

УДК 616.5:615.37:612.014.464

**КИСЛОРОДНО-ОЗОНОВАЯ ТЕРАПИЯ – СРЕДСТВО
ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ ДЕРМАТОЗАХ****И.В. Кошелева,**

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва

Кошелева Ирина Владимировна – e-mail: irina@msk.org.ru

Целью исследования явилось выявление общности основных патогенетических механизмов распространенных иммунозависимых дерматозов путем исследования динамики под воздействием кислородно-озоновой терапии (КОТ) уровней основных провоспалительных цитокинов и аутоантител – маркеров состояния естественного аутоиммунитета. Проводилось определение параметров цитокинового профиля: сывороточных уровней IL-2 и IL-17A, TNF α и его растворимого рецептора – TNF-R1. Данные параметры определялись в сыворотке крови 136 пациентов, представляющих все группы изучаемых дерматозов, методом твердофазного иммуноферментного, с усиленной чувствительностью анализа (EASIA); в основной группе 25 пациентов с псориазом, 25 пациентов с АК, 22 человека с КПЛ и 24 больных с ОСД – всего 96 человек. Контрольная группа состояла из 40 пациентов – по 10 человек с каждым из исследованных дерматозов. Также проводилось определение параметров естественного аутоиммунитета – сывороточных уровней аутоантител, отражающих наличие признаков системного воспалительного процесса (ААТ к ДНК; ААТ к β -2-г-п; ААТ к β -2-г-п АТ; Fc-Ig; ААТ к гамма - ИФН и к его рецепторам); определяющих состояние соединительной ткани: (ААТ к коллагену и миозину); характеризующих наличие сосудистых изменений (ААТ к NOs; ANCA; ААТ к белкам мембран тромбоцитов TrM-001-15, TrM-008-10, TrM-015-12). Данные параметры определялись методом ИФА у 143 больных, представляющих все группы изучаемых дерматозов. Основная группа – 103 пациента, получавшие КОТ: 27 с КПЛ; 28 пациентов с псориазом; 22 человека с ОСД и 26 больных с различными видами АК. Результаты проведенных исследований приводят к заключению об однозначном иммуномодулирующем эффекте КОТ. Во-первых, она оказывает значимое влияние на уровни провоспалительных цитокинов, во-вторых, впервые достоверно доказано ее действие на аутоиммунный компонент воспалительного процесса при дерматозах. Таким образом, убедительно показан многофакторный и разнонаправленный механизм иммуотропного действия КОТ.

Ключевые слова: дерматозы, озонотерапия, иммунологические параметры, аутоантитела.

The purpose of the research was to reveal the commonability of main pathogenetic mechanisms of widespread immune-dependent dermatoses by studying the dynamics of basic anti-inflammatory cytokines and autoantibodies-markers of natural autoimmunity states under effect of OOT. The determination of parameters of cytokine profile: serum levels IL-2 and IL-17A, TNF and its soluble receptor TNF-R1 was carried out. The said parameters were determined in blood serum of 136 patients representing all groups of dermatoses under study by method of enzyme-linked immunosorbent assay (EASIA): in the main group of 25 patients with psoriasis, 22 patients with AC, 22 patients with lichen acuminatus and 24 patients with morphea pigmentosa, 96 persons in total. A control group consisted of 40 patients: 10 persons with each kind of studied dermatoses. There were also determined natural autoimmunity parameters, namely: serum levels of autantibodies (AAB) reflecting the availability of system inflammatory process (AAB to DNA; AAB to β -2-g-p; AAB to β -2-g-p AB; Fc-Ig; AAB to gamma-IFN and its receptors); determining connective tissue state: (AAB to collagen and myosin); characterizing the availability of vascular changes (AAB to NOs; ANCA; AAB to thrombocyte membrane proteins TrM-001-15, TrM-008-10, TrM-015-12). The said parameters were determined by the IEA method in 143 patients representing all groups of dermatoses under study. 103 patients of the main group were treated with OOT: 27 with lichen acuminatus; 28 patients with psoriasis; 22 patients with morphea pigmentosa and 26 patients with different types of AC. The results of performed investigations led to the conclusion on the unambiguous immunomodulatory effect of OOT. First, it exerted significant influence on levels of anti-inflammatory cytokines, secondly, for the first time its effect on autoimmune component of inflammatory process was proved in case of dermatoses: thus, the multi-factor and multi-directional mechanism of OOT immunotropic action was convincingly shown.

Key words: dermatoses, ozone therapy, immunologic parameters, autoantibodies.

Актуальность исследования иммуномодулирующего действия кислородно-озоновой терапии (КОТ) продиктована высокой распространенностью хронических заболеваний кожи неинфекционного генеза (они составляют значительную часть повседневной дерматологической практики) и значительной социальной дезадаптацией людей, страдающих ими. У больных хроническими дерматозами практически всегда выявляются морфологические и функциональные нарушения разных звеньев иммунитета, носящие разнонаправленный характер [1].

Для исследования были выбраны дерматозы с различным иммунопатогенезом: при псориазе и красном плоском лишае (КПЛ) иммунные нарушения считаются генетически детерминированными [2, 3], при ограниченной склеродермии (ОСД) поражения имеют аутоиммунный характер [4], ангииты кожи (АК) являются иммунокомплексными заболеваниями [5].

Физиотерапевтические методы лечения всегда занимали важное место в лечении хронических дерматозов, а в их числе кислородно-озоновая терапия. Саногенетическое действие КОТ хорошо изучено и описано, однако ее иммуномодулирующий эффект представляется наименее исследованным и его описание требует системного подхода.

Таким образом, **целью настоящего исследования** явилось выявление общности основных патогенетических механизмов распространенных иммунозависимых дерматозов путем исследования динамики под воздействием КОТ уровней основных провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-2, IL-17A, рецепторов к TNF- α – TNF-R1) и аутоантител – маркеров состояния естественного аутоиммунитета.

Материалы и методы

Проводилось определение параметров цитокинового профиля: сывороточных уровней IL-2 и IL-17A, TNF α и его растворимого рецептора – TNF-R1. Данные параметры определялись в сыворотке крови 136 пациентов, представляющих все группы изучаемых дерматозов, методом твердофазного, иммуноферментного, с усиленной чувствительностью анализа (EASIA): в основной группе – 25 пациентов с псориазом, 25 пациентов с АК, 22 человека с КПЛ и 24 больных с ОСД – всего 96 человек. Контрольная группа состояла из 40 пациентов – по 10 человек с каждым из исследованных дерматозов. Согласно использованной методике исследования, цитокины TNF α , IL-2, IL-17A в норме (в крови здоровых доноров) не обнаруживаются; значения TNF-R1 в крови здоровых доноров получены в диапазоне 1,47–4,16 нг/мл (в среднем $2,67 \pm 0,69$ нг/мл).

Также проводилось определение параметров естественного аутоиммунитета – сывороточных уровней аутоантител, отражающих наличие признаков системного воспалительного процесса (ААТ к ДНК; ААТ к β -2-г-п; ААТ к β -2-г-п АТ; Fc-Ig; ААТ к гамма-ИФН и к его рецепторам); определяющих состояние соединительной ткани: (ААТ к коллагену и миозину); характеризующих наличие сосудистых изменений (ААТ к NOs; ANCA; ААТ к белкам мембран тромбоцитов TrM-001-15, TrM-008-10, TrM-015-12). Данные параметры определялись методом ИФА у 143 больных, представляющих все группы изучаемых дерматозов. Основная группа: 103 пациента, получавшие КОТ: 27 с КПЛ; 28 пациентов с псориазом; 22 человека с ОСД и 26

больных с различными видами АК. Контрольная группа: 40 пациентов аналогичного поло-возрастного состава по 10 человек с каждым из исследованных дерматозов.

Результаты исследования

До лечения в сыворотке пациентов со всеми исследованными хроническими иммунозависимыми дерматозами был отмечен повышенный уровень всех трех исследованных цитокинов: TNF α , IL2, IL17A; содержание рецепторов TNFR1 при всех дерматозах было в пределах нормальных значений и не изменялось в процессе лечения.

После КОТ снижение исходно повышенного уровня TNF α максимально было выражено у больных с АК и псориазом; на 14,6% в среднем по группе всех дерматозов. Уровень IL-2 достоверно снижался на 57,7% в среднем по группе больных со всеми дерматозами; уровень IL-17A – на 51,2%. Очевидно, что полученный в процессе КОТ выраженный положительный клинический эффект у больных ОСД был обеспечен за счет уменьшения активности ИКК (\uparrow IL-2) и хронического воспалительного процесса (\uparrow IL-17A). По аналогичным механизмам реализовался терапевтический эффект КОТ у больных псориазом, однако изменения уровней IL-2 и IL-17A были значительно менее выражены, что согласуется с гораздо большей клинической эффективностью КОТ при ОСД, чем при псориазе. У больных КПЛ высокая эффективность КОТ реализовывалась за счет снижения активности ИКК (\uparrow IL-2), а у больных АК – за счет реализации снижения активности хронического воспаления (\uparrow TNF α и IL-17A).

При определении сывороточных уровней аутоантител обнаружено, что у большинства обследованных пациентов с разными дерматозами имелись проявления иммуноактивации и активного воспаления, а также иммунные признаки сосудистых изменений – с неодинаковой выраженностью у разных пациентов и при разных заболеваниях. В среднем, у 69% обследованных больных отмечались признаки системной активации и примерно у 31% – признаки иммуносупрессии по гуморальному типу. Максимально аутоиммунные изменения были выражены у больных с КПЛ.

После проведения КОТ у больных КПЛ и псориазом достоверно (на 25–70%) снижались все исходно повышенные показатели активации иммунитета, кроме признаков тромбоцитопатии и сосудистой патологии. У больных ОСД после КОТ нормализовались все исходно измененные показатели; кроме того, компенсировались признаки аутоиммунной васкуло- и тромбопатии. У больных АК исходно повышенные показатели аутоиммунитета демонстрировали тенденцию к снижению на фоне хорошего клинического эффекта. Тем не менее, было отмечено сохранение лабораторных признаков воспалительного процесса, повышенного уровня апоптоза и АФС, что несколько снижает прогностические ожидания от КОТ.

Исходно нормальные уровни ААТ при всех патологиях после КОТ не претерпевали существенных изменений, а исходно сниженные демонстрировали тенденцию к повышению, что указывает на выраженный иммуномодулирующий эффект КОТ.

Заключение

Результаты проведенных исследований приводят к заключению об однозначном иммуномодулирующем эффекте КОТ. Во-первых, она оказывает значимое

влияние на уровни провоспалительных цитокинов, во-вторых, впервые достоверно доказано ее действие на аутоиммунный компонент воспалительного процесса при дерматозах: таким образом, убедительно показан многофакторный и разнонаправленный механизм иммуотропного действия КОТ.

Важно, что результаты иммунологических тестов выявили неоднозначность и разнонаправленность иммунных изменений у больных с хроническими дерматозами. Примерно у 25–30% пациентов после КОТ содержание провоспалительных цитокинов, в первую очередь TNF α , не снижалось, а, наоборот, увеличивалось, что коррелировало с нестойким эффектом КОТ. По исходным данным аутоиммунных тестов до 1/3 пациентов демонстрировали признаки не иммуноактивации, а, наоборот, иммуносупрессии, что клинически соответствовало вялотекущему кожному процессу без выраженных признаков острого воспаления. У таких больных проведение КОТ может быть

эффективно, учитывая её патогенетическое иммуномодулирующее действие, но следует предположить, что схемы КОТ целесообразно пересмотреть в сторону снижения их интенсивности – уменьшения количества процедур, курсов лечения, концентрации озона и т. п.



ЛИТЕРАТУРА

1. Кошелева И.В. Иммуномодулирующий эффект кислородно-озоновой терапии при дерматозах. Клиническая дерматология и венерология. 2007. № 5. С. 35-43.
2. Walsh L.J. Mast cells and oral inflammation. Crit. Rev. Oral. Biol. Med. 2003. Vol. 14. № 3. P. 188-198.
3. Gudjonsson J.E., Ding J., Johnston A., et al. Assessment of the psoriatic transcriptome in a large sample: additional regulated genes and comparisons with in vitro models. J. Invest. Dermatol. 2010. V. 130. № 7. P. 1829-1840.
4. Xie Y., Zhang X., Inoue Y. Eur. J. Dermatol. 2008. V. 18. № 1. P. 50-54.
5. Chen K.R., Carlson J.A. Clinical approach to cutaneous vasculitis. Am J. Clin. Dermatol. 2008. Vol. 9. № 2. P. 71- 92.