

## РОЛЬ ЦИТОКИНОВ IL-4, TNF $\alpha$ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЫ

Кривонкина Евгения Александровна<sup>1</sup>, Бахирев Александр Михайлович<sup>2</sup>, Румянцева Мария Владимировна<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи», Петрозаводск, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

Е.А. Кривонкина

185031 Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Кирова, 40

E-mail: [Krivonkina@yandex.ru](mailto:Krivonkina@yandex.ru)

**Аннотация.** В настоящее время цитокиновая система рассматривается как одна из значимых систем регуляции. Цитокиновый профиль пациентов является определяющим в понимании патогенетических механизмов развития различных форм крапивницы (острой, хронической). Целью настоящей работы явилось определение общего IgE, IL-4, TNF $\alpha$  у пациентов с острой крапивницей и их роли в патогенезе данного заболевания.

**Материалы и методы.** Были обследованы 50 пациентов, госпитализированных в больницу скорой медицинской помощи г. Петрозаводска по поводу острой крапивницы, либо крапивницы в сочетании с ангиоотеком. Контрольная группа была представлена 20 здоровыми студентами. Мы определили и сравнили уровень общего IgE, IL-4, TNF $\alpha$  у пациентов исследуемой группы и контрольной.

**Результаты.** Уровень общего IgE был повышен (более 75 МЕ/мл) у 55.1 % пациентов, у 22.4% пациентов имело место значительное превышение нормы более 500 МЕ/мл. Среднее значение уровня общего IgE у пациентов составило 500.4 $\pm$ 933.5 МЕ/мл (min 0; max 3319.1). У 89.5% контрольной группы уровень общего IgE имел нормальное значение, тогда как у остальных 10.5% превышение нормы было не более, чем в 2 раза. В группе контроля параметры среднего значения общего IgE находились в пределах 27.0 $\pm$ 49.5 МЕ/мл (min 0; max 193.6). Таким образом, уровень общего IgE оказался достоверно повышенным у пациентов с острой крапивницей/ангиоотеком ( $p < 0.001$ ). Средний уровень IL-4 в исследуемой группе составил 16.99 $\pm$ 28.44 пг/мл (min 6.4; max 200.0), в контрольной группе – 4.34 $\pm$ 4.21 пг/мл (min 0.43; max 14.91). Уровень IL-4 был достоверно более высоким в исследуемой группе ( $p < 0.001$ ). Средний уровень TNF $\alpha$  пациентов 3.39 $\pm$ 4.03 пг/мл (min 0.27; max 20.66), в контрольной группе – 2.09 $\pm$ 3.2 пг/мл (min 0.36; max 12.33). Концентрация TNF $\alpha$  была достоверно повышена у пациентов исследуемой группы ( $p < 0.01$ ). Уровень TNF $\alpha$  значимо коррелировал с повышенным уровнем общего IgE у пациентов исследуемой группы ( $R = 0.39$ ,  $p = 0.0058$ ,  $p < 0.01$ ). Достоверной корреляционной связи между уровнем IL-4 и уровнем общего IgE в сыворотке пациентов исследуемой группы ( $R = 0.15$ ,  $p = 0.32$ ) не выявлено.

**Выводы.** 1. Почти у четверти пациентов острая крапивница является аллергической, IgE-опосредованной. 2. Иммунный ответ при острой крапивнице развивается преимущественно по Th2-типу. В патогенезе острых форм крапивницы нередко задействован аутоиммунный ответ, который преимущественно развивается так же по Th2-типу и наиболее характерен для хронических форм крапивницы. 3. В патогенезе острых форм крапивницы принимает участие TNF $\alpha$ , являющийся не только продуктом дегрануляции тучных клеток; предполагается его участие на одном из этапов инициации IgE-опосредованного ответа.

**Ключевые слова:** крапивница, ангиоотек, IgE, IL-4, TNF $\alpha$ , цитокины.

## THE ROLE OF CYTOKINES IL-4 AND TNF $\alpha$ IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE URTICARIA

Evgeniya A. Krivonkina<sup>1</sup>, Alexander M. Bakhirev<sup>2</sup>, Maria V. Rumyantseva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Emergency hospital, Petrozavodsk, Russia

<sup>2</sup> Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

E.A. Krivonkina

40 Kirova str., Petrozavodsk, Russia 185031

E-mail: [Krivonkina@yandex.ru](mailto:Krivonkina@yandex.ru)

**Abstract.** At present, the cytokine system is considered to be one of the most significant regulatory systems. The cytokine patients' profile is crucial in understanding the pathogenetic mechanisms of the development of various forms of urticaria (acute, chronic). The aim of this study was to determine the total IgE, IL-4, and TNF $\alpha$  in patients with acute urticaria and their role in the pathogenesis of the disease.

**Materials and methods.** We examined 50 patients hospitalized in the emergency hospital in Petrozavodsk because of the acute urticaria, or urticaria in combination with angioedema. The control group was represented by 20 healthy students. We determined and compared the level of total IgE, IL-4, and TNF $\alpha$  in the patients of the study group and in the control group.

**Results.** The level of the total IgE was increased (more than 75 IU/ml) in 55.1% of patients, in 22.4% of patients there was a significant excess of the norm to more than 500 IU/ml. The average value of the total IgE level in patients was 500.4 $\pm$ 933.5 IU/ml (min 0, max 3319.1). In 89.5% of people in the control group, the level of total IgE was normal, while in the rest 10.5% the norm was exceeded by no more than 2 times. In the control group, the parameters of the average total IgE were within the range of 27.0 $\pm$ 49.5 IU/ml (min 0, max 193.6). Thus, the level of total IgE was significantly elevated in patients with acute urticaria / angioedema ( $p < 0.001$ ). The average level of IL-4 in the study group was 16.99  $\pm$  28.44 pg/ml (min 6.4, max 200.0), while in the control group it was 4.34 $\pm$ 4.21 pg/ml (min 0.43, max 14.91). The level of IL-4 is significantly higher in the study group ( $p < 0.001$ ). The average level of TNF $\alpha$  in patients was 3.39 $\pm$ 4.03 pg/ml (min 0.27, max 20.66), whereas in the control group it was 2.09 $\pm$ 3.2 pg/ml (min 0.36, max 12.33). The concentration of TNF $\alpha$  was significantly higher among the patients of the study group ( $p < 0.01$ ). The level of TNF $\alpha$  significantly correlated with the increased level of total IgE in the patients of the study group ( $R = 0.39$ ,  $p = 0.0058$ ,  $p < 0.01$ ). There was no significant correlation between the level of IL-4 and the level of total IgE in the patients' serum in the study group ( $R = 0.15$ ,  $p = 0.32$ ).

**Conclusions.** 1. Almost a quarter of patients have acute urticaria which is allergic and IgE-mediated. 2. The immune response in acute urticaria develops predominantly as the Th2-type response. The autoimmune response which is often involved in the pathogenesis of acute forms of urticaria develops through a similar, Th2-related, pathway and is most typical for chronic forms of hives. 3. TNF $\alpha$  takes part in the pathogenesis of acute urticarial and appears to be not only a product of degranulation of mast cells; it may also participate in one of the stages of initiation of IgE-mediated response.

**Keywords:** urticaria, angioedema, IgE, IL-4, TNF $\alpha$ , cytokines.

## Введение

Крапивница представляет собой гетерогенное, широко распространенное заболевание, характеризующееся развитием волдырей (*urtica*) и/или ангиоотечек, в основе которого лежат как иммунные, так и неиммунные механизмы развития (Горячкина, 2009; Zuberbier, 2014). Каждый четвёртый хотя бы однократно в жизни имел эпизод крапивницы, а хронической формой страдают до 2/5% европейцев (например, в Дании) (Горячкина, 2009).

Острая крапивница протекает до 6 недель. Хронизация крапивницы приводит к существенному снижению качества жизни пациентов, сравнимого с таковым у страдающих тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (Горячкина, 2009). Как хроническая, так и острая крапивница зачастую становятся причиной регулярной нетрудоспособности, приводящей к значительным экономическим потерям.

Роль цитокинового профиля пациентов с нарушениями иммунной системы особо значима. Цитокины участвуют в регуляции организма наравне с такими регуляторными системами, как эндокринная и нервная (Щеглова, 2005). Экспрессия цитокинов индуцируется как внешними экзогенными факторами (биологическими, физическими, химическими), так и эндогенными. Цитокины, выступая в роли медиаторов иммунной системы, связываются с высокоафинными рецепторами на поверхности клеток-мишеней, проявляют свое действие в микроконцентрациях ( $10^{-15}$ М). Вступая в реакции взаимодействия между собой, цитокины оказывают как синергическое (потенцирующее), так и антагонистическое действие друг на друга в зависимости от условий реакции. Каскадность цитокиновых реакций и образование так называемых «цитокиновых сетей» обуславливает их многообразие и повсеместное участие в регуляции (Щеглова, 2005).

Исследование цитокинового профиля пациентов, страдающих крапивницей, является определяющим в понимании механизмов развития различных форм крапивницы. В то время, как патогенез хронических форм крапивницы, где преобладают аутоиммунные и не-IgE-опосредованные механизмы, достаточно хорошо освещен в современной литературе (Синельникова, 2017; Degirmenci, 2017; Maurer, 2016; Zuberbier, 2014), патогенез острой крапивницы представляет для исследователей меньший интерес. Однако вопрос является актуальным, учитывая «эпидемию» крапивницы в современном мире и нередкую хронизацию этого заболевания. Более ранние литературные источники свидетельствовали о преобладании IgE-опосредованных аллергических реакций в развитии острых форм крапивницы, например, на пенициллины, орехи, латекс, некоторые эпидермальные аллергены (Горячкина, 2009). Накопленные знания об участии цитокинов в иммунопатогенезе позволяют нам предположить более широкое разнообразие патогенетических механизмов острой крапивницы, как IgE-опосредованные, так и IgE-неопосредованные.

Как известно, в основе патогенеза IgE-опосредованных реакций лежит дисбаланс Т-хелперных лимфоцитов Th1- и Th2-типа в сторону преобладания последних, при этом решающую роль играет дисбаланс продуцируемых этими популяциями клеток цитокинов (Бережная, 2010). В индукции начальных этапов многих IgE-опосредованных реакций принимают участие IL-25, IL-33, TSLP (тимус-стромальный лимфопоэтин), цитокин, образующийся в эпителиальных клетках бронхов, легких, кишечника, кожи, а также в тучных клетках (Licona-Limón, 2013; Paul, 2010; Roediger, 2015). Доказана роль TSLP в инициации Th2-ответа при аллергической бронхиальной астме, некоторых противогельминтных реакциях (Oliphant, 2011; Roediger, 2015). TSLP принимает участие в активации дендритных клеток, выделении ими хемокинов, стимулирующих миграцию Th2-лимфоцитов и иницирующую дифференцировку наивных Т-лимфоцитов (CD4+CD8+) в эффекторные клетки с аллергическим фенотипом (Oliphant, 2011). Активация и стимуляция Th2 приводит к усилению продукции IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 – цитокинов, ответственных за

регуляцию синтеза IgE и продукцию хемокинов (Бережная, 2010; Licona-Limón, 2013; Oliphant, 2011; Sahoo, 2016).

IL-4 играет центральную роль в дифференцировке и пролиферации антигенстимулированных наивных Т-клеток в Th2, являясь регулятором аллергического воспаления, а также подавляет развитие Th1-клеток и направляет переключение биосинтеза тяжелой цепи иммуноглобулина на IgE и IgG4 (Degirmenci, 2017; Paul, 2010). IL-4 стимулирует рост тучных клеток, индуцирует экспрессию высокоаффинного рецептора IgE (FcεRI) на В-лимфоцитах человека. При связывании IgE с высокоаффинными рецепторами FcεRI тучных клеток происходит их дегрануляция с высвобождением гистамина, гепарина, протеаз, образованием лейкотриенов, простагландинов, цитокинов, таких как TNFα и IL-1 (Сергеев, 2001; Atwa, 2014). Выброс биологически активных веществ вследствие дегрануляции способствует сокращению гладкой мускулатуры, повреждению сосудов, повышению их проницаемости, в результате чего развивается зуд и отек тканей (Paul, 2010).

**Целью** настоящей работы явилось определение общего IgE, IL-4, TNFα у пациентов с острой крапивницей; определение роли этих цитокинов в патогенезе острой крапивницы.

## **Материалы и методы**

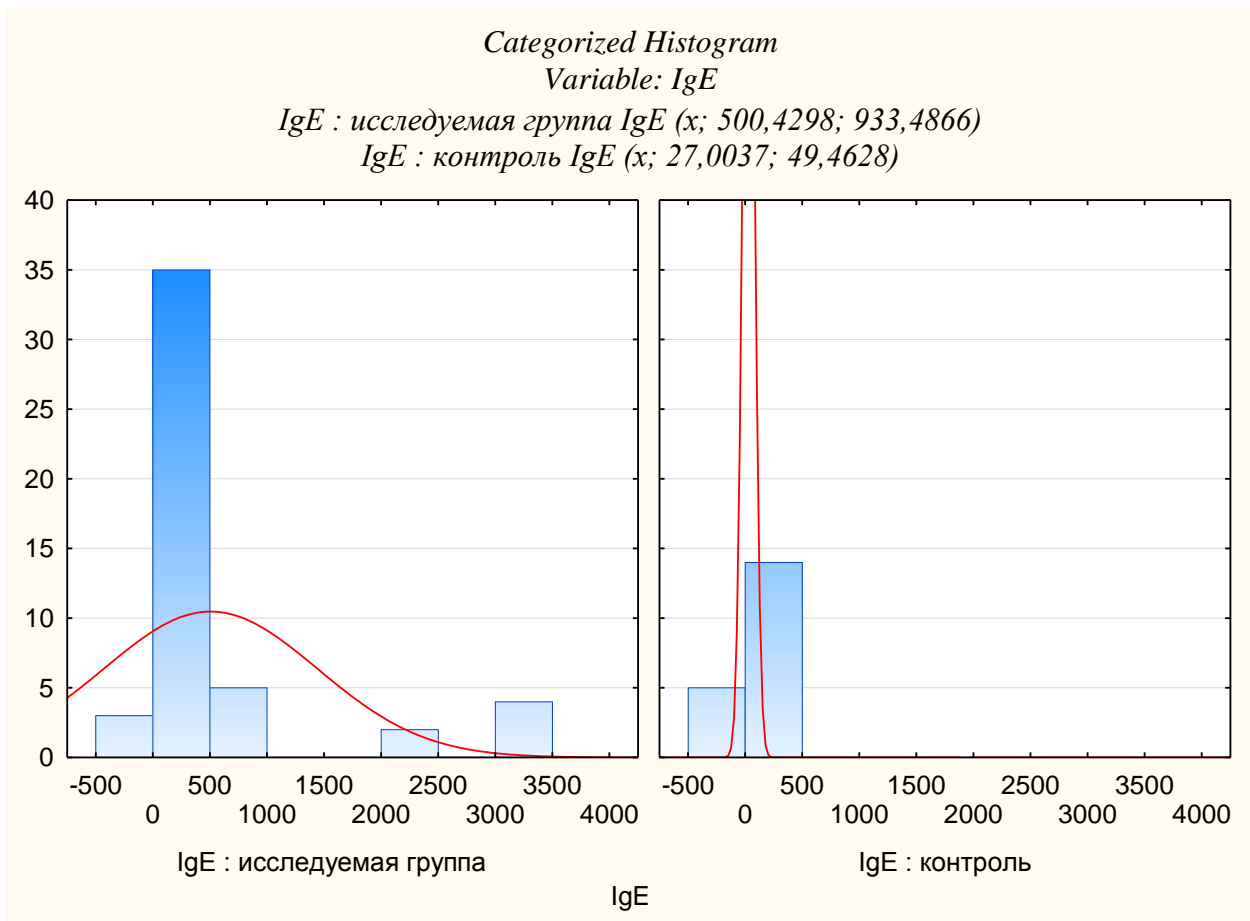
Исследуемая группа состояла из 50 пациентов, госпитализированных в больницу скорой медицинской помощи г. Петрозаводска в связи с клинической картиной острой крапивницы, либо крапивницы в сочетании с ангиоотекотом. Контрольная группа была представлена 20 здоровыми студентами, не имеющими в анамнезе как хронических соматических, так аллергических заболеваний.

Определение уровня IgE проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «Вектор-Бест», уровня IL-4 и TNFα – методом ИФА с использованием тест-систем «Цитокин». Образцы сывороток крови замораживали без добавления консервантов сразу после забора материала и хранили при температуре -40°C.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерной программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Для сравнения полученных данных использован непараметрический критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Уровень критерия считался статистически значимым при  $p < 0.05$ . Корреляционный анализ проведен с помощью ранговой корреляции Спирмена.

## **Результаты**

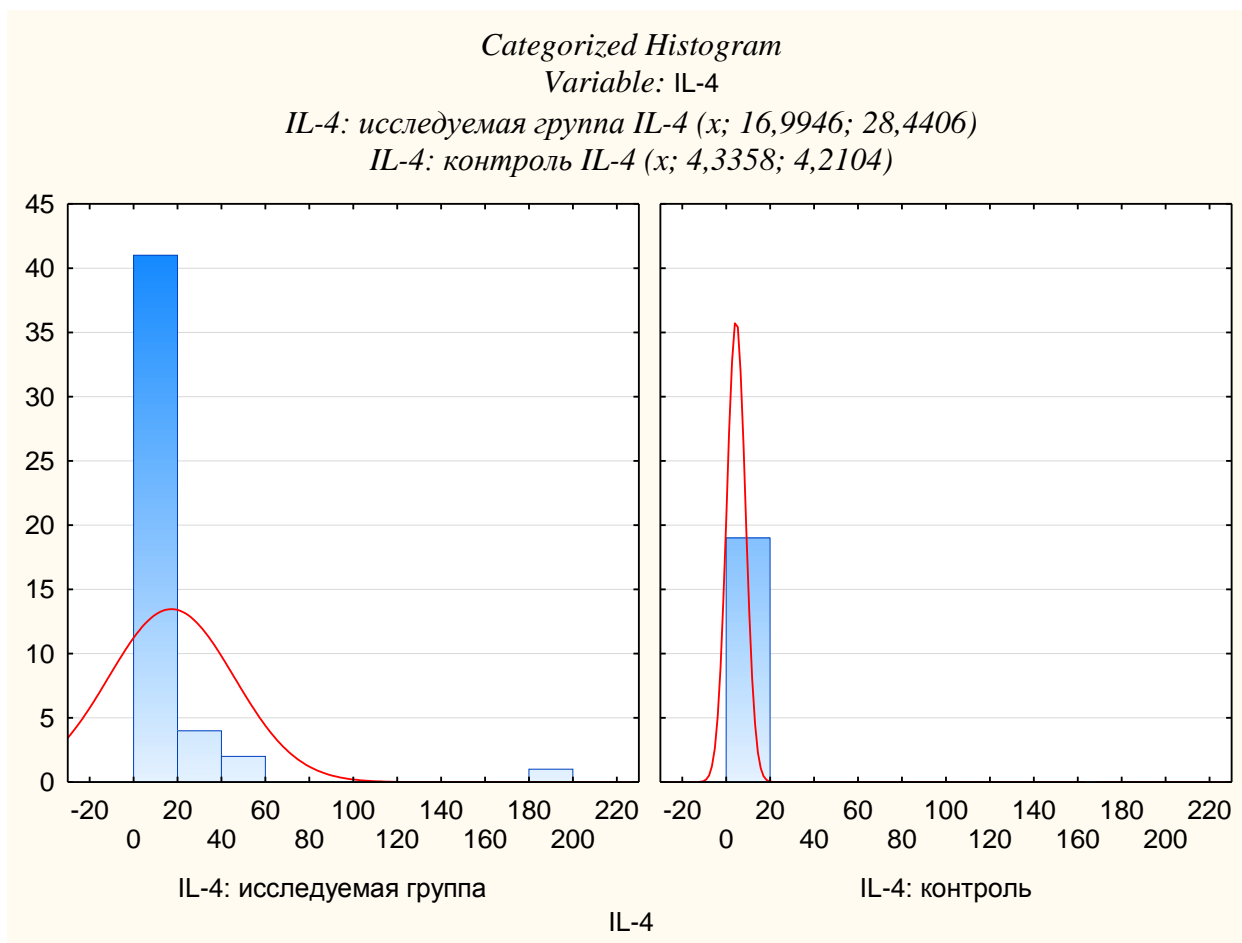
Пациенты исследуемой группы были госпитализированы с острой крапивницей, либо сочетанием крапивницы и ангиоотека. Уровень общего IgE был повышен (более 75 МЕ/мл) у 55.1% пациентов. У 22.4% пациентов имело место значительное превышение нормы, уровень общего IgE в сыворотке крови составил более 500 МЕ/мл. Среднее значение уровня общего IgE в сыворотке крови пациентов составило  $500.4 \pm 933.5$  МЕ/мл (min 0; max 3319,1). У 89.5% контрольной группы уровень общего IgE имеет нормальное значение, тогда как у остальных 10.5% превышение нормы было незначительным (не более чем в 2 раза). В группе контроля параметры среднего значения уровней общего IgE находились в пределах  $27.0 \pm 49.5$  МЕ/мл (min 0; max 193.6). Таким образом, уровень общего IgE оказался достоверно повышенным у пациентов с острой крапивницей/ангиоотекотом ( $p = 0.000088$ ,  $U_{эмп.} = 178$ ) (Рисунок 1).



**Рисунок 1.** Уровень общего IgE в исследуемой группе и группе контроля.

**Figure 1.** The level of total IgE in the study group and the control group.

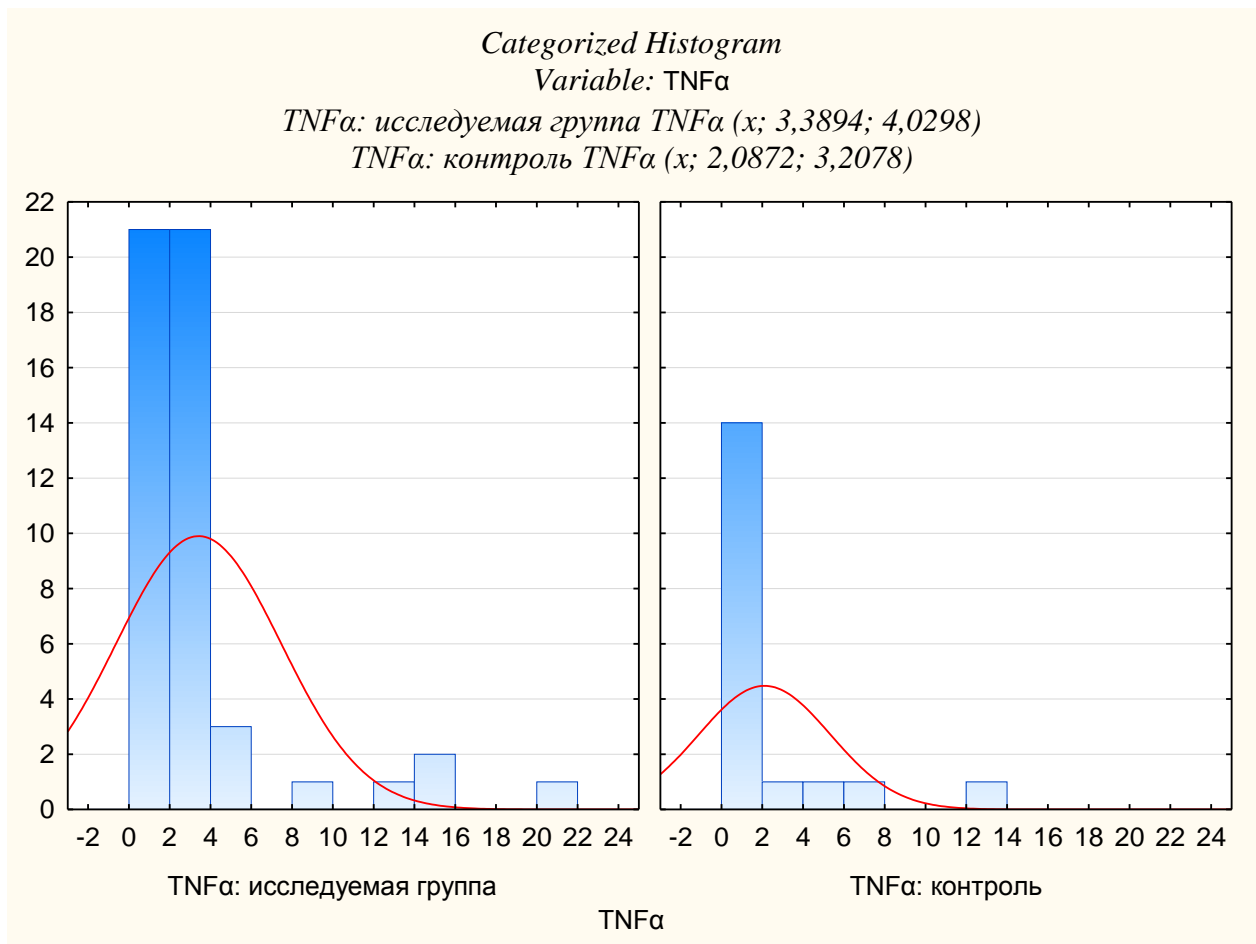
Анализ цитокинового профиля больных и контрольной групп показал, что средний уровень IL-4 в исследуемой группе составил  $16.99 \pm 28.44$  пг/мл (min 6.4; max 200.0), средний уровень IL-4 в контрольной группе составил  $4.34 \pm 4.21$  пг/мл (min 0.43; max 14.91), что свидетельствовало о достоверно повышенном уровне IL-4 у пациентов ( $p < 0.001$ , Уэмп.=90.5) (Рисунок 2).



**Рисунок 2.** Уровень IL-4 в исследуемой группе и группе контроля.

**Figure 2.** Level of IL-4 in the study group and control group.

Средний уровень TNF $\alpha$  больных достигал  $3.39 \pm 4.03$  пг/мл (min 0.27; max 20.66), тогда как у здоровых он оказался  $2.09 \pm 3.2$  пг/мл (min 0.36; max 12.33), что говорило о достоверно повышенной концентрации TNF $\alpha$  у носителей патологии ( $p = 0.004571$ ,  $U_{эмп.} = 245.5$ ) (Рисунок 3).



**Рисунок 3.** Уровень TNF $\alpha$  в исследуемой группе и группе контроля.

**Figure 3.** The level of TNF $\alpha$  in the study group and in the control group.

Проведенный корреляционный анализ показывает, что высокий уровень TNF $\alpha$  значимо коррелирует с повышенным уровнем общего IgE в сыворотке пациентов исследуемой группы ( $R=0.39$ ,  $p=0.0058$ ). Несмотря на то, что уровень IL-4 в исследуемой группе значительно превышал уровень IL-4 в контрольной группе, проведенный анализ не выявил достоверной корреляционной связи между уровнем IL-4 и уровнем общего IgE в сыворотке пациентов исследуемой группы ( $R=0.15$ ,  $p=0.32$ ).

## Выводы

1. Выявленное диагностически значимое повышение уровня общего IgE у 22.4% пациентов с острой крапивницей свидетельствует о том, что почти у четверти пациентов острая крапивница является аллергической, IgE-опосредованной.
2. Высокий уровень IL-4 у пациентов отражает тот факт, что иммунный ответ при острой крапивнице развивается преимущественно по Th2-типу. Однако отсутствие достоверной корреляционной связи между уровнем IL-4 и уровнем общего IgE может стать косвенным признаком того, что в патогенезе острых форм крапивницы нередко задействован аутоиммунный ответ, который преимущественно развивается так же по Th2-типу и наиболее характерен для хронических форм крапивницы (спонтанной) (Синельникова, 2017).
3. Мы показали, что у больных с острой крапивницей имеет место повышение уровня TNF $\alpha$ , что отражает участие данного цитокина в патогенезе острых форм крапивницы, имеющих различные механизмы развития. Выявленная достоверная корреляционная связь

между уровнем TNF $\alpha$  и уровнем общего IgE гипотетически может свидетельствовать о том, что TNF $\alpha$  является не только продуктом дегрануляции тучных клеток, но и участвует на одном из этапов инициации IgE-опосредованного ответа.

### Библиография

1. Atwa MA, Emara AS, Youssef N, Bayoumy NM. Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF- $\alpha$  among patients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin test. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014, 28(4):469-474.
2. Degirmenci PB, Kırmaz C, Vatansever S, Onur E, Nal E, Erdin S, Ozyurt B. Analysis of the association of chronic spontaneous urticaria with interleukin-4, -10, transforming growth factor- $\beta$ 1, interferon- $\gamma$ , interleukin-17A and -23 by autologous serum skin test. *Postepy Dermatol Alergol* 2017, 34(1):70-76.
3. Licona-Limón P, Kim LK, Palm NW, Flavell RA. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 2013, 14(6):536-542.
4. Maurer M. Chronic urticaria: The evolution of etiopathogenic concepts. Abstract book. 3rd GA2LEN Global Urticaria Forum, 2016:12.
5. Oliphant CJ, Barlow JL, McKenzie AN. Insights into the initiation of type 2 immune responses. *Immunology* 2011, 134(4):378-385.
6. Paul WE, Zhu J. How are T(H)2-type immune responses initiated and amplified? *Nat Rev Immunol* 2010, 10(4):225-235.
7. Roediger B, Weninger W. Group 2 innate lymphoid cells in the regulation of immune responses. *Adv Immunol* 2015, 125:111-154.
8. Sahoo A, Wali S, Nurieva R. T helper 2 and T follicular helper cells: Regulation and function of interleukin-4. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016, 30:29-37.
9. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Maurer M; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014, 69(7):868-887.
10. Бережная Н.М. Интерлейкин 25 (IL-17E): виновник аллергии и противник рака // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т.9. – №3. – С.3–14.
11. Горячкина Л.А., Борзова Е.Ю. Крапивница и ангиоотек Квинке. Клиническая аллергология и иммунология. Руководство для практикующих врачей. М.: Миклош, 2009. С.222–271.
12. Сергеев Ю.В., Новиков Д.К., Караулов А.В., Сергеев А.Ю. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. – №3. – С.61–73.
13. Синельникова Н.А., Калинина Н.М., Савенкова Н.Д. Представления об иммунопатогенезе хронической крапивницы у детей // Российский аллергологический журнал. – 2017. – №1. – С.139–141.
14. Щеглова М.Ю. Система цитокинов в норме и при болезнях органов дыхания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2005. – №21. – С.93–97.