

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ЭКЗЕМОЙ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ С УПАДАЦИТИНИБОМ

© Новикова Л.А., Донцова Е.В., Чернов А.В., Саурина О.С., Донцов В.Г., Борзунова Л.Н., Погодаева Т.И.

**Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко
(ВГМУ им. Н.Н. Бурденко)**

Россия, 394036, Воронежская область, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Цель: изучение изменения иммунологических показателей у больных истинной экземой при комплексной терапии с применением упадацитиниба.

Материалы и методы. Работа выполнена с участием 131 пациента в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст $58,7 \pm 3,6$ лет) с установленным диагнозом истинная экзема, находившихся на стационарном лечении. Пациенты были распределены на 4 группы: первая группа получала базисную медикаментозную терапию (БМТ), вторая – фототерапию (ФТ) и БМТ (БМТ+ФТ), третья – упадацитиниб (УПА) и БМТ (БМТ+УПА), четвертая – БМТ+ФТ+УПА. Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФ- γ , ФНО- α в сыворотке крови больных определяли методом иммуноферментного анализа до начала лечения и через 2 и 4 месяца от его начала.

Результаты. До начала лечения значения показателей ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФ- γ , ФНО- α в сыворотке крови больных в сравнении с здоровыми лицами были значительно повышены (в 3,7-4,2 раза) на фоне снижения уровня ИЛ-10 (в 2 раза). У больных первой группы уровень цитокинов через 2 и 4 месяца от начала лечения в сравнении с показателями до начала лечения существенно не изменился. Во второй группе на всех сроках наблюдения достоверно значимо увеличивалось содержание ИЛ-10 при снижении уровней ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИЛ-6. При применении УПА в третьей группе содержание ИЛ-10 возрастало на фоне выраженного снижения всех остальных исследованных цитокинов. Наибольшие изменения отмечены в четвертой группе при комплексном лечении УПА с ФТ и БМТ: достоверно значимое снижение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ- γ , ФНО- α (на 53-67 %, $p < 0,001$) на фоне повышения содержания ИЛ-10 (на 69 %, $p < 0,001$). Сохранение направленности и выраженности выявленных сдвигов через 4 месяца свидетельствует об их устойчивости.

Заключение. У больных истинной экземой применение упадацитинибом в составе комплексного лечения в сочетании с базисной медикаментозной терапией и фототерапией вызывает выраженную и продолжительную коррекцию показателей цитокинового профиля в крови.

Ключевые слова: экзема истинная; базовая медикаментозная терапия; фототерапия; ингибитор янус-киназы; упадацитиниб; цитокины.

Новикова Любовь Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0003-3465-8348 E-mail: novla17@inbox.ru (автор, ответственный за переписку)

Донцова Елена Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0001-6119-2120 E-mail: ledn89@mail.ru

Чернов Алексей Викторович – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой физической и реабилитационной медицины, гериатрии ИДПО, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0001-8462-7270. E-mail: oltaniks@list.ru

Саурина Ольга Семеновна – д-р мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения, гигиены и эпидемиологии ИДПО, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0003-2182-1310. E-mail: o.saurina@vrngmu.ru

Донцов Владимир Григорьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры физической и реабилитационной медицины, гериатрии ИДПО, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0002-5041-2623. E-mail: donczov50@inbox.ru

Борзунова Лариса Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0001-8606-9006. E-mail: lnborzunova@mail.ru

Погодаева Тамара Ивановна – ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0001-5609-3371. E-mail: pogodaeva.92@inbox.ru

Проблема эффективного лечения экземы в настоящее время становится все более актуальной, что обусловлено высокой заболеваемостью лиц трудоспособного населения (до 10%) [1,2]. При этом утрата временной трудоспособности достигает 36% от всех трудов потерь при дерматозах и среди госпитализированных на долю больных экземой приходится более 30% [3]. Среди многочисленных клинических разновидностей экземы значительную долю составляют больные с истинной экземой, которая является мультифакториальным заболеванием и развивается с участием целого комплекса иммуноло-

гических, нейроэндокринных, метаболических, наследственных и экзогенных факторов [4].

Участие иммунной системы в развитии заболевания представляется сложным процессом, в котором взаимодействуют клеточные и гуморальные механизмы и особая роль принадлежит цитокинам [5]. С учетом важной роли иммунных нарушений в патогенезе истинной экземы представляется целесообразным применение в комплексном лечении больных с данной патологией препаратов с иммунокорригирующими свойствами [6]. Известно, что эффекты цитокинов зависят от передачи внутриклеточных

сигналов через янус-киназу (JAK) и STAT, поэтому ингибирование этого пути с использованием ингибиторов JAK может быть важной терапевтической стратегией для данных заболеваний с использованием препаратов из группы ее ингибиторов, которые вследствие их доступности в последнее время все чаще используются при лечении иммуновоспалительных заболеваний [7-9]. К их числу относится селективный ингибитор янус-киназы упадацитиниб (УПА), эффективность применения которого установлена при лечении псориаза, псориатический артрит, атопический дерматит [10-12]. Ингибирование JAK1 упадацитинибом модулирует передачу сигналов JAK-зависимых цитокинов, лежащих в основе воспалительной реакции. В исследованиях на культурах клеток упадацитиниб демонстрировал селективность в отношении JAK1 в 50-70 раз выше, чем в отношении JAK2, и более чем в 100 раз выше, чем в отношении JAK3 [13].

С учетом результатов применения препарата при данных хронических дерматозах с иммуновоспалительными механизмами в патогенезе представляется целесообразным оценка его эффективности при лечении истинной экземы.

Целью настоящего исследования являлось изучение изменения иммунологических показателей у больных истинной экземой при комплексной терапии с применением упадацитиниба.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена с участием 131 пациента в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст $58,7 \pm 3,6$ лет) с установленным диагнозом «Экзема истинная», находившихся на стационарном лечении. Диагноз экземы устанавливали в соответствии с X Международной статистической классификацией болезней – L.30.0. Критерием исключения из исследования являлось наличие сопутствующих тяжёлых соматических и инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации патологического процесса; заболевания нервной системы с нарушенной возбудимостью; беременность во всех сроках; психические заболевания в стадии обострения. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

В соответствии с процедурой простой рандомизации пациенты случайным образом были распределены на 4 группы, различающихся по виду получаемой терапии.

Первая группа (33 пациента) получала только базовую медикаментозную терапию (БМТ), которая включала дезинтоксикационные, гипо-

сенсibiliзирующие, антигистаминные препараты, топические глюкокортикостероиды (алклометазон, 0,05% мазь, Белупо, Хорватия) [14].

Во второй группе (33 пациента) в дополнение к базовой медикаментозной терапии получали фототерапию (БМТ+ФТ) в виде узкополосного средневолнового излучения 311 нм (УФБ-311 нм) с использованием аппарата Dermalight 1000 (Германия). Предварительно для расчета минимальной дозы облучения определялся тип кожи пациента. Начальная доза УФБ-излучения составляла для I типа кожи – 200 мДж/см^2 , для II типа – 300 мДж/см^2 , для III типа – 400 мДж/см^2 , при IV и V типах кожи – 500 мДж/см^2 . Увеличение дозы зависело от эффекта проводимого облучения и варьировало от 10 до 30%. Общий курс лечения больных истинной экземой составил 25 сеансов, по 4 раза в неделю.

Третья группа (31 больной) получала в дополнение к базовой медикаментозной терапии селективный ингибитор янус-киназы упадацитиниб (БМТ+УПА). Препарат (Ранвэк, AbbVie Ireland NL, B.V., Ирландия, ЭббВи ООО, Россия) назначали внутрь в таблетированной форме в дозе 15 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Длительность применения УПА составляла 2 месяца.

Четвертая группа (34 больных) получала комплексное лечение, включающее кроме базовой медикаментозной терапии фототерапию и упадацитиниб (БМТ+ФТ+УПА).

Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФ- γ , ФНО- α в сыворотке крови больных до начала лечения, через 2 и 4 месяца от начала терапии определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Определение концентрации всех исследуемых цитокинов проводили в образцах сыворотки крови, хранившихся не более 3 месяцев при температуре -20°C.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 12.0. Непрерывные переменные в случае нормального распределения представлены в виде $M \pm SD$, где M - выборочное среднее, SD (standard deviation) – стандартное отклонение. При распределении признака, отличающегося от нормального, количественные переменные представлены в виде Me (25%; 75%) (медиана, верхняя и нижняя квартили). Сравнение выборок в случае нормального распределения признака проводилось с помощью t-критерия Стьюдента, при распределении, отличающемся от нормального, с применением критерия Манна-Уитни (для независимых групп) и критерия Вилкоксона (для зависимых групп). Для сравнения нескольких независимых групп использовали тест Краскела-Уоллиса.

Для изучения связей между признаками применяли корреляционный анализ с использованием непараметрического критерия Спирмена. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы, у больных экземой в сравнении с показателями у здоровых лиц наблюдалось значительное повышение уровней в крови всех исследованных цитокинов. Так, что в группе больных истинной экземой уровень ИЛ-1 β в крови был выше в 3,83 раза, ИЛ-2 – в 3,69 раза, ИЛ-6 – в 4,57 раза, ИНФ- γ – в 4,23 раза, ФНО- α – в 4,04 раза, а уровень ИЛ-10 – ниже в 2,07 раза по сравнению с контрольной группой.

Результаты исследования уровней цитокинов в сыворотке крови больных при различных видах терапии представлены в таблице. Так, в первой группе больных, получавших только БМТ, содержание ИЛ-1 β в сравнении с показателями до лечения через 2 месяца от его начала существенно не изменилось. У пациентов группы БМТ+ФТ на данном сроке наблюдения отмечено достоверное снижение уровня ИЛ-1 β на 20% ($p < 0,01$), в группе БМТ+УПА уровень данного цитокина снизился на 36% ($p < 0,01$), в группе БМТ+ФТ+УПА отмечено более значимое снижение уровня ИЛ-1 β крови – на 55% ($p < 0,001$). При этом во всех группах больных через 4 месяца после начала лечения значения данного показателя существенно не изменялись.

Определение уровней ИЛ-2 показало, что группе БМТ не отмечено статистически значимых изменений данного показателя через 2 и 4

месяца от начала лечения. В группе БМТ+ФТ наблюдалось снижение уровня ИЛ-2 крови на 31% ($p < 0,01$), в группе БМТ+УПА – на 47% ($p < 0,001$), а в группе БМТ+ФТ+УПА – на 59% ($p < 0,001$) с сохранением на достигнутом уровне через 4 месяца от начала лечения во всех трех группах.

Сходные результаты были получены и при изучении содержания в сыворотке крови ИЛ-6. При этом также не отмечено статистически значимых изменений в группе БМТ, в группе БМТ+ФТ его уровень снизился на 41 % ($p < 0,01$), в группе БМТ+УПА – на 55% ($p < 0,001$), в группе БМТ+ФТ+УПА – на 67% ($p < 0,001$). Через 4 месяца уровни ИЛ-6 в данных группах существенно не изменялись.

Уровень противовоспалительного ИЛ-10 в группе БМТ статистически значимо за время наблюдения не изменялся. В группе БМТ+ФТ исходный уровень ИЛ-10 крови через 2 месяца от начала лечения повысился на 22% ($p < 0,05$), в группе БМТ+УПА – на 46% ($p < 0,01$), в группе БМТ+ФТ+УПА – на 69% ($p < 0,001$). Через 4 месяца наблюдения значения данного показателя во всех группах оставались на прежнем уровне.

Содержание в сыворотке крови ИНФ- γ в группе БМТ существенно не изменялось на протяжении всех сроков наблюдения. В группе ФТ+БМТ отмечено его снижение на 22% ($p > 0,05$), однако данные различия имели недостоверный характер. При этом в остальных группах снижение уровней ИНФ- γ имело более выраженный и достоверный характер: в группе БМТ+УПА – на 38% ($p < 0,001$), а в группе БМТ+ФТ+УПА – на 60% ($p < 0,001$) с сохранением достигнутых уровней через 4 месяца наблюдения.

Таблица

Table

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных истинной экземой и лиц контрольной группы

The content of cytokines in the blood serum of patients with true eczema and control group individuals

Цитокин Cytokine	Истинная экзема (n=131) True eczema	Контроль (n=30) Control
ИЛ-1 β , пг/мл IL-1 β , pg/ml	5.28 $\pm$ 0.23*	1.38 $\pm$ 0.19
ИЛ-2, пг/мл IL-2, pg/ml	31.1 $\pm$ 0.95*	8.42 $\pm$ 0.35
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/ml	12.5 $\pm$ 1.21*	2.73 $\pm$ 0.63
ИЛ-10, пг/мл IL-10, pg/ml	20.1 $\pm$ 1.23*	41.7 $\pm$ 3.35
ИНФ- γ , пг/мл IFN γ , pg/ml	72.8 $\pm$ 14.1*	17.2 $\pm$ 1.96
ФНО- α , пг/мл TNF α , pg/ml	17.9 $\pm$ 2.83*	4.43 $\pm$ 0.89

Примечание: * – $p < 0,01-0,001$ в сравнении с контрольной группой

Note: * – $p < 0.01-0.001$ as compared to the control group

Уровень ФНО- α в группах БМТ и БМТ+ФТ статистически значимо не изменялся. При этом в группе БМТ+УПА – на 42% ($p<0,01$), а в группе БМТ+ФТ+УПА – на 53% ($p<0,001$) и данные уровни сохранялись через 4 месяца от начала лечения.

Сравнение изменений уровней цитокинов в клинических группах показало, что наименее выраженные сдвиги наблюдались в группе БМТ+ФТ. При этом содержание ИНФ- γ и ФНО- α на всех сроках наблюдения не достигали достоверных различий с больными, получавшими БМТ. Сочетанное использование УПА и БМТ вызывало статистически значимое изменение уровней всех исследованных цитокинов в сравнении с группой БМТ, а также ИЛ-1 β и ИЛ-2 в сравнении группой БМТ+ФТ на всех сроках наблюдения. Однако наиболее выраженные сдвиги отмечались при сочетанном физиотерапевтическом и фармакологическом воздействии в группе БМТ+ФТ+УПА. Степень изменения иммунологических показателей в данной группе и характер достоверных различий со второй и третьей группами позволяет предполагать наличие взаимопотенцирующего действия ФТ и УПА.

Важно отметить, что сохранение в большинстве случаев достоверно значимых изменений уровней цитокинов на всех сроках наблюдения свидетельствует об их достаточно высокой устойчивости.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными литературы об активном участии цитокинов в патогенезе экземы. В частности, важную роль в механизмах развития и течения заболевания играют цитокины как с провоспалительным (ИЛ-1, ИЛ-6, ИНФ- γ и ФНО- α), так и с противовоспалительным действием (ИЛ-10). [15]. Комплексная оценка цитокиновой системы позволяет установить наличие дисбаланса между про- и противовоспалительными её компонентами и прогнозировать прогрессирование заболевания [16]. Установленные в работе значительные изменения в показателях цитокинового профиля у больных истинной экземой на фоне применения упатацитиниба, а также их направленность и продолжительность свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований в данном направлении для разработки патогенетически обоснованных методов повышения эффективности лечения заболевания.

В настоящее время существует целый ряд различных физиотерапевтических способов воздействия на цитокиновый профиль, которые используют в клинической дерматологической практике для повышения эффективности медикаментозного лечения пациентов с истинной

экземой. Используемая в работе узкополосная УФБ-терапия была разработана в качестве альтернативы широкополосному излучению и фотохимиотерапии, которые имеют значительные побочные эффекты и несут риск канцерогенеза. Данный вид терапии оказывает более выраженное, чем широкополосное УФ-излучение, подавляющее действие на системные иммунные реакции за счет изменения активности естественных клеток-киллеров, лимфопролиферации и характера цитокинового профиля [17-18]. Полученные в нашей работе данные о противовоспалительном действии узкополосной УФБ-терапии у больных истинной экземой согласуются с ее эффектами при других формах хронических дерматозов [19].

Таким образом, до начала лечения значения показателей ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФ- γ , ФНО- α в сыворотке крови больных в сравнении с здоровыми лицами были значительно повышены на фоне снижения уровня ИЛ-10). На фоне базисной терапии уровень цитокинов через 2 и 4 месяца от начала лечения в сравнении с показателями до начала лечения существенно не изменился. Наибольшие изменения исследованных иммунологических показателей отмечены при комплексном применении упатацитиниба в сочетании с базисной медикаментозной терапией и фототерапией в виде значительного снижения уровней ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ- γ , ФНО- α на фоне повышения содержания ИЛ-10. Сохранение направленности и выраженности выявленных сдвигов через 4 месяца свидетельствует об их устойчивости. Включение данных патогенетически обоснованных методов воздействия на организм больных истинной экземой способствует эффективной коррекции иммунологической реактивности на достаточно продолжительный период времени.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (протокол № 3 от 15.11.2018 года).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Новикова Л.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Донцова Е.В. – концепция и дизайн исследования; Чернов А.В. – редактирование

рукописи; Саурина О.С. – редактирование рукописи; Донцов В.Г. – статистическая обработка данных; Борзунова Л.Н. – сбор и обработка материала, написание текста; Погодаева Т.И. – сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Махулаева А.М. Результаты комплексного лечения больных варикозной экземы голени, ассоциированной с микотической инфекцией. *Альманах клинической медицины*. 2010;(10):219–224 [Makhulayeva A.M. Results of complex treatment of patients with varicose eczema of the lower leg associated with mycotic infection. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2010;(10):219–224 (in Russ.)]. EDN: HZOWZV.
- Cazzaniga S., Ballmer-Weber B.K., Gräni N., Spring P., Bircher A., Anliker M., Sonntag A.K., Piletta P., et al. Medical, psychological and socioeconomic implications of chronic hand eczema: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(4):628–637. DOI: 10.1111/jdv.13479.
- Никонова И.В., Орлов Е.В., Коннов П.Е. Состояние биоценоза кожи при микробной экземе. *Практическая медицина*. 2011;2(49):80–83 [Nikonova I.V., Orlov E.V., Konnov P.E. Condition of biocenosis skin at microbial eczema. *Prakticheskaya meditsina*. 2011;2(49):80–83 (in Russ.)]. EDN: NUBVJZ.
- Sohn A., Frankel A., Patel R.V., Goldenberg G. Eczema. *Mt Sinai J Med*. 2011;78(5):730–739. DOI: 10.1002/msj.20289.
- Andrashko Y.V., Khwaileh M.K. Specifics of the eczema patients' immune system depending on the clinical course of dermatosis. *Wiad Lek*. 2021;74(10 cz 2):2624–2626.
- Угай В.Г., Уджуху В.Ю., Потекаев Н.Н. Новые подходы к иммуномодулирующей терапии больных нуммулярной экземой. *Клиническая дерматология и венерология*. 2011;9(4):42–45 [Ugai V.G., Udzhukhu V.Yu., Potekayev N.N. Novel approaches to immunomodulating therapy of the patients presenting with nummular eczema. *Russian journal of clinical dermatology and venereology*. 2011;9(4):42–45 (in Russ.)]. EDN: QAAPCV.
- Banerjee S., Biehl A., Gadina M., Hasni S., Schwartz D.M. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017;77(5):521–546. DOI: 10.1007/s40265-017-0701-9.
- Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A., Ward M., Gadina M., O'Shea J.J. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843–862. DOI: 10.1038/nrd.2017.201.
- Virtanen A.T., Haikarainen T., Raivola J., Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs*. 2019;33(1):15–32. DOI: 10.1007/s40259-019-00333-w.
- Damsky W., King B.A. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):736–744. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.12.005.
- McInnes I.B., Anderson J.K., Magrey M., Merola J.F., Liu Y., Kishimoto M., Jeka S., Pacheco-Tena C., et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1227–1239. DOI: 10.1056/NEJMoa2022516.
- Shreberk-Hassidim R., Ramot Y., Zlotogorski A. Janus kinase inhibitors in dermatology: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):745–753.e19. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.12.004.
- Реестр лекарственных средств России: инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Панвэк*. [Register of medicines of Russia: instructions for the medical use of the drug Rinvoq (in Russ.)]. URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/upadacitinib-3942>
- Экзема. Клинические рекомендации* [Eczema. Clinical recommendations (in Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/246_2
- Шеренговская Ю.В., Горлова Н.А., Прохоров Д.В., Кузнецова М.Ю., Громова А.В. Роль интерлейкинов в оценке эффективности санаторно-курортного лечения больных с экземой. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2020;6(1):88 [Sherengovskaya Yu.V., Gorlova N.A., Prokhorov D.V., Kuznetsova M.Yu., Gromova A.V. The role of interleukins in evaluating the effectiveness of spa treatment of patients with eczema. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2020;6(1):88 (in Russ.)]. EDN: TEWWYB.
- Болотная Л.А., Калашникова В.С. Роль цитокинов в патогенезе хронической экземы. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2007;1-4(10):86–88 [Bolotnaya L.A., Kalashnikova V.S. The role of cytokines in the pathogenesis of chronic eczema. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya*. 2007;1-4(10):86–88 (in Russ.)].
- Hart P.H., Norval M. More Than Effects in Skin: Ultraviolet Radiation-Induced Changes in Immune Cells in Human Blood. *Front Immunol*. 2021;12:694086. DOI: 10.3389/fimmu.2021.694086.
- Hart P.H., Norval M., Byrne S.N., Rhodes L.E. Exposure to Ultraviolet Radiation in the Modulation of Human Diseases. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:55–81. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012809.
- Алипов Н.В., А.Л. Бакулев Сравнительная оценка влияния дальней длинноволновой и узкополосной средневолновой УФ-терапии на цитокиновый профиль и эндотелин-1 у детей, больных atopическим дерматитом. *Физиотерапевт*. 2017;(6):10–15 [Alipov N.V., Bakulev A.L. Comparative evaluation of the influence of long long-wave and narrow-band medium-wave UV-therapy on cytokine profile and endotelin-1 in children of patients with atopic dermatitis. *Fizioterapevt*. 2017;(6):10–15 (in Russ.)]. EDN: YAKLKH.

Поступила в редакцию 11.09.2022

Подписана в печать 23.12.2022

Для цитирования: Новикова Л.А., Донцова Е.В., Чернов А.В., Саурина О.С., Донцов В.Г., Борзунова Л.Н., Погодаева Т.И. Изменения уровней цитокинов в крови больных экземой при комплексном лечении с упадацинитибом. Человек и его здоровье. 2022;25(4):98–103. DOI: 10.21626/vestnik/2022-4/12. EDN: TKTWTB.

CHANGES IN CYTOKINE LEVELS IN THE BLOOD OF ECZEMA PATIENTS WITH COMPLEX TREATMENT WITH UPADACITINIB

© Novikova L.A., Dontsova E.V., Chernov A.V., Saurina O.S., Dontsov V.G., Borzunova L.N., Pogodaeva T.I.

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko (N.N. Burdenko VSMU)

10, Studencheskaya St., Voronezh, Voronezh region, 394036, Russian Federation

Objective: to study changes in immunological parameters in patients with true eczema during complex therapy with the use of upadacitinib.

Materials and methods. The work was performed with the participation of 131 patients aged 18 to 70 years (average age 58.7 ± 3.6 years) with a diagnosis of true eczema, who were on inpatient treatment. The patients were divided into 4 groups: the first group received basic drug therapy (BMT), the second – phototherapy (FT) and BMT (BMT+FT), the third – upadacitinib (UPA) and BMT (BMT+UPA), the fourth – BMT+FT+UPA. The content of IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, INF- γ , TNF- α in the blood serum of patients was determined by enzyme immunoassay before the start of treatment and 2 and 4 months after its start.

Results. Before the start of treatment, the values of IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, INF- γ , TNF- α in the blood serum of patients in comparison with healthy individuals were significantly increased (3.7-4.2 times) against the background of a decrease in the level of IL-10 (2 times). In patients of the first group, the cytokine level did not change significantly after 2 and 4 months from the start of treatment in comparison with the indicators before the start of treatment. In the second group, at all follow-up periods, the content of IL-10 significantly increased with a decrease in the levels of IL-1 β , IL-2 and IL-6. When using UPA in the third group, the content of IL-10 increased against the background of a marked decrease in all other cytokines studied. The greatest changes were noted in the fourth group during the complex treatment of UPA with FT and BMT: a significantly significant decrease in the levels of IL-1, IL-2, IL-6, INF- γ , TNF- α (by 53-67%, $p < 0.001$) against the background of an increase in the content of IL-10 (by 69%, $p < 0.001$). The preservation of the orientation and severity of the identified shifts after 4 months indicates their stability.

Conclusion. In patients with true eczema, the use of upadacitinib as part of complex treatment in combination with basic drug therapy and phototherapy causes a pronounced and prolonged correction of the cytokine profile in the blood.

Keywords: true eczema; basic drug therapy; phototherapy; janus kinase inhibitor; upadacitinib; cytokines.

Novikova Lyubov A. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3465-8348 E-mail: novla17@inbox.ru (corresponding author)

Dontsova Elena V. – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6119-2120 E-mail: ledn89@mail.ru

Chernov Alexey V. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Geriatrics of IAPe, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8462-7270. E-mail: oltaniks@list.ru

Saurina Olga S. – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Public Health, Hygiene, and Epidemiology of IAPe, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2182-1310. E-mail: o.saurina@vrngmu.ru

Dontsov Vladimir G. – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Geriatrics of IAPe, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5041-2623. E-mail: donczov50@inbox.ru

Borzunova Larisa N. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8606-9006. E-mail: lnborzunova@mail.ru

Pogodaeva Tamara I. – Assistant Lecturer at the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5609-3371. E-mail: pogodaeva.92@inbox.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFIRMITY WITH PRICIPLES OF ETHICS

The study was approved by the Ethics Committee of the Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 3 of 15.11.2018).

AUTHORS CONTRIBUTION

Novikova L.A. – concept and design of research, writing the text; Dontsova E.V. – concept and design of research; Chernov A.V. – editing the manuscript; Saurina O.S. – editing the manuscript; Dontsov V.G. – statistical data processing; Borzunova L.N. – collection and processing of material, writing the text; Pogodaeva T.I. – collection and processing of the material.

Received: 11.09.2022

Accepted: 23.12.2022

For citation: Novikova L.A., Dontsova E.V., Chernov A.V., Saurina O.S., Dontsov V.G., Borzunova L.N., Pogodaeva T.I. Changes in cytokine levels in the blood of eczema patients with complex treatment with upadacitinib. *Humans and their health*. 2022;25(4):98–103. DOI: 10.21626/vestnik/2022-4/12. EDN: TKTWTB