

УДК 616.517-097.3-08-008.9

## ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СРЕДСТВ

© *Донцова Е.В.*

**Кафедра дерматовенерологии  
Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко, Воронеж**  
E-mail: [Ledn89@mail.ru](mailto:Ledn89@mail.ru)

Изучен характер влияния эндоназального применения семакса и надвенозного лазерного облучения крови (НЛОК) на уровень ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$  и интерферона- $\gamma$  в сыворотке крови при комплексной терапии больных вульгарным псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом (МС). Установлено, что в отличие от больных псориазом с МС, леченных только стандартной терапией, дополнительное применение семакса, НЛОК и их комбинации приводит к снижению в сыворотке крови повышенного уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$  и интерферона- $\gamma$ , при этом более выраженный эффект имеет место при одновременном применении семакса и НЛОК.

**Ключевые слова:** вульгарный псориаз, метаболический синдром, цитокины, семакс, лазеротерапия.

### IMMUNE DISTURBANCE IN PATIENTS WITH PSORIASIS AND METABOLIC SYNDROME AND THEIR CORRECTION IN COMPLEX THERAPY WITH MEDICAMENTOUS AND NON-DRUG MEANS

*Dontsova E.V.*

**Dermatovenerology Department of N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh**

The influence of endonasal application of Semax and the intravenous laser blood irradiation (ILBI) on the interleukin-1beta (IL-1 $\beta$ ), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) levels, a tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), and IFN- $\gamma$  in blood serum was studied in the complex therapy of patients with vulgar psoriasis and the accompanying metabolic syndrome (MS). It was established that unlike patients with psoriasis and MS, treated with the standard therapy, the additional application of Semax, ILBI and their combinations leads to the decrease in the raised IL-1 $\beta$ , -4, -6, -8, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  level in blood serum, the more expressed effect taking place in simultaneous Semax and ILBI application.

**Keywords:** vulgar psoriasis, metabolic syndrome, IL-1 $\beta$ , -4, -6, -8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , Semax, laser therapy.

До настоящего времени эффективное лечение псориаза остается одной из нерешенных задач дерматовенерологии, несмотря на значительный арсенал методов его терапии [9]. Мультифакториальная природа заболевания обосновывает необходимость использования в терапии больных псориазом широкого спектра лечебных мероприятий как медикаментозных, так и немедикаментозных [8, 12, 13]. Иммунологическая концепция развития псориаза, выявленные у больных расстройства иммунной системы [4, 7, 15] обосновывают перспективность разработок иммунокоррекции при этом заболевании [1, 3, 5, 14]. Фармакологические свойства семакса [10], данные литературы о его применении в терапии хронического дерматоза [6] и наличие иммунокорректирующих эффектов в спектре лечебных свойств низкоинтенсивного лазерного излучения [2] дали нам основание для их применения у больных псориазом, ассоциированным с метаболическим синдромом (МС).

Целью исследования являлось определение характера влияния семакса, низкоинтенсивного лазерного облучения крови и их комбинации на уровень сывороточных цитокинов при комплекс-

ном лечении больных псориазом с сопутствующим МС.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проведенное нами исследование было включено 238 больных вульгарным псориазом среднетяжелой формы течения (114 мужчин и 124 женщины) в возрасте от 40 до 65 лет, имеющих диагностические признаки метаболического синдрома [11].

С использованием метода рандомизации пациенты были разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли 58 человек, получавшие только стандартную медикаментозную терапию (гипосенсибилизирующие, детоксицирующие препараты, гепатопротекторы, топические средства). 60 пациентов 2-й группы наряду со стандартной терапией получали семакс (синтетический аналог фрагмента адренокортикотропного гормона АКТГ<sub>4-7</sub>-ПГП) в виде 0,1% раствора эндоназально 3 раза в день в течение 10 дней, суточная доза препарата составляла 600 мкг. Лечение 60 пациентов 3-й группы включало лазерное облучение крови и стандартную терапию. Проводили над-

венное лазерное облучение крови (НЛОК) в месте проекции кубитальных сосудов длительностью 30 минут в течение 10 дней с использованием полупроводникового терапевтического аппарата «Матрикс-ВЛОК» и излучающей головки КЛ-ВЛОК-405 с мощностью на конце световода 2,5 мВт, длиной волны 0,63 мкм. В 4-ю группу было включено 60 больных, в лечении которых применена комбинированная терапия с одновременным использованием семакса и НЛОК на фоне стандартной медикаментозной терапии.

Наряду с общепринятым клиническим обследованием больных, которое включало оценку выраженности основных симптомов заболевания (эритема, инфильтрация, шелушение), площади поражения кожи с вычислением индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index), у больных проводилось антропометрическое обследование, биохимическое исследование липидного спектра крови и иммунологическое исследование крови.

Исследуемые группы больных были стандартизованы по полу, возрасту и степени тяжести заболевания. Средний возраст пациентов составил  $54,55 \pm 5,44$  года. Больные страдали псориазом в течение продолжительного времени – от 1 года до 25 лет. Все пациенты имели сопутствующее абдоминальное ожирение II степени со средними значениями индекса массы тела  $37,78 \pm 0,15$  кг/м<sup>2</sup> и окружности талии  $122,64 \pm 0,64$  см, а также дислипидемию (уровень триглицеридов –  $2,69 \pm 0,02$  ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности –  $4,68 \pm 0,02$  ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности –  $0,83 \pm 0,01$  ммоль/л) и артериальную гипертензию (АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст.). Клиническая картина заболевания соответствовала среднетяжелому течению кожного процесса со значением PASI  $49,53 \pm 0,46$  балла.

Уровень ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$  и интерферона- $\gamma$  определяли в сыворотке крови больных методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия) и фотометра «Униплан» (Россия). Иммунологические исследования проводили до лечения и после лечения (на 13-14 день терапии и через 3 месяца). Контрольную группу составили 50 здоровых лиц.

Для установления достоверности различий между группами использовали критерий Стьюдента. При сравнении вариационных рядов учитывались достоверные различия ( $p \leq 0,05$ ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы 1, при иммунологическом обследовании, проведенном до начала ле-

чебных мероприятий, в сыворотке крови пациентов всех 4 групп установлены статистически достоверно повышенные относительно группы здоровых лиц концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$  и ИФ- $\gamma$  и концентрация противовоспалительного ИЛ-4.

В период обострения заболевания, до начала лечения, исходный уровень ИЛ-1 $\beta$  в крови пациентов с псориазом и МС увеличен в среднем в 3,6 раза, ИЛ-4 – в 4,8 раза, ИЛ-6 – в 6,3-6,4 раза, ИЛ-8 – в 5,4-5,5 раза, ФНО $\alpha$  – в 5,7 раза, ИФ- $\gamma$  – в 5,6-5,7 раза по сравнению с группой здоровых лиц. У больных 1-й группы к концу стандартного лечения имеет место отсутствие позитивной динамики исследованных иммунных показателей.

Напротив, дополнительное включение препарата семакс на фоне традиционной медикаментозной терапии у больных 2-й группы приводит к достоверному уменьшению сывороточной концентрации исследуемых цитокинов.

Так, после лечения (на 13-14-й день) у пациентов этой группы уровень всех провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови достоверно снижается: ИЛ-1 $\beta$  на 33,3%, ИЛ-6 – на 35,2%, ИЛ-8 – на 39,4%, ФНО $\alpha$  – на 31,5% и ИФ- $\gamma$  – на 35% по сравнению с состоянием до лечения. Одновременно наблюдается снижение концентрации и противовоспалительного ИЛ-4 – на 43,3% относительно исходного значения до лечения ( $p < 0,05$ ).

По окончании стандартной терапии и 10-дневного курса НЛОК у больных 3-й группы содержание в крови достоверно снижается содержание ИЛ-1 $\beta$  на 37,5%, ИЛ-4 – на 45,4%, ИЛ-6 – на 37,6%, ИЛ-8 – на 40,4%, ФНО $\alpha$  – на 32,4%, ИФ- $\gamma$  – на 38,5% по сравнению с состоянием до лечения.

Еще более выраженное нивелирование иммунных нарушений имеет место при комплексном лечении больных с одновременным назначением семакса и лазеротерапии. Так, на 13-14-й день от начала лечения у больных 4-й группы содержание ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови снижается на 59,4%, ИЛ-4 – на 66,1%, ИЛ-6 – на 58,2%, ИЛ-8 – на 69,5%, ФНО $\alpha$  – на 54,8%, ИФ- $\gamma$  – на 66,5%. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой эффективности данной лечебной комбинации по сравнению с другими методами терапевтического воздействия, особенно со стандартной терапией.

Следующий этап проводимого исследования предусматривал оценку продолжительности антицитокинового эффекта в сравниваемых группах больных по завершению различных вариантов лечения. Изучение концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$  и ИФ- $\gamma$  в сыворотке крови больных псориазом с МС спустя 3 месяца после окончания лечения показало, что после традици-

Таблица 1

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных псориазом с МС  
и здоровых лиц (M±m)

Исследуемые группы Показатели (пг/мл)	Здоровые лица (n=50)	1 группа (n=58)		
		До лечения	После лечения	
			13-14 день	90 день
<b>Традиционная терапия</b>				
ИЛ-1β	1,27±0,03	4,51±0,03•	4,29±0,03•	4,5±0,03•
ИЛ-4	1,77±0,05	8,54±0,12•	8,28±0,12•	8,16±0,12•
ИЛ-6	2,86±0,09	18,26±0,16•	17,23±0,16•	18,23±0,15•
ИЛ-8	3,68±0,09	20,06±0,41•	19,55±0,42•	20,04±0,41•
ФНОα	4,67±0,13	26,51±0,36•	25,32±0,36•	26,36±0,36•
ИФ-γ	15,8±0,29	89,0±1,76•	88,04±1,77•	89,05±1,77•
<b>Комплексная терапия с применением семакса</b>				
ИЛ-1β	1,27±0,03	4,51±0,03•	3,01±0,05•*	2,99±0,05•*
ИЛ-4	1,77±0,05	8,52±0,12•	4,83±0,11•*	4,82±0,11•*
ИЛ-6	2,86±0,09	18,04±0,19•	11,69±0,12•*	11,66±0,12•*
ИЛ-8	3,68±0,09	20,03±0,38•	12,14±0,37•*	12,14±0,37•*
ФНОα	4,67±0,13	26,66±0,34•	18,26±0,36•*	18,21±0,36•*
ИФ-γ	15,8±0,29	89,58±1,46•	58,24±1,51•*	58,28±1,5•*
<b>Комплексная терапия с применением НЛОК</b>				
ИЛ-1β	1,27±0,03	4,51±0,03•	2,82±0,04•*	2,81±0,04•*
ИЛ-4	1,77±0,05	8,49±0,13•	4,64±0,09•*	4,62±0,1•*
ИЛ-6	2,86±0,09	18,12±0,2•	11,31±0,15•*	11,28±0,14•*
ИЛ-8	3,68±0,09	20,03±0,39•	11,93±0,36•*	11,96±0,36•*
ФНОα	4,67±0,13	26,69±0,36•	18,05±0,37•*	18,01±0,36•*
ИФ-γ	15,8±0,29	89,7±1,69•	55,18±1,58•*	55,16±1,57•*
<b>Комплексная терапия с применением семакса и НЛОК</b>				
1,27±0,03	4,51±0,03•	1,83±0,03•*	1,82±0,03•*	
1,77±0,05	8,5±0,13•	2,88±0,05•*	2,85±0,05•*	
2,86±0,09	18,27±0,17•	7,63±0,1•*	7,57±0,12•*	
3,68±0,09	20,19±0,41•	6,16±0,33•*	6,12±0,33•*	
4,67±0,13	26,44±0,37•	11,96±0,26•*	12,01±0,26•*	
15,8±0,29	89,59±1,68•	30,04±0,75•*	30,08±0,76•*	

Примечания: • p<0,05 – достоверность различий относительно здоровых лиц;

\* p<0,05 – достоверность различий от состояния до лечения

онной терапии у больных 1-й группы сохраняется повышенная цитокиновая активность крови, тогда как у больных 2-й, 3-й и 4-й групп через аналогичный промежуток времени цитокины сохраняют значения, достигнутые путем дополнительного применения семакса, НЛОК и их комбинации.

Положительные результаты, наблюдаемые при нивелировании нарушений цитокинового профиля крови у больных данных групп, коррелируют с выраженным клиническим эффектом, подтверждением которого является снижение PASI у больных 2-й группы на 61,5% (с 49,69±0,43 до 19,14±0,27 балла), у больных 3-й группы – на 65,7% (с 49,5±0,49 до 17,0±0,23 балла), у больных 4-й группы на 82,6% (с 49,45±0,48 до 8,59±0,27 балла), тогда как у больных 1 группы данный показатель уменьшился только на 41,4%

(с 49,78±0,44 до 29,2±0,34 балла) (p<0,05 для всех показателей). Характерно, что уровень PASI у больных 4 группы после лечения соответствует переходу псориазического процесса в легкую форму течения заболевания.

Чрезвычайно важным при предлагаемом сочетании лечения больных псориазом и МС является то обстоятельство, что эндоназальное введение семакса и проведение процедур надвенозного лазерного облучения крови просты в реализации и экономичны. Осложнений и побочных явлений при этих методах лечения не было зарегистрировано.

Таким образом, у больных псориазом с сопутствующим МС имеют место нарушения иммунного статуса, характеризующиеся повышением уровня сывороточных ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα и ИФγ. Дополнительное включение семак-

са и НЛОК в комплексное лечение больных псориазом с МС приводит, в отличие от стандартной терапии, к выраженной коррекции иммунных расстройств со снижением сывороточной активности исследованных цитокинов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баткаев Э.А., Чистякова И.А. Современная терапия псориаза с учетом его иммунологии // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 8. – С. 3-5.
2. Гейниц А.В., Москвин С.В. Новые технологии внутривенного лазерного облучения крови: «ВЛОК+УФОК» и «ВЛОК-405». – М.; Тверь : ООО Издательство Триада, 2009. – 40 с.
3. Короткий Н.Г., Уджуху В.Ю., Абдуллаева А.Э. Терапевтические возможности тимопрессина у больных псориазом и механизмы его лечебного действия // Поликлиника. – 2013. – № 1 (1). – С. 105-107.
4. Кунгуров Н.В., Кохан М.М. Иммунопатогенез псориаза – ключ к эффективной терапии // Consilium medicum: журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2006. – Экстравыпуск. – С. 3-10.
5. Охлопков В.А., Медведчиков Е.К., Долгих Т.И., Правдина О.В., Городилов Р.В., Зараева И.Ф. Оценка состояния цитокинового профиля у больных псориазом на фоне иммуномодулирующей терапии // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 4. – С. 33-39.
6. Переверзева И.В., Бобынцев И.И., Силина Л.В. Клиническая эффективность комплексной терапии атопического дерматита с применением семакса // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2008. – № 2. – С.98-103.
7. Пинегин Б.В., Иванов О.Л., Пинегин В.Б. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 3. – С. 19-25.
8. Потекаев Н.Н., Серов Д.Н. Патогенетически обусловленная терапия псориаза и псориатического артрита // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 4. – С. 4-8.
9. Молочков В.А., Коротяева Т.В., Якубовская Е.С. Псориаз, псориатический артрит: клиника, диагностика, лечение: учебное пособие. – М., 2013. – 23 с.
10. Реестр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. – М., 2008. – С. 782-783.
11. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома: второй пересмотр. – М., 2009. – 28 с.
12. Lebwoni M.A. Clinician's paradigm in the treatment of psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol. – 2005. – Vol. 53, Suppl. 1. – P. 59-69.
13. Nast A., Boehncke W.H., Mrowietz U., Ockenfels H.M., Philipp S., Reich K., Rosenbach T., Sammain A., Schlaeger M., Sebastian M., Sterry W., Streit V., Augustin M., Erdmann R., Klaus J., Koza J., Muller S., Orzechowski H.D., Rosumeck S., Schmidt-Ott G., Weberschock T., Rzany B.; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). Guidelines on the Treatment of Psoriasis vulgaris // J Dtsch Dermatol Ges. – 2012. – Vol. 10 Suppl 2. – P. 1-95. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.07919.x.
14. Nickoloff B.J., Nestle F.O. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113, N 12. – P. 1664-1675.
15. Sabat R., Philipp S., Höflich C., Kreuzer S., Wallace E., Asadullah K., Volk H.D., Sterry W., Wolk K. Immunopathogenesis of psoriasis // Exp Dermatol. – 2007. – Vol. 16, N 10. – P. 779-798.