921	22694±1743	17896±577
Продукт реакции в кластерах	8383±969	8230±678	14448±2006	6671±350
Общий продукт	26083±2335	24893±1477	37142±3465	24567±810

N – число клеток, в которых определялись цитохимические параметры.



плотности, что в итоге приводит к увеличению продукта ферментной реакции более чем в два раза (табл. 3). Подобные характеристики очагов ферментной реакции при определении активности ЛДГ в клетке свидетельствуют о значительной активации анаэробного гликолиза.

Совокупный анализ характеристик активности трех внутриклеточных ферментов свидетельствует о том, что у всех детей с АД наблюдается нарушение работы системы энергообеспечения: уменьшение количества работающих митохондрий, интенсификация работы ферментного аппарата митохондрий со значительной активацией первого этапа дыхательной цепи. Кроме того, у детей с высоким уровнем IgE отмечена активация и анаэробного гликолиза (график).

С точки зрения фундаментальных представлений о взаимосвязи основных внутриклеточных энергообеспечивающих процессов активация первого этапа дыхательной цепи, или анаэробного гликолиза, – это механизмы компенсации энергообмена при функциональном напряжении клетки или гипоксии. И активация НАДН-Д, и активация ЛДГ – последствия напряжения энергообмена при интенсификации работы клетки. Эти пути компенсации крайне неэкономичны для клетки с точки зрения субстратных затрат для образования АТФ и оправданы только в случаях явной гипоксемии. Однако у детей с АД гипоксемии не наблюдается, а значит, вышеописанные нарушения ферментной активности могут иметь первичный характер и вызывать гиперергию клетки с последовательным накоплением недоокисленных продуктов обмена, лизисом клеточных мембран, ранним апоптозом и развитием клинических симптомов хронического аллергического воспаления.

ВЫВОДЫ

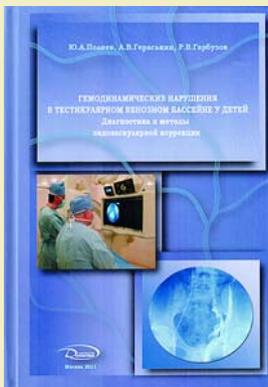
Результаты проведенных нами исследований ферментного статуса лимфоцитов периферической крови детей, страдающих атопическим дерматитом, свидетельствуют о том, что у всех пациентов имеются особенности энергетического статуса клеток, определяющие изменения их функционального состояния или митохондриальные дисфункции. В соответствии с классификацией митохондриальных болезней митохондриальные дисфункции соответствуют полисистемной митохондриальной недостаточности. Следовательно, в лечебные мероприятия детям с атопическим дерматитом целесообразно включать препараты метаболической терапии.

Литература

1. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика / Научно-практическая программа Союза педиатров России. – М.: МФОЗМиР, 2000, с. 80.
2. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. – М.: Медицина, 1999, 240 с.
3. Боткина А.С. Клинико-метаболические и генетические аспекты атопического дерматита у детей // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 2003.
4. Вельтищев Ю.Е. Генетические аспекты бронхолегочных заболеваний у детей / В кн.: Врожденные и наследственные болезни легких у детей – М.: Медицина, 1986, с. 22–59.
5. Владимиров Ю.А. Нарушение функций митохондрий при тканевой гипоксии / Физико-химические основы патологии клетки. – М., 1998.
6. Капустина Е.Ю. Активность митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови у детей

- с респираторными и кожными проявлениями аллергии // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2006.
7. Куликова О.Д. Роль гипоксии в развитии нарушений антиоксидантной защиты при atopическом дерматите у детей и их коррекция реамберином // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 2001.
 8. Нарциссов Р.П. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии в педиатрии (Лекция) // Вестн. Гипократа, Ростов-на-Дону, 1998, № 1, с. 10–26.
 9. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. – М.: Триада-Х, 1999, 425–427 с.
 10. Пыцкий В.И., Короткий Н.Г., Тихомиров А.А. и соавт. Типы продукции специфического IgE и их уровень к разным классам аллергенов в сыворотке крови детей, больных atopическим дерматитом // Аллергология и иммунология, 2003, т. 4, №3.
 11. Равинская И.Н. Клинико-генеалогический анализ аллергических дерматозов у детей // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 1976.
 12. Северин Е.С., Алейникова Т.Л., Осипов Е.В. Биохимия. – М.: Медицина, 2000, 164 с.
 13. Сухоруков В.С. Врожденные дисфункции митохондриальных ферментов и их роль в формировании тканевой гипоксии и связанных с ней патологических состояний // В кн.: Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты (Под ред. Л.Д. Лукьяновой и И.Б. Ушакова). – М.: Истоки, 2004, с. 439–455.
 14. Сухоруков В.С., Ключников С.О. Энерготронная терапия в современной педиатрии // Вест. педиатрической фармакологии и нутрициологии, 2006, № 6. с. 21–29.
 15. Тихомиров А.А. Диагностика различных клинико-патогенетических вариантов atopического дерматита у детей и дифференцированные патогенетически обоснованные методы их лечения // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 1999, 32 с.
 16. Ткешелашвили Т.С. Особенности иммунологической реактивности и антигены системы HLA у детей с аллергическим (экссудативно-катаральным) диатезом // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 1988, 26 с.
 17. Торопова Н.П., Силыавская О.А. Экзема и нейродермит у детей. – Екатеринбург, 1993, 447 с.
 18. Петричук С.В., Измайлова Т.Д., Родыгина Т.В. Способ измерения митохондриальной активности лимфоцитов. (патент на изобретение №2302635 от 10.07.2007 ГУ НЦЗД РАМН РФ).
 19. Baysal B.E., Ferrel R.E., Willett-Brozick J.E., Lawrence E.C., Missirotek D., et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. Science 2000; 287 (5454): 848–51.
 20. Gellerich F.N., Deschauer M., Chen Y., Müller T., Neudecker S., Zierz S. Mitochondrial respiratory rates and activities of respiratory chain complexes correlate linearly with heteroplasmy of deleted mtDNA without threshold and independently of deletion size. Biochim Biophys Acta 2003; 1556: 41–52.
 21. Hirawake H., Taniwaki M., Tamura A., et al. Characterization of human SDHD gene encoding the small subunit of cytochrome b cybS in mitochondrial succinate-ubiquinone oxidoreductase. Biochim Biophys Acta 1999; 1412 (3): 295–300.
 22. Nickel R.G., Casolaro V., Wahn U., et al. Atopic dermatitis is associated with a functional mutation in the promoter of the C-C chemokine RANTES. J Immunol 2000; 164 (3): 1612–6.

А Н О Н С



Гемодинамические нарушения в тестикулярном венозном бассейне у детей

Диагностика и методы эндоваскулярной коррекции

Ю.А. Поляев, А.В. Гераськин, Р.В. Гарбузов

Москва, Издательство «Династия», 2011

Книга предназначена для хирургов, занимающихся проблемой варикоцеле. Особенно полезна она может быть для начинающих специалистов интервенционной радиологии, может использоваться как практическое руководство при проведении ретроградной эндоваскулярной окклюзии левой тестикулярной вены.

Эта книга – обобщающий труд, посвященный более полному изучению ретроградной эндоваскулярной окклюзии в диагностике и лечении первичного и вторичного варикоцеле у детей и подростков. Она

основана на анализе более 1600 клинических наблюдений. В книге проведена стандартизация методики, разработан алгоритм обоснованного выбора варианта ретроградной эндоваскулярной окклюзии левой яичковой вены в зависимости от ее анатомического строения. Изучены причины рецидивов, разработаны способы их эндоваскулярной коррекции. Детально описана дифференциальная диагностика и лечебная тактика при первичном и вторичном варикоцеле. Обсуждаются возможные способы устранения флелогипертензии при вторичном варикоцеле.