

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС И С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ПСОРИАЗА

В.В. Савицкий

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Псориаз широко распространен во всем мире. Он встречается у 2-10% населения разных стран. Патогенез псориаза до конца не выяснен.

Цель исследования – изучить содержание основных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных тяжелыми формами псориаза. Обследованы 52 пациента. Контрольную группу составили 27 здоровых лиц. Уровень цитокинов исследовали методом иммуноферментного анализа реактивами фирмы DRG (США). Анализ результатов исследования показал, что у больных псориазом выявлены: повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови и увеличение сывороточной концентрации С-реактивного белка в сравнении с контрольной группой.

Ключевые слова: псориаз, воспаление, сыворотка крови, цитокины, фактор некроза опухолей альфа, интерлейкин-6, интерлейкин-8, С-реактивный белок.

Введение

Псориаз широко распространен во всем мире. Дерматоз встречается у 2-10% населения разных стран. В настоящее время отмечается рост заболеваемости данной патологии в молодом возрасте, преобладание в структуре заболевания тяжелых, инвалидизирующих, нарушающих психический статус больных и резистентных к терапии форм псориаза [4]. Несмотря на многочисленные исследования, патогенез псориаза до конца не выяснен [14]. В настоящее время, наиболее широко признана иммунологическая теория патогенеза псориаза [13]. Нарушения иммунной системы выявляются как на клеточном, так и на гуморальном уровне и заключаются в изменении содержания иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, пула лимфоцитов в периферической крови, В и Т – популяций, клеток-киллеров, фагоцитарной активности сегментоядерных лейкоцитов и др. [5].

Главным патогистологическим признаком заболевания является гиперпролиферация эпидермиса, нарушение дифференцировки клеток, воспалительная инфильтрация эпидермиса и дермы. Эти процессы опосредуются главным образом активированными Т-клетками или клетками Лангерганса, которые выделяют различные хемокины и цитокины, лишенные специфичности в отношении антигенов и являющиеся медиаторами межклеточных коммуникаций [5].

В развитии воспаления местные механизмы превалируют над системными, что обусловлено стазом и барьерными свойствами очага поражения. Их нарушение при псориазе ведет к выходу в кровотоки повышенного количества цитокинов (в частности, интерлейкина – 1, фактора некроза опухолей альфа), стимулирующих производство белков острой фазы: С-реактивный белок (СРБ), компоненты комплемента, лактоферрин и др.

Параллельно при системном действии цитокинов, поступающих из очага воспаления, активируется гипоталамо-надпочечниковая система, действие гормонов которой направлено на подавление процессов вторичной альтерации ткани в очаге поражения, что автоматически приводит к снижению концентрации поступающих в кровотоки цитокинов. Под действием глюкокортикоидов развивается иммуносупрессия, позволяющая избежать чрезмерности иммунного ответа. Однако возможности ее не безграничны, и у больных со временем развивается гипокортицизм. Считается, что резервная способность коры надпочечников у больных псориазом сохраняется

в первые годы заболевания, а затем их функция истощается. Исследования симпатико-адреналовой системы у больных псориазом выявило существенное снижение ее функциональной активности [6]. Истощение гипоталамо-надпочечниковой и симпатико-адреналовой систем приводит к усилению действия цитокинов, среди которых ведущее место отводится фактору некроза опухолей-альфа.

Фактор некроза опухолей (ФНО) вырабатывается макрофагами, лимфоцитами, адипоцитами, тучными клетками [6]. Его уровни повышены как в крови, так и в пораженных тканях при тяжелых формах псориаза, а также в синовиальной жидкости при псориатическом артрите и находятся в прямой зависимости от активности патологического процесса. В результате эффективной терапии установлено закономерное снижение концентрации этого цитокина [3]. Стоит отметить, что в сыворотке крови уровни ФНО значительно ниже, чем те, которые найдены в тканевой жидкости, что предполагает его местное производство [8].

Фактор некроза опухоли альфа обладает способностью: повышать экспрессию адгезивных молекул на эндотелиальных клетках и кератиноцитах, мобилизуя циркулирующие клетки, участвующие в воспалительных реакциях к месту локального воспаления ткани; индуцировать синтез провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами и макрофагами, вызывающих воспалительную реакцию; индуцировать синтез фактора роста клеток эндотелия; стимулировать выработку белков острой фазы в печени; разобщать процессы окисления и фосфорилирования в митохондриях, направляя поток электронов не на образование аденозинтрифосфата, а на восстановление молекулярного кислорода, что препятствует аккумуляции энергии и стимулирует ее рассеивание в виде тепла [1, 6, 2].

Интерлейкин – 6 (ИЛ-6) образуется во всех клетках кожи, включая как неповрежденные, так и поврежденные псориазом кератиноциты, моноциты, клетки Лангерганса, а также меланоциты [6, 8]. Его производство активируют ИЛ-1 и ФНО [10]. Повышенные уровни ИЛ-6 и его рецепторов обнаружены в эпидермисе псориатических высыпаний, межклеточной жидкости папул, на фибробластах и даже в кератиноцитах. Уровни ИЛ-6 в тканевой жидкости в псориатических элементах значительно выше, чем в неповрежденной псориазом коже, коже здоровых людей и сыворотке. Уровни ИЛ-6 достоверно выше в прогрессирующую стадию псориаза по

сравнению со стационарной стадией. В результате эффективной терапии установлено закономерное снижение концентрации этого цитокина [8].

ИЛ-6 обладает выраженным пирогенным действием, а также индуктором терминальной дифференцировки В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки и дифференцировочным фактором для цитотоксических Т-лимфоцитов; стимулирует активность естественных киллерных клеток; вызывает продукцию белков острой фазы; действует как факторы хемотаксиса Т-клеток, стимулирует миграцию Т-клеток в эпидермис [6]. Данные о содержании ИЛ-6 в сыворотке больных псориазом являются спорными. Некоторые авторы не наблюдали никаких изменений, в то время как другие сообщили о повышенном уровне этого цитокина [8].

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) продуцируется многими клетками, включая и кератиноциты. Несколько исследований показали, что кератиноциты являются основным источником ИЛ-8 при псориазе [11, 12]. Его основные функции: стимуляция хемотаксиса нейтрофилов, базофилов и лимфоцитов, дегрануляция нейтрофилов, индукция ангиогенеза [6, 8]. Биологическое действие ИЛ-8 опосредуется рецепторами, расположенными на разных клетках. При этом наблюдается резкое повышение в 10 и более раз уровня ИЛ-8 в культуре кератиноцитов из пораженной и непораженной псориазом кожи больных по сравнению с кератиноцитами нормальной кожи [8]. Уровень ИЛ-8 строго коррелирует с клинической тяжестью псориаза и ответом на лечение [9].

Цель исследования – определить содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных тяжелыми формами псориаза (распространенной экссудативной, артропатической, псориатической эритродемией).

Материал и методы

Уровень цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-8) оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе «Dialab Elx 800» с помощью реактивов фирмы DRG (США).

Для этого нами были обследованы 52 пациента (40 мужчин и 12 женщин) с псориазом. Возраст больных от 18 до 74 лет. Преобладали больные с недифференцированной формой заболевания (34 человека). Легкая форма установлена у 17 пациентов. Давность заболевания составила от 2 недель до 51 года. У 44 пациентов диагностирована прогрессирующая стадия заболевания, у 8 – стационарная. У 23 больных, согласно критериям Н. Mathies, диагностирован псориагический артрит. Больных обследовали при поступлении в стационар. Контрольную группу составили 27 здоровых лиц (15 мужчин и 12 женщин).

Результаты обследования больных обработаны с помощью вариационной статистики Фишера-Стьюдента с вычислением средней арифметической, среднего квадратичного отклонения, ошибки средней, показателя вероятности различий (t) и представлены в таблицах. Различия считали достоверными при уровне значимости не выше $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Между мужчинами и женщинами в контрольной группе достоверных различий в содержании ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа и С-реактивного белка не установлено (табл. 1).

Установлено достоверное снижение ИЛ-6 в группе старше 30 лет относительно более молодой возрастной группы (табл. 2).

Таблица 1 – Уровни цитокинов и СРБ в крови доноров при разделении по полу

Показатель, единицы измерения	Доноры (n=27)		p
	мужчины (n=15)	женщины (n=12)	
ИЛ-8, pg/ml	65,53±11,22	56,42±8,53	-
ИЛ-6, pg/ml	1,53±0,83	2,42±0,78	-
ФНО- α , pg/ml	52,80±16,11	52,08±10,64	-
СРБ, mg/l	6,11±2,30	9,06±3,55	-

Таблица 2 – Уровни цитокинов и СРБ в крови доноров при разделении по возрасту

Показатель, единицы измерения	Возраст доноров, лет (n=27)		p
	18-30 (n=13)	старше 30 (n=14)	
ИЛ-8, pg/ml	52,00±8,93	70,29±10,96	-
ИЛ-6, pg/ml	3,15±0,95	0,79±0,54*	0,025
ФНО- α , pg/ml	55,08±14,25	50,07±14,37	-
СРБ, mg/l	7,97±2,98	6,91±2,81	-

Все исследуемые нами показатели, при сравнении с донорами, были достоверно повышены у больных псориазом (табл. 3).

Таблица 3 – Уровни цитокинов и СРБ в крови у доноров и пациентов с тяжелыми формами псориаза

Показатель, единицы измерения	Обследуемые контингенты (n=78)		p
	доноры (n=27)	пациенты (n=51)	
ИЛ-8, pg/ml	61,48±7,22	126,53±16,01*	0,0005
ИЛ-6, pg/ml	1,93±0,57	6,94±2,46*	0,025
ФНО- α , pg/ml	52,48±9,95	82,67±10,57*	0,025
СРБ, mg/l	7,42±2,01	34,68±6,09*	0,0005

Что касается гендерных и возрастных различий у лиц, страдающих тяжелыми формами псориаза, то достоверных различий в содержании ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа и С-реактивного белка в разных группах нами не установлено (табл. 4).

Таблица 4 – Уровни цитокинов и СРБ в крови у пациентов с тяжелыми формами псориаза при разделении по полу

Показатель, единицы измерения	Пациенты (n=51)		p
	мужчины (n=39)	женщины (n=12)	
ИЛ-8, pg/ml	123,28±19,10	137,08±28,97	-
ИЛ-6, pg/ml	7,61±3,21	4,76±0,49	-
ФНО- α , pg/ml	77,05±11,42	100,93±25,56	-
СРБ, mg/l	34,76±7,67	34,43±7,45	-

Повышение уровней провоспалительных цитокинов у больных тяжелыми формами псориаза согласуется с данными других авторов [1, 3, 5, 6, 8, 9, 10].

Уровни цитокинов и СРБ у пациентов с тяжелыми формами псориаза при разделении их по возрасту представлены в табл. 5.

Таблица 5 – Уровни цитокинов и СРБ у пациентов с тяжелыми формами псориаза при разделении по возрасту

Показатель, единицы измерения	Возраст пациентов, лет (n=51)		p
	18-30 лет (n=12)	> 30 лет (n=39)	
ИЛ-8, pg/ml	101,92±15,51	134,10±20,32	-
ИЛ-6, pg/ml	5,46±2,20	7,39±3,15	-
ФНО- α , pg/ml	84,93±25,66	81,97±11,55	-
СРБ, mg/l	36,96±15,45	33,98±6,51	-

Установленное нами достоверное увеличение С-реактивного белка у больных тяжелыми формами псориаза говорит об активности воспалительного процесса у пациентов и позволяет косвенно судить об уровне провоспалительных цитокинов в крови пациентов, поскольку его выработка стимулируется провоспалительными цитокинами (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6) [6].

Выводы

1. У больных тяжелыми формами псориаза выявлено достоверное повышение уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови: ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-8, в сравнении с контрольной группой.
2. В плазме крови больных тяжелыми формами псориаза выявлено достоверное увеличение уровней СРБ.
3. В возрастной группе доноров старше 30 лет установлено достоверное снижение в сыворотке крови ИЛ-6 в сравнении с более молодой возрастной группой.
4. При разделении доноров по полу, достоверных различий в содержании провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка не выявлено.
5. При разделении больных псориазом по возрасту и полу достоверных различий в содержании ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа и С-реактивного белка не установлено.

Список использованной литературы

1. Короткий, Н.Г. Первый опыт применения анти-ФНО-альфа (ремикеид) при лечении тяжело протекающего псориаза / Н.Г. Короткий // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – №4. – С. 35-36.
2. Лукьянов, А.М. Псориаз: объективизация выбора рациональной терапии: учеб. – метод. пособие / А.М. Лукьянов. – Минск: Доктор Дизайн, 2011. – 192 с.
3. Смирнова, Л.М. Инфликсимаб при псориазе: европейский взгляд / Л.М. Смирнова, Н.Г. Кочергин // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т.14, №5. – С. 362-367.
4. Филимонкова, Н.Н. Псориазическая болезнь: клинико-иммунологические варианты, патогенетическое обоснование дифференцированной терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.36. / Н.Н. Филимонкова; Урал. НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии. – Челябинск, 2001. – 46 с.
5. Шебашова, Н.В. Система цитокинов у больных псориазом и псориазическим артритом и возможные пути ее коррекции / Н.В. Шебашова // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2003. – №3. – С. 26-30.
6. Шилов, В.Н. Псориаз: решение проблемы: (этиология, патогенез, лечение) / В.Н. Шилов. – М.: Издатель В.Н. Шилов, 2001. – 304 с.
7. Bos, J.D. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations / J.D. Bos, M.A. De Rie // Immunology Today. – 1999. – Vol.20, №1. – P. 40-45.
8. Cytokines and anticytokines in psoriasis / A.T. Pietrzak [et al.] // ClinicaChimicaActa. – 2008. – Vol.394. – P. 7-21.
9. Increased spontaneous production of IL-8 in peripheral blood monocytes from the psoriatic patient: relation to focal infection and response to treatments/ Y. Teranishi [et al.] // Journal of Dermatological Science. – 1995. – Vol.10, №1. – P. 8-15.
10. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes / R.M. Grossman [et al.] // Proceedings of the national academy of sciences of USA. – 1989. – Vol.86, №16. – P. 6367-6371.
11. Interleukin-17 and interferon- γ synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes / M.B. Teunissen [et al.] // The Journal of Investigative Dermatology. – 1998. – Vol.111, №4. – P. 645-649.
12. Ozawa, M. Localization of IL-8 and complement components in lesional skin of psoriasis vulgaris and pustulosis palmaris et plantaris / M. Ozawa, T. Terui and H. Tagami // Dermatology. – 2005. – Vol.211, №3. – P. 249-255.
13. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis / J.M. Gelfand [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol.296, №14. – P.1735-1741.
14. Van de Kerkhof. The evolution of the psoriatic lesion / Van de Kerkhof // British Journal of Dermatology. – 2007. – Vol.157, №1. – P. 4-15.

Cytokine status and c-reactive protein in patients with severe psoriasis

V.V. Savitsky

SEE «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»

Psoriasis is widely spread throughout the world and occurs in 2-10% of the population in different countries. Pathogenesis of psoriasis is not fully understood.

The purpose of the study was to investigate the content of the main pro-inflammatory cytokines in the serum of patients with severe psoriasis (diffuse exudative, erythrodermic, psoriatic arthritis). We examined 52 patients. The control group consisted of 27 healthy individuals. The level of cytokines was investigated by ELISA with reagents manufactured by DRG (USA). Analysis of the results of the study showed that patients with psoriasis had elevated levels of proinflammatory cytokines in the blood and increased serum concentrations of C-reactive protein compared with the control group.

Key words: psoriasis, inflammation, blood serum, inflammation, cytokines, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein.

Поступила 04.05.2012