

Влияние мелатонина на состояние иммунитета при псориазе

Дмитрук В.С.¹, Стрига Л.В.²

Influence of Melatonin on the state of immunity at psoriasis

Dmitruk V.S., Striga L.V.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² ГУЗ «Кемеровский областной кожно-венерологический диспансер», г. Кемерово

© Дмитрук В.С., Стрига Л.В.

Изучено влияние хронофармакологической схемы лечения с применением экзогенного мелатонина в виде препарата «Мелаксен» на иммунологические показатели у больных псориазом.

Обследовано 75 человек: 45 больных с диагнозом псориаза легкой и средней степени тяжести, получавшие комплексную терапию с применением мелаксена (1-я группа), и 30 пациентов с диагнозом псориаза легкой и средней степени тяжести, получавшие только стандартную терапию гипосенсибилизирующими средствами, витаминами, индифферентными и редуцирующими мазями (2-я группа).

Исследования иммунного статуса заключались в определении основных классов иммуноглобулинов — А, М, G по Manchini, уровня циркулирующих иммунных комплексов методом селективной преципитации в 3%-м полиэтиленгликоле, а также определялись субпопуляции лимфоцитов, несущих антигены CD3, CD4, CD8, CD16, CD 25, CD72, с помощью иммунофлюоресцентного метода.

Установлено, что у пациентов с псориазом мелатонин оказывает иммуномодулирующее действие на иммунную систему при комплексном лечении (за счет увеличения количества Т-лимфоцитов с цитотоксически-супрессивными свойствами при очевидных проявлениях иммунологического дисбаланса в виде увеличения соотношения CD4⁺ и CD8⁺).

Ключевые слова: псориаз, иммунитет, мелатонин.

The influence of the chronopharmacological scheme of treatment with the use of exogenous Melatonin in the form of the Melaksen drug on the immunity status of psoriasis patients has been studied.

The study of the immunity status consisted in determination of the main Manchini classes of immunoglobulins A, M, G, the level of circulating immune complexes by the method of selective precipitation in 3% polyethylene glycol. In addition, we determined the subpopulation of lymphocytes carrying CD3, CD4, CD8, CD16, CD 25, and CD72 antigens by the immunofluorescent method.

It has been found that Melatonin in psoriasis patients exerts the immunomodulatory action on the immune system at the combined treatment (due to an increase in the number of T-lymphocytes with cytotoxic-suppressive properties at obvious signs of immune disbalance in the form of the increased ratio of CD4⁺ and CD8⁺).

Key words: psoriasis, immunity, Melatonin.

УДК 616.517-092.19:577.17

Введение

Псориаз — одно из наиболее распространенных заболеваний кожи. Согласно статистическим данным, этой патологией страдают до 3% населения земного шара [1, 8].

В настоящее время псориаз рассматривается как мультифакторное заболевание. Немаловажную роль в его патогенезе отводят измене-

ниям иммунной системы организма. У больных определяются разнообразные нарушения в иммунном статусе: количественные и функциональные изменения иммунокомпетентных клеток, нарушения неспецифических факторов защиты, наличие бактериальной или микотической сенсibilизации, признаки активации компонента, циркулирующих иммунных комплексов и т.д.

Дмитрук В.С., Стрига Л.В.

Влияние мелатонина на состояние иммунитета при псориазе

Несмотря на многочисленные исследования патогенеза псориаза, отсутствуют биоритмологические характеристики работы систем гомеостаза у пациентов с различными клиническими вариантами заболевания, в том числе это касается динамических изменений в иммунном статусе.

Наиболее важным физиологическим регулятором сезонных биоритмов является гормон эпифиза — мелатонин. В организме человека он отвечает за стимуляцию многих метаболических процессов, ингибирующее действие на пигментный метаболизм, антигонадотропные эффекты, седативный эффект на центральную нервную систему, подавление клеточной пролиферации и противоопухолевое действие. Мелатонину отводится важная роль фактора неспецифической защиты. Имеется большое количество работ, которые указывают на стимулирующее влияние мелатонина на функции иммунной системы [2, 6, 11].

В условиях иммунной дисрегуляции мелатонин обнаруживает иммуностропные свойства, разнонаправленно вмешиваясь в течение патологического процесса. Он стимулирует выработку цитокинов и интерферона, усиливает цитотоксическую активность натуральных киллеров [4].

Препарат «Мелаксен» — это синтетический аналог гормона эпифиза, оказывает седативное, адаптогенное и иммуномодулирующее действие. Имеются работы, в которых высказываются предположения об участии мелатонина в патогенезе псориаза [3].

Бесконтрольные попытки применения широкого спектра известных препаратов, обладающих иммунокорректирующим эффектом, дают в лучшем случае малозначительный и аргинальный эффект и, в сущности, могут рассматриваться как весьма непродуктивные. Более строгий научный подход, требующий глубоких знаний патогенеза заболевания и алгоритма работы иммунной системы в различные периоды времени, позволит максимально повысить эффективность применяемых в терапии псориаза иммуномодулирующих средств [7, 9, 10].

Цель исследования — изучение эффективности применения экзогенного мелатонина в виде

препарата «Мелаксен» на клинико-иммунологические показатели у больных псориазом.

Материал и методы

Для достижения цели в период с 2000 по 2006 г. обследовано и пролечено в клинике кожных болезней

Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) 75 пациентов с диагнозом псориаза. Всем больным, находившимся под наблюдением, на основании клиничко-морфологической картины определялся начальный уровень индекса PASI. В исследуемые группы проводился набор пациентов с псориазом легкой и средней степени тяжести (индекс PASI от 18 до 50 баллов): 1-ю группу составили 45 больных с диагнозом псориаза легкой и средней степени тяжести, получавшие комплексную терапию с применением мелаксена, и 2-ю группу — 30 человек с диагнозом псориаза легкой и средней степени тяжести, получавшие только комплексную терапию. Контрольную группу образовали 50 практически здоровых лиц.

В состав стандартной терапии (согласно Стандартам лечения псориаза, 2008 г.), проводимой в течение 3–4 нед, входили гипосенсибилизирующие средства, витамины, индифферентные и редуцирующие мази. Исследование иммунологических (клеточный и гуморальный иммунитет) и клиничко-морфологических (индекс PASI) показателей выполнялось в начале и по окончании курса лечения (на 5–6-й нед).

Препарат «Мелаксен» применялся в дозе 1,5 мг за 30–40 мин до сна в течение всего курса лечения.

Исследуемые группы были репрезентативны по возрасту, полу, длительности течения псориаза.

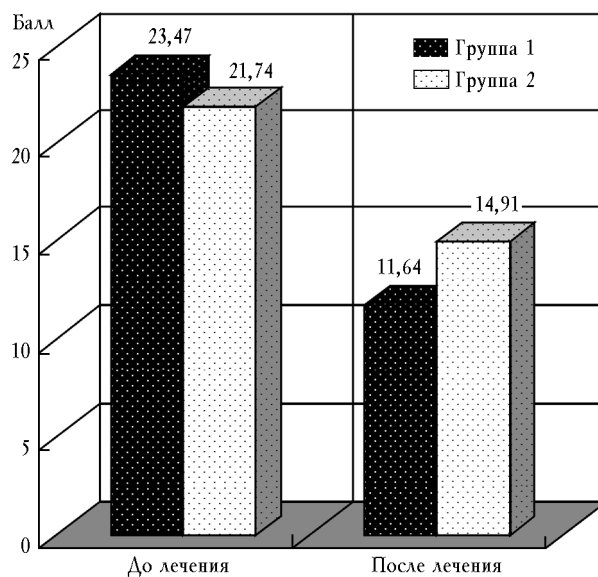
Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью стандартного пакета программ Statistica for Windows 6.0 И Microsoft Excel (2003). Математическую обработку данных выполняли с использованием критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При описании клиничко-морфологических изменений у пациентов с комплексной терапией, включающей мелатонин, отмечается более выраженное снижение индекса PASI, чем в группе с традиционным лечением, при этом различия до и после лечения в пределах одной группы и

между исследуемыми группами достоверны ($p < 0,05$) (рисунок).

Иммунологические исследования показали, что общее количество лимфоцитов у больных псориазом до и после терапии остается в пределах нормальных значений, а различия после лечения достоверны внутри каждой группы ($p < 0,05$) и при их сравнении ($p < 0,05$).



Изменение индекса PASI у больных псориазом при проведении комплексного лечения с меланином и без него

Изменение иммунологических показателей до и после проводимой терапии

Показатель иммунитета	Группа		
	1-я	2-я	Контрольная
Общее количество лейкоцитов, · 10 ⁹ /мл	5,92 ± 0,41	5,93 ± 0,49	6,61 ± 0,45
	6,57 ± 0,31	5,95 ± 0,45	
Общее количество лимфоцитов, · 10 ⁹ /мл	29,99 ± 0,32*	30,55 ± 0,65*	27,82 ± 1,82
	25,04 ± 0,16 [#]	28,05 ± 0,75 [#]	
CD3 ⁺ , %	73,23 ± 0,61*	76,23 ± 0,90	72,05 ± 1,35
	74,43 ± 0,51	77,21 ± 0,25	
CD4 ⁺ , %	52,56 ± 0,93*	55,72 ± 1,35	41,25 ± 1,91
	43,51 ± 1,52 [#]	58,51 ± 1,52 [#]	
CD8 ⁺ , %	17,54 ± 1,71*	19,31 ± 1,71	28,25 ± 1,51
	26,22 ± 1,67 [#]	20,07 ± 1,02 [#]	
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	3,00 ± 0,24*	2,89 ± 0,37	1,51 ± 0,35
	1,66 ± 0,35 [#]	2,92 ± 0,41 [#]	
CD16 ⁺ , %	14,91 ± 1,88	14,22 ± 1,20	12,53 ± 1,63
	10,48 ± 1,49	14,03 ± 0,65	
CD25 ⁺ , %	5,08 ± 0,55*	5,01 ± 0,60	2,77 ± 0,22
	6,86 ± 0,26 [#]	5,12 ± 0,26 [#]	
CD72 ⁺ , %	10,37 ± 0,94	10,42 ± 0,30	8,53 ± 1,32
	10,33 ± 0,78	10,24 ± 0,25	

IgA, МГ/МЛ	2,84 ± 0,44 2,53 ± 0,31	3,15 ± 0,28 3,00 ± 0,26	2,51 ± 0,36
IgG, МГ/МЛ	14,08 ± 0,97* 11,55 ± 0,85 [#]	14,8 ± 0,35* 13,6 ± 0,45 [#]	13,35 ± 1,61
IgM, МГ/МЛ	1,65 ± 0,22 1,27 ± 0,28	1,78 ± 0,23 1,80 ± 0,25	1,68 ± 0,23
ЦИК, усл. ед.	0,015 ± 0,002 0,015 ± 0,002	0,011 ± 0,002 0,018 ± 0,002	0,011 ± 0,004

Примечание. В числителе значения до лечения, в знаменателе – после лечения.

* Достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей в одной группе до и после лечения.

[#] Достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей иммунитета в разных группах после лечения.

Изучение относительного числа Т-хелперных лимфоцитов CD4⁺ до и после стандартного лечения с мелатонином выявило, что высокий уровень CD4⁺-лимфоцитов в крови больных псориазом на фоне комплексной терапии снижался до нормальных величин ($p < 0,05$). В группе со стандартным лечением псориаза данный параметр иммунной системы оставался в течение всего срока пребывания пациентов в стационаре выше нормальных показателей, достоверно отличаясь при их измерении до и после лечения ($p < 0,05$). В группе пациентов, где проводилась комплексная терапия с мелатонином, уровень Т-хелперов CD4⁺ снизился почти на 20% в сравнении со 2-й группой ($p < 0,05$).

При исследовании иммунного статуса у пациентов с псориазом в прогрессирующую стадию относительное содержание Т-киллеров (супрессоров) CD8⁺ до и после терапии в обеих группах снижалось ($p < 0,05$) и оставалось в нормальном диапазоне. В 1-й группе по окончании курса лечения этот параметр иммунитета поднимался почти на 20% в сравнении со 2-й группой ($p < 0,05$) (см. таблицу).

Количественный показатель CD25⁺-клеток, имеющих рецепторы к интерлейкину-2, в исследуемых группах как до, так и после лечения находился выше верхней границы нормы. В 1-й группе на фоне комплексной терапии отмечался резкий подъем относительного количества CD25⁺-лимфоцитов на 35% ($p < 0,05$), и этот показатель был значительно выше аналогичного во 2-й группе ($p < 0,05$).

Соотношение CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов до лечения в обеих группах было явно выше нормы почти в 2 раза. После лечения во 2-й груп-

пе данный показатель остался на прежнем уровне, а в 1-й группе, где проводилось лечение с применением мелаксена, этот параметр иммунной системы снизился до нормальных значений ($p < 0,05$). Показатели гуморального иммунитета до и после лечения не выходили за пределы нормы.

Выводы

1. Мелатонин оказывает иммуномодулирующее действие на иммунную систему больных псориазом при комплексном лечении (за счет увеличения количества Т-лимфоцитов с цитотоксически-супрессивными свойствами при очевидных проявлениях иммунологического дисбаланса в виде увеличения соотношения CD4⁺ и CD8⁺).

2. При применении комплекса с мелатонином у пациентов, страдающих псориазом, течение заболевания носит более благоприятный характер, что выражается в снижении индекса PASI на 44,9% в сравнении с показателями больных, получавших традиционную терапию.

Литература

1. Амосов М.Л., Горбовая Т.В., Филлипова Н.М. Экономическая эффективность поэтапного оказания медицинской помощи больным дерматологического профиля // Тез. науч. работ, 2-й Всерос. конгр. дерматовенерологов, СПб., 2007. С. 4.
2. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Иммуотропные свойства эпифизарного мелатонина // Эксперим. и клинич. фармакология. 2002. Т. 65, № 5. С. 73–80.
3. Броше Е.А., Губана-Вакулик Г.И., Горбач Т.В. Роль мелатонина в патогенезе псориаза // Вестн. дерматологии и венерологии. 2007. № 1. С. 20–22.
4. Вавилов А.М., Самсонов В.А., Димант Л.Е. и др. Иммуноморфологические исследования Т-лимфоцитов в коже больных псориазом // Вестн. дерматологии и венерологии. 2000. № 4. С. 4–5.
5. Губина-Вакулик Г.И., Броше Е.А., Горголь Н.И. О возможной роли мелатонина в патогенезе псориаза // Су-

6. часні проблеми дерматології, косметології, управління охороною і здоров'я. Харків: Основа, 1998. С. 130–132.
7. *Замощина Т.А.* Биоритмы — путь к здоровью // Первая межрегиональная научно-практическая конференция. Томск, 2000. С. 38–39.
8. *Клеменова И.А.* Маркеры активации, адгезии и апоптоза у больных псориазом // Тез. науч. работ, 2-й Всерос. конгр. дерматовенерологов, СПб., 2007. С. 63.
9. *Кунгуров Н.В., Матусевич С.Л., Гольцов С.В., Суховой Ю.Г.* Сравнительная характеристика иммунологических показателей у больных распространенным псориазом при наличии у них клинических признаков иммунодефицитного состояния // Рос. журн. кожн. и венер. болезней. 2002. № 2. С. 33–36.
10. *Левицкий Е.Ф., Глушакова Е.С.* Влияние сезонов года на эффективность физиотерапевтической коррекции функционального состояния печени при токсическом гепатите в эксперименте // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. 2005. № 2. С. 17–19.
11. *Новиков А.И., Охлопков В.А., Городилов Р.В., Конавалов А.В.* Комбинированная терапия больных псориазом // Качество жизни. Медицина. 2005. № 4. С. 83–84.
12. *Труфакин В.А., Шурлыгина А.В.* Проблемы центральной регуляции биоритмов иммунной системы. Роль мелатонина // Вестн. РАМН. 2006. № 9–10. С. 121–127.
13. *Guilhou J.J.* Immunopathogenesis of psoriasis: news in an old concept // Dermatology. 1998. V. 197. P. 310–312.

Поступила в редакцию 11.06.2009 г.

Утверждена к печати 17.06.2009 г.

Сведения об авторах

В.С. Дмитрук — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии СибГМУ (г. Томск).

Л.В. Стрига — зам. главного врача по медицинской части ГУЗ «Кемеровский областной кожно-венерологический диспансер» (г. Кемерово).

Для корреспонденции

Дмитрук Вадим Степанович, тел. 8–913–826–0559, e-mail: dmitrukv@km.ru