

УДК 616.521:612.11:612-017.1

Н.А. Степан,

О.І. Денисенко

Буковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ
ПЕРИФЕРІЙНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА
ЕКЗЕМУ В СТАДІЇ ЗАГОСТРЕННЯ**Ключові слова:** екзема, цитокіни,
неоптерин.**Резюме.** Проведено визначення вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6 та фактору некрозу пухлин альфа і неоптерину у хворих на екзему в період загострення дерматозу. Встановлено, що в сироватці крові хворих на екзему має місце вірогідне зростання рівня неоптерину і прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , фактору некрозу пухлин альфа) на тлі неістотного збільшення протизапального інтерлейкіну ІЛ-4. Виявлено залежність змін досліджуваних показників від характеру клінічного перебігу дерматозу.**Вступ**

Екзема є одним з найбільш поширених алерго-дерматозів, яке в структурі дерматологічної захворюваності в різних регіонах України складає від 20% до 40% [1, 3]. На сучасному етапі екзема характеризується частими рецидивами, збільшенням частки поширених й ускладнених форм, торпідних до засобів базової терапії з тривалою втратою хворими дієздатності [2, 3], що і визначає важливе медичне та соціальне значення даного дерматозу [6, 7, 14].

Згідно сучасних даних, патогенез екземи є складним і багатофакторним [1, 2], де, поряд з екзогенними чинниками, вагому роль відіграють розлади імунологічної реактивності [7, 11], нейрогуморальної й ендокринної регуляції, генетична детермінованість [2], супутні захворювання органів травлення, які призводять до обмінних порушень, автосенсибілізації тощо [2, 13].

В останні роки все більша увага приділяється з'ясуванню патогенетичної ролі, в тому числі й при екземі, медіаторам запалення - цитокінам, які є регуляторами міжклітинної взаємодії, беруть участь у реалізації імунної відповіді тощо [8, 9], однак дані про їх роль у розвитку екземи поодинокі [4,10].

Відомо, що інтерлейкін-1 (ІЛ-1) - це прозапальний цитокін, який продукується переважно макрофагами, бере участь у пускових реакціях імунітету. Фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) відносять до прозапальних цитокінів, його продукують різні типи клітин (моноцити-макрофаги, В- і Т-лімфоцити), він є медіатором специфічної і неспецифічної відповіді організму на патогени, служить важливою ланкою зв'язку між запальними та імунними реакціями. Відомо, що ІЛ-1 та ФНП- α синтезуються паралельно у відповідь на стрес-реакцію, мають здатність індукувати продукцію один одного. Інтерлейкін-6 (ІЛ-6), який

продукують різні типи клітин (переважно макрофаги, Т- і В-лімфоцити, фібробласти), є одним з найбільш активних цитокінів та володіє більш різноманітними ефектами, ніж інші цитокіни, що беруть участь в реалізації імунної відповіді і запальної реакції. Водночас інтерлейкін-4 (ІЛ-1), який синтезують активовані Т-хелпери 2-го типу, володіє протизапальним ефектом, пригнічує продукцію ІЛ-1, ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-8, інгібує цитотоксичну активність Т-лімфоцитів, макрофагів [8, 9]. Разом з тим, цитокіни відносять до короткоживучих білків і пептидів, концентрація яких, визначена в середовищах організму, часто є нестабільною, яку не завжди можна вважати вірогідним критерієм ступеня тяжкості патологічного процесу в організмі хворих [5,12].

Водночас, згідно сучасних досліджень, одним із більш стабільних та надійних лабораторних показників, що відображає активність запалення й активацію клітинного імунітету, є неоптерин, який синтезують головним чином моноцити/макрофаги, бере участь у стимуляції лімфоцитів при хронічних запальних процесах, діє в тісному синергізмі з прозапальними цитокінами тощо [12, 15]. Однак даних щодо визначення рівня неоптерину у хворих на екзему у доступних джерелах літератури не виявлено.

Мета дослідження

Визначити окремі показники цитокінового профілю та неоптерину в сироватці крові хворих на екзему в період загострення дерматозу.

Матеріал і методи

Проведено обстеження 38 хворих на екзему, з них 21 - чоловічої й 17 - жіночої статі, віком від 18 до 79 років. У більшості (27 осіб - 71,0%) пацієнтів діагностовано мікробну форму екземи, у т.ч. варикозну, паратравматичну та мікотичну, у

решти 11 (29,0%) осіб - справжню (істинну) екзему. У 22 (57,9%) хворих на екзему патологічний процес на шкірі мав поширений характер, у 16 (42,1%) - був обмеженим. У 24 (63,2%) пацієнтів дерматоз мав хронічний перебіг, у 14 (36,8%) - діагностований вперше. Групу контролю склали 14 практично здорових осіб (донорів) такого ж віку.

У хворих на екзему визначали вміст у сироватці крові неоптерину та окремих про- й протизапальних цитокінів: інтерлейкіну-1 бета (ІЛ-1 β), ФНП- α , ІЛ-4 та ІЛ-6, дослідження проводили методом імуноферментного аналізу за відомими методиками з використанням діагностичних тест-систем ЗАТ "Вектор-Бест" (м. Новосибірськ, Росія) та "Neopterin ELISA" (Німе-

чина).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили методами статистичного аналізу з використанням комп'ютерних програм (Excel, Statistica 6.0), за вірогідну вважали різницю показників при $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Внаслідок обстеження 38 хворих на екзему в період загострення дерматозу встановлено (табл.1) вірогідне ($p < 0,05$) порівняно з результатами обстеження осіб контрольної групи зростання у сироватці крові вмісту досліджуваних прозапальних цитокінів - ФНП- α (в 2,68 раза, $p < 0,01$) та ІЛ-1 β (у 2,32 раза, $p = 0,01$), а також рівня неоптерину (в 2,03 раза, $p < 0,05$).

Таблиця 1

Показники вмісту цитокінів та неоптерину у сироватці крові хворих на екзему ($M \pm m$)

Показники, одиниці виміру	Група контролю (n=14)	Хворі на екзему (n=38)	Вірогідність різниці показників
Неоптерин, нмоль/л	9,97 \pm 3,80	20,2 \pm 2,29	$p = 0,027$
Фактор некрозу пухлин- α , пг/мл	6,75 \pm 2,50	18,1 \pm 1,52	$p = 0,006$
Інтерлейкін-4, пг/мл	5,1 \pm 1,56	6,51 \pm 1,28	$p = 0,88$
Інтерлейкін-6, пг/мл	6,0 \pm 1,36	8,02 \pm 1,41	$p = 0,4$
Інтерлейкін-1 β , пг/мл	4,39 \pm 1,62	10,2 \pm 1,44	$p = 0,01$

Також у хворих на екзему встановлено (табл. 1) тенденцію ($p > 0,05$) до зростання порівняно з показниками практично здорових осіб вмісту в сироватці крові прозапального цитокіну ІЛ-6 (на 33,7%, $p > 0,05$) на тлі менш суттєвого підвищення рівня протизапального цитокіну ІЛ-4 (на 27,6%, $p > 0,05$).

Аналіз цитокінового профілю у хворих на екзему залежно від клінічної форми дерматозу (рис. 1) вірогідних відмінностей вмісту досліджуваних цитокінів у сироватці крові пацієнтів, що страждають на істинну та мікробну екзему, не виявив. Водночас у хворих на істинну екзему встановлено вірогідно вищий рівень неоптерину

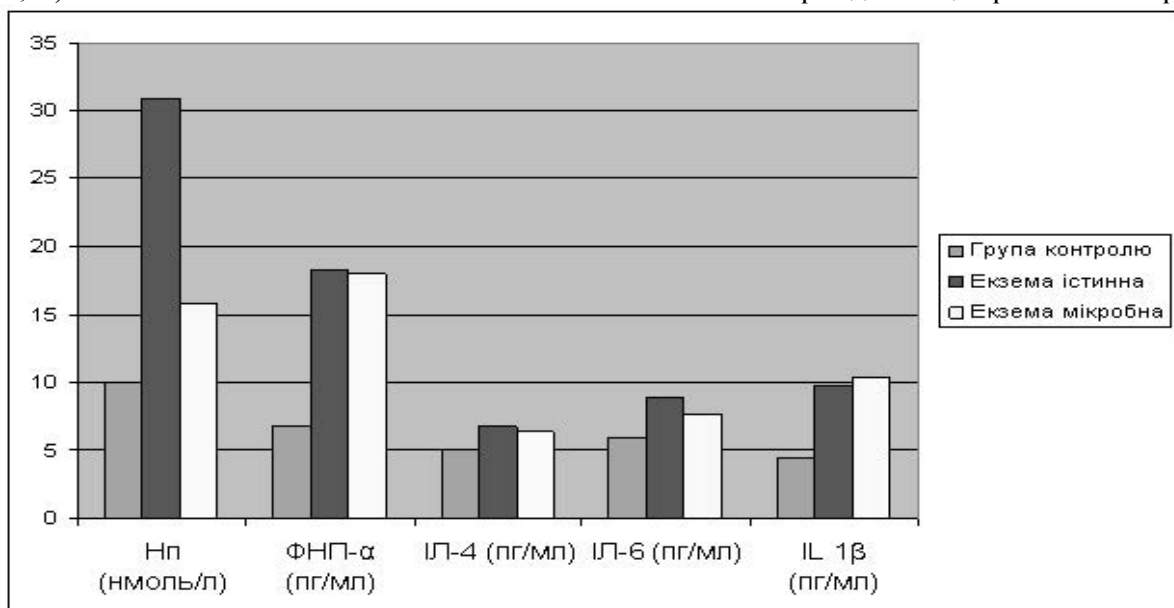


Рис. 1. Рівень неоптерину та цитокінів у хворих на істинну та мікробну екзему

як порівняно з показником групи контролю, так і хворими на мікробну форму дерматозу (відповідно: в 3,09 та 1,96 раза, $p < 0,01$).

Порівняльний аналіз рівня неоптерину та досліджуваних цитокінів у хворих на екзему з різною тривалістю дерматозу (рис. 2) засвідчив, що у хворих на хронічні часто рецидивуючі форми екземи порівняно з нетривалим (до 6 місяців) перебігом дерматозу має місце тенденція ($p > 0,05$) до більш істотного підвищення рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 β і ФНП- α та неоптерину (відповідно на: 40,1%, 20,6% та 8,9%), у той час як рівень протизапального цитокіну ІЛ-4 був зниженим (у 2,38 раза, $p = 0,064$), що може бути однією з можливих причин хронізації екзематозного процесу в шкірі цих пацієнтів.

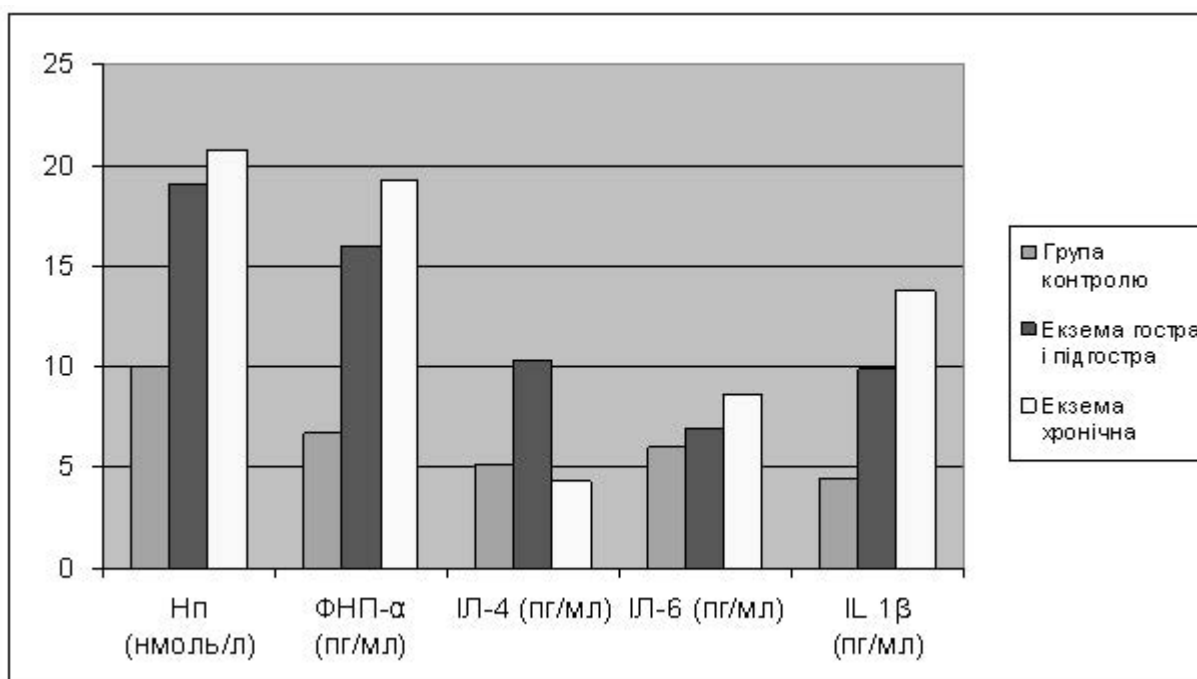


Рис. 2. Рівень неоптерину та цитокінів у хворих на екзему з різною тривалістю дерматозу

ностей досліджуваних показників не виявлено. Разом з тим, у хворих жіночої статі, у яких частіше осіб чоловічої статі реєстрували хронічні форми дерматозу з поширеним ураженням шкіри, помічено тенденцію до більш істотного порівняно з показниками контрольної групи підвищення рівня неоптерину (в 2,26 раза; у пацієнтів чоловічої статі - в 1,84 раза) і прозапальних цитокінів - ФНП- α та ІЛ-1 β (відповідно: в 2,87 та 2,80 раза; у хворих чоловічої статі: в 2,52 та 1,95 раза) на тлі тенденції до зниження рівня ІЛ-4 (в 1,57 раза порівняно з хворими чоловічої статі).

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про те, що у хворих на екзему в період загострення дерматозу має місце певний дисбаланс вмісту в сироватці крові про- й протизапальних цитокінів - вірогідне збільшення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α) на тлі

Визначення цитокінового профілю у хворих на екзему, залежно від площі ураження шкіри вірогідних відмінностей вмісту досліджуваних прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6) у сироватці крові пацієнтів з обмеженим та поширеним ураженням шкіри не виявив. Водночас у хворих із поширеними формами дерматозу реєстрували більш істотне зростання рівня неоптерину (на 33,1%, $p = 0,27$) за одночасного вірогідного підвищення вмісту у сироватці крові таких пацієнтів ІЛ-4 (в 2,5 раза, $p < 0,05$).

При аналізі досліджуваних показників цитокінового профілю та неоптерину у сироватці крові хворих на екзему, ч залежно від місця їх проживання (в міських чи сільських населених пунктах) та залежно від статі пацієнтів вірогідних відмін-

неістотного зростання вмісту протизапального цитокіну ІЛ-4, який за тривалого перебігу дерматозу істотно знижується, що може бути однією з можливих причин хронізації екзематозного процесу в шкірі. Порівняльний аналіз вмісту в сироватці крові хворих на екзему досліджуваних показників вказує на те, що більш чутливим та стабільним маркером запального процесу в шкірі хворих на різні клінічні форми екземи є неоптерин, який можна застосовувати як критерій ефективності лікування даної категорії пацієнтів.

Висновки

У хворих на екзему в період загострення дерматозу встановлено вірогідне зростання вмісту в сироватці крові неоптерину і прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , фактор некрозу пухлин альфа) на тлі незначного збільшення протизапального цитокіну

(ІЛ-4), виявлено залежність змін досліджуваних показників від характеру клінічного перебігу дерматозу та показано діагностичне значення неоптерину як маркеру запального процесу при різних клінічних формах екземи.

Перспективи подальших досліджень

Перспективою є розробка та визначення клінічної ефективності комплексних методів лікування хворих на екзему з диференційованим призначенням імунomodуючих препаратів з урахуванням стану цитокинового профілю.

Література. 1. Айзятуллов Ю.Ф. Современные особенности патогенеза и комплексной терапии алергодерматозов / Ю.Ф. Айзятуллов // Ж. дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва. - 2013. - № 1-2 (30). - С. 9-11. 2. Беляев Г.М. Современные аспекты патогенеза алергодерматозов, лечение больных этой патологией (по данным литературы и опыту автора) / Г.М. Беляев // Дерматол. та венерол. - 2012. - № 2 (56). - С. 7-25. 3. Бодня К.І. Сучасний стан проблеми хронічних дерматозів / К.І. Бодня, Л.О. Кадельник // Бук. мед. вісник. - 2013. - Том 17. № 3 (67), ч. 2. - С. 94-99. 4. Болотная Л. А. Хронобиологические аспекты патогенеза хронической экземы / Л. А. Болотная, В. С. Калашникова // Дерматол. та венерол. - 2006. - № 1. - С. 14-17. 5. Бережная Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н. М. Бережная // Цитокины и воспаление. - 2007. - Т.6., № 2. - С.26-34. 6. Височанська Т.П. Сучасні дані щодо етіопатогенезу екземи / Т.П. Височанська, Алхамел Мохамед, А.Ю. Бучинська // Мед. форум. - 2014. - № 2(02). - С. 41-48. 7. Денисенко О.І. Алергодерматози в йододефіцитному регіоні / О.І. Денисенко. - Чернівці : БДМУ, 2010. - 156 с. 8. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и алергология / Г. Н. Дранник. - Киев: ООО Полиграф плюс, 2010. - 552 с. 9. Казмірчук В. С. Роль цитокінів у виявленні функціональних порушень імунітету / В. С. Казмірчук, Д. С. Мальцев // Ліки України. - 2004. - № 2. - С. 15-18. 10. Калашникова В. С. Оценка продукции различных цитокинов у больных хронической экземой / В. С. Калашникова // Проблеми медичної науки та освіти. - 2006. - № 3. - С. 77-79. 11. Кожа как орган иммунной системы / Т. Э. Боровик, С. Г. Макарова, С. Н. Дарчия [и др.] // Педиатрия. - 2010. - Т. 89, № 2. - С. 132-137. 12. Пустовалова Р. А. Неоптерин как показатель активности воспалительного этапа раневого процесса в коже / Р. А.

Пустовалова, М. Б. Петрова // Биомед. химия. - 2011. - Том 57, Вып. 4. - С. 461-468. 13. Charles J. Eczema / J. Charles, Y. Pan, G. Miller // Aust. Fam. Physicial. - 2011. Vol. 40, № 7. - С. 467. 14. Diagnosing chronic hand eczema by an algorithm: a tool for classification in clinical practice / T.L. Diepgen, T. Ruzicka, J.C. Prinz [et al.] // Clin. Experim. Dermatol. - 2011. - Vol. 36, № 6. - P. 595-601. 15. Neopterin as a Marker for Immune System Activation / C. Murr, B. Widner, B. Wirtleitner, P. Fuchs // Current Drug Metabolism. - 2002, Vol. 3, № 2. - С. 175-187.

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЭКЗЕМОЙ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ

Н.А. Степан, О.И. Денисенко

Резюме. Проведено определение содержания ИЛ-1?, ИЛ-4, ИЛ-6, фактора некроза опухолей альфа и неоптерина у больных экземой в период обострения дерматоза. Установлено, что в сыворотке крови больных экземой имеет место достоверное повышение уровня неоптерина и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1?, ФНО-?) на фоне несущественного увеличения противовоспалительного интерлейкина ИЛ-4. Выявлена зависимость изменений исследуемых показателей от характера клинического течения дерматоза.

Ключевые слова: экзема, цитокины, неоптерин.

CYTOKINE PROFILE OF THE PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS SUFFERING FROM ECZEMA IN THE ACUTE STAGE

N.A. Stepan, O.I. Denysenko

Abstract. Interleukins 1 β , 4, 6, tumor necrosis factor alpha and neopterin levels were determined in patients having acute period of eczema. A reliable growth of neopterin and pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α) levels was registered, where the minor increase of a pro-inflammatory interleukin-4 was found. A correlation between the investigated indicators and clinical picture of dermatosis was found.

Key words: eczema, cytokines, neopterin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi).

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49).-P.176-179.

Надійшла до редакції 01.08.2014

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

© Н.А. Степан, О.І. Денисенко, 2014