

УДК 612.017.1:618.3:616.5

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ I ТРИМЕСТРА С ЯВЛЕНИЯМИ ОГРАНИЧЕННОЙ ФОРМЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Судуткина Л.Н., Матвеева Л.В., Мосина Л.М.

ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: sudutln@yandex.ru

Цель исследования – изучение содержания цитокинов в сыворотке крови женщин с обострением атопического дерматита ограниченной формы легкой степени тяжести в первом триместре беременности. Обследовали 25 беременных женщин в первом триместре с обострением атопического дерматита ограниченной формы легкой степени в возрасте от 25 до 30 лет, и 15 здоровых женщин со сроками беременности до 13–14 недель (контрольная группа). В сыворотке крови обследуемых твердофазным иммуноферментным методом определяли уровни интерлейкина-1 β , -2, -4, -10, -17, интерферона- γ , фактора некроза опухоли- α . Сывороточный уровень большинства изученных нами цитокинов у беременных женщин с обострением атопического дерматита статистически значимо отличался от уровня здоровых беременных. Выявленное увеличение количества IL-1 β , IL-17, TNF- α иммунолабораторно подтверждало наличие обострения заболевания. Снижение уровня IL-4 и повышение IL-2, IFN- γ указывают на превалирование активности провоспалительных цитокинов и доминирование Т-хелперов 1-го типа, что увеличивает риск развития невынашивания беременности.

Ключевые слова: цитокин, интерлейкин, интерферон, атопический дерматит, беременность

CHANGING THE CONTENT OF CYTOKINES IN THE BLOOD OF PREGNANT WOMEN WITH SYMPTOMS OF ONE TRIMESTER LIMITED FORM OF ATOPIC DERMATITIS

Sudutkina L.N., Matveeva L.V., Mosina L.M.

FSBEI HPE «MSU name N.P. Ogarev», Saransk, e-mail: sudutln@yandex.ru

The purpose of research – studying of cytokines in blood serum of women with exacerbation of atopic dermatitis limited form of mild severity in the first trimester of pregnancy. Examined 25 pregnant women in the first trimester of exacerbation of atopic dermatitis limited form of mild aged from 25 to 30 years, and 15 healthy women with a pregnancy to 13–14 weeks (control group). In the blood serum by enzyme-linked immunosorbent surveyed measured levels of interleukin-1 β , -2, -4, -10, -17, interferon- γ , tumor necrosis factor- α . Serum level of the majority of the studied by us cytokines in pregnant women with exacerbation of atopic dermatitis statistically significantly different from the level of healthy pregnant women. Revealed the increase in the number of IL-1 β , IL-17, TNF- α immunolaboratory confirmed the presence of exacerbation. Reduction of the level of IL-4 and increase of IL-2, IFN- γ indicate a prevalence of the activity of pro-inflammatory cytokines and the dominance of T-helper type 1, which increases the risk of developing miscarriage, pregnancy.

Keywords: cytokin, interleukin, interferon, atopic dermatitis, pregnancy

АтД остается важной проблемой современной клинической медицины в связи с широким распространением, интенсивным ростом частоты его встречаемости в различных странах мира как в детском возрасте, так и среди трудоспособного населения [3].

Общий прогноз течения заболевания основывается на закономерностях ослабления его клинических проявлений и прекращения к 30 годам. Данные о полном клиническом выздоровлении пациентов различны и колеблются от 17 до 30%. У значительной части больных АтД может продолжаться всю жизнь. Длительное хроническое течение с частыми обострениями, по-видимому, связано с ухудшающейся экологической обстановкой, недостаточной осведомленностью больного и пренебрежением факторами, определяющими качество жизни (характер питания, режим мытья, очаги хронической инфекции, контакт с возможными аллергенами и т.д.) [3].

В настоящее время наряду с ростом заболеваемости АтД увеличивается доля беременных среди пациентов с этим заболеванием. Показано, что беременность в большинстве случаев (50–61%) ухудшает течение АтД. Согласно наблюдениям К.Н. Монахова, Д.К. Домбровской [6], обострение чаще наступает в 1-е недели беременности.

Установлено, что на фоне гестации происходит ряд изменений, направленных на сохранение беременности и предотвращение отторжения плодного яйца. К таким изменениям относятся усиление гуморального иммунитета и продукции цитокинов Т-хелперов (Th) 2-го типа (интерлейкина (IL)-4, IL-10). Под действием IL-10, а также высокого уровня эстрогенов и простагландина E2 происходит снижение клеточного иммунного ответа и продукции цитокинов Th 1-го типа (IL-2, IL-12, интерферон (IFN)- γ). Кроме того, по имеющимся

в литературе данным, прогестерон оказывает влияние на дифференцировку Th 0-го типа в Th2-клетки [7, 11, 13–15].

В целом на протяжении антенатального периода наблюдается смещение равновесия в направлении реакций Th 2-го типа, что характерно для нормально протекающей беременности [15]. В период беременности устанавливаются сложные взаимосвязи между клетками иммунной системы матери, трофобластом и их цитокинами. Взаимосвязи цитокинов способствуют физиологическому течению беременности, опосредуют взаимоотношения между материнской иммунной и эндокринной системами, плодом и плацентой [9]. Цитокины тесно связаны с процессами репродукции и могут оказывать как негативное (IL-2, IFN-γ и др.), так и протективное влияние (IL-10) на беременность. Нарушение баланса цитокинов способно приводить к патологии беременности (невынашивание беременности, гестоз).

Цель исследования – изучение содержания цитокинов в сыворотке крови женщин с обострением атопического дерматита ограниченной формы легкой степени тяжести в первом триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Обследовали 25 беременных женщин в первом триместре с обострением АтД ограниченной формы легкой степени. Возраст больных – от 25 до 30 лет (средний возраст $27,36 \pm 0,57$ года). Все больные наблюдались в женских консультациях ГБУЗ РМ «Родильный дом».

В исследование были включены беременные женщины с обострением ограниченной формы АтД, не получавшие иммуноτροпную терапию за последние 6 месяцев. Диагноз АтД выставляли на основании данных анамнеза и клинического обследования всех больных, которое включало дерматологический осмотр с оценкой индекса SCORAD. Кожный процесс оценивали по правилу «девятки» (от 0 до 100), а клинические проявления (эритему, отек/папулы, мокнутие/корки, экскориации, лихенификации, сухость непораженных участков кожи) – по 3-балльной шкале выраженности клинических симптомов. Оценка признаков проводилась по шкале от 0 до 3 (где 0 – отсутствие; 1 – слабый; 2 – умеренный; 3 – тяжелый). Симптом зуда определяли по шкале от 0 до 10 баллов. Полученные показатели рассчитывали по формуле: индекс SCORAD = $A/5 + 7B/2 + C$, где А – распространенность (площадь пораженной кожи, в %); В – интенсивность (общий балл подсчета признаков интенсивности); С – сумма баллов оценки зуда и потери сна.

Контрольная группа состояла из 15 здоровых женщин со сроками беременности до 13–14 недель, не имеющих хронических заболеваний кожи, сопоставимых по возрасту с группой беременных женщин с обострением АтД.

Всем больным производили забор крови для исследования (5 мл) при получении информированного согласия в утренние часы натощак из локтевой

вены в пробирку без консервантов. Время коагуляции в пробирке не превышало 30 минут при температуре 20–25°C. Сыворотка выделялась центрифугированием в течение 10 минут, помещалась в стерильные пробирки и замораживалась до процедуры анализа.

Твердофазным иммуноферментным методом в сыворотке крови обследуемых определяли уровни IL-1β, IL-2, IL-4, IL-10, IL-17, IFN-γ, фактора некроза опухоли-α (TNF-α), с применением тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия) согласно инструкции.

Результаты статистически обработали на компьютере с использованием программ Microsoft Excel 7,0 с вычислением значений средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m), критерия Стьюдента (t) и степени вероятности (p). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки выраженности симптомов АтД был проведен анализ клинических данных пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от клинических проявлений по шкале SCORAD

Клинические проявления согласно шкале SCORAD	Беременные с атопическим дерматитом, $n = 25$	
	абс.	%
Эритема	22	88
Папулы/отек	17	68
Корки/мокнутие	8	32
Расчесы	10	40
Лихенификация	12	48
Сухость	24	96

Из табл. 1 видно, что у обследованных пациентов основными клиническими признаками являлись папулезные элементы с усилением эритемы и сухости. В исследуемой группе пациентов индекс SCORAD колебался от 5 до 18, в среднем составил $9,08 \pm 0,89$, что соответствовало легкой степени тяжести по шкале SCORAD – от 0 до 20 баллов.

При анализе сывороточного содержания цитокинов у беременных в стадии обострения АтД в сравнении с аналогичными показателями у беременных без АтД были получены следующие данные (табл. 2, рисунок).

Количество IL-1β у беременных с обострением АтД превышало значения контрольной группы на 42,7% ($p < 0,001$). Следует отметить, что у большинства обследуемых (64%) уровень показателя находился в пределах нормы (0–11 пг/мл), что может свидетельствовать как о вялотекущем воспалительном процессе, так и о его поздней стадии. В предшествующих исследованиях [4] установлено, что на ранних

стадиях формирования очага воспаления имеет место экспансия Th 2-го типа с их характерным цитокиновым профилем, в то время как позже доминируют Т-хелперы 1-го типа.

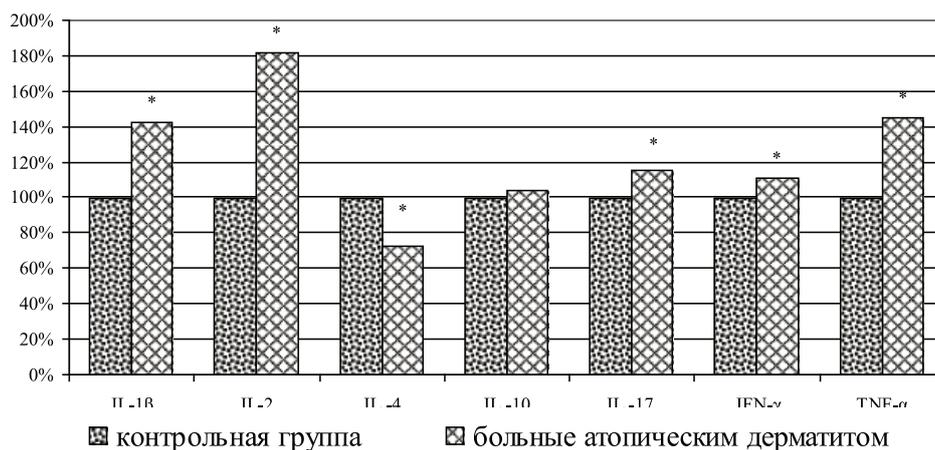
Острое проявление заболевания характеризуется синтезом IL-4 и IL-13 Т-хелперами 2-го типа, вследствие чего увеличивается уровень иммуноглобулина (Ig) E [12].

Таблица 2
Содержание цитокинов (в пг/мл) в сыворотке крови беременных с обострением атопического дерматита ограниченной формы легкой степени тяжести

Показатели	Контрольная группа (n = 15)	Больные с атопическим дерматитом (n = 25)
Интерлейкин-1 β	3,53 \pm 0,08	5,04 \pm 0,30***
Интерлейкин-2	2,16 \pm 0,14	3,93 \pm 0,25***
Интерлейкин-4	2,37 \pm 0,05	1,71 \pm 0,07***
Интерлейкин-10	13,10 \pm 0,40	13,60 \pm 0,29
Интерлейкин-17	3,02 \pm 0,21	3,49 \pm 0,06*
Интерферон- γ	10,30 \pm 0,31	11,45 \pm 0,43*
Фактор некроза опухоли- α	4,19 \pm 0,18	6,08 \pm 0,26***

Примечание: * – достоверность по отношению к показателям контрольной группы $p < 0,05$;

*** – достоверность по отношению к показателям контрольной группы $p < 0,001$.



Изменения количества цитокинов у беременных с обострением АД.

Примечание: значения лиц контрольной группы приняты за 100%; * – статистически значимые изменения при сравнении с данными контрольной группы

Уровень IL-2 у больных был выше значений контрольной группы на 81,9% ($p < 0,001$), что указывало на активацию Т-хелперов 1-го типа, подтверждением которой явилось и увеличение количества IFN- γ на 11,18% ($p < 0,05$).

TNF- α в сыворотке крови беременных женщин с обострением АД в среднем превышал значения контрольной группы на 45,1% ($p < 0,001$), а верхнюю границу нормы (6 пг/мл) – в 24% случаев на 10–16,7%.

По данным ряда авторов [1, 2, 10], провоспалительные цитокины обладают прямым эмбриотоксическим эффектом, ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его формирование. При избытке про-

воспалительных цитокинов активируется протромбиназа, что приводит к тромбозу, инфаркту трофобласта, его отслойке и возможному выкидышу.

В свою очередь, функциональная активность Т-хелперов 2-го типа у беременных с обострением АД, судя по сывороточной концентрации противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10), снижалась, что может привести к угнетению дифференцировки В-лимфоцитов и антителообразования, в частности, IgE. Уровень IL-4 был меньше аналогичного показателя контрольной группы на 27,8% ($p < 0,001$). IL-10 проявлял лишь тенденцию к увеличению и ни в одном случае не достигал верхней границы нормы.

Полученные данные вполне согласуются с данными других исследователей [8]: при АтД у беременных выявляются изменения цитокинового статуса в виде снижения уровня IL-4, IL-10 при повышении концентрации IL-6, IFN- γ и TNF- α .

Сывороточная концентрация IL-17, продуцируемого Т-хелперами 17-го типа, у обследуемых больных была выше, чем у здоровых беременных, на 15,6% ($p < 0,05$). Известно, что IL-17, вызывая индукцию секреции IL-1 β , IL-6, IL-8 и привлекая в очаг нейтрофилы, макрофаги, цитотоксические CD8⁺-лимфоциты [5], может усугублять повреждение кожи.

Заключение

Сывороточный уровень большинства изученных нами цитокинов у беременных женщин с обострением АтД статистически значимо отличался от уровня здоровых беременных. Выявленное увеличение количества IL-1 β , IL-17, TNF- α иммунологически подтверждало наличие обострения заболевания. Снижение уровня IL-4 и повышение IL-2, IFN- γ указывают на превалирование активности провоспалительных цитокинов и доминирование Т-хелперов 1-го типа, что увеличивает риск развития невынашивания беременности.

Список литературы

- Абаева И.Ш. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе синдрома потери плода // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С.3.
- Газеева И.А. Цитокиновый контроль эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий при угрозе прерывания беременности в первом триместре // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 49–50.
- Каюмова Л.Н., Ханбабян А.Б., Брускин С.А., Кочергин Н.Г., Олисова О.Ю. Генетические и эпигенетические факторы развития некоторых иммунозависимых дерматозов. // Доктор.Ру. Аллергология Дерматология. – 2013. – № 4(82). – С. 40–45.
- Кочергин Н.Г. Основные аспекты патогенеза, клиники и современной терапии atopического дерматита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001. – 18 с.
- Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Изменения сывороточных концентраций интерлейкина-17 при заболеваниях гастроэнтеральной зоны // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 8. – С. 24–27.
- Монахов К.Н., Домбровская Д.К. Методы коррекции нарушений кожного барьера при помощи косметических средств Эмолиум у беременных, больных atopическим дерматитом. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 4. – С. 97–100.
- Нисвандер К., Эванс А. Справочник Калифорнийского университета: пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 75 с.
- Петухова А.В. Клинико-лабораторные особенности течения беременности и родов у женщин с аллергическими заболеваниями: Автореф. дис. канд.мед.наук. – Пермь, 2012. – 24 с.
- Рябчиков О.П. Иммунная система плода человека в перинатальный период развития в норме и при некоторых заболеваниях матери // Вестник АМН СССР. – 1991. – № 5. – С. 14–18.
- Чистякова Г.Н. Оценка продукции цитокинов при беременности, осложненной угрозой прерывания в первом триместре // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 5. – С. 96–98.
- Ambros-Rudolph C.M. Dermatoses during pregnancy. – *CME Dermatol*, 2008. – № 3. – P. 52–64.
- Chan L. S., Robinson N., Xu L. Expression of interleukin-4 in the epidermis of transgenic mice results in a pruritic inflammatory skin disease: an experimental animal model to study atopical dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* – 2001. – Vol. 117. – № 4. – P. 977.
- Mor G. *Immunology of pregnancy*. – Springer, 2006. – 95 p.
- Saito S., Nakashima A., Shima T., Ito M. Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-cell Paradigm in Pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* – 2010. – № 63. – P. 601–610.
- Saito S. Cytokine network at the fero-maternal interface. *J. Reprod. Immunol.* – 2000. – Vol. 47. – P. 87–103.

References

- Abaeva I.S., The role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of fetal loss syndrome, Proceedings of the IV Congress of Obstetricians and Gynecologists Russia. Moscow, 2008, p. 3.
- Gazeeva I.A., Cytokine control of endothelial hemostatic interactions with the threat of termination of pregnancy in the first trimester, Proceedings of the IV Congress of Obstetricians and Gynecologists Russia. Moscow, 2008, pp. 49–50.
- Kayumova L.N., Khanbabayan A.B., Bruskin S.A., Kochergin N.G., Olishova O.Yu., Genetic and epigenetic factors in the development of some of immune dermatoses, Doctor. Ru. Allergy Dermatology, 2013, no. 4(82), pp. 40–45.
- Kochergin N.G., Basic aspects of the pathogenesis, clinics and modern therapy of atopical dermatitis: Author. dis. doctor. honey. sciences. Moscow, 2001, pp. 18.
- Matveeva L.V., Mosina L.M., Changes in serum concentrations of interleukin-17, with gastroduodenal diseases, Experimental and clinical gastroenterology, 2013, no. 8, pp. 24–27.
- Monakhov K.N., Dombrovskaya D.K., Methods of correction of violations of the skin barrier using cosmetics Emolium in pregnant patients with atopical dermatitis, Journal of dermatology and venerology, 2011, no. 4, pp. 97–100.
- Nisvander K., Evans A., University of California Directory. Lane . with ang. Moscow, Practice, 1999, pp. 75.
- Petukhova A.V., Clinical and laboratory features of pregnancy and childbirth in women with allergic diseases: Author. dis. candidate of medical sciences. Perm, 2012, pp. 24.
- Ryabchikov O.P., The immune system of the human fetus during the perinatal period of development in health and in certain diseases of the mother, Bulletin of the Academy of Medical Sciences of the USSR, 1991. no. 5, pp. 14–18.
- Chistyakov G.N., Evaluation of cytokine production during pregnancy complicated by threatened miscarriage in the first trimester, Fundamental issledovaniya, 2005, no. 5, pp. 96–98.
- Ambros-Rudolph C.M. Dermatoses during pregnancy. *CME Dermatol*, 2008, no.3, pp. 52–64.
- Chan L.S., Robinson N., Xu L. Expression of interleukin-4 in the epidermis of transgenic mice results in a pruritic inflammatory skin disease: an experimental animal model to study atopical dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2001. Vol. 117. no. 4. pp. 977.
- Mor G. *Immunology of pregnancy*. Springer, 2006. 95 p.
- Saito S., Nakashima A., Shima T., Ito M. Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-cell Paradigm in Pregnancy. *Am J Reprod Immunol.*, 2010, no. 63, p. 601–610.
- Saito S. Cytokine network at the fero-maternal interface. *J. Reprod. Immunol.*, 2000. Vol. 47. P. 87–103.

Рецензенты:

Котляров А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ФГАОУ ВПО НИЯУ МИФИ, г. Обнинск;

Столярова В.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 04.02.2014.