

Уровень цитокинов TNF- α и IL-4 у больных бляшечным псориазом в зависимости от клинической эффективности использования пелоидов Сакского озера

Кауд Дия

The cytokines TNF- α and IL-4 in patients with plaque-type psoriasis according to the clinical effectiveness of Saki lake peloids use

Kaud Diya

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

Ключевые слова: цитокины, псориаз, пелоидотерапия

Резюме

Уровень цитокинов TNF- α и IL-4 у больных бляшечным псориазом в зависимости от клинической эффективности использования пелоидов Сакского озера

Кауд Дия

У жителей Крымского региона, страдающих кожными формами псориаза, изучена динамика уровня цитокинов TNF- α и IL-4 в сыворотке крови в зависимости от клинической эффективности использования пелоидов Сакского озера. Обследовано 89 больных (38 женщин и 51 мужчин) Крымского региона, страдающих бляшечным псориазом стационарно активной стадии, в возрасте от 27 до 62 лет, с давностью заболевания от 5 до 20 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.

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 провоспалительного цитокина TNF- α . У больных псориазом, у которых существенного изменения индекса PASI под влиянием курса лечения иловыми грязями не отмечено (2-я группа больных), динамики уровня цитокина TNF- α не выявлено. 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 TNF- α в системном кровотоке, а также отсутствие возрастания уровня лимфокина IL-4 в сыворотке крови.

Обсуждается целесообразность оценки цитокинового потенциала (включая уровень TNF- α и IL-4 в сыворотке крови) у больных псориазом при отборе больных для санаторно-курортного лечения.

Ключевые слова: цитокины, псориаз, пелоидотерапия.

Abstract

The cytokines TNF- α and IL-4 in patients with plaque-type psoriasis according to the clinical effectiveness of Saki lake peloids use

Kaud Diya

We studied the dynamics of the cytokines TNF- α and IL-4 in blood serum depending on the clinical efficiency of the use of peloids Saki lake in the inhabitants of the Crimean region with skin psoriasis. The study included 89 patients (38 women and 51 men) from the Crimean region suffering from plaque psoriasis by the stationary active phase, ranging in age from 26 to 62 years, with disease duration from 5 to 20 years, who had a Spa treatment on the basis of the Saki Central military clinical sanatorium named after N.I. Pirogov. The control group consisted 20 practically healthy individuals (9 women and 11 men) aged 27 to 60 years, without concomitant acute disease and skin diseases. It was evaluated dermatological status and then calculate the index PASI on the basis of clinical and morphological patterns in the examined patients.

It is established that a significant decrease in PASI scores after a 14-day course of treatment by medium silt-sulphide mud in the form of applications on the trunk and limbs (the 1st group of patients) are characterized by statistically significant decrease of the level of the proinflammatory cytokine TNF- α . Psoriasis patients who have significant changes in PASI scores under the influence of the course of treatment is silt mud is not marked (the 2nd group of patients), the dynamics of the level of the cytokine TNF- α was not detected. An important factor in the formation of resistance to pelotherapy in patients with plaque-type psoriasis of active stationary phase is more profound (in comparison with patients of the 1st group) cytokine imbalance characterized by increased of the levels of TNF- α in the systemic circulation, and the lack of increasing of the level of the lymphokine IL-4 in serum. The feasibility assessment of the potential cytokine (including TNF- α and IL-4 in serum) in patients with psoriasis in the selection of patients for sanatorium treatment is discussed.

Keywords: cytokines, psoriasis, pelotherapy.

Известно, что псориаз – хроническое мультифакториальное иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, заболеваемость которым в Европе варьирует от 0,6 до 6,5%, составляя, в среднем, 2-3%, в США – около 3% [7, 9].

Имунопатологические процессы при псориазе опосредуются, главным образом, активированными Т-клетками и антигенпрезентирующими клетками, которые выделяют различные хемокины и цитокины, включающие TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 и другие факторы [6]. 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 [6, 11]. Вместе с тем, многие исследователи подчеркивают необходимость продолжения научного поиска путей повышения эффективности лечения псориаза, особенно при таких торпидно протекающих формах, как псориаз эритродермия и артропатический псориаз [3,6].

В Крыму на протяжении более ста лет в комплексной терапии псориаза существенное место занимают курортные лечебные факторы, включающие использование пелоидов и рапы рассольных

водоемов [1, 3, 4]. Нужно подчеркнуть, что 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 [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]. 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 [1, 7].

У многих больных псориазом эти факторы оказывают быстрый и выраженный лечебно-реабилитационный эффект.

тационный эффект, что способствует сокращению приема фармакологических препаратов и уменьшает вероятность развития побочных эффектов и осложнений [1, 4]. С другой стороны, клинический опыт свидетельствует, что у определенного числа больных псориазом использование пелоидов и рапы не приводит к клинически значимому улучшению, а в редких случаях – и к обострению заболевания.

Цель работы

Цель 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 89 больных (38 женщин и 51 мужчин) Крымского региона, страдающих бляшечным псориазом стационарно активной стадии, в возрасте от 26 до 62 лет, с давностью заболевания от 5 до 20 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 гязями 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 гязи 70-80 кг. Лечение гязью 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 73 больных с позитивной клинической динамикой (достоверное снижение индекса PASI), 2-ю – 16 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 TNF- α и IL-4 в сыворотке крови с использованием тест-систем ТОО «Цитокин» (Санкт-Петербург) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. 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.

Установлено, что у больных 1-й группы (клиническое улучшение) индекс PASI до и после лечения составляет, соответственно, $15,4 \pm 1,1$ и $6,3 \pm 0,8$ ($p < 0,001$), у больных 2-й группы – $15,6 \pm 1,8$ и $14,8 \pm 1,9$, соответственно ($p > 0,5$).

Результаты исследования динамики уровня цитокинов TNF- α и IL-4 в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп под влиянием пелоидотерапии представлены в табл. 2.

Анализ содержания TNF- α в периферической крови у больных псориазом выявил его статистически значимое повышение во всех изучаемых группах. Обращает на себя внимание, что у больных 2-й группы исследованный показатель как до лечения, так и после лечения достоверно выше в сравнении с больными 1-й группы (на 39,7%, $p_2 < 0,01$ и на 61,0%, соответственно, $p_2 < 0,001$). Таким образом, результаты наших исследований позволяют утверждать, что отсутствие клинического улучшения под влиянием пелоидотерапии у больных псориазом ассоциировано с исходным (до начала лечения) повышенным уровнем провоспалительного цитокина TNF- α .

Роль TNF- α в воспалительных процессах при псориазе столь значима, что в настоящее время для лечения псориаза применяют ряд ингибиторов TNF- α [11]. В этой связи особую значимость приобретают выявленные нами научные факты, свидетельствующие, что если у больных 1-й группы под влиянием лечения уровень цитокина TNF- α снижается на 18,4% ($p_1 < 0,05$), то у больных 2-й группы существенной динамики исследованного показателя под влиянием высокоминерализованных иловых сульфидных пелоидов Сакского озера не выявлено.

Анализ цифрового материала, документирующего динамику уровня еще одного цитокина – лимфокина IL-4 – в сыворотке крови у больных псориазом (табл. 2) свидетельствует, что исследованный показатель у больных 1-й группы при поступлении в санаторий повышен на 18,5% ($p < 0,05$), а у больных 2-й группы не выходит за пределы его физиологических колебаний. Динамики уровня лимфокина IL-4 под влиянием пелоидотерапии у больных как 1-й, так и 2-й групп не выявлено.

Известно, что IL-4 имеет широкий спектр действия на T- и B-клетки. Источником IL-4, помимо

Т-лимфоцитов, могут выступать и стимулированные кератиноциты [12]. Лимфокин осуществляет свою биологическую активность через высокоаффинные рецепторы, присутствующие на Т- и В-лимфоцитах, тучных клетках, макрофагах, стволовых клетках, фибробластах, эпителиальных клетках и клетках Лангерганса [8]. Помимо того, что IL-4 является В-клеточным специфическим ростовым фактором, он увеличивает экспрессию молекул адгезии и низкоаффинных рецепторов для IgE и является стимулятором для секреции IgG и IgE В-клетками [13]. IL-4 влияет на фибробласты кожи человека и влияет на кинетику воспалительной реакции, способствуя активации Т-клеток [10, 13].

Учитывая преимущественное противовоспалительное действие IL-4, можно предположить, что повышение уровня лимфокина у больных 1-й группы носит компенсаторный характер, имеющий саногенетическую направленность. У больных же псориазом 2-й группы дефицит лимфокина IL-4 можно расценить как звено патогенеза воспалительного процесса, способствующего хронизации псориаза и, возможно, участвующий в формировании резистентности к санаторно-курортному лечению.

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) сопровождается статистически значимым снижением уровня TNF- α . У больных псориазом, у которых существенного изменения индекса PASI под влиянием курса лечения иловыми грязями не отмечено (2-я группа больных), выявлено исходное (при поступлении) повышение уровня TNF- α в системном кровотоке (лабораторный признак псориаза в острой фазе).

Выводы

- У больных бляшечным псориазом стационарно активной стадии динамика клинико-морфологических показателей (по индексу PASI) под влиянием 14-дневного курса лечения иловыми средне-сульфидными грязями в виде аппликаций характеризуется статистически значимым снижением уровня TNF- α (больные 1-й группы).

- У больных бляшечным псориазом стационарно активной стадии, у которых существенного изменения индекса PASI под влиянием курса лечения иловыми средне-сульфидными грязями в виде аппликаций не отмечено (2-я группа больных), выявлено исходное (при поступлении) повышение уровня TNF- α (в сравнении с больными 1-й группы) в системном кровотоке (лабораторный признак острой фазы заболевания).

- Важным фактором формирования резистентности к пелоидотерапии у больных бляшечным псориазом стационарно активной стадии является более глубокий (в сравнении с больными 1-й группы) цитокиновый дисбаланс, характеризующийся

повышением уровня TNF- α в системном кровотоке, а также отсутствием возрастания уровня лимфокина IL-4 в сыворотке крови.

- Оценка цитокинового потенциала (включая уровень TNF- α и IL-4 в сыворотке крови) у больных псориазом при отборе больных для санаторно-курортного лечения может быть полезна при прогнозировании эффективности пелоидотерапии.

Литература

1. Андрашко Ю.В. Терапевтическая и липидоноормализующее действие курортных факторов Солотвино при псориазе: автореф. дис... д-ра мед. наук / Ю.В. Андрашко. – К., 2003. – 45 с.
2. Верго А. История Сакского озера и Сакского курорта / А. Верго. – 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. Кубанова А.А. Иммуные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии / А.А. Кубанова, Дж. Ф. Николас // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – №1. – С.35-47.
7. Пинсон П.Я., Вержогляд П.В. Иммунопатологические механизмы псориаза и их коррекция с помощью фототерапии 308 нм эксимерным лазером XTRAC // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007, №3. – С. 49-57.
8. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Циток. восп. – 2004. – Т. 3, №2. – Р.16-21.
9. Chandran V., Raychaudhuri S.P. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis // J. Autoimmun. – 2010, № 34 (3). – P. 314-321.
10. Coondoo A. Cytokines in dermatology – a basic overview // Indian J. Dermatol. – 2011, № 56(4). – P.368-374.
11. Cordoro K.M., Feldman S.R. TNF α inhibitors in dermatology // Skin Therapy Letter. – 2007, №12. – P.4-6.
12. Guttman-Yassky E., Nograles K.E., Krueger J.G. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis—part II: immune cell subsets and therapeutic concepts // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011, №127(6). – P.1420-1432.
13. Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of “alternatives” / I.G. Luszina, A.D. Keegan, N.M. Heller et al. // J. Leukoc. Biol. – 2012, № 92(4). – P.753-764.