

Влияние бактериального иммуномодулятора на уровень сывороточных провоспалительных цитокинов у больных псориазом

В.С. ГОРСКИЙ¹, А.А. ТИШЕНКО², Н.С. РУДНЕВА¹

¹ГУЗ Тульский областной кожно-венерологический диспансер; ²ГОУ ВПО РУДН, Москва

Effects of a bacterial immunomodulator on the level of serum proinflammatory cytokines in patients with psoriasis

V.S. GORSKY, A.L. TISHCHENKO, N.S. RUDNEVA

Tula Regional Dermatovenereology Dispensary; Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Ключевые слова: псориаз, провоспалительные цитокины, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , липопид.

Key words: psoriasis, proinflammatory cytokines, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , lipopid.

Введение

Псориаз — хроническое рецидивирующее неинфекционное заболевание с волнообразным течением, имеющее значительную распространенность и неуклонный рост числа больных с системным характером клинических проявлений и торпидным течением болезни. Последние способны приводить к существенному снижению качества жизни в той же степени, что и другие тяжелые хронические заболевания, такие как депрессия, перенесенный инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность и сахарный диабет 2-го типа [1, 2].

В зависимости от тяжести и локализации псориатических поражений, больные с псориазом могут испытывать значительный физический и/или психологический дискомфорт, трудности в социальной и профессиональной адаптации вплоть до инвалидизации. Психологический дистресс, возникший в результате кожного зуда и боли, может привести к развитию выраженной депрессии, тревожного состояния или социофобии, к значительной социальной изоляции и дезадаптации больного.

Многие исследователи рассматривают псориаз как иммунозависимый дерматоз, в патогенезе которого важную роль играют иммунологические нарушения [3]. Так, пролиферативная активность эпидермиса регулируется большим количеством как гуморальных факторов, так и клеточными элементами. Однако в последнее время основная роль отводится Т-лимфоцитам [4] и фибробластам [5].

С. Griffiths показано, что большинство Т-клеток в псориатических бляшках принадлежат к Т-клеткам CD45RO⁺, которые мигрируют в кожу. Активация CD4⁺ Т-лимфоцитов индуцирует ряд иммунологических реакций, в том числе активацию макрофагов. Последние синтезируют широкий спектр провоспалительных медиаторов и в первую очередь цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкин-1 (ИЛ-1). Известно, что цитокины представляют собой систему гомеостатической регуляции клеточных функций, осуществляющую взаимодействие между системой иммунитета и воспалением [6]. Так, ФНО- α запускает цитокиновый каскад, стимулируя синтез не только ИЛ-1, но и других провоспалительных медиаторов, значение которых в патогенезе псориаза установлено. Речь идет об ИЛ-2, ИЛ-6 [7], инсулиноподобном факторе роста, эпидермальном факторе роста [8] и факторе, стимулирующем макрофаги.

В настоящее время ФНО- α рассматривается как один из ключевых цитокинов в патогенезе псориаза [9]. Об этом свидетельствуют повышенный уровень выработки сывороточного ФНО- α циркулирующими лимфоцитами и макрофагами у больных псориазом по сравнению со здоровыми лицами [9, 10]. Уровень ФНО- α повышен не только в сыворотке крови больных псориазом, но и в псориатических бляшках и синовиальной оболочке при псориатическом артрите [4, 9–12].

Современная дерматология, располагая широким спектром лекарственных средств для лечения

больных псориазом, позволяет проводить его индивидуально, с учетом выявленных патогенетических факторов и распространенности кожного процесса, характера высыпаний, стадии и типа заболевания, возраста и пола, локализации кожного процесса, наличия сопутствующей патологии, эффективности и переносимости предшествующей терапии.

В настоящее время методы патогенетической терапии направлены на устранение воспалительного процесса, подавление пролиферации и восстановление дифференцировки кератиноцитов. Наибольший интерес в этом аспекте представляют собой методы иммунокоррекции (прекращение или исправление дефектов в системе иммунитета) и иммуномодуляции (временное повышение или снижение тех или иных показателей иммунитета).

Различают препараты иммуномодулирующего характера как экзогенного (микробы, бактерии, грибы, растения), так и эндогенного (пептиды, цитокины) происхождения. Выделяют и третью группу препаратов — синтетические и химически чистые. Условно их разделяют на три подгруппы: аналоги препаратов микробного или животного происхождения; известные лечебные препараты, обладающие дополнительно иммуностимулирующими свойствами; вещества, полученные в результате направленного химического синтеза.

Важным является вопрос о препаратах, относящихся к группе собственно иммуномодуляторов, которые по механизму своего действия относятся к иммуностимуляторам. Однако при аутоиммунных заболеваниях задача лечебного воздействия заключается в подавлении аутоиммунного процесса. С этой целью используются иммунодепрессанты: циклоспорин А, циклофосфан, глюкокортикоиды и другие, которые наряду с явными положительными эффектами вызывают ряд побочных явлений.

В связи с этим разработана и применена иммуностимулирующая терапия, которая нормализует иммунные процессы, не вызывая резкого подавления иммунной системы, являются одной из актуальных задач иммунофармакологии и иммунотерапии. Таким примером является ликолипид — препарат с иммуномодулирующими свойствами, представляющий собой основную структурную единицу клеточной стенки бактерий. Обладая способностью воздействовать на основные популяции клеток иммунной системы (макрофаги, Т- и В-лимфоциты) за счет специфических внутриклеточных рецепторов к глюкозаминилмурамилдипептиду, происходит модуляция секреторной активности макрофагов, проявляющаяся в подавлении синтеза провоспалительных цитокинов путем образования их антагонистов. По-видимому, это и обуславливает положительный терапевтический эффект при таком заболевании, как псориаз.

Целью данного исследования явилось изучение изменений уровней ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови больных осложненными и атипичными формами псориаза под влиянием иммуномодулятора ликолипид.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе Тульского областного кожно-венерологического диспансера и включало две группы: основную ($n=25$; 21 мужчина, 4 женщины), получавшую иммуномодулятор ликолипид (по 10 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно за 30 мин до еды в течение 10 сут) в составе комплексной терапии и контрольную ($n=27$; 23 мужчины, 4 женщины), получавшую стандартную терапию. Все пациенты проходили стационарное лечение.

В клиническое и лабораторно-инструментальное обследование входило изучение анамнеза жизни и заболевания, общего и локального статуса, клинического и биохимического анализов крови, определение уровней ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови.

В исследовании участвовали дееспособные больные 17–60 лет с осложненными и атипичными формами заболевания, мужского и женского пола, проживающие в Тульской области. Каждый пациент получал подробную информацию об исследовании и давал информированное согласие на участие в нем.

Критериями исключения являлись наличие сопутствующей соматической патологии в стадии обострения (соматическое состояние оценивали врачи других специальностей), декомпенсированные формы сердечной и почечной недостаточности, онкологические заболевания, последнее лечение по поводу псориаза с применением иммуностимулирующих препаратов менее чем за 3 мес до начала данного исследования, развитие побочных эффектов на получаемую терапию, нарушение режима лечения, отягощенный аллергологический анамнез, алкоголизм, наркомания, психические расстройства, беременность, проживание вне Тульской области, в том числе в Туле.

Параметры иммунного статуса (уровни ИЛ-6, ФНО- α в сыворотке периферической крови) изучали до и после лечения. Кровь у пациентов брали в стерильные пробирки с гепарином. Анализ осуществляли с помощью ELISA (“Immunotech”, Франция). Количественное определение в биологических образцах проводили с помощью твердофазного (сандвич-варианта) иммуноферментного анализа. Нормальные значения уровня ФНО- α — менее 8,21 пг/мл, ИЛ-6 — менее 4 пг/л.

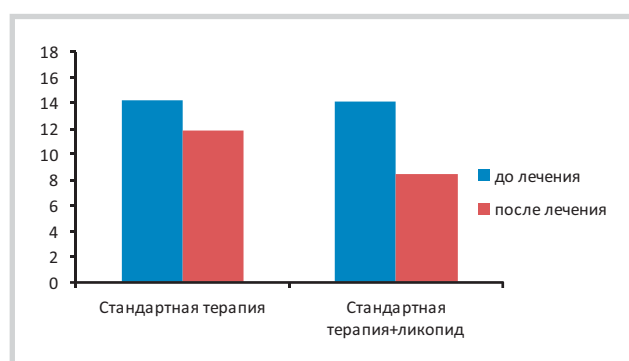
Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0 встроенных функций электронных таблиц Excel 2007. Для

Таблица 1. Цитокиновый статус пациентов до лечения

Показатель	Стандартная терапия ($M \pm m$)	Стандартная терапия+ликопид ($M \pm m$)	Референтные значения	p
ФНО- α , пг/мл	15,6 \pm 5,48	15,4 \pm 5,77	<8,21	>0,05
ИЛ-6, пг/мл	56,3 \pm 33,81	85,1 \pm 54,86	<4	>0,05

Таблица 2. Динамика уровней ИЛ-6 и ФНО- α до и после лечения

Показатель	Стандартная терапия ($M \pm m$)		Стандартная терапия+ликопид ($M \pm m$)		Референтные значения
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
ФНО- α , пг/мл	15,6 \pm 5,48	14,2 \pm 3,98	15,4 \pm 5,77	10,1 \pm 2	<8,21
ИЛ-6, пг/мл	56,3 \pm 33,81	37 \pm 14,92	85,1 \pm 54,86	48 \pm 33,03	<4



Динамика уровня сывороточного ФНО- α у больных псориазом в процессе лечения Ликопидом.

обработки результатов использовали альтернативный метод вариационной статистики с вычислением средней выборочной (M), ошибки среднего (m), среднеквадратичного отклонения (σ), достигнутого уровня значимости (p) по таблице Стьюдента (t).

Результаты оценивали при минимальном допустимом уровне вероятности (95%), обычно используемом в медико-биологических исследованиях. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

Проанализирован цитокиновый статус пациентов, участвовавших в исследовании эффективности ликопида (табл. 1). При сравнении исходных показателей провоспалительных цитокинов установлено, что статистически значимых различий между группами больных, получавших стандартную терапию и дополнительно ликопид, не выявлено. Это делает исследование корректным.

Исходные данные показателей сывороточных провоспалительных цитокинов у больных псориа-

зом до лечения значительно превышали нормальные величины. Повышение концентрации сывороточных провоспалительных цитокинов может поддерживать воспалительный процесс при псориазе, что ведет к возникновению торпидных, трудно поддающихся лечению форм заболевания.

После комплексного лечения, включающего ликопид в сочетании с традиционной терапией, показатели сывороточных провоспалительных цитокинов значительно снизились ($p \leq 0,05$; табл. 2). В группе ликопида наблюдалось значительное изменение сывороточного ФНО- α ($p \leq 0,05$).

У больных, получавших в составе комплексной терапии ликопид, уровень сывороточного ФНО- α в процессе лечения снизился в 1,5 раза (34,1%) (см. рисунок). В группе больных, получавших только стандартную терапию, снижение ФНО- α было менее активным (в 1,09 раза, 8,5%). Аналогичная ситуация прослеживается и с динамикой ИЛ-6 (снижение на 34,3 и 43,6% соответственно).

Таким образом, включение ликопида в комплексную терапию псориаза способствует снижению уровней сывороточных цитокинов.

Выводы

Уровни сывороточных ИЛ-6 и ФНО- α у больных атипичными и осложненными формами псориаза значительно превышают референтные значения.

Включение иммуномодулятора ликопид в комплексную терапию псориаза достоверно снижает содержание ИЛ-6 и ФНО- α , тем самым оказывая влияние на одно из основных звеньев патогенеза псориаза — выработку провоспалительных цитокинов.

Помимо лабораторной динамики, предлагаемый метод лечения характеризуется хорошей переносимостью и возможностью использования в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрипкин Ю.К., Богуш П.Г., Круглова Л.С., Дворников А.С. Новые возможности наружной терапии псориаза. Вестн дерматол и венерол 2006;3:33–36.
2. Sampogna F., Chren M.M., Melchi C.F. et al. Age, sex, quality of life and psychological distress at the patients hospitalized concerning a psoriasis. Br Dermatol J 2006;154 (2):325–331.
3. Катунина О.Р. Сравнительная иммуноморфологическая характеристика клеток воспалительного инфильтрата при псориазе и болезни Девержи. Вестн последипломн мед образ 2005;1:15.
4. Короткий Н.Г., Уджуху В.Ю., Абдуллаева А.Э. и др. Комплексная иммуномодулирующая терапия больных псориазом. Рос журн кожн и вен бол 2001;1:14–16.
5. Маленкова К.М. Изменения некоторых биохимических показателей крови при воздействии рентгеновских лучей. Вестн рентгенол и радиол 1958;3:74.
6. Dimon-Gadal S., Gerbaud P., Therond P. et al. Increased oxidative damage to fibroblasts in skin with and without lesions in psoriasis. J Invest Dermatol 2000;114(5):984–989.
7. Austin L.M., Coven T.R., Bhardwaj N. et al. Intra-epidermal lymphocytes in psoriatic lesions are activated GMP-17 (TIA-1)+CD8+CD3+CD45 as determined by phenotypic analysis. J Cutan Pathol 1998;125:79–88.
8. Терешин К.Я. Особенности течения псориаза в условиях Дальнего Востока и разработка методов его прогнозирования и корригирующей терапии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М 2004:33.
9. Короткий Н.Г. Первый опыт применения анти-ФНО- α (ремикейд) при лечении тяжело протекающего псориаза. Вестн дерматол и венерол 2003;4:35–36.
10. Довжанский С.И. Псориаз: роль провоцирующих факторов. I Российский съезд дерматовенерологов. Тезисы докладов. СПб 2003;1:36.
11. Gottlieb A., Masud S., Ramamurthi R. et al. Infliximab monotherapy normalizes keratinocyte differentiation and decreases inflammation in skin biopsies from patients with moderate to severe plaque psoriasis. 20th world congress dermatology, 1–5.07.2002. Paris 2002;1756.
12. Громова А.Ю., Чаплыгин А.В., Самцов А.В. и др. Различие показателей воспалительного ответа в коже при распространенном вульгарном псориазе и псориатическом артрите. Рос. журн. кожн. и вен. бол. 2005;5:23–27.