

Оценка содержания интерлейкинов 6 и 8 в иммуносупрессивной терапии больных псориазом

Л.Ф. Знаменская, А.В. Резайкина, С.В. Ротанов, С.И. Свищенко

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения и социального развития, Москва

Monitoring levels of interleukin 6 and 8 for evaluation of immunosuppressive therapy for patients with psoriasis

L.F.Znamenskaya, A.V. Rezaykina, S.V. Rotanov, S.I. Svishchenko

MHSD Research center for dermatovenereology and cosmetology, Moscow, Russia

Аннотация

Представлены результаты исследования уровня интерлейкинов 6 и 8 в периферической крови больных средне-тяжелыми и тяжелыми формами псориаза. Установлено, что повышение уровня ИЛ6 в периферической крови, определяемое с помощью иммуноферментного анализа, может служить в качестве дополнительного теста для обоснования супрессивной терапии инфликсимабом и адалимумабом.

Ключевые слова

Псориаз, интерлейкины, инфликсимаб, адалимумаб.

Summary

The article presents the results of evaluating the levels of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) in the serum of patients with moderate-to-severe psoriasis.

It is established that increasing levels of IL6 in the peripheral blood, defined by the enzyme immunoassay, can serve as additional diagnostic test for justification of immunosuppressive therapy as infliximab and adalimumab.

Keywords

Psoriasis, interleukins, infliximab, adalimumab

Псориаз характеризуется гиперпролиферацией эпидермальных клеток, эритематозно-сквамозными проявлениями и развитием воспаления в коже с участием иммунной системы [1, 2].

Ключевая роль CD4+T-клеток при псориазе доказана результатами экспериментальных исследований на SCID – мышах [3].

Одним из основных звеньев патогенеза псориаза является избыточная продукция медиаторов иммунного ответа – цитокинов, обладающих провоспалительной активностью. Важную роль в возникновении воспаления играет фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), который, в свою очередь, индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов, включая IL-8, IL-6, INF- γ и других. Кроме того,

он способствует экспрессии молекул адгезии, миграции дендритных клеток в лимфатические узлы и рециркуляции активированных иммунокомпетентных клеток [4].

Исследование TNF- α у больных псориазом проводилось многими авторами. Содержание ИЛ6 и ИЛ8 у больных псориазом изучалось недостаточно. Между тем, эти цитокины у больных вполне могут определяться не только в коже, но и в циркулирующей крови, так как при псориазе клетки кожи и иммунной системы находятся в активированном состоянии, результатом которого является гиперпродукция многих цитокинов.

В настоящее время интерес исследователей к изучению цитокинов у больных псориазом увеличивается, ибо появились лекарственные

препараты для лечения больных, направленные против цитокинов и оказывающие иммуносупрессивное воздействие.

Целью настоящей работы явилось изучение содержания ИЛ6 и ИЛ8 в сыворотке крови у больных псориазом в процессе лечения инфликсимабом и адалимумабом.

Инфликсимаб представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1 к ФНО α , адалимумаб - моноклональное антитело к ФНО- α , представленное молекулами IgG1, имеющими структуру белка человека. Эти препараты относятся к селективным иммунодепрессантам.

В «ФГБУ ГНЦДК» Минздравсоцразвития России терапию инфликсимабом (ремикеид) получали 8 больных (6 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 37 до 54 лет. Длительность заболевания варьировала от 3 до 43 лет (в среднем $16,6 \pm 7,72$), индекс PASI - от 28 до 42 (в среднем $30,16 \pm 6,56$). Поражение суставов было у 6.

Терапию адалимумабом (хумира) получали 7 больных (5 женщин, 2 мужчин) в возрасте от 32 до 76 лет. Длительность заболевания колебалась от 1 года до 45 лет (в среднем $19,89 \pm 5,48$), индекс PASI - от 6,6 до 33,6 (в среднем $18,30 \pm 3,44$). Поражение суставов диагностировали у 3 больных.

Содержание цитокинов ИЛ6 и ИЛ8 в сыворотке крови пациентов исследовали с использованием реагентов Immunoassay Kit Cat № KNG0112/KNG0111 «Human VEGF» производства фирмы «BioSource International, Inc.» (Калифорния, США). Определение уровня цитокинов проводилось с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением аппарата для автоматического промывания иммунологических планшетов марки PW40 производства фирмы Bio - Rad (США) и фотометра марки Multiscan Ascent фирмы Thermo Labsystems (Финляндия). Образцы венозной крови, непосредственно после получения от пациентов и здоровых добровольцев, сразу же подвергались первичной сепарации на лабораторных центрифугах в течение 10 минут при скорости вращения ротора 3000 тысяч оборотов в минуту. Весь объем выделенной сыворотки крови (не менее 300 - 450 мкл) переносился в маркированные вторичные пластиковые пробирки с крышками типа «эппендорф». Пробирки с образцами, полученными от одного пациента, помещались в пластиковые пакеты с зип - замочком, на пакете делались отметки, содержащие дату получения биоматериала, кодо-

вый номер, фамилию и инициалы пациента. Подготовленный для хранения материал помещался в низкотемпературный морозильник (минус 75-80 °С) и хранился до проведения исследования. Перед исследованием обеспечивалось оттаивание образцов при неподвижном размещении пробирок в штативах при комнатной температуре в течение 1 часа. Повторное замораживание оттаявших образцов не допускалось. Для проведения повторных исследований использовалась новая пробирка из числа сохраняемых в низкотемпературной морозильной камере.

Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев. Результаты исследования показали, что у 7 человек из контрольной группы уровень ИЛ6 колебался от 0,02 пг/мл до 2,99 пг/мл, у 3 - не выявлялся. Средний уровень ИЛ6 у них составил $0,464 \pm 0,313$ пг/мл. Содержание ИЛ8 у 7 человек колебалось от 0,09 пг/мл до 1,10 пг/мл, у 3 - этот цитокин не обнаруживался. Средний уровень ИЛ8 определялся в пределах $0,359 \pm 0,124$ пг/мл.

Из 8 больных псориазом, получавших инфликсимаб, ИЛ6, выше значений лиц контрольной группы обнаруживался у 7, ИЛ8 - у 6.

Из 7 больных, получавших адалимумаб, ИЛ6 выше значений лиц контрольной группы обнаруживался - у 4, ИЛ8-у 7.

Таким образом, у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза даже в периферической крови выявлялись короткоживущие, локальнозначимые гуморальные факторы пептидной природы, обеспечивающие межклеточные взаимодействия, развитие воспалительного процесса.

У больных, получавших инфликсимаб, значимая прямая корреляционная связь была между показателями ИЛ 6 и длительностью заболевания ($r=0,385$, $p<0,05$). Высокая теснота связи между показателями ИЛ6 и PASI ($r=0,722$, $p<0,05$) обнаружена у больных, получавших адалимумаб. У этих же больных выявлена обратная корреляционная связь между показателями ИЛ6 и длительностью заболевания при $r=- 0,553$, $p<0,05$. Наличие корреляционной связи между показателем ИЛ6 и индексом, отражающим тяжесть кожных проявлений подтверждает роль этого цитокина в развитии воспалительного процесса в коже при псориазе.

Положительная динамика клинических проявлений сопровождалась и определенными позитивными сдвигами показателей цитокинов у

больных, получавших тот или иной метод супрессивной терапии.

У больных, получавших инфликсимаб, наблюдалось достоверное снижение уровня ИЛ6 ($19,21 \pm 8,93$ пг/мл до лечения, $3,38 \pm 1,42$ пг/мл – в процессе лечения; $p < 0,05$). Уровень ИЛ8 ($25,66 \pm 10,17$ пг/мл – до лечения, $12,58 \pm 3,09$ пг/мл – в процессе лечения; $p > 0,05$) имел тенденцию к снижению.

У больных, получавших адалимумаб, между индексом, отражающим тяжесть и распространенность кожных проявлений (PASI) перед 3 инъекцией и ИЛ6 ($r=0,963$, $p < 0,05$) была пря-

мая корреляционная связь высокой степени, а у ИЛ8 отсутствовала связь ($r=0,163$).

Полученные результаты показывают ведущее значение ИЛ6, нежели ИЛ8 в развитии воспаления в коже. Это можно объяснить с позиций разных клеток-продуцентов и функциональных характеристик.

Таким образом, повышение уровня ИЛ6 в периферической крови, определяемое с помощью иммуноферментного анализа, вполне может служить в качестве дополнительного теста для обоснования терапии инфликсимабом и адалимумабом.

Литература

1. Мордовцев В.Н., Бутов Ю.С., Мордовцева В.В. Псориаз. Клиническая дерматовенерология: руководство для врачей; под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; Гл.8: 212-233.
2. Mehlis S.L., Gordon K.B. The immunology of psoriasis on biologic immunotherapy. J. Am. Acad. Dermatol. 2003; №49: 44-50.

3. Wrone-Smith T., Nickoloff B.J. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. J. Clin. Invest. 1996; №98: 1878-1887.
4. Borish L.C., Steinke J.W. Cytokines and chemokines. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; Vol.111: 460-475.

Сведения об авторах

Л.Ф. Знаменская – к.м.н., зав. отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, [znaml@cnikvi.ru], (499)785-20-86
А.В. Резайкина – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения клинической иммунологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, [rez@cnikvi.ru], (499)785-21-66
С.В. Ротанов – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России [rotanov@cnikvi.ru], (499)785-20-58.
С.И. Свищенко – врач отделения клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России [svischenko@cnikvi.ru], (499)785-20-40.

Поступила 1.06.2012 г.