

ВЛИЯНИЕ ОЧАГОВ ФОКАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ

© 2019 г. А. В. Патрушев*, А. В. Сухарев, В. Ю. Никитин,
А. М. Иванов, И. А. Сухина, О. П. Гумилевская

*E-mail: alexpat2@yandex.ru

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия

Поступила: 10.03.2019. Принята: 22.03.2019

Целью исследования явилась оценка влияния очагов хронической инфекции (ОХИ) на цитокиновый профиль больных псориазом, красным плоским лишаем (КПЛ) и атопическим дерматитом (АтД). Больные были разделены на две группы: имеющие ОХИ в организме (псориаз – 19 человек, АтД – 13 человек, КПЛ – 14 человек) и не имеющие ОХИ (псориаз – 17 человек, АтД – 11 человек, КПЛ – 13 человек). Также обследована группа контроля – 15 практически здоровых лиц. Иммуноферментным методом проведено определение следующих цитокинов в сыворотке крови пациентов: ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ8, ИЛ-10, ФНО- α , ИНФ- α , ИНФ- γ . Показано, что на фоне наличия ОХИ, значимо повышается содержание в сыворотке крови ИЛ-8 (в 89,5% случаев у больных псориазом, в 76,6% у больных КПЛ и в 100% у больных АтД).

Ключевые слова: цитокины, очаги фокальной инфекции, псориаз, атопический дерматит, красный плоский лишай, хронические дерматозы

DOI: 10.31857/S102872210006928-5

Адрес: 194044 Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, кафедра кожных и венерических болезней. Патрушев Александр Владимирович.
Тел./факс: +7(812) 2718701, 89119982264 (моб.).
E-mail: alexpat2@yandex.ru

Авторы:

Патрушев А. В., к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Сухарев А. В., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Никитин В. Ю., д.м.н., заведующий иммунологической лабораторией центра клинической лабораторной диагностики ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Иванов А. М., член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Сухина И. А., к.б.н., преподаватель кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Гумилевская О. П., д.м.н., начальник центра клинической лабораторной диагностики ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Влияние очаговой (фокальной) инфекции различной локализации на развитие общих заболеваний признается значимым во всех странах мира [1]. Многочисленные клинические наблюдения позволяют сделать предположение об ухудшении течения кожных заболеваний на фоне наличия очага хронической инфекции (ОХИ), однако серьезных исследований посвященных данному вопросу явно недостаточно. На кафедре кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии было проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование (анализ 1299 архивных историй болезни за 2010–2014 гг.) по оценке распространенности ОХИ у больных иммуноопосредованными дерматозами, которое показало, что для целого ряда нозологий отдельные очаги инфекции являются значимыми и должны рассматриваться как возможные факторы риска развития и обострения заболевания. Так, при псориазе, атопическом дерматите, гнездной алопеции необходимо исключать хронический тонзиллит, при

экземе — хронический гранулематозный периодонтит, а при красном плоском лишае — хронический тонзиллит и хронический гранулематозный периодонтит [2].

Одним из основных патогенетических механизмов, приводящих к поражению кожи в случаях сочетания дерматоза и ОХИ, может являться выделение провоспалительных цитокинов в кровь из очагов фокальной инфекции. В связи с этим, **целью** нашего исследования явилось изучение профиля основных цитокинов в сыворотке крови больных хроническими дерматозами и сопоставление полученных данных с наличием ОХИ в организме.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 87 человек, страдающих псориазом (36 пациентов), атопическим дерматитом (24 пациента) и красным плоским лишаем (27 пациентов). Все больные проходили стационарное обследование в клинике кожных и венерических болезней в 2017–18 годах. Пациенты участвовали на добровольной основе, подписав информационный листок пациента с формой информированного согласия.

На основании комплексного обследования (рентгенография придаточных пазух носа, ортопантограмма, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, консультаций отоларингологом, стоматологом, терапевтом, урологом, гинекологом) пациенты каждой нозологии были разделены на две группы: 1 группа — имеющие ОХИ (псориаз — 19 человек, АтД — 13 человек, КПЛ — 14 человек), 2 группа — не имеющие ОХИ (псориаз — 17 человек, АтД — 11 человек, КПЛ — 13 человек). Основными диагностированными ОХИ были хронический тонзиллит, хронический гранулематозный периодонтит и хронический синусит. Третью группу (контрольную) составили 15 практически здоровых лиц, обратившихся в клинику для удаления доброкачественных новообразований кожи.

В работе мы провели определение следующих цитокинов в сыворотке крови пациентов: ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ8, ИЛ-10, ФНО- α , ИНФ- α , ИНФ- γ . Использовали отдельные наборы (для каждого цитокина) компании «Вектор-Бест», Россия. Использовался трехстадийный «сэндвич» вариант твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к соответствующим цитокинам.

Статистический анализ. Сравнение групп проводили с применением непараметрического критерия Манна-Уитни. Вывод о значимом различии между группами делали при значении уровня статистической значимости (p) менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных псориазом, АтД и КПЛ, а также практически здоровых лиц, ИЛ-4 и ИНФ- γ не определялись в сыворотке крови. Уровень ИЛ-2 находился в пределах нормальных значений у пациентов двух групп каждой нозологической формы и значимо не отличался от показателей в контрольной группе.

Уровень ИЛ-1 β в первой группе больных псориазом был повышен у 2 человек, больных АтД у 1 человека, в то время как во вторых группах пациентов псориазом и АтД, а также всех больных КПЛ и контрольной группе находился в пределах нормы. Статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Концентрация ИЛ-6 у больных псориазом в первой группе была повышена в 21,1% случаев (4/19), в то время как во второй и контрольной группах концентрация этого цитокина не превышала референсных значений. При этом группа больных, имеющая ОХИ, значимо отличалась по данному показателю от контрольной группы (медиана значений 1,9 пг/мл против 0 пг/мл, $p = 0,007$). У больных КПЛ уровень ИЛ-6 был повышен только у 1 пациента первой группы, у больных АтД не выходил за пределы нормальных значений.

Уровень ИЛ-8 оказался повышенным у 89,5% (17/19) больных псориазом первой группы, в то время как у больных второй группы — у 58,8% (11/17), у пациентов контрольной группы — у 26,7% (4/15). Различия между 1 и 2 группами, а также между 1 из 3 группами оказались статистически значимыми ($p = 0,034$ и $p = 0,004$ соответственно). Показатели в группе КПЛ: повышение уровня у 76,6% (11/14) больных 1 группы и у 61,5% (8/13) второй группы. Различия между 1 и 2 группами, а также между 1 из 3 группами были статистически значимыми ($p = 0,017$ и $p = 0,024$ соответственно). В группе больных АтД наблюдалась аналогичная ситуация: повышение концентрации цитокина в 100% случаев в первой группе и у 72,7% больных второй группы (9/11). Различия между 1 и 2 группами, а также между 1 из 3 группами также оказались статистически значимыми ($p = 0,014$ и $p = 0,015$ соответственно).

Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в группе больных псориазом находилась в пределах референсных значений у всех пациентов 1 и 2 групп, в группе практически здоровых лиц его удалось определить только у 6 человек (интерквартильный размах значений составил от 0 до 4,3 пг/мл). Уровень ИЛ-10 был повышен у 1 пациента во вторых группах больных КПЛ и АтД, вместе с тем обе группы больных статистически значимо различались по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,05$).

Содержание ИНФ- α оказалось повышено у 10,5% (2/19) больных псориазом, имеющих ОХИ, против 5,9% (1/17) без ОХИ. В контрольной группе концентрация ИНФ- α находилась в пределах нормальных значений. Статистически значимых различий между всеми группами выявлено не было ($p > 0,05$). У больных КПЛ ИНФ- α был повышен у 21,4% (3/14) больных первой группы и у 15,4% (2/13) второй группы, однако различий как между собой, так и с контрольной группой выявлено не было ($p > 0,05$). У больных АтД ИНФ- α был повышен у 30,8% (4/13) пациентов первой группы и у 27,3% (3/11) второй группы, при этом выявлены статистически значимые различия между обеими группами больных АтД и практически здоровыми лицами ($p = 0,005$ и $p = 0,032$ соответственно).

ФНО- α играет важную роль в патогенезе воспалительных дерматозов, поэтому было интересно оценить его концентрацию в крови данной категории больных. У больных псориазом уровень ФНО- α был повышен у 10 человек первой группы (52,6%), 8 человек второй группы (47,1%) и 6 человек контрольной группы (40,0%). Статистически значимых различий между группами зафиксировано не было ($p > 0,05$). Концентрация ФНО- α у больных КПЛ была повышена у 10 пациентов первой группы (71,4%), а также у 8 человек второй группы (61,5%), значимых различий между опытными и контрольной группами выявлено не было ($p > 0,05$). Провоспалительный цитокин ФНО- α был повышен у всех больных АтД, имеющими ОХИ, а также у 90,9% больных АтД без ОХИ, при этом определялись значимые различия между первой и третьей и второй и третьей группами ($p = 0,0008$ и $p = 0,003$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка цитокинового профиля у больных хроническими дерматозами показала, что целый ряд сигнальных пептидов, таких как ИЛ-1 β ,

ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИНФ- γ , а также ИЛ-6 у больных КПЛ и АтД или не определялись, или их концентрация не выходила за пределы референсных значений во всех сравниваемых группах.

У больных псориазом, имеющих ОХИ, в 21,1% случаев был значимо повышен в сравнении с контрольной группой уровень ИЛ-6. В 10,5% оказался повышенным ИНФ- α , а в 52,6% ФНО- α , однако статистически значимых различий между группами выявлено не было. У больных КПЛ, имеющих ОХИ, выявлено повышение уровней ИНФ- α и ФНО- α у 21,4% и 71,4% больных соответственно, но при этом различий, как с группой без ОХИ, так и с практически здоровыми лицами не отмечалось. У больных АтД выявлено существенное повышение концентрации ИНФ- α (у 30,8% пациентов с наличием ОХИ и у 27,3% без ОХИ) и ФНО- α (у 100% пациентов с наличием ОХИ и у 90,9% без ОХИ), которое не зависело от наличия ОХИ в организме, и значимо отличалось от показателей в контрольной группе. Поэтому можно констатировать, что ИНФ- α и ФНО- α играют важную роль в развитии АтД.

Единственным цитокином, который был значительно повышен при всех хронических дерматозах в группах с наличием ОХИ (в 89,5% больных псориазом, в 76,6% КПЛ и в 100% АтД), а его концентрация значимо отличалась как от групп без ОХИ, так и контрольной группы, был ИЛ-8. В связи с этим высокий уровень этого цитокина может считаться дополнительным маркером наличия ОХИ в организме и влиять на патогенез кожных заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Фисун А. Я., Черкашин Д. В., Макиев Р. Г., Кириченко П. Ю. «Очаговая инфекция» — фактор риска или патогенетическая основа возникновения заболеваний системы кровообращения. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015, 3(51), 7–16. [Fisun A. Ya., Cherkashin D. V., Makiyev R. G., Kirichenko P. Yu. «Focal infection» — risk factor or pathogenetic basis of developing cardiovascular diseases. Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii. 2015, 3(51), 7–16].
2. Патрушев А. В., Самцов А. В., Иванов А. М., Сухарев А. В., Асфендиаров Д. Д. Распространенность очагов хронической инфекции у больных Т-клеточноопосредованными дерматозами. Вестник дерматологии и венерологии. 2018, 94(3), 30–38. [Patrushev A. V., Samcov A. V., Ivanov A. M., Suharev A. V., Asfendiarov D. D. Prevalence of chronic infection foci in patients with T-cell-mediated dermatoses. Vestnik dermatologii i venerologii. 2018, 94(3), 30–38].

INFLUENCE OF FOCAL INFECTION ON THE CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH CHRONIC DERMATOSIS

© 2019 г. А. В. Патрушев*, А. В. Сухарев, В. Ю. Никитин, А. М. Иванов,
И. А. Сухина, О. П. Гумилевская

*E-mail: alexpat2@yandex.ru

Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Received: 10.03.2019. Accepted: 22.03.2019

The aim of the study was to assess the impact of focal infection foci (FI) on the cytokine profile of patients with psoriasis, lichen planus (LP) and atopic dermatitis (AD). The patients were divided into two groups: those with FI (psoriasis – 19 people, AD – 13 people, LP – 14 people) and those without FI (psoriasis – 17 people, AD – 11 people, LP – 13 people). The control group was also examined – 15 healthy individuals. Immunoenzyme method was used to determine the following cytokines in the blood serum of patients: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL8, IL-10, TNF- α , INF- α , INF- γ . It was shown that on the background of the presence of FI, the content of IL-8 in blood serum significantly increased (in 89,5% of cases in patients with psoriasis, in 76,6% in LP patients and in 100% in patients with AD).

Key words: cytokines, focal infection, psoriasis, atopic dermatitis, lichen planus, chronic dermatosis

Authors:

Patrushev A. V., ☒ PhD, Assistant, Department of skin and venereal diseases, Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.

E-mail: alexpat2@yandex.ru;

Sukharev A. V., MD, Professor, Department of skin and venereal diseases, Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

Nikitin V. Yu., MD, Head of the immunological laboratory of the center for clinical laboratory diagnostics, Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

Ivanov A. M., MD, Professor, Head of Department of clinical biochemistry and laboratory diagnostics, Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

Sukhina I. A., PhD, Department of clinical biochemistry and laboratory diagnostics, Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

Gumilevskaya O. P., MD, Head of the center for clinical laboratory diagnostics, Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.