

УДК 616.517-092-06:616.12-008.331.1

Макурина Г.И.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ ПСОРИАЗА ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Запорожский государственный медицинский университет

Целью исследования было изучить взаимосвязь между различными патогенетическими звеньями и клиническими проявлениями псориаза у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией. Результаты данного исследования основаны на данных комплексного обследования и динамического наблюдения за 53 пациентами с ПС (27 из которых имели сопутствующую ГБ II стадии) и 49 больными ГБ II стадии. Патологический апоптоз играет важную роль в патогенезе развития псориаза и гипертонической болезни. Эпидермальные кератиноциты кожи запрограммировано подвержены спонтанной гибели, которая прогрессирует от базального слоя эпидермиса, приводя к образованию рогового слоя кожи. Эти клетки экспрессируют все известные каспазы и могут быть активированы лигандами семейства TNF каспаза-зависимым образом. Активация этого каспаз-опосредованного процесса гибели клеток, по-видимому, способствует патологическому повреждению эпидермиса. Проведенный анализ результатов непрямого твердофазного иммуноферментного анализа сыворотки крови больных свидетельствовал о прогрессивном нарастании экспрессии исследуемого маркера апоптоза каспазы-8 у пациентов с сочетанной патологией ПС+ГБ. Продукция TNF- α , IL-1 α , IL-6 также увеличивается более значимо при таком коморбидном состоянии, как псориатическая болезнь и ГБ. IL-1 и IL-6 – важные медиаторы иницирования и поддержания воспалительного процесса при псориазе и представляют собой привлекательную терапевтическую мишень, а ФНО-альфа-специфические антагонисты, которые ингибируют эффекты TNF- α и используются в некоторых терапевтических схемах, имеют выраженный положительный терапевтический эффект в отношении ПС, который патогенетически обосновывается полученными нами результатами исследования. Согласно проведенной процедуре иерархического кластерного анализа, можно отметить, что у больных с ПС на фоне ГБ между параметрами, отражающими активность апоптоза, ангиогенных факторов роста и эндотелиальной дисфункции/нитрозативного стресса, а также выраженностью иммуно-воспалительных реакций и патологии гемостаза, углеводного обмена, метаболизма триптофана и метионина, существует статистически значимая взаимосвязь, наиболее выраженная и значимая при коморбидности ГБ и псориаза.

Ключевые слова: апоптоз, каспаза-8, псориаз, цитокины, артериальная гипертензия.

Статья является фрагментом комплексной темы «Розробка методів терапії та профілактики рецидивів хронічних дерматозів та хвороб, що передаються статевим шляхом із урахуванням особливостей гомеостазу хворих та супутньої патології» (№ державної реєстрації 0113U000800) кафедри дерматовенерології та косметології з циклом естетичної медицини факультета післядипломного образования Запорожського державного медичного університета.

Доказано, что в норме в коже происходит активное взаимодействие между эпидермисом и циркулирующими Т-клетками. При псориазе (ПС) первично вовлекается в патологический процесс именно эпидермис, так как псориаз имеет мощную иммунопатологическую основу, кожа активно инфильтрируется иммунными клетками, которые продуцируют в большом количестве цитокины. Существует гипотеза, что поврежденная Т-клетками кожа вносит значительный вклад в развитие цитокинового воспаления первого типа (Т1), которое инициирует и поддерживает гиперплазию кератиноцитов в пораженных участках кожи. Обратная транскрипция полимеразной цепной реакции цитокинов псориатической кожи обнаруживает мощный потенциал производства многих провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли ФНО- α , ФНО- β , трансформирующий фактор роста альфа и бета, колониестимулирующий фактор роста гранулоцитов и макрофагов в псориатических участках пораженной кожи [11].

IL-1 был первым из цитокинов, который обнаружен в коже и играет важную роль в реализации иммунного кожного ответа. IL-1 является важным

провоспалительным цитокином, который обладает рядом свойств и затрагивает почти все типы клеток. Это медиатор острой фазы воспаления активно индуцирует местные и системные реакции. Среди прочего, IL-1 индуцирует экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, что необходимо для проникновения в ткани с активно протекающим воспалительным процессом и иммунокомпетентных клеток. Все биологические эффекты IL-1 опосредованы двумя IL-1 лигандами рецепторов IL-1 α и IL-1 β [6].

Изменения в уровнях IL-1 (IL-1 альфа, IL-1 бета, и его антагониста рецептора IL-1RA) влияют на дифференцировку кератиноцитов и связаны в естественных условиях с аномальными дифференцировками и гиперпролиферативными состояниями кератиноцитов при ПС. И про-IL-1 α , и про-IL-1 β присутствуют в норме в эпидермисе. Про-IL-1 α является активным, и предварительно про-ИЛ-1 α секретируется кератиноцитами в условиях клеточного стресса, в то время как про-ИЛ-1 β требует инфламасома-опосредованную обработку для активации своей деятельности. После того, как секретируется про-IL-1 α и про-IL-1 β , эти изоформы имеют аналогичные функции, действуя аутокринным методом, а также на оча-

говые фибробласты, эндотелий сосудов и лимфоцитов [3].

На клеточном уровне IL-1 регулирует экспрессию многих генов, которые участвуют в воспалительных и иммунных реакциях. Например, IL-1 увеличивает экспрессию межклеточной молекулы клеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекул-1 адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) на эндотелиальных клетках, которые облегчают ввод лейкоцитов в места воспаления. IL-1 и индуцирует экспрессию ферментов, которые играют важную роль в синтезе провоспалительных медиаторов, таких как оксид азота, простагландины и фактор активации тромбоцитов. IL-1 является триггером активации Т и В-лимфоцитов, что приводит к генерации многочисленных цитокинов, увеличению производства и расширению конкретных клонов Т-клеток и продуцируемых ими антител. Удивительно, но апоптоз и гены репарации ДНК подавляются IL-1. Многие исследователи отмечают, что антагонист рецептора интерлейкина-1, который блокирует IL-1, эффективен при лечении некоторых воспалительных заболеваний, таких как ПС [4].

Таким образом, IL-1, вероятно, будет важным медиатором в иницировании и поддержании воспалительного процесса при ПС и представляет собой привлекательную терапевтическую мишень. Исследования, посвященные оценке воздействия IL-1 на ингибирование клинических признаков псориаза очень важны и перспективны.

Одним из важных маркеров патогенеза ПС является фактор некроза опухоли α (ФНО- α). Увеличение уровня ФНО- α при псориазе может быть спровоцировано различными типами клеток в коже, в том числе кератиноцитами, активированными Т-клетками, макрофагами, дендритными и клетками 4 типа. Способность ФНО- α атаковать различные клетки в коже, как полагают, связана с различными патогенетическими путями, включая индуцирование других воспалительных цитокинов, хемокинов, таких факторов роста, как молекулы эндотелиальной адгезии типа 5,6,7. Продукция ФНО- α увеличивается более значительно при таких коморбидных состояниях, как ПС и гипертоническая болезнь (ГБ) [8].

ФНО- α -специфические антагонисты, которые в настоящее время используются в клинической практике, ингибируют эффекты ФНО- α путем связывания непосредственно белка ФНО- α . В поврежденной псориазической коже ФНО- α активируется на пост-транскрипционном уровне с помощью механизмов, управляемых повышенным уровнем активированного MAPK протеинкиназы 2 (MK2).

Эпидермальные кератиноциты кожи запрограммированы подвергаться спонтанной гибели, которая прогрессирует от базального слоя эпидермиса, приводя к образованию рогового слоя кожи. Эти клетки экспрессируют все известные каспазы и могут быть активированы лигандами семейства ФНО каспаза-зависимым образом. Ак-

тивация этого каспаз-опосредованного процесса гибели клеток, по-видимому, способствует патологическому повреждению эпидермиса. Апоптотические каспазы также являются посредниками непатологических процессов гибели клеток, что вызывает ороговение. Ранние исследования показали, что активность каспазы-3 активируется в ороговевших клетках эпидермиса и эта активация необходима для запрограммированной смерти клеток, связанных с ороговением. В последующих исследованиях, однако, такая активация не была подтверждена, обработка каспазами-6 или -7 прослеживается и в дифференциации клеток эпидермиса. Более поздние данные указывают на роли каспазы-3 в контроле скорости дифференцировки кератиноцитов эпидермиса во время эмбрионального развития. Эта функция, однако, по-видимому, зависит от роли этого фермента в индукции клеточной смерти, без вовлечения протеолитической обработки. Убедительно доказано, что каспазы участвуют в процессе ороговения (каспаза-14), которая вполне избирательно экспрессируется и активируется для дифференциации и ороговения слоев эпидермиса и волосных фолликулов. Ее участие, однако, не происходит путем активации апоптоза и не требуется для самого ороговения, а необходимо для ассоциированных процессов, таких как гидратация кожи посредством протеолитического процессинга из свободных гигроскопических аминокислот [9].

Каспаза-8 известна, главным образом, за ее роль в качестве проксимальной каспазы в гибели клеток путем активирования рецепторов семейства ФНО / фактор роста нервов (*nerve growth factor*– *NGF*). Этот фермент не требуется для дифференциации ассоциированной гибели кератиноцитов эпидермиса. Тем не менее, его дефицит в этих клетках эпидермиса нарушает гомеостаз и запускает тяжелое воспаление кожи, связанное, как и при других воспалительных заболеваниях кожи, с аберрантным ростом эпидермиса и дифференциацией.

Генерация медиаторов воспаления в эпидермисе начинается еще до рождения и не зависит от адаптера белков для толл-подобных рецепторов (TLR), исключающих возможность того, что срабатывает включение или патоген-ассоциированных молекулярных моделей (PAMPs) или новых антигенов. Регуляторный фактор *Interferon regulatory factors3* (IRF-3) конститутивно активируется в патогенетическом цикле каспазы-8 эпидермиса и, соответственно, гены, которые избыточно экспрессируют этот фермент-дефицитный эпидермис, включают в себя IRF-3-зависимый механизм. Анализ экспрессии генов воспалительного каспаза-8-дефицитного эпидермиса показал, что его расположение в значительной степени локализовано супрабазально, и предполагается, что триггер для его активации связан с процессом дифференциации/ороговения. Кроме того, трансфекция (про-

цесс введения нуклеиновой кислоты в клетки эукариот невирусным методом) каспазы-8-дефицитных кератиноцитов с ДНК вызывает активацию этих генов более эффективно, чем каспаза-8-экспрессирующие клетки. Эти данные позволяют нам предположить, что некоторые эндогенные активаторы в ответ на чужеродные нуклеиновые кислоты генерируются в эпидермисе, возможно, в сочетании с процессом ороговения, что и усиливает хроническое воспаление кожи, вызванное дефицитом каспазы-8 в эпидермисе [7].

Цель исследования

Изучить взаимосвязь между различными патогенетическими звеньями и клиническими проявлениями псориаза у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией.

Объект и методы исследования

Результаты данного исследования основаны на данных комплексного обследования и динамического наблюдения за 53 пациентами с ПС, которые находились на лечении в стационаре КУ «Запорожский областной кожно-венерологический клинический диспансер» Запорожского областного совета, из них 27 человек страдают артериальной гипертензией. Пациенты, страдающие лишь ГБ II стадии (49 человек), были обследованы в кардиологическом отделении 7-й городской больницы Запорожья. Для достоверности результатов в исследование брали пациентов, у которых артериальная гипертензия была представлена только гипертонической болезнью (ГБ) II стадии с уровнем гипертензии 1-3 степени различного кардиоваскулярного риска, без адекватной систематической антигипертензивной терапии. У всех больных, по данным комплексного клиничко-anamnestического и инструментально-лабораторного обследования, отсутствовали данные, свидетельствующие о наличии хронических заболеваний почек или поражения почечных сосудов. Группы больных были сопоставимы по основным клиничко-демографическим данным.

Диагноз псориаза устанавливали согласно «Адаптованій клінічній настанові» (2013) по диагностике и лечению псориаза. Диагноз гипертонической болезни устанавливали соответственно рекомендациям Ассоциации кардиологов Украины (2013). Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

Таким образом, все пациенты были распределены на 3 группы: I группа – ПС+ГБ – 27 человек; II группа – пациенты с ПС – 26 человек и III группа – пациенты с ГБ – 49 человек. В I и II группах поражение кожи у большинства больных носило распространенный характер. Для оценки тяжести псориаза использовали индекс Psoriasis Area and Severity Index (PASI), который является объективной клинической системой для определения площади пораженной поверхности тела и

интенсивности основных симптомов дерматоза. При индексе PASI в пределах 10 устанавливается легкая степень, индекс PASI от 10 до 30 характеризует среднюю степень, индекс PASI больше или равен 30 – тяжелая степень псориаза.

Всем пациентам I и II групп проводили стандартное лечение в условиях дерматологического стационара: они получали дезинтоксикационную, гипосенсибилизирующую терапию, гепатопротекторы, седативные препараты, витамины, при тяжелых формах – цитостатики (метотрексат); физиотерапевтическое лечение; все больные получали топическую терапию. Больным I и III групп после обследования назначалась традиционная адекватная антигипертензивная терапия с персональным подбором лечения.

Определение IL-1 β (ИЛ-1 β), IL-1 α (ИЛ- α), ФНО- α , IL-6 (ИЛ-6), эндотелина-1, гомоцистеина, васкуло-эндотелиального фактора роста АВЭФР-А (VEGF-A), эндотелиального рецептора протеина С (ЭРП), каспазы-8, серотонина, нитротирозина, кортизола, инсулина в сыворотке крови проводили методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы BenderMedSystemsGmbH (Австрия), нитротирозина – с использованием набора фирмы Hycultbiotech (Нидерланды) согласно инструкций к наборам в условиях *in vitro*. Исследование проводили на базе иммунологического отдела Учебного медико-лабораторного центра Запорожского государственного медицинского университета.

Для количественного определения содержания IL-1 β (ИЛ-1 β), IL-1 α (ИЛ-1 α), TNF- α (ФНО- α), IL-6 (ИЛ-6), ВЭФР-А (VEGF-A), Caspase-8 (каспазы-8) в образцах сыворотки крови использовали соответствующие стандартные кривые. Результаты количественного определения IL-1 β , IL-1 α , TNF- α , IL-6, VEGF-A выражались в пг/мл, а Caspase-8 - в нг/мл. Концентрация нитротирозина выражалась в нмоль/мл.

Сравнение групп по качественному признаку, а также при исследовании частот встречаемости показателей проводили при помощи критерия χ^2 с анализом таблиц сопряженности.

Одним из способов достижения поставленной нами цели и решения соответствующих заданий является кластеризация пространственных данных. Мишенью кластеризации было группирование несхожих объектов, поэтому для оценки насколько они схожи или различны, необходимо использовать некую единицу измерения (расстояние между двумя объектами). Объекты с меньшими расстояниями между собой больше похожи, чем объекты с большими расстояниями. На более часто используемая мера сходства – евклидово расстояние, определяемое как

$$d_{ij} = \sqrt{\sum_{p=1}^k (x_{ip} - x_{jp})^2}$$

где d_{ij} – расстояние между объектами i и j ; x_{ip} – значение p -переменной для i -го объекта; x_{jp} –

значение p -переменной для j -го объекта; $p = 1$ до k – число переменных.

Финальным результатом вычисления евклидовых расстояний является матрица размерностью $n \times n$, где n – количество объектов. На пересечениях строк и столбцов и находится расстояние между объектами. Мы использовали метод кластеризации, позволяющий оптимизировать отображение пространственных данных – метод k -средних. Данный метод позволит сократить количество отображаемых пространственных объектов без потери данных, разбить на кластеры выборку пространственных данных единожды, обеспечить четкую кластеризацию. Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

В I и II группах поражение кожи у $\frac{1}{3}$ больных носило ограниченный характер, у остальных – распространенный, при этом прогрессирующая стадия дерматоза установлена у 25 больных I группы (95,2%), что достоверно ($p < 0,05$) в 1,7 раза выше, чем у больных II группы – 16 (53,9%). Многократные рецидивы дерматоза в течение года отмечались у больных I группы в 2,8 раза чаще, чем во II группе (19 (73,1%) против 7 (25,9%); $p < 0,05$). Зимний тип псориаза установлен у 11 больных (40,7%) I группы (у 12 (46,2%) – II группы), летний – у 2 (7,5%) и 2 (7,6%), соответственно, недифференцированный – у 14 (51,8%) и 12 (46,2%).

Вульгарный псориаз (каплевидный, нумулярный, бляшечный, включая бляшечно-себорейный) диагностирован у 6 больных (22,2%) I группы и 17 (65,4%) – II группы, ладонно-подошвенный псориаз – у 1 пациента (3,8%) II группы, инверсный – у 1 пациента (3,9%) II группы. Диффузный псориаз отмечен у 2 пациентов (7,4%) I группы и 2 (7,7%) – II группы. Пустулезный псориаз установлен только у 1 пациента (3,7%) I группы, артропатическая форма – у 10 больных (37,1%) I группы и 3 (11,5%) – II группы.

Среди больных I и III групп степень риска кардиоваскулярных осложнений оценена как очень высокая у 6 (23,1%) – I группы и 17 (34,7%) – III группы, высокая – у 9 (33,3%) и 18 (36,7%) соответственно и средняя – у 12 (44,4%) и 14 (28,6%) соответственно.

Представленная характеристика групп больных свидетельствует о клинически более выраженном характере воспалительного процесса в коже, суставах, более ярко представленном дермальном компоненте в процессе формирования

псориазических элементов у пациентов, страдающих сочетанной патологией – ПС и ГБ.

Логично предположить, что у больных с ПС на фоне ГБ между отдельными лабораторными показателями, отражающими активность апоптоза (каспаза-8) и эндотелиальной дисфункции/оксидативного стресса (эндотелин-1, ВЭФР-А, гомоцистеин, нитротирозин, эндотелиальный рецептор протеина С (ЭРП)), выраженность иммуно-воспалительных реакций (цитокинный комплекс (ИЛ- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и патологии гемостаза (ЭРП), тяжесть нарушений углеводного обмена/инсулинорезистентность (кортизол, инсулин), метаболизмом аминокислот триптофана (серотонин), метионина (гомоцистеин) и факторов роста (ВЭФР-А) существует определенная сопряженность, для изучения которой и был использован иерархический кластерный анализ с целью группировки многомерных объектов, основанный на представлении результатов отдельных наблюдений точками подходящего геометрического пространства с последующим выделением «созвездий», кластеров. Причем в нашем случае важно было оценить не только наличие, выраженность и статистическую значимость потенциальных ассоциаций у пациентов с ПС и ГБ, но и изучить динамику этих взаимосвязей и степень отличий у лиц изолированно с ПС или ГБ.

Итак, рассмотрим полученные результаты кластерного анализа, проведенного с использованием статистического пакета «Statistica 6.0». Анализировались различные лабораторные маркеры у больных ПС в сочетании с ГБ, данные предварительно нормировались. При анализе определялся метод кластеризации, вид формулы для расстояния (евклидово) и количество кластеров в эталонном алгоритме. Средние значения для каждого кластера представлены на рисунке полученной горизонтальной древовидной диаграммы. На дендрограмме по горизонтали отмечены основные лабораторные маркеры, а по вертикали – расстояния между объединяемыми кластерами, выраженные с помощью евклидовой «метрики».

Проведенный иерархический кластерный анализ наглядно демонстрирует, что в начальном этапе в агрегации формируется ассоциативная взаимосвязь между основным звеном воспалительного цитокинного каскада, а именно интерлейкинами (подтверждение системной воспалительной реакции, лежащей в основе развития как локальных (на уровне кожи), так и внекожных поражений в процессе прогрессирования дерматоза) с важной ролью каспазы-8 (маркера апоптоза), что подчеркивает инициальную роль иммуновоспалительного компонента (запускающего сложный иммунопатологический процесс, который реализуется в виде гиперпролиферации кератиноцитов, нарушая их дифференцировку и формируя иммунное воспаление в дерме), и апоптоз-индуцируемых процессов у больных с псориазом, усугубляемое наличием синдрома

артериальной гипертензии. Полученные данные хорошо вписываются в концепцию цитокин-зависимой дисфункции иммунокомпетентных

клеток при ПС, что проявляется, в частности, их апоптозным дисбалансом [1, 2, 6].

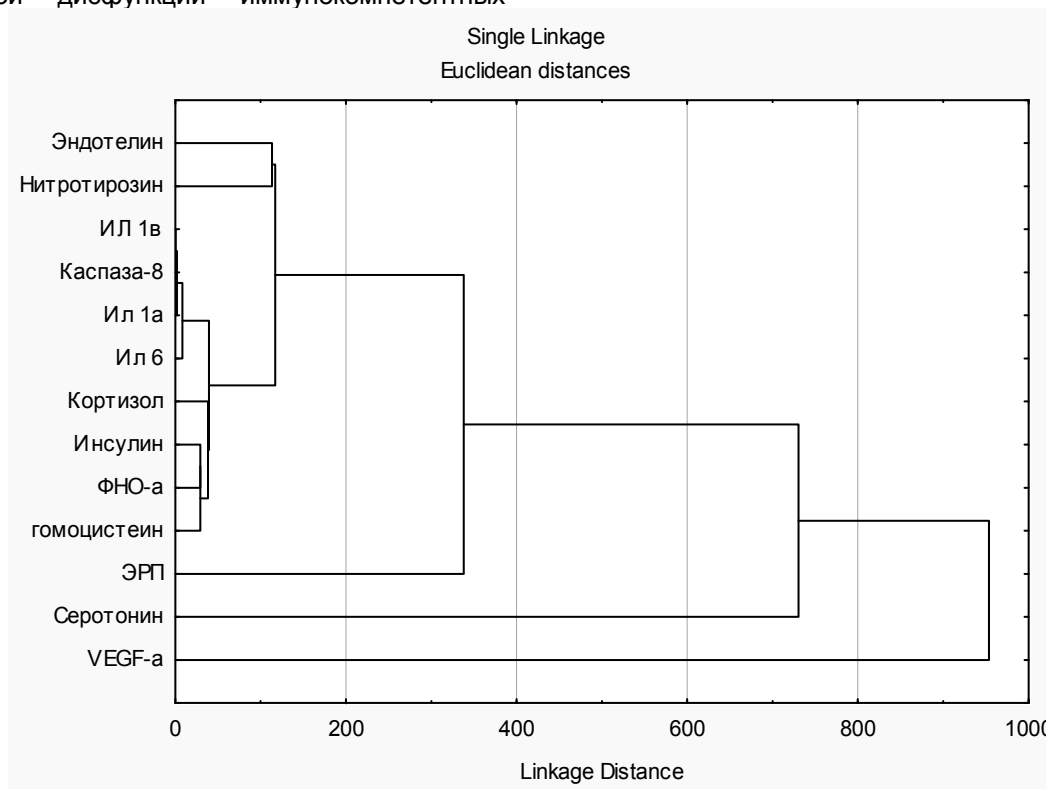


Рис. Дендрограмма кластерного анализа изучаемой группы показателей у больных с ПС на фоне ГБ (метод взвешенного парно-группового среднего).

Далее, согласно оценке новых узлов в графе (место формирования нового кластера), мы видим величину расстояния, для которого соответствующие элементы связываются в новый единственный кластер. Параллельно идет образование другой агломерации, которую составляют слияние кластера ФНО с гомоцистеином и инсулином с последующим присоединением кортизола. Полученная структура отражена в иерархическом дереве различными ветвями, а указанный кластер не только логично дополняет первичный кластер (за счет наличия ФНО), но и свидетельствует о патогенетической роли нарушения углеводного обмена с формированием инсулинорезистентности в развитии дерматологических нарушений [5]. При этом на фоне указанных метаболических нарушений, формирование гипергомоцистеинемии, вероятно, за счет наличия ГБ, усиливает цитотоксичность этого продукта превращения метионина, что в свою очередь, приводит к потенцированию эндотелий-деструктивных медиаторов, нарушению процессов коагуляции и т.д., что в комплексе, способствует более прогностически негативному и клинически агрессивному течению псориазического процесса [10].

Далее, по результатам группировки можно сделать вывод, что тесно связаны между собой уровень эндотелина-1 и нитротирозина. Это отражает взаимосвязь нарушения функционального состояния васкулярного эндотелия с повыше-

нием экспрессии вазоконстрикторов (эндотелина-1) и нарушением биодоступности оксида азота, пул которого и так снижен по причине дисфункции эндотелия, но и объясняется повышенной деградацией активными формами кислорода на фоне нитрозативного стресса, на наличие которого указывает конечный продукт NO-деструкции через пероксинитрит - нитротирозин. Эти процессы усугубляют нарушения регионарного кровообращения, что имеют отражение в литературе, т.к. псориазу свойственны выраженные капиллярные и артериоларные сосудистые изменения, а макро- и микроваскулярные расстройства связывают с развитием эндотелиальной дисфункции [8, 10]. В свою очередь, повреждение эндотелиальных клеток при псориазе может происходить под влиянием факторов роста фибробластов и эндотелиоцитов, а также вследствие активации ангиогенных провоспалительных цитокинов, усиливающих синтез молекул клеточной адгезии, которые определяют степень микроциркуляторных изменений и нарушений эндотелиальной функции сосудов [2, 5].

На следующем этапе к последней группе добавляется эндотелиальный рецептор протеина С (ЭРП), который, взаимодействуя с активированным протеином С (APC), активируемыми протеазами (PAR), рецептором аполиipopротина E2 и интегринами, оказывает различные эффекты на систему гемостаза (антикоагулянтный эффект) и

иммунную систему организма (цитопротекторный эффект). Нарушение в этой естественной антикоагулянтной системе способствует усугублению сосудистого повреждения и стресса, что дополнительно ухудшает течение псориаза, особенно на фоне ГБ, т.к. показано, что у больных псориазом при длительном воздействии повреждающих факторов (иммунные комплексы, медиаторы воспаления и т.д.) происходит повреждение эндотелиоцитов, приводящее к патологическому ответу даже на обычные стимулы в виде длительной вазоконстрикции, тромбообразования и клеточной пролиферации [8].

Далее рассмотрим слияние этого кластера с серотонином, продуктом метаболизма триптофана, который детерминирует дифференцирование и пролиферацию эпителия, обмен веществ в тканях и т.д. Причем, серотонин, или 5-гидрокситриптамин, по мнению ряда ученых, является связующим звеном между нервной, иммунной, эндокринной системами и кожей. Также важно отметить роль серотонина как связующего звена между нейробиологическим и иммунологическим функционированием организма, особенно при ассоциации ПС и ГБ. Позднее включение позволяет отметить вторичность нарушения метаболизма серотонина, т.к. исходный запуск иммунного ответа при данном патологическом состоянии активизирует воспалительные цитокины, которые в свою очередь активируют фермент деградации триптофана и серотонина. Это и объясняет факт включения серотонина на данном этапе [10].

Финальное присоединение ВЭФР-А к рассчитанной кластерной структуре лабораторных маркеров при псориазе на фоне ГБ отображает патофизиологическое значение увеличения ангиогенеза вследствие активации экспрессии этого сигнального белка при указанной ассоциации, вероятно, заключительно детерминируя интенсивность воспалительного процесса в коже. Гиперпродукция ангиогенного фактора приводит к неоваскуляризации, что имеет большое значение в патогенезе ПС. Роль VEGF-A и соответствующего семейства тирозинкиназных рецепторов к данному фактору роста (VEGFRs), как ключевых белков, модулирующих ангиогенез из существующей сосудистой сети, является достаточно изученной [8]. Большое количество экспериментальных и клинических исследований позволили накопить веские доказательства того, что аномальный ангиогенез участвует в ряде патологических состояний, таких как ревматоидный артрит, ПС, дегенеративные заболевания глаз и другие. На дендрограмме видно, что эти направления окончательно объединились со всеми остальными на последних этапах работы алгоритма кластерного анализа, когда наблюдалась устойчивость ранее сформированных групп.

Значения F-статистики, полученные для каждого измерения, являются другим индикатором того, насколько хорошо соответствующее изме-

рение дискриминирует кластеры. Следует отметить, что у больных без коморбидности - группировки, согласно полученной горизонтальной дендровидной диаграмме по подгруппам, были менее красочны и интерпретируемы, зачастую недостоверны. Таким образом, процедура кластеризации и ее интерпретация позволяет аргументированно, на основании глубокой оценки сущности процессов и оптимального разбиения на определенные группы ряда объектов, сделать выводы о механизмах формирования ПС при сопутствующей ГБ, изложенные выше.

Выводы

Согласно проведенной процедуре иерархического кластерного анализа, можно отметить, что у больных с ПС на фоне ГБ между параметрами, отражающими активность апоптоза, ангиогенных факторов роста и эндотелиальной дисфункции/нитрозативного стресса, а также выраженностью иммуно-воспалительных реакций и патологии гемостаза, углеводного обмена, метаболизма триптофана и метионина, существует статистически значимая взаимосвязь, наиболее выраженная и значимая при коморбидности ГБ и псориаза.

Перспективы дальнейшего исследования

Планируется изучить клиническую эффективность терапии таргетно на полученные патогенетические факторы в рамках горизонтальной дендрограммы кластерной структуры и сопоставить с результатами традиционно проводимого лечения.

Литература

1. Бельтюкова А.С. Содержание и синтез цитокинов при псориазе : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.36 «Аллергология и иммунология», 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» / А.С. Бельтюкова. - СПб., 2009. - 19 с.
2. Болотов П.Б. Состояние цитокинового статуса у больных псориазом / П.Б. Болотов, Р.П. Захарова // Мед. вестн. Башкортостана. - 2010. - Т. 5, № 2. - С. 23-26.
3. Смирнов К.В. Отдаленные результаты ПУВА-терапии при псориазе : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» / Смирнов К.В. - М., 2008. - 20 с.
4. Franchi C. Association of cyclosporine and 311 nm UVB in the treatment of moderate to severe forms of psoriasis: new strategic approach / C. Franchi, G. Cainelli, E. Frigerio [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. - 2009. - № 17. - P. 401-406.
5. John Y. The role of TNF inhibitors in psoriasis therapy: new implications for associated comorbidities / Yost John, Johann E Gudjonsson [et al.] // Med. Rep. - 2009. - Vol. 1. - P. 30.
6. Kastelan M. Apoptosis in psoriasis / M. Kastelan, L. Prpic-Massari, I. Brajac [et al.] // Acta Dermatovenereol. Croat. - 2009. - № 17(3). - P. 182-186.
7. Kovalenko A. Caspase-8 deficiency in epidermal keratinocytes triggers an inflammatory skin disease / Andrew Kovalenko, Jin-Chul Kim, Tae-Bong Kang [et al.] // JEM. - 2009. - Vol. 206, №10. - P. 2161-2177.
8. Monteleone G. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches / G. Monteleone, F. Pallone, D. McDonald [et al.] // Clinical Science. - 2011. - № 120, I-II. - P. 1-11.
9. Nadi L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporine, and biologics: facts and controversies / L. Nadi // Clinics in Dermatol. - 2010. - № 28. - P. 88-92.
10. Nestle F.O. Mechanisms of Disease Psoriasis / F.O. Nestle, D.H. Kaplan, J. Barker [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2009. - Vol. 361. - P. 496-509.
11. Truzzi F. P75 neurotrophin receptor mediates apoptosis in transit-amplifying cells and its overexpression restores cell death in

psoriatic keratinocytes / F. Truzzi, A. Marconi, P. Atzei [et al.] // Cell Death and Differentiation. – 2011. – № 18. – P. 948–958.

References

1. Bel'tjukova A.C. Soderzhanie i sintez citokinov pri psoriaze : avtoref. dis. na soiskanie nauchnoj stepeni kand. med. nauk : spec. 14.00.36 «Allergologija i immunologija», 14.00.11 «Kozhnye i venericheskie bolezni» / A.C. Bel'tjukova. - SPb., 2009. - 19 s.
2. Bolotov P.B. Sostojanie citokinovogo statusa u bol'nyh psoriazom / P.B. Bolotov, P.P. Zaharova // Med. vestn. Bashkortostana. – 2010. – T. 5, № 2. – S. 23-26.
3. Smirnov K.V. Otdalennye rezultaty PUVA-terapii pri psoriaze : avtoref. dis. na soiskanie nauchnoj stepeni kand. med. nauk : spec. 14.00.11 «Kozhnye i venericheskie bolezni» / Smirnov K.V. – M., 2008. - 20 s.
4. Franchi C. Association of cyclosporine and 311 nm UVB in the treatment of moderate to severe forms of psoriasis: new strategic approach / C. Franchi, G. Cainelli, E. Frigerio [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2009. – № 17. – P. 401-406.
5. John Y. The role of TNF inhibitors in psoriasis therapy: new implications for associated comorbidities / Yost John, Johann E Gudjonsson [et al.] // Med. Rep. – 2009. – Vol. 1. – P. 30.

6. Kastelan M. Apoptosis in psoriasis / M. Kastelan, L. Prpić-Massari, I. Brajac [et al.] // Acta Dermatovenereol. Croat. – 2009. – № 17(3). – P. 182-186.
7. Kovalenko A. Caspase-8 deficiency in epidermal keratinocytes triggers an inflammatory skin disease / Andrew Kovalenko, Jin-Chul Kim, Tae-Bong Kang [et al.] // JEM. – 2009. – Vol. 206, №10. – P. 2161-2177.
8. Monteleone G. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches / G. Monteleone, F. Pallone, D. McDonald [et al.] // Clinical Science. – 2011. – № 120, I-II. – P. 1-11.
9. Nadi L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporine, and biologics: facts and controversies / L. Nadi // Clinics in Dermatolog. – 2010. – № 28. – P. 88-92.
10. Nestle F.O. Mechanisms of Disease Psoriasis / F.O. Nestle, D.H. Kaplan, J. Barker [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 496-509.
11. Truzzi F. P75 neurotrophin receptor mediates apoptosis in transit-amplifying cells and its overexpression restores cell death in psoriatic keratinocytes / F. Truzzi, A. Marconi, P. Atzei [et al.] // Cell Death and Differentiation. – 2011. – № 18. - P. 948–958.

Реферат

НОВІ АСПЕКТИ МЕХАНІЗМІВ ФОРМУВАННЯ ПСОРИАЗУ ПРИ СУПУТНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ
Макуріна Г.І.

Ключові слова: апоптоз, каспаза-8, псоріаз, цитокіни, артеріальна гіпертензія.

Мета дослідження: вивчити взаємозв'язок між різними патогенетичними ланками і клінічними проявами псоріазу у пацієнтів з супутньою артеріальною гіпертензією.

Результати даного дослідження базуються на даних комплексного обстеження та динамічного спостереження за 53 пацієнтами з ПХ (27 з яких мали супутню ГХ II стадії) і 49 хворими ГХ II стадії.

Патологічний апоптоз відіграє важливу роль у патогенезі розвитку псоріазу та гіпертонічної хвороби. Епідермальні кератиноцити шкіри запрограмовано зазнають спонтанної загибелі, яка прогресує від базального шару епідермісу, приводячи до утворення рогового шару шкіри. Ці клітини експресують всі відомі каспази і можуть бути активовані лігандами сімейства TNF каспаза-залежним чином. Активація цього каспаза-опосередкованого процесу загибелі клітин, мабуть, сприяє патологічному пошкодженню епідермісу. Проведений аналіз результатів непрямого твердофазного імуноферментного аналізу сироватки крові хворих свідчив про прогресивне наростання експресії досліджуваного маркера апоптозу каспаза-8 у пацієнтів з поєднаною патологією ПХ + ГХ. Продукція TNF- α , IL-1 α , IL-6 також збільшується більш значимо при такому коморбідному стані, як псоріатична хвороба і ГХ. IL-1 і IL-6 – важливі медіатори ініціювання і підтримки запального процесу при псоріазі і являють собою привабливу терапевтичну мішень, а TNF- α -специфічні антагоністи, які інгібують ефекти TNF- α і використовуються в деяких терапевтичних схемах, мають виражений позитивний терапевтичний ефект у відношенні ПХ, який патогенетично обґрунтовується отриманими нами результатами дослідження.

Згідно проведеної процедури ієрархічного кластерного аналізу, можна відзначити, що у хворих з ПС на тлі ГБ між параметрами, що відображають активність апоптозу, ангиогенних факторів росту і ендотеліальної дисфункції / нітрозативного стресу, а також виразністю імунозапальних реакцій і патології гемостазу, вуглеводного обміну, метаболізму триптофану і метіоніну, існує статистично значущий взаємозв'язок, найбільш виражений і значущий при коморбідності ГБ і псоріазу.

Summary

NEW ASPECTS IN MECHANISMS OF PSORIASIS DEVELOPMENT UNDER CONCOMITANT ARTERIAL HYPERTENSION

Makurina G. I.

Key words: apoptosis, caspase-8, psoriasis, cytokines, essential hypertension.

Objective: to clear up the relationship between different pathogenetic links and clinical manifestations of psoriasis in patients with concomitant arterial hypertension.

The results of this study are based on data obtained by comprehensive survey and follow-up of 53 patients with PD (27 of them had concomitant EH II stage) and 49 patients with stage II EH.

Abnormal apoptosis plays an important role in the pathogenesis of psoriasis and the development of essential hypertension. Epidermal keratinocytes undergo spontaneous skin programmed death, which progresses from the basal layer of the epidermis, leading to the formation of the stratum corneum. These cells express all known caspases and can be activated by ligands of the TNF family of caspase-dependent manner. Activation of caspase-mediated cell death process apparently contributes to the pathological damage of the epidermis. The analysis of the results of indirect ELISA serum of the patients demonstrated the progressive growth of the expression of test marker of apoptosis caspase-8 in the patients with comorbidity PD + EH.

Production of TNF- α , IL-1 α , IL-6 is also increased more significantly in this comorbid conditions like psoriatic disease and EH. IL-1 and IL-6 are important mediators initiating and maintaining the inflammatory process of psoriasis. They also provide an attractive therapeutic target, and TNF-specific antagonists that inhibit the effects of TNF- α and are used in some therapeutic regimens have pronounced positive effect on

PD, which can be pathogenetically substantiated with our results of the study.

According to the procedure of hierarchical clustering analysis, it should be noted that the patients with SS under EH there is a statistically significant relationship between parameters reflecting the activity of apoptosis of angiogenic growth factors and endothelial dysfunction / nitrosative stress, as well as the severity of immunoinflammatory responses and pathology of hemostasis, carbohydrate metabolism, metabolism tryptophan and methionine, that is the most pronounced and significant in PD and comorbid EH.

УДК 616.124-008.46-072.7

Мороз М. Н., Трёмбовецкая Е.М., Ювчик Е.В.

ОСОБЕННОСТИ РОТАЦИОННОГО ДВИЖЕНИЯ СТенок ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ АНЕВРИЗМАХ

ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН», г. Киев.

Целью работы было изучение особенностей ротационного движения стенок левого желудочка у больных с аневризмами в зависимости от локализации аневризм, от движения неаневризматической части желудочка, от наличия у них блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), от наличия тромбов в левом желудочке. Объектом исследования стали 119 пациентов с аневризмами левого желудочка и 35 пациентов без сердечной патологии. Полученные данные позволили выявить уровень влияния данных факторов на ротационную способность миокарда у данной категории больных. В дальнейшем это даст возможность правильно оценить миокардиальный резерв сердца, как главный залог послеоперационного успеха у этих пациентов.

Ключевые слова: аневризма левого желудочка, эхокардиография, ротация.

Работа является фрагментом НИР «Деформация, ротация и смещение миокарда при различного вида постинфарктных аневризмах левого желудочка».

Аневризма желудочка представляет собой ограниченный, истончённый, несокращающийся участок стенки, состоящий из некротической или рубцовой ткани.

В 95% случаев аневризма является результатом перенесенного обширного трансмурального инфаркта миокарда [2].

На ранней стадии участок некротизированного миокарда растягивается и выпячивается, принимая значительную часть ударного объема на себя. Для поддержания ударного объема на приемлемом уровне желудочек подвергается дилатации, при этом вектор сокращения волокон становится более горизонтально направленным, и эффективность работы миокарда левого желудочка снижается. Это происходит из-за того, что в значительной степени его сократительная активность определяется ротационным компонентом движения [1].

Ротация, скручивание или вернее угол скручивания ЛЖ обусловлена сокращением субэпи- и субэндокардиальных волокон. В норме они расположены под углом 60 градусов друг к другу [6]. Когда часть этих мышц превращается в рубец, разной степени жёсткости, когда происходит дилатация ЛЖ, то создается морфологическая предпосылка для снижения сократительной способности расположенных уже под большим углом друг к другу мышечных волокон [9].

Преимущественная локализация аневризм - это верхушка и передняя стенка левого желудочка. Заднебазальные аневризмы встречаются реже.

По локализации аневризмы делят на передневерхушечные, переднеперегородочноверхушечные, переднебоковые и базальные. В соответствии с классификацией по W.S. Stoney в мо-

дификации А.М. Чернявского представляется важной разделением аневризм на типы:

1 тип - аневризмы с нормокинезом неаневризматической части ЛЖ;

2 тип - аневризмы с гипо- и акинезом неаневризматической части ЛЖ.

Именно движение неаневризматической части определяет миокардиальный резерв ЛЖ, являясь главным фактором эффективности его работы. Как правило, неблагоприятный прогноз течения заболевания связан с истощением компенсаторных механизмов неаневризматической части ЛЖ [4].

Большая распространенность, а также высокий риск смерти обуславливают актуальность ранней диагностики аневризм.

В современной литературе не анализировалось нарушение вращательного движения миокарда в зависимости от наличия аневризм различной локализации.

Цель исследования

Изучить особенности ротационного движения стенок ЛЖ при аневризмах различной локализации.

Объект и методы исследования

Для диагностики аневризм, а также для определения оценки функционального состояния миокарда использовали метод комплексной эхокардиографии (ЭхоКГ).

Метод включал одно- и двухмерную ЭхоКГ, непрерывную и импульсную доплер-ЭхоКГ, цветное доплеровское картирование и вектор-ЭхоКГ.

Всем обследованным пациентам была проведена ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате экс-