

Уровень IL-17 и IL-22 в сыворотке крови у детей с atopическим дерматитом

А.А. Чусляева, Т.В. Виноградова, В.С. Сухоруков, А.Н. Пампура

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Serum IL-17 and IL-22 levels in children with atopic dermatitis

A.A. Chuslyayeva, T.V. Vinogradova, V.S. Sukhorukov, A.N. Pampura

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery

В последние годы получены данные, предполагающие участие в поддержании аллергического воспаления цитокинов, продуцируемых Th17- и Th22-клетками. Цель исследования: определить взаимосвязь тяжести клинических проявлений atopического дерматита и уровня IL-17, -17F, -22 в сыворотке крови у детей с atopическим дерматитом. В исследование были включены 40 детей в возрасте от 4 мес до 16 лет ($5,32 \pm 4,25$ года) с atopическим дерматитом в стадии обострения. Для оценки тяжести заболевания использовался индекс SCORAD. Определяли уровень цитокинов IL-17, -17F, -22 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на ридере Anthos 2020. Установлено наличие и высокий уровень IL-22, отсутствие IL-17 у пациентов со сверхтяжелым atopическим дерматитом (индекс SCORAD более 60 баллов). IL-17F не выявлен у пациентов с atopическим дерматитом. Сделано заключение, что тяжесть клинических проявлений atopического дерматита коррелирует с наличием и уровнем IL-22, -17 в сыворотке крови больных.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, индекс SCORAD, IL-22, IL-17, IL-17F.

In the past years there has been evidence suggesting that the cytokines produced by Th17 and Th22 cells are involved in the maintenance of allergic inflammation. The objective, of the investigation was to define whether there was an association between the severity of clinical manifestations of atopic dermatitis and serum IL-17, IL-17F, and IL-22 levels in children with this condition. The investigation enrolled 40 children aged 4 months to 16 years ($5,32 \pm 4,25$ years) with an exacerbation of atopic dermatitis. The SCORAD index was used to evaluate the severity of the disease. The serum levels of the cytokines IL-17, IL-17F, and IL-22 were measured by enzyme immunoassay on an Anthos 2020 reader. The presence and high levels of IL-22 levels and the absence of IL-17 were established in patients with supersevere atopic dermatitis (a SCORAD score of 60). IL-17F was not found in patients with atopic dermatitis. It is concluded that the severity of clinical manifestations of atopic dermatitis correlates with the levels of IL-22, IL-17 in the patients' sera.

Key words: children, atopic dermatitis, SCORAD index, IL-22, IL-17, IL-17F.

Аллергические заболевания, в том числе и atopический дерматит, как правило, связаны с хроническим воспалением, характеризующимся инфильтрацией и аккумуляцией эозинофилов, Т-клеток и тучных клеток [1]. Согласно общепринятой теории, острое аллергическое воспаление обусловлено преимущественной активацией Т-хелперов 2-го типа и продуцируемыми ими цитокинами — интерлейкинами (IL) -4, -5 и -13. Th2-ответ предшествует фазе с доминирующим Th1-ответом, ассоциируемым с IL-12, интерфероном- γ . В последние годы получены данные, предполагающие участие в поддержании аллергического воспаления и других цитокинов, которые синтезируются различными Т-клеточными субпопуля-

циями. Особое внимание исследователей привлекают цитокины, продуцируемые Th17- и Th22-клетками (IL-17A, -17F и -22) [2, 3].

IL-17A — гомодимерный белок, принадлежащий к семейству интерлейкина-17 [4]. IL-17F — наиболее близкородственный с IL-17A член указанного семейства, имеющий с ним один рецептор [5]. IL-17 и -22 являются цитокинами лейкоцитарного происхождения, оказывающими выраженное влияние на различные клеточные субпопуляции, в особенности на эпителиальные клетки, находящиеся в очаге воспаления [1]. По результатам последних исследований предполагается, что IL-17 и -22 играют роль в поддержании хронического воспаления при аллергических болезнях. IL-17 вызывает экспрессию антимикробных пептидов и продукцию других провоспалительных цитокинов, главным образом, IL-8, -6 и CXCL1/3/5/6 [3, 6], приводящих к миграции нейтрофилов и/или макрофагов в область воспаления, их активации и последующему повреждению ткани [7], что, возможно, играет роль в тяжелом течении заболевания. Значимость IL-17 при atopическом дерматите не определена, однако отмечается повышение его уровня в острую фазу болезни [1, 8]. Имеются сообщения о корреляции ко-

© Коллектив авторов, 2012

Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 5:100–103

Адрес для корреспонденции: Чусляева Анна Андреевна — н.с. отделения аллергологии и клинической иммунологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии

Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. тем же отделением
Виноградова Татьяна Владимировна — к.м.н., в.н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии того же учреждения
Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. той же лабораторией

125412 Москва, ул.Талдомская, д. 2

личества Th17-клеток, продуцирующих IL-17, в периферической крови с тяжестью atopического дерматита в острую фазу [9]. Однако при хроническом воспалении в коже уровень IL-17 не повышается [10].

Как ранее полагали, Th17-клетки также продуцируют IL-22, который является членом семейства IL-10, играющего роль в развитии толерантности к аллергенам [3]. Однако последние результаты исследований показывают, что IL-22 может продуцироваться клетками, определенными как Th22-клетки [11, 12]. Роль данного цитокина при atopическом дерматите не изучена. Имеются единичные данные о повышении уровня IL-22 у пациентов в хроническую фазу atopического дерматита [1, 8]. В экспериментальных исследованиях *in vitro* на модели раны IL-22 вызывал миграцию кератиноцитов и гиперплазию воссозданного человеческого эпидермиса [13]. В отличие от рецептора к IL-17 экспрессия рецептора IL-22 ограничена главным образом негемопоэтическими клетками тканей, в том числе кератиноцитами кожи [14]. В этих клетках IL-22 вызывает продукцию антимикробных пептидов (хотя менее мощную по сравнению с IL-17) и экспрессию серии белков, вовлеченных в клеточную дифференцировку и выживание [15, 16]. Данный цитокин, в отличие от IL-17, прежде всего выполняет защитную и регенеративную функции и дает менее выраженный провоспалительный эффект. Указанные двойные эффекты IL-22 полностью не изучены.

Цель настоящего исследования — определение взаимосвязи уровня IL-17, -17F, -22 и клинических проявлений atopического дерматита у детей.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 40 детей (26 мальчиков и 14 девочек) в возрасте от 4 мес до 16 лет ($5,32 \pm 4,25$ года), страдающих atopическим дерматитом. Для оценки тяжести

заболевания использовался индекс SCORAD. Уровень цитокинов IL-17, -17F, -22 в сыворотке крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа на ридере Anthos 2020 (наборы фирмы «Bioscience», «Platinum ELISA»).

Результаты исследования обработаны с помощью методов непараметрической статистики. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку использовали точный критерий Фишера; для нахождения различий между независимыми группами — U-критерий Манна — Уитни; зависимость между переменными находили при помощи ранговых корреляций Спирмена. Результаты исследования обрабатывали с использованием компьютерных программ Microsoft Excel и StatSoft Statistica 6. Критической величиной уровня значимости считали $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все дети, включенные в исследование, находились в стадии обострения atopического дерматита. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от тяжести клинических проявлений. В 1-ю группу вошли 22 ребенка с индексом SCORAD <60 баллов; во 2-ю группу — 18 детей с крайне тяжелым atopическим дерматитом и индексом SCORAD >60 баллов.

Из табл. 1 видно, что IL-22 обнаруживался в сыворотке крови у 50% детей с atopическим дерматитом. Частота встречаемости этого цитокина в группе детей с крайне тяжелым atopическим дерматитом была достоверно выше, чем у детей с индексом SCORAD <60 баллов ($p=0,018$).

Средний уровень IL-22 у детей составил $40,65 \pm 85,95$ пг/мл. Как отражено в табл. 2, во 2-й группе отмечался более высокий показатель этого цитокина, чем в 1-й группе ($p=0,04$).

Зависимости между уровнем IL-22 и отдельными показателями оценки индекса SCORAD не выявлено. Однако отмечена тенденция к наличию положитель-

Таблица 1. Частота встречаемости (в %) цитокинов в группах с различной степенью тяжести клинических проявлений atopического дерматита

Цитокин	1-я группа (SCORAD < 60 баллов), n=22	2-я группа (SCORAD > 60 баллов), n=18
IL-17	23	0
IL-17F	0	0
IL-22	35,7	81,3

Таблица 2. Средний уровень цитокинов (в пг/мл) в группах с различной степенью тяжести клинических проявлений atopического дерматита

Цитокин	1-я группа (SCORAD < 60 баллов), n=22	2-я группа (SCORAD > 60 баллов), n=18
IL-17	$0,23 \pm 0,58$	0 ± 0
IL-17F	0	0
IL-22	$21,14 \pm 37,13$	$66,26 \pm 121,07$

ной корреляции между уровнем IL-22 в сыворотке крови и распространенностью атопического дерматита ($r=0,28$; $p=0,097$).

IL-17 определялся в сыворотке крови у 12,5% детей с атопическим дерматитом. Средний уровень этого интерлейкина составил $0,13 \pm 0,43$ пг/мл. IL-17F не был выявлен ни у одного пациента. В 1-й группе (индекс SCORAD <60 баллов) IL-17 выявлялся в сыворотке крови у 23% детей; средний показатель составил $0,23 \pm 0,58$ пг/мл. Обращало внимание отсутствие данного цитокина у всех детей 2-й группы с крайне тяжелым атопическим дерматитом. Отмечена средняя отрицательная корреляция концентрации этого цитокина с индексом SCORAD ($r = -0,35$; $p=0,038$), а также с выраженностью кожного зуда ($r = -0,4$; $p=0,02$). Взаимосвязи уровня IL-22 и IL-17 у детей с атопическим дерматитом не выявлено.

Таким образом, согласно результатам нашего исследования, наличие IL-22 в сыворотке крови свидетельствует о тяжести заболевания, так как отмечается повышение его уровня у детей с крайне тяжелым атопическим дерматитом, что установлено впервые. В недавних работах [17] было показано, что у взрослых пациентов с атопическим дерматитом уровень IL-22 в сыворотке крови выше, чем у здоровых. Однако исследований, посвященных изучению взаимосвязи уровня IL-22 и тяжести клинических проявлений атопического дерматита, не проводилось. В то же время имеются сведения о корреляции повышенного показателя этого цитокина с тяжестью хронических воспалительных заболеваний у взрослых пациентов, страдающих псориазом, болезнью Крона, интерстициальными заболеваниями легких и ревматоидным артритом [18–20].

В работе Т. Miyagaki [21] выявлено значительное повышение уровня IL-22 в поврежденной коже и сыворотке крови взрослых пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой и получена корреляция уровня IL-22 в крови с тяжестью заболевания. Повышения содержания IL-17A, -17F и других цитокинов (IL-8, -20, -23p19) не отмечено. Учитывая высказывания исследователей об общности патогенетической основы кожной Т-клеточной лимфомы и атопического

дерматита, базирующиеся на характерных для обоих заболеваний признаках (активация Th2-иммунного ответа, наличие кожного зуда, присоединение бактериальной инфекции), можно предположить, что высокий уровень IL-22 у пациентов с крайне тяжелым атопическим дерматитом может быть фактором риска прогноза заболевания с развитием Т-клеточной лимфомы в будущем.

Исследований, посвященных изучению взаимосвязи уровня IL-17 в сыворотке крови и тяжести проявлений атопического дерматита, в доступной литературе нам не встретилось. Имеются лишь единичные сообщения о корреляции тяжести данного заболевания с количеством в периферической крови Th17-клеток, продуцирующих IL-17 [9]. По результатам нашего исследования установлена отрицательная корреляция этого интерлейкина с индексом тяжести клинических проявлений атопического дерматита и с выраженностью кожного зуда. Отмечено отсутствие данного цитокина у детей с крайне тяжелым атопическим дерматитом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у 50% детей с атопическим дерматитом в сыворотке крови был выявлен IL-22 и у 12,5% детей — IL-17. При крайне тяжелом атопическом дерматите IL-22 определялся у 81,3% больных, и его средний уровень был в 3 раза выше по сравнению с детьми с менее выраженным поражением кожи, что указывает на участие данного цитокина в тяжелом течении атопического дерматита. Наличие и высокий уровень IL-22 в сыворотке крови пациентов с крайне тяжелым атопическим дерматитом может являться фактором риска развития опухолевого процесса в будущем.

У детей с крайне тяжелым атопическим дерматитом IL-17 не встречался и определялся только у 23% детей с менее выраженным поражением кожи, его уровень составил $0,23 \pm 0,58$ пг/мл, при этом отмечена достоверная отрицательная корреляция с выраженностью кожного зуда. IL-17F в сыворотке крови пациентов с атопическим дерматитом не был обнаружен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Souwer Y., Szegedi K., Kapsenberg M. et al. IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease. *Current Opinion Immunol* 2010; 22: 821–826.
2. Louten J., Boniface K., de Waal Malefyt R. Development and function of TH17 cells in health and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 5: 1004–1011.
3. Commins S., Borish L., Steinke J. Immunologic messenger molecules: Cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy*

- Clin Immunol 2010; 125: 2: S53—72.
4. Kolls J.K., Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004; 21: 467—476.
5. Chen Z., Laurence A., Kanno Y. *et al.* Selective regulatory function of Socs3 in the formation of IL-17-secreting T cells. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 8137—8142.
6. Nograles K.E., Zaba L.C., Guttman-Yassky E. *et al.* Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyteresponse pathways. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1092—1102.
7. Park H., Li Z., Yang X.O. *et al.* A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6: 1133—1141.
8. Guttman-Yassky E., Nograles K., Krueger J. Contrasting pathogenesis of atopical dermatitis and psoriasis—Part II: Immune cell subsets and therapeutic concepts. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1420—1432.
9. Koga C., Kabashima K., Shiraishi N. *et al.* Possible pathogenic role of Th17 cells for atopical dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2625—2630.
10. Toda M., Leung D.Y., Molet S. *et al.* Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 875—881.
11. Nograles K.E., Zaba L.C., Shemer A. *et al.* IL-22-producing “T22” T cells account for upregulated IL-22 in atopical dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1244—1252.
12. Duhon T., Geiger R., Jarrossay D. *et al.* Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 2009; 10: 857—863.
13. Boniface K., Bernard F.X., Garcia M. *et al.* IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. *J Immunol* 2005; 174: 3695—3702.
14. Wolk K., Kunz S., Witte E. *et al.* IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity* 2004; 21: 241—254.
15. Guttman-Yassky E., Lowes M.A., Fuentes-Duculan J. *et al.* Low expression of the IL-23/Th17 pathway in atopical dermatitis compared to psoriasis. *J Immunol* 2008; 181: 7420—7427.
16. Wolk K., Witte E., Witte K. *et al.* Biology of interleukin-22. *Semin Immunopathol* 2010; 32: 17—31.
17. Kanda N., Watanabe S. Increased serum human β -defensin-2 levels in atopical dermatitis: Relationship to IL-22 and oncostatin M. *Immunobiology* 2012; 217: 436—445.
18. Wolk K., Witte E., Hoffmann U. *et al.* IL-22 induces lipopolysaccharide-binding protein in hepatocytes: a potential systemic role of IL-22 in Crohn’s disease. *J Immunol* 2007; 178: 5973—5981.
19. Ikeuchi H., Kuroiwa T., Hiramatsu N. *et al.* Expression of interleukin-22 in rheumatoid arthritis: potential role as a proinflammatory cytokine. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1037—1046.
20. Whittington H.A., Armstrong L., Uppington K.M. *et al.* Interleukin-22: a potential immunomodulatory molecule in the lung. *Am J Res Cell Mol Biol* 2004; 31: 220—226.
21. Miyagaki T., Sugaya M., Suga H. *et al.* IL-22, but Not IL-17, Dominant Environment in Cutaneous T-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 7529—7538.

Поступила 11.07.12