

УДК 616-092:616.5-002

Петрищева И.В., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В., Терешков П.П.

**ДИНАМИКА ИНТЕРЛЕЙКИНОВ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ  
В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ И РЕМИССИИ***ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита*

**Резюме:** В статье представлены результаты исследования уровня цитокинов в сыворотке крови у больных атопическим дерматитом в период обострения и ремиссии, а также в сравнении с условно здоровыми донорами. При атопическом дерматите выявлены высокие концентрации как некоторых провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Исключением явился IL-17, увеличение концентрации которого выявлено в период ремиссии.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, интерлейкины, аллергическое воспаление.

*Petrishcheva I.V., Tsybikov N.N., Fefelova E.V., Tereshkov P.P.*

**DYNAMICS INTERLEUKINS FOR ATOPIC DERMATITIS IN ADULTS  
THE OF EXACERBATION AND REMISSION**

**Summary:** The article presents the results of a study of cytokines in the serum of patients with atopic dermatitis in the period of exacerbation and remission, as well as in comparison with the conventionally healthy donors. Atopic dermatitis revealed high concentrations of some pro-inflammatory as well as anti-inflammatory cytokines. Exception was IL-17, which showed an increase in concentration in remission.

**Keywords:** atopic dermatitis, interleukins, allergic inflammation.

**Введение.** Атопический дерматит – важнейшая медико-социальная проблема дерматологии. Заболевание является хроническим дерматозом со сложной многофакторной патогенетической основой и характерным фенотипом с наличием типичных очагов поражения [1]. По данным разных авторов, заболеваемость атопическим дерматитом среди населения земного шара может составлять до 5% [4]. Актуальность проблемы проявляется повсеместной распространенностью, высоким ростом заболеваемости, частыми рецидивами и формированием тяжелых инвалидизирующих форм болезни, а также трудностями в лечении [5, 8, 9, 13]. Атопический дерматит часто предшествует астме и аллергическим заболеваниям, ухудшая качество жизни пациентов. Тяжесть течения заболевания оказывает влияние на социальную адаптацию и трудоспособность людей, страдающих атопическим дерматитом [10, 11, 12, 14].

Одной из важных проблем атопического дерматита является хронизация процесса при значительном учащении патологических изменений внутренних органов с увеличением восприимчивости к различным инфекционным агентам. На сегодняшний день роль цитокинов, участвующих в поддержании иммунного гомеостаза у пациентов с атопическим дерматитом, изучена недостаточно [2, 3].

**Цель работы** – изучить профиль некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови при атопическом дерматите.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 23 человека (12 мужчин и 11 женщин, в возрасте от 18 до 40 лет), страдающие атопическим дерматитом, в период обострения и ремиссии. Диагноз атопический дерматит был верифицирован не менее чем за два года до включения пациента в группу исследования. Пациенты включались в исследование с их добровольного информированного согласия. Локализованная форма выявлена у 10 больных (43,4%), распространенная у 13 человек (56,6%). Тяжесть обострения заболевания оценивали по шкале SCORAD. Все пациенты находились на стационарном лечении и получали стандартную терапию: в период обострения заболевания в виде антигистаминных средств, энтеросорбентов, топических стероидов.

Все пациенты в период обострения были разделены на две группы: пациенты с локализованной и распространенной формой атопического дерматита, а в период ремиссии обследованию подлежали больные с отсутствием клинических проявлений в течение 2 месяцев.

Группу контроля составили 14 практически здоровых добровольцев (7 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 18 до 40 лет, не имеющих дерматологических и аллергических заболеваний кожи, а так же хронических воспалительных заболеваний в анамнезе.

Исследование уровня цитокинов: интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10), интерлейкина-17A (IL-17A) проводили тест-системами фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических критериев: Вилкоксона для парных измерений и Манна-Уитни для сравнения с группой контроля. Различия сравниваемых величин признавали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Все данные приведены в виде медианы значений и интерквартильного размаха: Me [25% - 75%].

#### Полученные результаты и обсуждение.

Результаты оценки содержания исследованных цитокинов в сыворотке крови включенных в исследование пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### Концентрация в сыворотке крови провоспалительных цитокинов у пациентов с атопическим дерматитом

Форма атопического дерматита	Стадия	IL-1 $\beta$ , пг/мл	IL-8, пг/мл	IL-17A, пг/мл
Локализованная (n=23)	Обострение	0,9520 [0,00;1,9050] *	199,86 [62,620;422,200] **	72,0900 [66,350;117,800]
	Ремиссия	0,00 [0,00;0,00] **	7,0340 [6,8080;9,5200] **	188,400 [168,400;190,200]
Распространенная (n=23)	Обострение	36,2595 [11,3750;69,9775]	518,5140 [413,2500;583,5425]	75,9150 [56,1400;103,5465] **
	Ремиссия	0,00 [0,00;0,2120]	38,2400 [7,7155;76,4200] *	178,6500 [123,7545;226,4500] **
Контрольная группа (n=14)	-	0,00 [0,00;0,00]	13,6450 [5,4520;16,8600]	96,9650 [57,9120;139,700]

Примечание: \* - различия от группы контроля при  $p < 0,05$ ; \*\* - различия от контроля при  $p < 0,001$ .

Содержание IL-1 $\beta$ , независимо от распространенности патологического процесса, в стадию обострения превышает показатель контрольной группы. При локализованной форме наблюдается незначительное увеличение концентрации данного цитокина, а при распространенной – повышение в 36 раз. При локализованной и распространенной форме в период ремиссии атопического дерматита наблюдается снижение концентрации IL-1 $\beta$  до уровня контроля (табл.1). Кроме реализации воспалительных эффектов, IL-1 $\beta$  при атопическом дерматите может активировать и стимулировать к пролиферации В-лимфоциты и натуральные киллеры, повышать адгезию макрофагов и нейтрофилов, усугубляя клиническую картину заболевания, вовлекая в процесс воспаления интактную кожу.

Содержание IL-8 у пациентов с атопическим дерматитом локализованной формы в период обострения превышает показатель контроля в 15 раз, а при распространенной форме в 38 раз. Следует отметить, что IL-8 при разрешении клинических проявлений имеет тенденцию к снижению. При локализованной форме атопического дерматита в стадию ремиссии концентрация данного цитокина становится ниже контрольных показателей, в то время как при распространенной форме содержание IL-8 заметно снижается, но превышает контрольные данные в 3 раза (табл.1). При атопическом дерматите, как и при других заболеваниях кожи, основной функцией данного цитокина является обеспечение хемотаксиса в зону воспаления Т-лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов. Это способствует поддержанию длительного хронического течения заболевания с выраженным зудом кожи, приводя к

повреждению кератиноцитов. Они, в свою очередь, выделяют большое количество цитокинов и медиаторов, которые способствуют привлечению клеток в воспалительный процесс.

Концентрация в сыворотке крови IL-17A у пациентов с ограниченной и распространенной формой атопического дерматита имеет тенденцию к увеличению от обострения к ремиссии. В период активной клинической симптоматики у пациентов с атопическим дерматитом уровень IL-17A ниже, чем в контрольной группе, но при разрешении патологического процесса концентрация данного цитокина в 2 раза превышает показатели контрольной группы. IL-17A известен недавно, но уже описаны его воспалительные эффекты. IL-17A активизирует синтез IL-1, ФНО- $\alpha$ , иных провоспалительных факторов и усиливает Т-клеточную активацию [9]. Усугубляется дисбаланс между Th1- и Th2 типов в результате чего увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов и IgE, проявляющееся в клинике атопического дерматита гиперемией, зудом и очагами лихенификации. В последние годы выявлено, что значима роль данного цитокина не только в воспалении, но и в активации продукции активных форм кислорода, стимуляции стволовых и мезенхимальных клеток к пролиферации [13].

Таблица 2

**Концентрация в сыворотке крови противовоспалительных цитокинов у пациентов с атопическим дерматитом**

Форма атопического дерматита	Стадия	IL-4, пг/мл	IL-10, пг/мл
Локализованная (n=23)	Обострение	9,0215[2,4140;11,960] **	1,4055[0,9580;3,5500]
	Ремиссия	0,00[0,00;0,00]	0,2740[0,1370;0,4110]
Распространенная (n=23)	Обострение	3,550[2,9820;4,5865]	1,4220[1,0270;2,1895] **
	Ремиссия	0,00[0,00;0,00]	0,2515[0,1370;0,4110] **
Контрольная группа(n=14)	-	0,00[0,00;0,1860]	0,7685[0,1370;1,2320]

*Примечание:* \* - различия от группы контроля при  $p < 0,05$ ; \*\* - различия от контроля при  $p < 0,001$ .

Из данных, приведенных в таблице 2, следует, что в уровень IL-4 в период обострения превышает контрольные значения: при локализованной форме атопического дерматита в 9 раз, а при распространенной в 3 раза. В период ремиссии уровень данного цитокина, независимо от распространенности патологического процесса, не отличается от контрольных величин. По данным литературы, IL-4 подавляет продукцию IL-1, IL-8 и IL-17A, приводя к регрессии кожного воспаления и уменьшению клинических симптомов [6]. Подавляющее действие данного цитокина на IL-17A прослеживается в нашей работе (табл.1, табл.2).

Содержание IL-10, по результатам наших исследований, не зависит от формы заболевания. Во время обострения как при локализованной, так и при распространенной форме атопического дерматита уровень IL-10 практически в 2 раза превышает показатели доноров. В ремиссию же его концентрация снижается ниже контрольных значений (табл.2). Данный цитокин подавляет функции Т-лимфоцитов, антигенпрезентирующих клеток, а также продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе IL-1, способствуя уменьшению таких симптомов атопического дерматита, как выраженный зуд, инфильтрация и гиперемия.

Таким образом, при атопическом дерматите во время обострения в сравнении с контрольными значениями увеличен уровень IL-1 $\beta$ , IL-8 и чем ярче клиническая картина, тем выше показатель. В период ремиссии уровень данных цитокинов снижается и приближается к контрольным значениям. Обратная динамика наблюдается у IL-17A, он имеет тенденцию к уменьшению в период обострения. Динамика противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 имеет сходство. Но содержание IL-4 зависит от формы атопического дерматита, в то время как концентрация IL-10 как при распространенной форме, так и при ограниченной остается на одном уровне.

Подводя итог выше изложенному, можно сделать вывод: при атопическом дерматите в период обострения увеличивается концентрация про- и противовоспалительных цитокинов, кроме IL-17A, повышение содержания которого наблюдается в период ремиссии.

#### Литература:

1. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа. М.: Союз педиатров России, 2004. С. 10—11.
2. Змушко Е.И., Белозёров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология: руководство для врачей. - Спб., Питер. - 2001. - 576 с.
3. Клиническая аллергология. Руководство для практических врачей. Под ред. проф. Хаитова Р.М. - М., МЕДпресс-информ. - 2002. - 624 с.
4. Короткий Н.Г. Атопический дерматит у детей. / А.А. Тихомиров, А.В. Таганов и др.// Тверь: Триада, 2003. С. 42—72.
5. Самгин М.А. Современные тенденции в местной терапии больных атопическим дерматитом / М.А. Самгин // Тезисы науч. работ. Часть I Дерматология. М.: ГУ ЦНИКВИ МЗ РФ, 2001. - С. 45—46.
6. Самойлов В.В. Значение цитокинов в патогенезе остеоартроза [Электронный ресурс] / А.М. Мироманов, С.И. Самойлова // Забайкальский медицинский вестник. - 2014. - № 2. - С. 119-125. - Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv>
7. Astrid J. Van Beelen. IL-17 and immune pathology in the skin // *Croopin Allergy Clin Immunol.* - 2007. - V.7, № 5. - P. 374—381.
8. Beattie P.E. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. / M.S.Lewis-Jones // *Br J Dermatol.* - 2006;155. - P. 145—151.
9. Boguniewicz M. A multiple domain framework of clinical, economic, and patient reported outcomes for evaluating benefits of intervention in atopic dermatitis // *J Drugs Dermatol.* - 2007. - № 6. - P.416—423.
10. Boguniewicz M. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. / D.Y.Leung // *J Allergy ClinImmunol.* - 2010. - № 125. - P. 4—13.
11. Kapoor R. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. / C. Menon, O. Hoffstad, W. Bilker, P. Leclerc, D.J Margolis // *J Am AcadDermatol.* - 2008. - № 58. - P. 68—73
12. Leung D.Y. New insights into atopic dermatitis. / M. Boguniewicz, M.D. Howell, I. Nomura, Q.A. Hamid // *J Clin Invest.* - 2004. - №113. - P. 651—657.
13. Mancini A.J. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: a systematic review. / K. Kaulback, S.L. Chamlin // *PediatrDermatol.* -2008. - № 25. - P. 1—6.
14. Marenholz I. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march // *J Allergy ClinImmunol.* -2006. - № 118. - P. 866—871.