УДК 616.992-091.8

© В.Є. Гладчук, 2014.

ОСОБЛИВОСТІ «ПРОЗАПАЛЬНОЇ» ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ПРИ МІКОЗАХ СТОП

В.Є. Гладчук

Кафедра професійних хвороб та радіаційної медицини (зав. кафедрою – проф. Бондаренко Г.О.), Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, м. Донецьк.

FEATURES «PROINFLAMMATORY» CYTOKINE REGULATION IN ATHLETE'S FOOT

V. E. Gladchuk

SUMMARY

The article described the features of cytokine regulation during inflammatory and reparative reaction that develops in the athlete's foot.

ОСОБЕННОСТИ «ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ» ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ МИКОЗАХ СТОП

В. Е. Гладчук

РЕЗЮМЕ

В статье обозначено особенности цитокиновой регуляции в процессе воспалительно-репаративной реакции, которая развивается при микозах стоп.

Ключові слова: цитокіни, запалення, мікози стоп.

Незважаючи на великий арсенал терапевтичних засобів, що використовуються для лікування мікозу стоп, проблема цього захворювання залишається бути актуальною, особливо серед осіб, що працюють в умовах наявності впливу на організм професійних несприятливих факторів [6]. Причинами рецидивів/загострень мікозу стоп та розвитку ускладнених форм його перебігу, передусім, слід зазначити недотримання рекомендацій щодо гігієни; занадто раннє та «агресивне» етіотропне лікування (як системними протигрибковими засобами, так і різноманітними місцевими антимікотичними формами лікарських засобів). Слід також підкреслити, що у хворих нерідко розвивається сенсибілізація організму на продукти життєдіяльності грибів у вигляді появи на шкірі так званих «мікідів»; до цього також може призводити недостатнє врахування стану важливих регуляторних систем організму пацієнтів при проведенні їм лікування [4].

Згідно сучасних поглядів і власне «запалення» і «репарація» розглядаються як нерозривний процес, при якому обидві ці складові частини «спрацьовують» разом, а надходження клітин-учасниць подій до місця ушкодження у певній послідовності в значній мірі регулюється їх цитокінами [1, 3]. В останні роки досить широко з представників цих молекулярних систем білково-пептидної природи досліджуються такі їх функціональні класи як «прозапальні», «протизапальні», ростові фактори та ін. Ці біологічно активні сполуки, як відомо, діють у вигляді цитокінової сітки, діапазон вимірювальної концентрації їх у крові за фізіологічних умов може знаходитися від «0» до кількох десятків чи сотень пг/мл (у залежності від виду цитокіну), і в той же час, відповідний рівень, як правило, відображає ступінь патофізіологічних змін. Визначення вмісту цитокінів у крові дозволяє отримати інформацію про функціональну активність імунних клітин (у тому числі – й при мікотичних ураженнях шкіри), а також надати уявлення про характер та тяжкість запального процесу, вихід його на системний рівень, спрямування «роботи» імунокомпетентних клітин у векторі інфекційних, алергічних чи змішаних реакцій [2, 9]. Отже, з урахуванням вищесказаного даний напрямок дослідження є актуальним і у відношенні хворих на мікози стоп, оскільки може дозволити з'ясувати патогенетичні особливості дерматозу і обгрунтувати диференційовану методику терапевтичних та профілактичних заходів.

Дослідження виконано в рамках комплексної НДР Донецького національного медичного університету ім. М. Горького з номером державної реєстрації 0208U004249.

Мета дослідження – вивчення вмісту у крові інтерлейкінів (IL) IL-1β, IL-6, TNF-α у хворих на мікози стоп та визначення їх ролі у патогенезі та особливостях перебігу захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під наглядом знаходилось 75 чоловіків, хворих на мікози стоп, у віці від 18 до 55 років, працівників вугільних шахт. У них з'ясовували скарги, анамнез захворювання та життя, алергологічний та спадко-

вий анамнез; проводили консультації суміжних спеціалістів (за показаннями). Діагноз встановлювали на основі аналізу даних клінічного об'єктивного обстеження та лабораторних даних (мікроскопічного і культурального досліджень). Вміст у крові цитокінів визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використання відповідних комерційних тест-систем. За референтні значення приймали результати обстеження 20 практично здорових осіб, чоловіків, у віці від 18 до 35 років.

Критеріями включення були: віковий період від 18 до 55 років, наявність діагнозу мікозу стоп (підтвердженого як клінічно, так і лабораторно); критеріями виключення – наявність тяжкої соматичної патології, ВІЛ-інфекції та онкологічних захворювань, застосування напередодні звернення до лікаря антимікотичних засобів системної дії (протягом останніх 6 місяців) та специфічних форм для зовнішнього використання (протягом останнього місяця).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведеного дослідження встановлено, що захворювання у всіх обстежених мало хронічний характер, давність якого складала близько 3 років, при цьому відповідного лікування на початкових етапах у більшості з них не проводилось (насамперед – через відсутність скарг); в наступному використання стандартної терапії забезпечувало лише тимчасовий ефект, і через короткий проміжок часу після завершення лікування прояви мікозу стоп рецидивували.

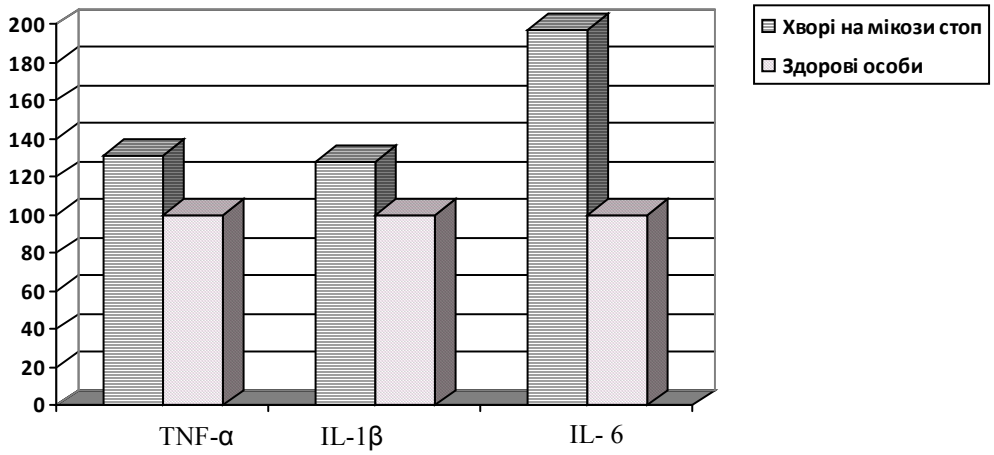

Рис. 1. – Вміст «прозапальних» цитокінів в сироватці крові хворих на мікози стоп (референтні значення – 100%)

Достовірно ($p<0,05$) підвищений рівень TNF-α може залежати від того, що у разі пошкодження шкіри патогенними грибами цей цитокін синтезується практично усіма її клітинами: в найбільшій мірі – «фагоцитами» (нейтрофілами та макрофагами). Але даний цитокін спроможний і до самостійної індукції розгортання усього каскаду прозапальних цитокінів (т. з. «мастер-цитокін»), так як синтезується вже власне пошкодженими епідермоцитами ще до початку взаємодії антигенпрезентуючих клітин з патогеном, в подальшому він, разом із іншими прозапальними факторами, активує низку імуноцитів – дендритні клітини, резидентні макрофаги та природні кілери [1]. З іншої сторони, взаємодіючі з мембранною молекулою p55 TNF-α без участі будь-яких посередників викликає апоптоз інфікованих клітин і, таким чином, сприяє перериванню подальшого перебігу інфекційного процесу на самих ранніх етапах його розвитку (протизапальний ефект).

Аналізуючи дані щодо достовірного ($p<0,05$) підвищення рівня в сироватці крові IL-1β при мікозі стоп, слід зазначити, що його відносять також до ключових «початкових» цитокінів запалення, але який синтезується, в першу чергу, нейтрофілами, що надходять до осередку пошкодження шкіри. Нейтрофіли є «професійними» фагоцитами, але таку ж функцію виконують і макрофаги, хоча для цих клітин більш «професійною» функцією є «антигенпрезентуюча», і вони є власне «з'єднуючою ланкою» між запаленням та регенерацією [3, 5]. Даний цитокін володіє спектром важливих ефектів у відношенні провідних регуляторних систем організму, а саме – імунокомпетентних клітин: стимулює продукцію Т-лімфоцитами-хелперами IL-2 та сприяє появі рецепторів до нього; стимулює експресію молекул головного комплексу гістосумісності на мембранах клітин; посилює функцію нейтрофілів та природніх кілерів (NK-клітин); посилює синтез ряду інших молекул клітинного «ансамблю запалення» різноманітного генезу (інших цитокінів, молекул адгезії, білків гострої фази запалення, простагландинів, колагену та ін.), цим самим забезпечуючи зв'язок різних відділів регулюючих систем (імунної, нервової, ендокринної) через механізми ліганд-рецепторних взаємодій.

В результаті підвищення рівня IL-1β у відповідь на пошкодження (у тому числі – шкірного покриву патогенними грибами) активуються такі процеси як хемотаксис, фагоцитоз, проникність судинної стінки, які спрямовані на ліквідацію хвороботворних фак-

торів. Через «запуск» цих вищезазначених процесів відбувається в наступному виділення цитокінів так званого «другого покоління», які, в свою чергу, призводять знову ж таки до посилення синтезу цитокінів «першого покоління» («ранніх цитокінів»), причому – вже різного клітинного походження, що дозволяє залучати до патологічного процесу все більше число клітин для ліквідації пошкодження і його наслідків. Цим і може бути пояснено збільшення рівня IL-1в не тільки при гострому запаленні у разі наявності мікозу стоп, але й при тривалій персистенції збудника в організмі (перебіг захворювання близько трьох років).

Згідно даних сучасних досліджень IL-6 (рівень якого був достовірно вищим як у порівнянні з референтними його значеннями, так і у порівнянні з рівнем TNF-α і IL-1β) відносять до індукторів синтезу «білків гострої фази запалення», що робить тест на його визначення навіть більш інформативним, ніж визначення рівня С-реактивного білка. Але, IL-6 відноситься також до т. з. «мультифункціональних» цитокінів, що обумовлено його впливом на різні органи та системи, зокрема – органи кровотворення, імунні, ендокринні, печінку, що в цілому і дає змогу впливати на стан загального обміну речовин. Крім того, слід зазначити, що через ефекти впливу на системи реагування на стрес (зокрема, на – гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему та периферичний відділ вегетативної нервової системи) його зазначають «цитокіном стресу». При цьому IL-6, здійснюючи стимулюючий вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему, активує її, що і призводить до пригнічення імуно-запальної реакції з переважанням клітин Th2 над клітинами Th1 [7, 8, 10, 11].

Підвищений рівень IL-6 у крові хворих на мікози стоп може спричинятися не тільки місцевою запальною реакцією в шкірі, але й дією постійних стресорів професійного характеру у працівників вугільних шахт. Тобто, з одного боку секреція відбувається імунокомпетентними клітинами, що постійно залучаються до осередку ушкодження при запаленні шкіри (спричиненому мікотичною інфекцією), а з іншого – неімунними клітинами (за умов постійного психоемоційного напруження).

Таким чином, отримані нами дані можуть свідчити про те, що з урахуванням професійних особливостей умов праці шахтарів шкіра міжпальцевих складок стоп та підошов втрачає властивості повноцінного неспецифічного захисного бар'єру, що дозволяє грибам ушкоджувати її і, як відповідь на таке подолання неспецифічних бар'єрних факторів, «включаються» вже «специфічні» фактори імунного захисту (першим з них – розпізнавання і презентація антигену з метою подальшого спрямування імунної відповіді). Але в імунології підкреслюється, що поняття «специфічна» і «неспецифічна» імунна відповідь є умовними (!). У такому разі не можна достовірно стверджувати, що зміни вмісту в організмі того чи іншого цитокіну спричиняються якоюсь однією клітинною популяцією.

ВИСНОВКИ

Підвищення рівней у сироватці крові хворих на мікози стоп таких цитокінів як TNF-α, IL-1β, IL-6 свідчать про залучення до патологічного процесу низки клітинних популяцій з розгортанням каскаду подій, спрямованих як на розвиток запалення, так і на його припинення. Таким чином, зазначення цих цитокінів як «прозапальних» носить умовний характер, і перспективним напрямком подальших досліджень може стати урахування можливості модулювання перебігу запально-репаративного процесу в шкірі при мікозах стоп за допомогою призначення відповідної корегуючої комплексної терапії.

ЛІТЕРАТУРИ

1. Белова О. В. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи О. В. Белова, В. Я. Арион, В.И. Сергиенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 1. – С. 41-55.

2. Бичкова С. А. Цитокіновий статус та динаміка основних показників запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім метаболічним синдромом / С. А. Бичкова // Імунологія та алергологія: наука і пракика. – 2009. – № 4. – С. 66-68.

3. Боровик Т. Э. Кожа как орган иммунной системы / Т. Э. Боровик, С. Г. Макарова, С. Н. Дарчия [и др.] // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 132-137.

4. Дворянкова Е. В. Применение сертаконазола в терапии микозов гладкой кожи / Е. В. Дворянкова, З. А. Невозинская, И. М. Корсунская // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – № 6. – С. 92-94.

5. Кошевенко Ю. Н. Кожа человека. Том 1. Структура, физиология и предназначение функциональных элементов кожного органа человека. – М.: Медицина, 2006. – 360 с.

6. Никифорова Т. В. Особенности профилактики грибковых заболеваний кожи у работников угольно-добывающей отрасли / Т. В. Никифорова // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 4. – С. 45-48.

7. Barnes T. C. The Many Faces of Interleukin-6: The Role of IL-6 in Inflammation, Vasculopathy, and Fibrosis in Systemic Sclerosis / T. C. Barnes, M. E. Anderson, R. J. Moots // International Journal of Rheumatology. – 2011. – V. 70 (2). – P. 366-372.

8. Bosello S. B-cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis^ safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial / S. Bosello, M. De Santis, G. Lama [et al.] // Arthritis Research and Therapy. – 2010. – V. 12, N. 2. – P. 245-286.

9. High soluble CD30, CD25, and IL-6 may identify patients with worse survival in CD30+ cutaneous

lymphomas and early mycosis fungoides / M. E. Kadin, I. Y. Pavlov, J. C. Delgado, E. C. Vonderheid // J. Invest. Dermatol. – 2012. – V. 132. – P. 703-710.

10. Interleukin-6-induced JAK2/STAT3 signaling pathway in endothelial cells is supressed by hemodynamic flow / C. W. Ni, H. J. Hsieh, Y. J. Chao, D. L. Wang // American Journal of Physiology – Cell Physiology. – 2004. – V. 287, N. 3. – P. 771-780.