

В.П. Федотов, В.А. Визир, Г.И. Макурина
Запорожский государственный медицинский университет

Особенности иммунорегуляторных процессов у больных псориазом в сочетании с гипертонической болезнью

Цель работы — изучение особенностей иммунорегуляторных процессов путем определения уровней цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 у больных псориазом в сочетании с гипертонической болезнью.

Материалы и методы. Результаты исследования основаны на данных комплексного обследования и динамического наблюдения за 102 больными, которые были распределены на три группы: I группа (основную) — 27 больных псориазом в сочетании с гипертонической болезнью II стадии, II — 26 больных псориазом, III — 49 больных гипертонической болезнью II стадии. Для оценки степени тяжести псориаза использован индекс Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Уровни интерлейкинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в сыворотке крови определяли методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа. Статистический анализ проводили с использованием пакетов прикладных программ Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., номер лицензии AXXR712D833214FAN5), Microsoft Excel 2003, SPSS 15.

Результаты и обсуждение. У больных псориазом в сочетании с гипертонической болезнью достоверно чаще, чем при псориазе, встречаются более тяжелые и распространенные формы дерматоза, высокий процент экссудативных, стойко протекающих форм с более частыми рецидивами, что сопровождалось высокими показателями уровней ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-6.

Выводы. У больных псориазом в сочетании с гипертонической болезнью отмечены высокие уровни провоспалительных цитокинов, ассоциирующиеся с более тяжелым течением дерматоза в сравнении с больными изолированным псориазом и артериальной гипертензией.

Ключевые слова

Псориаз, гипертоническая болезнь, цитокины.

Псориаз (Пс) занимает одно из ведущих мест среди заболеваний кожи. Частота встречаемости этого дерматоза в мире составляет 1,5–5 %, при этом определяется неуклонный рост его тяжелых и инвалидизирующих форм [4, 5]. Изучение механизмов развития Пс, факторов, способствующих формированию, развитию и рецидивированию заболевания, остаются актуальными.

Отмечена общность механизмов нарушения системной гемодинамики при Пс и гипертонической болезни (ГБ) в виде патогенетической десинхронизации определенных регуляторных процессов [1].

Известно, что Пс является аутоиммунным заболеванием [6, 9], соответственно в его развитии и прогрессировании важное значение имеют иммунные нарушения. Патологический процесс при Пс включает комплекс иммунологических

реакций с развитием воспалительного процесса в коже, нарушением пролиферации и дифференцировки кератоцитов, что приводит к формированию типичных псориазических папул. Миграция нейтрофильных гранулоцитов в кожу, образование микроабсцессов, интенсивность и характер сосудистой реакции, состав периваскулярных инфильтратов обуславливают различия между клиническими формами псориаза. Установлено, что не последнюю роль в формировании и развитии этих процессов играют провоспалительные цитокины [2, 6].

Одними из провоспалительных цитокинов являются интерлейкины: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6. Отечественные и зарубежные исследователи установили, что ИЛ-1 является медиатором воспаления и иммунитета, синтезируется в организме многими клетками, в том числе кератиноцитами [2, 7]. Существует два ИЛ-1: ИЛ-1 α и ИЛ-1 β .

ИЛ-1 α является эпидермальным цитокином, поскольку преимущественно вырабатывается кератиноцитами и обеспечивает межклеточную коммуникацию [2]; ИЛ-1 β способен индуцировать NO-синтазы, способствуя повышению выработки азота оксида [8]. Одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления является ИЛ-6, при этом он может действовать как про-, так и противовоспалительный цитокин [8]. Кроме того, этот цитокин активно принимает участие в стимуляции пролиферации и индукции цитотоксических Т-лимфоцитов, а также индукции дифференцировки В-клеток в антителопродукты. Представляет интерес и тот факт, что ИЛ-6 является одним из ведущих провоспалительных цитокинов, участвующих в формировании артериальной гипертензии [3].

Вопросы, касающиеся состояния цитокинового статуса у больных Пс, а особенно в сочетании с ГБ, остаются предметом оживленных дискуссий в научных кругах и не могут считаться окончательно решенными. Определение профиля цитокинов можно рассматривать как важнейшую характеристику функционального состояния иммунной системы, позволяющую понять механизм патогенеза заболеваний. Кроме того, анализ уровня цитокинов является одним из ключевых параметров в ходе изучения эффективности предлагаемых методов терапии дерматоза. Таким образом, становится очевидной необходимость изучения роли цитокинов у пациентов с Пс при сопутствующей ГБ в определении особенностей нарушения и механизмов иммунологической регуляции для выработки алгоритма дальнейшей адекватной терапии.

Материалы и методы

Результаты исследования основаны на данных комплексного обследования и динамического наблюдения за 102 больными. Все пациенты были распределены в три группы: I (основная) — 27 больных Пс в сочетании с ГБ (Пс + ГБ), II — 26 больных только Пс и III — 49 больных только ГБ (группы сравнения). Пациенты I и III групп имели II стадию ГБ с уровнем гипертензии I–II степени различного кардиоваскулярного риска, без адекватной систематической антигипертензивной терапии. Больные I и III групп по данным комплексного обследования не имели хронической патологии почек или поражения почечных сосудов. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

Для оценки тяжести заболевания использован индекс Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Этот показатель является объективной клинической системой для определения площа-

ди пораженной поверхности тела и интенсивности основных симптомов. Оценивалась степень тяжести и распространенности кожного процесса: PASI меньше или равен 10 — легкая степень, PASI от 10 до 30 — средняя степень тяжести, PASI больше или равен 30 — тяжелая степень течения дерматоза.

Всем пациентам I и II групп проводили стандартное лечение в условиях дерматологического стационара: дезинтоксикационную и гипосенсибилизирующую терапию, антигистаминные препараты, гепатопротекторы, витамины, цитостатики (метотрексат); физиотерапию; топическую терапию. Больным I и III групп после обследования и консультации кардиолога назначалась традиционная адекватная антигипертензивная терапия с персональным подбором патогенетически обоснованного лечения.

Уровни ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в сыворотке крови исследованы методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Bender MedSystems GmbH (Австрия). Исследование проводили на базе иммунологического отдела Учебного медико-лабораторного центра Запорожского государственного медицинского университета (свидетельство об аттестации № 03914, выданное Главной организацией метрологической службы ДВНЗ «Тернопольский государственный медицинский университет МЗ Украины» 25.06.2014, действующее до 24.06.2019).

Статистический анализ проводили с использованием пакетов прикладных программ Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., номер лицензии AXXR712D833214FAN5), Microsoft Excel 2003, SPSS 15. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. С целью исключения влияния характера распределения изучаемых величин, выраженных в количественных шкалах, предпочтение отдавали непараметрическим статистическим методам анализа (для проверки гипотезы о нормальности распределения вариант, выраженных в количественной шкале, применяли коэффициенты асимметрии и эксцесса, а также критерии Шапиро—Уилкса и χ^2 , сравнивая полученные данные с соответствующими критическими величинами при $p < 0,05$). Финальные цифровые данные представляли в виде: среднее значение \pm стандартная ошибка средней величины (95 % доверительный интервал). В случае нормального распределения использовали процедуру однофакторного дисперсионного анализа с последующим использованием Ньюмена—Кейлса, учитывая множественность сравнений. В случаях, когда распределение исследуемых переменных

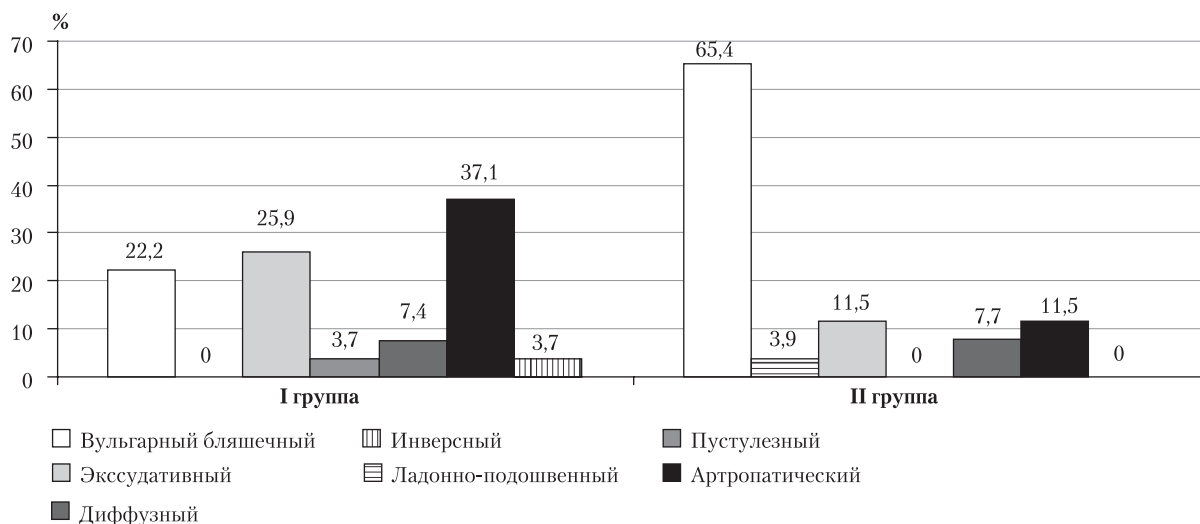


Рисунок. Характеристика псориаза у больных I и II групп

не соответствовал нормальному закону, использовали непараметрические — критерий Краскела—Уоллиса с дальнейшим сравнением по Геймса—Ховелла. Степень взаимосвязи между парами независимых признаков, выраженных в количественных шкалах, оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Пирсона (r), Спирмена (R) в зависимости от характера распределения переменных. Для определения наличия и характера зависимости между числовыми переменными использовали регрессионный анализ, используя линейную, логарифмическую, степенную, экспоненциальную, полиномиальную (второй и третьей степени) модели, добиваясь независимого (с помощью критерия Дарбина—Уотсона), нормального распределения остатков (в качестве критерия согласия применяли величины асимметрии и эксцесса). При анализе регрессионных уравнений принимали во внимание величину множественного коэффициента корреляции и величину коэффициента детерминации R².

Результаты и обсуждение

Пациенты всех групп были статистически достоверно сопоставимы по возрасту, полу и продолжительности заболевания.

Клинические проявления Пс в I и II группах имеют существенные отличия. В целом в I и II группах кожный процесс у 1/3 больных имел ограниченный характер, у остальных — распространенный. У большинства обследованных I группы (73,1 %) были многократные рецидивы в течение года в отличие от пациентов II группы (25,9 %). Фактор наследственности у пациентов II группы наблюдался чаще. Так, во II группе у 6 пациентов отмечена отягощенная наслед-

ственность по псориазу, в I — у 4. Зимний тип псориаза установлен у 11 (40,7 %) больных I группы (у 12 (46,2 %) пациентов II группы), летний — у 2 (7,5 %) и 2 (7,6 %) соответственно, недифференцированный — у 14 (51,8 %) и 12 (46,2 %).

На рисунке представлена характеристика псориаза пациентов I и II групп.

Как видно, вульгарный псориаз (каплевидный, нумулярный, бляшечный, включая бляшечно-себорейный) диагностирован у 6 (22,2 %) пациентов I группы и 17 (65,4 %) больных II группы, ладонно-подошвенный псориаз — у 1 (3,9 %) пациента II группы. Следует отметить тот факт, что в значительной части случаев I группы наблюдалась более яркая клиника псориаза, проявляющаяся в виде более инфильтрированных, экссудативных папул с образованием на поверхности не только характерного вида чешуек, но и серозно-геморрагических корок. Подчеркивая специфический для этой группы характер течения бляшечного псориаза, мы выделили отдельно эту категорию пациентов для сравнения в обеих группах. Так, в I группе их количество в 2,3 раза (25,9 и 11,5 %; p < 0,05) превосходило количество II группы. Диффузный вариант течения псориаза отмечен у 2 (7,4 %) больных I группы и 2 (7,7 %) пациентов II группы. Пустулезный псориаз установлен лишь у 1 (3,7 %) пациента I группы. В основной группе достоверно в 3,2 раза преобладала одна из самых тяжелых форм псориаза — артропатическая (37,1 и 11,5 %; p < 0,05) на фоне высокой частоты онихопатии (81,5 и 69,2 %; p < 0,05), являющейся предиктором тяжести псориаза.

Степень риска сердечно-сосудистых осложнений в I и II группах оценена как очень высокая

Таблица. Показатели уровней цитокинов у обследованных больных

Показатель цитокинов, пг/мл	Группа больных			P
	I группа (n = 27)	II группа (n = 26)	III группа (n = 49)	
ИЛ-1α	1,72 ± 0,43 (0,86–2,58)	0,46 ± 0,07 (0,32–0,6)	0,37 ± 0,04 (0,29–0,44)	I–II < 0,05 I–III < 0,05 II–III < 0,05
ИЛ-1β	0,55 ± 0,15 (0,25–0,84)	0,17 ± 0,05 (0,06–0,27)	0,07 ± 0,01 (0,06–0,08)	I–II < 0,05 I–III < 0,05 II–III < 0,05
ИЛ-6	5,25 ± 0,81 (3,63–6,87)	0,77 ± 0,11 (0,55–0,99)	0,89 ± 0,1 (0,69–1,09)	I–II < 0,05 I–III < 0,05 III–II < 0,05

у 6 (23,1 %) больных I группы и 17 (34,7 %) пациентов III группы, как средняя — у 12 (44,4 %) и 14 (28,6 %) соответственно, как высокая — у 9 (33,3 %) и 18 (36,7 %). Индекс массы тела у пациентов I группы составил (29,09 ± 0,96) кг/м², во II группе — (25,72 ± 1,61) кг/м², в III — (30,52 ± 1,07) кг/м².

Как свидетельствуют данные таблицы, у больных I и II группы достоверно увеличены уровни ИЛ-1 (1α и 1β) в сравнении с пациентами III группы: II — ИЛ-1β увеличен в 1,4 раза (p < 0,05), а в I — в 6,9 раза (p < 0,05); у больных II группы уровень ИЛ-1α выше в 1,2 раза (p < 0,05), а в I — в 4,6 раза (p < 0,05). При этом в I группе уровни ИЛ-1α и -1β были достоверно выше, чем во II группе: в 3,2 раза (p < 0,05) и 3,7 раза (p < 0,05). Показатель уровня ИЛ-6 у больных I группы также был достоверно выше по отношению как ко II группе (в 6,8 раза; p < 0,05), так и к III группе (в 5,8 раза; p < 0,05). В III группе уровень ИЛ-6 оказался выше на 15,6 % (p < 0,05), чем во II группе.

Выводы

1. Клиническими особенностями псориаза в сочетании с гипертонической болезнью является преобладание тяжелых, распространенных форм с явлениями экссудации: артропатический псориаз встречается в 3,2 раза (p < 0,05), экссудативный — в 2,3 раза (p < 0,05) чаще по сравнению с больными, страдающими изолированно псориазом или гипертонической болезнью.

2. У больных псориазом в сочетании с гипертонической болезнью отмечаются достоверно более высокие уровни интерлейкинов (ИЛ-1α — в 4,6 и 3,7 раза (p < 0,05); ИЛ-1β в 6,9 и 3,2 раза, (p < 0,05); ИЛ-6 — в 6,8 и 5,8 раза (p < 0,05)) в сравнении с пациентами, страдающими только псориазом или гипертонической болезнью соответственно.

3. Установлена достоверная прямая однонаправленная корреляционная связь между высокими концентрациями интерлейкинов в сыворотке крови и тяжестью дерматоза у пациентов, страдающих псориазом в сочетании с гипертонической болезнью.

Список литературы

1. Горбунцов В.В. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений псориаза у больных с сопутствующей эссенциальной артериальной гипертензией // Вестн. дерматол. и венерол.— 1998.— № 2.— С. 51–53.
2. Катунина О.Р., Резайкина А.В. Провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО-α в очагах пораженной кожи больных псориазом // Вестн. дерматол. и венерол.— 2011.— № 4.— С. 25–30.
3. Ковальова О.М., Піонова О.М. Взаємозв'язок показників ліпідотранспортної системи і вуглеводного обміну в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутнім ожирінням // Експер. і клін. медицина.— 2011.— № 3.— С. 61–69.
4. Коркава Ю.Л. Псориаз и псориапатический артрит: актуальные вопросы // Совр. ревматол.— 2012.— № 3.— С. 28–32.
5. Солошенко Э.Н. Псориаз: этиопатогенез, стратегия терапии

с учетом стадии и тяжести процесса // Междунар. мед. журнал.— 2008.— № 3.— С. 91–95.

6. Степаненко Р.Л. Патогенетична роль імунних факторів у формуванні запального процесу при псоріазі // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 4 (51).— С. 84–92.
7. Apostolakis S., Vogiatzi K., Krambovitis E., Spandidos D.A. IL-1 cytokines in cardiovascular disease: diagnostic, prognostic and therapeutic implications // Cardiovascular & hematological agents in medicinal chemistry.— 2008.— Vol. 6 (2).— P. 150–158.
8. Kim S.H., Mok J.W., Kim H.S., Joo C.K. Association of -31T > C and -511 C > T polymorphisms in the interleukin 1 beta (IL1B) promoter in Korean keratoconus patients // Mol. Vis.— 2008.— Vol. 14.— P. 2109–2116.
9. Lima E.A., Lima M.A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis // An. Bras. Dermatol.— 2011.— Vol. 86 (6).— P. 1151–1158.

В.П. Федотов, В.А. Візір, Г.І. Макуріна

Запорізький державний медичний університет

Особливості імунорегуляторних процесів у хворих на псоріаз із супутньою гіпертонічною хворобою

Мета роботи — вивчення особливостей імунорегуляторних процесів шляхом визначення рівнів цитокінів ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 у хворих на псоріаз у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Матеріали та методи. Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження і динамічного спостереження за 102 хворими, яких було розподілено на три групи: I група (основна) — 27 хворих на псоріаз у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії, II — 26 пацієнтів із псоріазом, III — 49 хворих з гіпертонічною хворобою II стадії. Для оцінки тяжкості псоріазу використано індекс Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Рівні інтерлейкінів ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 у сироватці крові досліджено методом непрямого твердофазного імуноферментного аналізу. Статистичний аналіз проведено з використанням пакетів прикладних програм Statistica® for Windows 6.0 (Statsoft Inc., номер ліцензії AXXR712D833214FAN5), Microsoft Excel 2003, SPSS 15.

Результати та обговорення. У хворих на псоріаз у поєднанні з гіпертонічною хворобою достовірно частіше, ніж при псоріазі зустрічалися тяжкі й поширені форми дерматозу, високий відсоток ексудативних, тяжких форм з частішими рецидивами, що супроводжувалося високими показниками рівнів ІЛ-1 α , ІЛ-1 β та ІЛ-6.

Висновки. У хворих на псоріаз у поєднанні з гіпертонічною хворобою відзначено високі рівні прозапальних цитокінів, що асоціюються з більш тяжким перебігом дерматозу порівняно з хворими з ізольованим псоріазом та артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: псоріаз, гіпертонічна хвороба, цитокіни.

V.P. Fedotov, V.A. Vizir, G.I. Makurina

Zaporizhzhia State Medical University

Features of immunoregulatory processes in patients with psoriasis and concomitant essential hypertension

Objective — Purpose of the work — to study the features of immunoregulatory processes by means of assessment of levels of IL-1 α , IL-1 β , IL-6 cytokines in patients with psoriasis in combination with hypertension.

Materials and methods. The findings are based on data of a comprehensive survey and follow-up of 102 patients who were divided into 3 groups: the main group (I group) — 27 patients with psoriasis in combination with hypertension of stage II, the II group — 26 patients with psoriasis, III group — 49 patients with essential hypertension of stage II. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) was used to assess the severity of psoriasis. Examination of IL-1 α , IL-1 β , IL-6 interleukins in serum were determined by indirect ELISA. Statistical analysis was performed using software packages Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., N of license AXXR712D833214FAN5), Microsoft Excel 2003, SPSS 15.

Results and discussion. Patients with psoriasis in combination with essential hypertension as compared to those with psoriasis had significantly more frequent severe and widespread forms of dermatosis, a high percentage of exudative, persistently flowing forms, with more frequent relapses, accompanied by high indicators of levels of IL-1 α , IL 1 β and IL-6.

Conclusions. The data indicate the presence of unidirectional direct correlation between concentrations of interleukins and severity of psoriasis in patients with psoriasis in combination with hypertension.

Key words: psoriasis, hypertension, cytokines.

Дані про авторів:

Федотов Валерій Павлович, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини Запорізького державного медичного університету

Візір Вадим Анатолійович, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішніх хвороб № 2 Запорізького державного медичного університету
Макуріна Галина Іванівна, к. мед. н., доц. кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини Запорізького державного медичного університету

69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26

E-mail: makurina.g@yandex.ua.