

А. И. НОВИКОВ  
В. А. ОХЛОПКОВ  
Е. К. МЕДВЕДЧИКОВ  
Т. И. ДОЛГИХ  
Т. Ф. СОКОЛОВА  
О. В. ПРАВДИНА  
Р. В. ГОРОДИЛОВ  
Е. В. ВИЛЬГЕЛЬМ

Омская государственная  
медицинская академия

## ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ TNF- $\alpha$ И IL-1 $\beta$ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Изучен клинический эффект и динамика иммунологических показателей (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) в прогрессирующую и стационарную стадии псориаза с применением фармакологического препарата СТЕМОКИН®. На фоне лечения отмечалось достоверное снижение TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , что сопровождалось выраженным клиническим эффектом.

**Ключевые слова:** иммунологические показатели (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), псориаз, фармакологический препарат СТЕМОКИН®.

Псориаз — это генетически детерминированное хроническое заболевание с преимущественным поражением кожи, в основе которого лежат гиперпролиферация и нарушение дифференцировки эпидермальных кератиноцитов, изменение иммунного гомеостаза кожи с образованием иммунозависимых цитокинов и медиаторов, усиливающих пролиферацию «неполноценных» кератиноцитов, а также индуцирующих воспалительную реакцию в дерме [1–6].

На сегодняшний день доказана мультифакторность этого дерматоза, одним из звеньев которого является аутоиммунный компонент вследствие активации клеточного звена иммунитета, вызывающей воспалительный процесс с Th1-цитокинным профилем [7].

Установленное гиперактивное состояние Т-хелперной системы иммунитета при псориазе сегодня рассматривается как главный механизм, который приводит к эпидермальной пролиферации с потерей дифференцировки кератиноцитов, расширением сосудов, пролиферацией и кумуляцией нейтрофилов и Т-лимфоцитов [8].

Активация Т-клеток является ключевым событием в каскаде взаимодействий между клетками воспалительного инфильтрата, кровеносными сосудами и кератиноцитами [9].

За последние годы приоритетным направлением стало изучение цитокинового профиля у больных псориазом, так как именно цитокинам отводится одна из ключевых ролей в развитии данного заболевания.

Преобладающими в псориаических очагах являются цитокины Th1 типа [8, 10]. TNF- $\alpha$  рассматривается как основной цитокин в каскаде аутоиммунных

поражений при псориазе и является мощным модификатором воспалительных иммунных реакций. Одновременно с повышением уровня TNF- $\alpha$  повышаются IL-1 $\beta$ , -2, -6, -7, -8 и IFN- $\gamma$  [11].

IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  активируют кератиноциты к выработке IL-6, -7, -8, -12, -15, -18 и TNF- $\alpha$  [12–13]. IFN- $\gamma$  и другие цитокины являются причиной гиперпролиферации кератиноцитов, а IFN- $\gamma$  и IL-15 увеличивают апоптотическое сопротивление кератиноцитов [14–16]. При этом ведущую роль в гиперпролиферации эпидермиса при псориазе играет повышенная продукция TNF- $\alpha$  и эпидермального фактора роста (EGF). Таким образом, цитокиновый каскад при псориазе может стать самоподдерживающимся процессом, замыкая порочный круг.

В конечном счете образуется воспалительная папула, характеризующаяся внутриэпидермальной инфильтрацией CD8 + Т-Л и нейтрофилами и сопровождаемая эпидермальным утолщением, пролиферацией и ангиогенной реакцией ткани, полностью реконструирующая вовлеченный или поврежденный участок кожи [17].

Изученные в последние годы биологические медиаторы, воздействующие на клетки-мишени кожи и других органов, сведенные в единую систему иммунного ответа, отражают механизм и динамику процесса на разных фазах нарушений, свойственных псориазу. Несмотря на значительное количество работ, посвященных изучению колебаний уровня цитокинов у больных псориазом, во многом полная картина трансформации этих показателей далека от завершения, поэтому изучение цитокинового статуса является современным, весьма актуальным и перспективным направлением.

Доказано повышенное содержание провоспалительных цитокинов и цитокинов широкого спектра действия в псориазической папуле, данные о содержании этих активных веществ в периферической крови остаются весьма неоднозначными.

В связи с вышесказанным перспективным направлением повышения эффективности лечения больных псориазом является применение препаратов, влияющих на реакции клеточного, гуморального иммунитета и неспецифическую резистентность организма как препаратов сопровождения к традиционной терапии. К таким препаратам можно отнести новый отечественный иммуномодулятор Стемокин® производителя ЗАО «Центр «Пептос» (г. Москва, регистрационное удостоверение ЛСР-003014/09-160409). Стемокин® обладает корректирующим действием на клеточные и гуморальные звенья иммунитета, нормализуя цитокиновый профиль [18].

Стемокин® является натриевой солью синтетического трипептида, состоящего из L-аминокислотных остатков изолейцитина, глутаминовой кислоты и триптофана. В основе механизма действия Стемокина® лежит прямое воздействие на ранние предшественники гемопоэза — стимуляцию процессов дифференцировки и цитопротекторный эффект. Стемокин® оказывает регулирующее влияние на реакции клеточного, гуморального иммунитета и неспецифическую реактивность организма; обладает выраженной детоксикационной активностью, которая определяется структурой и молекулярной природой препарата, повышает устойчивость клеточных мембран к цитотоксическому действию лекарственных препаратов и химических веществ, снижает их токсичность.

Цель исследования — изучить клинический эффект и динамику TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  в прогрессирующую и стационарную стадии псориаза с применением фармакологического препарата Стемокин® как препарата сопровождения к традиционной терапии (вперые).

### Материал и методы исследования

Изучение динамики TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в прогрессирующую и стационарную стадии у больных псориазом, получающих в комплексном лечении препарат Стемокин®.

Основную группу составили 34 пациента мужского пола с прогрессирующей стадией вульгарного псориаза легкой и средней степени тяжести, получавших с традиционной терапией препарат Стемокин®.

Критерии включения:

- псориаз легкой и среднетяжелой формы в прогрессирующую стадию
- мужской пол
- возраст от 18 до 55 лет
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- лица, получающие другие виды иммунной терапии на момент проведения исследования
- развитие побочных эффектов на получаемую терапию
- наличие декомпенсированной хронической патологии
- нарушение режима лечения
- осложненный аллергологический анамнез
- алкоголизм, наркомания.

Участие в исследовании только мужчин объясняется тем, что у них нет выраженных колебаний гормо-

нального фона. Кроме того, чем более однороден собранный материал, тем меньше ошибка репрезентативности при его статистической обработке, что является одним из основных требований, предъявляемых к проведению выборочных исследований.

Методика применения Стемокина® была следующей: всем больным препарат назначался по 1 мл 0,01 % раствора внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней, затем через день по 1 мл 1 раз в сутки в течение следующих 10 дней. Длительность курса лечения составила 20 дней. Возраст больных составил от 18 до 50 лет, в том числе 25 пациентов — в возрасте 18–27 лет, 5 пациентов — в возрасте 28–37 лет, 4 пациента — в возрасте 38–50 лет, средний возраст больных составил 26 лет. Давность заболевания варьировала от 3 недель до 9 лет. Провоцирующую роль играли различные эндогенные и экзогенные факторы: психоэмоциональный стресс, вирусные и инфекционные заболевания (ОРВИ, ангина). Изучение структуры сопутствующих заболеваний не выявило каких-либо отклонений от нормы.

Группу сравнения составили 34 человека в возрасте от 18 до 55 лет, средний возраст пациентов составил 29 лет, которым проводилась традиционная терапия, включающая наружную индифферентную и редуцирующую терапию, гипосенсибилизирующие препараты, витамины группы В, ретинола пальмитат, интегральное УФО.

Патологический процесс на коже был представлен лентикулярными, нумулярными папулами и бляшками различных размеров округлой формы, розового и ярко-красного цвета с серебристо-белым шелушением на поверхности. Феномены псориазической триады положительные.

Для объективной оценки степени тяжести течения заболевания и эффективности проводимой терапии у наблюдаемых пациентов использовался индекс PASI. Клинической ремиссией считали полное разрешение очагов поражения или уменьшение величины PASI не менее чем на 96 % от исходного. Значительное улучшение констатировали при уменьшении PASI на 76–95 %, улучшение — при уменьшении PASI на 26–75 %. За отсутствие эффекта принимали уменьшение PASI менее чем на 26 % от первоначальной его величины.

Иммунологическое обследование включало в себя определение цитокинового профиля (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ). Для оценки иммунологических показателей подбирали группу сравнения, которую составили 34 практически здоровых мужчины в возрасте 18–55 лет.

Основной группе больных, получавшей в комплексной терапии препарат Стемокин®, было проведено иммунологическое обследование до начала лечения и повторно на 21-й день после окончания терапии.

Уровень циркулирующих цитокинов у 34 больных псориазом и у 34 лиц группы сравнения определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем производства ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Постановку метода осуществляли согласно рекомендациям фирмы-производителя.

Терапия проводилась под контролем общеклинических анализов крови, мочи и биохимического исследования крови.

Статистический анализ проведен с использованием методов описательной статистики. Значимость различий между разными группами рассчитывалась критериями Крускала-Уоллиса и Вилкоксона. Все расчеты выполнены в Microsoft Excel, Statistica 6.0.

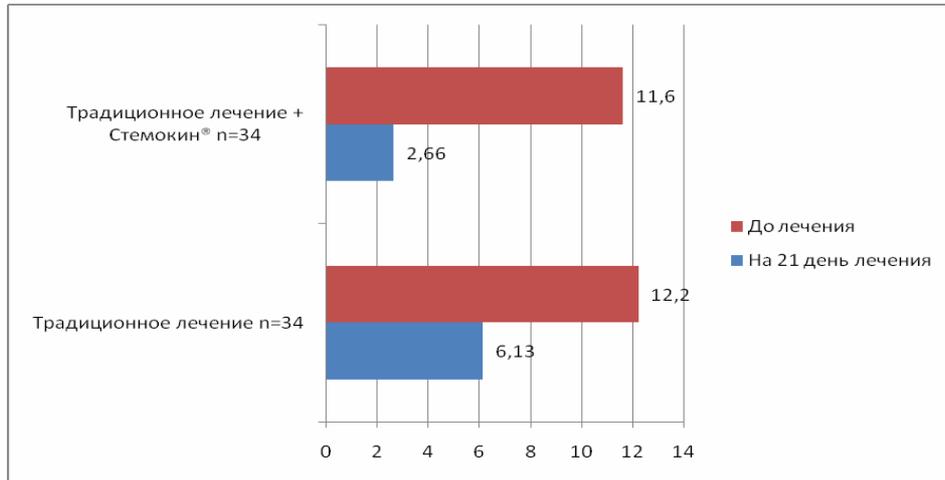


Рис. 1. Индекс PASI до и на 21-й день лечения

Рис. 2. Пациент Л., 1984 г. р.  
Диагноз: Псориаз обыкновенный, прогрессирующая стадия (до лечения)Рис. 3. Пациент Л., 1984 г. р.  
Диагноз: Псориаз обыкновенный, регрессирующая стадия (21-й день лечения)

### Результаты и их обсуждение

У больных, получающих в комплексном лечении дополнительно Стемокин®, отмечалось улучшение клинической картины заболевания. Уже с первых дней лечения у пациентов с легкой степенью тяжести заболевания отмечалась выраженная положительная динамика кожного процесса, заключающаяся в значительном уменьшении зуда, прекращении периферического роста папул и появления свежих эффо-ресценций. У 13 больных со средней степенью тяжести заболевания начиная с 3–4-го дня лечения отмечалась устойчивая положительная динамика, проявляющаяся в постепенном уменьшении зуда, прекращении появления свежих высыпаний, исчезновении периферического ободка роста (симптом Пильнова) на 7–10-й день. Перед назначением лечения были определены начальные показатели PASI, которые варьировали от 6,4 до 20,0 в основной группе, среднее значение составило 11,6; от 7,2 до 19,9 в группе сравнения, среднее значение составило 12,2.

Изучая состояние больных на 21-й день лечения, было отмечено, что значение PASI колебалось от 0 до 6,6 в основной группе, среднее значение при этом было 2,66 и от 2 до 10,1 в группе сравнения, среднее значение составило 6,13 (рис. 1).

Клиническую ремиссию (уменьшение PASI более чем на 96 %) удалось добиться у шести пациентов. Значительное клиническое улучшение (уменьшение PASI на 76–95 %) у пациентов в основной группе отмечалось у 16 человек и клиническое улучшение достигнуто у 12 пациентов (рис. 2, 3). У пациентов группы сравнения значительное клиническое улучшение отмечено у пяти больных, клиническое улучшение у 28 человек и в одном случае отмечено незначительное улучшение (отсутствие выраженного регресса псориазных элементов).

Установлено изменение показателей исследованных цитокинов у больных псориазом в сравнении с практически здоровыми людьми. У больных псориазом средние показатели цитокинов до начала лечения превышали средние показатели практически здоровых лиц (табл. 1).

Анализ содержания TNF- $\alpha$  в периферической крови у больных псориазом до лечения выявил его достоверное повышение ( $p < 0,05$ ) (рис. 4). Не было установлено существенных различий содержания TNF- $\alpha$  в зависимости от возраста. У трех пациентов отмечались более высокие показатели TNF- $\alpha$  внутри группы. При этом клиническая характеристика псориаза у данных пациентов отмечалась большей распространенностью и стойкостью процесса.

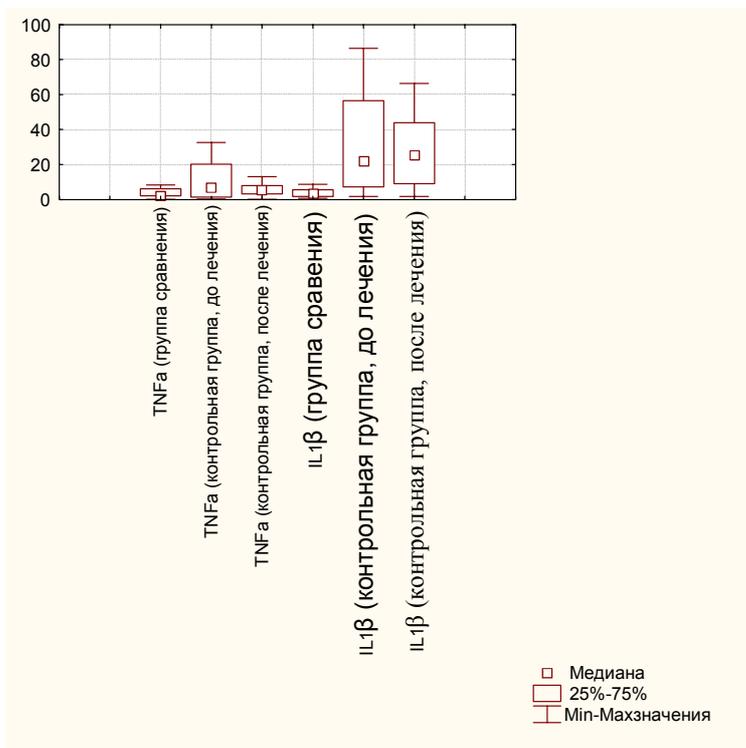


Рис. 4. Сравнение содержания TNF- $\alpha$  и IL- $\beta$  в сыворотке крови у практически здоровых людей и у больных псориазом до и после лечения (пкг/мл)

Таблица 1  
Сравнение уровней исследованных цитокинов в периферической крови у практически здоровых людей и у больных псориазом до лечения

Группы больных	IL-1 $\beta$ Me (25%; 75%)*	TNF- $\alpha$ Me (25%; 75%)*
Группа сравнения	3,607 (1,935; 6,1755)	3,1625 (2,1545; 5,685)
Основная группа	17,62 (6,96; 52,64)	7 (1,5; 20,2)

Примечание \* — уровень достоверности относительно соответствующих значений в сравниваемых группах ( $p < 0,05$ )

До сих пор нет четкого отражения динамики белков семейства IL-1 в эпидермисе и сыворотке больных. Установлено достоверное повышение содержания в сыворотке крови провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  в сравнении с практически здоровыми лицами ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

Для оценки адекватности ответа цитокиновой системы на лечение проведена повторная оценка состояния цитокинового статуса у больных псориазом на 21-день лечения. Установлено достоверное снижение TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в сравнении с практически здоровыми лицами и больными до лечения ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

### Выводы

1. Аутоиммунные механизмы развития патологического кожного процесса являются определяющими при псориазе, что является обоснованием применения иммуотропной терапии у больных и дифференцированного подхода при выборе тактики лечения.

2. У больных псориазом до лечения достоверно были повышены уровни провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ) по сравнению с практически здоровыми лицами. На фоне лечения, включающего

наряду с традиционной терапией иммуномодулирующий препарат Стемокин®, отмечалось достоверное снижение TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , что сопровождалось выраженным клиническим эффектом.

3. На основании полученных данных можно сделать вывод, что назначение иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении больных псориазом является обоснованным.

### Библиографический список

1. Мордовцев, В. Н. Эпидемиология и генетика псориаза / В. Н. Мордовцев, Г. И. Суколин, А. С. Сергеев // Симпозиум по псориазу дерматовенерологов социалистических стран, 3-й. — М., 1987. — С. 89.
2. Baker, H. Psoriasisclinical features / H. Baker // Br Med J. — 1994. — Vol. 3. — P. 231 — 233.
3. Elder, J. T. The genetics of psoriasis / J. T. Elder, T. Henseler, E. Christophers // Arch Dermatol. — 1994. — Vol. 130. — P. 216 — 224.
4. Farber, E. M. Infantile psoriasis: a follow-up study / E. M. Farber // Pediatr Dermatol. — 1986. — Vol. 3, № 3. — P. 237 — 243.
5. Conformation of genetic heterogeneity in familial psoriasis / D. Matthews [et al.] // J. Invest. Dermatol. — 1995. — Vol. 105, № 3. — P. 457 — 461.

6. Roenigk, H. N. Psoriasis / H. N. Roenigk, H. I. Maibach. — 2-nd ed., revised and expanded. — New York ; Basel ; Hong Kong ; Marcel ; Dekker, 1991. — 992 p.

7. Кацамбас, А. Д. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / А. Д. Кацамбас, Т. М. Лотти. — М., 2008. — С. 736.

8. Довжанский, С. И. Генетические и иммунологические факторы в патогенезе псориаза / С. И. Довжанский, И. Я. Пинсон // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2006. — № 1. — С. 14 — 18.

9. Christophers, E. The immunopathology of psoriasis and biologic immunotherapy / E. Christophers // I. Am. Acad. Dermatol. — 2003. — Vol. 49. — P. 44 — 50.

10. Павлова, О. В. Иммуномодулирующая терапия псориаза у больных с сопутствующим шизотиническим расстройством / О. В. Павлова // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2006. — № 4. — С. 32 — 35.

11. Differential expression of GRO- and IL-8 mRNA in psoriasis: a model for neutrophil migration and accumulation in vivo / R. Gillitzer [et al.] // J. Invest. Dermatol. — 1996. — Vol. 107, № 5. — P. 778 — 782.

12. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin / N. Yawalkar [et al.] // J. Invest. Dermatol. — 1998. — Vol. 111. — P. 1053 — 1057.

13. Cytokines in skin lesions of psoriasis / A. J. Gearing [et al.] // Cytokine. — 1990. — Vol. 2. — P. 68 — 75.

14. T cell clones from psoriasis skin lesions can promote keratinocyte proliferation in vitro via secreted products / J. C. Prinz [et al.] // Eur. J. Immunol. — 1994. — Vol. 24. — P. 593 — 598.

15. Role of NF-kappaB in the apoptotic-resistant phenotype of keratinocytes / J. Z. Quin [et al.] // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274, № 3. — P. 7957 — 7964.

16. Inhibition of keratinocyte apoptosis by IL-15: a new parameter in the pathogenesis of psoriasis / R. Ruckert [et al.] // J. Immunol. — 2000. — Vol. 165. — P. 2240 — 2250.

17. The immunological synapse / S. K. Bromley [et al.] // Annu. Rev. Immunol. — 2001. — Vol. 19. — P. 375 — 396.

18. Борисов, И. В. Клинико-иммунологическое обоснование патогенетической терапии генитального герпеса : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Борисов. — М., 2007. — С. 36.

**НОВИКОВ Александр Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии.

**ОХЛОПКОВ Виталий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии.

**МЕДВЕДЧИКОВ Евгений Константинович**, ассистент кафедры дерматовенерологии.

**ДОЛГИХ Татьяна Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией.

**СОКОЛОВА Татьяна Федоровна**, доктор медицинских наук, профессор Центральной научно-исследовательской лаборатории.

**ПРАВДИНА Ольга Валерьевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии.

**ГОРОДИЛОВ Роман Вячеславович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с курсом клинической патологии.

**ВИЛЬГЕЛЬМ Евгения Владимировна**, ассистент кафедры дерматовенерологии.

Адрес для переписки: 644001, Омск, ул. 5-я Линия, 117а (кафедра дерматовенерологии Омской государственной медицинской академии).

Статья поступила в редакцию 18.08.2010 г.

© А. И. Новиков, В. А. Охлопков, Е. К. Медведчиков,

Т. И. Долгих, Т. Ф. Соколова, О. В. Правдина,

Р. В. Городилов, Е. В. Вильгельм

## Книжная полка

**Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов : справ. для врачей / ред. Е. А. Лужников. — Изд. 2-е, перераб. и доп. — М. : МИА, 2010. — 464 с.**

Во втором издании справочника (первое вышло в 2001 г.) более широко представлены средства антидотной терапии, рекомендации по оказанию медицинской помощи при массовых отравлениях и обеспечению химической безопасности с помощью токсикологического мониторинга и основные руководящие документы по организации службы специализированной медицинской помощи при острых отравлениях. Впервые очень подробно приведены медицинские технологии всех методов детоксикации, применяемых для лечения отравлений и связанных с ними эндотоксикозов, а также особенности этой патологии в возрастном аспекте. Для токсикологов, реаниматологов, врачей скорой помощи и других специальностей, встречающихся с острыми отравлениями современными, наиболее распространенными в России бытовыми и промышленными химическими веществами, в том числе зарубежного производства.

**Швухов, Ю. Методы реанимации и интенсивной терапии : пер. с нем. / Ю. Швухов, К.-А. Грайм. — М. : МЕДпресс-информ, 2010. — 303 с. : ил. — (Серия MEMORIX).**

Издание раскрывает основы интенсивной терапии и служит компактным источником различной справочной информации, необходимой для повседневной работы, а также вносит свой вклад в специализированное образование в этой области. Книга предназначена для студентов медицинских вузов, а также практикующих врачей: терапевтов, хирургов, анестезиологов.