

УДК: 616.517

Особенности цитокинового потенциала у больных бляшечным псориазом в зависимости от клинической эффективности использования пелоидов Сакского озера

Кауд Дия

The peculiarities of cytokine's levels in patients with plaque psoriasis depending of clinical effects of usage of Saki Lake peloid

Diya Kaoud

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: цитокины, псориаз, пелоидотерапия

Псориаз остается одной из основных проблем в ряду хронических дерматозов в связи с широкой распространенностью, отсутствием исчерпывающих представлений о механизмах развития болезни, увеличением числа больных с тяжелыми формами заболевания, быстро приводящими к инвалидизации больного [10].

Современное учение о псориазической болезни предполагает, что псориаз – аутоиммунный, генетически детерминированный хронический дерматоз многофакторной природы, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалением в дерме, патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и нервной системы [12]. Эти процессы опосредуются главным образом активированными Т-клетками и антиген-презентирующими клетками, которые выделяют различные хемокины и цитокины, включающие IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, INF- α , TNF- α , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фак-

тор [8]. Расшифровка многих звеньев патогенеза псориаза позволила внести коррективы в протоколы лечения заболевания, включая применение болезнь-модифицирующих препаратов, в том числе биологических модификаторов иммунного ответа – противовоспалительных цитокинов, моноклональных антител, антагонистов рецепторов, растворимых рецепторов [7, 8]. Вместе с тем многие исследователи подчеркивают недостаточную эффективность лечебных мероприятий при псориазе, особенно при таких торпидно протекающих формах, как псориазическая эритродермия и артропатический псориаз [8, 10].

В комплексной терапии псориаза существенное место занимают курортные лечебные факторы, включающие использование пелоидов и рапы рассольных водоемов [2, 4, 5]. У многих больных псориа-

*1295006, Россия, Республика Крым,
г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7,
e-mail office@csmu.strace.net*

Динамика индекса PASI под влиянием пелоидотерапии у больных 1-й и 2-й групп

Группы	Стат. показатель	Индекс PASI	
		До лечения	После лечения
1-я группа (клиническое улучшение)	M ± m	15,6 ± 1,2	6,1 ± 0,9
	n	58	58
	p	–	< 0,001
2-я группа (отсутствие клинического улучшения)	M ± m	15,8 ± 2,8	14,6 ± 2,6
	n	6	25
	p	–	> 0,5

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с первым этапом исследования (при поступлении).

Табл. 2

Уровень IL-1β и активной формы TGF-β1 у больных 1-й и 2-й групп под влиянием пелоидотерапии, пг/мл

Группы	Стат. показатель	IL-1β		TGF-β1	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1-я группа (клиническое улучшение)	M ± m	46,5 ± 2,3	39,2 ± 2,0	309,0 ± 8,3	281,0 ± 8,1
	n	58	58	58	58
	p	< 0,01	> 0,5	< 0,001	< 0,1
	p1	–	< 0,02	–	< 0,02
2-я группа (отсутствие клинического улучшения)	M ± m	58,4 ± 4,8	54,8 ± 4,6	312,4 ± 10,5	302,5 ± 10,6
	n	6	6	6	6
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,01
	p1	–	> 0,5	–	> 0,5
Здоровые люди	M ± m	37,7 ± 1,9		260,4 ± 8,6	
	n	20		20	

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем в группе здоровых лиц, p1 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем на первом этапе исследования (при поступлении), p2 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 1-й группы на том же этапе исследования.

азом эти факторы оказывают быстрый и выраженный лечебно-реабилитационный эффект, что способствует сокращению приема фармакологических препаратов и уменьшает вероятность развития побочных эффектов и осложнений [2, 5]. При этом считается, что применение природных факторов местных рекреационных зон позволяет избежать необходимости адаптации организма и реадaptации после возвращения с курорта [1]. В Крыму для лечения дерматозов используются природные факторы озера Саки, находящегося вблизи Западного побережья Черного моря. Среди 26 месторождений лечебной грязи и высокоминерализованных водоемов, расположенных в Крыму, Сакское озеро является самым известным действующим месторождением иловых, сульфидных, соленасыщенных пелоидов и рапы. При этом Сакское озеро является единственным грязевым и рассольным водоемом Крыма, где функционирует постоянный мониторинг качества природных, лечебных ресурсов со стороны Сакской гидрогеологической режимно-эксплуатационной станции [3]. По химическому составу и содержанию биологически активных компонентов грязь и рапа озера Саки являются эталоном в своем типе и не имеют аналогов, что обуславливает их высокие лечебные свойства [6]. Химический состав пелоидов

Сакского озера (мг на 100 г грязи): насыщенные жирные кислоты – 203, ненасыщенные жирные кислоты – 1050, стероиды – 148, фосфолипиды – 176, витамины – 6,84, аминокислоты – 6,2, сульфиды – 0,50, сероводород – 20, йод – 0,06, карбонаты кальция – 22,65, минералы – 200 г/л, pH – 7,39. В результате многочисленных исследований доказано, что по содержанию органических веществ, ряда микроэлементов и pH среды Сакские пелоиды во много раз превосходят зарубежные аналоги, в том числе Мертвого моря [6, 9].

Цель работы

Целью работы явилось изучение эффективности использования высокоминерализованных иловых сульфидных пелоидов Сакского озера для лечения больных бляшечным псориазом в стационарно активной стадии с учетом цитокинового потенциала.

Материал и методы

Обследовано 64 больных (28 женщин и 36 мужчин) Крымского региона, страдающих бляшечным псориазом стационарной стадией, в возрасте от 27 до 60 лет, с давностью заболевания от 6 до 19 лет,

проходивших санаторно-курортное лечение на базе Сакского центрального военного клинического санатория имени Н.И. Пирогова. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей (9 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 27 до 60 лет, без сопутствующей острой патологии и кожных заболеваний. На основании клинико-морфологической картины у обследованных больных оценивали дерматологический статус с последующим расчетом индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index). У данных больных был выявлен распространенный кожный процесс, который характеризовался наличием папул и крупных инфильтрированных, сливных бляшек, с мелко и крупнопластинчатым шелушением, от яркого до сине-багрового цвета, диссеминирующих на кожу туловища и конечностей.

Все больные, поступившие на санаторно-курортное лечение, получали лечение иловыми средне-сульфидными грязями в виде аппликаций на туловище и конечности, исключая левую, переднюю половину грудной клетки, при температуре 38-40°C, с экспозицией 15-20 минут, через день, получая на курс 14 процедур с расходом грязи 70-80 кг. Лечение грязью сочетали с купанием в море и озере в весенне-летний период. Применение локальных и системных стероидов было исключено, некоторые больные продолжали использовать индифферентные и редуцирующие мази.

С учетом динамики клинико-морфологических показателей (по индексу PASI) по завершении лечения все больные были разделены на две группы: 1-ю группу составили 58 больных с позитивной клинической динамикой (достоверное снижение индекса PASI), 2-ю – 6 больных, у которых позитивная клиническая динамика отсутствовала (существенная динамика индекса PASI не выявлена).

Перед началом санаторно-курортного лечения и после его окончания у всех больных псориазом оценивали уровень IL-1 β с использованием тест-системы ТОО «Цитокин» (Россия), а также содержание в сыворотке крови активной формы TGF- β 1 с использованием тест-системы «TGF β 1 Emax® ImmunoAssay System» (Promega, США). Оптическую плотность конечного продукта ферментативной реакции определяли фотометрически.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования динамики индекса PASI у больных 1-й и 2-й групп под влиянием пелоидотерапии представлены в табл. 1.

Результаты исследования уровня провоспалительного цитокина IL-1 β и активной формы TGF- β 1 у больных 1-й и 2-й групп под влиянием пелоидотерапии представлены в табл. 2.

Анализ представленного в табл. 2 цифрового материала свидетельствует, что повышение уровней IL-1 β в системном кровотоке выявлено у больных как 1-й, так и 2-й групп (соответственно на 18,9%,

$p < 0,01$ и на 35,4%, $p < 0,001$). Обращает на себя внимание, что до начала лечения (при поступлении в санаторий) у больных 2-й группы исследованный показатель на 20,4% ($p2 < 0,05$) выше, чем у больных 1-й группы. Таким образом, нами установлено, что у больных псориазом, у которых существенного изменения индекса PASI под влиянием курса лечения иловыми грязями не отмечено, имеет место изначальный (до начала лечения) более выраженный (в сравнении с больными 1-й группы) дисбаланс системного провоспалительного цитокинового потенциала (по уровню цитокина IL-1 β) – важной составляющей субклинической системной воспалительной реакции, являющейся, в свою очередь, весомым патогенетическим фактором псориаза [10].

Под влиянием санаторно-курортного лечения уровень цитокина IL-1 β у больных 1-й группы снижается на 15,7% ($p1 < 0,02$), а у больных 2-й группы существенно не меняется.

Известно, что TGF- β 1 – многофункциональный пептид, который модулирует быструю пролиферацию клеток, индуцирует дифференциацию и синтез внеклеточных матричных белков (включая коллагены и фибронектин) во многих типах клеток, способствует (совместно с рядом других факторов) миграции *in loco morbi* «воспалительных» клеток. Наличие TGF- β 1 и клеточных рецепторов к TGF- β в коже, а также их существенное возрастание при псориазе убедительно доказано еще в конце 80-х годов и подтверждено в последующих исследованиях [11, 13].

Нами установлено (табл. 2), что у больных как 1-й, так и 2-й групп уровень активной формы TGF- β 1 в сыворотке крови при поступлении повышен соответственно на 15,7% ($p < 0,001$) и на 16,6% ($p < 0,001$). Под влиянием лечения уровень активной формы TGF- β 1 у больных 1-й группы снижается на 9,1% ($p1 < 0,02$), а у больных 2-й группы существенно не меняется.

Таким образом, нами установлено, что достоверное снижение индекса PASI после 14-дневного курса лечения иловыми средне-сульфидными грязями в виде аппликаций на туловище и конечности (1-я группа больных) характеризуется статистически значимым снижением уровня цитокинов IL-1 β и TGF- β 1. У больных псориазом, у которых существенного изменения индекса PASI под влиянием курса лечения иловыми грязями не отмечено (2-я группа больных), динамики уровня цитокинов IL-1 β и TGF- β 1 не выявлено.

Выводы

- У больных бляшечным псориазом стационарной стадией динамика клинико-морфологических показателей (по индексу PASI) под влиянием 14-дневного курса лечения иловыми средне-сульфидными грязями в виде аппликаций характеризуется статистически значимым снижением системного уровня цитокинов IL-1 β и TGF- β 1. У больных псориазом с отсутствием клинического улучшения (по индексу

PASI) под влиянием курса лечения динамика уровня цитокинов IL-1 β и TGF- β 1 не выявлено.

• Важным фактором формирования резистентности к пелоидотерапии у больных бляшечным псориазом стационарной стадией является более глубокий (в сравнении с больными 1-й группы) цитокиновый дисбаланс, характеризующийся более высоким уровнем провоспалительного цитокина IL-1 β .

• Оценка цитокинового потенциала у больных псориазом при отборе больных для санаторно-курортного лечения может быть полезна при прогнозировании эффективности пелоидотерапии.

Литература

1. Андрашко Ю.В. Современные подходы к этапной наружной терапии при псориазе / Ю.В. Андрашко, Б.В. Литвиненко // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2009. – №1. – С.16-19.
2. Андрашко Ю.В. Терапевтическая и липидонормализующее действие курортных факторов Солотвино при псориазе: автореф. дис... д-ра мед. наук / Ю.В. Андрашко. – К., 2003. – 45 с.
3. Вериго А. История Сакского озера и Сакского курорта / А. Вериго. – К., 2010. – 26 с.
4. Гусаров П.П. Сравнение поступления сероводорода и гидросульфида иона через кожу в организм из сероводородных ванн / П.П. Гусаров // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 2000. – №6. – С.27-

31.

5. Дацковский Я.С. Лечение псориаза концентрированным бромидным раствором: автореф. дис... канд. мед. наук / Я.С. Дацковский. – К., 2005. – 37 с.
6. Загайко А.Н. Сравнительная характеристика грязей Мертвого моря и озера Саки / А.Н. Загайко, Н.В. Шишкина. – Харьков, 2003. – 30 с.
7. Корсунская П.М. Стратегия терапии псориатической болезни / П.М. Корсунская. – К., 2008. – 234 с.
8. Кубанова А.А. Иммунологические механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии / А.А. Кубанова, Дж. Ф. Николас // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – №1. – С.35-47.
9. Хохлов В.А. Целебные бальзамы Сакского озера / В.А. Хохлов. – Саки, 2010. – 34 с.
10. Griffiths C.E. Pathogenesis and clinical features of psoriasis / Griffiths C.E., Barker J.N. // Lancet. – 2007. – Vol. 370, N. 9583. – P. 263 – 271.
11. Keratinocytes produce and are regulated by transforming growth factors. Endocrine, metabolic and immunologic functions of keratinocytes / Pittelkow M.R., Coffey R.J., Moses J., Moses H.L. // Ann. N. J. Acad. Sci. – 1988. – Vol. 548. – P. 211-224.
12. Krenger J.G. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis / Krenger J.G., Bowcock A. // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64, N. 11. – P. 30 – 36.
13. Sporn M.B. The early history of TGF-beta, and a brief glimpse of its future / M.B. Sporn // Cytok. Growth Fact. Rev. – 2006. – Vol. 17. – P. 3 – 7.

Особенности цитокинового потенциала у больных бляшечным псориазом в зависимости от клинической эффективности использования пелоидов Сакского озера

Кауд Дия

У жителей Крымского региона, страдающих бляшечной формой псориаза, изучена динамика уровня провоспалительного цитокина IL-1 β и активной формы TGF- β 1 в сыворотке крови в зависимости от клинической эффективности использования пелоидов Сакского озера (по индексу PASI). Установлено, что достоверное снижение индекса PASI после 14-дневного курса лечения иловыми средне-сульфидными грязями в виде аппликаций на туловище и конечности (1-я группа больных) характеризуется статистически значимым снижением уровня цитокинов IL-1 β и TGF- β 1. У больных псориазом, у которых существенного изменения индекса PASI под влиянием курса лечения иловыми грязями не отмечено (2-я группа больных), динамики уровня цитокинов IL-1 β и TGF- β 1 также не выявлено. Установлено также, что у больных 2-й группы исходный (при поступлении в санаторий) уровень провоспалительного цитокина IL-1 β статистически значимо выше, чем у больных 1-й группы. Обсуждается целесообразность оценки цитокинового потенциала у больных псориазом при отборе больных для санаторно-курортного лечения.

Ключевые слова: цитокины, псориаз, пелоидотерапия.

The peculiarities of cytokine's levels in patients with plaque psoriasis depending of clinical effects of usage of Saki Lake peloid

Diya Kaoud

The changes of pro-inflammatory cytokine IL-1 β and activated TGF- β 1 levels in serum were investigated in residents of Crimea with skin psoriasis depending of clinical effects of usage of Saki Lake peloid (by PASI). It is established, that reliable decrease of PASI after 14-days treatment with average sulfide silt mud applications on the trunk and extremities (1st group of patients) characterized by a statistically significant decrease of cytokine's levels IL-1 β and TGF- β 1. No changes of cytokine's levels IL-1 β and TGF- β 1

were revealed in patients with plaque psoriasis without significant changes of PASI under the influence of treatment with silt mud (2nd group of patients). It is established, that initial level of pro-inflammatory cytokine IL-1 β in the 2nd group of patients on admission at the sanatorium was significantly higher, than in the 1st group of patients. The advisability of evaluation of cytokine's levels in patients with psoriasis for the selection of patients for the treatment at the sanatoriums was discussed.

Key words: cytokines, psoriasis, peloid therapy.