

В. А. БАБАНИН (Симферополь)

МЕХАНИЗМЫ ИММУНОСУПРЕССИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ДЕЙСТВИИ УЗКОПОЛОСНОЙ УЛЬТРАФИОЛЕТ-В ТЕРАПИИ (311 нм) У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. О. А. Притуло) Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского» <bisyuk@gmail.com>

У больных псориазом наблюдается повышенная секреция сывороточного цитокина ИЛ-22 CD4+Т хелперов 17/22 типов и провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ФНО-α). Узкополосная ультрафиолет-В (УФ-В) терапия в течение 12 нед достоверно снижает уровни ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-22 по отношению к стандартному лечению. У больных, резистентных к узкополосной УФ-В терапии, использование эритмогенной стратегии приводит к усилению иммуносупрессивного эффекта системного воспаления по сравнению с субэритмогенной тактикой.

Ключевые слова: псориаз, провоспалительные цитокины, узкополосная ультрафиолет В-терапия (311 нм).

Псориаз является одним из самых частых заболеваний невыясненной этиологии и занимает одно из ведущих мест по распространённости в мире (2–8 % населения) [4]. Не только увеличение заболеваемости, но и утяжеление течения этой болезни обуславливает актуальность проблемы. Появление резистентных, торпидных к лечению форм заболевания, часто приводящих к инвалидизации, диктует поиск новых подходов к патогенетической терапии [2, 4].

Одним из современных и перспективных направлений в медицине и дерматологии является использование для лечения узкополосной ультрафиолет-В (311 нм) терапии – УФ-В, которая обладает выраженным иммуносупрессивным действием, более безопасная по сравнению с ранее применяемой комбинацией УФ-А терапии и псораленами [2].

Одной из причин развития псориаза считают нарушение регуляции иммунного ответа посредством Т-лимфоцитов. Цитокины Т-хелперов 1-, 17- и 22-го типов и цитотоксических Т-лимфоцитов 1-го типа приводят к гиперсекреции провоспалительных медиаторов с последующей активизацией кератино-, масто- и нейтроцитов, эндотелиоцитов, что в конечном итоге манифестируется персистирующим хроническим воспалением [1, 12].

Т-хелперы 17-го типа в основном продуцируют ИЛ-17А и не синтезируют γ-интерферон [14]. Недавно были открыты Т-хелперы 22-го типа, которые синтезируют ИЛ-22, но не экспрессируют ИЛ-17А и γ-интерферон [6, 13]. Повышенная концентрация этих клеток и их цитокинов также связана с развитием псориаза [3, 16].

Исследования *in vitro* показали, что созревание Т-лимфоцитов в направлении образования Th22-лимфоцитов зависит от наличия ИЛ-6 и ФНО-α [8].

Семейство цитокинов ИЛ-10, в частности ИЛ-20 и ИЛ-22, играет важную роль в процессе воспаления, вызывая распространение и изменение дифференциации кератиноцитов [19]. Кроме того, ИЛ-22 активизирует развитие акантоза [18].

Количество цитокинов, которые практически невозможно обнаружить в здоровой коже, резко повышается при псориазе [19]. Повышение уровня ИЛ-22 в крови коррелирует с тяжестью заболевания. Фезакинумаб (Fezakinumab) – гуманизированные моноклональные антитела к ИЛ-22. Безопасность и переносимость результатов испытаний фазы 1 для средних и тяжёлых форм псориаза будут опубликованы в ближайшем будущем [6].

Известно, что использование узкополосной УФ-В терапии приводит к транзиторной иммуносупрессии и является достаточно эффективным методом лечения

псориаза. Механизмы локальной иммуносупрессии при использовании УФ-В не полностью выяснены. Исследования Emoke Ra'cz [17] указывают на то, что УФ-В терапия приводит к редукции фосфорилирования молекулы STAT-3 (signal transducer and activator of transcription 3) и β -дефенсин-2 *ex vivo* в культурах клеток кожи. Кроме того, клиническое улучшение течения псориаза связано с супрессией Th17, интерферон-I и интерферон-II сигнальных путей, что является критическим в патогенезе данного заболевания [17].

В литературе практически отсутствуют данные о влиянии узкополосной УФ-В терапии на содержание сывороточных цитокинов (ИЛ-22, ИЛ-6, ФНО- α) у больных бляшечным псориазом.

Таким образом, установление роли цитокина ИЛ-22 и его связи с провоспалительными медиаторами (ИЛ-6, ФНО- α) с учётом иммуносупрессивного влияния УФ-В терапии при псориазе может способствовать более глубокому пониманию его патогенеза и повысить эффективность лечения данного больного.

Цель исследования – изучить влияние УФ-В терапии на содержание провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ФНО- α) и ИЛ-22 у больных бляшечным псориазом.

Материалы и методы. Критериями включения больных в исследование были диагностированный бляшечный псориаз лёгкого течения и средней тяжести, индекс PASI более 10 и фототип кожи II–IV.

Каждый больной получал подробную информацию о проводимом лечении и давал информированное согласие на участие в исследовании. Диагностику и лечение больных псориазом проводили в соответствии с протоколом, утверждённым приказом Минздрава Украины № 312 от 08.05.2009 г.

Все больные бляшечным псориазом были разделены на две группы методом случайной выборки в зависимости от схемы лечения. В I группу (основная) вошло 69 больных, которым проводили УФ-В терапию (311 нм); во II (группа сравнения) – 27 больных, которым применяли только стандартное лечение, включающее седативную, дезинтоксикационную, гипосенсибилизирующую, гепатопротекторную, вегетотропную и местную терапию.

Узкополосную УФ-В терапию проводили с использованием прибора Series X311-8 (серийный номер NO 5048-SNBX-0008, тип контролера Flex) производства фирмы «Daavlin» (США) УФ-В (311 нм).

Уровень цитокинов в сыворотке крови определяли через 1 сут, 6 и 12 нед с помощью иммуноферментного анализа. Активность ферментативной реакции измеряли на автоматическом фотометре для микропланшетов «Stat Fax 2100» (США). Содержание ИЛ-22, ИЛ-6 и ФНО- α измеряли в пикограммах в 1 мл.

При лечении псориаза узкополосной УФ-В терапией мы использовали протокол, который предполагает применение минимальной эритемной дозы (МЭД) NB-UVB облучения [5], вызывающей резко отграниченную эритему через 24 ч после облучения, похожей на минимальный загар. Первая доза облучения составляла 70 % МЭД. Последующие дозы определяли в зависимости от ответа кожи на облучение. При едва различимой эритеме использовали начальную дозу, при средней – дозу уменьшали на 20 %, при тяжёлой эритеме лечение прекращали до исчезновения ожога, после чего лечение продолжали дозой 50 % последней, затем увеличивали на 10 %. При эритмогенном воздействии дозу последующего облучения не меняли, а при субэритмогенном уменьшали на 5 %. Лечение проводили 3 раза в неделю (понедельник, среда, пятница).

Через 21 сут лечения I группа в зависимости от эффективности УФ-В терапии была рандомизирована простым методом на четыре подгруппы с дальнейшим использованием эритмогенной или субэритмогенной стратегии: Ia – больные, у которых через 21 день лечения индекс регрессии (ИР) PASI 50 % и более, с дальнейшим использованием эритмогенной стратегии; Ib – больные, у которых через 21 день лечения ИР PASI 50 % и более, с дальнейшим использованием субэритмогенной стратегии; Ic – больные, у которых через 21 день фототерапии ИР PASI менее 50 %, с дальнейшим использованием эритмогенной стратегии; Id – больные,

у которых через 21 день лечения ИР PASI менее 50 %, с дальнейшим использованием субэритмогенной стратегии.

III группу (контрольная) составили 28 здоровых, сопоставимых по возрасту с I группой.

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы «MedStat» (серийный №MS0011) ДНПП ООО «Альфа» (Донецк, Украина). При анализе проверки распределения на нормальность использовали Хи-квадрат и *W*-критерий Шапиро – Уилка, сравнение центральных тенденций двух независимых выборок с использованием *W*-критерия Вилкоксона и сравнение средних двух независимых выборок по *t*-критерию Стьюдента. Для множественного сравнения непараметрических данных использовали ранговый однофакторный анализ Крускала – Уоллиса и критерий Дана [3].

Результаты и их обсуждение. Динамика показателей провоспалительных цитокинов у больных бляшечным псориазом приведена в таблице.

Содержание провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ФНО-α) и ИЛ-22 у больных бляшечным псориазом через 1 сут, 6 и 12 нед (*M ± m*)

Показатель, пг/мл	Группа					
	I (n = 69)				II (n = 27)	III (n = 28)
	<i>Через 1 сут</i>					
ФНО-α	26,82 ± 1,86*				25,77 ± 2,14*	3,65 ± 0,40
ИЛ-6	15,38 ± 2,35*				12,90 ± 3,22*	2,63 ± 0,37
ИЛ-22	36,21 ± 5,09*				37,25 ± 6,20*	5,38 ± 0,64
	<i>Через 6 нед</i>					
	Ia (n = 20)	Iб (n = 21)	Iв (n = 14)	Iг (n = 14)	II (n = 27)	III (n = 28)
ФНО-α	16,15 ± 1,50*#&	15,83 ± 1,60*#&∞	15,82 ± 1,86*#&§	19,82 ± 4,14*#§∞	20,43 ± 1,77*#&	3,65 ± 0,40
ИЛ-6	6,40 ± 1,16*#&	7,12 ± 1,06*#&	6,34 ± 1,11*#&	7,97 ± 1,77*∞	9,11 ± 4,50*	2,63 ± 0,37
ИЛ-22	20,63 ± 3,10*#&	18,53 ± 3,18*#&∞	19,40 ± 2,57*#&§	29,66 ± 4,12*#§∞	19,58 ± 4,17*#&	5,38 ± 0,64
	<i>Через 12 нед</i>					
ФНО-α	4,46 ± 0,69*#&	3,91 ± 0,70*#&∞	4,90 ± 0,87*#&	6,05 ± 1,23*#&∞	11,39 ± 1,66*#&	3,65 ± 0,40
ИЛ-6	2,95 ± 0,96*#&	4,16 ± 0,93*#&	2,83 ± 0,98*#&	4,14 ± 1,24*#&	7,37 ± 6,15*#&	2,63 ± 0,37
ИЛ-22	8,40 ± 2,49*#&	7,02 ± 1,70*#&∞	7,51 ± 1,66*#&§	12,48 ± 1,21*#&§∞	12,31 ± 2,35*#&	5,38 ± 0,64

*Достоверность различий показателей I и II групп по сравнению с III группой (P < 0,01). #Достоверность различий показателей I и II групп через 1 сут, 6 и 12 нед (P < 0,05). &Достоверность различий показателей I и II групп через 1 сут, 6 и 12 нед (P < 0,01). §Достоверность различий показателей подгрупп Ia с Ib и Iv с Ig через 6 и 12 нед (P < 0,01). ∞Достоверность различий показателей подгрупп Ia с Iv и Ib с Ig через 6 и 12 нед (P < 0,05).

Результаты анализа (см. таблицу) соответствовали концептуальным предположениям и данным литературы о возможности определения изучаемых цитокинов в сыворотке крови [15].

Так, через 1 сут в I группе (см. таблицу) уровни ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-22 были значительно выше по сравнению с показателями III группы (P > 0,01) и достоверно не отличались от значений II группы (P > 0,05). Одинаковая степень системного воспаления в группах I, II, очевидно, связана с тем, что тяжесть заболевания у пациентов данных групп была практически одинаковой.

Сочетанное повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-22, полученное нами через 1 сут, аналогично данным литературы [10], согласно которым отмечался синергизм между увеличением уровня ИЛ-22 и ИЛ-17, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12.

Одной из основных наших задач был поиск причин неэффективности УФ-В терапии у некоторых больных, что, с одной стороны, может быть связано со степенью воспалительного процесса, с другой – с неправильным режимом и выбором дозы лечения.

Через 21 день УФ-В терапии у больных I группы проведён анализ эффективности лечения. У 41 больного регрессия индекса PASI составила ($57,3 \pm 0,5$) % (более 50 %), у 28 – ($42,5 \pm 0,8$) % (менее 50 %; $P < 0,05$). Это позволило нам разделить данную группу на ответчиков и неответчиков УФ-В терапии, которые, в свою очередь, рандомизированы для дальнейшего лечения с использованием более агрессивной эритрогенной стратегии и более мягкой субэритрогенной.

Дальнейший анализ динамики провоспалительных медиаторов проведён через 6 нед терапии (см. таблицу).

Так, уровень ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-22 в группах I, II был достоверно выше значений I группы ($P < 0,01$). В подгруппах Ia–Iv уровень ФНО- α и ИЛ-6 был достоверно ниже ($P < 0,05$) по сравнению с аналогичными показателями II группы, а в подгруппе Ig достоверно не различались ($P > 0,05$). Динамика уровня ИЛ-22 была другой: уровень данного цитокина в подгруппах Ia–Iv не отличался от такового в группе II ($P > 0,05$), а в подгруппе Ig был достоверно выше ($P < 0,05$). При межгрупповом анализе выявлены следующие результаты: при сравнении показателей между подгруппами Ia и Ib достоверных различий не обнаружено ($P > 0,05$); между подгруппами Iv и Ig уровни ФНО- α и ИЛ-22 были достоверно выше в подгруппе Ig; при сравнении значений подгрупп Ia и Iv различий не было ($P > 0,05$); уровни ФНО- α и ИЛ-22 были достоверно выше в подгруппе Ig по сравнению с Ib.

Таким образом, анализируя динамику уровней провоспалительных медиаторов через 6 нед, можем сделать вывод, что в основном УФ-В терапия приводит к значительной иммуносупрессии системного воспаления, особенно в группе больных, положительно отвечающих на данную терапию через 21 день лечения. В группе неответчиков эритрогенная терапия оказалась более эффективной по сравнению с субэритрогенной в иммуносупрессивном действии ультрафиолетового облучения.

Через 12 нед (см. таблицу) уровни провоспалительных медиаторов практически не отличались от показателей III группы. Однако в подгруппе Ig уровни этих цитокинов были достоверно выше III группы ($P < 0,05$) и показателей подгруппы Iv, в которой проводили эритрогенную стратегию УФ-В терапии.

Таким образом, результаты нашего исследования, с одной стороны, показали, что псориаз вызывает повышенную секрецию сывороточных цитокинов ИЛ-22, ИЛ-6 и ФНО- α , с другой – УФ-В терапия на протяжении 12 нед приводит к нормализации уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α и снижению уровня ИЛ-22. Наблюдаемое нами супрессивное действие УФ-В терапии по отношению к изучаемым сывороточным цитокинам дополняет результаты L. M. Johnson-Huang и соавт. [11], согласно которым УФ-В терапия приводила *in vivo* к иммунологической интервенции специфических молекулярных путей, вовлечённых в сигнализацию ИЛ-23/Th17/Th22 модели развития псориаза.

Выводы. 1. Бляшечный псориаз ассоциируется с выраженной секрецией сывороточного цитокина ИЛ-22 CD4+T хелперов 17-го/22-го типов и провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ФНО- α). 2. Использование УФ-В терапии в течение 12 нед приводит к достоверному снижению уровня цитокинов CD4+T хелперов 17-го/22-го типов (ИЛ-22) и провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ФНО- α) по сравнению со II группой, в которой проводили только стандартное лечение. 3. В группе больных, резистентных к узкополосной УФ-В терапии, ис-

пользование эритмогенной стратегии приводит к усилению иммуносупрессивного эффекта системного воспаления по сравнению с субэритмогенной тактикой УФ-В терапии.

Перспективы дальнейших исследований. С учётом полученных данных о динамике ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-22 у больных бляшечным псориазом необходимо изучить их связь с состоянием локального иммунитета, ассоциированного с кожей.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Белозоров А. П. Т-хелперы-17 (Th17) – новая субпопуляция эффекторных CD4+ лимфоцитов и их роль в патологии // Дерматология та венерология. – 2008. – Вып. 42, № 4. – С. 19–21.
2. Коляденко В. Г., Чернишов П. В. Вибір стратегії лікування хворих на псориаз з обмеженими висипами // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2006. – № 4. – С. 23–26.
3. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях. – К.: Морион, 2000. – 319 с.
4. Сизон О. О., Степаненко В. І. Артродпатичний псориаз: обґрунтування раціональних методів лікування та профілактики. Ч. 1 // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2011. – № 1. – С. 724.
5. Alice N., John Y. M. Initiating Narrow-band UVB for the Treatment of Psoriasis // J. for national psoriasis foundation. – 2004. – Vol. 10, N 1. – P. 1–6.
6. Arana successfully completes Phase II psoriasis study [press release]. New South Wales, Australia: Arana Therapeutics; March 9, 2009. <http://www.fiercebiotech.com/press-releases/arana-successfully-completes-phase-ii-psoriasis-study>. Accessed Dec 25 2012.
7. Duhen T., Geiger R., Jarrossay D. et al. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells // Nat. Immunol. – 2009. – Vol. 10. – P. 857–863.
8. Fujita H., Nogales K. E., Kikuchi T. et al. Human Langerhans cells induce distinct IL-22-producing CD4+ T cells lacking IL-17 production // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – Vol. 106, N. 51. – P. 21795–21800.
9. Harper E. G., Guo C., Rizzo H. et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis // J. Invest. Dermatol. – 2009. – Vol. 129. – P. 2175–2183.
10. Hvid H., Teige I., Kvist P. H. et al. TPA induction leads to a Th17-like response in transgenic K14/VEGF mice: a novel in vivo screening model of psoriasis // Int. Immunol. – 2008. – Vol. 20. – P. 1097–1106.
11. Johnson-Huang L. M., Suarez-Farinas M., Sullivan-Whalen M. et al. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques // J. Invest. Dermatol. – 2010. – Vol. 130. – P. 2654–2663.
12. Kagami Shinji, Rizzo Heather L., Lee Jennifer J. et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 Cells Are Increased in Psoriasis // J. Invest. Dermatol. – 2010. – Vol. 130. – P. 1373–1383.
13. Liu Y., Yang B., Zhou M. et al. Memory IL-22-producing CD4(+) T cells specific for *Candida albicans* are present in humans // Eur. J. Immunol. – 2009. – Vol. 39. – P. 1472–1479.
14. Miossec P., Korn T., Kuchroo V. K. Interleukin-17 and type 17 helper T cells // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 888–898.
15. Nakajima H., Nakajima K., Tarutani M. et al. Kinetics of circulating Th17 cytokines and adipokines in psoriasis patients // Arch. Dermatol. Res. – 2011. – Vol. 303. – P. 451–455.
16. Nogales K. E., Zaba L. C., Shemer A. et al. IL-22-producing “T22” T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing T(H)17 T cells // J. Allergy Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 123. – P. 1244–1252.
17. Ra'cz Emoke, Prens Errol P., Kurek Dorota. Effective Treatment of Psoriasis with Narrow-Band UVB Phototherapy Is Linked to Suppression of the IFN and Th17 Pathways // J. Invest. Dermatol. – 2011. – Vol. 131. – P. 1547–1558.
18. Tohyama M., Hanakawa Y., Shirakata Y. et al. IL-17 and IL-22 mediate IL-20 subfamily cytokine production in cultured keratinocytes via increased Dermatol Ther (Heidelb) // Eur. J. Immunol. – 2009. – Vol. 39. – P. 2779–2788.
19. Wolk K., Witte E., Warszawska K. et al. The Th17 cytokine IL-22 induces IL-20 production in keratinocytes: a novel immunological cascade with potential relevance in psoriasis // Eur. J. Immunol. – 2009. – Vol. 39. – P. 3570–3581.

МЕХАНІЗМИ ІМУНОСУПРЕСІЇ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ДІЇ ВУЗЬКОСМУГОВОЇ УЛЬТРАФІОЛЕТ-В ТЕРАПІЇ (311 нм) У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ

В. А. Бабанін (Сімферополь)

У хворих на псоріаз спостерігається підвищена секреція сироваткового цитокіну ІЛ-22 CD4⁺ Т хелперів 17/22 типів і прозапальних медіаторів (ІЛ-6, ФНП- α). Вузькосмугова ультрафіолет-В (УФ-В) терапія протягом 12 тиж достовірно знижує рівні ІЛ-6, ФНП- α і ІЛ-22 відносно до стандартного лікування. У хворих, резистентних до вузькосмугової УФ-В терапії, використання еритмогенної стратегії приводить до посилення імуносупресивного ефекту системного запалення порівняно з суберитмогенною тактикою.

Ключові слова: псоріаз, прозапальні цитокіни, вузькосмугова ультрафіолет-В терапія (311 нм).

MECHANISMS OF IMMUNE SUPPRESSION OF SYSTEMIC INFLAMMATION BY THE ACTION OF THE NARROWBAND ULTRAVIOLET B (311 nm) THERAPY IN PATIENTS WITH PSORIASIS

V. A. Babanin (Simferopol)

State Institution «Crimea State Medical University named after S. I. Georgievsky»,
Department of Skin and Venereal Diseases, Simferopol

In patients with psoriasis, there is increased secretion of serum cytokine IL-22 of CD4 T helper 17/22 types and pro-inflammatory mediators (IL-6, TNF- α). Narrowband UVB therapy during 12 weeks significantly reduced the levels of IL-6, TNF- α IL-22 compared to the standard treatment. Patients who are resistant to narrow band UVB therapy, the use of erythmogenic strategy leads to increase of immunosuppressive effects on systemic inflammation than suberythmogenic one.

Key words: psoriasis, proinflammatory cytokines, narrowband ultraviolet B (311 nm) therapy.

ГІГІЄНА

УДК 628.11

Надійшла 07.01.2013

О. М. ІВАНЬКО (Київ)

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ОЧИЩЕННЯ СТИЧНИХ ВОД

Українська військово-медична академія Міністерства оборони України <ol_ivanko@ukr.net>

Розглянуто сучасний стан та перспективи використання нових методів очищення природних і стічних вод за мембранним розподілом, які набувають дедалі більшого поширення. Наведено приклади використання даної технології для очищення поверхневих і підземних природних вод, опріснення морської води та очищення стічних вод.

Ключові слова: баромембранні процеси, ультрафільтрація, нанофільтрація, зворотний осмос, стічні води.

Охорона навколишнього природного середовища, раціональне використання природних ресурсів і забезпечення екологічної безпеки життєдіяльності людини є невід'ємними умовами сталого економічного та соціального розвитку України згідно із законом України «Про охорону природного навколишнього середовища» [3]. Одним з основних факторів антропогенного впливу на навколишнє середовище є скидання забруднених стічних вод у природні поверхневі водні об'єкти.