

Клинико-диагностическое и прогностическое значение уровня интерлейкина-22 в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом

Профессор О.А. Башкина¹, д.м.н. М.А. Смотровуева¹, Л.Р. Пахнова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России

²ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой», Астрахань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установить клинико-диагностическое и прогностическое значение уровня IL-22 в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом (АтД).

Материал и методы: определены клинико-диагностические и прогностические уровни цитокина IL-22 в сыворотке крови у 95 детей с АтД. АтД легкой степени наблюдался у 22 пациентов, средней степени — у 43, тяжелой степени — у 30. Группу контроля составили 20 условно здоровых детей безотягощенного анамнеза. Всем пациентам проведено иммунологическое обследование (определение уровней общего и специфических IgE в сыворотке крови), выполнен биохимический анализ крови. Определен уровень IL-22 в образцах сыворотки крови с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты исследования: выявлено значимое повышение уровня IL-22 в сыворотке крови у 95 пациентов с АтД по сравнению с практически здоровыми детьми: медиана 175,2 [158,9; 221,5] и 28,7 [25,6; 31,3] пг/мл соответственно ($p=0,039$). Установлена сильная прямая корреляционная зависимость между уровнем IL-22 и индексом SCORAD (scoring of atopic dermatitis — шкала атопического дерматита): $R_s=0,774$ ($p<0,05$). Анализ концентрации IL-22 в сыворотке крови у 80 детей с АтД с гиперпродукцией IgE и у 15 детей с АтД с нормальным содержанием общего IgE показал, что медиана уровня IL-22 составила 196,2 [145,1; 201,2] и 173,9 [151,4; 316,2] пг/мл соответственно ($p=0,197$). Обнаружена слабая корреляция между уровнями общего IgE и IL-22 ($R_s=0,307$, $p<0,05$) при АтД.

Заключение: повышение концентрации IL-22 в сыворотке у всех детей с АтД и ее увеличение при нарастании степени тяжести дерматита позволяют рекомендовать IL-22 в качестве прогностического маркера тяжести дерматита.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, иммунологическое обследование, интерлейкин-22, иммуноглобулин, прогноз, маркер.

Для цитирования: Башкина О.А., Смотровуева М.А., Пахнова Л.Р. Клинико-диагностическое и прогностическое значение уровня интерлейкина-22 в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом. РМЖ. 2019;3:15–18.

ABSTRACT

Clinical diagnostic and predictive value of serum IL-22 in children with atopic dermatitis

O.A. Bashkina¹, M.A. Samotrueva¹, L.P. Pakhnova^{1,2}

¹Astrakhan State Medical University

²N.N. Silishcheva Regional Children's Clinical Hospital, Astrakhan

Aim: to determine clinical diagnostic and predictive value of serum IL-22 levels in children with atopic dermatitis.

Patients and Methods: the study enrolled 95 children with atopic dermatitis. Mild atopic dermatitis was diagnosed in 22 children, moderate in 43 children, and severe in 30 children. Control group included 20 healthy children. Immunological examination (total and specific serum IgE levels) and blood biochemistry were performed in a total of 95 children. Serum IL-22 level was measured by ELISA.

Results: significantly increased IL-22 levels were revealed in atopic dermatitis children as compared with the controls (median 175.2 pg/mL [158.9; 221.5] and 28.7 [25.6; 31.3] pg/mL, respectively; $p=0.039$). Strong direct correlation between IL-22 levels and SCORAD (scoring of atopic dermatitis) index was found ($R_s=0.774$; $p<0.05$). The analysis of IL-22 levels has demonstrated that IL-22 median is 196.2 [145.1; 201.2] pg/mL in 80 children with atopic dermatitis and IgE overproduction and 173.9 [151.4; 316.2] pg/mL in 15 children with atopic dermatitis and normal IgE levels ($p=0.197$). Weak correlation between total IgE and IL-22 levels was revealed in atopic dermatitis ($R_s=0.307$; $p<0.05$).

Conclusion: considering increased serum IL-22 levels in a total of 95 children with atopic dermatitis and tendency to increased IL-22 levels along with the growing severity of dermatitis, IL-22 should be regarded as a predictive marker of dermatitis.

Keywords: children, atopic dermatitis, immunological examination, interleukin-22, immunoglobulin, prediction, marker.

For citation: Bashkina O.A., Samotrueva M.A., Pakhnova L.P. Clinical diagnostic and predictive value of serum IL-22 in children with atopic dermatitis. RMJ. 2019;3:15–18.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является одним из наиболее распространенных атопических заболеваний у детей, которое характеризуется неуклонно рецидивирующим течением и нередко сопровождает человека всю жизнь. Изу-

чению патоморфогенеза и иммуногенеза данной патологии было посвящено значительное количество работ. Сложилось представление о том, что АтД может быть одним из этапов на пути атопического марша и значительную часть пациентов с отягощенной аллергологической

наследственностью будет не только сопровождать на протяжении всей жизни, но и перейдет у них в бронхиальную астму [1, 2]. Остается неясным, какие именно механизмы утяжеляют течение заболевания и способствуют дальнейшей атопической трансформации.

В настоящее время сделаны попытки выявить лабораторные параметры, позволяющие прогнозировать развитие АтД и тяжесть его течения у детей с генетической предрасположенностью, однако пока еще эти лабораторные показатели не нашли широкого практического применения. Более того, прогностическая ценность таких лабораторных критериев, как уровень общего IgE и количество эозинофилов в крови, сомнительна. Как известно, ведущим фактором в патогенезе АтД у большинства больных рассматривают IgE-опосредованную гиперчувствительность. Несмотря на тесную взаимосвязь между кожей и иммунной системой, роль IgE неоднозначна, поскольку не отражает клеточный механизм развития атопии при IgE-независимой форме дерматита [3].

Принимая во внимание тот факт, что иммунологически-индуцированное воспаление кожи у детей сопровождается выбросом в кровь нейромедиаторов, нейропептидов и цитокинов, оказывающих существенное влияние на патогенез АтД [4–6], мы рассмотрели цитокины в качестве высокочувствительных маркеров атопического воспаления кожи.

В частности, интерес представляет интерлейкин-22 (IL-22), который относится к семейству цитокинов IL-10 и участвует в развитии большого числа заболеваний человека аллергического, иммуновоспалительного и аутоиммунного генеза [7, 8]. Доказана роль IL-22 в регуляции пролиферативных процессов и регенерации тканей и слизистых оболочек организма [9–11]. Биологические эффекты IL-22 осуществляются благодаря связыванию с рецептором, представляющим собой гетеродимер, состоящий из IL-22R1 и IL-10R2, который экспрессируется на эпителиальных клетках кожи. Кроме того, установлено, что лиганд-рецепторный комплекс IL-22/IL-22R играет ключевую роль в регуляции иммунных реакций [12].

Подтверждением важной роли IL-22 в патогенезе атопических процессов является тот факт, что IL-22 регулирует равновесие Th1 и Th2 клеток в сторону доминирования Th2, что приводит к развитию аутоиммунных нарушений, в частности АтД [13].

Повышенная экспрессия IL-22 является характерным признаком аллергических процессов в коже. Так, в ходе эксперимента в коже лабораторных животных после кожной сенсибилизации аллергенами пылевых клещей уровень IL-22 значительно увеличился. Показано также, что специфическое эпикутанное воздействие аллергена и повышенная экспрессия IL-22 в коже экспериментальных мышей вызвала хронический дерматит с характерным зудом и воспалением кожи, связанными с Th2-локальным и системным иммунным ответом [14].

В связи с изложенными выше фактами нами была определена **цель исследования**: установить клинико-диагностическое и прогностическое значение уровня IL-22 в сыворотке крови у детей с АтД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России и в отделении аллергологии ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой» (Астрахань).

Проведено открытое сравнительное проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах. Исследование было одобрено этическим комитетом Астраханского ГМУ Минздрава России (протокол № 27 от 21.03.2016).

Нами проанализированы результаты комплексного обследования 95 детей с обострением АтД в возрасте от 1 года до 3 лет: 48 (50%) мальчиков и 47 (50%) девочек, которые находились на лечении в отделении аллергологии и иммунологии ОДКБ им. Н.Н. Силищевой. АтД легкой степени наблюдался у 22 пациентов, АтД средней степени — у 43, АтД тяжелой степени — у 30. Группу контроля составили условно здоровые дети без отягощенного семейного аллергологического и соматического анамнеза (n=20), возраст — 1–3 года. **Критерии включения** в исследование: АтД различной степени тяжести, период обострения, отсутствие изменений в биохимическом анализе крови, наличие информированного добровольного согласия родителей. **Критерии исключения**: наличие другой аллергической (бронхиальная астма, аллергический риноконъюнктивит, острая и хроническая крапивница и др.) и соматической патологии.

В ходе работы все пациенты были обследованы в соответствии с действующими Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АтД 2013 г., включая иммунологическое обследование (определение уровней общего и специфических IgE в сыворотке крови). В биохимическом анализе крови (уровни общего белка, глюкозы, билирубина, креатинина, мочевины, С-реактивного белка, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) отклонений от нормы не выявлено.

Отягощенный семейный анамнез детей по аллергическим заболеваниям отметили 60% опрошенных мам. Вместе с тем в семьях пациентов с АтД нередко наблюдались заболевания органов желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, хронический панкреатит и желчекаменная болезнь) — у 49, 42 и 38% соответственно.

При поступлении в стационар больные предъявляли жалобы: на зуд — 87 детей (91%), нарушение сна — 58 (61%), папулезные высыпания — 43 (45%), пустулезные высыпания — 52 (55%), сухость кожи — 95 (100%).

Уровень общего IgE в сыворотке крови был повышен у 80 (84%) детей с АтД, из них у 73 (91%) детей уровень общего IgE в сыворотке крови был выше 45 МЕ/мл в 2 раза и более. Значительное повышение уровня общего IgE было отмечено у 7 (9%) детей с тяжелым рецидивирующим течением АтД, максимальное значение — 1070 МЕ/мл у ребенка трех лет.

Помимо стандартного набора методов общеклинического обследования определяли уровень IL-22 в образцах сыворотки крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с применением наборов для количественного определения IL-22 в биологических жидкостях «Bender MedSystems Human IL-22 ELISA» (США).

Кровь для определения уровня IL-22 забирали утром натощак из локтевой вены в охлажденные силиконизированные пробирки объемом 5 мл и немедленно помещали на лед. Сыворотку выделяли путем центрифугирования со скоростью 3000 об./мин в течение 5 мин и помещали в силиконовые пробирки. Образцы замораживали и хранили при температуре -70 °С до проведения анализа. Методом ИФА определяли уровень IL-22 в образцах сыворотки крови, используя микропланшеты с сорбированными на дне лунок антителами, специфичными к IL-22 человека. IL-22 тестиру-

емых образцов, стандартов и контрольных образцов связывался со специфическими антителами. Введенный в микропланшет биотиновый конъюгат антител к антителам IL-22 связывался с IL-22, конъюгированным с первыми антителами. После инкубации и промывки из лунок удаляли несвязавшийся биотиновый конъюгат, и в лунки вносили конъюгат — стрептавидин-пероксидазу хрена, связывающийся с биотином, конъюгированным с IL-22. После повторной инкубации и промывки из лунок удаляли несвязавшийся конъюгат стрептавидина, и в лунки вносили субстратный раствор, который взаимодействовал с ферментным комплексом с образованием окрашенного раствора.

Интенсивность окрашивания, измеренная при длине волны 450 нм, прямо пропорциональна концентрации IL-22, присутствующего в тестируемых образцах. Концентрацию IL-22 в образцах определяли по стандартной кривой, построенной по 7 приготовленным разведениям стандарта. Минимально определяемая концентрация IL-22 составила 5 пг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли при помощи статистической программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Анализ данных осуществляли с использованием методов вариационной статистики и непараметрических критериев. Для описания полученных количественных признаков результаты представляли в виде медианы и квартиля Me [25; 75 перцентиль]. Количественную оценку линейной зависимости между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R_s). Критической величиной уровня значимости считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования выявлено значимое повышение уровня IL-22 в сыворотке крови у 95 пациентов с АтД по сравнению с уровнем у практически здоровых детей: медиана 175,2 [158,9; 221,5] и 28,7 [25,6; 31,3] пг/мл соответственно ($p = 0,039$). Статистический анализ данных показал сильную прямую корреляционную зависимость между уровнем IL-22 и индексом SCORAD (scoring of atopic dermatitis — шкала атопического дерматита): $R_s = 0,774$ ($p < 0,05$).

В ходе следующего этапа работы определяли уровень IL-22 в сыворотке крови у детей с АтД в зависимости от степени тяжести дерматита. Результаты показали увеличение уровня IL-22 в сыворотке крови при повышении степени тяжести АтД (табл. 1).

Причинно-следственную связь между повышением уровня IL-22 и степенью тяжести заболевания можно объяснить тем, что при АтД происходит активация Th2-локального и системного иммунного ответа, приводящая к характерному зуду и воспалению кожи. IL-22 способствует гиперплазии эпидермиса и подавляет барьерные функции кожи, усугубляя тем самым клинические проявления патологии.

Как отмечено выше, повышение уровня общего IgE в сыворотке крови отмечено у 80 детей с АтД, медиана составила 139 [72,5; 451,5] МЕ/мл, а у 15 детей обнаружены нормальные показатели общего IgE: 14,5 [8,0; 33,5] МЕ/мл, $p = 0,048$.

Анализ концентрации IL-22 в сыворотке крови у 80 детей с АтД с гиперпродукцией IgE в сравнении с нормальным содержанием общего IgE у 15 детей с дерматитом показал, что медиана IL-22 составила 196,2 [145,1; 201,2] и 173,9 [151,4; 316,2] пг/мл соответственно ($p = 0,197$). Статистический анализ данных показал слабую корреляционную за-

Таблица 1. Уровень IL-22 в сыворотке крови у детей с АтД различной степени тяжести

Показатель	АтД легкой степени	АтД средней степени	АтД тяжелой степени	p
Число пациентов	22	43	30	—
IL-22, пг/мл, медиана [25; 75 перцентиль]	113,6 [73,5; 144,1]	159,3 [124,9; 195,0]	191,9 [107,1; 276,8]	$p_1 = 0,016$ $p_2 = 0,012$ $p_3 = 0,003$

Примечание. p_1 — уровень статистической значимости различий между группами легкой и средней степени тяжести; p_2 — уровень статистической значимости различий между группами средней и тяжелой степени тяжести; p_3 — уровень статистической значимости различий между группами легкой и тяжелой степени тяжести.

Таблица 2. Уровни общего IgE и IL-22 в сыворотке крови у детей с гиперпродукцией IgE при АтД различной степени тяжести

Показатель	АтД легкой степени	АтД средней степени	АтД тяжелой степени	p
Число пациентов	16	38	26	—
IgE, МЕ/мл, медиана [25; 75 перцентиль]	152,5 [95,9; 304,3]	121,4 [72,5; 345,5]	365,6 [236,7; 816,4]	$p_1 = 0,049$ $p_2 = 0,043$ $p_3 = 0,025$
IL-22, пг/мл, медиана [25; 75 перцентиль]	113,3 [79,9; 155,2]	196,1 [157,5; 200,4]	255,3 [209,7; 284,2]	

Примечание. p_1 — уровень статистической значимости различий между группами легкой и средней степени тяжести; p_2 — уровень статистической значимости различий между группами средней и тяжелой степени тяжести; p_3 — уровень статистической значимости различий между группами легкой и тяжелой степени тяжести.

висимость между уровнями общего IgE и IL-22 ($R_s = 0,307$, $p < 0,05$) при АтД. Далее мы изучили уровень IL-22 при повышенном содержании общего IgE (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали значимое повышение в 6 раз уровня IL-22 в сыворотке крови у всех детей с АтД по сравнению с уровнем IL-22 у здоровых детей. Вероятнее всего, данный факт обусловлен значительным количеством задействованных в патологическом аллергическом процессе тучных клеток, которые продуцируют IL-22. Выявлена сильная прямая корреляционная зависимость между уровнем IL-22, индексом SCORAD и степенью тяжести АтД.

Анализ данных показал слабую корреляционную зависимость между уровнями общего IgE и IL-22 при АтД у детей, но выявил связь между этими параметрами в зависимости от степени тяжести дерматита.

Результаты, полученные в исследовании, подтверждаются работой S. Mashiko et al. (2015), где установлено, что высокий уровень IL-22 коррелирует с активностью патологического процесса при атопическом и псориазическом поражении кожи [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленные уровни IL-22 в сыворотке крови могут быть рекомендованы для прогнозирования степени тяжести АтД у детей. Повышенные уровни IL-22 в сыворотке крови определяют активность воспалительных процессов при АтД и могут рассматриваться в качестве дифференциально-диагностических и прогностических критериев для оценки степени тяжести АтД. Результаты, полученные в ходе исследования, ставят вопрос о роли IL-22 в патогенезе АтД, различных вариантов его атопической трансформации, а также коморбидной патологии.

Работа выполнена в рамках гранта конкурса «У.М.Н.И.К.-2016», договор № 11217ГУ/2016 (вн. номер 0026202) от 13.03.2017 по теме: «Разработка лечебно-косметической продукции на основе экстрактов Астраханской грязи и Гинкго билоба для детей, больных атопическим дерматитом».

Литература

1. Ревякина В.А. Атопический дерматит у детей. Современные проблемы. Фарма-тека. 2012;6:34–38. [Revyakina V.A. Atopic dermatitis in children. Modern problems. Farmatek. 2012;6:34–38 (in Russ.).]
2. Гудима Г.О., Ильина Н.И. Аллергия — фундаментальные проблемы и практические вопросы. Иммунология. 2014;35(1):48–50. [Gudima G.O., Ilina N.I. Allergy — fundamental problems and practical issues. Immunology. 2014;35(1):48–50 (in Russ.).]
3. Пампура А.Н. Проблемы и перспективы развития детской аллергологии. Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2015;60(1):7–15. [Pampura A.N. Problems and prospects for the development of pediatric allergology. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2015;60(1):7–15 (in Russ.).]
4. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. Интерлейкины в патогенезе атопических аллергических заболеваний. Аллергология и иммунология. 2014;3:169–176.

- [Berezhnaya N.M., Sepiashvili R.I. Interleukins in the pathogenesis of atopic allergic diseases. Allergy and Immunology. 2014;3:169–176 (in Russ.).]
5. Варламов Е.Е., Елисютина О.Г., Виноградова Т.В. и др. Патогенетические особенности цитокинового профиля у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от возраста. Рос. аллергологический журнал. 2016;4–5:37–42. [Varlamov E.E., Elisyutina O.G., Vinogradova T.V. et al. Pathogenetic features of the cytokine profile in patients with atopic dermatitis depending on age. Russian Allergy Journal. 2016;4–5:37–42 (in Russ.).]
6. Варламов Е.Е., Виноградова Т.В., Пампура А.Н. Профиль цитокинов у детей с атопическим дерматитом. Рос. аллергологический журнал. 2017;14(S1):24–26. [Varlamov E.E., Vinogradova T.V., Pampura A.N. Cytokine profile in children with atopic dermatitis. Russian Allergological Journal. 2017;14(S1):24–26 (in Russ.).]
7. La Manna S., Scognamiglio P.L., Di Natale C. et al. Characterization of linear mimetic peptides of Interleukin-22 from dissection of protein interfaces. Biochimie. 2017;138:106–115. DOI: 10.1016/j.biochi.2017.05.002.
8. Shabgah A.G., Navashenaq J.G., Shabgah O.G. et al. Interleukin-22 in human inflammatory diseases and viral infections. Autoimmun Rev. 2017;16(12):1209–1218. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.004.
9. Cordoro K.M., Hitraya-Low M., Taravati K. et al. Skin-infiltrating, interleukin-22-producing T cells differentiate pediatric psoriasis from adult psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2017;77(3):417–424. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.05.017.
10. Shen H., Zeng B., Wang C. et al. MiR-330 inhibits IL-22-induced keratinocyte proliferation through targeting CTNBN1. Biomed Pharmacother. 2017;91:803–811. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.005.
11. Stefanich E.G., Rae J., Sukumaran S. et al. Pre-clinical and translational pharmacology of a human interleukin-22 IgG fusion protein for potential treatment of infectious or inflammatory diseases. Biochem Pharmacol. 2018;152:224–235. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.03.031.
12. Geng H., Bu H.F., Liu F. et al. In Inflamed Intestinal Tissues and Epithelial Cells, Interleukin 22 Signaling Increases Expression of H19 Long Noncoding RNA, Which Promotes Mucosal Regeneration. Gastroenterology. 2018;155(1):144–155. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.03.058.
13. Robb C.T., McSorley H.J., Lee J. et al. Prostaglandin E2 stimulates adaptive IL-22 production and promotes allergic contact dermatitis. J Allergy. 2018;141(1):152–162. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.045.
14. Lou H., Lu J., Choi E.B. et al. Expression of IL-22 in the Skin Causes Th2-Biased Immunity, Epidermal Barrier Dysfunction, and Pruritus via Stimulating Epithelial Th2 Cytokines and the GRP Pathway. J Immunol. 2017;198(7):2543–2555. DOI: 10.4049/jimmunol.1600126.
15. Mashiko S., Bouguermouh S., Rubio M. et al. Human mast cells are major IL-22 producers in patients with psoriasis and atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(2):351–359.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.033.



ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕССИЙ ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПОЛИКЛИНИК АМБУЛАТОРНЫЙ ПРИЕМ

«Амбулаторная симуляционная технология»



12 СЕНТЯБРЯ | 2019