

УДК 616.517-08

Сравнительная оценка влияния дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии и PUVA-терапии на цитокиновый профиль больных псориазом

Я.А. РАССКАЗОВ, Н.Н. КОНДРАТЬЕВА, А.Л. БАКУЛЕВ

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

Рассказов Ярослав Александрович

аспирант кафедры кожных и венерических болезней
413021, г. Энгельс, ул. Ленинградская, д. 5, кв. 357
тел. 8-917-203-13-23, e-mail: Drugdoc@yandex.ru

Изучены лабораторные критерии эффективности использования метода дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии (UVA-1) в комплексном лечении больных псориазом. Под наблюдением находились 70 больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза в фазе прогрессирования дерматоза. Для лабораторной оценки использовали ряд показателей цитокинового профиля, в частности IL-1 β ; γ -INF; IL-17; IL-10. В результате проведения фототерапевтических процедур статистически достоверных различий влияния данных методов терапии псориаза на показатели цитокинового профиля пациентов получено не было.

Ключевые слова: псориаз, UVA-терапия, PUVA-терапия, цитокины.

Comparative evaluation of the influence of long-wavelength ultraviolet therapy and PUVA-therapy on the cytokine profile of patients with psoriasis

Y.A. RASSKAZOV, N.N. KONDRATYEVA, A.L. BAKULEV

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

The study examined laboratory criteria for the use of the method long-wavelength ultraviolet therapy (UVA-1) in treatment of patients with psoriasis. We observed 70 patients with medium to severe and severe psoriasis in a phase progression of dermatosis. For laboratory evaluation of a number of indicators used cytokine profile, in particular IL-1 β ; γ -INF; IL-17; IL-10. As a result of phototherapy treatments statistically significant differences in the impact of these therapies on psoriasis indicators cytokine profile of patients had been received.

Key words: psoriasis, UVA-therapy, PUVA-therapy, cytokines.

Псориаз — системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами, частыми изменениями опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [1, 2, 3]. В настоящее время псориаз

по-прежнему остается одной из наиболее сложных проблем современной дерматологии — болеют 2-4% (130 млн человек) всего населения планеты, а удельный вес его в структуре всех заболеваний кожи составляет до 30% [5]. Современные исследователи отмечают рост заболеваемости этим дерматозом, увеличение числа тяжелых, торпидных к терапии, инвалидизирующих форм. В большинстве случаев, не угрожая жизни пациентов, дерматоз значительно ухудшает качество жизни, снижает работо-



способность и социальную активность пациентов, являясь причиной социально-психологических проблем, поводом для социальной дезадаптации и самоизоляции, изменения социально-психологического комфорта, что определяет не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы [3, 4].

Изучение иммунопатогенеза псориаза в настоящее время не представляется возможным без исследования системы регуляторных полипептидов — цитокинов. В развитии иммунного ответа дифференцировка и баланс про- и противовоспалительных цитокинов имеют ключевое значение как регуляторов активации или подавления иммунопатологических процессов в организме больных [6]. В связи с этим определение особенностей баланса системы цитокинов у больных псориазом может стать одним из направлений, позволяющих не только судить о иммунологических нарушениях, но и в последствии совершенствовать и индивидуализировать методы лечения дерматоза, а, возможно, и выявлять изменения на молекулярном, еще функционально компенсированном уровне формирующейся патологии [7].

Методика применения дальней длинноволновой УФ-терапии предложена в начале 90-х годов XX, когда R. Mang и J. Krutmann первыми применили ультрафиолетовое излучение УФА-1-диапазона (длина волны 340-400 нм) и показали эффективность данного метода [4, 8, 9]. По сравнению с общим диапазоном УФА (320-400 нм), УФА-1-излучение более глубоко проникает в кожу. В отличие от ПУВА-терапии, УФА-1 не требует использования фотосенсибилизаторов, обладает меньшим количеством побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, жжение, зуд, эритема, буллезные высыпания. В доступных литературных источниках сведений о применении дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии у больных псориазом нет.

Целью исследования явилась оценка эффективности терапии больных среднетяжелым и тяжелым псориазом с использованием дальней длинноволновой УФА-1-терапии.

Материал и методы

Проведено лечение 70 больных псориазом, из них мужчин 45 (64,3%) и женщин — 25 (35,7%). Основную группу исследуемых, получавших дальней длинноволновую ультрафиолетовую терапию, составили 40 человек, страдавших среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, в возрасте 18-60 лет, без наличия тяжелой соматической или инфекционной патологии. В качестве группы сравнения наблюдали 30 человек, больных псориазом, получавших традиционную терапию в сочетании с ПУВА-терапией, сопоставимых с основной группой по возрасту, длитель-

ности и форме заболевания. Все пациенты находились в стадии прогрессирования псориатического процесса. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц.

Дальнюю длинноволновую ультрафиолетовую терапию (UVA-1) проводили с использованием фотокабины WaldmannUV-7001K (HerbertWaldmannGmbH&Co, Germany) и ламп F85/100W-TL10R, создающих излучение UVA-1-спектра ($\lambda=340-400$ нм) и максимумом эмиссии на $\lambda=370$ нм. Процедуры проводились 5 раз в неделю, начиная с дозы 5 Дж/см², происходило последовательное ее повышение на 1-2 Дж/см² до достижения максимальной разовой дозы облучения 12 Дж/см², при этом курсовая доза не превышала 156 Дж/см².

ПУВА-терапия проводилась в универсальной ультрафиолетовой кабине Waldmann UV 7002K (Германия, 2010). Процедуры проводили по методике 4-разового облучения в неделю с постепенным увеличением дозы УФА на 0,5 Дж/см² с системным (пероральным) применением фотосенсибилизатора оксоралена (ГеротФормацойтика Гмбх, Австрия, рег. № ЛС-00114205 от 19.01.2006). Начальная доза ультрафиолетового излучения составляла 0,1-0,5 Дж/см² с последующим повышением дозы на 0,25-0,5 Дж/см² до достижения максимальной дозы облучения 7,5 Дж/см².

Для оценки содержания изучаемых цитокинов — ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-17 и γ -ИНФ в сыворотке крови применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа.

Для исследования использовали готовые диагностические наборы «ИФА-БЕСТ».

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «Med_Stat©» (версия 8.0) для IBMPC-совместимых компьютеров.

Использовали параметрические (общепринятый t-критерий Стьюдента; коэффициент парной корреляции между различными показателями; парный t-критерий) и непараметрические (коэффициент ранговой корреляции Спирмэна) математические критерии.

Для графического отображения результатов применяли программу «Microsoft Excel XP™».

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования выявили наличие выраженных изменений концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, а также позволили продемонстрировать участие измененного цитокинового профиля в развитии и поддержании иммунологических нарушений при псориазе. Были установлены прямые корреляции характера течения дерматоза сообразно колебаниям уровня исследуемых показателей цитокинового каскада в организме больных псориазом. Данные, свидетельствующие об уровне со-

Таблица 1.

Абсолютные концентрации исследуемых цитокинов в периферической крови, пациентов-участников исследования, пкг/мл

Обследованные лица	n	IL-10, М $\pm$ м	IL-1 β , М $\pm$ м	IL-17, М $\pm$ м	γ -INF, М $\pm$ м	p
Здоровые доноры	30	2,25 $\pm$ 0,24	5,55 $\pm$ 0,31	2,46 $\pm$ 0,2	12,39 $\pm$ 0,24	
Пациенты с псориазом, в том числе	70	59,42 $\pm$ 3,59	25,01 $\pm$ 1,19	21,44 $\pm$ 1,33	54,68 $\pm$ 3,19	
— вульгарным	39	62,305 $\pm$ 4,85	24,41 $\pm$ 1,61	19,95 $\pm$ 1,92	53,92 $\pm$ 3,66	<0,05
— экссудативным	9	64,06 $\pm$ 6,93	27,39 $\pm$ 3,62	28,83 $\pm$ 2,84	92,52 $\pm$ 5,61	<0,05
— себорейным	16	54,81 $\pm$ 6,84	27,15 $\pm$ 2,76	23,95 $\pm$ 2,05	43,32 $\pm$ 5,74	<0,05
— ладонно-подошвенным	6	54,99 $\pm$ 7,86	22,69 $\pm$ 1,07	20,66 $\pm$ 6,01	33,66 $\pm$ 5,01	<0,05

Таблица 2.
Концентрация гамма-интерферона до и после проведения терапии, пкг/мл

	n	Гамма-интерферон	p1	p2
PUVA	30	$\frac{56,08 \pm 4,88}{12,25 \pm 0,29}$	p<0,05	
UVA-1	40	$\frac{53,75 \pm 4,16}{12,36 \pm 0,26}$	p<0,05	p>0,05 t=0,375 (p<0,05 при t >2,0)

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе — после лечения;

p1 — достоверность различий показателей до и после лечения;

p2 — достоверность различий показателей после лечения у обеих групп

Таблица 3.
Уровень концентрации ИЛ-1 бета у пациентов до и после проведения терапии, пкг/мл

	n	IL-1β (пкг/мл)	p1	p2
PUVA	30	$\frac{25,74 \pm 1,89}{5,82 \pm 0,33}$	p<0,05	
UVA-1	40	$\frac{24,80 \pm 1,51}{6,25 \pm 0,28}$	p<0,05	p>0,05 t=1,003 (p<0,05 при t >2,0)

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе — после лечения;

p1 — достоверность различий показателей до и после лечения;

p2 — достоверность различий показателей после лечения у обеих групп

Таблица 4.
Концентрация IL-10 у больных псориазом до и после применения терапии, пкг/мл

	n	IL-10	p1	p2
PUVA	30	$\frac{66,29 \pm 4,17}{3,58 \pm 0,26}$	p<0,05	
UVA-1	40	$\frac{55,23 \pm 4,41}{3,57 \pm 0,25}$	p<0,05	p>0,05

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе — после лечения;

p1 — достоверность различий показателей до и после лечения;

p2 — достоверность различий показателей после лечения у обеих групп

Таблица 5.
Концентрация IL-17 у больных псориазом до и после применения терапии, пкг/мл

	n	IL-17	p1	p2
PUVA	30	$\frac{23,72 \pm 1,67}{2,33 \pm 0,17}$	p<0,05	
UVA-1	40	$\frac{19,26 \pm 1,95}{3,22 \pm 0,27}$	p<0,05	p>0,05

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе — после лечения;

p1 — достоверность различий показателей до и после лечения;

p2 — достоверность различий показателей после лечения у обеих групп

держания исследуемых цитокинов до проведения фотолечения крови пациентов в зависимости от клинической формы псориаза, представлены в таблице 1.

При анализе полученных в ходе исследования данных обращает внимание тот факт, что в группах пациентов с экссудативной и себорейной разновидностью псориаза абсолютные концентрации исследуемых показателей цитокинового профиля превышали значения, полученные в группах с вульгарной и ладонно-подошвенной формой.

Вероятно, данное наблюдение позволяет судить о возрастании концентраций исследуемых цитокинов соответственно с утяжелением процессов гиперпролиферации и экссудации.

В результате проведенного фотолечения уровень провоспалительного цитокина — гамма-интерферона — в группах пациентов, страдающих псориазом, составил $56,08 \pm 4,88$ пкг/мл, у получавших PUVA-терапию, соответственно $53,75 \pm 4,16$ пкг/мл. Данные о изменении содер-



жания гамма-интерферона в сыворотке крови пациентов, страдающих псориазом, под влиянием различных методов терапии, представлены в таблице 2.

В результате проведенного лечения, в каждой из групп было установлено статистически достоверное снижение уровня ($p < 0,05$).

С помощью *t*-критерия Стьюдента мы установили, что разница в снижении концентрации сывороточного гамма-интерферона в периферической крови пациентов-участников исследования, получивших PUVA-терапию и UVA-1-терапию, незначительна ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют об отчетливом позитивном влиянии дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии на динамику содержания гамма-интерферона в периферической крови больных псориазом, количественно сравнимым по данному показателю с эффективностью широко используемой в настоящее время фотохимиотерапией с внутренним применением фотосенсибилизирующих препаратов.

После проведения лечения пациентов методами PUVA и UVA-1 зафиксировано статистически достоверное снижение значений концентрации интерлейкина-1β по сравнению с показателями до начала терапии ($p < 0,05$).

Данные о концентрации ИЛ-1β до и после лечения представлены в таблице 3.

Было установлено, что различия показателей ИЛ-1β бета после лечения в основной и контрольной группе пациентов математически не различимы ($p > 0,05$; $t = 1,003$), что в свою очередь говорит о сходном, вполне сравнимом влиянии применения исследуемой и традиционной методик фототерапии псориаза на концентрацию ИЛ-1β в сыворотке крови пациентов. Полученные результаты свидетельствуют об эффективном терапевтическом влиянии метода дальней длинноволновой ультрафиолетовой UVA-1-терапии при повышенном содержании ИЛ-1β в периферическом кровотоке больных псориазом.

Данные об изменении концентрации ИЛ-10 у пациентов разных терапевтических групп представлены в таблице 4. После проведенной PUVA-терапии, у пациентов в контрольной группе пациентов, уровень ИЛ-10 значительно снизился, что статистически достоверно отличалось от концентрации данного цитокина до проведения терапии ($p < 0,05$). В группе исследования UVA-1-терапии среднее значение концентрации ИЛ-10 после проведенного лечения, также достоверно отличалось от первоначальных значений ($p < 0,05$). Отметим, что математически достоверного

различия в результатах, полученных после проведения UVA-1-терапии и PUVA-терапии, нами выявлено не было ($p > 0,05$), что позволяет нам констатировать равнозначное влияние данных методов лечения на уровень ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов-участников исследования.

Данные о динамике концентрации ИЛ-17 в процессе проведения исследования представлены в таблице 5.

Было получено значительное, математически подтвержденное снижение уровня ИЛ-17 в результате использования основного и контрольного методов терапии ($p < 0,05$). Однако, отмечено достоверное различие показателей после лечения в исследуемых группах. Среднее значение концентрации ИЛ-17 в результате проведенной PUVA-терапии составило $2,33 \pm 0,17$ пкг/мл, и статистически достоверно было ниже абсолютной концентрации изучаемого цитокина, зафиксированной после лечения в группе UVA-1, — $3,22 \pm 0,27$ пкг/мл ($p < 0,05$).

Выводы

Дальняя длинноволновая ультрафиолетовая UVA-1 терапия в составе комплексного лечения больных среднетяжелым и тяжелым псориазом в стадии прогрессирования кожного процесса оказывает выраженное благоприятное влияние на ряд показателей цитокинового профиля страдающих данным дерматозом лиц эквивалентное по эффективности традиционно используемой PUVA-терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хобейш М.М., Мошколова И.А., Соколовский Е.В. Псориаз. Современные методы лечения // В кн. Пузырные дерматозы. Псориаз. Современные методы лечения. — СПб.: Изд-во «СОТИС», 1999. — С. 70—134.
2. Молочков В.А., Бадюкин В.В. Псориаз и псориатический артрит // Товарищество научных изданий КМК. — 2007. — С. 133—145.
3. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Псориаз // Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. — 2008. — С. 392—406.
4. Авдиенко И.Н., Кубанов А.А. Эффективность дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии у больных атопическим дерматитом // Вестник дерматологии и венерологии. — 2009. — № 3. — С. 61—64.
5. Знаменская Л.Ф., Волнухин В.А., Яковлева С.В. и др. Современные методы терапии больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. — 2011. — № 1. — С. 11—14.
6. Sobell J.M., Hallas S.J. Systemic therapies for psoriasis: understanding current and newly emerging therapies [text] // Semin Cutan. Med. Surg. — 2003. — Vol. 22. — № 3. — P. 187—195.
7. Kapp A. The role of cytokines for the pathogenesis of psoriasis [text] // Hautarzt. — 1993. — Vol. 44. — № 4. — P. 201—207.
8. Beani J. C. Prescription of phototherapy in psoriasis [text] // Rev. Prat. — 2004. — Vol. 54. — № 1. — P. 143—147.
9. Dawe R.S., Cameron H., Yule S., Man I. Randomized controlled trial of narrowband ultraviolet B vs bath-psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis [text] // Br. J. Dermatol. — 2003. — Vol. 148. — № 6. — P. 1094—1204.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ! ТЕМЫ НОМЕРОВ В 2013 ГОДУ:

- | | |
|--|---|
| ① Неврология. Психиатрия | ⑥ Педиатрия |
| ② Хирургия. Онкология | ⑦ Акушерство. Гинекология. Эндокринология |
| ③ Кардиология. Кардиохирургия | Дополнительные номера: |
| ④ Стоматология | - Офтальмология |
| ⑤ Антимикробная терапия. Пульмонология | - Дерматовенерология. Косметология |