© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.5-001-009.16-053.2:616.37:575.113
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14058>
ISSN – 2073-8137

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЯ ФРАКТАЛКИНА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Л. Р. Пахнова^{1, 2}, О. А. Башкина¹, М. А. Самотруева¹, Е. Б. Касымова¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Россия

² Областная детская клиническая больница им. Н. Н. Силищевой, Россия,
Астрахань, Россия

THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LEVEL FRACTALKINE IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Pakhnova L. R.^{1, 2}, Bashkina O. A.¹, Samotrueva M. A.¹, Kasymova E. B.¹

¹ Astrakhan State Medical University, Russia

² Regional Children's Clinical Hospital named after N. N. Silishcheva, Astrakhan, Russia

Проведено исследование уровня одного из хемокинов – фракталкина в сыворотке крови детей с atopическим дерматитом различной тяжести и при сочетанной патологии (атопический дерматит и реактивный панкреатит). У всех пациентов выявлено повышенное содержание фракталкина, уровень которого коррелирует с тяжестью atopического дерматита. Сочетание atopического дерматита и патологии желудочно-кишечного тракта сопровождается более значительными изменениями уровня фракталкина по сравнению с показателем при atopической монопатологии как одного из признаков активации системной воспалительной реакции.

Ключевые слова: atopический дерматит, фракталкин, реактивный панкреатит, дети

The following research among children with atopic dermatitis was held: the level of one of the leading chemokines, fractalkine, in the blood serum of various severity levels as well as combined with pathology (atopic dermatitis and responsive pancreatitis). All the patients showed the increased production of fractalkine, its level being the index of atopic dermatitis severity level according to the direct correlation dependence principle. Besides it was found that the combination of atopic dermatitis and GIT pathology is accompanied by more significant changes of fractalkine level as compared to the factors of atopic monopathology, which is indicative of systemic inflammatory reaction.

Keywords: atopic dermatitis, fractalkine, responsive pancreatitis, children

Для цитирования: Пахнова Л. Р., Башкина О. А., Самотруева М. А., Касымова Е. Б. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЯ ФРАКТАЛКИНА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1.1):91-94. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14058>

For citation: Pakhnova L. R., Bashkina O. A., Samotrueva M. A., Kasymova E. B. THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LEVEL FRACTALKINE IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS. *Medical News of the North Caucasus*. 2019;14(1.1):91-94. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14058> (In Russ.)

АД – atopический дерматит
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ПЖ – поджелудочная железа
CX3CL1 – фракталкин
CX3CR1 – рецептор фракталкина

CXC – альфа-хемокины
CC – бета-хемокины
C – гамма-хемокины
CX3C – дельта-хемокины
RS – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

За последние годы идентифицировано множество хемокинов (производное понятий «хемотаксис» и «цитокин»), которые объединены в отдельный подкласс цитокинов. Все хемокины являются структурно родственными молекулами и подразделяются на четыре семейства: 1) CXC (альфа-хемокины); 2) CC (бета-хемокины); 3) C (гамма-хемокины); 4) CX3C (дельта-хемокины). Они участвуют в активации лейкоцитов и контролируют их перемещение при развитии

воспаления. Изучение роли хемокинов в диагностике и лечении различных патофизиологических состояний [1, 2] – хронического и острого воспаления, роста опухолей, инфекционной патологии, а также в процессах модуляции ангиогенеза, пролиферации гемопоэтических стволовых клеток является перспективным направлением исследований.

Одним из важнейших хемокинов является фракталкин (CX3CL1), который определяется в разно-

образных типах клеток, включая нейроны и микроглию, эпителиальные клетки кишечника, альвеолярные и бронхиальные эпителиальные клетки, гладкую мускулатуру дыхательных путей, эпителиальные клетки кожи и эндотелий [3–7]. Доказана увеличенная продукция CX3CL1 и экспрессия его рецептора CX3CR1 при таких заболеваниях, как псориаз, хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, васкулит [8, 9], гепатит [10].

CX3CL1-CX3CR1-взаимодействия играют важную роль в «привлечении» к патологическому очагу базофилов, эозинофилов, лейкоцитов и тучных клеток, в результате чего активируется адгезия клеток к сосудистому эндотелию с последующей миграцией через сосудистую стенку в ткани и высвобождением медиаторов, инициирующих воспалительную реакцию, в том числе аллергического генеза [11]. Подтверждением является тот факт, что у больных с бронхиальной астмой, атопическим дерматитом (АД) и аллергическим ринитом наблюдается повышение уровня CX3CL1 и экспрессии CX3CR1 [12]. Доказано участие CX3CL1 в прогрессировании АД с корреляцией его повышенного сывороточного уровня с тяжестью заболевания. Важная роль фракталкина в проявлениях АД подтверждается тем, что очаги поражения кожи характеризуются утолщением эпидермиса и воспалительным инфильтратом, состоящим из Т-лимфоцитов, эозинофилов и тучных клеток. Считается, что именно CX3CR1 способен индуцировать передвижение и мобилизацию внутриклеточного кальция и активировать трехмерные G-белки, которые опосредуют миграцию лейкоцитов и их адгезию [13].

В последние годы внимание уделяется изучению хемокиновой регуляции функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и прогностической роли хемокинов в развитии патологии, которая зачастую сопровождает АД [14]. Так, важная патогенетическая роль CX3CL1-CX3CR1 была продемонстрирована в развитии и прогрессировании панкреатита [15]. По данным L. Huang с соавт. [16], у пациентов с хроническим панкреатитом и в эксперименте на модели острого панкреатита [16, 17] выявлено увеличение сывороточных уровней CX3CL1 [18]. Повышение CX3CL1 при панкреатите коррелирует с выраженностью клинических проявлений. Все это подчеркивает актуальность исследований, посвященных оценке прогностической роли CX3CL1 в развитии хронического панкреатита [19]. Исследования, посвященные определению прогностической роли хемокинов, в том числе и фракталкина, в развитии дерматита и коморбидной патологии ЖКТ у детей, единичны.

Цель исследования: установить значение фракталкина у детей с атопическим дерматитом в зависимости от тяжести и наличия сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта.

Материал и методы. Проведено клинико-функциональное обследование 102 детей с АД. Возраст пациентов составил от 3 месяцев до 6 лет, мальчиков было – 56 (55 %), девочек – 46 (45 %).

Критериями включения в исследование были дети с АД различной тяжести в периоде обострения, при отсутствии изменений в биохимическом анализе крови и наличии информированного согласия родителей. Критериями исключения служило присутствие другой аллергической (бронхиальная астма, аллергический риноконъюнктивит, острая и хроническая крапивница и др.) и соматической патологии.

Все пациенты с учетом особенностей клинических проявлений были разделены на три группы по

степени тяжести [20]. Первую группу составили пациенты с АД легкого течения – 19 (19 %) детей, вторую группу – дети с АД средней тяжести – 59 (58 %) и третью – случаи АД тяжелого непрерывно-рецидивирующего течения – 24 (23 %) ребенка [20].

Были также сформированы группы АД в сочетании с реактивными изменениями поджелудочной железы (ПЖ) и без таковых. При обследовании у 60 (59 %) детей были выявлены ультразвуковые признаки реактивного панкреатита. Контрольную группу составили 20 соматически здоровых детей в возрасте от 2 до 5 лет.

Помимо общеклинического обследования, у всех пациентов оценивали уровень CX3CL1 в образцах сыворотки крови методом ИФА с использованием наборов для количественного определения CX3CL1 в биологических жидкостях («RayBiotech, Inc.», США).

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы Statistica 12.0 («StatSoft, Inc.», США). Анализ осуществляли с использованием методов вариационной статистики и непараметрических критериев. Результаты представляли в виде медианы [25; 75 перцентиль]. Количественную оценку линейной зависимости между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (RS). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Выявлено достоверное повышение уровня CX3CL1 в сыворотке крови у пациентов с АД по сравнению с практически здоровыми лицами – медиана 105,2 [108,95–201,05] vs 25,7 [22,6–36,8] пг/мл ($p = 0,0005$). Установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем фракталкина и индексом SCORAD ($RS = 0,7019$, $p < 0,05$). Содержание CX3CL1 повышалось у пациентов с АД по мере увеличения степени тяжести дерматита (табл. 1). Связь между повышением уровня фракталкина и тяжестью АД можно объяснить активацией клеточного иммунного ответа, приводящей к инфильтрации очага лейкоцитами (в первую очередь Т-лимфоцитами), диапедезу клеток через эндотелий и миграции в зону воспаления, в реализации чего участвует CX3CL1, влияющий на все этапы каскада лейкоцитарной адгезии в коже [12].

Таблица 1

Уровень фракталкина в сыворотке крови (пг/мл) у больных АД различной тяжести, медиана [25; 75 перцентиль]

Показатель	Контроль (n=20)	АД легкой степени тяжести (n=19)	Средняя степень тяжести (n=59)	Тяжелый АД (n=24)	P
CX3CL1	25,7 [22,6–36,8]	113,6 [73,525–144,1]	159,3 [124,9–195,0]	191,9 [107,1–276,8]	$p_1 = 0,016$ $p_2 = 0,012$ $p_3 = 0,003$

Примечание: p_1 – различия между группами АД легкой и средней тяжести; p_2 – между группами средней тяжести и тяжелым АД; p_3 – между группами легким и тяжелым АД.

Как отмечено выше, в большинстве случаев АД сопровождается нарушениями функции органов пищеварения. При ультразвуковом исследовании ПЖ у 60 (59 %) детей выявлены реактивные изменения железы в виде неоднородности паренхимы, изменения плотности, увеличения размеров различных отделов и сочетания этих признаков. Однородная структура ПЖ выявлена у 64 детей (63 %), неоднородная – у 38 (37 %). У большинства детей 67 (65 %) железа была нормальной – средней эхогенности; повышение и

снижение экзогенности диагностированы у 20 и 15 детей (20 и 15 % соответственно). Увеличение ПЖ в области головки, тела или хвоста, а также всех отделов выявлено у 37 детей (36 %).

У детей с ультразвуковыми признаками панкреатита отсутствовали изменения лабораторных показателей, жалобы на боль в животе и проблемы с пищеварением предъявляли 35 % опрошенных мам пациентов данной группы детей.

В группе детей с АД, сочетающимся с реактивным панкреатитом, было установлено статистически значимое повышение уровня CX3CL1 в сыворотке крови по сравнению с группой АД без реактивных изменений ПЖ (42 ребенка, 41 %), что сопровождалось изменениями медианы изучаемого показателя – 170,95 [137,8–203,3] vs 112,7 [83,2–175,85] пг/мл ($p=0,0005$).

Таким образом, у больных АД с сопутствующим панкреатитом уровень CX3CL1 был значительно выше, чем у детей с АД и отсутствием вовлечения ПЖ.

У 7 (12 %) детей с АД легкой степени тяжести и реактивным панкреатитом медиана сывороточного уровня фракталкина составила 142,1 [134,7–173,25] пг/мл, тогда как у 36 (60 %) детей с АД средней тяжести и реактивным панкреатитом – 174,24 [144,2–198,3] пг/мл. При тяжелом АД, наблюдаемом у 17 (28 %) детей, в сочетании с реактивным панкреатитом медиана CX3CL1 была на уровне 196,2 [118,525–295,45] пг/мл (табл. 2).

Таким образом, у больных АД и сопутствующим панкреатитом при увеличении тяжести течения заболевания наблюдается нарастание уровней CX3CL1.

Уровень фракталкина в сыворотке крови при коморбидной патологии (АД + реактивный панкреатит) и монопатологии (АД) с учётом тяжести, медиана [25; 75 перцентиль]

Группы детей	CX3CL1 (пг/мл)	p
АД легкой степени тяжести + реактивный панкреатит (n=7)	142,1 [134,7–173,25]	0,028
АД легкой степени тяжести – реактивный панкреатит (n=12)	97,4 [58,25–130,2]	
АД средней степени тяжести + реактивный панкреатит (n=36)	174,24 [144,2–198,3]	0,031
АД средней степени тяжести – реактивный панкреатит (n=23)	130,4 [100,9–162,7]	
АД тяжелой степени тяжести + реактивный панкреатит (n=17)	196,2 [118,525–295,45]	0,034
АД тяжелой степени тяжести – реактивный панкреатит (n=7)	151,1 [88,1–246,3]	

Заключение. Изменение уровня фракталкина в сыворотке крови определяет активность воспалительного процесса и степень тяжести атопического дерматита у детей. Чем больше распространенность поражения и тяжелее течение дерматита, тем выше уровень CX3CL1 в сыворотке крови.

Полученные данные указывают на высокую диагностическую значимость определения уровня фракталкина у детей с поражением поджелудочной железы при атопическом дерматите с учетом того, что при панкреатите в детском возрасте нередко отсутствуют изменения при лабораторном исследовании крови, выявляются только ультразвуковые признаки поражения поджелудочной железы. В таких случаях определение уровня фракталкина в сыворотке крови можно рассматривать как дополнительный критерий активности воспалительной реакции при коморбидном заболевании.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

- Buskermolen J. K., Roffel S., Gibbs S. Stimulation of oral fibroblast chemokine receptors identifies CCR3 and CCR4 as potential wound healing targets. *J. Cell. Physiol.* 2017;232(11):2996–3005. <https://doi.org/10.1002/jcp.25946>
- Kim K. W., Vallon-Eberhard A., Zigmond E., Farahe J., Shezen E. [et al.]. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine. *Blood.* 2011;118:156–167. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-348946>
- Blomster L. V., Vukovic J., Hendrickx D. A., Jung S., Harvey A. R. [et al.]. CX3CR1 deficiency exacerbates neuronal loss and impairs early regenerative responses in the target-ablated olfactory epithelium. *Mol. Cell. Neurosci.* 2011;48(3):236–245. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2011.08.004>
- Herlea-Pana O., Yao L., Heuser-Baker J., Wang Q., Georgescu C. [et al.]. Chemokine receptors CXCR2 and CX3CR1 differentially regulate functional responses of bone-marrow endothelial progenitors during atherosclerotic plaque regression. *J. Cardiovasc. Res.* 2015;106(2):324–337. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv111>
- Madrigal J. L., Caso J. R., García-Bueno B., Gutiérrez I. L., Leza J. C. Noradrenaline induces CX3CL1 production and release by neurons. *Neuropharmacology.* 2017;114:146–155. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.12.001>
- Van der Vorst E. P., Vanags L. Z., Dunn L. L., Prosser H. C., Rye K. A. [et al.]. High-density lipoproteins suppress chemokine expression and proliferation in human vascular smooth muscle cells. *Faseb. J.* 2013;27(4):1413–1425. <https://doi.org/10.1096/fj.12-212753>
- Zhang Z. J., Jiang B. C., Gao Y. J. Chemokines in neuron-glial cell interaction and pathogenesis of neuropathic pain. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017;74(18):3275–3291. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2513-1>
- Полунина О. С., Севостьянова И. В., Воронина Л. П., Ахминеева А. Х., Заклякова Л. В. Исследование маркеров

- системного воспаления при сочетанной респираторно-кардиальной патологии. *Астраханский медицинский журнал.* 2015;10(1):96–102. [Polunina O. S., Sevostjanova I. V., Voronina L. P., Ahmineeva A. H., Zaklyakova L. V. Research of markers of system inflammation at combined respiratory-cardiac pathologies. *Astrahanskij medicinskij zhurnal. – Astrakhan medical journal.* 2015;10(1):96–102. (In Russ.)].
- Севостьянова И. В., Полунина О. С., Воронина Л. П., Перова Н. Ю., Белякова И. С. [и др.]. Влияние цитокинов с хемотаксическими свойствами на состояние сосудистого эндотелия при бронхиальной астме. *Астраханский медицинский журнал.* 2014;9(3):56–62. [Sevostjanova I. V., Polunina O. S., Voronina L. P., Perova N. Ju., Beljakova I. S. [et al.]. Influence of cytokin with hemotaksichesky properties on a state vascular an endoteliya at bronchial asthma. *Astrahanskij medicinskij zhurnal. – Astrakhan medical journal.* 2014;9(3):56–62. (In Russ.)].
- Zhang Z. J., Yang W., Luo B., Hu B., Maheshwari A. [et al.]. The role of CX₃CL1/CX₃CR1 in pulmonary angiogenesis and intravascular monocyte accumulation in rat experimental hepatopulmonary syndrome. *J. Hepatol.* 2012;57(4):752–758. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.05.014>
- Julia V., Staumont-Salle D., Dombrowicz D. Role of fractalkine/CX3CL1 and its receptor CX3CR1 in allergic diseases. *Med. Sci. (Paris).* 2016;32(3):260–266. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163203010>
- Staumont-Sallé D., Fleury S., Lazzari A., Molendi-Coste O., Hornez N. [et al.]. CX₃CL1 (fractalkine) and its receptor CX₃CR1 regulate atopic dermatitis by controlling effector T cell retention in inflamed skin. *J. Exp Med.* 2014;211(6):1185–1196. <https://doi.org/10.1084/jem.20121350>
- Chong S., Lan H., Zeng K., Zhao X. Serum Fractalkine (CX3CL1) concentration correlates with Clinical Severity in Pediatric Atopic Dermatitis Patients. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2016;46(2):168–173.

14. Patel S., Mukovozov I., Robinson L. A. Assessment of the recycling of the membrane-bound chemokine, CX₃CL1. *Methods Mol. Biol.* 2011;748:143-153. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-139-0_10
15. Barreto S. G., Saccone G. T. Pancreatic nociception-revisiting the physiology and pathophysiology. *Pancreatol.* 2012;12(2):104-112.
16. Huang L. Y., Ma J., Tang Y., Chen P., Zhang S. [et al.]. SiRNA-based targeting of fractalkine overexpression suppresses inflammation development in a severe acute pancreatitis rat model. *Int. J. Mol. Med.* 2012;30(3):514-520.
17. Li F., Zhang H., Xu K. Y., Wei Q., Zhou G. X. Role of the chemokine fractalkine in a rat model of acute necrotizing pancreatitis and the interventional effect of ulinastatin. *Arch. Iran Med.* 2013;16(2):83-87.
18. Uchida M., Ito T., Nakamura T., Hijioka M., Igarashi H. Pancreatic stellate cells and CX₃CR1: occurrence in normal pancreas, acute and chronic pancreatitis and effect of their activation by a CX₃CR1 agonist. *Pancreas.* 2014;43(5):708-719.
19. Komar H. M., Hart P. A., Cruz-Monserrate Z., Conwell D. L., Lesinski G. B. Local and Systemic Expression of Immunomodulatory Factors in Chronic Pancreatitis. *Pancreas.* 2017;46(8):986-993. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000896>
20. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. РОДVK: М, 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniju bol'nyh atopicheskim dermatitom. RODVK: Moscow; 2015. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Пахнова Лия Руслановна, врач ультразвуковой диагностики, аспирант кафедры факультетской педиатрии; тел.: 89885978052; e-mail: pahnova@mail.ru

Башкина Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой; тел.: 89275709931; e-mail: bashkina1@mail.ru

Самотруева Марина Александровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии; тел.: 89608651178; e-mail: ms1506@mail.ru

Касымова Екатерина Башировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры профилактической медицины и здорового образа жизни; тел.: 89275802488; e-mail: katerina.kasymova@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616-001.511
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14059>
ISSN – 2073-8137

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ОДНОСТОРОННИМ КОСЫМ ПЕРЕЛОМНОМ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Ю. В. Ефимов¹, Д. В. Стоматов², Е. Ю. Ефимова¹, А. В. Стоматов², И. В. Долгова¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Россия

² Пензенский медицинский институт, Россия

TREATMENT OF PATIENTS WITH UNILATERAL OBLIQUE FRACTURE OF THE MANDIBLE

Efimov Yu. V.¹, Stomatov D. V.², Efimova E. Yu.¹, Stomatov A. V.², Dolgova I. V.¹

¹ Volgograd State Medical University, Russia

² Penza Medical Institute, Russia

Проведен анализ результатов лечения 69 больных с односторонним косым переломом нижней челюсти. Больным группы сравнения проводили остеосинтез посредством одной минипластины по нижнему краю челюсти, больным основной группы – посредством разработанного авторами костного шва. При этом использовали дополнительную иммобилизацию нижней челюсти гнутыми проволочными шинами. Сравнительный анализ результатов лечения показал высокую эффективность остеосинтеза костным швом по разработанной методике.

Ключевые слова: перелом нижней челюсти, остеосинтез, минипластины, костный шов

The analysis of the results of treatment of 69 patients with a one-sided oblique fractures of the mandible was carried out. The patients of the group were compared by osteosynthesis with one miniplate on the lower edge of the jaw, patients of the main group by means of a bone suture developed by the authors. At the same time, the additional immobilization of the lower jaw with the surgical wire was used. Comparative analysis of the results of treatment showed high efficiency of osteosynthesis by the bone suture according to the method developed by the authors.

Keywords: fracture of lower jaw, osteosynthesis, miniplastins, bone suture