

# Влияние природных факторов озера Саки в сочетании с препаратом «Берлитион® 600» (Thioctic acidi) на иммунорегуляторные процессы с учетом морфофункциональных изменений кожи у больных бляшечным псориазом

М.Ю. Кузнецова, О.А. Притуло, Д.В. Прохоров

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»  
295006, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

**Цель.** Изучить влияние пелоидов и рапы Сакского озера в сочетании с препаратом «Берлитион® 600» на иммунорегуляторные процессы с учетом морфофункциональных изменений кожи у больных бляшечным псориазом.

**Материал и методы.** Обследованы 90 больных бляшечным псориазом легкой и средней степени тяжести. В основную группу вошли 45 больных, получавших процедуры лечебной грязи и рапных ванн в сочетании с «Берлитион® 600», в контрольную — 45 больных, принимавших лечебные грязи и рапные ванны. У всех больных методом проточной лазерной цитофлуорометрии определяли субпопуляционный состав Т-лимфоцитов крови. Концентрацию иммуноглобулинов классов А, М и G в крови определяли микротурбидиметрическим методом с моноспецифическими антисыворотками; провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ ) — методом твердофазного иммуноферментного анализа. Иммуногистохимическим методом исследованы биоптаты кожи с определением CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов.

**Результаты и обсуждение.** У пациентов обеих исследуемых групп выявлен дисбаланс Т- и В-клеточного звена иммунитета с уменьшением численности хелперно-индукторной (CD4+) и цитотоксической (CD8+) субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови и увеличением уровня CD3+, с преобладанием CD8+ в псориазическом инфильтрате на фоне гиперпродукции цитокинов. Процедуры лечебной грязи и рапных ванн в сочетании с препаратом «Берлитион® 600» давали выраженный иммуномодулирующий эффект, обусловленный нормализацией показателей Т-клеточного иммунитета и восстановлением баланса цитокинового профиля; клиническое излечение и значительное улучшение отмечено у 45 (100%) больных, индекс регрессии PASI —  $96,7 \pm 1,3\%$ , DLQI —  $86 \pm 2,1\%$ .

**Выводы.** Пелоидо-, бальнеотерапия на оз. Саки в сочетании с препаратом «Берлитион® 600» обладает высокой клинической эффективностью, обусловленной иммуномодулирующим, антипролиферативным и противовоспалительным эффектом, и может быть рекомендована как дифференцированная, иммуномодулирующая терапия у больных бляшечным псориазом легкой и средней степени тяжести.

**Ключевые слова:** бляшечный псориаз, иммунорегуляторные процессы, рапа, пелоиды, «Берлитион® 600», оз. Саки.

# Influence of natural factors Saki lake combined with “Berlition® 600” (Thioctic acidi) on immunoregulatory processes taking into account morphological changes of skin in patients with plaque psoriasis

M.Yu. Kuznetsova, O.A. Pritulo, D.V. Prokhorov

Medical Academy Named after S.I. Georgievskiy FSAEI of the Higher Education “Crimean Federal University Named after V.I. Vernandskiy”  
Lenin ave., 5/7, Simferopol, 295006, Russia

**Objective.** To study the effect of peloids Saki Lake and brine, combined with the drug “Berlition® 600” on immunoregulatory processes based on morphological and functional changes of the skin in patients with plaque psoriasis.

**Materials and methods.** The study involved 90 patients with plaque psoriasis mild to moderate severity. The study group included — 45 patients receiving therapeutic mud treatments, and the brine baths in conjunction with the “Berlition® 600” in the control group — 45 patients treated with mud baths and RPMA. All patients using flow cytometry laser defined subpopulations of T-lymphocytes. The concentration of Ig A, M and G in the blood was determined by mikroturbidimetricheskim with monospecific antisera; proinflammatory and anti-inflammatory cytokines (IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ ) was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Immunohistochemistry Skin biopsy were studied with the definition of CD3+, CD4+, CD8+ T-lymphocytes.

**Results and discussion.** Patients in both treatment groups revealed an imbalance of T and B-cell immunity to the reduction in the number of helper-inductor (CD4+) and cytotoxic (CD8+) subpopulations of T-L in peripheral blood and increase in CD3+, with a predominance of CD8+ in psoriatic infiltrate amid overproduction of cytokines. Procedures for medical mud and the brine baths in combination with the drug “Berlition® 600” has a marked immunomodulatory effect due normalitsatsiey of T-cell immunity and reduction of the balance of cytokine profile, “clinical cure” and “significant improvement” reached 45 (100%) patients, the index regression PASI-  $96,7 \pm 1,3\%$  DLQI- $86 \pm 2,1\%$ .

**Conclusions.** Peloids, balneotherapy in Lake Saki in combination with the drug “Berlition® 600” has a high clinical efficacy due to immunomodulatory, antiproliferative and anti-inflammatory effects and can be recommended as a differentiated, immunomodulatory therapy in patients with plaque psoriasis mild to moderate severity.

**Key words:** **plaque psoriasis, immunoregulatory processes, brine, peloids, “Berlition® 600”, Saki Lake.**

Corresponding author: mary.kuznetz2013@yandex.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 1: 55—62.

■ Псориаз является одним из наиболее распространенных аутоиммунных дерматозов с хроническим рецидивирующим течением. По данным отечественных и зарубежных исследований, в общей структуре дерматозов псориазом страдают от 0,6 до 11% населения планеты, около 250 млн человек. Так, заболеваемость псориазом в Скандинавии составляет 7—8%, в Дании — 5—6%, в Германии — 4%, в США — 3—4%, в Канаде — 2—3%, в Северной Европе — 2—3%, в Великобритании — 2%, в Китае — 0,37%, в Африке — 0,21%, в Кувейте — 0,11% [1, 4, 9, 11].

Распространенность псориаза на территории Российской Федерации, имея тенденцию к росту, составляет от 0,65 до 1%. Ежегодно регистрируется около 100 000 новых случаев заболевания [1, 4, 9, 11].

Согласно современной иммунологической концепции развития, псориаз рассматривают как иммуноопосредованное аутоиммунное заболевание с генетическими и экзогенными триггерами, при котором изменения иммунорегуляторных процессов в клетках Th1- и Th17-типов приводят к неадекватной активации клеточного звена иммунитета и избыточной продукции цитокинов, хемокинов, факторов роста активированными Т-лимфоцитами в коже [3, 4, 8, 11]. Нарушения иммунорегуляторных процессов усиливают пролиферацию неполноценных кератиноцитов и стимулируют развитие характерного для псориаза воспаления кожи [1, 4, 6, 8, 11].

Анализ данных литературы свидетельствует о разнонаправленности и дискутабельности изменений иммунологических показателей на локальном и системном уровнях у больных бляшечным псориазом [3, 4, 6, 11].

Таким образом, широкая распространенность заболевания, дебют в молодом возрасте, рост числа тяжелых форм, торпидных к лечению, обуславливают серьезную медико-социальную проблему. Оптимизация патогенетической, иммуномодулирующей терапии с учетом изменения иммунорегуляторных показателей у больных псориазом продолжает быть актуальной и представляет особый интерес.

Известно, что в некоторых случаях биологические препараты и ранее известные традиционные базовые препараты имеют ряд ограничений в применении и могут вызывать нежелательные побочные эффекты впоследствии [1, 2, 4, 7, 10].

Многочисленными исследованиями показано, что использование природно-курортных факторов является альтернативой медикаментозным методам лечения и основным реабилитационным и профилактическим направлением в лечении данного дерматоза [2, 5, 7, 9]. В этом аспекте в Крыму большой интерес представляет использование пелоидов и рапы оз. Саки, находящегося вблизи западного побережья Черного моря. Первая грязелечебница была открыта в 1828 году в Крыму. Основным при-

родным фактором оз. Саки являются иловые сульфидные (0,59 г/л) пелоиды с высокой степенью минерализации до 300 г/л и рапа с концентрацией солей 300—350 г/л. По химическому составу и содержанию биологически активных компонентов грязь и рапа оз. Саки являются эталоном в своем типе и не имеют аналогов в природе, что обуславливает их высокие лечебные свойства. В результате исследований доказано, что по содержанию органических веществ и ряда микроэлементов сакские пелоиды и рапа значительно превосходят зарубежные аналоги, в частности грязи и соли Мертвого моря [2, 5, 7].

В наше исследование мы включили препарат «Берлитион® 600» ( $\alpha$ -липоевая кислота), международное название — тиоктовая кислота (Thioctic acid), сернистая незаменимая жирная кислота. Липоевая кислота является уникальным антиоксидантом, гепатопротектором, нейропротектором. Экспериментальными исследованиями последних лет доказано влияние  $\alpha$ -липоевой кислоты на процессы пролиферации Т-лимфоцитов и цитокины, что послужило основанием включения препарата в исследование [12].

**Цель исследования:** изучить влияние природных факторов оз. Саки в сочетании с препаратом «Берлитион® 600» на клинические и иммунорегуляторные процессы с учетом морфологических изменений кожи у больных бляшечным псориазом.

### Материал и методы

Обследованы 90 больных (43 женщины и 47 мужчин в возрасте от 25 до 65 лет) хроническим бляшечным псориазом рецидивирующего течения в стационарной стадии. Исследование проводилось на базе ФГБУ «Сакский военный клинический санаторий им. Н. И. Пирогова» Минобороны России. В зависимости от схемы лечения все пациенты были распределены на две группы. Основную группу составили 45 пациентов с бляшечной формой псориаза легкой  $0 < PASI < 10$  и средней  $10 < PASI < 30$  степени тяжести. Все пациенты принимали процедуры лечебной грязи и рапных ванн Сакского озера в виде аппликаций на туловище и конечности при температуре 38—40 °С с экспозицией 15—20 мин через день, на курс 10—12 процедур. Бальнеотерапия предусматривала прием рапных ванн в разведении до 40 г/л при температуре 37—38 °С в течение 15—20 мин через день. Методика применения «Берлитион® 600» была следующей: на фоне пелоидо- и бальнеотерапии препарат получали системно по 1 капсуле 600 мг в день утром в течение 10—12 дней. Применение локальных и системных стероидов у больных бляшечным псориазом было исключено в обеих исследуемых группах. В группу сравнения включены 45 пациентов с бляшечным псориазом легкой и средней степени тяжести, получающие только процедуры лечебной грязи и рапных ванн Сакского озера. Больные основной и контроль-

ной групп были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим формам псориаза, стадии, распространенности процесса. В процессе терапии вычислялся индекс охвата и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и DLQI (Дерматологический индекс качества жизни). Средняя величина PASI в основной группе составляла  $19,47 \pm 0,84$ , в группе сравнения —  $18,7 \pm 0,66$ , DLQI — соответственно  $18,47 \pm 1,47$  и  $18,23 \pm 1,46$ . Обследование больных в двух рассматриваемых группах проводилось в динамике — до лечения, на 7-й и 14-й дни в процессе курса терапии. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц.

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной лазерной цитофлуориметрии. Для двухцветного иммунофлуоресцентного окрашивания лимфоцитов использовали коммерческие конъюгаты моноклональных антител фирмы Diaclone (Франция): (анти-CD3)-FITC/(анти-CD19)-PE; (анти-CD4)-FITC/(анти-CD8)-PE; (анти-CD3)-FITC/(анти-HLA-DR)-PE; (анти-CD3)-FITC/(анти-CD16+CD56)-PE. Образцы периферической крови анализировали на проточном лазерном цитофлуориметре PGMG (Partec GmbH, Munster, Германия). Для сбора и обработки данных применяли программное обеспечение Partec FloMax V. 2.4d (PGMG).

Концентрацию общих иммуноглобулинов (Ig) классов А, М и G в крови определяли микротурбидиметрическим методом с использованием моноспецифических антисывороток к IgA, IgM и IgG человека (производство НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия) и контрольной сыворотки крови человека (НИИ эпидемиологии и микробиологии, Нижний Новгород, Россия) [1, 2, 5].

Концентрацию цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-8, TNF- $\alpha$  и IL-10 в крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем фирмы Orgenium (Финляндия), для проведения измерений использовали иммуноферментный анализатор Stat Fax 2100 (Awareness Tech. Inc., США).

Материалом для морфологического исследования явились биоптаты кожи, взятые перед началом у 20 больных бляшечным псориазом.

Каждый пациент был подробно информирован о проводимом исследовании и давал информированное согласие на участие в исследовании. Контрольную группу составили 10 условно здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту с опытной группой. Забор материала для исследования проводился методом пункционной биопсии пробойником диаметром 4 мм (Biopsy Punch 4,0 mm) с периферии псориазных элементов. Из всех биоптатов кожи по стандартным методикам были приготовлены парафиновые срезы толщиной не более 3—5 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином [11]. Имму-

ногистохимическая панель включала в себя следующие антитела: CD3 — общий пул Т-лимфоцитов CD4 (Clone 4B12), CD8 (Clone C8/144B) (DakoCytomation разведение 1:50). Провоспалительные цитокины: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6. Система визуализации EnVision™ FLEX+, Mouse, High pH (Link), Code K8012 на автоштейнере фирмы DAKO.

### Статистические методы исследования

Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы MedStat (серийный № MS0011) ДНПП ООО «Альфа». При анализе проверки распределения на нормальность использовали  $\chi^2$  и критерий *W* Шапиро — Уилка, сравнение центральных тенденций двух независимых выборок с использованием *W*-критерия Вилкоксона и сравнение средних двух независимых выборок по критерию Стьюдента. Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Для оценки достоверности различий показателей между независимыми выборками использовался непараметрический *U*-критерий Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Выявлено, что у больных бляшечным псориазом в основной и контрольной группах до лечения наблюдался дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета с выраженными фенотипическими изменениями субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у больных бляшечным псориазом в обеих исследуемых группах до начала лечения количественные изменения субпопуляционного состава Т-клеток периферической крови затрагивали субпопуляции CD3+, CD4+ Т-лимфоцитов, CD+HLA-DR+ лимфоцитов и естественных Т-киллеров (CD3+CD16+CD56+ клетки), численность которых была достоверно снижена в среднем соответственно на 64,7, 22,0 и 24,7% по сравнению с нормальными значениями показателей. Количественный анализ цитотоксических CD8+ лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) и NK-клеток (CD3-CD16+CD56+) выявил дефицит рассматриваемых Т-клеток в среднем на 55,2, 63,4, 62,1% у больных основной группы по сравнению со здоровыми лицами с достоверным изменением в сторону увеличения иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) на 21,7% по сравнению с нормой за счет значительного снижения уровня цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов в периферической крови. Количественные изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у больных со средней степенью тяжести течения псориаза выражены более значительно.

Таблица 1

Изменение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови под влиянием пелоидо-бальнеотерапии оз. Саки и «Берлитион® 600» (*M + m*)

Показатель	Здоровые лица, <i>n</i> = 30	Лечебная грязь, рапа Контрольная группа, <i>n</i> = 45			Лечебная грязь, рапа, «Берлитион® 600» Основная группа, <i>n</i> = 45		
		стартовые показатели	7-й день лечения	14-й день лечения	стартовые показатели	7-й день лечения	14-й день лечения
Т-лимфоциты (CD3+ кл., %)	70,35 ± 1,43	46,57 ± 1,27 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001	47,36 ± 0,87 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>1</sub> > 0,05	48,34 ± 0,92 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>1</sub> > 0,05	43,59 ± 1,59 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001	49,50 ± 1,68 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,01 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,001	68,32 ± 2,11 <i>P</i> <sub>0</sub> > 0,05 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>2</sub> < 0,001
Т-хелперы (CD4+ кл., %)	39,47 ± 1,40	29,72 ± 1,59 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001	30,19 ± 1,30 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>1</sub> > 0,05	31,42 ± 1,46 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>1</sub> > 0,05 <i>P</i> <sub>2</sub> > 0,05	28,41 ± 1,39 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001	32,45 ± 1,56 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,01 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,05	38,73 ± 1,55 <i>P</i> <sub>0</sub> > 0,05 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>2</sub> < 0,01
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+ CD8+ кл., %)	29,76 ± 1,38	16,21 ± 0,61 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,05	17,39 ± 0,68 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>1</sub> > 0,05	17,74 ± 0,54 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>1</sub> > 0,05 <i>P</i> <sub>2</sub> > 0,05	15,23 ± 0,75 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001	21,11 ± 1,04 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,001	30,19 ± 1,65 <i>P</i> <sub>0</sub> > 0,05 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>2</sub> < 0,001
Иммунорегуляторный индекс (соотношение CD4+/CD8+)	1,36 ± 0,10	2,08 ± 0,20 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,05	2,00 ± 0,18 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,05 <i>P</i> <sub>1</sub> > 0,05	1,89 ± 0,12 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,01 <i>P</i> <sub>1</sub> > 0,05 <i>P</i> <sub>2</sub> > 0,05	2,27 ± 0,23 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,05	1,83 ± 0,18 <i>P</i> <sub>0</sub> > 0,05 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,01	1,60 ± 0,16 <i>P</i> <sub>0</sub> > 0,05 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>2</sub> < 0,05
Активированные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+), %	2,25 ± 0,14	1,12 ± 0,18 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001	1,59 ± 0,28 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,001	1,61 ± 0,27 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>2</sub> > 0,05	1,33 ± 0,21 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001	1,61 ± 0,22 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,01 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,001	1,75 ± 0,21 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,05 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>2</sub> < 0,05
NK (CD3-CD16+ CD56+), %	11,44 ± 0,72	8,15 ± 0,58 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001	8,39 ± 0,61 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,01 <i>P</i> <sub>1</sub> > 0,05	10,02 ± 0,68 <i>P</i> <sub>0</sub> > 0,05 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>2</sub> < 0,001	8,90 ± 0,71 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,05	10,18 ± 0,74 <i>P</i> <sub>0</sub> > 0,05 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,05	10,58 ± 0,60 <i>P</i> <sub>0</sub> > 0,05 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,01 <i>P</i> <sub>2</sub> > 0,05
Естественные Т-киллеры (CD3+ CD16+ CD56+ кл., %)	6,51 ± 0,61	2,13 ± 0,33 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001	2,28 ± 0,29 <i>P</i> <sub>0</sub> > 0,001 <i>P</i> <sub>1</sub> > 0,05	3,74 ± 0,39 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>2</sub> < 0,001	2,75 ± 0,38 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001	5,12 ± 0,53 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,05 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,001	5,53 ± 0,58 <i>P</i> <sub>0</sub> > 0,05 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>2</sub> > 0,05
В-лимфоциты (CD19+), %	12,73 ± 0,68	8,98 ± 0,44 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001	10,96 ± 0,40 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,01 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,001	11,78 ± 0,51 <i>P</i> <sub>0</sub> > 0,05 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>2</sub> < 0,01	8,04 ± 0,47 <i>P</i> <sub>0</sub> < 0,001	11,24 ± 0,36 <i>P</i> <sub>0</sub> > 0,05 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,001	11,51 ± 0,45 <i>P</i> <sub>0</sub> > 0,05 <i>P</i> <sub>1</sub> < 0,001 <i>P</i> <sub>2</sub> > 0,05

Примечание. *P*<sub>0</sub> — достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми донорами; *P*<sub>1</sub> — достоверность различия показателей до лечения; *P*<sub>2</sub> — достоверность различия показателей на 7-й и 14-й день.

Изменения в гуморальном звене иммунитета у больных основной группы характеризовались дисглобулинемией с увеличением концентрации IgA на 63,1% на фоне снижения уровня IgM и IgG соответственно на 14,3 и на 12,3% и В-лимфоцитов — на 19,4% по сравнению с показателями у здоровых лиц.

В ходе исследования выявлено, что у больных основной и контрольной групп отмечаются выраженные изменения цитокинового профиля крови, проявляющиеся достоверным увеличением концентрации IL-1α, IL-2, IL-8, TNF-α, противовоспалительного цитокина IL-10 соответственно в 2,7, 1,6, 1,5, 2,8 и 3,2 раза относительно нормальных показателей. С целью изучения характера перераспределения Т-лимфоцитов из кро-

ви в очаг воспаления мы определили фенотип клеток воспалительного инфильтрата в коже до начала лечения (табл. 2, рис. 1). В нашем исследовании в контрольной группе индекс CD4/CD8 составил 1,08 ± 0,02 (см. табл. 2).

Из представленных нами данных видно, что иммуногистохимические реакции с моноклональными антителами CD3+, CD4+, CD8+ в обеих группах больных характеризовались значительным повышением уровня субпопуляций Т-лимфоцитов воспалительного инфильтрата. В группе пациентов со средней степенью тяжести уровень общего пула Т-лимфоцитов резко (почти в 3 раза) увеличился и составил 63,1 ± 0,02 клетки воспалительного инфильт-

Таблица 2

Уровень экспрессии CD3, CD4 и CD8 Т-лимфоцитов в воспалительном инфильтрате кожи в контрольной группе и больных псориазом в зависимости от степени тяжести псориатической болезни ( $M \pm m$ )

Маркер	Контрольная группа, $n = 10$	Больные легкой степени тяжести ПБ, $n = 10$	Больные средней степени тяжести ПБ, $n = 10$
CD3	$21,40 \pm 1,08^*$	$39,4 \pm 0,02^*$	$63,1 \pm 0,02^{**}$
CD4	$11,10 \pm 0,02^*$	$15,6 \pm 0,02^*$	$21,1 \pm 0,02^{**}$
CD8	$10,30 \pm 1,05^*$	$23,8 \pm 0,02^*$	$41,9 \pm 0,02^{**}$
CD4/CD8	$1,08 \pm 0,02^*$	$0,66 \pm 0,02^*$	$0,56 \pm 0,02^{**}$

Примечание. \* — достоверность отличий показателей основных групп от контроля; \*\* — достоверность различий показателей между группами больных  $P < 0,01$ .

траты. Отмечено преобладание цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов над CD4+ клетками, обнаруживаемыми в количестве  $23,8 \pm 0,02$  и  $41,9 \pm 0,02$  у больных с легкой и средней тяжестью псориаза.

Экспрессия CD3 у больных бляшечным псориазом с легкой и средней степенью тяжести характеризуется очаговой локализацией преимущественно в верхней дерме компактно вокруг сосудов. Иногда CD3 лимфоциты встречаются между эпителиальными клетками в эпидермисе (рис. 1, 2).

При изучении экспрессии TNF- $\alpha$  и IL-1, IL-6 в псориатическом инфильтрате анализ иммуногистохимической реакции с поликлональным антителом показал наличие преимущественно слабой цитоплазматической реакции в макрофагах воспалительного инфильтрата кожи больных псориазом. Уровень экспрессии TNF- $\alpha$  при легкой степени тяжести псо-

риза составил  $2,60 \pm 0,02$  клетки в исследуемых полях зрения и  $6,80 \pm 0,02$  клетки при средней степени тяжести дерматоза. При этом уровень экспрессии IL-1 в обеих исследуемых группах составил соответственно  $2,30 \pm 0,02$  и  $6,90 \pm 0,02$  клетки. Количество IL-6 позитивных клеток при легкой и средней степени тяжести псориаза составило  $3,2 \pm 0,02$  и  $6,70 \pm 0,02$ .

У больных бляшечным псориазом под влиянием процедур лечебной грязи и рапных ванн в сочетании с «Берлитион® 600» происходило достоверное увеличение количества Т-клеток (CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3CD8+) соответственно на 36,3, 28,3 и 21,2% и нормализация иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8+) к 14-му дню лечения. Причем у больных с легким течением заболевания отмечалась нормализация дис-

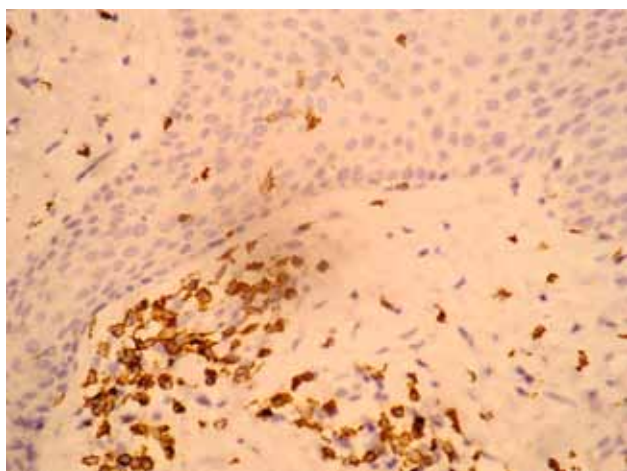


Рис. 1. Фрагмент кожи. Легкая степень тяжести псориаза. Экспрессия CD3+ Т-лимфоцитов, локализующихся в дерме. ИГХР. Система визуализации FLEX.  $\times 20$

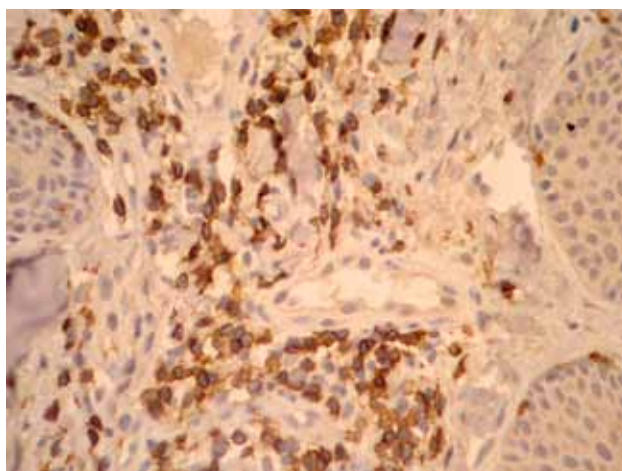


Рис. 2. Фрагмент кожи. Средняя степень тяжести псориаза. Экспрессия CD3+ Т-лимфоцитов, локализующихся в дерме. ИГХР. Система визуализации FLEX.  $\times 20$

баланса Т-клеточного звена иммунитета. Подсчет числа активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+), NK(CD3+CD16+CD56+) выявил тенденцию к росту рассматриваемых показателей в основной и контрольной группах. Также выявлен существенный рост количества естественных Т-киллеров (CD3CD16CD56+) и В-лимфоцитов соответственно на 56,3 и 60,4% относительно их уровня до лечения. В основной группе больных наблюдалась нормализация уровня провоспалительных цитокинов IL-1, IL-2 и достоверное снижение величины TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10 периферической крови к 14-му дню принятия процедур.

Таким образом, у больных хроническим бляшечным псориазом в стационарной стадии отмечаются нарушения иммунорегуляторных процессов, характеризующиеся недостаточностью Т- и В-клеточного звеньев иммунитета с уменьшением численности хелперно-индукторной (CD4+) и цитотоксической (CD8+) субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови и перемещением субпопуляций Т-лимфоцитов в дермальный инфильтрат с преобладанием цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов.

В процессе санаторно-курортного лечения показана высокая клиническая эффективность применения пелоидо-, бальнеотерапии, особенно на оз. Саки, в сочетании с «Берлитион® 600», где к окончанию курса терапии индекс PASI достиг  $2,01 \pm 0,62$  с регрессией PASI  $93,2 \pm 1,4\%$  и индекса DLQI на  $86,8 \pm 1,7\%$ , против соответственно PASI —  $3,02 \pm 0,43$  с регрессией индекса  $87,2 \pm 1,95$  и  $85,4 \pm 1,8\%$ . У больных бляшечным псориазом легкой степени тяжести в обеих исследуемых группах отмечалась полная регрессия псориатических высыпаний, и клинического излечения удалось достигнуть соответственно у 97,5 и 96,3% больных с регрессией индекса  $97,4 \pm 2,65$  и  $92,8 \pm 3,6\%$ . В основной группе у пациентов со средней степенью тяжести течения заболевания клиническое излечение отмечено у 32 (71,1%), значительное улучшение — у 13 (28,8%), в группе сравнения соответственно у 30 (66,6%) и 15 (33,3%) пациентов.

## Выводы

1. У больных бляшечным псориазом стационарной стадии иммунологические показатели характеризовались дефицитом Т- и В-клеточного звеньев иммунитета, дисбалансом цитокинового профиля в периферическом кровотоке и увеличением общего пула Т-лимфоцитов с преобладанием цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов с активацией TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 в псориатическом инфильтрате, что позволяет рассматривать данный дерматоз как аутоиммунный с нарушением иммунорегуляторных процессов, а данные показатели — в качестве патогенетических молекулярных маркеров псориаза и использовать их как критерии тяжести и эффективности терапии.

2. Лечебные грязи и рапные ванны Сакского озера в сочетании с системным применением препарата «Берлитион® 600» являются высокоэффективным методом лечения больных бляшечным псориазом, который позволяет достичь клинического излечения у больных с легкой и средней степенью тяжести течения заболевания в 97,5 и 71,1% случаев и значительного улучшения соответственно в 28,2 и 66,1% с высоким индексом регрессии PASI и DLQI.

3. Высокая эффективность комбинированной терапии у больных бляшечным псориазом свидетельствует о выраженном иммуномодулирующем, антипролиферативном эффекте лечебной грязи, рапных ванн на оз. Саки и препарата «Берлитион® 600», обусловленном восстановлением баланса Т- и В-клеточного звеньев иммунитета и угнетением продукции провоспалительных цитокинов в крови.

4. Терапия пелоидами и рапой на оз. Саки в сочетании с системным применением препарата «Берлитион® 600» хорошо переносится, не вызывает ухудшения течения заболевания и может быть рекомендована как дифференцированная, иммуномодулирующая терапия у больных бляшечным псориазом легкой и средней степени тяжести на этапе лечебно-реабилитационных мероприятий. ■

## Литература

- Znamenskaya L.F., Melehina L.E., Bogdanova E.V. Zabolevaemost i rasprostranennost psoriaza v Rossiyskoy Federatsii. Vestn dermatol venerol 2012; 5: 20—29. [Знаменская Л.Ф., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации. Вестн дерматол венерол 2012; 5: 20—29.]
- Zagayko A.N., Shishkina N.V. Sravnitel'naya karakteristika gryazi Mertvogo morya i ozera Saki. Harkov 2003; 30. [Загайко А.Н., Шижкина Н.В. Сравнительная характеристика грязи Мертвого моря и озера Саки. Харьков 2003; 30.]
- Katunina O.R., Znamenskaya L.F., Matushevskaya Yu.I. Issledovanie porazhennoy kozhi bolnykh psoriazom v protsesse lecheniya infliksimabom (morfologicheskii analiz). Vestn dermatol venerol 2011; 3: 58—62. [Катунина О.Р., Знаменская Л.Ф., Матушевская Ю.И. Исследование пораженной кожи больных псориазом в процессе лечения инфликсимабом (морфологический анализ). Вестн дерматол венерол 2011; (3): 58—62.]
- Kubanova A.A., Kubanov A.A., Nikolas Dzh.F., Pyuig L., Prints Dzh., Katunina O.R., Znamenskaya L.F. Immunnye mekhanizmy psoriaza. Novyye strategii biologicheskoy terapii. Vestn dermatol venerol 2010; 1: 35—47. [Кубанова А.А., Кубанов А.А., Николас Дж.Ф., Пьюиг Л., Принц Дж., Катунина О.Р., Знаменская Л.Ф. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. Вестн дерматол венерол 2010; (1): 35—47.]

5. Manshina N.V. Vosstanovitelnoe lechenie na Svyatoy Zemle: kurorty Izrailya. Kurortnyie vedomosti. Nauchno-informatsionnyy zhurnal 2007; 2 (41). [Маньшина Н.В. Восстановительное лечение на Святой земле: курорты Израиля. Курортные ведомости. Научно-информационный журнал 2007; 2 (41).]
6. Hayrutdinov V.R., Samtsov A.V. i dr. Sovremennyye predstavleniya ob immunnyih mekhanizmah razvitiya psoriaza. Vestn dermatol venerol 2007; 1: 3—7. [Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. и др. Современные представления об иммунных механизмах развития псориаза. Вестн дерматол венерол 2007; (1): 3—7.]
7. Holopov A.P., Shasel V.A., Nastenko V.P., Perov Yu.M. Sulfidnaya balneoterapiya. Periodika Kubani 2002; 150. [Холопов А.П., Шашель В.А., Настенко В.П., Перов Ю.М. Сульфидная бальнеотерапия. Периодика Кубани 2002; 150.]
8. Baker B.S. Recent advances in psoriasis: The role of the immune system. Medicine at St. Mares. London 2000; 172Feldman. Am Academy Dermatology 2007; 43: 281—285.
9. Brockow T., Schiener R., Franke A., Resch K.L., Peter R.U. A pragmatic randomized controlled trial on the effectiveness of low concentrated saline spa water baths followed by ultraviolet B (UVB) compared to UVB only in moderate to severe psoriasis // Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21: 1027—1037.
9. Cai Y., Fleming C., Yan J. New insights of the cells in the pathogenesis of psoriasis. Cellular & molecular immunology 2012; 9 (4): 302—309.
10. Gelfand J.M., Weinstein R. Porter Puvalence and treatment of psoriasis United Kingdom. A population. Based study. Am Dermatology 2009; 141 (11): 1537—154.
11. Lowes M.A., Kikuchi T.I. Psoriasis vulgaris lesions contain discute population of Th1 and Th17 cell. Invest Dermatology 2008; 128 (5): 207—211.
12. Moini H., Packer L., Saris N.E. Antioxidant and prooxidant activities of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid. Toxicol Appl Pharmacol 2002; 182 (1): 84—90.

об авторах:

М.Ю. Кузнецова — ассистент кафедры кожно-венерических болезней Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь

О.А. Притуло — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожно-венерических болезней Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь

Д.В. Прохоров — к.м.н., доцент кафедры кожно-венерических болезней Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье