

УДК 612.017.1:618.3:616.5

ИЗМЕНЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ**Судуткина Л.Н., Мосина Л.М., Байтяков В.В., Новикова Л.В., Матвеева Л.В.***ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: sudutln@yandex.ru*

Цель исследования – изучение показателей врожденного иммунитета в периферической крови беременных женщин с atopическим дерматитом в зависимости от срока гестации. Обследовано 40 беременных женщин с atopическим дерматитом ограниченной формы в стадии обострения в возрасте от 17 до 37 лет и 30 здоровых беременных женщин. В крови обследуемых определяли общий уровень лейкоцитов, состояние фагоцитарной системы по относительному и абсолютному количеству нейтрофилов, активность фагоцитоза, нст-тест, средний цитохимический коэффициент, уровень нормальных киллеров (CD16⁺/CD56⁻) и общую комплементарную активность (CH50). Уровни большинства изученных нами показателей у беременных женщин с обострением atopического дерматита статистически значимо отличались от уровня здоровых беременных. Повышение уровня лейкоцитов может свидетельствовать об адаптивных процессах иммунной системы. Выявленное увеличение количества CD16⁺/CD56⁻ может быть одной из причин выкидыша или преждевременных родов.

Ключевые слова: фагоциты, НК-клетки, беременность, atopический дерматит, врожденный иммунитет**CHANGES INNATE IMMUNITY IN ATOPIC DERMATITIS ON THE BACKGROUND OF PREGNANCY****Sudutkina L.N., Mosina L.M., Baytyakov V.V., Novikova L.V., Matveeva L.V.***FSBEI HPE «MSU name N.P. Ogarev», Saransk, e-mail: sudutln@yandex.ru*

The purpose of research – the study of indicators of innate immunity in the peripheral blood of pregnant women with atopic dermatitis, depending on the length of gestation. A total of 40 pregnant women with atopic dermatitis limited form in the acute stage at the age of 17 to 37 years, and 30 healthy pregnant women. In the blood of subjects determines the overall level of white blood cells, the state of the phagocytic system for relative and absolute number of neutrophils, phagocytic activity, NBT-test, the average cytochemical factor, the level of normal NK (CD16⁺/CD56⁻) and total complement activity (CH50). The levels of most indicators we studied in pregnant women with acute exacerbation of atopic dermatitis statistically significantly different from that of healthy pregnant women. Increased white blood cells may be indicative of the adaptive processes of the immune system. The observed increase in the number of CD16⁺/CD56⁻ can be one of the causes of miscarriage or premature birth.

Keywords: phagocytes, NK-cells, pregnancy, atopic dermatitis, innate immunity

Атопический дерматит – аллергическое хроническое рецидивирующее воспаление кожи, характеризуется повышенной чувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям [2]. Чужеродные субстанции (микроорганизмы, инфекционные аллергены) нарушают стабильность внутренней среды и при определенных условиях могут привести к развитию заболевания. К механизмам, поддерживающим постоянство внутренней среды, относят врожденную реактивность, в развитии которой участвуют антигеннеспецифические факторы. Среди них выделяют комплемент, макрофаги, гранулоциты, НК-клетки. Неспецифическая резистентность стереотипна и обеспечивает врожденный иммунитет как защиту организма на ранних этапах проникновения антигена. Результатом активации неспецифической защиты является миграция в патологический очаг нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и лимфоцитов, которые секретируют медиаторы воспаления, включая цитокины, блокирующие микроорганизмы и активирующие гуморальные факторы защиты. Нарушения в их длительности

могут приводить к развитию иммунопатологических реакций [1, 3, 4].

Иммунная толерантность к антигенам плода отцовского происхождения обеспечивается генерацией материнским организмом иммуносупрессирующих блокирующих факторов: α -фетопротеинов, плацентарных белков, фактора ранней беременности, хорионического гонадотропина, глюкокортикоидов (ГС), прогестерона и др., которые могут влиять на состояние клеток врожденного иммунитета. В результате повышения продукции ГС у беременных в периферической крови последних увеличивается число нейтрофильных лейкоцитов и уменьшается число Т-лимфоцитов, преимущественно за счет апоптотической гибели Т-хелперов [14]. При беременности особое значение приобретает система врожденного иммунитета, одними из основных звеньев которой являются естественные киллеры и фагоциты, которые обеспечивают устойчивость к инфекционным агентам [6, 8]. Ввиду сложности ситуации, особую значимость приобретает изучение факторов врожденного иммунитета беременных с АД у беременных. В доступной нам

литературе мы не нашли работ, посвященных комплексному исследованию иммунного профиля с оценкой особенностей клиники у беременных при АтД, что явилось основанием для проведения нашего исследования.

Цель исследования – изучение основных факторов врожденного иммунитета у беременных женщин с АтД и оценка критериев их информативности.

Материал и методы исследования

Обследовано 40 беременных женщин с atopическим дерматитом (АтД) в стадии обострения, находившихся на амбулаторном или стационарном лечении в ГБУЗ РМ «Родильный дом» (г. Саранск) за период с 2011 по 2014 гг. Возраст составил от 17 до 37 лет ($26,3 \pm 0,97$). Беременные женщины, страдающие АтД с ограниченной формой, были разделены на 3 группы в зависимости от срока беременности. Индекс тяжести и распространенности АтД SCORAD варьировал от 7,0 до 20,0 баллов ($15,0 \pm 0,45$).

Контрольную группу составили 30 женщин с физиологическим течением беременности, не имеющих на момент обследования клинических признаков иммунопатологии и других хронических заболеваний кожи, сопоставимых по возрасту.

Материалом исследования являлась венозная кровь обследованных лиц, взятая утром натощак

(кровь стабилизировали гепарином в дозе 25 ед./мл). У беременных в гепаринизированной крови оценивали состояние врожденного иммунитета по следующим параметрам: общий уровень лейкоцитов (подсчет на анализаторе Abacus Junior 30ND); относительное и абсолютное количество нейтрофилов (подсчет на анализаторе Abacus Junior 30ND), их поглотительная способность в отношении частиц латекса (активность фагоцитоза), нст-тест для определения кислородзависимой системы цитотоксичности (тест восстановления нитросинего тетразолия); и средний цитохимический коэффициент в НСТ-активных нейтрофилах (СЦК-НСТ), который рассчитывали по формуле Астальди-Верга, а также уровень нормальных киллеров (CD16⁺/CD56⁻) методом проточной цитометрии на Cytomics FC500 и общую комплементарную активность (CH50) микрометодом по Л.В. Вавиловой.

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

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования показателей иммунной системы позволили получить результаты, которые отражены в таблице.

Изменения показателей врожденного иммунитета у беременных с АтД

| Показатели | Триместр беременности | Беременные здоровые M ± m (min-max) | Беременные с АтД, SCORAD < 20 M ± m (min-max) |
|--|-----------------------|--|--|
| Лейкоциты, ·10 ⁹ /л | 1-й | 6,48 ± 0,47 (4,6–7) | 10,1 ± 1,07 (8,2–10,2)* |
| | 2-й | 5,18 ± 0,24 (4,7–5,8) | 8,47 ± 0,90 (6,7–10,4)* |
| | 3-й | 5,18 ± 0,23 (4,4–5,8) | 10,5 ± 1,06 (7,8–16,4)* |
| CD16 ⁺ /CD56 ⁻ , % | 1-й | 18,4 ± 6,76 (0–32) | 15,7 ± 6,86 (0–30) |
| | 2-й | 17,5 ± 6,08 (4–32) | 21,0 ± 7,24 (4–54) |
| | 3-й | 15,0 ± 3,85 (8–29) | 30,9 ± 2,75 (14–38)* |
| Нейтрофилы, % | 1-й | 69,2 ± 5,05 (52–82) | 66,2 ± 4,03 (55–74) |
| | 2-й | 71,2 ± 4,09 (64–83) | 70,3 ± 2,17 (60–74) |
| | 3-й | 67,8 ± 1,56 (62–70) | 77,2 ± 2,31 (66–85)* |
| Нейтрофилы, ·10 ⁹ /л | 1-й | 5,12 ± 0,75 (2,39–6,76) | 5,34 ± 0,71 (4,02–7,26) |
| | 2-й | 3,61 ± 0,23 (3,00–4,14) | 5,89 ± 0,64 (4,69–8,88)* |
| | 3-й | 4,67 ± 0,74 (2,72–6,58) | 9,02 ± 0,66 (6,56–12,3)* |
| Активность фагоцитоза, % | 1-й | 88,0 ± 3,35 (80–96) | 84,5 ± 8,73 (60–98) |
| | 2-й | 83,7 ± 1,65 (80–88) | 91,3 ± 1,84 (86–96)* |
| | 3-й | 78,4 ± 4,49 (62–86) | 93,5 ± 1,55 (84–96)* |
| НСТ-тест, % | 1-й | 49,8 ± 6,30 (32–68) | 52,7 ± 13,4 (13–70) |
| | 2-й | 45,0 ± 4,36 (35–50) | 66,7 ± 4,84 (56–70)* |
| | 3-й | 53,2 ± 5,82 (38–64) | 75,7 ± 2,25 (60–78)* |
| СЦК-НСТ, усл. ед. | 1-й | 0,56 ± 0,07 (0,44–0,72) | 0,59 ± 0,17 (0,1–0,84) |
| | 2-й | 0,55 ± 0,06 (0,38–0,62) | 0,82 ± 0,06 (0,7–1,1)* |
| | 3-й | 0,50 ± 0,08 (0,32–0,72) | 0,80 ± 0,02 (0,68–0,84)* |
| Комплемент по CH50, усл. ед. | 1-й | 5,26 ± 0,24 (4,9–5,9) | 6,2 ± 0,18 (5,9–6,7)* |
| | 2-й | 4,90 ± 0,00 (4,9–4,9) | 6,00 ± 0,30 (4,9–6,8)* |
| | 3-й | 6,24 ± 0,25 (5,8–6,9) | 6,18 ± 0,24 (4,9–6,9) |

Примечание. Статистически значимое различие по сравнению с контролем: * – $p < 0,001$.

Анализ полученных данных позволил выявить некоторые особенности показателей врожденного иммунитета у беременных женщин, страдающих ограниченной формой атопического дерматита, по сравнению с контрольной группой – здоровые беременные женщины. Так, выявлено два пика подъема количества лейкоцитов у всех обследованных с АтД в первом и третьем триместрах ($p < 0,05$), соответственно уровень клеток был в 1,55 и в 2 раза выше, чем у здоровых пациенток. Данное изменение может свидетельствовать о воспалительном процессе, который проявляется обострением кожного процесса при АтД на фоне беременности. У беременных наблюдается значительная активизация неспецифического иммунитета, в основном за счет увеличения фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов. Возможно, это носит компенсаторный характер [12, 13]. Поэтому данный процесс должен рассматриваться как приспособительная реакция, направленная на поддержание иммунологической толерантности в системе мать – плацента – плод и обеспечивающая полноценную инвазию трофобласта.

На ранних сроках физиологической беременности отмечается резкое снижение в крови численности CD16⁺/CD56⁻-клеток [10]. Примечательно, что количество CD16⁺-клеток достоверно повышалось у женщин со спонтанным выкидышем [11]. По нашим данным, при отсутствии статистически значимых различий в содержании CD16⁺/CD56⁻-клеток у беременных с АтД в первом триместре выявлена тенденция к снижению в сыворотке крови, что можно связать с механизмом поддержания беременности [9]. Достоверных различий количества CD16⁺/CD56⁻-клеток во втором триместре не было обнаружено, но данный показатель, напротив, имел тенденцию к повышению. К третьему триместру при АтД у беременных выявлено достоверное увеличение в 2 раза (на 105,8%) при сравнении значений у женщин с физиологической беременностью, что подтверждает связь нарастания НК-клеток со сроком гестации.

Нейтрофильные гранулоциты являются одними из основных и самыми многочисленными представителями фагоцитарного звена иммунитета. Это делает их важнейшими участниками воспалительного процесса, в котором они занимают передовую линию клеточной защиты от внедрившихся патогенов [5]. Изменения в фагоцитарном звене иммунитета характеризовались следующим образом: относительное количество нейтрофилов в первом и втором триместрах у женщин с АтД достоверно не отличалось

от значений здоровых беременных, но выявлена тенденция к снижению. К третьему триместру относительное содержание нейтрофилов превышало значения контрольной группы на 13,9% ($p < 0,05$). Полученные данные в первом и втором триместре могут свидетельствовать об истощении данной клеточной популяции.

Абсолютное число нейтрофилов у беременных с АтД в первом триместре проявляло лишь тенденцию к увеличению, во втором – превышало значения контрольной группы на 63,3% во втором и в третьем триместрах на 92,8% ($p < 0,05$). Тенденция к повышению нейтрофилов в периферической крови как представителей клеток врожденного иммунитета свидетельствует о вторжении чужеродных организмов.

Одним из ведущих клеточных факторов неспецифической резистентности является фагоцитарный процесс, осуществляемый фагоцитами крови [5]. В нашем исследовании выявлено повышение активности фагоцитоза во втором на 9,05% и третьем триместрах на 19,3%. Показатель активности фагоцитоза нейтрофилов возрастает у пациенток с физиологической беременностью ($p < 0,01$) [7].

Существенных отличий в первом триместре показателей нст-теста и сцк-нст не установлено. У беременных с АтД выявлено повышение показателя нст-теста в втором триместре на 48,2% и третьем триместре на 42,4% против женщин с физиологической беременностью. Это свидетельствует об усилении при АтД киллинговой функции нейтрофилов. Основа киллинговой активности НГ – кислородзависимая цитотоксичность, связанная с образованием активных форм кислорода (АФК). Сравнительный анализ полученных данных показал, что изменение показателей 1 триместра было сходным для здоровых беременных и лиц с АтД и заключалось в интенсификации образования активных форм кислорода (АФК). Более высокие значения отмечены у беременных с АтД в третьем триместре. Следовательно, можно говорить о стимуляции активности «респираторного взрыва» в фагоцитирующих клетках. Это в свою очередь свидетельствует о повышении кислородзависимого метаболизма, обеспечивающего появление в клетке АФК и биоокислителей с сильным бактерицидным действием. В связи с этим определение «респираторного взрыва» является важным критерием способности нейтрофилов к завершению фагоцитозу.

О кислороднезависимом киллинге бактерий судили по содержанию сцк-нст. Высокий сцк-нст у беременных с АтД во втором

триместре на 49,1% ($p < 0,05$) и третьем на 57,7% ($p < 0,05$) отражает повышенный уровень АФК в каждом отдельном нейтрофиле. Состояние кислороднезависимой биоцидности НГ в первом триместре было сходным по сравнению с физиологической беременностью. Следует отметить, что наблюдаемое сохранение уровня сдк-нст в сыворотке крови отражает характер критерия стабильности внутриклеточного содержания катионных белков, свидетельствующего о той или иной фазе непрерывно-рецидивирующего воспалительного процесса. Анализируя полученные данные по активности основного фактора кислороднезависимого метаболизма нейтрофилов, можно заявить о увеличении содержания СЦК-НСТ в процессе фагоцитоза с нарастанием срока гестации.

Гемолитическая активность комплемента (СН50) является важным диагностическим критерием. Роль стимулятора в начальном периоде – захвата и расщепления чужеродных веществ макрофагами – исполняют комплемент. В конечной – эффекторной стадии иммунного ответа непосредственное участие в разрушении и нейтрализации антигенов принимают комплемент, приобретающие свойства протеаз при активации их комплексами антиген + иммунное анти тело и вызывающие цитолиз микроорганизмов. В нашем наблюдении отмечено достоверное повышение СН50 в первом на 17,9% ($p < 0,05$) и во втором на 22,5% ($p < 0,05$) триместрах беременности. Повышение активности может свидетельствовать об избыточности комплемента и привести к усилению его опсонизирующей и лизирующей функций, комплементзависимой цитотоксичности, которое характерно для острой фазы воспаления аллергических и аутоаллергических процессов.

Заключение

Результаты проведенного исследования выявили при АтД у беременных иммунологические сдвиги, затрагивающие системный уровень. Общей чертой 1 и 2 триместров при АтД явилось снижение нейтрофилов, а также способности нейтрофилов к поглощению частиц латекса, о чем свидетельствуют сниженные показатели активности фагоцитоза. В 3 триместре при АтД у беременных по отношению к здоровым беременным отмечается увеличение количества нейтрофилов. Выявленное при АтД повышение фагоцитарной активности нейтрофилов в периферической крови вполне удовлетворительно обеспечивает эрадикацию бактерий, являющихся, как известно, основным этиологическим фактором.

Анализируя полученные результаты, считаем необходимым особо выделить некоторые отклонения иммунного статуса у наблюдавшихся пациенток. Беременность на фоне атопического дерматита сопровождается умеренным компенсаторным лейкоцитозом, по нашему мнению, это может свидетельствовать об адаптивных процессах иммунной системы беременных женщин. Повышение адаптационных механизмов беременности позволяет повысить вероятность положительного исхода беременности, наблюдать более благоприятную динамику показателей иммунной системы с увеличением срока гестации. Поэтому наши данные достоверного повышения относительного показателя CD16⁺/CD56⁻-клеток во втором и третьем триместрах у беременных с АтД указывают на неблагоприятное влияние атопического дерматита на иммунологический симбиоз матери и плода. Наиболее выраженные отклонения могут способствовать и быть одной из причин выкидыша или преждевременных родов.

Список литературы

1. Воробьев А.А., Быков А.С., Караулов А.В. Иммунология и аллергология. – М., 2006. – 288 с.
2. Караулов А.В., Быков С.А., Быков А.С. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. – М.: Изд-во БИНОМ, 2012. – 328 с.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб., 2008. – 552 с.
4. Мейл Д. Иммунология: пер. с англ. – М., 2007. – 568 с.
5. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 376 с.
6. Полетаев А.Б. Иммунология беременности и эмбриотропные аутоантитела // Вестник «МЕДСИ». – 2010. – № 8. – С. 38–44.
7. Рыбина И.В., Лагерева Ю.Г., Плутко Е.Э. Баланс факторов адаптивного и врожденного иммунитета при неразвивающейся беременности // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 4. – С. 156–157.
8. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности // Russian Journal of Immunology. – 2005. – Vol. 9, № 2. – P. 103–108.
9. Ширшев С.В. Механизмы иммунного контроля процессов репродукции. – Екатеринбург, 1999. – 381 с.
10. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммунитет беременной женщины. – М.: Медицинская книга, 2003. – 226 с.
11. Gulan G., Podack E.R., Rukavina D. et al. Perforin-expressing lymphocytes in peripheral blood and deciduas of human first-trimester pathological pregnancies // Am. J. Reprod. Immunol. – 1997. Vol. 38, № 1. – P. 9–18.
12. Johnstone F.D., Thong K.J., Bird A.G. et al. Lymphocyte subpopulations in early human pregnancy // Obstet – Gynecol. – 1994. – Vol. 83, № 6. – P. 941–946.
13. Matalliotakis I., Neonaki M., Giannakopoulou C. et al. Immunology variables in normal pregnancy and spontaneous abortion // Int. J. Fertile Women – Med. – 1998. – Vol. 43, № 5. – P. 262–266.
14. Szekeres-Bartho J. Progesterone receptor-mediated immunomodulation and anti-abortion effects: The role of PIBF // Gynec Endocrinol. – 2001. – Vol. 15, № 5. – P. 43–47.

References

1. Vorobiev A.A., Bykov AS, Karaulov A.V., Immunology and allergology. Moscow, 2008, pp. 288.
2. Karaulov A.V., Bykov S.A., Bykov A.S., Immunology, microbiology and immunopathology skin. Moscow, Publisher BINOM, 2012, p. 328.
3. Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S., Cytokines. SPb., 2008, pp. 552.
4. Mail D., Immunology, Trans. from english. Moscow, 2007, pp. 568.
5. Nikulin B.A., Evaluation and correction of immune status. Moscow, GEOTAR Media, 2008, pp. 376.
6. Poletaev A.B., Immunology of pregnancy and embryotropic autoantibodies, Vestnik «MEDSI», 2010, no. 8, pp. 38–44.
7. Rybina I.V., Lagereva Y.G., Plotko E.E., Balance factors of adaptive and innate immunity in developing pregnancy, Bulletin of the Ural medical academi, 2012, no. 4, pp. 156–157.
8. Suhih G.T., Vanko L.V., Immune mechanisms in the physiology and pathology of pregnancy, Russian Journal of Immunology, 2005, Vol. 9, no.2, pp. 103–108.
9. Shirshev S.V., Mechanisms of immune control processes of reproduction. Ekaterinburg, 1999, p.381.
10. Shmagel K.V., Chereshnev V.A., Immunity of the pregnant woman. Moscow, Medical Book, 2003, pp. 226.
11. Gulan G., Podack E.R., Rukavina D. et al., Perforin-expressing lymphocytes in peripheral blood and deciduas of human first-trimester pathological pregnancies. Am. J. Reprod. Immunol., 1997, Vol. 38, no.1, pp. 9–18.
12. Johnstone F.D., Thong K.J., Bird A.G. et al., Lymphocyte subpopulations in early human pregnancy. Obstet – Gynecol., 1994, Vol. 83, no. 6, pp. 941–946.
13. Matalliotakis I., Neonaki M., Giannakopoulou C. et al., Immunology variables in normal pregnancy and spontaneous abortion. Int. J. Fertile Women – Med., 1998, Vol. 43, no. 5, pp. 262–266.
14. Szekeres-Bartho J., Progesterone receptor-mediated immunomodulation and anti-abortive effects: The role of PIBF. Ginec Endocrinol., 2001, Vol. 15, no. 5, pp. 43–47.

Рецензенты:

Столярова В.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Медицинский институт, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск;

Котляров А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Обнинского института атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ», г. Обнинск.

Работа поступила в редакцию 16.02.2015.