

DOI: <https://doi.org/10.17816/CI2023231-3>

Д.Г. Купцова, Т.В. Радыгина, Н.Н. Мурашкин, Е.В. Фрейдлин, О.В. Курбатова, С.В. Петричук

## ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ И ХЕМОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

**Аннотация.** Псориаз является хроническим аутовоспалительным заболеванием кожи с наследственной предрасположенностью, обусловленной активацией Т-лимфоцитов и синтезом провоспалительных цитокинов. В патогенезе участвуют популяции Th1- и Th17-лимфоцитов, которые продуцируют TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-17, IL-21 и IL-23. Цель исследования – выявить особенности содержания цитокинов и хемокинов в сыворотке крови у детей с псориазом. Обследовано 88 детей с псориазом разной степени тяжести. Уровень циркулирующих цитокинов определяли мультиплексным методом на приборе Bio-plex 200 с использованием набора MILLIPILEX MAP Human Th17. У детей с псориазом выявлено повышение уровня IL-23, IL-22, IL-12p70, IL-27, IL-17E, IL-17F и TNF $\alpha$ . Показана согласованность функционирования цитокиновой сети у детей с псориазом, которая выражалась в высокой силе связи между цитокинами семейства IL-17 и цитокинами семейства IL-12, между IL-31 и IL-33, а также в значимых корреляциях между GM-CSF и цитокинами IL-2, IL-5, IL-9, IL-10, IL-15 и TNF $\alpha$ . У детей с псориазом выявлена зависимость уровня IL-17A, TNF $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-9, CCL20/MIP3a с тяжестью заболевания по PASI. В исследовании подтверждена патогенетическая роль цитокиновой сети в развитии и поддержании воспалительной реакции при псориазе у детей. Полученные данные обосновывают необходимость применения таргетной антицитокиновой терапии. Уровень провоспалительных цитокинов у детей с псориазом может быть использован в качестве дополнительного лабораторного критерия тяжести состояния и мониторинга эффективности проводимой терапии.

**Ключевые слова:** цитокиновый дисбаланс, псориаз, дети, IL-17, IL-23, TNF $\alpha$ .

D.G. Kuptsova, T.V. Radigina, N.N. Murashkin, E.V. Freidlin, O.V. Kurbatova, S.V. Petrichuk

## PECULIARITIES OF CYTOKINE AND CHEMOKINE CONTENT IN BLOOD SERUM OF CHILDREN WITH PSORIASIS VULGARIS

Russian National Medical Research Center for Children's Health

**Abstract.** Psoriasis is a chronic auto-inflammatory skin disease with a hereditary predisposition due to the activation of T-lymphocytes and the synthesis of pro-inflammatory cytokines. The pathogenesis involves populations of Th1 and Th17 lymphocytes that produce TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-17, IL-21 and IL-23. The aim of the study was to identify the features of the content of cytokines and chemokines in the blood serum of children with psoriasis. 88 children with psoriasis of varying severity were examined. The level of circulating cytokines was determined by the multiplex method on the Bio-plex 200 device using the MILLIPILEX MAP Human Th17 kit. In children with psoriasis, increased levels of IL-23, IL-22, IL-12p70, IL-27, IL-17E, IL-17F and TNF $\alpha$  were detected. The consistency of the functioning of the cytokine network in children with psoriasis was shown, which was expressed in the high strength of the connection between cytokines of the IL-17 family and cytokines of the IL-12 family, between IL-31 and IL-33, as well as in significant correlations between GM-CSF and cytokines IL-2, IL-5, IL-9, IL-10, IL-15 and TNF $\alpha$ . In children with psoriasis, the dependence of the level of IL-17A, TNF $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-9, CCL20/MIP3a with the severity of the disease according to PASI was revealed. The study confirmed the pathogenetic role of the cytokine network in the development and maintenance of an inflammatory response in children with psoriasis. The data obtained substantiate the need for targeted anti-cytokine therapy. The level of proinflammatory cytokines in children with psoriasis can be used as an additional laboratory criterion for the severity of the condition and monitoring the effectiveness of therapy.

**Keywords:** cytokine imbalance, psoriasis, children, IL-17, IL-23, TNF $\alpha$ .

### Введение

Псориаз (ПС) является хроническим аутовоспалительным заболеванием кожи с наследственной предрасположенностью, характеризующимся повышенной пролиферацией эпидермальных

клеток, нарушением кератинизации и воспалительной реакцией в дерме, обусловленной активацией Т-лимфоцитов и синтезом провоспалительных цитокинов [1, 8]. Распространенность псориаза в различных странах колеблется от 0,5

до 3,8 % населения мира, в педиатрической практике распространенность патологии занимает второе место после атопического дерматита и составляет от 0,1 до 1,4 % населения мира [1]. Вульгарный или обыкновенный псориаз является наиболее распространенной клинической формой псориаза у детей, составляющей до 80 % случаев заболеваемости [1, 4].

В основе иммунопатогенеза псориаза лежат нарушения процессов обработки и презентации антигенов дендритными клетками кожи и выработка ими провоспалительных цитокинов [5]. Основными клетками-эффекторами в патогенезе заболевания считаются популяции Th1- и Th17-лимфоцитов, которые продуцируют TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-17, IL-21 и IL-23 [7]. Повышенное содержание этих провоспалительных цитокинов является важным фактором формирования псориазических поражений кожи.

Показано, что Th17-лимфоциты усиливают иммунный ответ Th1-клеток в основном за счет секреции IL-17A. Этот цитокин отвечает за рекрутирование нейтрофилов, активацию клеток врожденного иммунитета, усиление функций В-клеток и высвобождение провоспалительных цитокинов [3]. IL-17A, наиболее значимый цитокин семейства IL-17 (IL-17A, IL-17E, IL-17F и др.), обладает самой высокой провоспалительной биологической активностью и является ключевым эффекторным цитокином патогенеза псориаза [2, 8]. Решающая роль IL-17A при псориазе была доказана положительным клиническим ответом на таргетную биологическую терапию, снижающую уровень IL-17A в поврежденной коже [7].

IL-21 – аутокринный цитокин, способствующий дифференцировке и усилению функций Th17-клеток и ингибирующий образование Treg [11]. IL-21 продуцируется CD4<sup>+</sup> Т-клетками – Th17-лимфоцитами, фолликулярными хелперными Т-клетками, CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> Т-клетками. Повышенный уровень IL-21 часто обнаруживается в тканях и/или сыворотках пациентов с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным заболеванием щитовидной железы и псориазом [5, 11]. В работе Y. Shi и др. (2019) также показано, что уровень IL-21 был значительно повышен как в пораженной коже, так и в периферической крови пациентов с псориазом [15].

В эпидермальном иммунитете при псориазе важную роль отводят популяции Th22-клеток и продукции ими IL-13, IL-22 и IL-26 [5, 7]. Среди этих цитокинов IL-22 относится к классу мощных медиаторов клеточных воспалительных реакций. Взаимодействие IL-22 и IL-10R2 вызывает пролифе-

рацию кератиноцитов, увеличение толщины эпидермиса, подавление путей дифференцировки, а также усиленную миграцию кератиноцитов при псориазе [12]. Реакция кератиноцитов, опосредованная IL-22, и провоспалительное действие этого цитокина усиливаются благодаря его синергизму с другими цитокинами, такими как IFN $\alpha$ , IL-17 и TNF $\alpha$  [12]. Показано, что у пациентов с псориазом более высокие уровни IL-22 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми людьми и прямая корреляция этого цитокина с показателями PASI [5,12].

Решающее значение для выживания и пролиферации Th17- и Th22-клеток при псориазе играет синтез IL-23 (член семейства цитокинов IL-12), имеющий гомологию с IL-12 в ассоциации с субъединицей p40 [9, 10]. Обнаруженная повышенная экспрессия IL-23 и IL-12p40 в псориазических поражениях указывает на важную роль сигнального пути IL-23 при псориазе [7, 10].

Провоспалительный цитокин TNF $\alpha$  действует синергически с другими медиаторами воспаления, включая IL-17, и играет важную роль как в начальной, так и в хронической стадиях псориаза [3, 7, 14]. Для взрослых пациентов с псориазом показаны повышенные уровни TNF $\alpha$  и его рецепторов как в бляшках, так и в сыворотке крови [4, 6, 13]. TNF $\alpha$  был первым цитокином, против которого разработаны терапевтические препараты моноклональных антител для лечения иммуноопосредованных заболеваний [2, 5, 7].

В эпидермальных кератиноцитах высоко экспрессируется комплекс рецепторов IFN $\gamma$ , что делает эти клетки главной мишенью передачи сигналов для этого цитокина [4, 6]. Роль IFN $\gamma$  в патогенном каскаде, связанном с псориазом, в основном характеризует раннюю фазу заболевания, о чем свидетельствует его способность активировать антигенпрезентирующие клетки [6]. IFN $\gamma$  усиливает экспрессию приблизительно 400 генов, кодирующих медиаторы воспаления, типичные для псориаза [6]. Показано, что при каплевидном и бляшечном псориазе регистрируются высокие уровни IFN $\gamma$  [4, 13].

Ранее у взрослых пациентов с псориазом продемонстрированы прямые корреляции ведущих провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-17) с активностью заболевания [4, 5,15]. Многочисленные исследования показали несомненную роль цитокинового дисбаланса в развитии и поддержании хронического воспаления при псориазе. Однако диагностическая значимость циркулирующих цитокинов у детей с псориазом находится в стадии изучения.

Цель исследования – выявить особенности содержания цитокинов и хемокинов в сыворотке крови у детей с вульгарным псориазом.

## Материалы и методы

В исследование включено 88 детей с обычным вульгарным псориазом разной степени тяжести ( $n = 88$ ). Возраст детей с псориазом составил от 1,5 до 18 лет (Me 12,5 (8,5-15,3) лет). Всем пациентам был проведен сбор анамнеза заболевания, включающий возраст, оценку тяжести течения псориаза, наличие и/или отсутствие коморбидных состояний. Тяжесть течения псориаза оценивали по индексу распространенности и тяжести псориазических поражений (Psoriasis Area and Severity Index – PASI). Значение PASI у обследованных детей с псориазом изменялось от 0 до 68 (Me 14,0 (9,0-19,9)). При PASI < 10 степень тяжести псориаза определяли как легкую, при PASI 10-19 как среднетяжелую и при PASI > 20 баллов – тяжелую. Критерии исключения пациентов из исследования: возраст старше 18 лет, другие формы псориаза у детей, наличие тяжелых инфекционных заболеваний, наличие других аутоиммунных заболеваний. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, протокол № 2 от 14 февраля 2020 года.

Уровень циркулирующих цитокинов определяли мультиплексным методом на приборе Bio-plex 200 (Bio-Rad, США). Образцы сыворотки получали методом центрифугирования цельной крови и хранили при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ . В работе использован набор MILLIPLIX MAP Human Th17 (Millipore, Германия), позволяющий одновременно количественно определить уровень 25 цитокинов и хемокинов: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17E/IL-25, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-28A, IL-31, IL-33, GM-CSF, IFN $\gamma$ , CCL20/MIP-3 $\alpha$ , TNF $\alpha$  и TNF $\beta$ . Протокол исследования соответствовал инструкции производителя. При анализе данных для каждого исследуемого цитокина выполнялось построение калибровочной кривой, на основании которой вычислялось значение концентрации цитокина в образце.

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с помощью пакета Statistica 13.0 (StatSoft, США), построение точечных графиков выполнено с использованием Prism Graphpad 9 (США). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медианы (нижний – верхний квартили) – Me (Q0,25-Q0,75). Достоверность различий между группами оценивали непараметрическим U-критерием Манна-Уитни. Различия при  $p < 0,05$  считались достоверными. Для анализа взаимосвязей между определяемыми цитокинами и хемокинами были рассчитаны ранговые коэффициенты корреляции Спирмена.

## Результаты и обсуждение

Анализ уровня циркулирующих цитокинов и хемокинов у детей с псориазом показал большой разброс показателей, который находился от 0,1 до 8300 пг/мл (табл. 1). Максимальная концентрация выявлена для IL-23, которая составила 8300 пг/мл – 961 (706-2046) пг/мл, при этом у 6 % пациентов были отмечены крайне высокие значения данного цитокина – более 5000 пг/мл (табл. 1).

Анализ уровня цитокинов семейства IL-12 (IL-12, IL-23, IL-27) у пациентов с псориазом выявил высокий уровень не только IL-23, но и IL-27 – 622 (492-782) пг/мл, причем у 8 % детей IL-27 детей превышал 1300 пг/мл (табл. 1). Уровень IL-22, относящийся к классу мощных медиаторов клеточных воспалительных реакций, у детей с псориазом составил Me 947 (655-1755) пг/мл. У 31 % детей наблюдались значения IL-22 выше 1000 пг/мл, а у 4 % – выше 6000 пг/мл (табл. 1).

Оценка уровня циркулирующих цитокинов семейства IL-17 (IL-17A, IL-17E, IL-17F) показала, что наибольшие значения характерны для IL-17F – Me 29 (13-61) пг/мл (табл. 1).

При анализе уровня цитокинов семейства фактора некроза опухоли выявлено, что значения TNF $\beta$  у детей с псориазом достигали 230 пг/мл (Me 10 (8-27) пг/мл), а уровень TNF $\alpha$  изменялся от 6,2 до 82 пг/мл (Me 17 (11-22) пг/мл) и у 82 % пациентов был повышен (более 10 пг/мл; табл. 1). Из основных противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-13) у детей с псориазом максимальная концентрация получена для IL-13 – 128 (49-254) пг/мл (табл. 1).

Для анализа взаимосвязей в цитокиновой сети у детей с псориазом были определены ранговые коэффициенты корреляции Спирмена. Анализ показал высокую ( $>0,7$ ;  $n = 88$ ) и очень высокую ( $>0,9$ ) силу связи для некоторых цитокинов (рис. 1). Наиболее сильные корреляционные зависимости выявлены между цитокинами семейства IL-17 (IL-17E/IL-25 и IL-17F) и цитокинами семейства IL-12 (IL-23 и IL-27), а также с цитокинами IL-31 и IL-33 ( $r = 0,86-0,93$ ; рис. 1). Также получены значимые корреляции между GM-CSF и цитокинами IL-2, IL-5, IL-9, IL-10, IL-15 и TNF $\alpha$  ( $r = 0,71-0,78$ ; рис. 1).

При исследовании уровня циркулирующих цитокинов у детей с разной степенью тяжести псориаза по индексу PASI выявлены наиболее значимые отличия в группе детей с тяжелым течением заболевания (PASI > 20). При увеличении PASI получено достоверное повышение концентрации провоспалительных цитокинов – IL-17A ( $p = 0,005$ ), TNF $\alpha$  ( $p = 0,019$ ), IL-2 ( $p = 0,025$ ), IL-6 ( $p = 0,029$ ), IL-9 ( $p = 0,019$ ) и хемокина CCL20/MIP3 $\alpha$  ( $p = 0,005$ ) в группе детей с PASI > 20 относительно пациентов с легкой степенью тяжести псориаза (PASI < 10; рис. 2).

Таблица 1

**Уровень циркулирующих цитокинов и хемокинов  
в сыворотке крови у детей с псориазом, пг/мл**

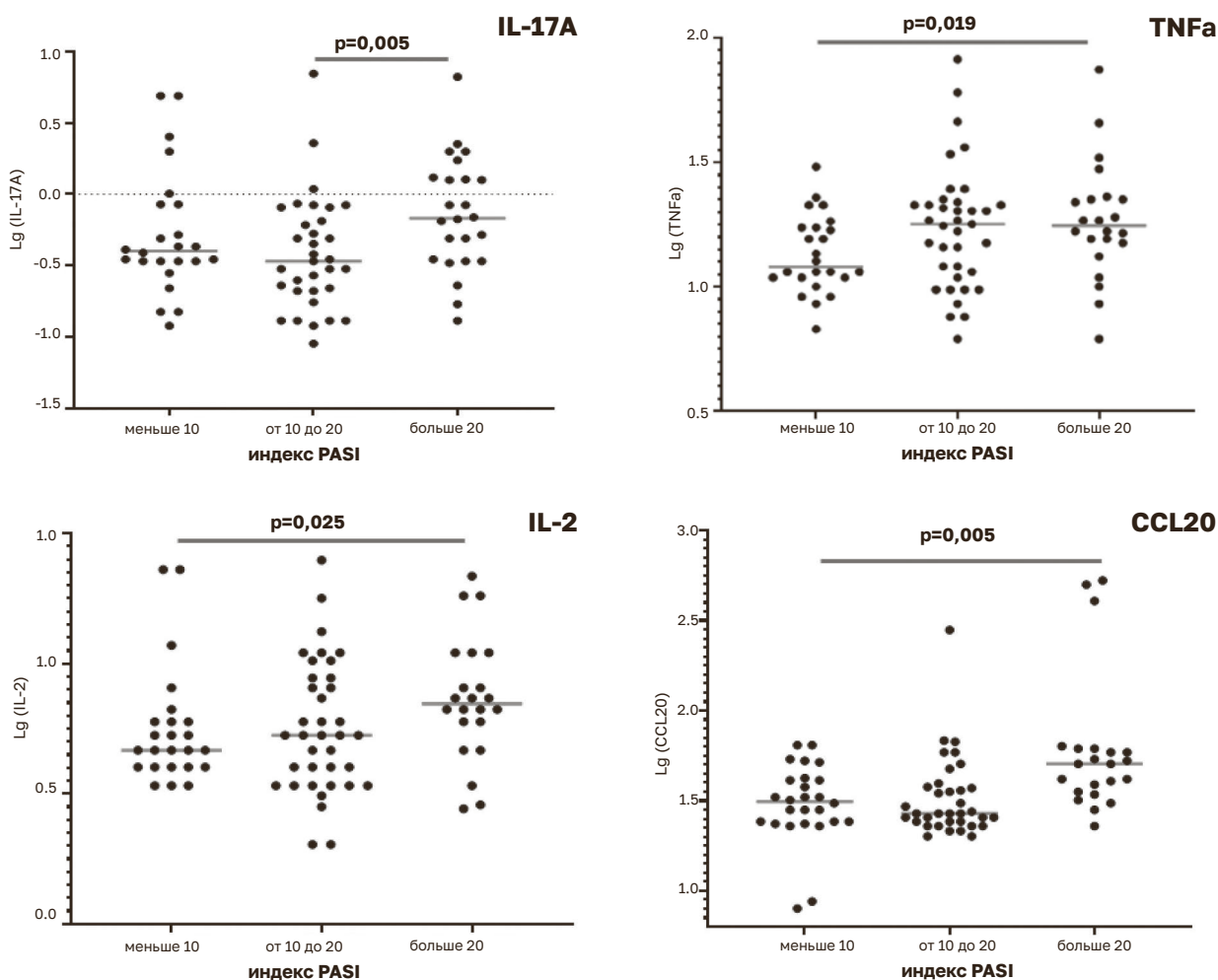
Показатель	Уровень цитокинов (n = 88)				
	Медиана	Минимум	Максимум	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль
CCL20/MIP3a	33,1	8,0	527,7	24,2	50,7
GM-CSF	255,1	79,2	560	190,6	316,7
IFN $\gamma$	3,6	1,2	20	3,1	3,8
TNF $\alpha$	17	6,2	82	11	22
TNF $\beta$	10,1	4,3	230	8	27
IL-1 $\beta$	0,4	0,1	2,3	0,2	0,5
IL-2	5,3	2,1	25	4,1	8,1
IL-4	95,2	57,2	520	76,1	126,6
IL-5	4,5	1,1	40	4,1	6,1
IL-6	5,4	1,1	80	4,2	8,5
IL-9	6,9	2,12	79	4,6	13,5
IL-10	3,5	0,8	16	2,9	4,2
IL-12p70	2,4	0,8	7,5	2,2	2,9
IL-13	128,1	19,2	1050	48,6	254,2
IL-15	7,1	1,5	40	4,7	8,6
IL-17A	0,5	0,1	7	0,3	0,9
IL-17E/IL-25	20	8,1	280	14	47
IL-17F	29,1	5,2	250	13,1	60,7
IL-21	7,4	1,7	35	6,1	10,9
IL-22	947,3	320,2	7000	655	1755
IL-23	960,8	335,8	8300	706,1	2046
IL-27	622,1	104,1	1900	491,6	781,9
IL-28A	231,1	103,4	950	182	413,5
IL-31	43,8	17,2	550	30,7	91,7
IL-33	20,9	7,2	210	13,6	33

В развитии воспаления при псориазе особое значение имеет дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов [4, 5, 14]. Ключевыми молекулярными медиаторами воспаления, которые в значительной степени определяют дифференцировку и функции иммунных клеток внутри псориазных бляшек, являются цитокины и хемокины. Эти медиаторы воспаления играют принципиально

важную роль в патофизиологии псориаза. Определение цитокинового профиля в нашем исследовании у детей с псориазом включало наиболее значимые для данного заболевания цитокины и хемокины, входящие в панель Human Th17: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17E/IL-25, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-28A, IL-31, IL-33, GM-CSF, IFN $\gamma$ , CCL20/MIP-3a, TNF $\alpha$  и TNF $\beta$ .

Показатель	CCL20	GM-CSF	IFN $\gamma$	IL-10	IL-12p70	IL-13	IL-15	IL-17A	IL-17E/IL-25	IL-17F	IL-1b	IL-2	IL-21	IL-22	IL-23	IL-27	IL-28A	IL-31	IL-33	IL-4	IL-5	IL-6	IL-9	TNF $\alpha$	TNF $\beta$
CCL20/MIP3a	1,00	0,43	0,41	0,41	0,23	0,11	0,47	0,64	0,22	0,29	0,32	0,47	0,31	0,31	0,28	0,31	0,48	0,32	0,29	0,11	0,36	0,37	0,49	0,52	0,38
GM-CSF	0,43	1,00	0,59	0,72	0,52	0,36	0,71	0,68	0,44	0,56	0,45	0,77	0,66	0,59	0,58	0,51	0,63	0,55	0,52	0,41	0,78	0,67	0,71	0,71	0,52
IFN $\gamma$	0,41	0,59	1,00	0,55	0,54	0,29	0,58	0,63	0,47	0,55	0,29	0,59	0,55	0,57	0,59	0,49	0,63	0,59	0,56	0,36	0,64	0,49	0,56	0,50	0,60
IL-10	0,41	0,72	0,55	1,00	0,67	0,44	0,62	0,68	0,32	0,50	0,34	0,60	0,66	0,48	0,48	0,53	0,52	0,48	0,42	0,25	0,68	0,57	0,61	0,67	0,39
IL-12p70	0,23	0,52	0,54	0,67	1,00	0,66	0,67	0,49	0,33	0,51	0,24	0,45	0,67	0,46	0,44	0,49	0,31	0,43	0,41	0,07	0,55	0,40	0,36	0,62	0,33
IL-13	0,11	0,36	0,29	0,44	0,66	1,00	0,53	0,33	0,26	0,58	0,30	0,32	0,77	0,44	0,39	0,30	0,32	0,37	0,32	0,20	0,47	0,40	0,34	0,51	0,34
IL-15	0,47	0,71	0,58	0,62	0,67	0,53	1,00	0,69	0,49	0,61	0,55	0,76	0,73	0,64	0,60	0,61	0,50	0,59	0,57	0,30	0,65	0,60	0,62	0,73	0,51
IL-17A	0,64	0,68	0,63	0,68	0,49	0,33	0,69	1,00	0,41	0,56	0,45	0,70	0,57	0,59	0,52	0,46	0,63	0,56	0,50	0,25	0,59	0,53	0,69	0,63	0,55
IL-17E/IL-25	0,22	0,44	0,47	0,32	0,33	0,26	0,49	0,41	1,00	0,83	0,24	0,43	0,56	0,87	0,89	0,74	0,37	0,89	0,90	0,52	0,45	0,58	0,44	0,36	0,62
IL-17F	0,29	0,56	0,55	0,50	0,51	0,58	0,61	0,56	0,83	1,00	0,39	0,55	0,79	0,93	0,90	0,75	0,47	0,89	0,86	0,41	0,55	0,62	0,51	0,52	0,58
IL-1b	0,32	0,45	0,29	0,34	0,24	0,30	0,55	0,45	0,24	0,39	1,00	0,58	0,36	0,37	0,26	0,27	0,36	0,26	0,23	0,37	0,41	0,44	0,43	0,44	0,33
IL-2	0,47	0,77	0,59	0,60	0,45	0,32	0,76	0,70	0,43	0,55	0,58	1,00	0,64	0,62	0,59	0,55	0,53	0,58	0,55	0,38	0,60	0,58	0,66	0,71	0,49
IL-21	0,31	0,66	0,55	0,66	0,77	0,73	0,57	0,56	0,79	0,36	0,64	1,00	0,71	0,68	0,56	0,46	0,68	0,61	0,36	0,66	0,58	0,52	0,67	0,47	0,47
IL-22	0,31	0,59	0,57	0,48	0,46	0,44	0,64	0,59	0,87	0,93	0,37	0,62	0,71	1,00	0,95	0,80	0,51	0,95	0,94	0,48	0,55	0,67	0,59	0,51	0,64
IL-23	0,28	0,58	0,59	0,48	0,44	0,39	0,60	0,52	0,89	0,90	0,26	0,59	0,68	0,95	1,00	0,81	0,50	0,96	0,96	0,46	0,57	0,69	0,58	0,50	0,65
IL-27	0,31	0,51	0,49	0,53	0,49	0,30	0,61	0,46	0,74	0,75	0,27	0,55	0,56	0,80	0,81	1,00	0,30	0,79	0,79	0,28	0,44	0,50	0,40	0,53	0,41
IL-28A	0,48	0,63	0,63	0,52	0,31	0,32	0,50	0,63	0,37	0,47	0,36	0,53	0,46	0,51	0,50	0,30	1,00	0,53	0,49	0,43	0,67	0,70	0,82	0,43	0,83
IL-31	0,32	0,55	0,59	0,48	0,43	0,37	0,59	0,56	0,89	0,89	0,26	0,58	0,68	0,95	0,96	0,79	0,53	1,00	0,97	0,44	0,57	0,66	0,60	0,46	0,66
IL-33	0,29	0,52	0,56	0,42	0,41	0,32	0,57	0,50	0,90	0,86	0,23	0,55	0,61	0,94	0,96	0,79	0,49	0,97	1,00	0,46	0,53	0,67	0,57	0,44	0,65
IL-4	0,11	0,41	0,36	0,25	0,07	0,20	0,30	0,25	0,52	0,41	0,37	0,38	0,36	0,48	0,46	0,28	0,43	0,44	0,46	1,00	0,46	0,56	0,44	0,28	0,49
IL-5	0,36	0,78	0,64	0,68	0,55	0,47	0,65	0,59	0,45	0,55	0,41	0,60	0,66	0,55	0,57	0,44	0,67	0,57	0,53	0,46	1,00	0,75	0,68	0,62	0,59
IL-6	0,37	0,67	0,49	0,57	0,40	0,40	0,60	0,53	0,58	0,62	0,44	0,58	0,58	0,67	0,69	0,50	0,70	0,66	0,67	0,56	0,75	1,00	0,79	0,59	0,76
IL-9	0,49	0,71	0,56	0,61	0,36	0,34	0,62	0,69	0,44	0,51	0,43	0,66	0,52	0,59	0,58	0,40	0,82	0,60	0,57	0,44	0,68	0,79	1,00	0,60	0,75
TNF $\alpha$	0,52	0,71	0,50	0,67	0,62	0,51	0,73	0,63	0,36	0,52	0,44	0,71	0,67	0,51	0,50	0,53	0,43	0,46	0,44	0,28	0,62	0,59	0,60	1,00	0,41
TNF $\beta$	0,38	0,52	0,60	0,39	0,33	0,34	0,51	0,55	0,62	0,58	0,33	0,49	0,47	0,64	0,65	0,41	0,83	0,66	0,65	0,49	0,59	0,76	0,75	0,41	1,00

**Рис. 1.** Тепловые карты коэффициентов корреляции Спирмена между цитокинами у детей с псориазом. Значимые коэффициенты корреляции выделены жирным цветом, красный цвет соответствует 1, синий цвет – коэффициенту корреляции 0



**Рис. 2.** Распределение пациентов с легкой (PASI < 10), средне-тяжелой (PASI 10-20) и тяжелой (PASI > 20) степенью тяжести псориаза у детей по уровню циркулирующих цитокинов. По оси ординат представлен Lg (1 + концентрация цитокина, пг/мл)

В исследовании у детей с псориазом отмечен повышенный плазменный уровень провоспалительных цитокинов – IL-23, IL-22, IL-12p70, IL-27, IL-17E, IL-17F, TNF $\alpha$ , продуцируемых активированными лимфоцитами и кератиноцитами [7, 13]. Наибольший уровень показателей в сыворотке крови выявлен для IL-23 (8300 пг/мл), IL-22 (7000 пг/мл) и IL-27 (1900 пг/мл). Важно отметить, что концентрация TNF $\alpha$  была более 10 пг/мл повышена у 82 % детей с псориазом. Как известно, IL-23 усиливает пролиферацию и нарушает дифференцировку кератиноцитов, приводя к формированию характерных псориазных высыпаний на коже и акантозу эпидермиса [5, 10]. Повышенный уровень IL-17, IL-22, IL-23 согласуется с данными о ведущей роли этих цитокинов в прогрессировании воспалительного процесса кожи и подтверждает тот факт, что путь IL-23/Th17 играет доминирующую роль в патогенезе псориаза [8, 9, 10, 12]. IL-22 нарушает терминальную дифференцировку кератиноцитов, тем самым вызывая характерные нарушения в эпидермисе при псориазе [7, 12]. Полученные нами данные обосновывают правильность применения антицитокиновой терапии у детей с псориазом.

В исследовании показана координированность цитокиновой сети у детей с псориазом, которая выражалась в высокой и очень высокой силе связи между цитокинами семейства IL-17 и цитокинами семейства IL-12 (IL-23 и IL-27), между IL-31 и IL-33, а также в значимых корреляциях между GM-CSF и цитокинами IL-2, IL-5, IL-9, IL-10, IL-15 и TNF $\alpha$ . Данный результат означает, что при псориазическом воспалении повышается уровень не единичных цитокинов, а весь спектр провоспалительных медиаторов.

У детей с тяжелым течением псориаза, как и у взрослых пациентов, выявлено значимое увеличение основных провоспалительных цитокинов (IL-17A, TNF $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-9) и хемокина CCL20/MIP3 $\alpha$  по сравнению с пациентами с легкой степенью тяжести заболевания. Полученные нами результаты о повышении уровня TNF $\alpha$  в сыворотке крови и его зависимости от индекса PASI согласуются с данными других исследователей о важной роли этого цитокина в инициации и поддержании активности иммунной системы и воспалительной реакции кожи у пациентов с псориазом [4, 7, 13].

### Выводы

Таким образом, в исследовании подтверждена патогенетическая роль цитокиновой сети в развитии и поддержании воспалительной реакции при псориазе у детей. Полученные нами данные о повышении ведущих провоспалительных цитокинов обосновывают необходимость применения таргетной антицитокиновой терапии у детей с псориа-

зом. Установлено, что уровень провоспалительных цитокинов у детей с псориазом напрямую отражает тяжесть заболевания по индексу PASI и может быть использован в качестве дополнительного лабораторного критерия тяжести состояния и мониторинга эффективности проводимой терапии.

### Литература / References

1. Круглова Л.С. Псориаз в детском возрасте: клиническое течение и тактика ведения // Журнал Международной Медицины. Педиатрия/неонатология. – 2019. – Т. 2. – № 36. – С. 19–25.
2. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 84–95.
3. Сорокина Е.В., Бишева И.В. Роль клеток врожденной иммунной системы при псориазе // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98. – № 5. – С. 59–64.
4. Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммунный патогенез псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 4. – С. 20–26.
5. Chhabra S., Dogra S., Sharma K., Raychaudhuri S.K., Raychaudhuri S.P. Recent Update on Immunopathogenesis of Psoriasis // Indian J Dermatol. – 2022. – Vol. 67. – № 4. – P. 360–373.
6. Dai H., Adamopoulos I.E. Psoriatic arthritis under the influence of IFN $\gamma$  // Clin Immunol – 2020. – Vol. 218. – P. 1–13.
7. de Alcantara C.C., Reiche E.M.V., Simão A.N.C. Cytokines in psoriasis // Adv Clin Chem – 2021. – Vol. 100. – P. 171–204.
8. Furue M., Furue K., Tsuji G., Nakahara T. Interleukin-17A and Keratinocytes in Psoriasis // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol 21. – № 4. – P. 1–21.
9. Ghoreschi K., Balato A., Enerbäck C., Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis // Lancet. – 2021. – Vol. 397. – № 10275. – P. 754–766.
10. Lebowitz M. Interleukin-23 blockade: Another breakthrough in the treatment of psoriasis // Lancet. – 2019. – Vol. 394. – P. 544–46.
11. Long D., Chen Y., Wu H., Zhao M., Lu Q. Clinical significance and immunobiology of IL-21 in autoimmunity // Journal of autoimmunity. – 2019. – Vol. 99. – P. 1–14.
12. Lopez D.V., Kongsbak-Wismann M. Role of IL-22 in homeostasis and diseases of the skin // APMIS. – 2022. – Vol. 130. – № 6. – P. 314–322.
13. Michalak-Stoma A., Bartosińska J., Raczkiwicz D., Kowal M., Kozak J., Gujski M., Krasowska D., Chodorowska G. Multiple Cytokine Analysis of Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Treg Cytokine Pathway for Individual Immune Profile Assessment in Patients with Psoriasis // Med Sci Monit. – 2022. – Vol. 28. – P. 1–15.
14. Seyedmiraie H., Rezaei N. Cytokine alterations in psoriasis: an updated review // Expert Rev Clin Immunol. – 2021. – Vol. 17. – № 12. – P. 1323–1335.
15. Shi Y., Chen Z., Zhao Z., Yu Y., Fan H., Xu X., Bu X., Gu, J. IL-21 Induces an Imbalance of Th17/Treg Cells in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Patients // Front Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 1–12.

### **Сведения об авторах**

Купцова Дарья Геннадьевна – врач клинической лабораторной диагностики, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии.

Радыгина Татьяна Вячеславовна – к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии.

Мурашкин Николай Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии, врач-дерматовенеролог, главный научный сотрудник.

Фрейдлин Екатерина Валерьевна – лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии.

Курбатова Ольга Владимировна – к.м.н., заведующая лабораторией экспериментальной иммунологии и вирусологии, старший научный сотрудник, врач клинической лабораторной диагностики.

Петричук Светлана Валентиновна – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии.

### **Автор для переписки**

Купцова Дарья Геннадьевна, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dg.kuptsova@gmail.com.