

**К СОСТОЯНИЮ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ КРАПИВНИЦЕЙ**

Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Алимухамедова Ю.А., Исмагилов А.И.

**ЭШАКЕМ БИЛАН ҲАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ЦИТОКИН СТАТУСИНИНГ ҲОЛАТИ**

Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Алимухамедова Ю.А., Исмагилов А.И.

**TO THE STATUS OF CYTOKINE IN PATIENTS WITH URTICARIA**

Mavlyanova Sh.Z., Mullakhanov J.B., Alimukhamedova Yu.A., Ismagilov A.I.

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии*

**Мақсад:** эшакеми билан оғриган беморларда клиник кечишини баҳолаш учун цитокинлар статусининг айрим кўрсаткичларини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** 14 дан 88 ёшгача бўлган эшакеми билан оғриган 93 та бемор текширувдан ўтказилди. Касалликнинг клиник оғирлик даражаси *Urticaria activity score-7* сўровномаси бўйича олиб борилди. IgE ва ИЛ-4, ИЛ-6 ва ИЛ-10 ларни аниқлаш ИФА усулида амалга оширилди. Рақамли материаллар вариацион статистик усулида ишлаб чиқилди. **Натижа:** эшакеми билан оғриган беморларда цитокинлар ҳолатида (ИЛ-4, ИЛ-6) қарши ва (ИЛ-10) яллиғланишли IgE цитокинлар гипермаксулотининг ошиши кузатилди. **Хулоса:** эшакемининг сурункали шакли билан оғриган беморларда ИЛ-6 ни ишлаб чиқиши ортиши ва IgE ва ИЛ-10 умумий гипермаксулотининг ошиши кузатилди, бу эса иккиламчи иммунологик етишмовчилиги ва декомпенсатор шаклининг яққоллашувига олиб келади.

**Калит сўзлар:** эшакем, интерлейкинлар, иммуноглобулин E.

**Objective:** To study some indicators of cytokine status in patients with urticaria for evaluation of the clinical course. **Material and methods:** 93 patients with urticaria at the age from 14 to 88 years were examined. The severity of the clinical course assessed according to the urticaria activity score-7. The determination of total IgE and Il-4, Il-6 and Il-10 performed by ELISA. The digital material processed by the method of variational statistics. **Results:** In patients with Urticaria in cytokine status, there is an increase in anti-(Il-4, Il-6) and proinflammatory (Il-10) cytokines against a background of hyperproduction of total IgE. **Conclusion:** In patients with chronic urticaria, there is a predominance of Il-6 production against the background of hyperproduction of total IgE and Il-10, causing a pronounced secondary immunological failure and decompensatory form.

**Key words:** Urticaria, interleukins, immunoglobulin E.

В последние годы исследователи проявляют большой интерес к проблеме крапивницы в связи с ее частой встречаемостью среди населения, особенно детского возраста. Наблюдаемый рост заболеваемости аллергодерматозами, среди которых крапивница занимает третье место по распространенности после аллергического ринита и бронхиальной астмы [8,11,14,15], ставит перед клиницистами необходимость ранней диагностики и проведения адекватной терапии. Согласно данным литературы, каждый третий человек на Земле хотя бы раз в жизни перенес эпизод крапивницы [5,10].

Большой интерес представляет изучение клинического течения хронической крапивницы, которая является многофакторным заболеванием. У каждого третьего больного хронической крапивницей, как среди детей, так и взрослых, установлена трансформация острой крапивницы в хроническую, что отражает аллергическую память в организме больного. Хронические формы крапивницы отличаются упорным течением и большой длительностью заболевания – от 6 недель до нескольких десятков лет.

Следует отметить, что возникновение и последующее течение аллергических заболеваний кожи, в том числе крапивницы, во многом определяются сенсибилизацией не только к пищевым, лекарственным факторам, но и к пыльцевым, грибковым, бак-

териальным и другим аллергенам [1,6,12]. При этом итогом реализации любого аллергического процесса является формирование эффекторных иммунных механизмов, определяющих клиническую картину и симптоматику кожно-патологического процесса.

Результаты научных исследований показывают, что основная роль при аллергических реакциях принадлежит гуморальному звену иммунитета – общему иммуноглобулину E (IgE), который остается основным иммунологическим маркером [2-4,9]. Многообразие иммунного ответа создает условия для дисбаланса в синтезе общего IgE, что имеет важное значение для расшифровки патогенетических аспектов аллергических реакций организма. Так, синтез IgE и других иммуноглобулинов является конечным результатом иммунных реакций, в осуществлении которых активное участие принимают интерлейкины (ИЛ). В связи с этим определение их участия в межклеточной кооперации важно для раскрытия механизмов иммунорегуляции при аллергических заболеваниях, в частности при крапивнице.

**Цель исследования**

Изучение некоторых показателей цитокинового статуса у больных крапивницей для оценки особенностей клинического течения.

**Материал и методы**

Обследованы 93 больных с крапивницей в возрасте от 14 до 88 лет, из них лиц женского пола 57

(61,3%), мужского – 36 (38,7%). У больных проводились клинические, иммунологические исследования, они консультировались терапевтом, невропатологом, инфекционистом и эндокринологом. Для оценки степени тяжести клинического течения использовали вопросник Urticaria activity score-7 (UAS-7). Активность крапивницы определялась по двум основным клиническим показателям дерматоза: количество волдырей и выраженность зуда каждые 2 часа в течение последовательных 7 дней. Критерии выраженности клинических проявлений оценивались по балльной системе от 0 до 3 баллов: от 0 до 6 баллов – хорошо контролируемая крапивница, 7-15 баллов – легкая степень тяжести, 16-27 – средняя степень, более 28 баллов – тяжелая степень.

Уровень цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного варианта иммуноферментного анализа (ИФА), для чего использовали тест-системы, разработанные в ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Результаты оценивали с помощью многоканального спектрофотометра Мультискан «Labsystems» (Финляндия) при длине волны 450 нм.

Исследование уровня общего IgE в сыворотке крови проводилось непрямым твердофазным иммуносорбционным методом (ELISA) коммерческими тест-системами фирмы НПО «Диагностические системы» (Нижний Новгород), с помощью иммуноферментного анализа на спектрофотометре Мультискан «Labsystems» (Финляндия).

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью программы Statistika V.55A с использованием критерия Шапиро – Уилка (2006).

#### Результаты исследования

Острая крапивница была диагностирована у 42 (45,2%) обследованных, хроническая – у 51 (54,8%). Острая крапивница у лиц женского пола встречалась чаще, чем мужского: соответственно у 25 (59,5%) и 17 (40,5%). Такая же картина наблюдалась и при хронической форме крапивнице: с этой формой заболевания лиц женского пола было 32 (62,7%), мужского 19 (37,3%). Согласно шкале UAS-7 легкая степень тяжести крапивницы имела место у 27 (29,03%) пациентов, средняя степень тяжести – у 49 (52,7%), тяжелая – у 17 (18,3%).

ИФА-исследование показало, что у больных крапивницей концентрация общего IgE в сыворотке крови была в 2,5 раза выше, чем у лиц контрольной группы, составив в среднем  $182,2 \pm 6,1$  МЕ/мл ( $p < 0,05$ ). Согласно данным литературы, значительное возрастание уровня общего IgE отмечается и при паразитарных инвазиях, в связи с чем пациенты были обследованы на наличие гельминтной инвазии. Паразитарная гельминтная инфекция обнаружена у 21 (22,5%) больного, из них 3 (3,2%) с острой формой крапивницы и 18 (19,4%) – с хронической формой.

При определении общего IgE у больных крапивницей в зависимости от наличия гельминтной инвазии было выявлено, что этот показатель в среднем был равен  $191,1 \pm 5,05$  МЕ/мл, тогда как у больных крапивницей без паразитарной инфекции –  $182,2 \pm 6,1$  МЕ/мл. По данным литературы, высокий

уровень IgE в отсутствии признаков гельминтозов с высокой вероятностью указывает на развитие аллергического процесса в организме [7,13].

Уровень общего IgE был проанализирован нами также в зависимости от клинической формы заболевания. (табл 1). Так, при острой форме крапивницы содержание общего IgE превышало контрольные значения в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), а при хронической форме – в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1**  
Концентрация общего IgE у больных крапивницей различной клинической формы, МЕ/мл

Показатель	Здоровые, n=70	Острая форма, n=42	Хроническая форма, n=51
Общий IgE	$72,1 \pm 1,1$	$176,1 \pm 6,15^*$	$188,2 \pm 6,01^*$

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

Показатели общего иммуноглобулина были проанализированы с учетом пола больных (табл. 2).

**Таблица 2**  
Уровень общего IgE у больных крапивницей с учетом пола, МЕ/мл

Показатель	Здоровые n=70	Острая форма	Хроническая форма
IgE	$72,1 \pm 1,1$	$182,5 \pm 5,7^a$ $169,7 \pm 6,6^a$	$195,7 \pm 3,0^b$ $180,7 \pm 9,01^b$

Примечание. В числителе данные лиц мужского, в знаменателе – женского пола.  $p < 0,05$ : а – по сравнению с контролем, б – по сравнению с данными больных острой крапивницей.

Как видно из таблицы 2, уровень общего IgE у больных с острой формой крапивницы был в 1,07 раза выше, чем у больных с хронической формой заболевания ( $p < 0,05$ ).

Согласно данным литературы, гиперпродукция общего IgE регулируется выработкой интерлейкинов, что дифференцирует предшественников В-лимфоцитов в костном мозге, вызывает пролиферацию проактивированных лимфоцитов, а также индуцирует способность В-лимфоцитов к представлению антигена. Так, при определении уровня противо- и провоспалительных цитокинов у сыворотке крови у больных крапивницей выявлен дисбаланс в продукции цитокинового статуса на фоне гиперпродукции общего IgE (табл. 3).

**Таблица 3**  
Уровень противо- и провоспалительных цитокинов у больных крапивницей, пг/мл

Группа	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-10
Здоровые, n=70	$4,2 \pm 1,1$	$4,2 \pm 0,8$	$10,2 \pm 1,2$
Больные, n=93	$12,7 \pm 0,25^*$	$15,5 \pm 0,3^*$	$14,3 \pm 0,21^*$

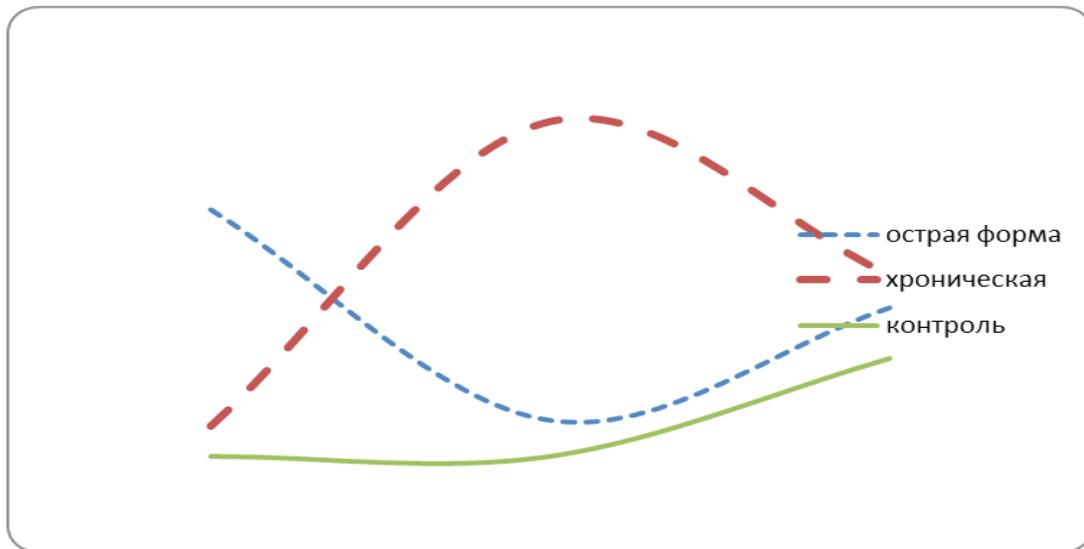
Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

Как видно из таблицы 3, концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови у больных крапивницей в 3,02 раза превышала таковую у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). Такая картина прослеживалась и в отношении содержания ИЛ-6 и ИЛ-10, которое было выше контроля соответственно 3,7 и 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). Данные о содержании интерлейкинов у больных с различными формами крапивницы представлены в таблице 4.

**Таблица 4**  
Показатели цитокинового статуса у больных с крапивницей в зависимости от клинической формы, пг/мл

Группа	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-10
Здоровые, n=70	4,2±1,1	4,2±0,8	10,2±1,2
Острая форма, n=42	19,3±0,4 <sup>a</sup>	6,4±0,18 <sup>a</sup>	13,3±0,2 <sup>a</sup>
Хроническая форма, n=51	6,05±0,11 <sup>b</sup>	24,7±0,5 <sup>b</sup>	15,3±0,21 <sup>b</sup>

Примечание.  $p < 0,05$ : а – по сравнению с контролем, б – по сравнению с данными больных острой крапивницей.



**Рисунок.** Показатели цитокинового статуса у больных крапивницей в зависимости от клинической формы.

Закономерность функционирования иммунной системы состоит в том, что различные механизмы иммунитета взаимно антагонистичны. У наблюдаемых нами больных резкая гиперпродукция ИЛ-4 при острой форме крапивницы подавляет синтез ИЛ-6, что свидетельствует о способности образования Тх2 клеток и переключении В-клеток на продукцию общего IgE, обуславливая развитие острой аллергической реакции в организме. В то же время низкая выработка ИЛ-4 при хронической форме крапивницы характеризует декомпенсаторную реакцию на фоне гиперпродукции общего IgE, что, на наш взгляд, свидетельствует о развитии гиперчувствительности к специфическим IgE.

При хронической форме крапивницы уровень ИЛ-6 значимо в 3,8 раза выше, чем при острой форме, что указывает на развитие длительного, хронического воспалительного, аутоиммунного процесса в организме больных. Полученные данные могут играть роль в определении степени тяжести заболевания и выборе тактики лечения.

#### Выводы

1. У больных крапивницей в цитокиновом статусе отмечается повышение противо- (ИЛ-4, ИЛ-6) и провоспалительных (ИЛ-10) цитокинов на фоне гиперпродукции общего IgE. 2. При острой форме отмечается повышение уровня общего IgE с гиперпродукцией цитокинов с преобладанием выработки ИЛ-4 ( $p < 0,05$ ).

3. При хронической форме преобладает выработку ИЛ-6 на фоне гиперпродукции общего IgE и ИЛ-10 ( $p < 0,05$ ), что обуславливает выраженную вто-

Как следует из таблицы 4, концентрация ИЛ-4 при острой форме крапивницы в 3,2 раза превышала показатели больных с хронической формой крапивницы ( $p < 0,05$ ). Содержание ИЛ-6 в среднем было в 1,5 раза выше, чем у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ), но в 3,8 раза ниже, чем у больных с хронической формой заболевания ( $p < 0,05$ ). Уровень ИЛ-10 у больных крапивницей как острой, так и хронической формы превышал контроль соответственно в 1,3 и 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) (рисунок).

ричную иммунологическую недостаточность и развитие декомпенсаторной формы.

#### Литература

- Ащина Л.А., Баранова Н.И., Коженкова С.В. Сравнительная характеристика цитокиновой продукции в сыворотке и цельной крови у больных хронической аутоиммунной крапивницей // Клиническая диагностика. – 2015. – №3 (60). – С. 35-37.
- Борзова Е.Ю. Клинико-патогенетические особенности аутоиммунной формы хронической крапивницы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 23 с.
- Калимолдаева С.Б. Особенности иммунного статуса у больных хронической рецидивирующей крапивницей // Центр-Азиатский мед. журн. – 2005. – №4-5 (XI). – С. 204-205.
- Коженкова С.В. Цитокины регуляторных Т-клеток и полиморфизм генов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17 у больных хронической крапивницей: Автореф. ... канд. биол. наук. – М., 2016. – 23 с.
- Лусс Л.В. Современные представления о патогенезе и принципах теории крапивницы и ангионевротического отека Квинке // Леч. врач. – 2001. – №4. – С. 26-30.
- Мавлянова Ш.З. Атопический дерматит. – Ташкент, 2016. – 123 с.
- Орлова Е.А. Клинико-иммунологическая характеристика различных форм хронической крапивницы (диагностика, патогенетические аспекты, лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. – 27 с.
- Соколовский Е.В. Крапивница. – М., 2000. – 160 с.
- Смирнова С.В. Аллергия и псевдоаллергия. – Красноярск: Гротеск, 1997. – 218 с.
- Феденко Е.С. Современные представления о крапивнице // Пробл. медицины. – 2001. – №7-8. – С. 15-19.
- Amoah A.S., Forson A.G., Boakye D.A. A review of epidemiological studies of asthma in Ghana // Ghana Med. J. – 2012. – Vol. 46, №2. – P. 23-28.

12. Jinnestal C.L., Belfrage E., Back O., Schmidtchen A., Sonesson A. Skin barrier impairment correlates with cutaneous Staphylococcus aureus colonization and sensitization to skin-associated microbial antigens in adult patients with atopic dermatitis // Int. J. Dermatol. – 2014. – Vol. 53, №1. – P. 27-33.

13. Lang D.M., Hsieh F.H., Bernstein J.A. Contemporary approaches to the diagnosis and management of physical urticaria // Ann. Allerg., Asthma Immunol. – 2013. – Vol. 111, №4. – P. 235-241.

14. Nagasaki T., Matsumoto H. Influences of smoking and aging on allergic airway inflammation in asthma // Allergol. Int. – 2013. – Vol. 62, №2. – P. 171-179.

15. Wisniewski J., Agrawal R., Woodfolk J.A. Mechanisms of tolerance induction in allergic disease: integrating current and emerging concepts // Clin. Exp. Allergy. – 2013. – Vol. 43, №2. – P. 164-176.

#### К СОСТОЯНИЮ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ КРАПИВНИЦЕЙ

Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б.,  
Алимухамедова Ю.А., Исмагилов А.И.

**Цель:** изучение некоторых показателей цитокинового статуса у больных крапивницей

для оценки особенностей клинического течения.

**Материал и методы:** обследованы 93 больных крапивницей в возрасте от 14 до 88 лет. Степень тяжести клинического течения оценивали на основании вопросника Urticaria activity score-7. Содержание общего IgE и ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 определяли методом ИФА. Цифровой материал обработан методом вариационной статистики. **Результаты:** у больных крапивницей в цитокиновом статусе отмечается повышение противо- (ИЛ-4, ИЛ-6) и провоспалительных (ИЛ-10) цитокинов на фоне гиперпродукции общего IgE. **Выводы:** у больных с хронической формой крапивницы преобладает выработка ИЛ-6 на фоне гиперпродукции общего IgE и ИЛ-10, что обуславливает выраженную вторичную иммунологическую недостаточность и декомпенсаторную форму.

**Ключевые слова:** крапивница, интерлейкины, иммуноглобулин E.

