

Роль интерлейкинов 31 и 33 в патогенетических механизмах атопического дерматита во время беременности

Ю.А. Кандрашкина, Е.А. Орлова, А.Ф. Штах

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пенза

The role of interleukins 31 and 33 in the pathogenesis of atopic dermatitis during pregnancy

Y.A. Kandrashkina, E.A. Orlova, A.F. Shtach

Penza Institute for Advanced Training of Doctors is a branch of the FSBEI CPE «RMACPE» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Penza, Russia

Аннотация

Цель исследования: изучить роль интерлейкинов (ИЛ)-31 и ИЛ-33 в патогенезе атопического дерматита (АтД) при беременности.

Материалы и методы. В исследование было включено 76 беременных с АтД, 20 небеременных с АтД, 20 здоровых беременных и 20 здоровых небеременных женщин. Диагноз АтД был поставлен на основании критериев согласно клиническим рекомендациям. Уровень ИЛ-31 и ИЛ-33 в сыворотке крови оценивался методом ИФА, кожный зуд – по шкале зуда 5D.

Результаты исследования. Среднее значение уровня ИЛ-31 в группе беременных женщин с АтД ($46,87 \pm 7,67$ пг/мл) достоверно выше (тест Mann-Whitney, $p < 0,05$), чем в контрольных группах. Уровень ИЛ-33 у беременных женщин с АтД был значительно выше ($5,1 \pm 0,26$ пг/мл), чем в группах здоровых беременных и небеременных женщин (тест Mann-Whitney, $p < 0,05$). Определено наличие корреляции между ИЛ-31, ИЛ-33, кожным зудом.

Заключение. Полученные результаты и дальнейшее углублённое изучение патогенеза АтД при беременности будет способствовать улучшению тактики ведения и лечения беременных женщин с АтД.

Ключевые слова

Атопический дерматит, беременность, интерлейкин 31, интерлейкин 33.

Summary

Aim of the study: to study the role of IL-31 and IL-33 in the pathogenesis of atopic dermatitis (AtD) during pregnancy.

Materials and methods. The study included 76 pregnant women with AtD, 20 non-pregnant women with AtD, 20 healthy pregnant women and 20 healthy non-pregnant women. The diagnosis of AtD was established based on criteria according to clinical guidelines. The level of IL-31 and IL-33 in the blood serum was assessed by ELISA, pruritus – according to the itch scale 5D.

Research results. The mean value of the level of IL-31 in the group of pregnant women with AtD was significantly higher (46.87 ± 7.67 pg/ml) (Mann-Whitney test, $p < 0.05$) than in the control groups. The level of IL-33 in pregnant women with AtD was significantly higher (5.1 ± 0.26 pg/ml) than in healthy pregnant and non-pregnant women (Mann-Whitney test, $p < 0.05$). The correlation between IL-31, IL-33, and pruritus was determined.

Conclusion. The results obtained and further in-depth study of the pathogenesis of AtD during pregnancy may improve the tactics of management and treatment of pregnant women with AtD.

Keywords

Atopic dermatitis, pregnancy, interleukin 31, interleukin 33.

Введение

Атопический дерматит (АтД) представляет собой хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожных покровов. В последние

годы отмечается широкая распространённость дерматита, а также тенденция к увеличению числа тяжёлых форм [1]. Заболеваемость АтД возросла и среди беременных женщин. Согласно данным

литературы, течение АтД на фоне беременности ухудшается в 50% случаев [2]. Кроме того, АтД составляет половину из всех кожных заболеваний при беременности [3]. АтД существенно снижает качество жизни беременных женщин, в ряде случаев возможно развитие осложнений гестации [2]. АтД во время беременности представляет собой серьёзную медико-социальную проблему, поскольку течение АтД при беременности непредсказуемо, а арсенал лекарственных средств, необходимых для терапии, ограничен.

Интерес представляет изучение патогенеза АтД на фоне беременности. В основе АтД лежит совокупность сложных механизмов взаимодействия иммунной, нервной систем, кожи, а также влияние генетических факторов и факторов окружающей среды. Одним из важных звеньев патогенеза считается дисфункция иммунной системы. В развитии кожного воспалительного процесса принимают участие разные популяции иммунокомпетентных клеток, а также секретируемые ими цитокины [1].

Практически в 100% случаев при АтД отмечается кожный зуд. Наиболее значимыми цитокинами, принимающими участие в механизмах зуда, признаны ИЛ-31 и ИЛ-33, в то же время они являются малоизученными при беременности. Известно, что данные ИЛ принимают участие не только в развитии кожного зуда, но и в поддержании воспалительного процесса в кожных покровах. ИЛ-33 индуцирует ИЛ-31, запуская механизмы образования кожного зуда и расчёсов. Расчёсывание кожи, как механический фактор, способствует дополнительному высвобождению ИЛ-33 из кератиноцитов. Кроме того, ИЛ-33 подавляет продукцию защитных белков кожи, что ведёт к нарушению барьерной функции кожи. Дисфункция кожного барьера становится мишенью для воздействия аллергенов и стимулирует дополнительное высвобождение ИЛ-33. Таким образом, ИЛ-33 запускает цикл «зуд – расчёсы – зуд» [4].

Цель исследования: изучить роль ИЛ-31 и ИЛ-33 в патогенезе АтД при беременности.

Материалы и методы

Дизайн – открытое, сравнительное, проспективное исследование. В исследование было включено 136 пациентов женского пола. Основную группу составили 76 женщин в период беременности с обострением АтД, контрольные группы были представлены 20 небеременными женщинами в период обострения АтД, 20 беременными женщинами без АтД и 20 небеременными женщинами без АтД. Диагноз АтД был поставлен

на основании критериев согласно клиническим рекомендациям [5]. Степень тяжести определялась с помощью индекса SCORAD, где лёгкая степень составляла 0–25 баллов, средняя степень – 25–50 баллов и тяжёлая степень – более 50 баллов. Уровень ИЛ-31 и ИЛ-33 определялся в сыворотке крови с использованием тест-систем BenderMedSystems, BMS 2014 human IL (31/33) Elisa (Австрия) методом ИФА. Оценка уровня кожного зуда проводилась с использованием шкалы зуда 5D [6]. Статистическая обработка проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Результаты исследования были представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее значение, m – ошибка среднего, а также медианы (Me) и квартилей ($P25\%$; $P75\%$). При сравнении двух независимых выборок непараметрических данных использовался непараметрический критерий Mann-Whitney, p – достигнутый уровень значимости. Различия считались статистически значимыми при величине вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$). Корреляционный анализ был проведён с использованием коэффициента Спирмена.

Результаты исследования

Средний возраст в группе беременных женщин с обострением АтД составил $29,27 \pm 0,57$ лет, в группе небеременных с АтД – $28,95 \pm 1,00$ лет, в группе беременных женщин без АтД – $28,65 \pm 1,50$ лет, в группе небеременных женщин без АтД – $28,4 \pm 1,37$ лет. Статистически значимого различия по возрасту между группами выявлено не было (тест Mann-Whitney, $p > 0,05$).

Группы пациенток с обострением были разделены по степени тяжести согласно результатам индекса SCORAD: было выявлено 23 беременные женщины с лёгкой степенью тяжести АтД, 39 (51,3%) – со средней степенью и 14 (18,4%) – с тяжёлой степенью. В группе небеременных с АтД на долю лёгкой степени тяжести пришлось 6 женщин (30%), средняя степень течения отмечена у 10 (50%), тяжёлая – у 4 (20%). Статистически значимого различия по степени тяжести в группах с обострением АтД выявлено не было (тест Mann-Whitney, $p = 0,473$).

В результате исследования были получены статистически значимые различия уровней ИЛ-31 в сыворотке крови (тест Mann-Whitney, $p < 0,05$), данные представлены в таблице 1.

Средний уровень ИЛ-31 у беременных женщин с АтД составил $46,87 \pm 7,67$ пг/мл, в группе небеременных с АтД – $33,49 \pm 12,9$ пг/мл, в группе беременных без АтД – $3,48 \pm 1,18$ пг/мл, небере-

менных женщин без АтД – $1,65 \pm 0,24$ пг/мл. Таким образом, был выявлен повышенный уровень ИЛ-31 в сыворотке крови у беременных женщин с АтД по сравнению с другими группами ($p < 0,05$), что свидетельствует о наличии более выраженных изменений при беременности.

Полученные результаты в группе беременных женщин можно рассматривать как результат физиологической перестройки организма женщины с началом беременности, что является предпосылкой к более высоким значениям цитокинов при обострении АтД. Поскольку были получены статистически значимые различия уровня ИЛ-31 в группах небеременных женщин в период обострения АтД и беременных/небеременных женщин без АтД ($p < 0,05$), то можно предположить, что ИЛ-31 является одним из основополагающих цитокинов при развитии АтД, в том числе и при беременности.

В ходе исследования были проанализированы уровни ИЛ-31 у беременных женщин и небеременных женщин с АтД по степеням тяжести. Уровень ИЛ-31 в группе беременных женщин с АтД ($17,18 [8,72; 37,29]$ пг/мл) был статистически значимо выше, чем в группе небеременных с АтД ($1,91 [0,33; 21,34]$ пг/мл) (тест Mann-Whitney, $p = 0,028$). При средней степени тяжести АтД уро-

вень ИЛ-31 в группе беременных женщин был равен $26,76 [16,65; 40,54]$ пг/мл, у небеременных женщин – $12,22 [5,31; 29,10]$ пг/мл, выявлено статистически значимое различие (тест Mann-Whitney, $p = 0,007$). Уровень ИЛ-31 при тяжёлом течении АтД у беременных женщин с АтД составил $70,6 [56,58; 121,11]$ пг/мл, у небеременных женщин с АтД – $86,54 [20,76; 215,60]$ пг/мл, статистически значимых различий не выявлено (тест Mann-Whitney, $p = 0,734$).

Таким образом, беременные женщины с обострением АтД имеют более высокие значения ИЛ-31 при лёгкой и средней степени тяжести, чем небеременные женщины с АтД.

Средний уровень ИЛ-33 в группе беременных женщин с АтД составил $5,1 \pm 0,26$ пг/мл, в группе небеременных женщин с АтД – $4,38 \pm 0,52$ пг/мл, в группе беременных женщин без АтД – $3,01 \pm 0,35$ пг/мл, в группе небеременных женщин без АтД – $2,42 \pm 0,28$ пг/мл. В группе беременных женщин с АтД и небеременных женщин с АтД были отмечены более высокие значения ИЛ-33, чем в группах беременных и небеременных женщин без АтД ($p < 0,05$) (табл. 2). Однако уровень ИЛ-33 при АтД на фоне беременности существенно не отличался от такового в группе небеременных

Таблица 1. Уровни ИЛ-31 в сыворотке крови у беременных и небеременных с атопическим дерматитом, беременных и небеременных женщин без атопического дерматита

Показатель	Беременные женщины с АтД (n=76)	Небеременные женщины с АтД (n=20)	Беременные женщины без АтД (n=20)	Небеременные женщины без АтД (n=20)
	Me [P25%; P75%]	Me [P25%; P75%]	Me [P25%; P75%]	Me [P25%; P75%]
ИЛ-31 в сыворотке крови, пг/мл	28,98 [13,70; 47,04] ^{*,^,#}	12,39 [3,90; 34,07] ^{**}	2,18 [1,13; 3,66] ^{*,^}	1,44 [0,92; 2,20] ^{*,#}

Примечания: * – статистически значимое различие между беременными с АтД и небеременными с АтД (тест Mann-Whitney, $p = 0,011$); ** – статистически значимое различие между небеременными с АтД и беременными без АтД и небеременными женщинами без АтД (тест Mann-Whitney, $p = 0,001$); ^ – статистически значимое различие между беременными с АтД и беременными без АтД (тест Mann-Whitney, $p = 0,001$); # – статистически значимое различие между беременными с АтД и небеременными без АтД (тест Mann-Whitney, $p = 0,001$).

Таблица 2. Уровни ИЛ-33 в сыворотке крови у беременных и небеременных с атопическим дерматитом, беременных и небеременных женщин без атопического дерматита

Показатель	Беременные женщины с АтД (n=76)	Небеременные женщины с АтД (n=20)	Беременные женщины без АтД (n=20)	Небеременные женщины без АтД (n=20)
	Me [P25%; P75%]	Me [P25%; P75%]	Me [P25%; P75%]	Me [P25%; P75%]
ИЛ-33 в сыворотке крови, пг/мл	4,63 [3,30; 6,85] ^{*,**}	4,11 [2,64; 6,18] ^{*,#}	3,10 [1,71; 4,24] ^{*,^}	2,69 [1,32; 3,34] ^{*,#}

Примечания: * – статистически значимое различие между беременными с АтД и беременными женщинами без АтД (тест Mann-Whitney, $p = 0,011$); ** – статистически значимое различие между беременными с АтД и небеременными женщинами без АтД (тест Mann-Whitney, $p = 0,001$); ^ – статистически значимое различие между небеременными с АтД и беременными без АтД (тест Mann-Whitney, $p = 0,001$); # – статистически значимое различие между небеременными с АтД и небеременными без АтД (тест Mann-Whitney, $p = 0,001$).

женщин с АтД ($p > 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о важной роли данного цитокина в патогенезе АтД.

При распределении групп с обострением АтД по степеням тяжести были получены следующие данные уровней ИЛ-33: в группе беременных женщин при лёгкой степени тяжести – 4,01 [2,89; 6,50] пг/мл, у небеременных женщин – 1,99 [1,27; 3,01] пг/мл. Средняя степень тяжести у беременных протекает с уровнем ИЛ-33 равным 4,53 [3,27; 5,59] пг/мл, у небеременных – 4,82 [3,45; 6,24] пг/мл. При тяжёлой степени у беременных – 7,40 [4,29; 9,04] пг/мл, у небеременных – 4,48 [3,85; 9,33] пг/мл. Были выявлены статистически значимые различия только при лёгкой степени тяжести АтД (тест Mann-Whitney, $p = 0,010$).

В результате исследования была выявлена значимая корреляционная связь между ИЛ-31 и ИЛ-33 в сыворотке крови (коэффициент Спирмена = 0,719, $p = 0,001$), что подчёркивает наличие взаимного влияния данных цитокинов на развитие и поддержание АтД, в том числе и при беременности. Таким образом, мы подтвердили гипотезу об участии данных цитокинов в патогенетических механизмах АтД при беременности.

Для изучения роли ИЛ-31 и ИЛ-33 в механизмах образования кожного зуда была проведена оценка зуда по шкале 5D и корреляционный анализ для выявления связей между данными показателями. Среднее значение уровня зуда у беременных женщин с АтД составило $19,07 \pm 0,69$ баллов, Me [P25%; P75%] – 20,00 [14,00; 25,00],

у небеременных с АтД – $16,15 \pm 1,27$ баллов и 16,00 [10,75; 20,00 баллов], у беременных и небеременных женщин без АтД – $0,00 \pm 0,00$ баллов, 0,00 [0,00; 0,00] соответственно. Было выявлено статистически значимое различие между группами беременных женщин с АтД и небеременных женщин с АтД (тест Mann-Whitney, $p = 0,047$), беременных и небеременных женщин без АтД (тест Mann-Whitney, $p = 0,001$).

Между ИЛ-33 и кожным зудом выявлена корреляционная связь умеренной силы (коэффициент Спирмена = 0,596, $p = 0,001$), а между ИЛ-31 и кожным зудом была определена сильная корреляционная связь (коэффициент Спирмена = 0,851, $p = 0,001$). Таким образом, можно сделать вывод, что ИЛ-31 и ИЛ-33 играют важную роль в механизмах образования и поддержания кожного зуда.

Заключение

Беременные женщины с обострением АтД имеют более выраженные изменения уровней ИЛ-31 и ИЛ-33, чем небеременные женщины с АтД, беременные и небеременные женщины без АтД. Выявленное наличие корреляционной связи ИЛ-31, ИЛ-33 и кожного зуда подчёркивает значимость цитокинов в патогенезе АтД при беременности. Полученные результаты и дальнейшее углублённое изучение патогенетических механизмов АтД при беременности могут способствовать разработке диагностических маркеров, улучшению тактики ведения и лечения беременных женщин с АтД.

Литература

1. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Сухоруков В.С. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; №63 (1): 28–33.
2. Передкова Е.В., Себекина О.В. Влияние беременности на течение аллергических заболеваний. Эффективная фармакотерапия. 2019; Т. 15, №37: 18–26.
3. White S, Philips R, Neill MM, et al. Pregnancy-specific skin disorders. *Skin Therapy Lett.* 2014; № 19(5):7–9.
4. Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2019;96(1):2-7.
5. Клинические рекомендации. Атопический дерматит. 2020, 69 с.
6. Elman S, Hynan LS, Gabriel V et al. The 5 – D itch scale: a new measure of pruritus. *Br J Dermatol.* 2010; №162(3):587–593.

Сведения об авторах

Кандрашкина Юлия Андреевна – аспирант кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ассистент кафедры «акушерство и гинекология» ФГБОУ ВО «ПГУ», Россия, Пенза, e-mail: novikova10@mail.ru.

Орлова Екатерина Александровна – д.м.н., заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: lisaol@yandex.ru.

Штах Александр Филиппович – к.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПГУ», Россия, Пенза, e-mail: aig@pnzgu.ru.

Поступила 11.05.2023.