

- них станах в алергології. – Навчальний посібник для лікарів. – 2008 р. – 37 с.
10. Кузнецова Л.В. Поліноз та його прояви: діагностика, особливості лікування. – Монографія. – Київ. – 2009. – 92 с.
11. Кузнецова Л.В., Осипова Л.С., Назар О.В., Грем'яков В.О., Кузнецов О.Г., Грем'яков А.В. Особливості діагностики та лікування кропив'янки в алергологічній практиці. – Монографія за редакцією професора Л.В.Кузнецової. – Київ – 2012 – 68 с.
12. Кузнецова Л.В., Бабаджан В.Д., Фролов В.М., Кравчун П.Г., Кузнецов Г.В., Прилуцький О.С., Гарник Т.П., Курченко А.І., Нагорний О.Є., Пілецький А.М., Гавриленко Т.І., Гуляр С.О., Осипова Л.С., Романюк Л.І., Касянчук Н.Ю., Назаренко О.П., Назар О.В., Кузнецов О.Г., Грем'яков В.О., Юркіна А.В. Клінічна та лабораторна імунологія. – Національний підручник //За загальною редакцією доктора медичних наук, професора Кузнецової Л.В., доктора медичних наук, професора Бабаджана В.Д., доктора медичних наук, професора Фролова В.М. – Рекомендовано та затверджено Міністерством освіти та науки України як Національний підручник для лікарів-інтернів, лікарів-слухачів вищих медичних закладів (факультетів) ІV рівня акредитації та вищих медичних закладів післядипломної освіти (лист № 1.4/18-Г-2951.1 від 30.12.2008 р.) – К.ООО. «Полиграф плюс» – Київ. – 2012 – 922 с.: ил.

УДК 616.517:616-056.52:577.17+577.125:616-08

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА TNF- α В СИСТЕМНОМ КРОВОТОКЕ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С ГИПЕРЛЕПТИНЕМИЕЙ

АЛЬ КАСЕМ АМИН

ГУ «Крымский государственный медицинский университет
имени С.И. Георгиевского»

Известно, что иммунопатологическое воспаление – главное патофизиологическое содержание псориаза, а цитокиновый профиль при указанном дерматозе характеризуется повышенными уровнями провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α [1, 5]. С другой стороны, лечение псориаза существенно усложняет высокая распространенность при этом заболевании ожирения и ассоциированных с ним патологических состояний (гипертонии, гиперлипидемии, сахарного диабета), что формирует условия для активации субклинического генерализованного неспецифического воспаления. Поэтому формирование особой патофизиологически обоснованной стратегии лечения дерматологических заболеваний, ассоциированных с ожирением и инсулинорезистентностью признается важной задачей клинической дерматологии [6]. Так, Европейская Академия дерматологии (2006) важной задачей современной клинической дерматологии считает изучение терапевтического влияния на течение псориаза различных схем системной терапии больных с ожирением [4, 8, 9]. В развитии этой идеи в докладе междисциплинарной конференции (Родос, Греция, 2006), проводимой под эгидой Европейской Академии

дерматологии и венерологии указывалось, что лечение псориаза у больных с ожирением врач-дерматолог должен проводить при участии врачей других специальностей – кардиологов, гепатологов, эндокринологов, фармакологов и ревматологов, что может содействовать повышению эффективности дифференцированной терапии псориаза [10].

Указанные научные факты, по нашему мнению, свидетельствуют, что продолжение научного поиска по расшифровке особенностей патогенетических механизмов псориаза у лиц с избыточной массой тела является актуальной научной задачей, открывающей новые перспективы дифференцированной патогенетической терапии заболевания.

Общей целью исследования явилось научное обоснование целесообразности использования и оценка клинической эффективности применения системной терапии ожирения для коррекции лептин-зависимых механизмов прогрессирования псориаза у больных с гиперлептинемией и избыточной массой тела. В настоящей работе нами исследовалась влияние системной терапии ожирения на уровень провоспалительного цитокина TNF- α в системном кровотоке у больных псориазом с гиперлептинемией.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Под нашим наблюдением находились 98 больных женского пола, с псориазом разделенных на три группы. 1-ю группу составили 32 больных псориазом и индексом массы тела (BMI) < 25,0, 2-ю и 3-ю группы – соответственно – 32 и 34 больных псориазом, у которых BMI ≥ 30,0.

Содержание в сыворотке крови лептина определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Leptin (human) EIA Kit» (Cayman Chemical Company, США). Для определения уровня TNF-α были использованы тест-системы ProCon TOO «Протеиновый контур» (Россия). Оптическую плотность конечного продукта ферментативной реакции определяли фотометрически.

В качестве препарата системной терапии у больных с ожирением нами выбрана акарбоза (глюкобай), представитель класса ингибиторов альфа-глюкозидаз, один из самых безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальный уровень глюкозы и инсулинорезистентность [3, 12]; препарат назначался нами после консультации эндокринолога, а при необходимости, – дополнительной консультации кардиолога.

В качестве контрольной группы использовались больные 2-й группы, которые не получали акарбозу (глюкобай). Основной группой явились больные 3-й группы, в лечебный комплекс которым включался 12-недельный курс ингибитора альфа-глюкозидазы акарбозы (глюкобай) в дозе 150 мг/сут. При выборе дозы препарата нами учитывалось, что по данным исследования АПРЕЛЬ существенной разницы в динамике всех изучаемых показателей между группами лиц, получавших акарбозу 150 мг и 300 мг, не от-

мечено [3]. Пациенты, включенные в группу активного лечения (принимающие акарбозу (глюкобай)), начинали принимать препарат по 50 мг 1 раз в день до еды (во время ужина) в течение 1-й недели, со 2-й недели – по 50 мг 2 раза (завтрак и ужин) и с 3-й недели – по 50 мг 3 раза в сутки перед едой до окончания исследования при хорошей переносимости лечения.

Всем пациентам 2-й и 3-й групп были рекомендованы немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела. Предшествующая терапия (например, антигипертензивная) не могла меняться на протяжении всего времени наблюдения. Обязательным являлись и два промежуточных осмотра (при выписке из стационара, а также через 6 недель после начала лечения) с проведением осмотра, измерения АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), измерения массы тела и окружности талии, определения глюкозы в плазме крови натощак и через 2 ч после нагрузки 75 мг глюкозы, оценки дневника питания и фиксации любые побочные явления.

Рекомендуемые немедикаментозные мероприятия включали в себя гипокалорийную диету со сниженным содержанием углеводов, жиров и повышение физической активности. Гипокалорийную диету с дефицитом в 500-600 Ккал рассчитывали индивидуально для каждого больного [11, 13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования уровня сывороточного лептина у больных 1-й, 2-й и 3-й групп при поступлении в стационар и после проведенного лечения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Уровень сывороточного лептина у больных 1-й, 2-й и 3-й групп при поступлении в стационар и после проведенного лечения, пг/мл

Группы	Стат. показ.	Уровень лептина	
		При поступлении	После лечения
1-я группа	M ± m	7834,52 ± 91,35	7753,12 ± 83,10
	n	32	30
	p	< 0,001	< 0,001
	p ₁	–	> 0,5
2-я группа	M ± m	13591,86 ± 127,94	13814,09 ± 112,31
	n	32	29
	p	< 0,001	< 0,001
	p ₁ p ₂	– < 0,001	< 0,2 < 0,001
3-я группа	M ± m	13862,07 ± 119,47	8575,45 ± 94,83
	n	34	31
	p	< 0,001	< 0,001
	p ₁ p ₂	– < 0,001	< 0,001 < 0,001
Здоровые лица	M ± m	6138,31 ± 89,80	
	n	28	

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с показателем у здоровых лиц, p₁ – достоверность различий в сравнении с показателем при поступлении в той же группе больных, p₂ – достоверность различий в сравнении с показателем у больных 1-й группы на соответствующем этапе исследования.

Нами встановлено (табл. 1), що рівень сывороточного лептина у больных жіночого пола 1-й, 2-й і 3-й груп як при поступленні, так і після проведеної терапії статистично значимо підвищен. Обрачає на себе увагу, що якщо у больных 1-й групи дослідований показник підвищений на першому етапі дослідження на 27,6% ($p < 0,001$), то у больных 2-й і 3-й груп – відповідно на 121,4% і 125,8% ($p < 0,001$). Вказані факти свідчать, що перебіг псоріаза у больных з ожирінням характеризується значно глибшим порушенням адипокінового гомеостазу (в порівнянні з больними з нормальним BMI) – більш ніж двохкратним підвищенням рівня сывороточного лептина. Під впливом проведеної терапії рівень лептина у больных 1-й і

2-й груп суттєво не змінюється, а у больных 3-й групи – знижується на 38,1% ($p_1 < 0,001$).

Відомо, що підвищений рівень лептина може привести також до посилення Th1-типу імунної відповіді через порушення регуляції T-системи імунітету. Лептин також підвищує активність макрофагів і синтез лейкоцитамі IL-1 β , IL-6, TNF- α і IL-12 [7]. В свою чергу цитокіни беруть участь в опосередованні як запальних, так і імунних реакцій і виступають критичними елементами в відповіді шкіри на пошкодження або інфекційно-вірусне ураження [2].

Результати дослідження рівня провоспалительного цитокіна TNF- α у больных 1-й, 2-й і 3-й груп при поступленні в стаціонар і після проведеного лікування представлені в табл. 2.

Таблиця 2

Рівень провоспалительного цитокіна TNF- α в сыворотці крові у больных 1-й, 2-й і 3-й груп при поступленні в стаціонар і після проведеного лікування, пг/мл

Групи	Стат. показ.	Рівень TNF- α	
		При поступленні	Після лікування
1-я група	M \pm m	26,58 \pm 0,74	27,80 \pm 0,80
	n	32	30
	p	< 0,001	< 0,001
	p ₁	–	< 0,5
2-я група	M \pm m	46,52 \pm 1,14	42,37 \pm 1,09
	n	32	29
	p	< 0,001	< 0,001
	p ₁	–	< 0,01
3-я група	M \pm m	48,08 \pm 1,27	33,15 \pm 1,13
	n	34	31
	p	< 0,001	< 0,001
	p ₁	–	< 0,001
Здорові особи	M \pm m	17,24 \pm 0,62	
	n	28	

Примечание: p – достовірність відмінностей в порівнянні з показником у здорових осіб, p₁ – достовірність відмінностей в порівнянні з показником при поступленні в ту ж групу больных, p₂ – достовірність відмінностей в порівнянні з показником у больных 1-й групи на відповідному етапі дослідження.

Нами встановлено (табл. 2), що при поступленні в стаціонар у больных 1-й групи виявлено підвищення рівня провоспалительного цитокіна TNF- α на 54,2 %, ($p < 0,001$), у больных 2-й і 3-й груп – на 169,8–178,9 %, (p і $p_1 < 0,001$). На другому етапі дослідження (після проведеного лікування) дослідований показник у больных 1-й групи суттєво не змінюється, а у больных 2-й і 3-й груп – знижується відповідно на 8,9 % ($p_1 < 0,01$) і 31,0 % ($p_1 < 0,01$). Вказані факти свідчать, що включення в комплексну терапію псоріаза у больных з ожирінням курсу акарбозу (глюкобай) дозволяє суттєво підвищити ефективність протипровоспалительної терапії.

ВИВОДИ

1. Особливістю патогенезу псоріаза є формування гіперлептинемії і підвищений синтез провоспалительного цитокіна TNF- α . Наявність у больных псоріазом характеризується статистично значимим наростанням гіперлептинемії і збільшенням системного цитокінового провоспалительного потенціалу.
2. Включення в комплексну терапію псоріаза акарбозу (глюкобай) дозволяє статистично значимо знизити гіперлептинемію і рівень провоспалительного цитокіна TNF- α .

ЛИТЕРАТУРА

1. Кауд Д. Системный цитокиновый потенциал и экспрессия антигена CD14 на CD19+ лимфоцитах у больных псориазом, протекающим в сочетании с метаболическим синдромом / Д. Кауд // Таврич. мед.-биол. вестн. – 2007. – Т. 10, № 4. – С. 31 – 33.
2. Ковальчук Л.В. Система цитокинов / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Э.И. Рубакова. – М.: Медицина, 1999. – 343 с.
3. Чазова И.Е. Первые результаты Российской программы «Апрель» (Эффективность применения акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертонией) / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка, Ю. Н. Беленков // Ожир. метабол. – 2005. – № 1(3). – С. 13-21.
4. Anti-tumor necrosis factor- α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis / M. Gonzalez-Gay, J. De Matias, C. Gonzalez-Juanatey [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2006. – Vol. 24. – P. 83 – 86.
5. Bonifati C. Cytokines in psoriasis / C. Bonifati, F. Ameglio // Int. J. Dermatol. – 1999. – Vol. 38. – P. 241 - 251.
6. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study / L. Naldi, L. Chatenoud, D. Linder [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2005. – Vol. 125. – P. 61 – 67.
7. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? / F. Caldefie-Chezet, A. Poulin, A. Tridon [et al.] // J. Leukocyte Biol. – 2001. – Vol. 69. – P. 414 – 418.
8. Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor- α blockade with etanercept in obese patients with type 2 diabetes / H. Dominguez, H. Storgaard, C. Rask-Madsen [et al.] // J. Vasc. Res. – 2005. – Vol. 42. – P. 517 – 525.
9. Short-term adalimumab therapy improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis refractory to infliximab / C. Gonzalez-Juanatey, J. Llorca, A. Sanchez-Andrade [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2006. – Vol. 24. – P. 309 – 312.
10. *Sterry W.* International Psoriasis Council. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and

therapeutic implications: report of an interdisciplinary conference and review / W. Sterry, B.E. Strober, A. Menter // Br. J. Dermatol. – 2007. – Vol. 157, N. 4. – P. 649 - 655.

11. *Waxman A.* WHO global strategy on diet, physical activity and health / Waxman A., World Health Assembly // Food Nutr. Bull. – 2004. – Vol. 25, N. 3. – P. 292 - 302.
12. *Willms B.* Comparison of acarbose and metformin in patient with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with diet and sulphonylureas: a randomized, placebo-controlled study / B. Willms, D. Ruge // Diab. Med. – 1999. – Vol. 16. – P. 755 – 761.
13. World Health Organisation. Diet, nutrition and the prevention chronic disease // Report of a Joint/FAO Expert Consultation. Geneva. WHO. – 2003. – P. 149.

РЕЗЮМЕ

ВПЛИВ СИСТЕМОЇ ТЕРАПІЇ ОЖИРІННЯ НА РІВЕНЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ TNF- α В СИСТЕМНИЙ КРОВІТІК У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ З ГІПЕРЛЕПТИНЕМІЄЮ

Аль Касем Амін

У хворих на псориаз з ожирінням і гіперлептинемією вивчена динаміка рівня прозапального цитокіну TNF- α під впливом системної терапії ожиріння з використанням акарбози (Глюкобай). Встановлено, що включення в комплексну терапію псориазу у хворих з ожирінням акарбози (Глюкобай) дозволяє статистично значимо знизити гіперлептинемію і рівень прозапального цитокіну TNF- α .

Ключові слова: цитокіни, псориаз, лептин.

SUMMARY

EFFECTS OF SYSTEMIC THERAPY OF OBESITY TO LEVELS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINE TNF- α IN THE SYSTEMIC CIRCULATION IN PATIENTS WITH PSORIASIS AND HYPERLEPTINEMIA

Al Kasem Amin

In patients with psoriasis, obesity and hyperleptinemia studied dynamics of the pro-inflammatory cytokine TNF- α under the influence of systemic treatment of obesity with Acarbose (Glyukobay). There was found that the inclusion in the treatment of psoriasis in patients with obesity Acarbose (Glyukobay) can significantly reduce hyperleptinemia and level of pro-inflammatory cytokine TNF- α .

Keywords: cytokines, psoriasis, leptin.