

Популяция Th17/Th1 лимфоцитов в прогнозе эффективности биологической терапии у детей с аутоиммунными заболеваниями

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-4-101-104>

Петричук С. В., Радыгина Д. Г., Купцова Д. Г., Курбатова О. В., Коняшин М. В., Фисенко А. П.

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, с. 1, Россия

Ключевые слова: дети, аутоиммунные заболевания, биологическая терапия, прогноз эффективности, Th17/Th1 лимфоциты

Для цитирования: Петричук С.В., Радыгина Д.Г., Купцова Д.Г., Курбатова О.В., Коняшин М.В., Фисенко А.П. Популяция Th17/Th1 лимфоцитов в прогнозе эффективности биологической терапии у детей с аутоиммунными заболеваниями. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2025; 23 (4): 101–104. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-4-101-104>

Population of Th1/Th17 lymphocytes in the prognosis of the effectiveness of biological therapy in children with autoimmune diseases

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-4-101-104>

Svetlana V. Petrichuk, Tatyana V. Radigina, Daria G. Kuptsova, Olga V. Kurbatova, Matvey V. Konyashin, Andrey P. Fisenko

National Medical Research Center for Children's Health, Federal State Autonomous Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Lomonosovsky Prospect, Building 2, Building 1, Russian Federation

Keywords: children, autoimmune diseases, biological therapy, efficacy prognosis, Th17/Th1 lymphocytes

For citation: Petrichuk S.V., Radigina T.V., Kuptsova D.G., Kurbatova O.V., Konyashin M.V., Fisenko A.P. Population of Th1/Th17 lymphocytes in the prognosis of the effectiveness of biological therapy in children with autoimmune diseases. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2025; 23 (4): 101–104. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-4-101-104>

ВВЕДЕНИЕ

Применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в педиатрической практике позволяет контролировать течение среднетяжелых и тяжелых форм аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), рассеянный склероз (РС), псориаз (ПС). Несмотря на доказанную эффективность биологической терапии, у четверти пациентов возникает первичная неэффективность ГИБП, а у трети пациентов наблюдается потеря эффекта к году терапии [1]. Возникает необходимость поиска биомаркеров периферической крови, способных прогнозировать эффективность ГИБП.

При активации наивные CD4⁺ Т-клетки дифференцируются в различные популяции Th-эффекторных клеток (Th1, Th2, Th17, Treg, Th9, Th22, фолликулярные Th-хелперы) в зависимости от локального цитокинового окружения. Особую значимость представляют Th17 клетки, которые играют критическую роль в защите

организма от внеклеточных патогенов, а также в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Будучи способными изменять фенотип в пределах своей линии, Th17 лимфоциты обладают высокой пластичностью и могут приобретать характеристики как эффекторных клеток — Th1, Th2, Т-фолликулярных хелперов (Tfh), так и регуляторных Т-клеток [2, 3]. При аутоиммунных заболеваниях редифференцированные Th17 лимфоциты чаще формируют популяцию с фенотипом Th17/Th1, сочетающую в себе характеристики как Th17, так и Th1 лимфоцитов и обладающую высоким провоспалительным потенциалом, а также уникальной способностью преодолевать гистогематические барьеры [3]. Классические Th17 лимфоциты характеризуются специфическими мембранными маркерами, такими как лектин-подобный receptor киллерных клеток CD161 и хемокиновый receptor CCR6 (CD196) и способны производить цитокины IL-17A, IL-17F и IL-22. Популяция Th17/Th1 обладает способностью производить дополнительно провоспалительный

цитокин, характерный для популяции Th1, IFN γ и имеет фенотипические черты, общие для линий Th17 и Th1 (CD4 $^+$ CD161 $^+$ CCR6 $^+$ CXCR3 $^+$ IL 17 $^+$ IFN γ $^+$ T-клетки). Показано, что пластичность дифференцировки клеток Th17 характерна для прогрессирования аутоиммунных заболеваний и Th17/Th1 клетки являются более патогенными из-за повышенного количества провоспалительных цитокинов и выраженной способности к пролиферации. Кроме того, Th17/Th1 популяция не ингибируется Treg клетками по сравнению с классическими Th17 или Th1 лимфоцитами [2]. Несмотря на то, что Th17/Th1 клетки выявляют и у здоровых доноров, интерес к этой популяции обусловлен существенным присутствием этих клеток в очагах воспаления при рассеянном склерозе [4], саркоидозе [3], ревматоидном артрите [2], воспалительных заболеваниях кишечника [5]. Показано также, что в инфильтратах воспаленных тканей на их долю приходится до половины присутствующих там лимфоцитов. Более того, процесс редифференцировки Th17 в Th1 рассматривается в настоящее время как перспективное направление для терапии аутоиммунных заболеваний [3].

Цель работы: оценить информативность определения популяции Th17/Th1 лимфоцитов в прогнозе эффективности биологической терапии у детей с аутоиммунными заболеваниями

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 263 ребенка в возрасте от 3 до 18 лет с аутоиммунными заболеваниями на фоне патогенетической терапии, находящихся на лечении в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, из них — с воспалительными заболеваниями кишечника 113 детей (болезнь Крона (БК), $n=74$; язвенный колит (ЯК), $n=39$), с рассеянным склерозом (РС) — 68 детей, с вульгарным псориазом (ПС) — 82 ребенка. Активность воспалительного процесса оценивали у детей с БК по индексам PCDIA для БК и PUCAI для ЯК, у детей с ПС — по индексам площади поражения PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и BSA (Body Surface Area), по наличию очагов демиелинизации на МРТ для пациентов с РС. Пациентов обследовали до назначения биологической терапии (у пациентов с БК — анти-TNF терапия инфликсимабом (IFX) и адалимумабом (ADA), у пациентов с ПС — терапия ADA и устекинумабом (UST), для пациентов с РС —

терапия интерфероном $\beta 1\alpha$ (IFN $\beta 1\alpha$); оценивали клинический эффект терапии к году. Обследование выполнено согласно этическим нормам и одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Иммунофенотипирование лимфоцитов крови проводили с помощью проточной цитометрии (Novocyte, ACEA Biosciences, США). Использовали следующие моноклональные антитела, коньюгированные с флюорохромами: CD4-FITC, CD127-PE, CD25-PC7, CD161-PE, CD3-PC5, CD196(CCR6)-PE-Cy7, CD183(CXCR3)-APC. Для выделения популяций регуляторных Т-клеток (Treg; CD4 $^+$ CD25 $^{\text{high}}$ CD127 $^{\text{low}}$), Th17 лимфоцитов (CD4 $^+$ CD161 $^+$ CD3 $^+$) и Th17/Th1 лимфоцитов (CD4 $^+$ CD3 $^+$ CD161 $^+$ CD196 $^+$ CD183 $^+$) использовали тактику пошагового гейтинга. Оценивали процент Treg, Th17 и Th1/Th17 клеток от CD4 $^+$ Т-лимфоцитов. Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 16.0 (StatSoft, США). ROC-анализ выполняли в программе IBM SPSS Statistics 27. Данные приведены в формате: медиана (нижний и верхний квартили) — Med ($Q_{0,25}$; $Q_{0,75}$). Для оценки статистической значимости различий использовали непараметрический критерий Манна — Уитни, отличия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного анализа выявлено, что содержание популяции провоспалительных Th17/Th1 клеток в циркуляции на изученной выборке пациентов с аутоиммунной патологией изменялось от 3 до 45 % от CD4 $^+$ Т-клеток. Получено, что содержание данной популяции до назначения биологической терапии у детей с БЗК, РС и ПС соотносилось с эффективностью лечения к году терапии. При всех патологических состояниях пациенты с недостаточно эффективным (НЭ) лечением к году терапии характеризовались значимо более высоким содержанием популяции Th1/Th17 клеток по сравнению с пациентами с эффективным лечением. Содержание Th1/Th17 клеток у пациентов с БЗК в группе с НЭ составляло 19,0 [12,7; 24,4] % против 12,6 [8,5; 16,5] % в группе детей с эффективностью терапии ($p < 0,001$); для пациентов с РС: 14,5 [11,3; 21,9] % против 11,1 [10,1; 13,6] % ($p = 0,007$); для пациентов с ПС: 12,8 [10,9; 14,4] против 7,1 [5,0; 9,6] ($p < 0,001$). Выявлено, что пациенты с БЗК и РС

по содержанию Th17/Th1 клеток не отличались между собой как в группе с НЭ, так и в группе с эффективной терапией, при этом пациенты с ПС имели более низкие показатели в обеих группах ($p < 0,001$). Проведенный ROC-анализ показал хорошее качество разделительной модели состояний «НЭ-эффективность» для пациентов с ВЗК AUC=0,809 (0,72–0,84) и для пациентов с РС AUC=0,783 (0,67–0,90) и отличное качество модели для пациентов с ПС AUC=0,931 (0,86–0,99). При этом, порог отсечения при минимальной разности между коэффициентами чувствительности и специфичности составил: для ВЗК – 15,6%, для РС – 12,8%, для пациентов с ПС – 9,9% от CD4⁺ Т-клеток. Интересно отметить, что полученные нами результаты хорошо согласуются с данными Quirant-Sánchez B. et al [4], которые, применяя анализ выживаемости Каплан – Майера у пациентов с РС, показали, что у пациентов при содержании Th1Th17_{CM} клеток (CD4⁺CCR7⁺CD45RA⁻CCR6⁺CXCR3⁺) менее 11,48% наблюдалась 88%-ная безрецидивная выживаемость, а при Th1Th17_{CM} более 11,48% – безрецидивная выживаемость составила только 50% ($p=0,013$). Кроме того, было продемонстрировано, что независимо от лекарственного препарата (диметифумарат, финголимод) увеличенный процент Th1Th17_{CM} лимфоцитов до лечения может быть прогностическим биомаркером рецидивов РС или активности по МРТ в течение первых 12 месяцев терапии [4].

Корреляционный анализ не выявил значимых зависимостей содержания популяции Th17/Th1 от возраста пациентов и длительности заболевания. Выявлена значимая прямая зависимость между содержанием двойных Th17/Th1 клеток

и Th17 лимфоцитов (CD4⁺CD161⁺CD3⁺) для всех изученных патологий: уравнение регрессии для пациентов с ВЗК имело вид: $Y = -2,1 + 0,69 \times X$ ($R=0,83$; $p < 0,001$), для пациентов с РС: $Y = 1,3 + 0,54 \times X$ ($R=0,82$; $p < 0,001$), для пациентов с ПС: $Y = 2,5 + 0,38 \times X$ ($R=0,73$; $p < 0,001$), где X – содержание Th17 лимфоцитов, а Y – содержание Th17/Th1 клеток, R – коэффициент корреляции. Полученные коэффициенты регрессии показывают, что популяция Th17/Th1 составляет примерно 69% от Th17 лимфоцитов у пациентов с ВЗК, около 54% у пациентов с РС и около 38% у пациентов с ПС. Корреляционной зависимости между содержанием Th17/Th1 клеток и Treg выявлено не было при всех изученных патологиях. Ранее нами было показано при данных патологиях, что повышенное содержание Th17 лимфоцитов, а также увеличение соотношения Th17/Treg является прогностическим маркером потери эффекта от проводимой биологической терапии [6–8]. Показано, что исследованная нами в этой работе популяция Th17/Th1 клеток с примененным подходом оценки коэкспрессии CCR6/CXCR3 состоит из двух популяций: Th17.1 (IL-17/IFN γ) и ex-Th17 (IFN γ) [9]. Считается, что ex-Th17 (IFN γ) популяция является наиболее аутоагрессивной и нуждается в дальнейшем изучении при аутоиммунных заболеваниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Содержание популяции Th17/Th1 зависит от патологии и наиболее высокое содержание характерно для детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Выявлены пороговые значения Th17/Th1 для детей с ВЗК, РС и ПС, позволяющие прогнозировать эффект биологической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Chanchlani N., Lin S., Bewshea C., Hamilton B., Thomas A., Smith R., Roberts C., Bishara M., Nice R., Lees C.W., Sebastian S., Irving P.M., Russell R.K., McDonald T.J., Goodhand J.R., Ahmad T., Kennedy N.A.; PANTS Consortium. Mechanisms and management of loss of response to anti-TNF therapy for patients with Crohn's disease: 3-year data from the prospective, multicentre PANTS cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024; 9 (6): 521–538. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00044-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00044-X).
- Yang P., Qian F.Y., Zhang M.F., et al. Th17 cell pathogenicity and plasticity in rheumatoid arthritis. *J Leukoc Biol.* 2019; 106 (6): 1233–1240. <https://doi.org/10.1002/JLB.4RU0619-197R>.
- Куклина Е.М., Глебездина Н.С. Маркеры Th1-поляризованных клеток Th17 (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica.* 2023; 8 (3): 55–62. <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.3.5>.
- Quirant-Sánchez B., Presas-Rodriguez S., Mansilla M.J., et al. Th1Th17_{CM} Lymphocyte Subpopulation as a Predictive Biomarker of Disease Activity in Multiple Sclerosis Patients under Dimethyl Fumarate or Fingolimod Treatment. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 8147803. Published 2019 Jun 26. <https://doi.org/10.1155/2019/8147803>.

5. Cao H., Diao J., Liu H., Liu S., Liu J., Yuan J., Lin J. The Pathogenicity and Synergistic Action of Th1 and Th17 Cells in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2023 May 2; 29 (5): 818–829. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac199>. PMID: 36166586.
6. Петричук С.В., Мирошкина Л.В., Семикина Е.Л., Топтыгина А.П., Потапов А.С., Цимбалова Е.Г., Радыгина Т.В. Показатели популяционного состава лимфоцитов как предикторы эффективности терапии ингибитором TNF у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Медицинская иммунология.* 2018; 20 (5): 721–730. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-5-721-730>.
7. Радыгина Т.В., Купцова Д.Г., Курбатова О.В., Петричук С.В., Семикина Е.Л., Фисенко А.П., Абдуллаева Л.М., Бурсагова Б.И. Особенности показателей клеточного иммунитета в зависимости от активности очагов демиелинизации у детей с рассеянным склерозом. *Медицинская иммунология.* 2023; 25 (5): 1019–1026. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-FOP-2777>.
8. Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Курбатова О.В., Материкин А.И., Епишев Р.В., Опрыгин Л.А., Хотко А.А., Мурашкин Н.Н., Петричук С.В. Содержание субпопуляций CD4+T-клеток в прогнозе эффективности биологической терапии псориаза у детей. *Медицинская иммунология* 2023; 25 (5): 1071–1078. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COC-2704>.
9. Куклина Е.М., Глебездина Н.С. Идентификация Th1-поляризованных клеток Th17: решение проблемы. *Медицинская иммунология.* 2023; 25 (4): 731–734. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IOT-2770>.

REFERENCES

1. Chanchlani N., Lin S., Bewshea C., Hamilton B., Thomas A., Smith R., Roberts C., Bishara M., Nice R., Lees C.W., Sebastian S., Irving P.M., Russell R.K., McDonald T.J., Goodhand J.R., Ahmad T., Kennedy N.A.; PANTS Consortium. Mechanisms and management of loss of response to anti-TNF therapy for patients with Crohn's disease: 3-year data from the prospective, multicentre PANTS cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024; 9 (6): 521–538. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00044-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00044-X).
2. Yang P., Qian F.Y., Zhang M.F., et al. Th17 cell pathogenicity and plasticity in rheumatoid arthritis. *J Leukoc Biol.* 2019; 106 (6): 1233–1240. <https://doi.org/10.1002/JLB.4RU0619-197R>.
3. Kuklina E.M., Glebezdina N.S. Markers of Th1 polarized Th17 cells (literature review). *Acta biomedica scientifica.* 2023; 8 (3): 55–62. <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.3.5>. (In Russ.)
4. Quirant-Sánchez B., Presas-Rodriguez S., Mansilla M.J., et al. Th1Th17_{CM} Lymphocyte Subpopulation as a Predictive Biomarker of Disease Activity in Multiple Sclerosis Patients under Dimethyl Fumarate or Fingolimod Treatment. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 8147803. Published 2019 Jun 26. <https://doi.org/10.1155/2019/8147803>.
5. Cao H., Diao J., Liu H., Liu S., Liu J., Yuan J., Lin J. The Pathogenicity and Synergistic Action of Th1 and Th17 Cells in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2023 May 2; 29 (5): 818–829. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac199>. PMID: 36166586.
6. Petrichuk S.V., Miroshkina L.V., Semikina E.L., Toptygina A.P., Potapov A.S., Tsimbalova E.G., Radygina T.V. Indicators of the lymphocyte subsets as efficiency predictors of therapy with inhibitors of TNF in children with inflammatory bowel disease. *Medical Immunology (Russia) / Meditsinskaya Immunologiya.* 2018; 20 (5): 721–730. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-5-721-730>. (In Russ.)
7. Radygina T.V., Kuptsova D.G., Kurbatova O.V., Petrichuk S.V., Semikina E.L., Fisenko A.P., Abdullaeva L.M., Bursagova B.I. Features of parameters of cellular immune depending on the activity of foci of demyelination in children with multiple sclerosis. *Medical Immunology (Russia) / Meditsinskaya Immunologiya.* 2023; 25 (5): 1019–1026. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-FOP-2777>. (In Russ.)
8. Kuptsova D.G., Radigina T.V., Kurbatova O.V., Materikin A.I., Epishev R.V., Opryatin L.A., Khotko A.A., Murashkin N.N., Petrichuk S.V. Content of CD4+T cell populations in predicting the efficacy of biological therapy for psoriasis in children. *Medical Immunology (Russia) / Meditsinskaya Immunologiya.* 2023; 25 (5): 1071–1078. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COC-2704>. (In Russ.)
9. Kuklina E.M., Glebezdina N.S. Identification of Th1-polarized Th17 cells: solving the problem. *Medical Immunology (Russia) / Meditsinskaya Immunologiya.* 2023; 25 (4): 731–734. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IOT-2770>. (In Russ.)