

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПСОРИАЗОМ И ИХ СОЧЕТАНИЕМ

Л.В. ЕГОРЕНКОВА, доцент И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор А.П. БАРАНОВ, А.Г. БУЗИН

*Государственное образовательное учреждение
«Российский государственный медицинский университет Росздрава»,
Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва,
Российская Федерация*

Рассмотрены данные литературы по изучаемой проблеме. Установлено, что у больных ИБС в сочетании с псориазом имеет место активация системы цитокинов по воспалительному типу. Показаны сдвиги, возникающие в системе цитокинов при данной сочетанной патологии, отражающие сходство патогенетических механизмов поражения сосудистой стенки при ИБС и кожи и метаболизма — при псориазе.

В последние годы много внимания уделяется иммунологической концепции развития псориаза [1–3], согласно которой этот дерматоз представляет собой генетически детерминированное, аутоиммунное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся Т-клеточно опосредованной гиперпролиферацией кератиноцитов. Участие Т-клеток в развитии псориаза рассматривается как проявление воспалительного процесса [4].

Сущность таких базисных патофизиологических процессов, как воспаление и атеросклероз, является предметом научного исследования на протяжении более 150 лет. В связи с увеличивающимся в настоящее время числом экспериментальных и клинических доказательств считается, что воспалительный процесс играет важную роль в патогенезе атеросклероза и его осложнений [5–7]. Хронический воспалительный ответ в сосудистой стенке вызывает формирование повреждения, которое сопровождается повреждением миокарда [6].

Исследованиями последних лет показано, что центральная роль в развитии воспалительного процесса, как при псориазе, так и при атеросклерозе, принадлежит цитокинам.

Одним из ключевых цитокинов в патогенезе атеросклероза является ИЛ-6. Этот цитокин, по данным современных авторов, имеет значение для раннего прогноза высокого риска серьезных кардиоваскулярных событий [7], является показателем тяжести течения заболеваний сердца [8], маркером высокого риска смерти от инфаркта миокарда. Роль ИЛ-6 в патогенезе псориаза, а также псориазического артрита отмечают многие современные исследователи [4], обращая внимание на увеличение экспрессии этого провоспалительного цитокина по мере нарастания тяжести псориазического поражения.

Данные литературы свидетельствуют и о важной роли кожной и системной гиперэкспрессии некоторых других цитокинов I типа, таких как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8, в патогенезе псориаза [4], а также в развитии атеросклероза и его осложнений [8].

Не полностью изученным остается значение продуцируемого Т-лимфоцитами провоспалительного

цитокина ИЛ-2 в патогенетических механизмах развития описываемых синдромов. Имеются данные, указывающие на прямое участие ИЛ-2 в ассоциации с CRP в провоцирующем механизме развития острого коронарного синдрома [9]. По другим источникам, увеличение концентрации растворимых рецепторов ИЛ-2 в крови является независимым прогностическим фактором агрессивного клинического течения дилатационной кардиомиопатии и превышает их уровень в крови больных ИБС в сравнительном исследовании.

Данные немногочисленных работ, посвященных изучению роли ИЛ-2 в развитии псориаза, позволяют считать системную аппликацию Т-клеточного фактора роста ИЛ-2 триггером псориазического воспаления и указывают на ключевую роль этого цитокина в инициации и поддержании повреждения при псориазе [3]. Многие исследования демонстрируют митогенность высоких уровней продукции ИЛ-2 по отношению к кератиноцитам [8].

Среди цитокинов, относящихся к Т-клеткам первого типа и играющих немаловажную роль в патогенезе псориаза и атеросклероза, важное место занимает γ -IF — один из трех типов интерферона человека, обладающий наиболее выраженными иммуномодулирующими свойствами и, в меньшей степени, противовирусной активностью; он способен повышать поверхностную экспрессию молекул адгезии на кератиноцитах [2] и является митогенным по отношению к кератиноцитам. Многие авторы однозначно утверждают, что высвобождение γ -IF из псориазических Т-клеток — основной фактор, запускающий и поддерживающий повреждение при псориазе, а повышение сывороточной концентрации γ -IF положительно коррелирует с тяжестью течения заболевания [3].

Более того, как указывают современные литературные источники, γ -IF уменьшает синтез коллагена гладкомышечными клетками и активирует макрофаги, разрушающие коллаген и эластин [6], стимулирует систему свертывания крови и нарушает продукцию оксида азота клетками эндотелия, что способствует возникновению и прогрессированию атеросклероза и его осложнений.

Среди цитокинов, выполняющих значительную роль в инициации патологического процесса при псориазе [1, 9] и в патогенезе атеросклероза [5, 7], современные исследователи выделяют фактор некроза опухоли- α (TNF- α).

TNF- α создает основу псориазического повреждения [1], усиливая продукцию провоспалительных молекул, в частности IL-1, IL-6, IL-8, IF- γ каппа В, вазоактивного интестинального пептида и молекул адгезии, таких как интерцеллюлярные адгезивные молекулы-1, Р-селектин, Е-селектин, увеличивая экспрессию молекул адгезии на кератиноцитах, типичных для псориазического повреждения, и усиливая продукцию кератиноцитами IL-6, который, в свою очередь, еще более увеличивает пролиферацию кератиноцитов, и IL-8, содействующего аккумуляции гранулоцитов [2].

Результаты многочисленных исследований показывают увеличение сывороточного уровня TNF- α у больных атеросклерозом на начальных этапах развития заболевания с прогрессирующим нарастанием его уровня по мере утяжеления процесса [5, 7].

Таким образом, анализ научной литературы последних лет приводит к выводу, что большинство исследователей получают сходные данные о повышении уровня основных провоспалительных цитокинов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также о повышении различных классов TNF у пациентов с псориазической болезнью. Вместе с тем состояние системы цитокинового ответа у больных с комбинацией атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы и распространенного псориаза еще недостаточно изучено. Выявление его особенностей при данной сочетанной патологии и явилось целью настоящей работы.

Исследование было проведено у 105 больных обоего пола с верифицированными диагнозами псориаз и/или ИБС, лечившихся в дерматологическом отделе-

нии ГКБ №14 им. В.Г. Короленко и кардиологическом отделении МСЧ №47. Из них в первую группу вошли 20 больных ИБС, во вторую — 20 пациентов с распространенной и артропатической формами псориаза, третью группу составили 75 пациентов, страдающих ИБС и псориазом. Средний возраст пациентов был равен в первой группе 65,0 \pm 2,2, во второй — 60,2 \pm 1,5, в третьей — 63,0 \pm 2,4 года. Длительность заболевания составляла в первой группе 9,6 \pm 1,5, во второй — 16,3 \pm 3,2, в третьей — 10,7 \pm 1,2 года и 18,8 \pm 2,4 года соответственно для ИБС и псориаза.

Верификацию диагноза псориаз проводили клинически и с применением скарификационного теста. Диагноз ИБС устанавливали клинически и с помощью стресс-эхокардиографии на аппарате производства «GE Medical Systems», США.

Сыворотка крови для определения ее биохимических показателей и содержания цитокинов забиралась утром натощак и обрабатывалась в соответствии с требуемым протоколом. Биохимические исследования выполнялись на автоматическом анализаторе производства «Cobas Mira», Япония. Определение уровней провоспалительных цитокинов IL-2, IL-6, TNF- α и γ -IF проводили методом ELISA с применением калиброванных тест-систем американского производства.

Результаты определения основных показателей липидного обмена у больных приведены в табл. 1.

Таким образом, существенных различий по основным показателям липидного обмена между выделенными группами не было. Пациенты всех групп имели сходные нормальные показатели липидного обмена.

Результаты исследования уровней основных провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6, TNF- α и γ -IF) в группах обследованных представлены в табл. 2.

Как видно из представленных данных, у всех больных имело место статистически достоверное

Таблица 1

Основные показатели липидного обмена у обследованных больных

Показатели, ммоль/л	Группы больных			Референтные значения, ммоль/л
	первая, n = 20	вторая, n = 20	третья, n = 75	
Общий холестерин	4,74 \pm 0,41	4,48 \pm 0,30	5,11 \pm 0,46	\leq 5,7
Триглицериды	1,96 \pm 0,19	1,58 \pm 0,41	1,60 \pm 0,11	\leq 2,3
Холестерин ЛПНП	3,30 \pm 0,21	3,16 \pm 0,18	3,42 \pm 0,15	2,0–5,3
Холестерин ЛПВП	1,61 \pm 0,09	1,45 \pm 0,07	1,48 \pm 0,09	\geq 0,9
Индекс атерогенности	1,94 \pm 0,15	2,09 \pm 0,23	2,45 \pm 0,20	<3

Таблица 2

Основные показатели цитокинового статуса сыворотки крови больных

Показатели, пг/мл	Группы больных			Референтные значения
	первая, n = 20	вторая, n = 20	третья, n = 45	
Интерлейкин-2	66,04 \pm 3,85#	71,14 \pm 1,95#	70,47 \pm 2,64#	30,0–60,0
Интерлейкин-6	5,38 \pm 0,83#	5,75 \pm 0,43#	5,85 \pm 0,34#	1,20–3,7
Фактор некроза опухоли α	12,89 \pm 1,43#	11,08 \pm 0,53#	10,64 \pm 0,21#	6,9–9,7
γ -интерферон	29,56 \pm 2,08	34,91 \pm 1,42*#	37,98 \pm 0,97*#	18,1–31,2

* Различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Различия с референтными значениями достоверно, $p < 0,05$.

повышение уровней провоспалительных цитокинов по сравнению с референтными значениями, за исключением γ -IF в группе пациентов с ИБС. Существенных различий между группами по показателям интерлейкинов и фактора некроза опухоли не выявлено. Следует отметить тенденцию к значительному росту уровня γ -IF у пациентов с псориазом. Так, во второй и третьей группах он значительно превышал референтные значения и статистически достоверно был выше среднего значения в первой группе — в пределах границ референтного интервала.

Таким образом, полученные данные приводят к выводу, что у больных ИБС и псориазом имеет место активация системы цитокинов по воспалительному типу, о чем свидетельствует повышение уровня сывороточных провоспалительных цитокинов — IL-2, IL-6, TNF- α . Это подтверждает данные литературы о воспалительном процессе, протекающем на уровне сосудистой стенки при ИБС, в дерме и эпидермисе — при псориазе.

Л и т е р а т у р а

1. *Баринов Э.Ф., Романенко В.Н., Барнинова М.Э.* Роль тромбоцитарных факторов в регуляции псориазической воспалительной реакции // Рос. журн. кож. и вен. болезней.— 2002.— № 5.— С. 70–74.
2. *Prinz J.C.* The role of T-cells in psoriasis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.— 2003; 17(3): 257–270.
3. *Voorhees J.J.* Immunopathogenesis of psoriasis // Dermatol. at the millennium.— 2000: 481–482.
4. *Assadulah K., Sterry W., Volk H.D.* Interleukin-10 therapy — review of a new approach // Pharm. Rev.— 2003; 55(2): 241–269.
5. *Волков В.И.* Провоспалительные цитокины и растворимые внутриклеточные молекулы адгезии в ишемической болезни сердца // Кардиология.— 2002.— № 42(9).— С. 12–16.
6. *Adler A., George J., Keren G.* The role of cytokines secreted by T cells in the pathogenesis of angina pectoris // Harefu-an.— 2003; 142(8–9): 612–615; 645.
7. *Glovinska B., Urban M.* Selected cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension, diabetes // Wiad. Lek.— 2003; 56 (3–4): 109–116.
8. Predictive value of plasma interleukine-1, interleukine-6, interleukine-8 and C-reactive protein (CRP) in patients with myocardial infarction / A. Marchiniak, I. Gerblinski, R. Stefanski et al. // J. Pol. Arch. Med. Wewn.— 2003; 109(1): 15–22.
9. *Krueger G., Callis K.* Potential of tumor necrosis factor inhibitor in psoriasis and psoriatic arthritis // Arch. Dermatol.— 2004; 140(2): 218–225.

Поступила 08.09.2005

CYTOKINE SYSTEM STATE IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE, PSORIASIS, AND THEIR COMBINATION

L.V. Yegorenkova, I.M. Korsunskaya, A.P. Baranov, A.G. Buzin

S u m m a r y

Literature data about the studied problem are presented. In patients with CAD accompanied by psoriasis, activation of cytokine system of inflammatory type was established to be present. The shifts appearing in the cytokine system in this pathology, which reflect similarity of pathogenetic mechanisms of the heart wall involvement in CAD as well as skin and metabolism in psoriasis, are shown.