

# ПРОФИЛЬ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Варламов Е.Е., Виноградова Т.В., Пампура А.Н.

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва.

## CYTOKINE PROFILE AT CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Varlamov E.E., Vinogradova T.V., Pampura A.N.

Research Clinical Institute of Pediatrics named after academician Y.E. Veltishev, Russia, Moscow.

**А**топический дерматит (АтД) является хроническим воспалительным кожным заболеванием. Основными характеристиками АтД являются выраженный кожный зуд, рецидивирующее течение и, как правило, начало в раннем возрасте. У детей распространенность АтД составляет 15–30%, причем у 45% больных заболевание развивается в течение первых 6 мес. жизни [1], только у 16,8% взрослых больных дебют заболевания случается в подростковом возрасте [2].

Развитие кожного воспалительного процесса при atopическом дерматите является результатом сложного взаимодействия окружающей среды, инфекционных агентов, дефектов кожного барьера и иммунологических механизмов. Одну из ключевых ролей в регуляции иммунопатологических реакций играют цитокины и хемокины. Роль некоторых из них, таких как ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 12, ИФН  $\gamma$  изучена достаточно хорошо. В то же время, участие целого ряда Т-клеточных цитокинов, таких как ИЛ 17, ИЛ 22, ИЛ 31 пока ещё изучено недостаточно, хотя в последнее время появляются работы по изучению их роли при АтД, так в ряде исследований показана ключевая роль в регуляции иммунопатологических реакций цитокинов, продуцируемых Th-17 и Th-22 клетками [3,4,5,6].

Исследование нарушений цитокинового профиля является крайне перспективным направлением современной иммунологии, так как выявленные изменения могут служить мишенью для разработки новых методов лечения АтД.

Вышеизложенные механизмы обуславливают цель данного исследования – установить особен-

ности спектра цитокинов у детей с atopическим дерматитом.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 64 ребёнка с АтД, в возрасте от 1 года до 16 лет, медиана и верхняя и нижняя квартили (Me [Q1; Q3] : Me – 4,5 [Q1 – 3,0; Q3 – 8,0] лет, наблюдавшихся в 2014-2016 гг. в отделении аллергологии и клинической иммунологии Московского научного клинического института ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. 11 детей (Me-5,2 [Q1 – 3,2; Q3 – 9,0]) без аллергических заболеваний и отсутствием IgE-опосредованной сенсибилизации составили группу контроля.

Диагноз АтД был установлен в соответствии с существующими международными критериями для детей [7].

Определение уровней цитокинов: ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 22, ИЛ 31, ИЛ 33, и трансформирующего ростового фактора TGF- $\beta$ 1, эотаксина, эотаксина-2 проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением наборов фирмы «Bioscience», «Platinum ELISA», США. Оценку результатов осуществляли, используя микропланшетный ридер Anthos 2020 («Biochrom», Великобритания). Нижний пороговый уровень чувствительности, согласно заявленным производителем значений, составлял для ИЛ 4 1,3 пг/мл, для ИЛ 5 – 1,5 пг/мл, для ИЛ 22 – 5,0 пг/мл, для ИЛ 31 – 1,0 пг/мл, для ИЛ 33 – 0,2 пг/мл, для TGF $\beta$ 1 – 8,6 пг/мл, для эотаксина < 2,2 пг/мл, и для эотаксина-2 < 2,5 пг/мл.

Данное исследование было одобрено Этическим комитетом ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени

академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Все статистические расчёты проведены с использованием STATISTICA 8.0. Описательная статистика проводилась с вычислением средней величины, медианы, верхнего и нижнего квартилей. Взаимосвязь между концентрациями цитокинов анализировали вычислением коэффициента корреляции по Спирмену. Сравнение групп осуществляли с применением Манна-Уитни U-теста, построением таблиц сопряжённости с применением критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p=0,05$ .

**Результаты.** Диагноз АтД был подтверждён у 64 (100%) пациентов на основании международных критериев Eichenfield et al [7].

Тяжёлое течение АтД было отмечено у 32 (50%) пациентов.

На первом этапе исследования была оценена частота встречаемости концентраций цитокинов выше пороговых.

Концентрация ИЛ 4 выше пороговой была выявлена у 18 (28%) пациентов, ИЛ 5 – у 15 (23,4%), ИЛ 22 – у 5 (7,8%), ИЛ 31 – у 20 (31,2%), ИЛ 33 – у 0 (0%), эотаксина – у 55 (85,9%), эотаксина-2 – у 63 (98,4%), TGF $\beta$ 1 – у 64 (100%) пациентов.

У пациентов группы контроля концентрация ИЛ 5 выше пороговой выявлялась достоверно чаще по сравнению с пациентами с АтД (100 и 23,4%, соответственно,  $p=0,00001$ ).

Значения концентраций определяемых цитокинов в группе с АтД составили (медиана и верхняя и нижняя квартили): ИЛ 4 – 0 [0; 4,64] пг/мл; ИЛ 5 – 0 [0; 0] пг/мл; ИЛ 22 – 0 [0; 0] пг/мл; ИЛ 31 – 0 [0; 3,15] пг/мл; ИЛ 33 – 0 [0; 0] пг/мл; эотаксин – 74,3 [56,6; 94,8] пг/мл; эотаксин-2 – 936,8 [563,1; 1615,4] пг/мл; TGF $\beta$ 1 – 2,64 [2,41; 3,38] пг/мл.

При сравнении уровней цитокинов между подгруппами детей с АтД и без наличия атопии выявили, что у детей с АтД достоверно ниже концентрация ИЛ 5 ( $p=0,0006$ ).

На следующем этапе исследования, при анализе взаимосвязи значений концентраций цитокинов между собой достоверной корреляции выявлено не было ( $p>0,05$ ).

При сравнении концентрации цитокинов у пациентов с тяжёлым и среднетяжёлым/лёгким АтД достоверных различий не обнаружено.

**Обсуждение результатов.** В данном исследовании был проведен анализ цитокинового спек-

тра пациентов с АтД. У детей с АтД достоверно реже выявлялась концентрация ИЛ 5 выше пороговой, и значение концентрации данного цитокина было достоверно ниже, по сравнению с детьми из группы контроля. Интерлейкину 5 в патогенезе аллергических заболеваний отводится особое место из-за его эозинофилотропного действия. ИЛ 5 вызывает высвобождение эозинофилов из костного мозга, их созревание и активацию. Известно, что при атопическом дерматите отмечается повышенная продукция ИЛ 5 и повышенное содержание его в коже [8]. Полученные в нашем исследовании различия, вероятно, связаны с повышенным потреблением ИЛ-5 (например, взаимодействие ИЛ-5 с рецептором к ИЛ-5 на эффекторных клетках).

Обращает на себя внимание тот факт, что у детей с атопическим дерматитом с наибольшей частотой выявлялись С-С хемокины (эотаксин и эотаксин-2) и TGF $\beta$ 1.

Эотаксин и эотаксин-2 являются основными хемоаттрактантами эозинофилов в очаг воспаления. Эозинофилия ткани обнаруживается как в острую, так и в хроническую стадию АтД и коррелирует с тяжестью болезни [9]. В нашем исследовании концентрации эотаксина и эотаксина-2 у пациентов с разной степенью тяжести атопического дерматита не различались. Вместе с тем в недавно проведенном исследовании было показано, что концентрации эотаксина и эотаксина-2 выше у взрослых пациентов с АтД. Этот факт указывает на вовлечение в патологический процесс эозинофилов преимущественно у взрослых [3]. Эозинофилия связана не только с тяжестью кожного процесса, но и с такими нарушениями, как эпидермальная гиперплазия [10].

Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF $\beta$ ) индуцирует «трансформированный» фенотип у нормальных клеток, растущих в культуре (потеря контактного торможения, отделение от субстрата, реорганизация цитоскелета). Продуктами TGF $\beta$  служит большое число клеток, включая стромальные, эпителиальные клетки, макрофаги, регуляторные Т-лимфоциты, многие разновидности опухолевых клеток. В литературе описаны провоспалительные свойства TGF $\beta$ , в исследовании Li A.G. с соавторами было показано, что повышенная экспрессия TGF $\beta$  приводит к инфильтрации кожи тучными клетками, что в свою очередь способствует развитию кожно-

го воспалительного процесса [11]. Кроме того, продемонстрировано повышение уровня TGFβ у детей с АтД тяжёлого течения в сочетании с множественной непереносимостью пищевых белков [12]. Следовательно, изменение, как повышение, так и понижение концентрации TGFβ, как прогностического маркера течения АтД можно рассматривать, только учитывая ряд других факторов: особенность клинических манифестаций, состояние эпидермального барьера, значения других иммунологических показателей и т.д.

Выявление особенностей патогенеза АтД на основании оценки цитокинового профиля и выявление маркеров тяжести течения заболевания может быть крайне перспективным для разработки новых методов лечения АтД, что может существенно повысить эффективность терапии и разработать персонализированные подходы к диагностике и лечению этого хронического заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; v.118, p.209-213.
2. Ozkaya E. Adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005, v.52, p.579-582
3. Варламов Е.Е., Елисютина О.Г., Виноградова Т.В., Феденко Е.С., Пампура А.Н. Патогенетические особенности цитокинового профиля у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от возраста. *Российский аллергологический журнал*. 2016, №4-5, 37-42
4. Pucci N., Novembre E., Cammarata M. et al.

Scoring atopic dermatitis in infants and young children: distinctive features of SCORAD index. *Allergy*. 2005, v. 60, p. 113-116.

5. Commins S., Borish L., Steinke J. Immunologic messenger molecules: Cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2010, v.125(2), p.53-72.

6. Варламов Е.Е., Виноградова Т.В., Чусляева А.А., Пампура А.Н. Биомаркеры аллергического воспаления и тяжесть атопического дерматита у детей. *Рос. Аллергол. Журнал*, 2012, №5, с.31-35

7. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014, v.70, p.338-351.

8. Jeong C., Ahn K., Rho N. et al. Differential in vivo cytokine mRNA expression in lesional skin of intrinsic vs. extrinsic atopic dermatitis patients using semiquantitative RT-PCR. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33: 1717-1724

9. Tomomitsu Miyagaki T1, Sugaya M, Fujita H, Ohmatsu H et al. Eotaxins and CCR3 interaction regulates the Th2 environment of cutaneous T-cell lymphoma *J Invest Dermatol*. 2010 Sep;130(9):2304-11].

10. Owczarec W., Palpinska M., Targowski T. et al. Analysis of eotaxin 1/CCL11, eotaxin 2/CCL24 and eotaxin 3/CCL26 expression in lesional and non-lesional skin of patients with atopic dermatitis. *Cytocine*. 2010, v. 50, p. 181-185.

11. Li A.G., Wang D., Feng X.H., Wang X.J. Latent TGFβ overexpression in keratinocytes results in a severe psoriasis-like skin disorder. *EMBO J*. 2004, v. 23, p. 1770-1781

12. Варламов Е.Е., Виноградова Т.В., Чусляева А.А., Пампура А.Н. Особенности цитокинового профиля у детей раннего возраста с множественной непереносимостью пищевых белков. *Рос. Аллергол. Журнал*, 2012, №5, с.76-80