

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ D-ДЕФИЦИТ-ОПОСРЕДОВАННЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПСОРИАЗА В ОСЕННЕ- ЗИМНИЙ ПЕРИОД

**Бекирова Э.Ю.**

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

**Резюме.** У больных псориазом проживающих в Крымском регионе, изучена динамика уровня цитокинов TGF- $\beta$ 1 и IL-4 в зависимости от содержания 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови в осенне-зимний период (октябрь-февраль). Установлено, что D-недостаточность/дефицит у больных псориазом в осенне-зимний период (октябрь-февраль) обуславливает условия для изменения уровня цитокинов TGF- $\beta$ 1 и IL-4, поддерживая субклиническое воспаление в патогенезе псориатической болезни, формируя тяжесть течения процесса. Использование у больных псориазом с D-дефицитом терапевтических стратегий, направленных на восстановление уровня витамина D в системном кровотоке патофизиологически обосновано и может повысить эффективность проводимой терапии.

**Ключевые слова:** дефицит витамина D, цитокины, псориаз.

Дефицит витамина D в США и Европе встречается в 40–53 % случаев [6, 8]. В свою очередь, псориаз остается одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в ряду хронических дерматозов [1]. Как известно, обострения псориаза наступают в 90% случаев в осенне-зимний период. Формирование обострений могут быть связаны с витаминным дисбалансом, в частности, с витамином D. Поэтому актуальность проблемы сочетанного течения псориаза и дефицита витамина D обусловлена прежде всего очень широкой распространенностью этих патологических состояний и выяснению патогенетических механизмов, влияющих на клиническое течение псориатической болезни.

Исследования, посвященные расшифровке метаболизма витамина D на уровне кожи [14, 15, 17, 18] позволили подвести патогенетический «базис» к научной концепции связи хронических дерматозов с дефицитом витамина D [4, 5, 7]. Установлено, что к центральным механизмам, лежащим в основе системных проявлений как псориаза, так и дефицита витамина D, относят низкоактивное генерализованное неспецифическое воспаление, характеризующееся возрастанием уровня маркеров системного воспаления и формированием глубокого иммунного дисбаланса. Выявлено также противовоспалительное влияние заместительной терапии витамином D [8, 13].

Таким образом, можно предположить, что сочетанное течение псориаза и дефицита витамина D может явиться «фактором взаимного отягощения» развития субклинического генерализованного неспецифического воспаления и, как следствие, манифестации клинических проявлений как системных, так и локальных (на уровне кожи) эффектов указанных патологических состояний.

В свете вышеизложенного дальнейшее изучение патогенетической сущности D-дефицит-опосредованных механизмов прогрессирования псориаза в осенне-зимний период представляется нам весьма перспективным направлением, ибо оно является базисом для разработки новых путей дифференцированной реабилитации и терапии обострений псориаза.

Основной целью исследования явилось научное обоснование целесообразности использования и оценка клинической эффективности сочетанного применения УФ-радиации и заместительной терапии витамином D в стационарных, амбулаторных, и санаторно-курортных лечебных мероприятиях больных псориазом с дефицитом витамина D для коррекции дисбаланса цитокинового гомеостаза. В настоящей работе нами исследовалась динамика уровня провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  у больных псориазом в зависимости от содержания 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением состояли 182 пациента с бляшечными формами псориаза без артропатии – жителями Крымского региона. Исследование проводилось в осенне-зимний период (октябрь-февраль) среди больных, поступающих в стационар, находящихся на амбулаторном лечении ...

и разделенных на группы в зависимости от уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в системном кровотоке: 44 больных с уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> > 40 нг/мл (физиологический уровень), 25 больных – с уровнем витамина D в диапазоне от  $\leq 40$  до > 20 нг/мл (гиповитаминоз D), 38 больных – с уровнем 20 – 10 нг/мл (D-витаминная недостаточность) и 75 больных – с уровнем < 10 нг/мл (D-дефицит). Контролем служили 32 здоровых донора.

Определение содержания 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови проводилось с использованием набора для определения витамина D 25-OH в плазме и сыворотке ELISA (Immunodiagnostik, Bensheim, Германия) согласно инструкции изготовителя. Для определения уровня IL-4 были использованы тест-системы ProCon ТОО «Протеиновый контур» (Россия). Содержание в сыворотке крови активной формы TGF- $\beta$ 1 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «TGF $\beta$ 1 E<sub>max</sub><sup>®</sup> ImmunoAssay System» (Promega, США). Оптическую плотность конечного продукта ферментативной реакции определяли фотометрически.

Полученные данные обработаны статистически с помощью стандартного пакета прикладных программ “Office Professional 97” для персонального компьютера. Вычислялось значение средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m). С помощью t-критерия Стьюдента-Фишера определяли достоверность расхождений (p) в группах сравнения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования уровня цитокинов TGF- $\beta$ 1 и IL-4 у больных псориазом в зависимости от содержания 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови представлены в таблице.

**Уровень цитокинов TGF- $\beta$ 1 и IL-4 в сыворотке крови у больных псориазом в зависимости от содержания 25(OH)D<sub>3</sub> в системном кровотоке, пг/мл**

Группы	TGF- $\beta$ 1	IL-4
Псориаз, уровень 25(OH)D <sub>3</sub> > 40 нг/мл (физиологический уровень) n = 44	289,5 ± 9,1 p < 0,05	7,8 ± 0,3 p < 0,01
Псориаз, уровень 25(OH)D <sub>3</sub> в диапазоне от ≤ 40 до > 20 нг/мл (гиповитаминоз D) n = 25	297,3 ± 8,8 p < 0,01 p <sub>1</sub> > 0,5	7,6 ± 0,4 p < 0,05 p <sub>1</sub> > 0,5
Псориаз, уровень 25(OH)D <sub>3</sub> 20 – 10 нг/мл (D-витаминная недостаточность) n = 38	319,7 ± 9,3 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,1	5,7 ± 0,3 p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,001
Псориаз, уровень 25(OH)D <sub>3</sub> < 10 нг/мл (D-дефицит) n = 75	397,6 ± 8,2 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001	5,1 ± 0,2 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,1
Здоровые люди n = 32	264,3 ± 8,3	6,6 ± 0,3

*Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с группой здоровых лиц, p<sub>1</sub> – достоверность различий, высчитанная в сравнении с больными псориазом с физиологическим уровнем 25(OH)D<sub>3</sub>, p<sub>2</sub> – достоверность различий, высчитанная в сравнении с больными псориазом с гиповитаминозом, p<sub>3</sub> – достоверность различий, высчитанная в сравнении с больными псориазом с D-витаминной недостаточностью.*

TGF- $\beta$ 1 – многофункциональный пептид, который модулирует быструю пролиферацию клеток, индуцирует дифференциацию и синтез внеклеточных матричных белков (включая коллагены и фибронектин) во многих типах клеток, способствует (совместно с рядом других факторов) миграции *in loco morbi* «воспалительных» клеток. Наличие TGF- $\beta$ 1 и клеточных рецепторов к TGF- $\beta$  в коже, а также их существенное возрастание при псориазе убедительно доказано еще в конце 80-х годов и подтверждено в последующих исследованиях [10, 16].

Нами установлено, что у больных псориазом с физиологическим уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> в системном кровотоке уровень регуляторного цитокина TGF- $\beta$ 1 повышен на 9,5 % (p < 0,05), при наличии D-гиповитаминоза – на 12,5 %

(p < 0,01), а у больных с D-недостаточностью и D-дефицитом – соответственно на 21,0 % и 37,3 % (p – p<sub>3</sub> < 0,001).

Таким образом, нами установлено, что ассоциированное с D-недостаточностью/дефицитом нарастание дисбаланса системного цитокинового потенциала у больных ХОЗЛ включает в себя статистически значимое возрастание уровня многофункционального фактора роста TGF- $\beta$ 1, что формирует условия повышенного риска прогрессирования цитокино(факторы роста)–зависимых нарушений процессов пролиферации клеток кожи у больных псориазом.

Анализ цифрового материала, документирующего динамику уровня еще одного цитокина – IL-4 в сыворотке крови у больных псориазом свидетельствует, что иссле-

дованный показатель у больных с физиологическим уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> и гиповитаминозом D повышен на 18,2–15,2 % ( $p < 0,05$ ), то у больных псориазом с D-витаминовой недостаточностью и D-дефицитом – напротив, снижен на 13,6–22,7 % ( $p < 0,05$ ,  $p_1 - p_2 < 0,001$ ).

Известно, что IL-4 имеет широкий спектр действия на Т- и В-клетки. Источником IL-4, помимо Т-лимфоцитов, могут выступать и стимулированные кератиноциты [11, 12]. Лимфокин осуществляет свою биологическую активность через высокоаффинные рецепторы, присутствующие на Т- и В-лимфоцитах, тучных клетках, макрофагах, стволовых клетках, фибробластах, эпителиальных клетках и клетках Лангерганса [2]. Помимо того, что IL-4 является В-клеточным специфическим ростовым фактором, он увеличивает экспрессию молекул адгезии и низкоаффинных рецепторов для IgE и является стимулятором для секреции IgG и IgE В-клетками [11]. IL-4 влияет на фибробласты кожи человека и влияет на кинетику воспалительной реакции, способствуя активации Т-клеток [12].

Учитывая преимущественное противовоспалительное действие IL-4, можно предположить, что повышение уровня цитокина у больных с физиологическим уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> и гиповитаминозом D носит компенсаторный характер, имеющий саногенетическую направленность. У больных же псориазом с D-витаминовой недостаточностью и D-дефицитом дефицит IL-4 можно расценить как звено патогенеза воспалитель-

ного процесса, способствующего хронизации псориаза.

Таким образом, нами установлено, что D-недостаточность/дефицит у больных псориазом в осенне-зимний период (октябрь-февраль) формирует условия повышенного риска возрастания дисбаланса системного цитокинового потенциала (TGF-β1 и IL-4) – важной составляющей субклинической системной воспалительной реакции, являющейся весомым механизмом прогрессирования псориаза.

Можно также утверждать, что использование у больных псориазом с D-дефицитом терапевтических стратегий, направленных на восстановление уровня витамина D в системном кровотоке патофизиологически обосновано.

## ВЫВОДЫ

1. D-недостаточность/дефицит у больных псориазом в осенне-зимний период (октябрь-февраль) формирует условия повышенного риска возрастания дисбаланса системного цитокинового потенциала (TGF-β1 и IL-4) – важной составляющей субклинической системной воспалительной реакции, являющейся весомым механизмом прогрессирования псориаза.

2. Использование у больных псориазом с D-дефицитом терапевтических стратегий, направленных на восстановление уровня витамина D в системном кровотоке патофизиологически обосновано.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Короткий Н.Г. Современная терапия тяжелых форм псориаза / Н.Г. Короткий, А.А. Полякова // *Consilium medicum*. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 64 - 67.
2. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // *Циток. восп.* – 2004. – Т. 3, N. 2. – Р. 16 - 21.
3. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines / A.W. Norman, R.Bouillon, S.J. Whiting [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 103. – Р. 204 - 245.
4. Correale J. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis / J. Correale, M. C. Ysraelit, M. I. Gaitan // *Brain*. – 2009. – Vol. 132, N. 5. – Р. 1146 - 1160.

5. Cutaneous formation of vitamin D in psoriasis / L.Y.Matsuoka, J.Wortsman, J.G. Haddad, B.W. Hollis // Arch. Dermatol. – 1990. – Vol. 126. – P. 1107- 1108.
6. Estimates of optimal vitamin D status / B. Dawson-Hughes, R.P. Heaney, M.F. Holick [et al.] // Osteoporos. Int. – 2005. – Vol. 16. – P. 713 - 716.
7. Griffiths C.E. Pathogenesis and clinical features of psoriasis / C.E. Griffiths, J.N. Barker // Lancet. – 2007. – Vol. 370, N. 9583. – P. 263 - 271.
8. Holick M.F. Sunlight, UV-radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need? / M.F. Holick // Adv. Exp. Med. Biol. - 2008. - Vol. 624. - P. 1 - 15.
9. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector cell lineages / C.T. Weaver, R.D. Hatton, P.R. Mangan, L.E. Harrington // Ann. Rev. Immunol. – 2007. – Vol. 25. – P. 821 - 852.
10. Keratinocytes produce and are regulated by transforming growth factors. Endocrine, metabolic and immunologic functions of keratinocytes /M.R. Pittelkow, R.J. Coffey, J. Moses, H.L. Moses // Ann. N. J. Acad. Scien. – 1988. – Vol. 548. – P. 211-224.
11. Martin R. Interleukin 4 treatment of psoriasis: are pleiotropic cytokines suitable therapies for autoimmune diseases? / R. Martin // Trends Pharmacol Sci. – 2003. – Vol. 24. – P. 613-616.
12. McKenzie A.N. Regulation of T helper type 2 cell immunity by interleukin-4 and interleukin-13 / A.N. McKenzie // Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 88. – P. 143 - 151.
13. Peterson C.A. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women / C.A. Peterson, M.E. Heffernan // J. Inflamm. Lond. – 2008. – Vol. 24. – P. 10.
14. Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend revisited / J. Reichrath // Exp. Dermatol. – 2007. – Vol. 16. – P. 618 - 625.
15. Skin is an autonomous organ in synthesis, two-step activation and degradation of vitamin D3: CYP27 in epidermis completes the set of essential vitamin D3-hydroxylases / M. Schuessler, N. Astecker, G. Herzig [et al.] // Steroids. – 2001. – Vol. 66. – P. 399 - 408.
16. Sporn M.B. The early history of TGF-beta, and a brief glimpse of its future / M.B. Sporn // Cytok. Growth Fact. Rev. – 2006. – Vol. 17. – P. 3 - 7.
17. UVB-induced conversion of 7-dehydrocholesterol to 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 in an in vitro human skin equivalent model / B. Lehmann, T. Genehr, P. Knuschke [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2001. – Vol. 117. – P. 1179 - 1185.
18. UVB-induced production of 1,25(OH)2D3 production and vitamin D activity in human keratinocytes pretreated with a sterol delta 7 reductase inhibitor / K.Vantieghem, A.M. Kissmeyer, P. De Haes [et al.] // J. Cell. Biochem. – 2006. – Vol. 98. – P. 81 - 92.

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ  
ОБГРУНТУВАННЯ  
D-ДЕФІЦИТ-  
ОПОСЕРЕДКОВАНОГО  
МЕХАНІЗМУ  
ПРОГРЕСУВАННЯ  
ПСОРІАЗУ В ОСІННЬО-  
ЗИМОВИЙ ПЕРІОД**

**Бекірова Е.Ю.**

*ДУ «Кримський державний  
медичний університет  
ім. С. І. Георгієвського»*

**Резюме.** У хворих на псоріаз, які проживають в Кримському регіоні, вивчено динаміку рівня цитокінів TGF- $\beta$ 1 і IL-4 залежно від вмісту 25 (OH) D3 в сироватці крові в осінньо-зимовий період (жовтень-лютий). Встановлено, що D-недостатність/дефіцит у хворих на псоріаз в осінньо-зимовий період (жовтень-лютий) обумовлює умови для зміни рівня цитокінів TGF- $\beta$ 1 і IL-4, підтримуючи субклінічне запалення в патогенезі псоріатичної хвороби, формуючи тяжкість перебігу процесу. Використання у хворих на псоріаз з D-дефіцитом терапевтичних стратегій, спрямованих на відновлення рівня вітаміну D в системному кровотоці патофізіологічно обгрунтовано і може підвищити ефективність базової терапії.

**Ключові слова:** дефіцит вітаміну D, цитокіни, псоріаз.

**PATHOGENETIC  
EVIDENCE OF  
D-DEFICIENCY-MEDIATED  
MECHANISMS OF  
PSORIASIS PROGRESSION  
IN THE AUTUMN-WINTER  
PERIOD**

**Bekirova E. Yu.**

*Crimean State Medical  
University named  
after S. I. Georgievsky*

**Abstract.** In patients with psoriasis living in the Crimea region, there were studied the dynamics of cytokines: TGF- $\beta$ 1 and IL-4 depending on the contents of 25 (OH) D3 concentrations in the autumn-winter period (October-February). There were found that patients with psoriasis and vitamin D deficiency in the autumn-winter period (October-February) determines the conditions for changes in dynamics of TGF- $\beta$ 1 and IL-4 cytokines, supporting the subclinical inflammation in the pathogenesis of psoriatic disease and formed the severity of a disease. D-deficiency therapeutic strategies in psoriasis treatment aimed at restoring the level of vitamin D in the systemic circulation pathophysiologically justified and can improve the effectiveness of the basic therapy.

**Key words:** lack of vitamin D, cytokines, psoriasis.