

О.В. ДИКОВА

Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева

УДК 616.5-002.9: 612.017.1

Сравнительная оценка нарушений иммунного статуса больных хроническими дерматозами

Дикова Ольга Владимировнакандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней по курсу кожных и венерических болезней
430032, г. Саранск, пр. 50-летия Октября, д. 56, кв. 31, тел. 8-927-176-29-74, e-mail: olga_dikova@mail.ru

Изучено влияние стандартной терапии на клинические и некоторые показатели иммунного, в том числе цитокинового, статуса больных псориазом, atopическим дерматитом, экземой. Показано, что изменения цитокиновой секреции при псориазе, АтД и экземе определены функциональными свойствами провоспалительных Th1-лимфоцитов (регуляторов клеточного ответа). Кроме того, активность цитокиновой продукции сочетается при дерматозах с высокими значениями секреторного IgA, наиболее повышенными при псориазе. Отмечена недостаточная клиническая эффективность стандартной терапии изучаемых хронических дерматозов.

Ключевые слова: псориаз, atopический дерматит, экзема, иммунитет.

O.V. DIKOVA

Mordovia State University named after N.P. Ogarev

Comparative evaluation of disorders of immune status in patients with chronic dermatoses

The effect of standard therapy on clinical and some indicators of immunity, including cytokine, the status of patients with psoriasis, atopic dermatitis and eczema was studied. It is shown that changes in cytokine secretion in psoriasis, eczema and atopic dermatitis are defined functional properties of pro-inflammatory Th1 cells (cellular response regulators). In addition, cytokine production is combined at dermatoses with high values of secretory IgA, the most elevated in psoriasis. It is noted the lack of clinical efficacy of standard therapy of studied chronic dermatoses.

Keywords: psoriasis, atopic dermatitis, eczema, immune system.

Введение

Псориаз, atopический дерматит (АтД), экзема — важнейшие медико-социальные проблемы дерматологии [1, 2, 3, 4, 5], что связано с их распространенностью (в России около 2,8 млн больных псориазом), хроническим течением с частым формированием инвалидизирующих форм, а также высоким удельным весом больных, нуждающихся в госпитализации [6, 7, 8, 9, 10]. Все это делает особенно актуальной проблему обеспечения доступности для пациентов самых современных, эффективных и дорогостоящих технологий лечения дерматозов [5, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

Важное значение в патогенезе псориаза играет гиперпродукция провоспалительных цитокинов, ассоциированных с Т-хелперами I типа (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α , ИФН- γ),

вызывающих гиперпролиферацию и нарушение дифференцировки эпидермоцитов [8, 17].

Считается, что в патогенезе АтД основная роль принадлежит Т-хелперам II типа, продуцирующим цитокины (ИЛ-4, 5, 10 и 13), отвечающие за переключение В-клеток на синтез IgE (ИЛ-4 и ИЛ-13) и формирование эозинофилии (ИЛ-5) [18]. Однако у ряда больных не удается выявить IgE-опосредованной гиперчувствительности, у них имеет место гиперчувствительность замедленного типа [19], этот тип АтД называют эндогенным или IgE-неассоциированным, подтверждающим наличие псевдоаллергической формы АтД [20; 21].

Для больных экземой характерно наличие иммунодефицита по клеточному, гуморальному и фагоцитарному звеньям, способствующего формированию очагов хронической инфекции,

дисбактериоза кишечника и персистенции на коже (преимущественно в очагах) патогенных микроорганизмов [4, 9].

Цель исследования — изучение клинико-иммунологических механизмов формирования псориаза, атопического дерматита, экземы.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе МРКВД г. Саранска — клинической базе курса кожных и венерических болезней медицинского института МГУ им. Н.П. Огарева. Обследовано 168 больных в стадию обострения патологического кожного процесса после получения письменного информированного согласия на обследование и лечение, форма которого утверждена локальным этическим комитетом. Из них 50 пациентов больны псориазом, 62 — АтД и 56 — экземой.

Больные исследуемых групп получали стандартную терапию (СТ) в соответствии с протоколами ведения больных (Москва, 2001). Контрольную группу составили 40 клинически здоровых доноров (мужчин — 19 (47,5%), женщин — 21 (52,5%)) в возрасте от 21 до 59 лет (средний возраст $33,95 \pm 1,51$ года).

При определении степени тяжести и эффективности терапии псориаза мы пользовались международным стандартом — балльной оценкой индекса PASI, анализировалось появление псевдоатрофического ободка Воронова — маркера перехода стационарной стадии в стадию регресса (средней степенью тяжести считается псориаз при значениях индекса от 5 до 10 баллов, высокой — более 10 баллов); для оценки степени тяжести и эффективности терапии АтД — балльной оценкой индекса SCORAD (при числовом значении индекса SCORAD до 40 баллов клинические проявления АтД считаются легкими, от 40 до 60 — среднетяжелыми и более 60 — тяжелыми); экземы — балльной оценкой индекса EASI [22, 23].

Для объективной оценки состояния тяжести кожного покрова и степени негативного влияния дерматоза на различные аспекты жизни больного определен дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ). Значения индекса менее 10 баллов трактовались легкими, от 10 до 20 баллов — средней степени тяжести, более 20 — тяжелыми [23].

Для оценки степени выраженности нарушений иммунного статуса больных псориазом, АтД и экземой изучены следующие показатели: иммуноглобулины А, М и G, мг% (методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (1965)); ЦИК малого диаметра, усл. ед. (методом преципитации с 3,5%-ным раствором полиэтиленгликоля (Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1990)); ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α методом ИФА при помощи набора реагентов ООО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

При оценке достигнутого терапевтического эффекта учитывались следующие критерии: клиническое выздоровление, значительное улучшение, улучшение, без эффекта.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием программы Microsoft Excel на персональном компьютере IBM/PC с использованием статистического программного пакета анализа данных Statistica 6.0. Сравнительная оценка результатов проводилась с использованием t-критерия Стьюдента (p). Нормально распределяемые показатели приводились в их среднем значении со средней квадратичной ошибкой: $M \pm m$. Оценку достоверности различия сравниваемых групп проводили с помощью критерия соответствия χ^2 (в том числе с поправкой по Йетсу). Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [22]. Исследование сходства и корреляции проводилось на основе бинарной меры сходства (бинарной корреляции — меры Танимото). Она применяется для комплекса показателей, описанных качественными (не-

числовыми) характеристиками. Показатель сходства считается вполне надежным при коэффициентах (r) $> 0,2$ [24].

Результаты и обсуждение

В группе больных, получающих СТ, среднее значение индекса PASI было равно $17,64 \pm 1,45$ усл. ед. (в изучаемой группе индекс варьировал от $6,60 \pm 0,4$ до $25,2 \pm 1,62$ усл. ед.), что соответствовало высокой степени тяжести псориаза, ДИКЖ — $13,53 \pm 1,63$ баллов. В процессе проводимой терапии произошло снижение индекса PASI на 67,9% ($p < 0,001$) до $5,65 \pm 0,58$ усл. ед. и наблюдалась тенденция к снижению ДИКЖ на 21,88% до $10,57 \pm 2,12$ балла ($p > 0,05$).

Начало улучшения патологического кожного процесса у больных наступило на $8,58 \pm 0,29$ день, «ободок» Воронова появился на $20,75 \pm 0,35$ день от начала терапии. Клиническое выздоровление отмечено у 11 больных (22,0%), значительное улучшение — у 9 (18%), улучшение — у 30 (60%) пациентов при средней продолжительности стационарного лечения $36,85 \pm 1,41$ койко-дней.

При анализе меры сходства изучаемого варианта терапии псориаза по совокупности клинических изменений (начало улучшения патологического кожного процесса и появление псевдоатрофического «ободка» Воронова, длительность стационарного лечения, динамика индекса PASI) бинарный корреляционный коэффициент составил 0,2.

Исходно у больных псориазом достоверно повышены значения IgA ($p < 0,001$) с последующей тенденцией к снижению на 14,67% до $249,00 \pm 37,85$ мг% ($p > 0,05$), что на 27,12% выше показателя контроля. Содержание в плазме крови IgM и IgG незначительно превышало контрольные цифры без значимых изменений во время проводимой терапии. Удельный вес ЦИК малого диаметра значительно превышал данные здоровых добровольцев в 3,07 раза ($p < 0,001$) с последующей тенденцией к снижению на 5,44% до $113,00 \pm 14,21$ усл. ед. ($p > 0,05$), оставаясь выше контрольных цифр в 2,91 раза ($p < 0,001$).

При анализе меры сходства изучаемого варианта терапии псориаза по совокупности изменений (некоторые показатели иммунограммы) значение бинарного коэффициента корреляции по отношению к группе доноров равно 0,25.

Содержание провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО- α у больных псориазом изначально превышало данные контроля соответственно на 32,63% ($p > 0,05$), в 5,12 ($p < 0,05$) и в 2,7 раза ($p > 0,05$). ИЛ-6 исходно был ниже контроля на 22,33% ($p > 0,05$), ИЛ-4 — на 61,8% ($p > 0,05$). В результате проведения лечения наблюдалась тенденция к снижению ИЛ-1 β на 25,16% ($p > 0,05$), ИЛ-8 — на 22,78% ($p > 0,05$) и ФНО- α — на 25% ($p > 0,05$).

При анализе меры сходства изучаемого варианта терапии псориаза по совокупности изменений (показатели цитокинового профиля) результаты бинарного коэффициента корреляции составили $r = 0,2$.

У больных АтД индекс SCORAD изначально варьировал в интервале от 20 до 71,5 усл. ед., составив в среднем $48,34 \pm 1,87$ усл. ед., что соответствует АтД средней степени тяжести. За период традиционной терапии произошло снижение индекса SCORAD на 53,83% с $48,34 \pm 1,87$ до $22,32 \pm 1,87$ усл. ед. ($p < 0,001$); ДИКЖ снизился на 31,52% ($p > 0,05$).

Начало улучшения патологического кожного процесса наблюдалось в среднем на $8,02 \pm 0,53$ день лечения, полный регресс кожных эфлюоресценций наступил на $25,6 \pm 0,9$ день и с состоянием клинического выздоровления выписано 17,74% больных.

При анализе меры сходства изучаемого варианта терапии АтД по совокупности изменений (начало улучшения патологического кожного процесса, длительность стационарного лечения, динамика индекса SCORAD) бинарный корреляционный коэффициент составил 0,25.

У больных АтД выявлены следующие иммунологические особенности. Концентрация IgA в плазме крови до начала лечения была повышена относительно контроля на 57,14% ($p < 0,01$) с тенденцией к снижению на 20,11% до $237,45 \pm 44,51$ мг/л ($p > 0,05$), что на 21,23% выше показателя доноров ($p > 0,05$). Высокие значения наблюдались у IgM (на 73,38% превышал данные группы контроля) ($p < 0,01$) и у IgG без значимой динамики в процессе терапии. Удельный вес ЦИК превышал контрольные значения на 38,41% ($p < 0,01$) со снижением в результате проводимой терапии на 30,1% до $92,27 \pm 10,64$ усл. ед. ($p < 0,05$), но остался превышать контрольные цифры в 2,37 раза ($p < 0,001$).

При анализе меры сходства изучаемого варианта терапии АтД по совокупности изменений (некоторые показатели иммунограммы) значение бинарного коэффициента корреляции по отношению к группе доноров равно 0,25.

Цитокиновый статус больных АтД имел следующие особенности. Провоспалительный ИЛ-1 β исходно был ниже данных контроля на 80,9% ($p < 0,05$); ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α превышали значения доноров до лечения соответственно в 9,55 ($p > 0,05$), в 2,54 ($p > 0,05$) и в 5,15 ($p < 0,01$) раза. В результате проведенной терапии наблюдалось снижение ИЛ-8 на 70,45% ($p < 0,001$), а также тенденции к снижению ФНО- α на 36,04% с $9,38 \pm 2,79$ пг/мл до $6,00 \pm 2,51$ пг/мл ($p > 0,05$) и противовоспалительного ИЛ-4 — на 11,81% ($p > 0,05$).

При анализе меры сходства изучаемого варианта терапии АтД по совокупности изменений (показатели цитокинового профиля) результаты бинарного коэффициента корреляции на фоне стандартной терапии АтД показали достоверную меру сходства с результатами здоровых доноров ($r = 0,4$).

В группе больных экземой среднее значение индекса EASI было равно $5,68 \pm 0,59$ усл. ед. (в целом значения индекса варьировали от 3,4 до 11,2 усл. ед.). В процессе проводимой терапии произошло снижение индекса в 5 раз ($p < 0,001$) до $1,13 \pm 0,07$ усл. ед. Имела место тенденция к снижению ДИКЖ на 25,52% с $11,13 \pm 1,36$ до $8,29 \pm 1,4$ баллов ($p > 0,05$).

Начало улучшения патологического кожного процесса наступило на $6,8 \pm 0,68$ день от начала терапии, полный регресс патологического кожного процесса наступил на $23,96 \pm 0,8$ день при 57,14% больных, выписанных с состоянием клинического выздоровления.

При анализе меры сходства варианта терапии экземы по совокупности изменений (начало улучшения патологического кожного процесса, длительность стационарного лечения, динамика индекса EASI) бинарный корреляционный коэффициент составил 0,25.

Нами получены следующие данные о состоянии некоторых показателей иммунного статуса больных экземой. Исходное содержание IgA в плазме крови больных экземой превышало данные контрольной группы на 29,15% ($p < 0,001$) без значимой динамики в процессе изучаемой терапии. Удельный вес IgM и IgG до и после проведения лечения был в пределах значений контроля. Выявлены высокие значения ЦИК малого диаметра, превышающие данные доноров на 70,25% ($p < 0,001$) без значимой динамики в процессе терапии.

При анализе меры сходства изучаемого варианта терапии экземы по совокупности изменений (некоторые показатели иммунограммы) значения бинарного коэффициента корреляции по отношению к группе доноров равно 0,25.

Свои особенности имел цитокиновый профиль больных экземой. Он представлен высокими концентрациями провоспалительного ИЛ-6, превышающими значения здоровых доноров в 5,07 ($p < 0,001$); ИЛ-8 — в 2,5 ($p > 0,05$); ФНО- α — в 1,78 ($p > 0,05$) раза. Провоспалительный ИЛ-1 β и противовоспалительный ИЛ-4 не превышали данных контрольной группы пациентов

($p > 0,05$). В результате проведенной терапии достоверную динамику имел ИЛ-4 — снижение на 53,01% (χ^2 с поправкой по Йетсу = 4,9 при $p < 0,05$).

При анализе меры сходства изучаемого варианта терапии экземы по совокупности изменений (показатели цитокинового профиля) результаты бинарного коэффициента корреляции достоверны ($r = 0,2$).

Выводы

1. Изменения цитокиновой продукции при псориазе, АтД и экземе определены функциональными свойствами провоспалительных Th1-лимфоцитов (регуляторов клеточного ответа): при псориазе повышенными значениями ИЛ-8, при АтД — ФНО- α и низкими — ИЛ-1 β , при экземе — высокими ИЛ-6, что обуславливает формирование хронизации патологического кожного процесса. Активность цитокиновой продукции сочетается при дерматозах с высокими значениями секреторного IgA, наиболее повышенными при псориазе, кроме того, при АтД — с высокими значениями IgG и IgM.

2. Клиническая эффективность стандартной терапии псориаза, АтД, экземы недостаточна, что подтверждается низкими значениями бинарного коэффициента корреляции и высокими показателями ДИКЖ пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни: Учебник. — Москва: Медицина, 2006. — 480 с.
- Кочергин Н.Г., Кочергин С.Н. Особенности наружной терапии чувствительных участков кожи у больных атопическим дерматитом // Вестник дерматологии и венерологии, 2008. — № 3. — С. 77-80.
- Гришко Т.Н., Опарин Р.Б. Применение крема «Апулеин» в терапии кожных заболеваний у детей // Вестник дерматологии и венерологии, 2000. — № 2. — С. 39-40.
- Никулин Н.К., Пантелеева Г.А., Дмитренко К.В. Экзема: патогенетическая терапия // Вестник дерматологии и венерологии, 2000. — № 4. — С. 48-49.
- Burgess J.A. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age // Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2008. — Vol. 122 (2). — P. 280-285.
- Короткий Н.Г., Лазутина Е.В. Опыт применения отечественного препарата панавир при лечении псориаза у детей // Тезисы научных работ III Всероссийского конгресса дерматовенерологов. — Москва, 2009. — С. 43.
- Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М. Эффективность инфликсимаба у больных псориазом // Русский медицинский журнал, 2005. — № 16. — С. 1069-1072.
- Бильдюк Е.В., Залялеева С.А. ФНО- α — вариант «запуска» псориазической болезни // Тезисы научных работ X Всероссийского съезда дерматовенерологов. — Москва, 2008. — С. 16.
- Павлова О.В. Экзема: Этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение. Учебное пособие. — М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2010. — 64 с.
- Львов А.Н., Иванов О.Л., Белоусова Т.А., Полунина С.С. Современная диагностика аллергического контактного дерматита: возможности и перспективы // Российский журнал кожных и венерических болезней, 2007. — № 3. — С. 17-22.
- Долгих В.Т. Основы иммунопатологии: уч. пособие // Ростов н/Д: Феникс, 2007. — 320 с.
- Казаков А.А., Анциферова М.А. Влияние ИЛ-1 на функциональную активность фагоцитов // Медицинская иммунология, 2002. — Т. 4. — № 2. — С. 122-123.

13. Miraglia del Giudice M Jr., De Luca M.G., Capristo C. Probiotics and atopic dermatitis. A new strategy in atopic dermatitis // Dig Liver Dis. — 2002. — Sep. — Suppl 2. — P. 68-71.

14. Короткий Н.Г., Шарова Н.М., Тихомиров А.А. Новые возможности терапии АД у детей в зависимости от его клинико-патогенетических вариантов // Российский журнал кожных и венерических болезней, 2000. — № 6. — С. 35-38.

15. Скрипкин Ю.К., Петровский Ф.И., Феденко Е.С. и др. Активированный перитион цинка («Скин-Кап»). Механизмы действия. Клиническое применение // Российский аллергологический журнал, 2007. — № 3. — С. 70-75.

16. Карякина Л.А., Павлова Р.Н. Использование биологически активных добавок в терапии псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней, 2005. — № 1. — С. 33-35.

17. Архипенкова А.А., Суколин Г.И., Бутов Ю.С. и др. Уровень белков острой фазы воспаления в сыворотке крови у больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии, 2003. — № 5. — С. 24-27.

18. Петров С.С., Андреева И.И. Особенности иммунного статуса детей с атопическим дерматитом // Тезисы научных работ Первого Российского конгресса дерматовенерологов. — Том I (Дерматология). — Санкт-Петербург, 2003. — С. 202.

19. Кунгуров Н.В. Особенности типов течения атопического дерматита // Вестник дерматологии и венерологии, 2000. — № 1. — С. 19-21.

20. Кочергин Н.Г., Белоусова Т.А. К вопросу о местной кортикостероидной терапии // Российский журнал кожных и венерических болезней, 2001. — № 2. — С. 28-31.

21. Кочергин Н.Г. Атопический дерматит: современные аспекты патогенеза и терапии // Русский медицинский журнал, 2004. — № 18. — С. 1076-1081.

22. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учебное пособие для биологических специализированных вузов. — Москва: Высшая школа, 1980. — 293 с.

23. Павлова О.В. Основы психодерматологии. — М.: Издательство ЛКИ, 2007. — 240 с.

24. Дуда Р., Харт П. Распознавание образов и анализ сцен. — М.: Мир., 1976. — 56 с.

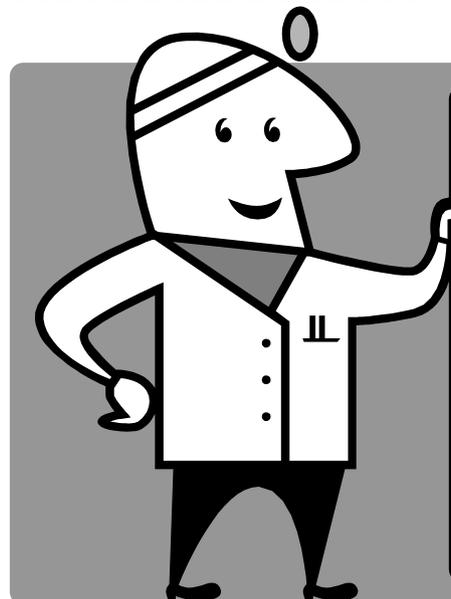
25. Павленко В.В., Ягода А.В. Интерлейкин-8 и воспалительная реакция в слизистой оболочке толстого кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2002. — Т. 12. — № 5. — С. 58.

26. Черешнев В.А., Гусев В.И. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Медицинская иммунология, 2001. — Т. 3 — № 3. — С. 361-368.



WWW.KZNMED.RU

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ



- **НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ, СПОРТА, КРАСОТЫ, ЗДОРОВЬЯ В КАЗАНИ**
- **КАТАЛОГ БОЛЬНИЦ, КЛИНИК, АПТЕК, ТРЕНАЖЕРНЫХ ЗАЛОВ, БАССЕЙНОВ**
- **ТЕМАТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ**
- **ИНТЕРВЬЮ И ОБЗОРЫ**
- **СПЕЦПРЕДЛОЖЕНИЯ И СКИДКИ**
- **ВОПРОСЫ СПЕЦИАЛИСТУ**
- **БЭБИБУМ**
- **ВАКАНСИИ И РЕЗЮМЕ, ЧАСТНЫЕ ОБЪЯВЛЕНИЯ**
- **ТЕМАТИЧЕСКИЕ БЛОГИ**
- **ФОРУМ, РАССЫЛКИ, КОНКУРСЫ**

**ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА
«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»**

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848