

Белки острой фазы воспаления при IgE-опосредованном и IgE-независимом атопическом дерматите

А.В. Бурдина¹, В.Н. Зорина¹, Н.Г. Короткий², Т.В. Школьников¹, Н.А. Зорин¹

¹ ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Цель. Изучение содержания в сыворотке крови α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ), α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ), лактоферрина (ЛФ) и альбумина у больных IgE-опосредованным и IgE-независимым атопическим дерматитом (АД).

Материал и методы. Сыворотка крови 60 взрослых больных АД в стадии обострения (30 больных с IgE-опосредованным АД и 30 — с IgE-независимым) и 20 здоровых доноров исследована на содержание вышеперечисленных белков методами ракетного иммуноэлектрофореза, твердофазного иммуноферментного анализа и иммунотурбидиметрии.

Результаты. При IgE-опосредованном АД достоверно снижено содержание альбумина, повышен уровень ЛФ и α_1 -АТ, а при IgE-независимом АД повышена концентрация ЛФ, α_1 -АТ и α_2 -МГ по сравнению с показателями у здоровых доноров. Выявлены различия и между группами больных в содержании ЛФ, α_2 -МГ и α_1 -АТ. Уровень ЛФ статистически значимо коррелировал с индексом SCORAD при обеих формах, α_2 -МГ и α_1 -АТ — только при IgE-независимом АД.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о различной роли изученных полифункциональных белков в патогенезе IgE-опосредованного и IgE-независимого АД.

Ключевые слова: **атопический дерматит, патогенез, IgE, α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин, лактоферрин.**

Acute inflammation phase proteins in cases of IgE-mediated and IgE-independent atopic dermatitis

A.V. Burdina¹, V.N. Zorina¹, N.G. Korotkiy², T.V. Shkolnikova¹, N.A. Zorin¹

¹ Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine
Stroiteley pr., 5, Novokuznetsk, 654005, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanov str., 1, Moscow, 117997, Russia

Goal. To determine the blood serum level of α_2 -macroglobulin (α_2 -MG), α_1 -antitrypsin (α_1 -AT), lactoferrin (LF) and albumin in patients with IgE-mediated and IgE-independent atopic dermatitis (AD).

Materials and methods. The authors tested blood serum of 60 adult patients suffering from atopic dermatitis at the exacerbation stage (30 patients with IgE-mediated and 30 patients with IgE-independent atopic dermatitis) and 20 healthy donors in order to determine the level of these proteins by rocket immunoelectrophoresis, enzyme-linked immunosorbent assay and immunoturbidimetry methods.

Major results. The albumin level is reliably reduced in case of IgE-mediated AD while the LF and α_1 -AT levels are increased, and concentrations of LF, α_1 -AT and α_2 -MG are increased as compared to healthy people. There are differences between the level of LF, α_2 -MG and α_1 -AT. There was a statistically significant correlation between the LF levels and SCORAD score in both forms, and α_2 -MG and α_1 -AT only in case of IgE-independent AD.

Conclusion. These results confirm the difference in the roles of these polyfunctional proteins in the pathogenesis of IgE-mediated and IgE-independent AD.

Key words: atopic dermatitis, pathogenesis, IgE, α_2 -macroglobulin, α_1 -antitrypsin, lactoferrin.

Corresponding author: nastyaburdina@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 3: 35—39.

■ Атопический дерматит (АД) — мультифакториальное хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся увеличением проницаемости кожного барьера, а также нарушениями врожденного и адаптивного иммунитета, включая IgE-опосредованную сенсибилизацию, генетически детерминированную гиперчувствительность и подверженность инфицированию [1]. Существует разделение АД на IgE-опосредованный и IgE-независимый, при котором содержание IgE в крови не отличается от показателей, характерных для здоровых людей [2].

В этой связи представляет интерес изучение содержания полифункциональных реактантов воспаления и их роли в патогенезе различных форм АД. К числу подобных показателей относится α_2 -макроглобулин (α_2 -МГ) — негативный реактант, полиспецифичный ингибитор протеиназ, высвобождающихся при воспалении, транспортер многих провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов

и факторов роста к клеточным рецепторам, регулирующий их синтез по типу обратной связи, а также компонент врожденного иммунитета, участвующий в первичной защите от бактериальной инвазии и презентации антигенов иммунокомпетентным клеткам [3]. Еще один ингибитор протеиназ — α_1 -антитрипсин (α_1 -АТ) является позитивным реактантом воспаления, а также активным участником первичной защиты организма, реализуемой в эпителии и на слизистых оболочках [4]. Лактоферрин (ЛФ) — быстрореагирующий позитивный острофазовый реактант, обладающий мощной антибактериальной и противовирусной активностью, способный оказывать модулирующее воздействие на иммунокомпетентные клетки и синтез цитокинов [5]. Наконец, альбумин — белок-скавенджер, негативный реактант воспаления. Необходимо отметить, что изучения изменений содержания большинства перечисленных показателей при IgE-опосредованной и IgE-независимой формах развития АД до сих пор не проводилось.

Целью работы явилось изучение содержания в сыворотке крови α_2 -МГ, α_1 -АТ, ЛФ и альбумина у больных с IgE-опосредованным и IgE-независимым АД.

Материал и методы

Обследованы 60 пациентов в возрасте от 18 до 40 лет с верифицированным диагнозом АД в стадии обострения. Среди них было 30 больных с IgE-опосредованным АД (33,3% с легким течением, 33,3% с течением средней тяжести и 33,3% с тяжелым течением) и 30 больных с IgE-независимым АД (50% с легким течением, 30% с течением средней тяжести и 20% с тяжелым течением). Верификация диагноза осуществлялась согласно диагностическим критериям J. Hanifin и J. Rajka (1980), подсчитывался индекс SCORAD. Критериями включения были: отсутствие симптоматического лечения в течение последних 6 мес., отсутствие сопутствующих заболеваний (аутоиммунных заболеваний и других хронических болезней в стадии обострения).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых доноров сопоставимого возраста, отобранных по результатам плановой диспансеризации.

Содержание α_2 -МГ и α_1 -АТ в крови определяли методом количественного низковольтного горизонтального иммуноэлектрофореза с использованием моноспецифических антисывороток [6]. Концентрации ЛФ и IgE в крови оценивались методом твердофазного иммуноферментного анализа по рекомендациям производителя (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Уровень альбумина в крови определяли иммунотурбидиметрическим методом с помощью коммерческих тест-систем (Spinreact, Испания).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы InStat II (Sigma,

США). Для обработки полученных данных применяли дисперсионный и корреляционный анализ. Полученные данные представлены как $M \pm m$, где M — средняя арифметическая величина, m — стандартная ошибка средней. Различия между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Обе группы обследованных больных АД были сопоставимы по степени тяжести заболевания. Индекс SCORAD составлял $40,9 \pm 4,5$ при IgE-опосредованной и $31,8 \pm 5,7$ при IgE-независимой форме АД ($p > 0,05$).

В зависимости от концентрации IgE в сыворотке крови больные АД были разделены на группы с IgE-опосредованным ($\text{IgE} \geq 100$ МЕ/мл) и IgE-независимым ($\text{IgE} < 100$ МЕ/мл) АД. Корреляции между уровнем IgE и тяжестью заболевания АД не отмечалось.

При анализе содержания α_2 -МГ, α_1 -АТ, ЛФ и альбумина в сыворотке крови больных АД (см. таблицу) установлено, что содержание ЛФ в крови было статистически значимо повышено как при IgE-опосредованном, так и при IgE-независимом АД. При этом у больных IgE-опосредованным АД уровень ЛФ в крови был достоверно выше, чем при IgE-независимом АД.

Концентрация α_1 -АТ также достоверно повышалась при АД. Наиболее высокий уровень был выявлен при IgE-независимом АД, при котором были обнаружены статистически значимые отличия не только от контроля, но и от группы больных IgE-опосредованным АД.

Уровень α_2 -МГ был достоверно повышен при IgE-независимом АД по сравнению с контролем, однако при IgE-опосредованном АД не отличался от показателей в контрольной группе.

Таблица

Уровень IgE, лабораторных маркеров воспаления и белков острой фазы воспаления в крови больных IgE-опосредованным и IgE-независимым АД

Показатель	IgE-опосредованный АД	IgE-независимый АД	Контроль
IgE, МЕ/мл	$490,9 \pm 40,6^{* \dagger}$	$22,52 \pm 4,08^*$	$11,34 \pm 1,65$
СОЭ, мм/ч	$6,94 \pm 0,93^*$	$5,13 \pm 0,54$	$4,94 \pm 0,45$
Лейкоциты · 10 ⁹ /л	$6,78 \pm 0,30^*$	$6,11 \pm 0,25$	$5,73 \pm 0,16$
Альбумин, г/л	$42,4 \pm 0,7^*$	$44,3 \pm 1,0$	$45,2 \pm 0,6$
ЛФ, мкг/мл	$3,06 \pm 0,24^{* \dagger}$	$2,23 \pm 0,18^*$	$1,41 \pm 0,08$
α_1 -АТ, г/л	$2,38 \pm 0,09^{* \dagger}$	$2,77 \pm 0,20^*$	$1,97 \pm 0,09$
α_2 -МГ, г/л	$2,37 \pm 0,14^\dagger$	$2,81 \pm 0,14^*$	$2,09 \pm 0,08$

Примечание. * — статистически значимые отличия от контрольной группы при $p < 0,05$; † — статистически значимые отличия от группы больных с IgE-независимым АД при $p < 0,05$.

Наконец, содержание альбумина было статистически значимо снижено при IgE-опосредованном процессе по сравнению с контролем, но при IgE-независимом АД не отличалось от контроля.

Были также выявлены особенности изменений таких лабораторных маркеров воспаления, как СОЭ и уровень лейкоцитов в периферической крови в зависимости от содержания IgE в крови больных АД. Количество лейкоцитов, как и СОЭ, было статистически значимо повышено по сравнению с контролем только при IgE-опосредованном АД.

Анализ корреляционных связей между индексом SCORAD и содержанием изученных белков в сыворотке крови продемонстрировал, что при IgE-опосредованном АД данный индекс статистически значимо связан только с уровнем ЛФ в крови ($r = 0,5009$, $p = 0,0026$), а при IgE-независимом процессе — с ЛФ ($r = 0,5408$, $p = 0,0168$), α_2 -МГ ($r = 0,5941$, $p = 0,0093$) и α_1 -АТ ($r = 0,5316$, $p = 0,0232$).

Обсуждение

Полученные нами данные не только подтверждают активное участие изученных показателей в патогенезе АД, но и наглядно демонстрируют, что их роль в развитии IgE-опосредованного и IgE-независимого АД несколько различается. При этом в источниках литературы мы обнаружили лишь информацию о локальном повышении уровня ЛФ в пораженных участках кожи [7], а также о повышении содержания α_1 -АТ [8] и снижении уровня альбумина в крови у 32% больных АД [9], однако деление АД на IgE-опосредованный и IgE-независимый в этих исследованиях не проводилось. По нашим, опубликованным ранее данным, уровень α_2 -МГ, α_1 -АТ и ЛФ достоверно повышены и при легкой, и при тяжелом течении АД (без разделения по уровню IgE) по сравнению со здоровыми, при этом только уровень ЛФ при тяжелой форме АД достоверно выше, чем при легкой. Повышение в 2—4 раза содержания иммунных комплексов α_2 -МГ-IgG свидетельствует об увеличении количества дефектных иммуногенных форм α_2 -МГ в циркуляции [10].

Полученные данные позволяют предположить следующие механизмы участия изученных полифункциональных острофазовых реактантов в патогенезе различных форм АД.

При IgE-опосредованном развитии АД большее значение имеют именно дефекты иммунитета, как адаптивного, так и врожденного. Так, помимо IgE-опосредованной гиперчувствительности немедленного типа, приводящей к дисфункции кожных покровов, значительную роль, вероятно, играет ЛФ (компонент врожденного иммунитета), выраженная гиперсекреция которого при сопутствующем воспалении стимулирует продукцию ИЛ-8 [5], вызывающего, в свою очередь, хемотаксис нейтрофилов и подавляющего их апоптоз.

При этом α_1 -АТ и α_2 -МГ ведут себя как классические ингибиторы протеиназ при воспалении, имеющие достаточный резерв в циркуляции (концентрация позитивного реактанта воспаления α_1 -АТ повышается, уровень α_2 -МГ также несколько повышен). Статистически значимые изменения содержания альбумина, количества лейкоцитов и показателей СОЭ в крови также соответствуют развитию классической воспалительной реакции на фоне повреждения барьерной функции кожных покровов при развитии аллергии.

Напротив, при IgE-независимом АД сопоставимые по выраженности клинические проявления сопровождаются более умеренным повышением уровня ЛФ и отсутствием изменений содержания альбумина на фоне значительного повышения уровня не только α_1 -АТ (позитивного реактанта воспаления), но и α_2 -МГ, являющегося негативным реактантом воспалительной реакции, параллельно увеличению индекса SCORAD. Подобный результат позволяет предположить, что существенную роль в патогенезе IgE-независимого АД играет врожденный генетически детерминированный дефект синтеза регуляторно-транспортного α_2 -МГ, выражающийся не в количественном дефиците, а в нарушениях молекулярной структуры белка. Известно, что массивное окисление α_2 -МГ продуктами воспалительной реакции приводит к снижению его сродства к рецепторам и повышению — к фактору некроза опухоли- α [11]. Можно предположить, что у пациентов, имеющих предрасположенность к IgE-независимой форме АД, определенная часть молекул α_2 -МГ изначально дефектна, что выражается в измененном сродстве к транспортируемому цитокинам и уменьшенной скорости утилизации после связывания протеиназ за счет сниженного сродства к рецепторам. Повреждение кожных покровов и развитие локального воспаления приводят к дополнительному повреждению молекул α_2 -МГ, а недостаток его ингибирующей активности компенсируется α_1 -АТ, что объясняет значительное повышение концентрации α_1 -АТ в циркуляции за счет медленного выведения его комплексов с протеиназами. В этом случае дефектные молекулы α_2 -МГ вследствие низкого сродства к рецепторам будут накапливаться в циркуляции параллельно с накоплением α_1 -АТ, что и наблюдалось в нашем исследовании. При этом воспаление будет не столь выраженным, о чем свидетельствует отсутствие изменений содержания альбумина, показателей СОЭ и количества лейкоцитов в крови, а значительное повышение содержания α_1 -АТ будет сигнализировать не о его остроте, но о компенсаторном синтезе данного ингибитора на фоне дефицита неповрежденного α_2 -МГ. Необходимо учитывать, что значительная часть поврежденных молекул последнего будет находиться в комплексе не только с протеиназами, но и с провос-

палительными цитокинами, связывающимися преимущественно с комплексом α_2 -МГ — протеиназа [3]. Вероятно, превышение предельно допустимого количества молекул дефектного α_2 -МГ в циркуляции приводит к рассогласованию взаимозависимого синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов, регуляция которого осуществляется α_2 -МГ по механизму обратной связи [3]. И уже данные нарушения цитокинового профиля приводят к негативному воздействию на кератиноциты и макрофаги, причем последние отвечают синтезом интерлейкина-8, который затем приводит к менее выраженной по сравнению с IgE-ассоциированным АД активности секреции ЛФ, способствующего поддержанию развития патологического процесса.

Заключение

Патогенез IgE-опосредованного и IgE-независимого АД в значительной степени различается, отражаясь по-разному даже на общей концентрации регуляторно-транспортных белков в периферической крови. Так, в случае IgE-опосредованного АД данные белки ведут себя как типичные реактанты острой фазы воспаления. В то же время при IgE-независимом АД изменения их уровня более соответствуют последствиям врожденной генетической аномалии синтеза α_2 -МГ, проявления которой усиливаются повреждениями тканей, развивающимися во время воспалительной реакции, и, как следствие, дисбаланса взаимосвязанных с ним других компонентов врожденного иммунитета. ■

Литература

- Maintz L., Novak N. Modifications of the innate immune system in atopic dermatitis. *J Innate Immun* 2011; 3: 131—141.
- Kurchenko A.I. Sravnitel'naya kharakteristika immunogistokhimicheskoy kartiny ochagov porazheniy kozhi u bol'nykh IgE-zavisimoy i IgE-nezavisimoy formami atopicheskogo dermatita. *Ukrainskiy medichniy chasopis* 2006, 1 (51): 114—117. [Курченко А.И. Сравнительная характеристика иммуногистохимической картины очагов поражений кожи у больных IgE-зависимой и IgE-независимой формами atopического дерматита. Украинский медицинский часопис 2006; 1 (51): 114—117.]
- Zorin N.A., Zorina V.N., Zorina R.M. The role of macroglobulin family proteins in regulation of inflammation processes *Biomeditsinskaya khimiya* 2006; 3: 229—238. [Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Роль белков семейства макроглобулинов в регуляции воспалительных реакций. Биомедицинская химия 2006; 3: 229—238.]
- Eden E. Asthma and COPD in alpha-1 antitrypsin deficiency. Evidence for the Dutch hypothesis. *COPD*. 2010; 7 (5): 366—374.
- Legrand D., Eläss E., Carpenter M., Mazurer J. Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2549—2559.
- Aksel'sen N., Krell' Y., Veke B. *Rukovodstvo po kolichestvennomu immuno-elektroforezu*. Moskva: Mir; 1977: 216 s. [Аксельсен Н., Крелль Й., Веке Б. Руководство по количественному иммуноэлектрофорезу. Москва: Мир; 1977: 216 с.]
- Zweiman B., Kaplan A.P., Tong L., Moskovitz A.R. Cytokine levels and inflammatory responses in developing late-phase allergic reactions in the skin. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 100 (1): 104—109.
- Lundin A., Engström-Laurent A., Hällgren R., Michaelsson G. Circulating hyaluronate in psoriasis. *Br J Dermatol* 1985; 112 (6): 663—671.
- Ol'shamovskaya A.O. Patogeneticheskoe i kliniko-laboratornoe obosnovanie naruzhnoy terapii atopicheskogo dermatita sredstvami, soderzhashchimi mochevinu: Avtoref. dis. na soiskanie uchenoy stepeni kand. med. nauk. SPb; 2011. [Ольшамовская А.О. Патогенетическое и клинико-лабораторное обоснование наружной терапии atopического дерматита средствами, содержащими мочевины: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб; 2011.]
- Zorina V.N., Shkol'nikova T.V., Burdina A.V. et al. Role of multifunctional protein immunomodulators in the pathogenesis of psoriasis in atopic dermatitis. *Klin dermatol venerol* 2013, 2: 11—15. [Зорина В.Н., Школьников Т.В., Бурдина А.В. и соавт. Роль полифункциональных белковых иммуномодуляторов в патогенезе псориаза и atopического дерматита. *Клин дерматол и венерол* 2013, 2: 11—15.]
- Wu S.M., Patel D.D., Pizzo S.V. Oxidized alpha2-macroglobulin (alpha 2M) differentially regulates receptor binding by cytokines/growth factors: implications for tissue injury and repair mechanisms in inflammation. *J Immunol* 1998; 161 (8): 4356—4365.

об авторах:

А.В. Бурдина — ассистент кафедры дерматовенерологии ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, Новокузнецк
 В.Н. Зорина — д.б.н., главный научный сотрудник НИЛ иммунологии ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, Новокузнецк
 Н.Г. Короткий — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
 Т.В. Школьников — ассистент кафедры дерматовенерологии ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, Новокузнецк
 Н.А. Зорин — д.б.н., профессор, зав. лабораторией НИЛ иммунологии ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, Новокузнецк

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье