

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.

Атопический 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 γ 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- β 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 β 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 β 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 β 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 β 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- β (TGF β) индуцирует «трансформированный» фенотип у нормальных клеток, растущих в культуре (потеря контактного торможения, отделение от субстрата, реорганизация цитоскелета). Продукентами TGF β служит большое число клеток, включая стромальные, эпителиальные клетки, макрофаги, регуляторные Т-лимфоциты, многие разновидности опухолевых клеток. В литературе описаны провоспалительные свойства TGF β , в исследовании Li A.G. с соавторами было показано, что повышенная экспрессия TGF β 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 TGFbeta1 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