

РОЛЬ СЫВОРОТОЧНОГО IgE И IL-17A В ПАТОГЕНЕЗЕ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЫ

© Кривонкина Е.А.^{1,2}, Юдина С.М.¹¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

² Больница скорой медицинской помощи г. Петрозаводска (БСМП г. Петрозаводска)

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

Цель: сопоставительный анализ уровня сыровоточного IgE, IL-17A у пациентов с острой спонтанной крапивницей, рассмотрение их в качестве предикторов прогрессирования к хроническим формам.

Материалы и методы. Исследуемую группу составили 48 пациентов с острой спонтанной крапивницей, группу контроля – 18 здоровых доноров. Исследование IL-17A, IgE в сыровотке проводили методом ИФА.

Результаты. Пациенты разделены на группы по уровню сыровоточного IgE: I – 24 пациента с нормальным уровнем (до 100 МЕ/мл), II – 13 с умеренно повышенным (100-500 МЕ/мл), III – 11 со значительно высоким (свыше 500 МЕ/мл), в группе контроля – 22,19±46,08 МЕ/мл. У пациентов группы I содержание IgE сопоставимо с контрольной (33,92±27,46 МЕ/мл), II – в 9,9 раза (220,75±135,1 МЕ/мл), III – в 85,4 раза (1894,28±1171,73 МЕ/мл) превышало показатели контроля. У пациентов I IL-17A в 2 раза выше показателей контрольной (45,16±6,49 пг/мл и 23,05±19,92 пг/мл соответственно), II – также в 2 раза выше (44,9±4,32 пг/мл), III – превышало в 2,2 раза (49,66±3,98 пг/мл). Выявлено достоверное повышение IL-17A как у пациентов с нормальным уровнем сыровоточного IgE ($p=0,0044$, $p<0,05$, Уэмп. Mann-Whitney=45,5), так и у пациентов с высоким ($p=0,0011$, $p<0,05$, Уэмп. Mann-Whitney=26,0) и значительно высоким его уровнем ($p=0,0004$, $p<0,05$, Уэмп. Mann-Whitney=76,5). Выявлена достоверная корреляция между повышенным уровнем сыровоточного IgE и IL-17A ($R=0,29$, $p=0,045$, $p<0,05$).

Заключение. Повышенная продукция IL-17A у пациентов с острой спонтанной крапивницей свидетельствует о его роли в патогенезе. Достоверная корреляционная связь между повышенным сыровоточным IgE и IL-17A позволяет предположить: высокий уровень сыровоточного IgE при острой крапивнице отражает не только IgE-обусловленный ответ, но и возможность развития Th2-ответа в условиях аутореактивности. Пациенты с высоким уровнем сыровоточного IgE, IL-17A могут быть отнесены к группе риска хронизации заболевания.

Ключевые слова: спонтанная крапивница; аутоиммунитет; сыровоточный IgE; IL-17A; предикторы.

Кривонкина Евгения Александровна – соискатель кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, КГМУ, г. Курск; врач аллерголог-иммунолог, БСМП г. Петрозаводска, г. Петрозаводск. ORCID iD: 0000-0002-9224-3776. E-mail: krivonkina@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Юдина Светлана Михайловна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5074-9595. E-mail: ksmu-immunology@mail.ru

В современном мире одну из лидирующих позиций в структуре аллергопатологии занимает крапивница. Как известно по данным многочисленных источников, распространенность острой крапивницы среди населения составляет до 20%, при этом у 0,5-1% отмечается хронизация заболевания, что, в свою очередь, существенно ухудшает качество жизни пациентов [8, 10, 18]. При этом у 30% людей, страдающих хронической спонтанной крапивницей, заболевание протекает в среднетяжелой и тяжелой форме с длительностью более 5 лет [13].

Диагностика заболевания до настоящего времени осуществляется преимущественно на основании клинических данных, с назначением терапии *ex juvantibus*, что зачастую оказывается малоэффективным, удлиняет период достижения эффекта лечения и контроля над симптомами заболевания [10, 13].

С учетом этого научные исследования последних десятилетий посвящены углубленному изучению патогенетических аспектов крапивницы, поиску биомаркеров, позволяющих осу-

ществлять мониторинг активности заболевания, прогнозировать его течение и эффективность терапии, а также определению предикторов перехода острых форм заболевания в хронические [11, 13, 17].

Среди патогенетических механизмов хронической спонтанной крапивницы у 40-50% пациентов ведущую роль отводят аутоиммунному [6, 7, 12, 13, 15, 16]. Аутоиммунные механизмы активации тучных клеток у пациентов с хронической спонтанной крапивницей подразделяют на два типа. Аутоиммунный механизм I типа заключается в активации аутоантигенами I типа («аутоаллергенами») тучных клеток и базофилов путем связывания IgE-антител. Аутоиммунный механизм типа II характеризуется активацией эффекторных клеток путем связывания IgG-антител с IgE или с FcRI, с участием C5a компонента комплемента и рецептора CD88/C5aR. IgG-антитела, связываясь с низкоаффинным IgE (FcεRII) рецептором, могут активировать эозинофилы и вызывать последующую дегрануляцию тучных клеток [14].

Описано также существование природных анти-FcεRIα антител, обнаруженных у здоровых субъектов, что подтверждается результатами кожных тестов с аутологичной сывороткой и может быть объяснено концепцией «условного аутоиммунитета». Предполагается, что эти антитела могут вызывать развитие хронической спонтанной крапивницы только при определенных условиях, становясь патогенными с течением времени, в зависимости от состояния занятости FcεRI его естественным лигандом IgE. С другой стороны, указанные антитела не приводят к клиническим проявлениям у пациентов со многими ревматологическими и аллергическими заболеваниями и могут быть нефункциональными [13, 14].

Показано также, что у ряда пациентов с хронической спонтанной крапивницей в сыворотке крови одновременно определяются IgE-антитела и IgG-анти-IgE/FcεRI, присутствие которых указывает на наличие в патогенезе аутоиммунных реакций I и II типа [14].

В настоящее время в патогенезе аутоиммунных реакций установлена существенная роль Т-хелперов 17 типа (Th17) и продуцируемых ими цитокинов, достоверное повышение уровня которых, и в первую очередь IL-17A, подтверждено положительным тестом с аутологичной сывороткой [1, 3, 4, 5, 13, 15]. На основании результатов многочисленных исследований, цитокины семейства IL-17 рассматриваются в качестве одного из потенциальных биомаркеров хронической спонтанной крапивницы [9], так же как и сывороточный IgE. По мнению ряда авторов, повышение циркулирующего IgE у пациентов с хронической спонтанной крапивницей может отражать развитие Th2-ответа в условиях аутореактивности [2].

С учетом изложенного, целью данного исследования явился сопоставительный анализ уровня сывороточного IgE и IL-17A у пациентов с острой формой спонтанной крапивницы для рассмотрения их в качестве предикторов прогрессирования к хроническим формам заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемую группу включено 48 пациентов с острой спонтанной крапивницей (средний возраст 41,8±13,2 года), госпитализированных в больницу скорой медицинской помощи г. Петрозаводска. Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст пациентов до 55 лет, неотягощенный аллергоанамнез, спонтанно развившееся заболевание без указания на предполагаемый провоцирующий фак-

тор, отсутствие существенных сопутствующих заболеваний. Группу контроля составили 18 здоровых доноров. Определение уровня IL-17A, сывороточного IgE проводилось методом ИФА с использованием тест-системы «Вектор-Бест». Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерной программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Для сравнения полученных данных использован непараметрический метод – критерий знаковых рангов U-test Mann-Whitney (статистически значимый уровень при p<0,05). Корреляционный анализ проведен с помощью ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных результатов пациенты были разделены на три группы: в I группу включено 24 пациента с нормальным уровнем сывороточного IgE (до 100 МЕ/мл), во II группу – 13 пациентов с умеренно повышенным IgE (от 100-500 МЕ/мл) и в III группу – 11 пациентов со значительно высоким уровнем сывороточного IgE (свыше 500 МЕ/мл). Средняя концентрация сывороточного IgE в группе контроля составила 22,19±46,08 МЕ/мл.

Как показали результаты исследования, у пациентов первой группы средний уровень сывороточного IgE был в пределах нормы (33,92±27,46 МЕ/мл) и сопоставим с показателями контрольной группы. Среди пациентов второй группы отмечено повышение IgE в 9,9 раза по сравнению с контрольной группой (220,75±135,1 МЕ/мл) и у пациентов третьей группы выявлено значительное увеличение уровня IgE – в 85,4 раза (1894,28±1171,73 МЕ/мл) (рис. 1). При анализе цитокинового профиля у всех пациентов первой группы констатировано повышение содержания в сыворотке крови IL-17A в 2 раза в сравнении с контрольной группой (45,16±6,49 пг/мл и 23,05±19,92 пг/мл соответственно). У пациентов второй группы с повышенным содержанием сывороточного IgE уровень IL-17A также был повышен в 2 раза (44,9±4,32 пг/мл). У пациентов третьей группы со значительно высоким уровнем сывороточного IgE содержание IL-17A в сыворотке крови в 2,2 раза превышало контрольные значения (49,66±3,98 пг/мл) (рис. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о достоверном повышении цитокина IL-17A как у пациентов с нормальным уровнем сывороточного IgE (p=0,0044, p<0,05, Uэмп. Mann-Whitney=45,5), так и у пациентов с высоким (p=0,0011, p<0,05, Uэмп. Mann-Whitney=26,0) и значительно высоким уровнем сывороточного

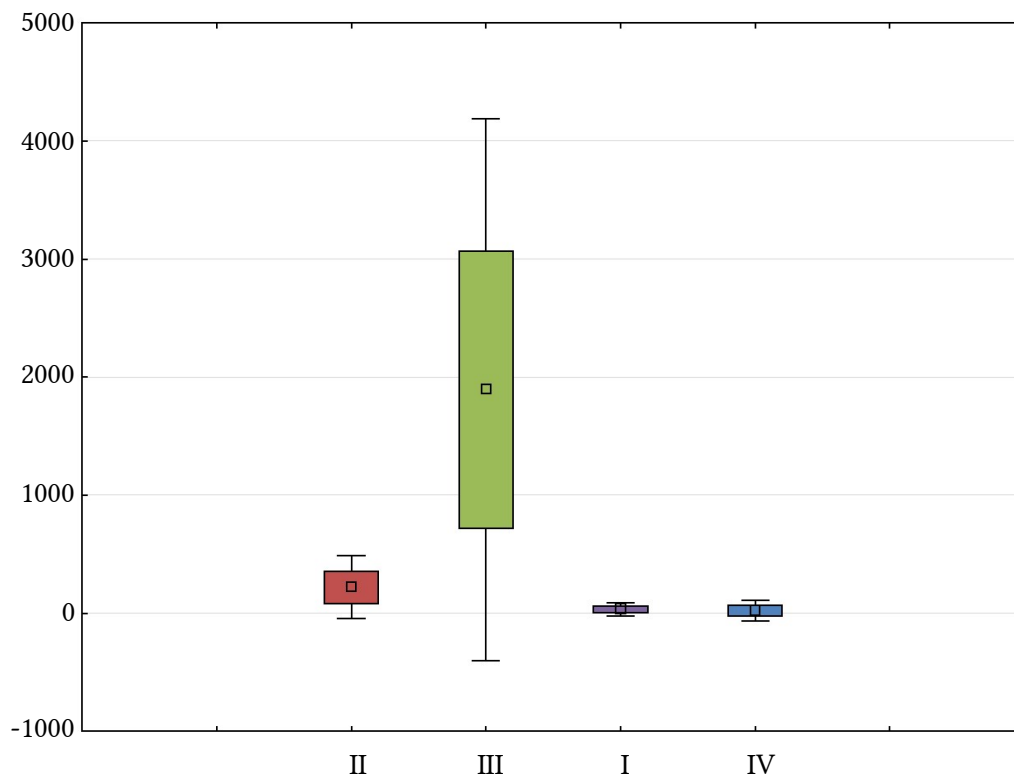


Рис. 1. Уровень сывороточного IgE.

Примечание: I – группа I (IgE нормальный), II – группа II (IgE высокий), III – группа III (IgE значительно повышенный), IV – контрольная группа.

Fig. 1. The level of serum IgE.

Note: I – group I (IgE normal), II – group II (IgE high), III – group III (IgE increase), IV – control group.

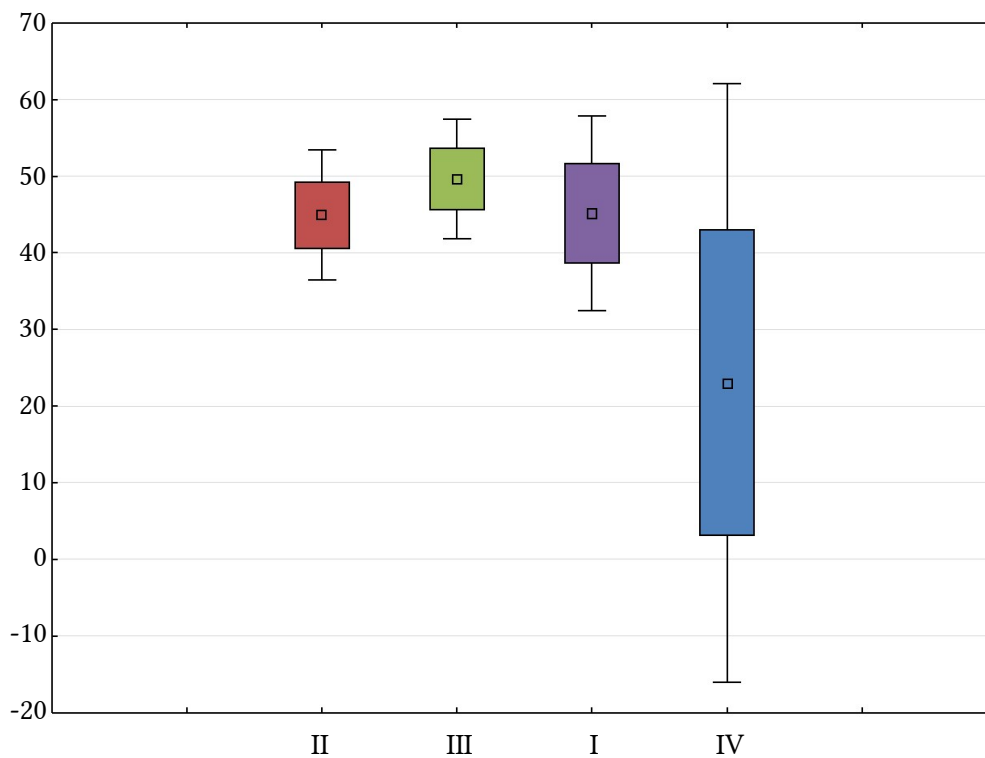


Рис. 2. Уровень IL-17A.

Примечание: I – группа I, II – группа II, III – группа III, IV – контрольная группа.

Fig. 2. Level of IL-17A.

Note: I – group I, II – group II, III – group III, IV – control group.

IgE ($p=0,0004$, $p<0,05$, Уэмп. Mann-Whitney=76,5). Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал достоверную корреляционную связь между повышенным уровнем сывороточного IgE и IL-17A ($R=0,29$, $p=0,045$, $p<0,05$).

Анализируя полученные данные, следует отметить, что острая спонтанная крапивница сопровождается гиперсекрецией сывороточного IgE и ИЛ-17А. Повышенная продукция ИЛ-17А у пациентов с острой спонтанной крапивницей свидетельствует о важной роли данного цитокина в патогенезе острых форм спонтанной крапивницы.

Достоверная корреляционная связь между повышенным уровнем сывороточного IgE и ИЛ-17А позволяет сделать предположение, что высокий уровень сывороточного IgE при острой крапивнице отражает не только IgE-обусловленный ответ, но и возможность развития Th2-ответа в условиях аутореактивности.

Пациенты с высоким уровнем сывороточного IgE и ИЛ-17А могут быть отнесены к группе риска хронизации заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Данное исследование было утверждено Комитетом по этике и проведению клинических исследований КГМУ (протокол № 6 от 15.10.2013 г.). От всех пациентов и/или их законных представителей было получено согласие на участие в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. Семейство интерлейкинов-17. *Аллергология и иммунология*. 2010;11(3):213-223 [Berezhnaya N.M., Sepiashvili R.I. Family of interleukins-17. *Allergologiya i immunologiya*. 2010;11(3):213-223 (in Russ.)].
2. Синельникова Н.А., Калинина Н.М., Савенкова Н.Д. Представления об иммунопатогенезе хронической крапивницы у детей. *Российский аллергологический журнал*. 2017; 1:139-141 [Sinelnikova N.A., Kalinina N.M., Savenkova N.D. Immunopathogenesis of chronic urticaria in children. *Russian Journal of Allergy*. 2017; 1:139-141 (in Russ.)].
3. Atwa M.A., Emara A.S., Youssef N., Bayoumy N.M. Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF- α among atients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin test. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28(4):469-474. DOI: 10.1111/jdv.12124.
4. Bettelli E., Korn T., Oukka M., Kuchroo V.K. Induction and effector functions of T(H)17 cells. *Nature*. 2008; 453(7198):1051-1057. DOI: 10.1038/nature07036.
5. Chen Q., Zhong H., Chen W.C., Zhai Z., Zhou Z., Song Z., Hao F. Different expression patterns of plasma Th1-, Th2-, Th17- and Th22-related cytokines correlate with serum autoreactivity and allergen sensitivity in chronic spontaneous urticarial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(3):441-448. DOI: 10.1111/jdv.14541.
6. Confino-Cohen R., Chodick G., Shalev V., Leshno M., Kimhi O., Goldberg A. Chronic urticarial and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(5):1307-13. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.043.
7. Degirmenci P.B., Kirmaz C., Vatanserver S., Onur E., Nal E., Erdin S., Ozyurt B. Analysis of the association of chronic spontaneous urticaria with interlekin-4, -10, transforminggrowth factor- β 1, interferon- γ , interleukin-17A and -23 by autologous serum skin test. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017; 34(1):70-76. DOI: 10.5114/pdia.2016.57679.
8. Deza G., Ricketti P.A., Giménez-Arnau A.M., Casale T.B. Emerging Biomarkers and Therapeutic Pipelines for Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(4):1108-1117. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.02.024.
9. Dos Santos J.C., Azor M.H., Nojima V.Y., Lourenço F.D., Prearo E., Maruta C.W., Rivitti E.A., da Silva Duarte A.J., Sato M.N. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and imbalanced regulatory T-cell cytokines production in chronic idiopathic urticarial. *Int Immunopharmacol*. 2008; 8(10):1433-1440. DOI: 10.1016/j.intimp.2008.05.016.
10. Folci M., Heffler E., Canonica G.W., Furlan R., Brunetta E. Cutting Edge: Biomarkers for Chronic Spontaneous Urticaria. *J Immunol Res*. 2018; 2018:5615109. DOI: 10.1155/2018/5615109.
11. Gregoriou S., Rigopoulos D., Katsambas A., Katsarou A., Papaioannou D., Gkoukvi A., Kontochristopoulos G., Danopoulou I., Stavrianeas N., Kalogeromitros D. Etiologic aspects and prognostic factors of patients with chronic urticaria: nonrandomized, prospective, descriptive study. *J Cutan Med Surg*. 2009; 13(4):198-203.
12. Hatada Y., Kashiwakura J., Hayama K., Fujisawa D., Sasaki-Sakamoto T., Terui T., Ra C., Okayama Y. Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 161(2):154-158. DOI: 10.1159/000350388.
13. Kolkhir P., André F., Church M.K., Maurer M., Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticarial. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47(1):19-36. DOI: 10.1111/cea.12870.
14. Kolkhir P., Church M.K., Weller K., Metz M., Schmetzer O., Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(6):1772-1781.

- DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.050.
15. Lin W., Zhou Q., Liu C., Ying M., Xu S. Increased plasma IL-17, IL-31, and IL-33 levels in chronic spontaneous urticaria. *Sci Rep.* 2017; 7(1):177-197. DOI: 10.1038/s41598-017-18187-z.
16. Magen E., Zueva E., Mishal J., Schlesinger M. The clinical and laboratory characteristics of acute spontaneous urticaria and its progression to chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37(5):394-399. DOI: 10.2500/aap.2016.37.3971.
17. Rabelo-Filardi R., Daltro-Oliveira R., Campos R.A. Parameters associated with chronic spontaneous urticaria duration and severity: a systematic review. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013; 161(3):197-204. DOI: 10.1159/000346896.
18. Ye Y.M., Park J.W., Kim S.H., Ban G.Y., Kim J.H., Shin Y.S., Lee H.Y., Park H.S.; PRANA Group. Prognostic Factors for Chronic Spontaneous Urticaria: A 6-Month Prospective Observational Study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016; 8(2):115-23. DOI: 10.4168/aaair.2016.8.2.115.

Поступила в редакцию 13.10.2019

Подписана в печать 20.12.2019

Для цитирования: Кривонкина Е.А., Юдина С.М. Роль сывороточного IgE и IL-17A в патогенезе спонтанной крапивницы. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2019; (4):90–95. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/11.

ROLE OF SERUM IgE AND IL-17A IN PATHOGENESIS OF SPONTANEOUS URTICARIA

© Krivonkina E.A., Yudina S.M.

¹ Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

² Petrozavodsk Hospital of Emergency Medical Care (Petrozavodsk HEMC)

40, Kirova St., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185031, Russian Federation

Objective: a comparative analysis of the level of serum IgE, IL-17A in patients with acute spontaneous urticaria, and their consideration as predictors of progression to chronic forms.

Materials and methods. The study group consisted of 48 patients with acute spontaneous urticaria, the control group consisted of 18 healthy donors. The study of IL-17A, IgE in serum was performed by ELISA.

Results. Patients are divided into groups according to the level of serum IgE: I – 24 patients with a normal level (up to 100 IU/ml), II – 13 with a moderately elevated (100-500 IU/ml), III – 11 with a significantly high (over 500 IU/ml), in the control group – 22.19 ± 46.08 IU/ml. In patients I, the IgE content is comparable with the control (33.92 ± 27.46 IU/ml), II – 9.9 times (220.75 ± 135.1 IU/ml), III – 85.4 times ($1,894.28 \pm 1,171.73$ IU/ml) exceeded the control values. In patients I, IL-17A is 2 times higher than the control (45.16 ± 6.49 pg/ml, 23.05 ± 19.92 pg/ml, respectively), II is also 2 times higher (44.9 ± 4.32 pg/ml), III – exceeded 2.2 times (49.66 ± 3.98 pg/ml). A significant increase in IL-17A was revealed both in patients with normal serum IgE levels ($p = 0.0044$, $p < 0.05$, Mann-Whitney U test = 45.5), and in patients with high ($p = 0.0011$, $p < 0.05$, Uemp, Mann-Whitney U test = 26.0) and a significantly high level of this indicator ($p = 0.0004$, $p < 0.05$, Mann-Whitney U test = 76.5). A significant correlation was revealed between the elevated serum IgE and IL-17A ($R = 0.29$, $p = 0.045$, $p < 0.05$).

Conclusion. The increased production of IL-17A in patients with acute spontaneous urticaria indicates its role in pathogenesis. A reliable correlation between elevated serum IgE and IL-17A suggests: a high level of serum IgE in acute urticaria reflects not only an IgE-mediated response, but also the possibility of developing a Th2 response under conditions of autoreactivity. Patients with high levels of serum IgE, IL-17A may be at risk of having the chronic disease.

Keywords: spontaneous urticaria; autoimmunity; serum IgE; IL-17A; predictors.

Krivonkina Evgeniya A. – Seeker for PhD in Medical Sciences of Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology, KSMU, Kursk, Russian Federation; allergist-immunologist, Petrozavodsk HEMC, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9224-3776. E-mail: krivonkina@yandex.ru (correspondence author)

Yudina Svetlana M. – DM, Professor, Head of Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5074-9595. E-mail: ksmu-immunology@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the Regional Ethical Committee under KSMU (Protocol No. 6 of 15 October 2013). All pa-

tients and/or their legal representatives gave the consent to participate in the study.

Received 13.10.2019

Accepted 20.12.2019

For citation: Krivonkina E.A., Yudina S.M. Role of serum IgE and IL-17A in pathogenesis of spontaneous urticaria. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019; (4):90–95. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/11.