

## **Роль про-, протизапальних та регуляторних цитокінів в патогенезі atopічного дерматиту**

**Л.В. Куц, асист.**

*Сумський державний університет*

### **ПОСТАВЛЕННЯ ПРОБЛЕМИ, ЇЇ ЗВ'ЯЗОК З ВАЖЛИВИМИ НАУКОВИМИ ТА ПРАКТИЧНИМИ ЗАВДАННЯМИ**

Незважаючи на численні дослідження патогенезу atopічного дерматиту (АтД), багато аспектів цього дерматозу залишаються нез'ясованими, що може бути важливим чинником недостатньої ефективності лікування хворих [1, 2, 3]. Найбільшу увагу останніми роками приділяють імунологічним аспектам АтД. Сучасні теорії, гіпотези, концепції (гетерогенності, екзо- та ендогенного варіантів та ін.) та класифікації АтД також базуються на різноманітних імунологічних аспектах розвитку захворювання. Принциповим положенням цих концепцій та класифікацій є признання факту існування ІgЕ типів реакцій запалення [4, 5].

З урахуванням зазначеного подальші дослідження патогенезу АтД залишаються актуальними, а проблема вивчення цитокінового ланцюга механізму розвитку захворювання є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри дерматовенерології медичного факультету Сумського державного університету "Функціональний стан нейрогуморальних систем у хворих рецидивуючими дерматозами, комплексне їх лікування та вторинна профілактика рецидивів захворювань" (№ держреєстрації 0198V007720) та фрагментом планової науково-дослідної роботи Інституту дерматології та венерології АМН України: ОК 10.01 "Вивчити вплив соціально-економічних та екологічних чинників на захворюваність поширеними хворобами шкіри і розробка профілактичних заходів (епідеміологічне дослідження)" (№ держреєстрації 0101V001111).

### **АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ, В ЯКИХ ЗАПОЧАТКОВАНО РОЗВ'ЯЗАННЯ ПРОБЛЕМИ**

Останніми роками багато авторів зазначають, що практично у всіх процесах, які так чи інакше є задіяними в патогенезі АтД, беруть участь такі важливі комунікаційні молекули, як цитокіни (процеси міжклітинних взаємовідносин, апоптозу, впливу мікробних та суперантигенів, збільшення вмісту розчинних молекул, експресії генів та ін.), причому практично всі ці процеси є взаємозалежними і значною мірою модулюються саме за рахунок впливу антагоністичних цитокінів. Більшість дослідників вважають, що при АтД відмічається зсув імунологічних реакцій в бік Th2 ланцюга. При цьому чинниками такого зсуву є спадкові фактори, місцеві фактори та допоміжні фактори стимуляції [6, 7].

### **НЕВИРІШЕНІ РАНІШЕ ЧАСТИНИ ПРОБЛЕМИ**

В той же час ряд авторів відмічають, що при АтД парадоксально спрацюють як механізми пригнічення клітинного імунітету, так і активації клітинно-опосередкованої алергічної реактивності [8, 9]. За даними Н.В. Кунгурова [10], в патогенезі АтД роль Т-хелперів (Th1 та Th2) неоднозначна: в гостру фазу на клітинах підвищена експресія іРНК ІL13 (характерно для Th-клітин), в модуляції хронічного процесу більше значення належить ІL-12. За даними А.Ю. Сергєєва та співавт. [11], на всіх стадіях АтД (не виключаючи періоду зовнішнього благополуччя) зберігається Т-лімфоцитарна інфільтрація та експресія цитокінів ІІ типу ІL-4/ІL-13. В різний або один і той же час беруть участь цитокіни з протилежною дією, які продукуються антагоністичними популяціями Th1 та Th2 лімфоцитів. При цьому з боку різних клітинних систем при АтД відмічаються ті чи інші зміни – еозинофілів (підвищений вміст катіонних білків), базофілів (підвищення спонтанного вивільнення гістаміну), моноцитів (підвищення популяції CD23+), макрофагів (активованій стан з синтезом ГМ-КСФ, ПГЕ, ІL-10), Th2-лімфоцитів (збільшення популяції з продукцією ІL-4 та ІL-5), Th1 (зменшення популяції CD8+ з продукцією ІFN $\gamma$ ). Крім цих клітинних змін, що відмічаються в периферійній крові, спостерігаються і реакції з боку інших клітинних систем. Так, транспорт Т-лімфоцитів в шкіру здійснюється за допомогою їх хомінгового рецептора CLA (шкірний лімфоцитарний антиген), який взаємодіє з Е-селектином ендотеліоцитів у дермі. Під

впливом сверблячки шкіри ушкоджуються кератиноцити. Відмічається посилене утворення ІЛ-12 дендроцитами. Слід пам'ятати, що основні події в патогенезі АтД проходять під впливом ІgЕ, який утворюється плазматичними (диференційованими В) клітинами, що сприяє дегрануляції опасистих клітин.

Частіше усього при АтД досліджувалися цитокіни, які продукуються мононуклеарами периферійної крові, лімфоцитами, але в той же час, незважаючи на те, що саме цим клітинам належить провідна роль в синтезі, експресії або секреції багатьох цитокінів, які беруть участь у процесі запалення, їх виробляє також велика кількість інших клітин організму. Це диктує необхідність комплексного аналізу показників цитокінової системи при оцінці їх ролі в патогенезі, перебігу захворювання та ефективності лікування.

#### МЕТА Р<sub>2</sub> ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити вміст у крові хворих на АтД про-, проти- та регуляторних цитокінів (інтерлейкіни – ІЛ: ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, а також гамма-інтерферон – ІFN $\gamma$ , фактор некрозу пухлин – TNF $\alpha$ ), ейкозаноїдів (простагландин Е2 – ПГЕ2, простагландин F $2\alpha$  – ПГФ $2\alpha$ , лейкотрієн В4 – ЛТВ4), гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадrenalової системи – ГГКС (АКТГ, кортизол – Кр), імуноглобуліну Е (ІgЕ); визначити зв'язки між порушеннями досліджених показників вищезазначених регуляторних систем організму; патогенетично обґрунтувати комплексне лікування хворих на АтД.

#### ОСНОВНИЙ МАТЕРІАЛ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБґРУНТУВАННЯ ОТРИМАНИХ НАУКОВИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Спостерігали 80 хворих на АтД, у яких комплексно вивчалися радіоімунним методом вміст у крові ПГЕ2, ПГФ $2\alpha$ , ЛТВ4, АКТГ, Кр, ІgЕ, імуноферментним методом – ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ .

Виявлені значні зміни вищезазначених досліджених показників цитокінової, ейкозаноїдної та гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадrenalової систем: достовірне ( $p < 0,05-0,001$ ) збільшення у середньому ПГЕ2 – у 5,5, ПГФ $2\alpha$  – у 1,9, ЛТВ4 – у 4,1, АКТГ – у 2,1, ІgЕ – у 16,2 рази, ІЛ-1 $\beta$  – у 2,0, ІЛ-4 – у 2,2, ІЛ-6 – у 2,5, ІЛ-8 – у 3,7, TNF $\alpha$  – у 2,7 рази, зниження ІЛ-2 – у 1,7, ІЛ-10 – у 1,4, ІFN $\gamma$  – у 1,5, Кр – у 1,1 рази (у порівнянні з показниками здорових осіб).

Таким чином, у хворих на АтД порушення відмічаються в усіх ланках цитокінової системи. З огляду на розподіл цитокінів, як “про-”, “протизапальні” та “регуляторні”, можна констатувати, що у обстежених пацієнтів має місце: 1) відносно збільшення рівней таких прозапальних цитокінів, як ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, TNF $\alpha$ , зменшення – ІFN $\gamma$ ; 2) відносно зниження рівня протизапального цитокіну ІЛ-10; 3) відмічається дисбаланс регуляторних цитокінів, таких, як ІЛ-2, 4, 8.

В той же час слід пам'ятати, що вищезазначений розподіл цитокінів все ж таки має умовний характер, бо деякі з них мають подвійні функції. Так, ІЛ-4 має і протизапальну, і регуляторну активність, він є одночасно і ростовим фактором, і стимулятором диференціації, продукується Th2 клітинами, але в той же час опосередковує перехід Th0 в Th2.

Більш важливим є не констатація факту зміни рівней про- та протизапальних цитокінів, а визначення коефіцієнтів їх співвідношення. Так, при коефіцієнті співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 у обстежених нами здорових осіб він був 0,33, а у обстежених нами хворих він був 1,57, причому це підвищення було зв'язаним більшою мірою з підвищенням рівня прозапальної складової цього співвідношення.

З урахуванням того, що АтД відносять до генетично детермінованих дерматозів, отримані нами дані свідчать про те, що між функціонуванням цитокінової системи і факторами генетичного гомеостазу існують тісні взаємовідносини. Відносно до спадкових факторів відомо близько 20 генів, які асоціюються з atopічною схильністю. Для прикладу, тільки одна з ділянок на 5-й хромосомі (5q 31-33) містить клас тергенів, цитокінів, які характеризують Th-профіль (ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13, ГМ-КСФ), і встановлена асоціація алергічних захворювань з маркерами ІЛ-4 цього кластеру. В той же час поліморфізм за промотором ІЛ-4 зв'язаний з високим вмістом ІgЕ.

І відносно до місцевих факторів, які обумовлюють диференціювання Th0 в Th2, цитокінове оточення також відіграє значну роль. Th2-клітини здатні до стимуляції еозинофільних механізмів, що обумовлено секрецією ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-6. Наші дослідження, як і дані деяких інших авторів, свідчать про те, що, крім Th2, в патогенезі АтД відіграють роль і Th1-клітини. Незважаючи на те, що ці клітини є

антагоністичними, тільки їх сумісне функціонування забезпечує збалансовану регуляцію імунопатогенезу. Так, особливе значення на цей час в патогенезі АтД надається  $IFN\gamma$ , експресія якого клітинами інфільтрату в шкірі відмічається у 80% хворих і корелює з тяжкістю захворювання. В той же час експресії  $IFN\gamma$  передують пік експресії IL-12. З урахуванням того, що IL-12 утворюється макрофагами, еозинофілами та дендроцитами, сучасні вчені схильні вважати, що поява  $IFN\gamma$ -продукуючих Th1 лімфоцитів в хронічній стадії АтД залежить від переважання в пізній фазі захворювання клітин Лангерганса – в епідермісі, а макрофагів та еозинофілів – в дермі. Якщо в нормі кератиноцити несуть незначну кількість проапоптичних маркерів, то у хворих на АтД саме під впливом  $IFN\gamma$  посилюється експресія рецепторів апоптозу FasR (CD95), які взаємодіють з лігандом FasL на Т-лімфоцитах, і цю взаємодію на цей час розглядають як єдиний або головний механізм ушкодження кератиноцитів Т-клітинами при АтД.

Надлишок прозапальних цитокінів при АтД утворюється і в результаті дії бактеріальних суперантигенів. У більшості хворих бактерицидність шкіри знижена, а у 80-90% відмічається її значна колонізація *S.aureus*, токсини якого (суперантигени) викликають поліклональну активацію Т-лімфоцитів та макрофагів з синтезом останніми прозапальних цитокінів. Такі суперантигени стафілококів, як ентеротоксин В та TEST-1, з одного боку, діють як антигени (підвищують експресію на Т-лімфоцитах CLA), з іншого – як алергени (викликаючи утворення IgE-антитіл). Такі ж антитіла виникають і на інші антигени стафілококу (антигени клітинної стінки,  $\alpha$ -токсин). З іншого боку, стафілококовий ентеротоксин В, стимулюючи В-лімфоцити та посилюючи експресію на них FasR, викликають апоптоз Т-лімфоцитів, і це може індукувати імунodefіцит. У цьому зв'язку є логічним використання в комплексній місцевій терапії хворих на АтД мазей не тільки з протизапальною, але й антибактеріальною дією. Це тим більш важливо, що у хворих на АтД спостерігається пригнічення хемотаксису та фагоцитозу моноцитів та нейтрофілів, а також спостерігається накопичення опасистих клітин і еозинофілів в шкірі.

Отримані нами показники вмісту цитокінів різного функціонального призначення свідчать про наявність дисбалансу їх співвідношення:

- 1) перш за все відмічається зсув імунологічних реакцій в бік Th2 ланцюга, про що свідчить збільшення секреції IL-4 та IL-6, що може також бути важливим чинником подальшої стимуляції еозинофільних механізмів розвитку запально-репаративного процесу при АтД;
- 2) крім того, слід пам'ятати, що поліморфізм за промотором IL-4 зв'язаний з високим вмістом IgE;
- 3) IL-6 виробляється не тільки макрофагами та активованими Т-лімфоцитами, але й клітинами строми (фібробластами, ендотеліоцитами); цей цитокін має подвійне значення:
  - з одного боку, він є прозапальним (активує синтез білків гострої фази та ін.);
  - з іншого боку, він сприяє секреції АКТГ та пригнічує вироблення важливих прозапальних медіаторів – IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , ейкозаноїдів - макрофагами, чим сприяє завершенню запальної реакції; обмежувальні сигнали IL-6 реалізуються і через інгібуючу дію глюкокортикоїдів (за рахунок стимулювання АКТГ); ці альтернативні ефекти IL-6 відносно запальної реакції можуть залежати не тільки від чутливості відповідних клітин-мішеней в осередку запалення, але й певною мірою від так би мовити "цитокінового біоритму" – різної швидкості реалізації цитокінів про- та протизапальної дії; навіть серед прозапальних цитокінів існує певний "біоритм" їх появи: максимальна секреція IL-1 $\beta$  досягається через 24-48 годин після дії активуючого агента, TNF $\alpha$  - через 3 години;
- 4) в той же час спостерігаються порушення, які свідчать і про участь Th1 лімфоцитів, оскільки констатовано зниження вмісту у крові  $IFN\gamma$  (у середньому у 2,1 разу);
- 5) на думку А.Ю. Сергеева та співавт. [11], слід вважати, що на всіх стадіях АтД зберігаються Т-лімфоцитарна інфільтрація та експресія цитокінів II типу IL-4/IL-13 і в різний або в один і той же час в розвитку захворювання беруть участь цитокіни з протилежною дією, які продукуються антагоністичними субпопуляціями Th1 та Th2 лімфоцитів.

Між системами цитокінів, ейкозаноїдів та імуноглобулінів також відмічено тісний взаємозв'язок:

- 1) під впливом IL-4 та IL-13 плазматичними клітинами утворюються IgE, в подальшому в ранню фазу опосередкованої IgE-реакції (що розвивається через 15-60

хвилин після повторного контакту з антигеном) опасисті клітини утворюють та виділяють не тільки гістамін та протеази, але й ейкозаноїди та цитокіни (IL-1, TNF $\alpha$ ); 2) у пізній фазі (що розвивається через 3-4 години) спочатку експресуються молекули адгезії лейкоцитів (протягом перших 8 годин), а через 24 години серед клітин пізньої фази превалюють еозинофіли та моноцити і відмічається експресія в основному Th2-цитокинів (IL-4, 5, 13), IL-5 до того ж обумовлює еозинофілію крові.

#### ВИСНОВКИ. ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Таким чином, в патогенезі АтД дуже важливе значення мають цитокіни, які значною мірою впливають на формування клітинного інфільтрату в шкірі та її функціональний стан. У цьому зв'язку саме раціональній місцевій терапії слід надавати особливо важливого значення, причому з урахуванням наявності певного "біоритму" спрацювання факторів цитокінової системи при розвитку запалення, раціонально використовувати і місцеві кортикостероїдні мазі з урахуванням біоритмів тісно зв'язаної з цитокінами гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадреналової системи. Доцільним є використання таких мазей з одночасним впливом на бактеріальну флору шкіри (наприклад, мазь "Кортонітол"). Враховуючи те, що однією з перших реакцій при АтД є значний викид гістаміну дегранульованими опасистими клітинами, слід також приділяти увагу повноцінній антигістамінній терапії, бо цей медіатор сприяє не тільки розвитку сверблячки, але й є важливим агоністом для різноманітних судинних реакцій, причому навіть протягом одного дня більш раціональним є використання як мінімум двох різних за механізмами дії антигістамінних препаратів (наприклад, фенкаролу та кетотифену).

#### SUMMARY

*In AtD there is disbalans proinflammatory, antiinflammatory and regulator cytokines. These disorders have relations with changes in immunoglobulin system, eucosanooids and antistress. The correction of these disorders may occur by modulation effect antihistamines and corticosteroids drugs.*

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Хімечук Л.О. Клініко-патогенетичні особливості сучасного перебігу atopічного дерматиту та методи їх медикаментозної терапії // Автореф. дис... канд.мед.наук. – Харків. – 21 с.
2. Деркач В.В., Просекова Е.В., Вафина Т.П. Цитокины при atopическом дерматите у детей // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3-4. – С. 434-435.
3. Андрашко Ю.В., Миронюк І.С., Лендел О.З., Петрищак А.А. Досвід лікування хворих з atopічним дерматитом // І з'їзд алергологів України (матеріали наукових праць). – Київ, 2002. – С. 8.
4. Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология: руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2001. – 576 с.
5. Курамшина Д.В., Старостина Н.М., Сенников С.В., Козлов В.А. Исследование цитокинового профиля у пациентов с atopическим дерматитом и бронхиальной астмой в различные фазы течения заболеваний. - Медицинская Иммунология. – 2003. – Т.5, № 3-4. – С.232-233.
6. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача. – СПб: Гиппократ. – 1998. – 156 с.
7. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – Москва: Медицина. – 1999. – 608 с.
8. Дорофеева А.Э. Роль аллергии в изменении цитокинового каскада у больных неспецифическим язвенным колитом // І з'їзд алергологів України (матеріали наукових праць). – Київ, 2002 – С. 55.
9. Дорофеева Г.Д., Светайло Е.А. Особенности цитокинового профиля детей с atopическим дерматитом // І з'їзд алергологів України (матеріали наукових праць). – Київ, 2002 – С. 56.
10. Кунгуров Н.В. Иммунологические аспекты atopического дерматита // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. - № 3. – С. 14-17.
11. Atopический дерматит: Руководство для врачей / Под ред. Ю.В. Сергеева. – Москва: Медицина для всех. – 2002. – 183 с.

*Надійшла до редакції 2 червня 2004 р.*