

Белки острой фазы воспаления в сыворотке крови больных псориазом

Т.В. Школьникова¹, В.Н. Зорина¹, Н.Г. Короткий², Р.М. Зорина¹, А.В. Бурдина¹, И.Г. Коняхина¹

¹Кафедра дерматовенерологии (зав. — канд. мед. наук И.Г. Коняхина) ГБОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздрава России; ²кафедра дерматовенерологии (зав. — проф. Н.Г. Короткий) ГБОУ ВПО Российский научно-исследовательский клинический медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Изучено содержание в сыворотке α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ), альбумина, лактоферрина, α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ) и гаптоглобина при легкой и тяжелой формах псориаза до и после лечения. Установлено, что концентрация α_2 -МГ и гаптоглобина достоверно снижена при тяжелой форме псориаза. При легкой форме псориаза содержание α_2 -МГ не отличается от такового при тяжелой форме псориаза, в то время как концентрация гаптоглобина имеет лишь тенденцию к снижению. Напротив, содержание лактоферрина, альбумина достоверно повышено при легкой и тяжелой формах псориаза, а содержание α_1 -АТ лишь имеет тенденцию к повышению. Обнаружен ряд коррелятивных взаимосвязей содержания α_2 -МГ и лактоферрина. Полученные данные подтверждают участие изученных белков острой фазы в патогенезе псориаза и позволяют рекомендовать их в качестве дополнительного прогностического критерия при данном заболевании.

Ключевые слова: псориаз, патогенез, белки острой фазы, α_2 -макроглобулин, лактоферрин, α_1 -антитрипсин, гаптоглобин

ACUTE PHASE PROTEINS IN THE SERA OF PSORIASIS PATIENTS

T.V.Shkolnikova, V.N.Zorina, N.G.Korotky, R.M.Zorina, A.V.Burdina, I.G.Konyakhina

Serum levels of α_2 -macroglobulin (α_2 -MG), albumin, lactoferrin, α_1 -antitrypsin (α_1 -AT), and haptoglobin were measured in patients with slight and severe psoriasis before and after therapy. The concentrations of α_2 -MG and haptoglobin were reduced significantly in severe psoriasis forms. In slight disease the level of α_2 -MG virtually did not differ from that in severe psoriasis, while haptoglobin just tended to decrease. By contrast, lactoferrin and albumin concentrations were significantly higher in slight and severe psoriasis, while α_1 -AT just tended to increase. Correlations of α_2 -MG and lactoferrin levels were detected. The findings confirm the involvement of the studied acute phase proteins in the pathogenesis of psoriasis and recommend their measurements as an additional prognostic test in this disease.

Key words: psoriasis, pathogenesis, acute phase protein, α_2 -macroglobulin, lactoferrin, α_1 -antitrypsin, haptoglobin

Псориаз занимает одно из лидирующих мест среди патологии кожи и достигает уровня заболеваемости от 1 до 2% народонаселения [1, 2]. Воспалительный компонент является одним из существенных звеньев патогенеза данного дерматоза, который протекает с периодически возникающими обострениями, сопровождающимися воспалительной реакцией различной степени выраженности [1]. Одним из звеньев системы неспецифической защиты организма являются адаптивные белки, или белки острой фазы (БОФ) воспаления. БОФ объединяют до 30 белков плазмы крови, так или иначе участвующих в воспалительном ответе организма на повреждение. Они продуцируются различными клетками организма, но в основном гепатоцитами и макрофагами, их концентрация существенно изменяется и зависит от стадии, особенностей течения заболевания и массивности повреждения тканей [3]. Значительная часть этих белков — гликопротеины сыворотки крови, относящиеся к классу глобулинов. Наименьшей по содержанию является фракция

α_1 -глобулинов, к представителям которых относится α_1 -антитрипсин (α_1 -АТ) — самый мощный ингибитор протеолитических ферментов сыворотки крови, активность которого составляет до 90% общей антипротеолитической активности крови, а также ингибитор бактериальных и гранулоцитарных протеиназ, высвобождающихся в зоне воспаления. Данные о его роли в патогенезе псориаза противоречивы [1], однако в целом данный белок считают поздним позитивным реактантом воспаления. Фракция α_2 -глобулинов составляет 8—10% общего содержания белков сыворотки крови и состоит из α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ), гаптоглобина и других белков [1]. При чем α_2 -МГ — это универсальный ингибитор протеиназ, транспортер гормонов, липидов, цитокинов, факторов роста, участвующий как в транспорте биологически активных субстанций, так и в презентации антигенов иммунокомпетентным клеткам [4], ингибитор апоптоза и негативный реактант острой фазы воспаления [5]. Однако наиболее чувствительным и ранним позитивным реактантом является фракция

Сведения об авторах:

Школьникова Т.В. — ассистент (tvkl@rambler.ru); Зорина В.Н. — д-р биол. наук, ст. науч. сотр.; Короткий Н.Г. — д-р мед. наук, проф.; Зорина Р.М. — д-р биол. наук, вед. науч. сотр.; Бурдина А.В. — ассистент; Коняхина И.Г. — канд. мед. наук.

тивным маркером воспаления, не уступающим по чувствительности С-реактивному белку, является лактоферрин. Данный белок продуцируется эпителиальными клетками, содержится также в нейтрофилах, высвобождаясь при активации, участвует, как и α_2 -МГ, в регуляции синтеза ряда цитокинов, напрямую взаимосвязан с синтезом интерлейкина (IL) 8 [6], принимающего активное участие в патогенезе псориаза [2].

Цель данной работы — изучение концентрации α_1 -АТ, α_2 -МГ, лактоферрина, гаптоглобина и альбумина в периферической крови у больных тяжелой и легкой формами псориаза до и после лечения.

Материалы и методы

Исследовали сыворотку крови у 60 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с диагнозом псориаза, прогрессирующая стадия, без специфического лечения в течение последних 6 мес, а также после стандартного курса лечения (микроциркуляторы, антигистаминные, десенсибилизирующие препараты, витамины группы В). Из них 33 страдали заболеванием легкой степени тяжести (PASI < 10) и 27 — тяжелой формой (PASI > 50). Клинически заболевание проявлялось папулезно-сквамозными высыпаниями с типичными симптомами дерматоза: изоморфной реакцией Кебнера, триадой Ауспитца. В качестве контроля использовали сыворотку 30 практически здоровых лиц, отобранных по результатам плановой диспансеризации.

Сывороточное содержание лактоферрина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «Вектор Бест» (Россия). Уровень α_2 -МГ и α_1 -АТ оценивали методом низковольтного ракетного иммуноэлектрофореза с использованием моноспецифических антисывороток [7].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы InStat-II («Sigma», США) и методом парной *t*-статистики. Параметры, приводимые в работе и таблице: количество обследованных (*n*), среднестатистическое значение $\pm$ ошибка средней ($M \pm m$), статистическая значимость различий ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

Концентрация α_2 -МГ (см. таблицу) при тяжелой форме псориаза до лечения была статистически значимо снижена как по сравнению с таковой у здоровых, так и у больных легкой формой. Лечение не оказывало выраженного влияния на показатели — содержание α_2 -МГ при тяжелой форме псориаза оставалось сниженным, а при легкой — не отличалось от контроля.

Концентрация гаптоглобина до лечения также была достоверно снижена при тяжелой форме псориаза, и имела тенденцию к снижению ($p = 0,0900$) при легкой форме. Однако после проведенной терапии уровень гаптоглобина у больных легкой формой псориаза повысился, достигая значений в референтной группе, тогда как при тяжелой форме он не изменился. Сывороточное содержание лактоферрина было высокодостоверно повышено при первичном обследовании независимо от степени тяжести псориаза, лечение не оказывало влияния на его уровень. Концентрация альбумина при тяжелой форме псориаза до и после терапии была достоверно по-

вышена в сравнении и с контролем, и с аналогичным показателем при легкой форме. Однако при легкой форме псориаза после проведенного лечения отметили тенденцию к дополнительному повышению содержания альбумина ($p = 0,0820$). Обратную тенденцию наблюдали при исследовании концентрации α_1 -АТ у больных легкой формой псориаза. До лечения выявлено приближающееся к статистически значимому повышение уровня α_1 -АТ ($p = 0,0718$) со снижением данного показателя до контрольных значений, отличающихся от исходного. Концентрация α_1 -АТ у больных тяжелой формой псориаза была неизменной и не отличалась от уровня, характерного для здоровых лиц.

В целом полученные результаты свидетельствуют о наличии воспалительного компонента при псориазе, затрагивающего даже показатели периферической крови, однако при тяжелой форме псориаза воспалительный процесс более выражен. Этим можно объяснить сниженный уровень α_2 -МГ (негативный реактант), повышенное содержание лактоферрина и α_1 -АТ (позитивные реактанты). При ТфП повышение концентрации альбумина может быть объяснено увеличением вязкости крови, а снижение содержания гаптоглобина — врожденной недостаточностью его синтеза. Выявленные нами изменения содержания БОФ отчасти не совпадают с данными литературы. Так, отдельные авторы описывают повышение концентрации α_2 -МГ и гаптоглобина при псориазе [1, 8, 9]. Напротив, содержание альбумина и лактоферрина, по некоторым данным литературы, снижено либо неизменно [10, 11]. Исключение составляет уровень α_1 -АТ, повышение которого отмечают и другие

Сывороточная концентрация изученных белков острой фазы воспаления при псориазе различной степени тяжести ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Исследование проведено	Легкая форма	Тяжелая форма
α_2 -МГ, г/л	2,03 $\pm$ 0,07	До лечения	2,14 $\pm$ 0,11	1,68 $\pm$ 0,10 $p_1 = 0,0055$ $p_2 = 0,0027$
		После лечения	2,11 $\pm$ 0,12	1,78 $\pm$ 0,13 $p_1 = 0,0087$
α_1 -АТ, г/л	1,98 $\pm$ 0,09	До лечения	2,25 $\pm$ 0,12	2,09 $\pm$ 0,14
		После лечения	1,93 $\pm$ 0,11 $p_3 < 0,0498$	1,97 $\pm$ 0,16
Альбумин, г/л	45,44 $\pm$ 0,56	До лечения	44,45 $\pm$ 0,82 $p_2 < 0,0001$	51,88 $\pm$ 0,72 $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$
		После лечения	46,42 $\pm$ 0,73	51,71 $\pm$ 0,72 $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$
Лактоферрин, мг/л	1,4 $\pm$ 0,08	До лечения	2,43 $\pm$ 0,21 $p_1 < 0,0001$	2,74 $\pm$ 0,18 $p_1 < 0,0001$
		После лечения	2,78 $\pm$ 0,23 $p_1 < 0,0001$	2,54 $\pm$ 0,24 $p_1 < 0,0001$
Гаптоглобин, г/л	2,28 $\pm$ 0,11	До лечения	1,98 $\pm$ 0,11	1,73 $\pm$ 0,11 $p_1 = 0,0017$
		После лечения	2,06 $\pm$ 0,09	1,80 $\pm$ 0,14 $p_1 = 0,0124$

Примечание. Статистически значимые различия: p_1 — от показателей в контроле; p_2 — между степенью тяжести псориаза при проведении исследования в аналогичный период (до—до либо после—после); p_3 — внутри группы (тяжелой либо легкой формами псориаза) до и после лечения.

авторы [1, 9]. Наиболее вероятной причиной расхождения показателей в случае α_2 -МГ может являться различие использованных методов исследования, поскольку многие авторы изучают не содержание самого α_2 -МГ в циркуляции, а лишь его протеолитическую активность. На фоне активного поражения кожных покровов при псориазе и развития воспаления на пораженных участках более логичным представляется снижение уровней альбумина и повышение гаптоглобина и лактоферрина (высокочувствительного позитивного острофазового реактанта). Известно, что резерв нативного α_2 -МГ и α_1 -АТ активно расходуется на связывание протеиназ, высвобождающихся при воспалении и гибели клеток в пораженных тканях. Однако дальнейшие механизмы утилизации комплексов α_2 -МГ и α_1 -АТ с протеиназами различны — первый быстро выводится из циркуляции (период полувыведения 1,5 мин), а второй может находиться в системе кровообращения до нескольких дней [12]. Именно этим объясняются снижение уровня α_2 -МГ и повышение содержания α_1 -АТ, особенно при массивном воспалении. Известно, что снижение концентраций основных цинктранспортирующих белков (альбумина и α_2 -МГ) создает помимо прочего резерв свободного цинка в циркуляции, что способствует запуску цинкзависимого гормона тимulina, который активирует системы цитотоксических лимфоцитов и лимфоцитов-киллеров [5].

Определенную роль в патогенезе псориаза может играть и снижение гаптоглобина при тяжелой форме. Помимо того что гаптоглобин модулирует активность и пролиферацию лейкоцитов в участке воспаления, комплексы гемоглобина с гаптоглобином способны подавлять перекисное окисление липидов и образование гидроксильного радикала в процессе действия фагоцитов в участках воспаления. Таким образом, дефицит гаптоглобина при псориазе может косвенно способствовать нарушению регуляторно-транспортных функций α_2 -МГ, подверженного повреждению данными радикалами с последующим изменением тропности к рецепторам, транспортируемым цитокинам [12, 13], и даже формированием аутоантител на сам α_2 -МГ и транспортируемые им субстанции [12].

Наконец высокое содержание лактоферрина способно стимулировать активный синтез IL-8 — признанного стимулятора хемотаксиса нейтрофилов, регулирующего инфильтрацию и подавляющего апоптоз кератиноцитов, что, как предполагают, и является одной из причин формирования бляшек при псориазе [14]. При этом концентрация лактоферрина может повышаться не только в связи с воспалительными процессами, но и в качестве компенсаторного замещения локального дефицита лактоферрина в гранулах нейтрофилов [6], привлекаемых в зону локализации псориазических очагов.

Обращает на себя внимание то, что проводимое стандартное лечение очень слабо способствует нормализации содержания изученных БОФ в циркуляции, что, возможно, и объясняет ремиттирующее течение заболевания и достаточно редкие случаи выздоровления и долговременной ремиссии.

Таким образом, сывороточный уровень большинства изученных нами БОФ подвержен значительным

изменениям при псориазе, которые в ряде случаев зависят от степени тяжести заболевания. Выявленные изменения не только отражают развитие воспалительной реакции при нарушении целостности кожного покрова, но и могут принимать достаточно активное участие в патогенезе псориаза. В частности, выявленный дефицит гаптоглобина может приводить к повреждению и без того дефицитных молекул α_2 -МГ с последующим нарушением регуляции синтеза транспортируемых им цитокинов и выработкой аутоантител, а генетические дефекты синтеза лактоферрина нейтрофилами и его компенсаторный гиперсинтез эпителиальными клетками — к гиперсинтезу IL-8, который активнейшим образом стимулирует развитие псориаза. При этом стандартное лечение не приводит к нормализации процессов, чем отчасти и объясняется ремиттирующее течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Суколина О.Г. Состояние оксида азота и адаптивных белков при псориазе. Вестник дерматологии. 2005; 5: 15—8.
2. Довжанский С.И., Утц С.Р. Псориаз или псориазическая болезнь. Саратов, 1992. Т. 1: 68—72.
3. Рассказов Н.И., Рылова О.С., Дятярев О.В. Белки острой фазы при псориазической болезни. Астраханский медицинский журнал. 2008; 1: 75—80.
4. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Универсальный модулятор цитокинов α_2 -макроглобулин. Обзор литературы. Иммунология. 2004; 5: 302—4.
5. Birkenmeier G. Targeting the proteinase inhibitor and immune modulatory function of human alpha 2-macroglobulin. Mod. Asp. Immunobiol. 2001; 2: 32—6.
6. Legrand D., Ellass E., Carpenter M., Mazurer J. Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses. Cell. Mol. Life Sci. 2005; 62(22): 2549—59.
7. Зорин Н.А., Жабин С.Г., Лыкова О.Ф., Зорина Р.М., Горин В.С., Белогорова Т.И. и др. Белки плазмы и сыворотки крови доноров. Клиническая лабораторная диагностика 1992; 9—10: 13—15.
8. Броше Е.А. Состояние острофазных белков и молекул средней массы в сыворотке крови у больных с генерализованной формой псориаза в период обострения и ремиссии болезни. Экспериментальна і клінічна медицина. 2005; 4: 56—60.
9. Буты Ю.С., Суколин Г.И., Туманян А.Г., Верещагина В.М., Архипенкова А.А. Уровень белков острой фазы воспаления в сыворотке крови у больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2003; 5: 24—7.
10. Данилова Е.В., Данилова Т.Г. Клиническая значимость исследования лактоферрина крови при псориазическом артрите. Фундаментальные исследования. 2004; 2: 129.
11. Ласеев Д.И., Тимошкина М.В., Косолапова Т.А., Дикова О.В. Детоксикационные свойства альбумина как маркера эндогенной интоксикации при экземе и псориазе. В кн.: Тезисы 2-й научно-практической конференции Санкт-Петербургские дерматологические чтения. СПб.; 2008. <http://www.dermatology.ru/collections/detoksikatsionnye-svoystva-albumina-kak-markera-endogennoi-intoksikatsii-pri-ekzeme-i-p>
12. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Роль белков семейства макроглобулинов в регуляции воспалительных реакций (обзор литературы) Биомедицинская химия. 2006; 3: 229—38.
13. Wu S.M., Patel D.D., Pizzo S.V. Oxidized alpha2-macroglobulin (alpha 2M) differentially regulates receptor binding by cytokines/growth factors: implications for tissue injury and repair mechanisms in inflammation. J. Immunol. 1998; 161(8): 4356—65.
14. Рукиа Т.Г., Прохоренков В.И., Салмина А.Б., Труфанова Л.В., Таксанова Е.И., Петрова Л.Л. Апоптоз кератиноцитов и экспрессия периферических бензодиазепиновых рецепторов при псориазе. Вестник дерматологии и венерологии. 2004; 5: 4—6.

Поступила 11.05.12