

Состояние цитокинового баланса у больных с рецидивом псориаза на фоне хронического вирусного гепатита С

М.Ю.Маржохова¹, В.Р.Хайрутдинов², М.Х.Нагоева¹, А.М.Ашур¹,
А.Р.Маржохова¹, М.М.Афашагова¹, С.Б.Хадзегова¹

¹Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова, Нальчик, Российская Федерация;

²Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Министерства обороны, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Изучение содержания провоспалительного цитокина (фактора некроза опухолей- α) и противовоспалительного цитокина (интерлейкина-10) при сочетанном хроническом поражении кожи и печени у больных псориазом на фоне хронического вирусного гепатита С.

Пациенты и методы. Было обследовано 42 больных псориазом, поделенных на две группы: с хроническим вирусным гепатитом С и без него.

Результаты. В ходе наших исследований было обнаружено, что в прогрессирующей стадии рецидива псориаза в сыворотке крови нарастало содержание каждого из изучаемых цитокинов, как про-, так и противовоспалительных. Уровень ФНО- α и ИЛ-10 в крови больных псориазом повышался и зависел от стадии рецидива псориаза, тяжести патологического процесса и наличия сопутствующего хронического вирусного гепатита С.

Ключевые слова: вульгарный псориаз, интерлейкин-10, хронический вирусный гепатит С, фактор некроза опухолей-альфа

Для цитирования: Маржохова М.Ю., Хайрутдинов В.Р., Нагоева М.Х., Ашур А.М., Маржохова А.Р., Афашагова М.М., Хадзегова С.Б. Состояние цитокинового баланса у больных с рецидивом псориаза на фоне хронического вирусного гепатита С. *Инфекционные болезни*. 2019; 17(2): 25–31. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-2-25-31

Cytokine balance in patients with recurrent psoriasis and concomitant chronic hepatitis C

M.Yu.Marzhokhova¹, V.R.Khayrutdinov², M.Kh.Nagoeva¹, A.M.Ashur¹,
A.R.Marzhokhova¹, M.M.Afashagova¹, S.B.Khadzegova¹

¹Kh.M.Berbekov Kabardino-Balkar State University, Nalchik, Russian Federation;

²S.M.Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense, Saint Petersburg, Russian Federation

Objective. To assess the levels of a proinflammatory cytokine (tumor necrosis factor- α , TNF- α) and an anti-inflammatory cytokine (interleukin-10, IL-10) in patients with psoriasis and chronic hepatitis C.

Patients and methods. This study included 42 patients with psoriasis, divided into two groups: with and without chronic hepatitis C.

Results. Patients with progressive psoriasis demonstrated increasing serum levels of both TNF- α and IL-10, which were associated with the disease stage, severity, and presence of chronic hepatitis C.

Key words: psoriasis, interleukin-10, chronic hepatitis C, tumor necrosis factor-alpha

For citation: Marzhokhova M.Yu., Khayrutdinov V.R., Nagoeva M.Kh., Ashur A.M., Marzhokhova A.R., Afashagova M.M., Khadzegova S.B. Cytokine balance in patients with recurrent psoriasis and concomitant chronic hepatitis C. *Infect. bolezni (Infectious diseases)*. 2019; 17(2): 25–31. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2019-2-25-31

Общеизвестно, что патологический процесс при псориазе носит полиорганный характер, при этом изменения возникают со стороны не только кожного покрова, но и опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. В свою очередь, функциональные и органические заболева-

ния внутренних органов способствуют утяжелению течения этого кожного заболевания. При изучении роли хронического вирусного гепатита С (ХВГС) как причинного фактора у больных псориазом было выявлено, что у больных псориазом наличие маркеров HCV (анти-HCV, HCV-РНК) варьирует

Для корреспонденции:

Маржохова Мадина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М.Бербекова

Адрес: 360000, Нальчик, ул. Чернышевского, 173

Телефон: (866) 242-0342

E-mail: madina010@list.ru

Статья поступила 27.02.2019 г., принята к печати 26.06.2019 г.

For correspondence:

Madina Yu. Marzhokhova, MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of Infectious Diseases, Kh.M.Berbekov Kabardino-Balkar State University

Address: 173 Chernyshevskogo str., Nalchik, 360000, Russian Federation

Phone: (866) 242-0342

E-mail: madina010@list.ru

The article was received 27.02.2019, accepted for publication 26.06.2019

от 7,6 до 10,1% и статистически достоверно ($p < 0,05$) превышает среднепопуляционную частоту [1]. Вопросы, связанные с сочетанным поражением кожи при псориазе и хроническим вирусным поражением печени, широко изучаются учеными. Некоторые исследователи рассматривают ХВГС у данного контингента больных в качестве сопутствующего заболевания, другие относят его к одному из вероятных триггерных факторов при псориазе [2].

Предполагается, что в патогенез как псориаза, так и хронического вирусного поражения печени могут быть вовлечены разные воспалительные процессы, при которых, по данным исследователей, происходит повышение уровней провоспалительных цитокинов.

Цитокины – это регуляторные белки, которые образуют универсальную сеть медиаторов, характерную как для иммунной системы, так и для клеток других органов и тканей. Под контролем этого класса регуляторных белков протекают все клеточные события: пролиферация, дифференцировка, апоптоз, специализированная функциональная активность клеток. Эффекты каждого цитокина для клеток характеризуются плеiotропностью, спектр эффектов разных медиаторов перекрывается и, в основном, конечное функциональное состояние клетки зависит от влияния нескольких цитокинов, действующих синергично. Таким образом, система цитокинов представляет собой универсальную полиморфную регуляторную сеть медиаторов, предназначенных для контроля процессов пролиферации, дифференцировки, апоптоза и функциональной активности клеточных элементов в кроветворной, иммунной и других гомеостатических системах организма [3, 4]. С учетом этого несомненный интерес представляет изучение особенностей воспалительной активности при сочетанном поражении кожи и печени как органов, принимающих участие в процессах детоксикации организма.

Среди провоспалительных цитокинов ключевое значение имеет фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), роль которого в хроническом воспалительном процессе несомненна. Этот цитокин играет главную роль в защите организма от патогенов. Провоспалительные цитокины вырабатываются макрофагами, которые играют важную роль в активной фазе воспаления и обеспечивают защиту организма от патогенов. Макрофаги, необходимые для разрешения воспаления, заживления и поддержания гомеостаза, характеризуются экспрессией «мусорных» рецепторов, ростовых факторов и ингибиторов воспаления, таких как интерлейкин ИЛ-10 [5–7]. Макрофаги играют важную роль на всех этапах воспалительной реакции и, в зависимости от природы стимула, могут изменять свой фенотип и функции – поляризоваться [6–8].

Кроме того, ФНО- α вырабатывают моноциты, эндотелиальные, миелоидные клетки, иногда – Т-лимфоциты. Нарушение регуляции функций моноцитов и макрофагов может вести к развитию хронических заболеваний. ФНО- α выделяется также лимфоцитами и гранулоцитами крови, естественными киллерами, Т-лимфоцитарными клеточными линиями. При этом главные индукторы ФНО- α – вирусы, микроорганизмы и продукты их метаболизма, в том числе бактериальный липополисахарид [3, 9].

ФНО- α участвует в реакциях воспаления аналогично ИЛ-1 и ИЛ-6. Он повышает проницаемость эндотелия, вызывает

лихорадку, увеличивает синтез белков острой фазы воспаления клетками печени. Иммунная роль ФНО- α заключается в усилении пролиферации В- и Т-лимфоцитов, подавлении реакций гиперчувствительности замедленного типа. Особое действие ФНО- α – цитотоксическое. Он вызывает гибель клеток, стимулируя образование в клеточной мембране супероксидрадикалов, активных форм кислорода и окиси азота. Этот цитокин вызывает гибель опухолевых клеток и клеток, поврежденных вирусами или паразитами. В очаге воспаления клетки непрерывно подвергаются действию ФНО- α [10].

Как и в случае других воспалительных факторов, функции ФНО- α регулируются механизмами негативной обратной связи, направленными на ограничение воспаления [11, 12]. Дисбаланс, нарушение механизмов, контролирующих защитный воспалительный ответ, может приводить к развитию хронических заболеваний или утяжелению имеющихся патологических процессов в организме. Так, неконтролируемые избыточные количества ФНО- α приводят к развитию септического шока при микробных инфекциях или хронических воспалительных заболеваниях [13].

Предполагается, что в патогенез как псориаза, так и хронического вирусного поражения печени могут быть вовлечены разные воспалительные процессы, при которых, по данным исследователей, происходит повышение уровней провоспалительных цитокинов [14, 15].

ИЛ-10 относится к числу противовоспалительных цитокинов и может угнетать продукцию ФНО- α и ослаблять его негативные эффекты [16]. ИЛ-10 представляет собой протеин с молекулярной массой 17–21 kDa, продуцируемый Т-клетками (Th2), тормозит пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, а также подавляет секрецию активированными моноцитами всех воспалительных цитокинов. В то же время ИЛ-10 стимулирует секрецию иммуноглобулинов В-клетками. Его продуцентами могут быть моноциты, макрофаги, активированные Т-хелперы. Обращает на себя внимание способность самих макрофагов продуцировать этот цитокин, являющийся для них сильнейшим ингибитором. Способность ИЛ-10 ингибировать продукцию ФНО- α макрофагами и их окислительный взрыв связана с его способностью угнетать продукцию ИЛ-12. Однако иногда продукция ИЛ-10 резко усиливается. При этом избыток ИЛ-10 ведет к снижению противомикробной защиты и развитию хронических инфекций. С дисбалансом продукции ИЛ-10 связано развитие иммунопатологических заболеваний. По данным некоторых авторов, в патогенезе псориаза ИЛ-10 играет протективную роль, дефицит его имеет ключевое значение в прогрессировании заболевания и определяет особенности его клинического течения. Снижение уровня противовоспалительного ИЛ-10 обуславливает преобладание эффектов провоспалительных цитокинов. ИЛ-10 оказывает супрессивное действие на макрофаги и цитотоксические лимфоциты, что приводит к торможению гиперпролиферации кератиноцитов и клеток синовиальной оболочки [17]. По данным других авторов, при псориазе имеется повышение содержания этого цитокина в крови и моче [18].

С другой стороны, в отечественных и зарубежных исследованиях показана роль цитокинов в контроле вирусной репликации, процессов повреждений гепатоцитов и воспалительной инфильтрации, регенерации и развитии фиброза печени

[10, 16]. Вирусы гепатита В и С инфицируют не только гепатоциты, но и другие клетки-мишени, в частности клетки иммунной системы – лимфоциты, что приводит к угнетению их функциональных возможностей и длительной персистенции вируса в организме [19]. Установлено, что инфицирование вирусами гепатита приводит к активации Т-хелперов 1-го и 2-го типов, соотношение которых на ранних стадиях может определять исход заболевания. У больных хроническим гепатитом и, в большей степени, циррозом печени наблюдается достоверное повышение концентрации в сыворотке крови ведущего провоспалительного цитокина – ФНО- α . Установлена прямая связь значений ФНО- α со степенью активности заболевания, выраженностью синдромов холестаза, иммунного воспаления, тяжестью цирроза печени. Накопление в системном кровотоке большого количества ФНО- α приводит к нарастанию печеночно-клеточной и полиорганной недостаточности, дальнейшему прогрессированию синдрома эндогенной интоксикации, в связи с чем выявление резкого повышения значений данного цитокина является неблагоприятным прогностическим признаком. Также учеными установлено, что при прогрессировании хронического вирусного гепатита в цирроз печени повышается уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) и снижается уровень провоспалительных (ИЛ-1В, ИЛ-17А) [20].

Цель работы – изучение содержания провоспалительного цитокина (фактора некроза опухоли- α) и провоспалительного цитокина (интерлейкина-10) при сочетанном хроническом поражении кожи и печени у больных псориазом на фоне хронического вирусного гепатита С.

Пациенты и методы

Для достижения поставленной цели было обследовано 42 больных псориазом, получавших стационарное лечение в ГБУЗ КВД Минздрава Кабардно-Балкарской Республики г. Нальчика в 2017–2018 гг. Возраст обследованных – от 18 до 60 лет (средний возраст $41 \pm 1,7$ года). Преобладали лица мужского пола – 28 больных (66%), женщины составили 14 больных (34%). У большинства больных (26 человек) первые кожные проявления псориаза появились в относительно молодом возрасте – до 30 лет. Давность заболевания более чем у половины больных составляла 10 и более лет. Диагноз псориаза устанавливался на основании визуальной оценки патологического кожного процесса. Были подобраны больные с распространенным вульгарным псориазом. 5 больных переносили обострение псориаза в легкой форме (без сопутствующего хронического вирусного гепатита), 8 – в тяжелой (из них 6 пациентов с псориазом на фоне ХВГС), оставшиеся 29 – в среднетяжелой.

Диагноз вирусного гепатита устанавливался по выявлению РНК вируса в полимеразной цепной реакции. Эти больные не получали противовирусную терапию по разным причинам.

Среднее количество койко-дней, проведенных больными в стационаре, составило 25. Больные получали следующую терапию: мази, крема, содержащие кератолитические вещества, производные нафталина, глюкокортикостероиды и др., и медикаменты для системного воздействия: нестероидные

противовоспалительные средства, антигистаминные, цитостатики, энтеросорбенты, гепатопротекторы и др. Все больные были выписаны с улучшением.

Критериями включения в исследование явились: распространенный вульгарный псориаз легкого, среднетяжелого и тяжелого течения, возраст от 18 до 60 лет с клиническим прогрессированием псориаза, комплаентность к лечению и наблюдению, подписание информированного согласия.

Критерии исключения из исследования: возраст больных до 18 или старше 60 лет, тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации, психические заболевания, беременность, противовирусная терапия по поводу вирусного гепатита, фиброз печени F4, отсутствие приверженности к лечению и наблюдению, АЛТ и АСТ более 3 норм.

В зависимости от наличия вируса гепатита С были сформированы наблюдаемые группы. Рандомизация проводилась методом случайных чисел. 1-я группа – пациенты, страдающие псориазом, у которых не выявлены маркеры вирусного гепатита С ($n = 22$); 2-я группа – пациенты, страдающие псориазом на фоне ХВГС С ($n = 20$).

Поскольку больные поступали на стационарное лечение, обследовали их в прогрессирующей стадии, стационарной и регрессирующей, перед выпиской из стационара. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в эксперименте. Контрольную группу составили 20 здоровых человек, сопоставимых с обследуемыми больными по полу и возрасту.

Определение ФНО- α и ИЛ-10 проводили при помощи наборов реагентов производства ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург. Определения проводили в лаборатории медицинской клиники «Авиценна» г. Нальчика. Полученные результаты статистически обрабатывались на компьютерной программе Statistic. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

В результате проведенных исследований было установлено, что в прогрессирующей стадии у всех обследованных больных наблюдалось повышение содержания ФНО- α . Лишь у незначительного количества больных (2 пациента) полученный показатель не отличался от показателя у здоровых. При статистической обработке полученных показателей повышение ФНО- α оказалось статистически достоверным по сравнению с показателем у здоровых (табл. 1).

В результате проводимого лечения параллельно улучшению общего состояния пациентов, регрессу высыпаний в стационарной стадии псориаза ФНО- α снижался, оставаясь при этом выше показателя в группе здоровых. В регрессирующей стадии, перед выпиской из стационара, уровень изучаемого показателя продолжал снижаться и в среднем возвращался к нормальным значениям (табл. 1).

При сравнении двух групп пациентов было обнаружено следующее: в прогрессирующей стадии заболевания у больных с псориазом на фоне ХВГС уровень ФНО- α был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), и одновременно выше, чем у больных без сопутствующего ХВГС ($75 \text{ пкг/мл} \pm 2,7$; $p < 0,001$; $p_2 < 0,001$) (табл. 2).

В стационарной стадии в группе больных псориазом с ХВГС происходило снижение изучаемого показателя, но его уровень по-прежнему был выше, чем в группе сравнения (у больных без ХВГС). В регрессирующей стадии в обеих

Таблица 1. Уровень ФНО-α в плазме крови обследованных больных, пкг/мл

Table 1. Serum levels of TNF-α in study participants, pg/mL

Группа обследования / Group	Период исследования / Time-point	n	X ± m	p	p ₁
Здоровые (контроль) / Healthy individuals (control group)		20	18 ± 1,5	–	–
Больные с псориазом / Patients with psoriasis	I	42	31 ± 2,2	<0,001	–
	II	42	25 ± 1,7	<0,001	<0,001
	III	42	20 ± 2,0	>0,05	<0,001

Здесь и в табл. 2–4 периоды исследования соответствуют: I – прогрессирующей стадии, II – стационарной и III – регрессирующей (при выписке из стационара); p – достоверность различий по отношению к здоровым; p₁ – достоверность различий по отношению к предыдущему периоду; p₂ – по отношению к показателям у больных без ХВГС.

Note: here and in Tables 2–4 stages are referred to as follows: I – progressive disease; II – stable disease; III – regressive disease (at discharge from hospital); p – significance of difference when compared to controls; p₁ – significance of difference when compared to previous time-points; p₂ – significance of difference when compared to patients without chronic hepatitis C.

группах уровень ФНО-α снижался и не отличался от показателя у здоровых.

Рассматривали динамику ФНО-α в зависимости от тяжести заболевания. Оказалось, что наименьшие изменения изученного показателя были при легкой форме заболевания в прогрессирующей стадии рецидива (24 ± 2,0 пкг/мл; p < 0,001) в отличие от среднетяжелой и тяжелой, в стационарной стадии происходило снижение уровня ФНО-α с возвращением к показателю у здоровых в регрессирующей стадии перед выпиской из стационара (18 ± 1,7 пкг/мл; p > 0,05). У больных со среднетяжелым течением заболевания в прогрессирующей стадии также наблюдался подъем изучаемого показателя (31 ± 1,8 пкг/мл; p < 0,001), со снижением в стационарной стадии и возвращением к норме в регрессирующей стадии (19 ± 2,5 пкг/мл; p > 0,05). Однако и в первом и во втором периодах исследования уровень ФНО-α у больных со среднетяжелым течением был в среднем достоверно выше, чем у больных с легким течением. Перед выпиской из стационара показатели этих двух групп не имели достоверных различий. В группе с тяжелым течением рецидива псориаза большинство больных оказались с сопутствующим хроническим гепатитом С, что, очевидно, и обусловило тяжесть течения рецидива. У этой группы больных в среднем наблюдался максимальный подъем уровня ФНО-α в прогрессирующей стадии (37 ± 2,1 пкг/мл; p < 0,001) со снижением в стационарной стадии. В регрессирующей стадии у этой группы больных возвращения к нормальному показателю не происходило (24 ± 1,6 пкг/мл; p < 0,05). При этом во всех периодах исследования значения ФНО-α в этой группе больных в среднем были достоверно выше, чем в соответствующих периодах при легком и среднетяжелом течении.

Выявленные изменения содержания в сыворотке крови больных псориазом ФНО-α свидетельствуют о значительной роли данного цитокина в патогенезе этого кожного заболевания. Повышение содержания в сыворотке крови ФНО-α, играющего ключевую роль в развитии хронического воспаления, зависело не только от периода заболевания и тяжести рецидива, но и от наличия хронического вирусного поражения печени. Таким образом, при хроническом сочетанном поражении кожи и печени происходит активизация продукции

Таблица 2. Уровень ФНО-α в плазме крови обследованных больных псориазом в зависимости от наличия сопутствующего ХВГС, пкг/мл

Table 2. Serum levels of TNF-α in study participant depending on the presence of chronic hepatitis C, pg/mL

Группа обследования / Group	Период исследования / Time-point	n	X ± m	p	p ₁	p ₂
Здоровые (контроль) / Healthy individuals (control group)		20	18 ± 1,5	–	–	–
Больные с псориазом / Patients with psoriasis	I	22	26 ± 2,0	<0,001	–	–
	II	22	22 ± 1,7	<0,001	<0,001	–
	III	22	17 ± 1,9	>0,05	<0,001	–
Больные с псориазом + ХВГС / Patients with psoriasis + CHC	I	20	34 ± 2,5	<0,001	–	<0,001
	II	20	27 ± 2,1	<0,001	<0,001	<0,001
	III	20	18 ± 2,5	>0,05	<0,001	>0,05

макрофагами ФНО-α, который сам усиливает хроническое воспаление за счет продукции цитокинов, молекул адгезии и хемоаттрактантов, активирующих эндотелиальные клетки и усиливают приток клеток врожденного и приобретенного иммунитета в поврежденные ткани, активирует тканевые макрофаги и моноциты, мигрирующие в очаг воспаления, накопление белков острой фазы и усиление синдрома интоксикации.

При изучении динамики уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у наблюдаемых больных было обнаружено следующее: ИЛ-10 в крови повышался у обследованных в прогрессирующей стадии, при поступлении больных в стационар, в среднем в полтора раза по отношению к здоровым (23,5 ± 1,2 пкг/мл; p < 0,001). В результате проводимого лечения, при угасании клинических признаков заболевания в стационарной стадии происходило снижение изучаемого показателя, однако он оставался достоверно выше показателя у здоровых. Нормализация уровня ИЛ-10 у обследованных пациентов в среднем происходила в регрессирующей стадии псориаза, при выписке из стационара (табл. 3).

При рассмотрении данного показателя в зависимости от наличия у больных сопутствующего хронического вирусного гепатита С оказалось, что при аналогичной динамике во всех периодах обострения заболевания уровень ИЛ-10 у больных с сопутствующим ХВГС был достоверно выше, чем у больных без хронического гепатита. При этом нормализации изученного показателя в регрессирующей стадии в группе больных с сопутствующим ХВГС не происходило, и он достоверно (<0,05) отличался от показателя в группе сравнения (табл. 4).

При изучении изменений уровня ИЛ-10 в зависимости от тяжести рецидива псориаза было обнаружено следующее: при легкой форме заболевания в прогрессирующей стадии рецидива (18,7 ± 1,3 пкг/мл; p < 0,001) были получены наименьшие изменения изученного показателя. В результате проводимого лечения параллельно улучшению общего состояния больных, уменьшению кожных проявлений заболевания этот показатель снижался и уже в этом периоде возвращался к норме (13,1 ± 1,6 пкг/мл; p > 0,05). В стационарной стадии уровень ИЛ-10 у больных с легким течением рецидива также не отличался от показателя у здоровых. В группе больных со среднетяжелым течением заболевания в прогрессирующей стадии наблюдался подъем изучаемого показателя (22,9 ± 0,9 пкг/мл; p < 0,001) со снижением в ста-

Таблица 3. Уровень ИЛ-10 в плазме крови обследованных больных, пкг/мл

Table 3. Serum levels of IL-10 in study participants, pg/mL					
Группа обследованных / Group	Период исследования / Time-point	n	$X \pm m$	p	p_1
Здоровые (контроль) / Healthy individuals (control group)		20	12,4 ± 1,12	–	–
Больные с псориазом / Patients with psoriasis	I	42	23,5 ± 1,2	<0,001	–
	II	42	20,1 ± 1,6	<0,001	>0,05
	III	42	12,1 ± 1,7	>0,05	<0,001

ционарной стадии и возвращением к норме в регрессирующей стадии ($12,6 \pm 1,4$ пкг/мл; $p > 0,05$). При этом и в прогрессирующей, и в стационарной стадии уровень ИЛ-10 у больных со среднетяжелым течением был в среднем достоверно выше, чем у больных с легким течением. В регрессирующей стадии перед выпиской из стационара показатели этих двух групп не имели достоверных различий.

У больных с тяжелым течением рецидива псориаза наблюдался максимальный подъем уровня ИЛ-10 в прогрессирующей стадии ($28,3 \pm 1,4$ пкг/мл; $p < 0,001$) со снижением в стационарной стадии без возвращения к нормальному показателю в стадии регрессирования. В последней стадии у этой группы больных уровень ИЛ-10 оставался достоверно выше, чем у здоровых ($15,6 \pm 1,1$ пкг/мл; $p < 0,05$). Во всех периодах исследования значения ИЛ-10 в этой группе больных были достоверно выше, чем в соответствующих периодах при легком и среднетяжелом течении.

Таким образом, повышение уровня ИЛ-10 связано с тяжестью патологического процесса, в нашем случае обусловленного в том числе и наличием сопутствующего ХГВС.

Следовательно, наличие хронического вирусного гепатита С являлось дополнительным стимулом для гиперпродукции ИЛ-10, который и в периоде регрессирования, на фоне обратного развития клинических проявлений псориаза и нормализации общего самочувствия больных, оставался достоверно выше нормальных показателей. По данным некоторых авторов [17], избыток ИЛ-10 ведет к снижению противоинфекционной защиты, развитию хронических инфекций и ухудшению прогноза.

Таким образом, при обострении хронического воспаления при псориазе происходит стимуляция макрофагов и нейтрофилов, которые продуцируют медиаторы не только провоспалительной, но и противовоспалительной группы, так как, очевидно, для избежания избыточных проявлений системного воспаления в организме включаются механизмы негативного контроля, опосредованные продукцией противовоспалительных цитокинов. При этом, по данным Симбирцева А.С. с соавт. (2004), избыток ИЛ-10 к 10–15-м суткам заболевания ведет к снижению противоинфекционной защиты и развитию затяжных или хронических форм инфекций.

Приведем пример тяжелого течения рецидива псориаза с сопутствующим ХГВС.

Клинический пример. Пациент А., 42 года, лечился в дерматологическом стационаре с 01.03.2018 по 07.04.2018 со следующим диагнозом:

Основное заболевание: распространенный вульгарный псориаз, стационарная стадия, тяжелое течение.

Таблица 4. Уровень ИЛ-10 в плазме крови обследованных больных псориазом в зависимости от наличия сопутствующего ХГВС, пкг/мл

Table 4. Serum levels of IL-10 in patients with psoriasis depending on presence of chronic hepatitis C, pg/mL						
Группа обследованных / Group	Период исследования / Time-point	n	$X \pm m$	p	p_1	p_2
Здоровые (контроль) / Healthy individuals (control group)		20	12,4 ± 1,12	–	–	–
Больные с псориазом / Patients with psoriasis	I	22	20,3 ± 1,2	<0,001	–	–
	II	22	18,3 ± 1,0	<0,001	>0,05	–
	III	22	11,4 ± 1,4	>0,05	<0,001	–
Больные с псориазом + ХГВС / Patients with psoriasis + CHC	I	21	26,1 ± 1,1	<0,001	–	<0,001
	II	21	22,4 ± 1,3	<0,001	>0,05	<0,001
	III	21	13,0 ± 1,2	<0,05	<0,001	<0,05

Сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит С, генотип 1в, высокая вирусная нагрузка, активная фаза, степень фиброза F3 по шкале METAVIR.

Из анамнеза – считает себя больным с 2014 г., когда впервые появились синюшно-красные папулезные высыпания в зоне поясницы, коленных и локтевых суставов, сопровождающиеся зудом и отшелушиванием многочисленных чешуек серебристо-желтого цвета. С тех пор испытывает ежегодные обострения 2–3 раза в год. Одновременно у больного был обнаружен вирусный гепатит С (РНК вируса «+»), генотип 1в. На сегодняшний день степень фиброза F3 по шкале METAVIR.

При поступлении – жалобы на кожные высыпания по всему телу, недомогание, слабость, тяжесть в правом подреберье. Объективно: Кожный процесс носит хронический воспалительный характер, распространенный, мономорфный, симметричный. Представлен бляшками синюшно-красного и красновато-бурого цвета, плоской формы, неправильных очертаний, с четкими границами, от 5 до 10 см в диаметре. Бляшки локализованы по всей поверхности тела. Вторичные морфологические элементы представлены наслоениями серебристо-белых среднепластинчатых чешуек, расположенных по поверхности очагов поражения. В области паховых складок цвет чешуек бледно-желтый. Псориазическая триада (феномен стеаринового пятна, феномен терминальной пленки и феномен точечного кровотечения) положительна. Слизистые оболочки и волосы не повреждены. Ногти кистей и стоп мутные, имеют вид «наперстка».

Живот мягкий, печень выступает из-под реберной дуги на 2 см, край плотный. При обследовании обнаружена высокая вирусная нагрузка, повышение трансаминаз (АЛТ – 3N, АСТ – 3N), повышена щелочная фосфатаза, имеется диспротеинемия с уменьшением альбуминов, снижен протромбиновый индекс. По экономическим соображениям больной не может получать противовирусную терапию.

Больной получал следующую терапию: общая диета с исключением алкоголя (раздражение), острой и копченой пищи, местно – 3%-я салициловая мазь, синалар, адвантан, зиртек и задитен, дезинтоксикация – инфузионная терапия, а также гепатопротекторы в стадии ранней реконвалесценции.

У больного трижды за время пребывания в стационаре брали кровь на ФНО-α и ИЛ-10 (табл. 5).

Таблица 5. Показатели ФНО- α и ИЛ-10 у больного А
 Table 5. Levels of TNF- α and IL-10 in patient A

Стадии исследования / Stages	Изученные показатели / Parameters	
	ФНО- α , пкг/мл TNF- α , pg/mL	ИЛ-10, пкг/мл IL-10, pg/mL
Прогрессирующая стадия / Progressive disease	39	29,3
Стационарная стадия / Stable disease	27	24,0
Регрессирующая стадия / Regressive disease	18	16,4

В результате проведенного лечения состояние больного улучшилось, наблюдалось обратное развитие кожных проявлений, нормализовались трансаминазы (АЛТ – N, АСТ – N), щелочная фосфатаза, улучшились показатели коагулограммы, но изученные показатели и перед выпиской из стационара не вернулись к норме (табл. 4), что, по-видимому, говорит о незавершенности патологического процесса. Больной был выписан с улучшением, с рекомендациями продолжать наблюдение.

Итак, в ходе наших исследований было обнаружено, что при обострении псориаза в сыворотке крови нарастало содержание каждого из изучаемых цитокинов, как про-, так и противовоспалительных. Нарастание про- и противовоспалительных цитокинов на фоне обострения гиперпролиферативных процессов в коже при псориазе, возможно, свидетельствует о вовлечении кожных покровов в процессы, связанные со значительными расстройствами в функционировании иммунорегуляторных систем организма, приводящими к развитию иммуносупрессии. Полученные результаты подтверждают данные литературы [21–23].

Выявленные изменения зависели от наличия у больных псориазом сопутствующего ХГВС и были более выражены у этой группы больных.

Выводы

1. Процессы гиперпролиферации и воспалительные изменения в коже при псориазе сопровождаются повышенным выбросом в кровотока как про-, так и противовоспалительных цитокинов независимо от наличия сопутствующего ХГВС.

2. Повышение ФНО- α и ИЛ-10 в крови больных псориазом было достоверно более существенным при наличии ХГВС и зависело от стадии и степени тяжести рецидива псориаза.

3. Наличие ХГВС является дополнительным стимулом продукции ФНО- α и ИЛ-10 и, по-видимому, более выраженных иммунологических сдвигов.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература

1. Судакова ОГ, Кузнецова НП, Плотникова ЮК. Влияние HBV-, HCV-инфекции на клиническое течение псориаза. Сибирский журнал дерматологии и венерологии. 2005;(6):41-5.

- Кузнецова НП, Судакова ОГ, Якубович АИ. Гепатопатии у больных псориазом. Актуальные проблемы дерматологии и венерологии. Сборник трудов научно-практической конференции. Самарканд, 2004, с. 139-3.
- Сенников СВ, Силков АН. Методы определения цитокинов. Цитокины и воспаление. 2005;4(1):22-6.
- Чечина ОЕ, Биктасова АК, Сазонова ЕВ, Жукова ОБ, Прохоренко ТС, Крат ИВ, и др. Роль цитокинов в редокс-зависимой регуляции апоптоза. Бюллетень сибирской медицины. 2009;8(2):67-7.
- Lawrence T, Natoli G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity. Nat Rev Immunol. 2011 Oct 25;11(11):750-61. DOI: 10.1038/nri3088
- Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. Nat Rev Immunol. 2011 Oct 14;11(11):723-37. DOI: 10.1038/nri3073
- Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. J Clin Invest. 2012 Mar;122(3):787-95. DOI: 10.1172/JCI59643
- Ярилин ДА. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов. Иммунология. 2014;35(4):195-6.
- Мирзоева ЛА, Никифоров НГ, Аладинский ВА, Собенин ИА, Недосугова ЛВ, Орехов АН. Повышение спонтанной и индуцированной секреции провоспалительного цитокина ФНО- α моноцитами-макрофагами крови больных сахарным диабетом 2-го типа. Проблемы эндокринологии. 2014;60(5):22-4. DOI: 10.14341/probl201460522-25
- Маркелова ЕВ, Костюшко АВ, Красников ВЕ. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях. Тихоокеанский медицинский журнал. 2008;3(33):24-5.
- Foster SL, Medzhitov R. Gene-specific control of the TLR-induced inflammatory response. Clin Immunol. 2009 Jan;130(1):7-15. DOI: 10.1016/j.clim.2008.08.015
- Ivashkiv LB. Epigenetic regulation of macrophage polarization and function. Trends Immunol. 2013 May;34(5):216-23. DOI: 10.1016/j.it.2012.11.001.
- Medzhitov R, Horng T. Transcriptional control of the inflammatory response. Nat Rev Immunol. 2009 Oct;9(10):692-703. DOI: 10.1038/nri2634
- Адаменко ГЛ, Тихон ТВ, Скребло ЕИ, Головки ЕС. Про- и противовоспалительные цитокины при псориазе. Вестник ВГМУ. 2013;12(2):108-4.
- Катунина ОР, Резайкина АВ. Современные представления об участии кожи в иммунных процессах. Вестник дерматологии и венерологии. 2009;2:39-46.
- Kaur K, Dhingra S, Slezak J, Sharma AK, Bajaj A, Singal PK. Biology of TNF-alpha and IL-10, and their imbalance in heart failure. Heart Fail Rev. 2009 Jun;14(2):113-23. DOI: 10.1007/s10741-008-9104-z
- Смольникова МВ, Смирнова СВ, Барило АА, Епанешникова ВБ. Полиморфизм генов цитокинов C-590T IL4 и C-597A IL10 и концентрации IL-4 и IL-10 в сыворотке крови при псориазе и псориазическом артрите. Цитокины и воспаление. 2016;15(1):74-80.
- Бельтюкова АС, Сысов КА, Ильина ТН, Шемеровская ТГ, Хобейш ММ, Монахов КН, Тотолян Арег А. Продукция цитокинов в сыворотке крови и моче пациентов псориазом. Медицинская иммунология. 2009;11(4):364.
- Мирхайдаров РШ, Кильдебекоева РН, Имельбаева ЗА, Саяхов РФ, Низамов АК, Мирхайдарова ЗМ. Особенности иммунного статуса больных хроническим вирусным гепатитом. Клиническая геронтология. 2015;21(7/8):26-5.
- Wang J, Ni H, Chen L, Song WQ. Interleukin-10 promoter polymorphisms in patients with hepatitis B virus infection or hepatocellular carcinoma in Chinese Han ethnic population. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2006 Feb;5(1):60-4.
- Ильина НИ. Клиническая иммунология и иммуноопосредованные воспалительные заболевания. Российский аллергологический журнал. 2010;2:54-3.
- Охлопков ВА, Медведчиков ЕК, Долгих ТИ, Правдина ОВ, Городилов РВ, Зараева ИФ. Оценка состояния цитокинового профиля у больных псориазом на фоне иммуномодулирующей терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2010;4:33-7.
- Кубанова АА, Николас ДжФ, Принц Дж, Пьюиг Л, Катунина ОР, Знаменская ЛФ. Иммунные механизмы псориаза: новые стратегии биологической терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2010;1:35-47.

References

1. Sudakova OG, Kuznetsova NP, Plotnikova YuK. Vliyanie HBV-, HCV-инфекции на клиническое течение псориаза. *Sibirskii zhurnal dermatologii i venerologii*. 2005; (6):41-5. (In Russian).
2. Kuznetsova NP, Sudakova OG, Yakubovich AI. Hepatopathy in patients with psoriasis. Proceedings of the Scientific-Practical Conference. Samarkand, 2004, pp. 139-3. (In Russian).
3. Sennikov SV, Silkov AN. Methods for cytokine detection. *Cytokines and Inflammation*. 2005;4(1):22-6. (In Russian).
4. Chechina OY, Biktasova AK, Sazonova YV, Zhukova OB, Prokhorenko TS, Krat IV, et al. The role of cytokines in redox-dependent regulation of apoptosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2009;8(2):67-7. (In Russian).
5. Lawrence T, Natoli G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity. *Nat Rev Immunol*. 2011 Oct 25;11(11):750-61. DOI: 10.1038/nri3088
6. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol*. 2011 Oct 14;11(11):723-37. DOI: 10.1038/nri3073
7. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest*. 2012 Mar;122(3):787-95. DOI: 10.1172/JCI59643
8. Yarin DA. Role of tumor necrosis factor in the regulation of the inflammatory response of monocytes and macrophages. *Immunology (Immunologiya)*. 2014;35(4):195-6. (In Russian).
9. Mirzoeva LA, Nikiforov NG, Aladinsky VA, Sobenin IA, Nedosugova LV, Orekhov AN. Enhanced spontaneous and induced secretion of the proinflammatory cytokine TNF-alpha by monocytes-macrophages from the blood of the patients presenting with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(5):22-4. DOI: 10.14341/probl201460522-25 (In Russian).
10. Markelova EV, Kostyushko AV, Krasnikov VE. Pathogenetic role of the in cytokine system changes at infectious and inflammatory diseases. *Pacific Medical Journal*. 2008;3(33):24-5. (In Russian).
11. Foster SL, Medzhitov R. Gene-specific control of the TLR-induced inflammatory response. *Clin Immunol*. 2009 Jan;130(1):7-15. DOI: 10.1016/j.clim.2008.08.015
12. Ivashkiv LB. Epigenetic regulation of macrophage polarization and function. *Trends Immunol*. 2013 May;34(5):216-23. DOI: 10.1016/j.it.2012.11.001
13. Medzhitov R, Horng T. Transcriptional control of the inflammatory response. *Nat Rev Immunol*. 2009 Oct;9(10):692-703. DOI: 10.1038/nri2634.
14. Adamenko GL, Tikhon TV, Skreblo EI, Golovko ES. Pro- i protivovospalitel'nye tsitokiny pri psoriaze. *Vestnik VGMU*. 2013;12(2):108-4. (In Russian).
15. Katunina OR, Rezaikina AV. Current concepts of skin involvement in immune processes. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2009;2:39-46. (In Russian).
16. Kaur K, Dhingra S, Slezak J, Sharma AK, Bajaj A, Singal PK. Biology of TNF-alpha and IL-10, and their imbalance in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2009 Jun;14(2): 113-23. DOI: 10.1007/s10741-008-9104-z
17. Smolnikova MV, Smirnova SV, Barilo AA, Epaneshnikova VB. Cytokine gene polymorphisms of C-590T IL4 and C-597A IL10 and serum concentrations of IL-4 and IL-10 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Cytokines and Inflammation*. 2016; 15(1):74-80. (In Russian).
18. Bel'tyukova AC, Sysyov KA, Il'ina TN, Shemerovskaya TG, Khobeish MM, Monakhov KN, Totolyan Areg A. Produktsiya tsitokinov v syvorotke krovi i moche patsientov psoriazom. *Medical Immunology*. 2009;11(4):364. (In Russian).
19. Mirhaydarov RSh, Kildebekova RN, Imelbayeva EA, Sayakhov RF, Nizams AK, Mirhaydarova ZM. Features of the immune status of patients with chronic viral hepatitis. *Clinical Gerontology*. 2015;21(7/8):26-5. (In Russian).
20. Wang J, Ni H, Chen L, Song WQ. Interleukin-10 promoter polymorphisms in patients with hepatitis B virus infection or hepatocellular carcinoma in Chinese Han ethnic population. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006 Feb;5(1):60-4.
21. Iliina NI. Clinical Immunology and Immune Associated Inflammatory Diseases. *Russian Allergology Journal*. 2010;2:54-3. (In Russian).
22. Okhlopov VA, Medvedchikov EK, Dolgikh TI, Pravdina OV, Gorodilov RV, Zarayeva IF. Assessment of the cytokine profile in psoriasis patients against the background of an immune-modulating therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2010;4:33-7. (In Russian).
23. Kubanova AA, Nikolas JF, Puig L, Prince J, Katunina OR, Znamenskaya LF. Immune mechanisms of psoriasis. New strategies of biotherapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2010;1:35-47. (In Russian).

Информация о соавторах:

Нагоева Марьяна Хасанбиевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М.Бербекова
Адрес: 360000, Нальчик, ул. Чернышевского, 173
Телефон: (866) 242-0342
E-mail: m_nagoeva@mail.ru

Хайрутдинов Владислав Ринатович, доктор медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова
Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
Телефон: (812) 271-8791
E-mail: haric03@list.ru

Ашур Ахмад Махмуд Хуссейн, аспирант кафедры инфекционных болезней Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М.Бербекова
Адрес: 360000, Нальчик, ул. Чернышевского, 173
Телефон: (866) 242-0342
E-mail: ahmadashour5@mail.ru

Маржохова Асият Руслановна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М.Бербекова
Адрес: 360000, Нальчик, ул. Чернышевского, 173
Телефон: (866) 242-0342
E-mail: asya_marzhoh@bk.ru

Афашагова Марина Муштафаровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М.Бербекова
Адрес: 360000, Нальчик, ул. Чернышевского, 173
Телефон: (866) 242-0342
E-mail: afashagova@yandex.ru

Хадзегова Светлана Борисовна, кандидат биологических наук, преподаватель Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М.Бербекова
Адрес: 360000, Нальчик, ул. Чернышевского, 173
Телефон: (866) 242-0342
E-mail: skhadz@rambler.ru

Information about co-authors:

Maryana H. Nagoeva, MD, PhD, DSc, professor in the Department of Infectious Diseases Kh.M.Berbekov Kabardino-Balkar State University
Address: 173 Chernyshevskogo str., Nalchik, 360000, Russian Federation
Phone: (866) 242-0342
E-mail: m_nagoeva@mail.ru

Vladislav R. Khayrutdinov, MD, PhD, DSc, associate professor of the Department of Skin and Venereal Diseases of the S.M.Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense
Address: 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
Phone: (812) 271-8791
E-mail: haric03@list.ru

Akhmad M. Hussein Ashur, PhD student in the Department of Infectious Diseases Kh.M.Berbekov Kabardino-Balkar State University
Address: 173 Chernyshevskogo str., Nalchik, 360000, Russian Federation
Phone: (866) 242-0342
E-mail: ahmadashour5@mail.ru

Asiyat R. Marzhokhova, MD, PhD assistant in the Department of Infectious Diseases Kh.M.Berbekov Kabardino-Balkar State University
Address: 173 Chernyshevskogo str., Nalchik, 360000, Russian Federation
Phone: (866) 242-0342
E-mail: asya_marzhoh@bk.ru

Marina M. Afashagova, MD, PhD, associate professor in the Department of Infectious Diseases Kh.M.Berbekov Kabardino-Balkar State University
Address: 173 Chernyshevskogo str., Nalchik, 360000, Russian Federation
Phone: (866) 242-0342
E-mail: afashagova@yandex.ru

Svetlana B. Khadzegova, PhD (in Biology), teacher Kh.M.Berbekov Kabardino-Balkar State University
Address: 173 Chernyshevskogo str., Nalchik, 360000, Russian Federation
Phone: (866) 242-0342
E-mail: skhadz@rambler.ru