

УДК: 616.517

## Уровень хемокина TARC/CCL17 у больных бляшечным псориазом в зависимости от клинической эффективности использования пелоидов Сакского озера

Кауд Дия

### The level of chemokine TARC/CCL17 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:** TARC/CCL17, псориаз, пелоидотерапия

В соответствии с современной научной концепцией псориаз является мультифакторным заболеванием с участием множества средовых (30-40%) и генетических (60-70%) факторов, а патогенетической его основой является воспаление, ассоциированное с активацией клеточного иммунитета у лиц с врожденной предрасположенностью [11, 14].

Учение о хронических дерматозах в последнее десятилетие существенно дополнилось научными фактами о патогенетической роли различных хемокинов. Так, установлено, что хемокины, такие как MIP-4/CCL18, TARC/CCL17, ARC/CCL18, MDC/CCL22 и CCL1, играют важную роль в развитии острого и хронического воспаления кожи. MCP-4, RANTES и эотоксин (C-C хемокины) способствуют проникновению макрофагов, эозинофилов и Т-клеток in loco morbi. Тимус-стромальный лимфопоэтин (TSLP), экспрессируемый, в частности, кератиноцитами, дифференцирует CD4+ Т-клетки в Th2 лимфоциты, которые индуцируют аллергическое воспаление.

TSLP-активированные кожные дендритные клетки (DC) синтезируют проаллергические цитокины IL-4, IL-5, IL-13 и TNF- $\alpha$ , а также подавляют экспрессию противовоспалительного цитокина IL-10 и Th1 цитокина IFN- $\gamma$  [6, 19].

В ряду хемокинов TARC (синонимы: тимус-ассоциированный регуляторный хемокин, thymus and activation-regulated chemokine, ABCD-2, C-C motif chemokine 17, CC chemokine TARC, CCL17, small-inducible cytokine A17) – одни из немногих хемокинов с очевидной хемоаттрактантной активностью в отношении Th2-клеток (Th2-хемокин) [10, 17]. С первых этапов изучения хемокина TARC/CCL17 основное внимание было привлечено к выяснению патогенетической роли хемокина в дерматологической практике, что объясняется обнаружением влияния на CLA+ Т-клетки (субпопуляция Т-клеток,

*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).

Уровень TARC/CCL17 в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп, пг/мл

Группы	Стат. показатель	TARC/CCL17	
		До лечения	После лечения
1-я группа (клиническое улучшение)	M ± m	195,6 ± 4,3	190,3 ± 4,5
	n	58	58
	p	< 0,2	> 0,5
	p1	–	< 0,2
2-я группа (отсутствие клинического улучшения)	M ± m	217,3 ± 9,6	214,5 ± 8,9
	n	6	6
	p	< 0,02	< 0,05
	p1	–	> 0,5
Здоровые люди	M ± m	188,7 ± 6,6	
	n	20	

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

которые преобладают в коже) [15, 16, 18]. В последние годы сфера научного поиска TARC/CCL17-ассоциированных патогенетических механизмов стала включать широкий спектр заболеваний аллергического, аутоиммунного и воспалительного характера, а также онкологических заболеваний [9, 11, 12, 13]. Патогенетическая роль TARC/CCL17 в патогенезе хронических дерматозов остается неясной, а измененные уровни хемокина в сыворотке крови выявлены лишь при таких заболеваниях, как атопический дерматит, буллезный пемфигоид и микоза [18].

Вместе с тем именно расшифровка новых 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 [6, 19]. Вместе с тем многие исследователи подчеркивают недостаточную эффективность лечебных мероприятий при псориазе, особенно при таких торпидно протекающих формах, как псориаз эритродермия и артропатический псориаз [7, 8].

В комплексной терапии псориаза существенное

место занимают курортные лечебные факторы, включающие использование пелоидов и рапы рассольных водоемов [1, 3, 4]. У многих больных псориазом эти факторы оказывают быстрый и выраженный лечебно-реабилитационный эффект, что способствует сокращению приема фармакологических препаратов и уменьшает вероятность развития побочных эффектов и осложнений [1, 4]. 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 [2]. 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 [5].

## Цель работы

Целью работы явилось изучение эффективности использования высокоминерализованных иловых сульфидных пелоидов Сакского озера для

лечения больных бляшечным псориазом в стационарной стадии с учетом цитокинового потенциала (по уровню TARC/CCL17).

## 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 TARC/CCL17 в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов (R&D Systems, Minneapolis, USA). Оценка результатов осуществлялась фотометрически.

## Результаты и обсуждение

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

Установлено, что у больных 1-й группы (клини-

ческое улучшение) индекс PASI до и после лечения составляет соответственно  $15,6 \pm 1,2$  и  $6,1 \pm 0,9$  ( $p < 0,001$ ), у больных 2-й группы – соответственно  $15,8 \pm 2,8$  и  $14,6 \pm 2,6$  ( $p > 0,5$ ).

Результаты исследования уровня TARC/CCL17 в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп под влиянием пелоидотерапии представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в сравнении с группой здоровых лиц повышение уровня TARC/CCL17 в системном кровотоке выявлено только у больных 2-й группы (на 15,2%,  $p < 0,02$ ). Выявлено также статистически значимое различие в величине исследованного показателя в системном кровотоке у больных 1-й и 2-й групп (на 11,1%,  $p < 0,05$ ).

Если взять за основу, что уровень TARC/CCL17 в системном кровотоке отражает активность воспалительного процесса [4], можно предположить, что у больных 2-й группы отсутствие клинического улучшения под влиянием санаторно-курортного лечения объясняется особенностями патогенеза заболевания – Th2-клиническим фенотипом псориаза.

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) не сопровождается статистически значимым снижением уровня TARC/CCL17 (Th2-независимый клинический фенотип псориаза). У больных псориазом, у которых существенного изменения индекса PASI под влиянием курса лечения иловыми грязями не отмечено (2-я группа больных), выявлено повышение уровня TARC/CCL17 в системном кровотоке (Th2-клинический фенотип псориаза в острой фазе).

## 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 физиологическим системным уровнем TARC/CCL17 (Th2-независимый клинический фенотип псориаза).
- У больных бляшечным псориазом стационарной стадией, у которых существенного изменения индекса PASI под влиянием курса лечения иловыми средне-сульфидными грязями в виде аппликаций не отмечено (2-я группа больных), выявлено повышение уровня TARC/CCL17 в системном кровотоке (Th2-клинический фенотип псориаза).
- Важным фактором формирования резистентности к пелоидотерапии у больных бляшечным псориазом стационарно активной стадией является более глубокий (в сравнении с больными 1-й группы) цитокиновый дисбаланс, характеризующийся повышением уровня TARC/CCL17 в системном кровотоке (Th2-клинический фенотип псориаза).
- Оценка цитокинового потенциала (включая уровень TARC/CCL17) у больных псориазом при отборе больных для санаторно-курортного лечения может

быть полезна при прогнозировании эффективности пелоидотерапии.

### Литература

1. 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.
2. Веризо А. История Сакского озера и Сакского курорта / А. Веризо. – К., 2010. – 26 с.
3. 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.
4. Дацковский Я.С. Лечение псориаза концентрированным бромидным раствором: автореф. дис... канд. мед. наук / Я.С. Дацковский. – К., 2005. – 37 с.
5. Загайко А.Н. Сравнительная характеристика грязей Мертвого моря и озера Саки / А.Н. Загайко, Н.В. Шишкина. – Харьков, 2003. – 30 с.
6. Имунные и неимунные патогенетические механизмы развития осложненные форм атопического дерматита / Славянская Т.А., Деркач В.В., Сепиашвили Р.П. // Georgian Medical News. – 2015. – N 6 (243). – P. 22 – 28.
7. Корсунская П.М. Стратегия терапии псориатической болезни / П.М. Корсунская. – К., 2008. – 234 с.
8. Кубанова А.А. Имунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии / А.А. Кубанова, Дж. Ф. Николас // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – №1. – С.35-47.
9. A role for TARC/CCL17, a CC chemokine, in systemic lupus erythematosus / H. Okamoto, K. Koizumi, H. Yamanaoka [et al.] // J. Rheumatol. – 2003. – Vol. 11. – P. 2369 – 2373.
10. Bisset L. R. Chemokines and their receptors in the pathogenesis of allergic asthma: progress and perspective / L. R. Bisset, P. Schmid-Grendelmeier // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2005. – Vol. 11. – P. 35 – 42.
11. Chemokines in cardiovascular risk prediction / P. Aukrust, A. Yndestad, C. Smith [et al.] // Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 97, No. 5. – P. 748 – 754.
12. Differential Expression of Thymus and Activation Regulated Chemokine and Its Receptor CCR4 in Nodal and Cutaneous Anaplastic Large-Cell Lymphomas and Hodgkin's Disease / M. H. Vermeer, D. F. Dukers, R. L. ten Berge [et al.] // Mod. Pathol. – 2002. – Vol. 15, No.8. – P. 838 – 844.
13. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease / S. Ying, B. O'Connor, J. Ratoff [et al.] // J. Immunol. – 2008. – Vol. 15, No. 181. – P. 2790 – 2798.
14. Griffiths C.E. Pathogenesis and clinical features of psoriasis / Griffiths C.E., Barker J.N. // Lancet. – 2007. – Vol. 370, N. 9583. – P. 263 – 271.
15. Saeki H. Thymus and activation regulated chemokine (TARC)/CCL17 and skin diseases / H. Saeki, K. Tamaki // J. Dermatol. Sci. – 2006. – Vol. 43, N. 2. – P. 75 – 84.
16. The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T cells / J.J. Campbell, G. Haraldsen, J. Pan [et al.] // Nature. – 1999. – Vol. 400. – P. 776 – 780.
17. Thymus- and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) induces a Th2-dominated inflammatory reaction on intradermal injection in mice / Vestergaard C., Deleuran M., Gesser B., Larsen C. G. // Exp. Dermatol. – 2004. – Vol. 13. – P. 265 – 271.
18. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity / Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M. [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 107(3). – P. 535 – 541.
19. TSLP expression induced via Toll-like receptor pathways in human keratinocytes / Takai T, Chen X, Xie Y. [et al.] // Methods Enzymol. – 2014. – Vol. 535. – P. 371 – 387.

## Уровень хемокина TARC/CCL17 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 хемокина TARC/CCL17 в сыворотке крови в зависимости от клинической эффективности пелоидов Сакского озера (по индексу PASI). Обследовано 64 больных (28 женщин и 36 мужчин) 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 больных оценивали дерматологический статус с последующим расчетом индекса PASI.

Установлено, что у больных 1-й группы (клиническое улучшение) индекс PASI до и после лечения составляет, соответственно,  $15,6 \pm 1,2$  и  $6,1 \pm 0,9$  ( $p < 0,001$ ), у больных 2-й группы – соответственно,  $15,8 \pm 2,8$  и  $14,6 \pm 2,6$  ( $p > 0,5$ ).

Достоверное снижение индекса PASI после 14-дневного курса лечения иловыми средне-сульфидными грязями в виде аппликаций на туловище и конечности (1-я группа больных) сопровождалось физиологическим уровнем хемокина TARC/CCL17 до начала санаторно-курортного лечения и после проведенного курса пелоидотерапии. У больных псориазом без существенного изменения индекса PASI под влиянием лечения иловыми грязями (2-я группа больных) выявлено повышение уровня TARC/CCL17 (на 15,2%,  $p < 0,02$ ) без существенной динамики под влиянием

санаторно-курортного лечения. Выявлено также статистически значимое различие в величине исследованного показателя в системном кровотоке у больных 1-й и 2-й групп (на 11,1%,  $p < 0,05$ ).

Обсуждается целесообразность оценки цитокинового потенциала (включая уровень TARC/CCL17) при отборе больных псориазом для санаторно-курортного лечения.

Ключевые слова: TARC/CCL17, псориаз, пелоидотерапия.

## The level of chemokine TARC/CCL17 in patients with plaque psoriasis depending of clinical effects of usage of Saki Lake peloid

*Diya Kaoud*

The changes of chemokine TARC/CCL17 in serum were investigated in residents of Crimea with skin psoriasis depending of clinical effects of usage of Saki Lake peloid (by PASI). 64 patients (28 female and 36 male) with permanently stage of plaque psoriasis, aged 27 to 60 years, with disease duration from 6 to 19 years were observed during their treatment at the Saki Central Military Clinical Sanatorium named after N.I. Pirogov. 20 healthy people (9 female and 11 male) aged 27 to 60 years without acute comorbidity and skin diseases were included into the control group. The estimation of dermatological status in patients was based on clinical and morphological signs with following calculation of PASI.

It is established, that PASI in the 1st group of patients (clinical improvement) were equal  $15,6 \pm 1,2$  and  $6,1 \pm 0,9$  ( $p < 0,001$ ) before and after treatment, correspondently; PASI in the 2nd group of patients were equal  $15,8 \pm 2,8$  and  $14,6 \pm 2,6$  ( $p > 0,5$ ), correspondently.

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) was accompanied with physiological levels of chemokine TARC/CCL17 before treatment at the sanatorium and after peloid therapy. Increased levels of TARC/CCL17 (to 15,2%,  $p < 0,02$ ) were revealed in patients with plaque psoriasis without significant changes of TARC/CCL17 and PASI under the influence of treatment with silt mud (2nd group of patients). A statistically significant difference between levels of TARC/CCL17 in systemic circulation in the 1st and 2nd group of patients (to 11,1%,  $p < 0,05$ ) was revealed, too.

The advisability of evaluation of cytokine's levels (including TARC/CCL17) in patients with psoriasis for the selection of patients for the treatment at the sanatoriums was discussed.

Key words: TARC/CCL17, psoriasis, peloid therapy.