

ДИСБАЛАНС ПРОТЕИНАЗНО-ИНГИБИТОРНОЙ СИСТЕМЫ И УРОВЕНЬ ЭНДОТОКСИКОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МИКРОБ-АССОЦИИРОВАННЫМ ПСОРИАЗОМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Изучено состояние протеиназно-ингибиторной системы и уровень средних молекул в плазме крови у 42 пациентов с микроб-ассоциированным псориазом и 29 человек с псориазом без микробной ассоциации. Выявлены особенности протеиназно-ингибиторной активности и высокая степень эндогенной интоксикации в обеих группах наблюдения. Степень дисбаланса системы протеиназы-ингибиторы протеиназ зависит от формы болезни, тяжести и длительности псориатического процесса, а уровень эндогенной токсемии сохраняется на высоких цифрах независимо от формы и фазы болезни.

Ключевые слова: псориаз, протеиназно-ингибиторная система, протеолиз, эндогенная интоксикация.

T. A. Sikorskaya, G. N. Bychko, A. M. Lukyanov

IMBALANCE OF PROTEINASE INHIBITOR SYSTEM AND THE LEVEL OF ENDOTOXEMIA IN PATIENTS WITH MICROBE-ASSOCIATED PSORIASIS

The condition of proteinase inhibitor system and the level of medium-sized molecules in blood plasma of 42 patients with microbial psoriasis and 29 psoriatic subjects without microbial association have been studied. Characteristic features of proteinaseinhibitory activity and a high extent of endogenous intoxication in both the groups have been detected. The extent of imbalance within the proteinase inhibitor system of proteinases depends on the form of the disease, the severity and duration of the psoriatic process whereas the level of endogenous toxemia persists at high values regardless of the form and phase of the disease.

Key words: psoriasis, proteinase, inhibitor system, proteolysis, endogenous intoxication.

Процесс протеолиза является одним из универсальных биологических функций организма человека [1]. Расщепляя внутренние связи в белках до аминокислот, протеиназы обеспечивают общий метаболический обмен [8]. Ограниченный протеолиз, разрушая одну или несколько специфических пептидных связей в молекулах белков, приводит к появлению активных форм белков и пептидов. Высокая биологическая активность протеолитических ферментов представляет потенциальную опас-

ность для большинства белковых структур тканей организма человека [5]. Вместе с тем, основными регуляторами протеолиза являются специфические белки – ингибиторы, которые связывают протеолитические ферменты, лишая их полностью или частично каталитической активности [6, 8]. Из некоторого числа ингибиторов протеолиза особый интерес представляют α 2-макроглобулин (α 2-МГ) и α 1-антитрипсин (α 1-АТ). Главная физиологическая роль α 1-АТ состоит в ингибировании эластазы, трипсина, рени-

на и других протеиназ, участвующих в свертывании крови, фибринолизе и иммунных реакциях [8]. Реактивный центр ингибитора α 1-АТ присоединяет к себе фермент с образованием комплекса. Конформационные изменения соединения α 1-АТ-фермент погружают протеиназу вглубь молекулы α 1-АТ и приводят ее к инактивации. Образовавшийся комплекс распознается клетками печени, элиминируется из циркуляторного русла и подвергается лизосомальной деградации.

Альфа-2-макроглобулин занимает центральное место среди всех эндогенных ингибиторов протеолитических ферментов, уникальность которого определяется способностью связывать протеиназы всех известных четырех классов [6]. α 2-МГ взаимодействует с биологически активными белково-пептидными молекулами, в том числе с инсулином, соматотропным гормоном гипофиза и некоторыми цитокинами (ЦК) [9]. Комплексируясь с цитокинами α 2-МГ осуществляет их «сборку», транспорт, защиту и быстрое удаление из крови. При увеличении концентрации трипсина образуется комплекс α 2-МГ-трипсин, блокирующий свободные рецепторы α 2-МГ и выведение цитокинов из организма резко замедляется.

Вместе с тем, связывая цитокины, α 2-МГ лишает их взаимодействия со специфическими рецепторами клеток мишеней и тем самым подавляет биологическую активность ЦК [9]. Определяя концентрацию α 2-МГ плазмы крови, косвенно судят об уровне и активности цитокинов. При снижении α 2-МГ повышается биологическое действие цитокинов, а при высокой концентрации α 2-МГ, он будет связывать ЦК и выводить их почками.

В здоровом организме существует равновесие в системе протеиназы-ингибиторы протеиназ. Дисбаланс протеолитической активности развивается в результате либо избыточного уровня протеолитических ферментов, либо недостаточного содержания их ингибиторов [5]. Изменения в системе протеиназы-ингибиторы протеиназ в сторону протеаземии напрямую связан с увеличением в плазме крови уровня средних молекул (СМ) – этих биохимических маркеров эндогенной интоксикации, с которым связывают понятие токсемии [10, 15]. Их повышение коррелирует с основными клиническими и лабораторными критериями обменных нарушений и отражает степень патологического белкового метаболизма [12].

В доступной литературе имеются лишь единичные работы, посвященные протеиназно-ингибиторной активности при псориазе (Пс) [7] и уровню эндотоксикоза при экземе [3]. Комплексных исследований по изучению системы протеиназы-ингибиторы протеиназ и концентрации СМ крови у пациентов с Пс, в том числе с микроб-ассоциированным Пс, до настоящего времени не проводилось. В то же время, бактериальные и аутоиммунные процессы, как правило, сопровождаются нарушениями протеиназно-ингибиторной системы [1, 16, 17].

Целью настоящего исследования явилось установить функциональные особенности протеиназно-ингибиторной системы и определить уровень средних молекул крови у пациентов с микроб-ассоциированным псориазом.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 71 пациент с различными формами псориаза в возрасте от 18 до 50 лет ($29,65 \pm 1,00$). Мужчин было 38, женщин – 33. С каплевидным Пс обследовано 21 пациента, с вульгарным – 50 человек. Среди сопутствующих стрептококк-ассоциированных заболеваний у пациентов отмечались хронический декомпенсированный тонзиллит (38,0%), хронический фарингит (11,3%), хронический гайморит (2,4%) и их со-

четание (4,8%). При наличии хронического носительства стрептококковой инфекции продолжительность болезни составила 1,5 (1,00–36,00) месяца, а при отсутствии инфекционных очагов – 84,00(14,00–180,00) месяца ($p = 0,000$). Общая средняя длительность заболевания составила 48,0 месяцев. В контрольную группу вошли 20 здоровых добровольцев, однородных по возрасту и полу.

С целью установления стрептококковой ассоциации Пс определялся титр антистрептолизина О (АСЛО) на автоматическом биохимическом анализаторе BS 220 с использованием тест-систем Диасенс (Республика Беларусь). Уровень стрептодермазы В (ADNs В) изучался методом латексной иммунопреципитации тест-системой NLatexADNase В (Siemens). В соответствии с рекомендациями ряда авторов [13, 18] и собственными данными титра АСЛО и ADNs В все пациенты разделены на две группы. В группу микроб-ассоциированного Пс вошло 42(59,2%) пациента, у которых титры АСЛО и ADNs В были повышенными на 264,5 iu/ml ($p = 0,000$) и на 285,5 iu/ml ($p = 0,000$) по сравнению со здоровыми людьми. Группу пациентов без микробной ассоциации составили 29(40,8%) человек, имеющих одинаковую как и в контроле концентрацию АСЛО ($p > 0,1$) и ADNs В ($p > 0,1$) крови. Оценка тяжести и активности псориазического процесса оценивалась с помощью индекса PASI [2].

Состояние протеиназно-ингибиторной системы оценивали по уровню трипсиноподобной активности А (ТпА) и наиболее значимых ингибиторов α 1-АТ и α 2-МГ крови с помощью синтетического хромогенного субстрата ВАРНА по методу Карягиной И. Ю. [11]. Концентрацию пептидов группы СМ определяли кислотно-этанольным осаждением [14]. Сбалансированность системы протеиназы-ингибиторы протеиназ рассчитывали с помощью индексов ингибирования (α 1-АТ+ α 2-МГ), протеолиза (ТпА/ α 1-АТ+ α 2-МГ) и ряда коэффициентов (ТпА/ α 1-АТ, α 2-МГ/ α 1-АТ, ТпА/ α 2-МГ). По величине индекса сбалансированности (ТпА/ α 1-АТ) в целом судили о дисбалансе протеиназно-ингибиторной системы у пациентов с Пс. Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Statistica 10.

Результаты и обсуждение

Состояние протеиназно-ингибиторной системы (ПИС) и уровень эндогенной интоксикации (ЭИ) по содержанию СМ в плазме крови было изучено нами в зависимости от носительства стрептококковой инфекции, от длительности и тяжести заболевания, уровня протеиназемии, распространенности поражения кожи.

Так, у пациентов с микроб-ассоциированным Пс (1 группа) (таблица 1) протеиназная активность находилась в состоянии равновесия, что нашло свое отражение в нормальном индексе сбалансированности (12,75(8,30–26,3) ($p > 0,1$)) и физиологическом уровне трипсиноподобной активности (ТпА) в плазме крови (63,1(39,5–86,8) ($p > 0,1$)). При этом о напряжении ингибиторного звена плазмы крови можно было судить по значительному повышению только одного плазменного ингибитора α 2-МГ ($p = 0,000$) при нормальном уровне α 1-АТ ($p > 0,1$). Установленное нами увеличение α 2-МГ свидетельствует о степени активности воспалительного процесса в организме пациентов с микроб-ассоциированным Пс и направлено на нейтрализацию активного протеолиза, и сохранение сбалансированности ПИС.

При этом ожидаемого увеличения α 1-АТ нами не было отмечено, что может быть связано либо с его относительным дефицитом, либо с быстрым расходом на ингибицию протеолиза. Уровень СМ в плазме крови в 2 раза

Оригинальные научные публикации

Таблица 1. Показатели протеиназно-ингибиторной системы и уровня средних молекул крови пациентов с микроб-ассоцированным псориазом

| Показатели | Микроб-ассоциированный псориаз n = 42 | Здоровые n = 20 | Достоверность |
|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------|---------------------|
| ТпА, нмоль/л*с | 63,10(39,50–86,80) | 53,10(39,50–63,10) | – |
| α 1-АТ, мкМ/л*с | 4,50(2,90–6,60) | 4,10(3,85–5,95) | – |
| α 2-МГ, мкМ/л*с | 1,44 \pm 0,08 | 0,92 \pm 0,06 | p = 0,000 |
| СМ, г/л | 1,22(0,92–1,44) | 0,61(0,60–0,70) | U = 82,0 p = 0,000 |
| ТпА/ α 1-АТ | 12,75(8,30–26,30) | 10,40(8,55–13,20) | – |
| α 2-МГ/ α 1-АТ | 0,30(0,23–0,40) | 0,18(0,16–0,28) | U = 154,0 p = 0,000 |
| α 1-АТ+ α 2-МГ | 5,70(3,90–8,60) | 5,05(4,65–6,75) | – |
| ТпА/ α 1-АТ+ α 2-МГ | 10,80(6,40–19,70) | 9,05(7,30–11,35) | – |
| ТпА/ α 2-МГ | 54,99 \pm 5,18 | 58,86 \pm 5,66 | – |

Примечание: p – достоверность различий между основной и контрольной группами.

Таблица 2. Показатели протеиназно-ингибиторной системы и уровня средних молекул крови пациентов с микроб-ассоцированным псориазом и гиперпротеиназемией

| Показатели | Микроб-ассоциированный псориаз n = 28 | Здоровые n = 20 | Достоверность |
|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------|---------------------|
| ТпА, нмоль/л*с | 78,90(55,20–114,45) | 53,10(39,50–63,10) | U = 128,0 p = 0,002 |
| α 1-АТ, мкМ/л*с | 3,00(2,65–5,10) | 4,10(3,85–5,95) | U = 158,0 p = 0,011 |
| α 2-МГ, мкМ/л*с | 1,16(0,97–1,60) | 0,93(0,70–1,05) | U = 137,0 p = 0,003 |
| СМ, г/л | 1,27(1,04–1,52) | 0,61(0,60–0,70) | U = 41,5 p = 0,000 |
| ТпА/ α 1-АТ | 21,90(12,75–28,00) | 10,40(8,55–13,20) | U = 67,5 p = 0,000 |
| α 2-МГ/ α 1-АТ | 0,34(0,28–0,46) | 0,18(0,16–0,28) | U = 73,5 p = 0,000 |
| α 1-АТ+ α 2-МГ | 4,30(3,50–6,85) | 5,05(4,65–6,75) | U = 179,5 p = 0,036 |
| ТпА/ α 1-АТ+ α 2-МГ | 16,00(10,80–20,40) | 9,05(7,30–11,35) | U = 82,5 p = 0,000 |
| ТпА/ α 2-МГ | 67,99 \pm 6,22 | 58,86 \pm 5,66 | – |

Примечание: p – достоверность различий между основной и контрольной группами.

(p = 0,000) превышал контрольные значения и подтверждал наличие состояния эндогенной интоксикации у этих пациентов. На наш взгляд, причиной эндотоксикоза и поддержания хронического воспаления кожи у пациентов с микроб-ассоцированным Пс могут являться продукты жизнедеятельности бета-гемолитического стрептококка, что необходимо учитывать при определении подходов к терапии пациентов этой категории.

Учитывая большой разброс значений вариабельного ряда в первой группе пациентов, мы провели внутригрупповой анализ (таблицы 2). Оказалось, что у 66,7% пациентов состояние ПИС находилось в стадии гиперпротеиназемии. Трипсиноподобная активность (ТпА) была достоверно выше контрольных значений (p = 0,002), а индекс сбалансированности свидетельствовал (p = 0,000) о нарушении динамического равновесия между активностью эндогенных протеаз и содержанием в плазме крови естественных ингибиторов, что нашло свое отражение в высоких индексах протеолиза (p = 0,000). Установленный нами низкий ингибиторный потенциал за счет снижения уровня α 1-АТ (p = 0,011) может свидетельствовать об относительном дефиците этого белка, а увеличение другого плазменного ингибитора α 2-МГ (p = 0,003) может расцениваться как компенсаторная реакция, направленная на поддержание равновесия ПИС. Содержание СМ в плазме крови, было в 2 раза выше, чем в контрольной группе и составило 1,27(1,04–1,52) г/л против 0,61(0,60–0,70) г/л (p = 0,000) соответственно, что свидетельствует о высоком уровне токсемии на фоне выраженного протеолиза.

Клинически у этой группы пациентов отмечалось наличие хронических очагов инфекции (хронический декомпенсированный тонзиллит с частыми обострениями, в сочетании с хроническим гайморитом, фарингитом) и низкая приверженность пациентов к лечению сопутствующих

заболеваний. Уровень АСЛО и АДНs В у этих больных достоверно превышал контрольные значения (p = 0,000; p = 0,000), а высокие параметры PASI области головы (1,2(0,50–2,70)) (p = 0,002) свидетельствовали о более тяжелом псориазическом поражении у больных с высокими параметрами протеолиза. Значительной у пациентов этой группы оказалась и продолжительность заболевания (15,00(1,00–54,00) месяцев против 1,25(0,75–5,00) месяца пациентов с микроб-ассоцированным Пс и нормальным уровнем протеиназемии) (p = 0,04). Все это подтверждает важную роль несбалансированного протеолиза в формировании хронического воспалительного процесса в коже пациентов с микроб-ассоцированным Пс.

Только у 1/3 (33,3%) пациентов первой группы (таблица 3) имелся физиологический уровень трипсиноподобной активности плазмы крови (ТпА), обусловленный высокой концентрацией всех плазменных ингибиторов: α 1-АТ (p = 0,002) и α 2-МГ (p = 0,000). Такое соотношение протеиназы-ингибиторы протеиназ отразилось на коэффициенте сбалансированности, который был в 1,5 раза ниже, чем в среднем по группе (p = 0,001) и обеспечивало компенсацию ПИС. В тоже время, уровень эндогенной интоксикации по содержанию СМ в плазме крови превышал в этой группе (p = 0,001) контрольные значения, что является отражением высокой степени токсемии даже в условии сбалансированности ПИС.

Из сопутствующих заболеваний у всех пациентов с микроб-ассоцированным Пс и нормальным уровнем протеолиза отмечались хронический тонзиллит и другие хронические очаги инфекции с редкими обострениями. Средняя длительность болезни у них составляла 1,25(0,75–5,00) месяца против 15,00(1,00–54,00) месяцев (p = 0,04) у больных с тяжелым течением и выраженным протеолизом. По величине и тяжести псориазического процесса

Таблица 3. Показатели протеиназно-ингибиторной системы и уровня средних молекул крови пациентов с микроб-ассоцированным псориазом и нормальным уровнем протеиназемии

| Показатели | Микроб-ассоцированный псориаз n = 14 | Здоровые n = 20 | Достоверность |
|-----------------------------------|--------------------------------------|--------------------|--------------------|
| ТпА, нмоль/л*с | 43,40(31,60–63,10) | 53,10(39,50–63,10) | – |
| α 1-АТ, мкМ/л*с | 7,45(5,30–8,20) | 4,10(3,85–5,95) | U = 49,0 p = 0,002 |
| α 2-МГ, мкМ/л*с | 1,65(1,50–1,90) | 0,93(0,70–1,05) | U = 28,0 p = 0,000 |
| СМ, г/л | 0,96(0,83–1,30) | 0,61(0,60–0,70) | U = 40,5 p = 0,001 |
| ТпА/ α 1-АТ | 7,05(4,80–8,30) | 10,40(8,55–13,20) | U = 45,0 p = 0,001 |
| α 2-МГ/ α 1-АТ | 0,23(0,20–0,30) | 0,18(0,16–0,28) | U = 80,5 p = 0,039 |
| α 1-АТ+ α 2-МГ | 9,25(6,60–10,10) | 5,05(4,65–6,75) | U = 36,0 p = 0,000 |
| ТпА/ α 1-АТ+ α 2-МГ | 5,40(3,90–6,40) | 9,05(7,30–11,35) | U = 44,0 p = 0,001 |
| ТпА/ α 2-МГ | 23,45(20,80–33,10) | 58,10(38,90–71,20) | U = 38,0 p = 0,000 |

Примечание: p – достоверность различий между основной и контрольной группами.

Таблица 4. Показатели протеиназно-ингибиторной системы и уровня средних молекул крови пациентов с псориазом без микробной ассоциации

| Показатели | Псориаз без микробной ассоциации n = 29 | Здоровые n = 20 | Достоверность |
|-----------------------------------|---|--------------------|---------------------|
| ТпА, нмоль/л*с | 55,20(47,30–71,00) | 53,10(39,50–63,10) | – |
| α 1-АТ, мкМ/л*с | 2,80(2,50–3,90) | 4,10(3,85–5,95) | U = 136,0 p = 0,002 |
| α 2-МГ, мкМ/л*с | 0,97 ± 0,06 | 0,92 ± 0,06 | – |
| СМ, г/л | 1,30(1,20–1,42) | 0,61(0,60–0,70) | U = 29,5 p = 0,000 |
| ТпА/ α 1-АТ | 16,60(10,80–25,40) | 10,40(8,55–13,20) | U = 133,0 p = 0,001 |
| α 2-МГ/ α 1-АТ | 0,25(0,20–0,40) | 0,18(0,16–0,28) | U = 148,0 p = 0,004 |
| α 1-АТ+ α 2-МГ | 3,83(3,20–4,90) | 5,05(4,65–6,75) | U = 139,0 p = 0,002 |
| ТпА/ α 1-АТ+ α 2-МГ | 13,50(9,10–18,00) | 9,05(7,30–11,35) | U = 143,0 p = 0,003 |
| ТпА/ α 2-МГ | 66,43 ± 5,16 | 58,86 ± 5,66 | – |

Примечание: p – достоверность различий между основной и контрольной группами.

(PASI) у этих пациентов преобладали поражения кожи головы (p = 0,000).

Таким образом, у пациентов с микроб-ассоцированным Пс длительностью заболевания 15,00(1,00–54,00) месяцев и низкой приверженностью к лечению хронических очагов инфекции, имеющих высокий уровень α 2-МГ и низкий α 1-АТ, протеиназно-ингибиторная система находится в состоянии гиперпротеиназемии. Такая высокая активность ПИС в сторону протеолиза подтверждается высоким индексом сбалансированности (p = 0,001) и низким ингибиторным потенциалом α 1-АТ, свидетельствующим о его относительном дефиците и быстром расходе на нейтрализацию протеолиза. Компенсаторная функция ПИС при этом осуществляется другим ингибитором протеолиза – α 2-МГ, содержание которого в 1,24 раза выше (p = 0,003), чем в контрольной группе. Повышение белка острой фазы воспаления α 2-МГ можно объяснить его патогенетической взаимосвязью с носительством стрептококковой инфекции.

При длительности микроб-ассоцированного Пс 1,25(0,75–5,00) месяца ПИС сбалансирована по уровню трипсиноподобной активности крови и ингибиторов протеиназ. Вместе с тем, это состояние находится в фазе неустойчивого равновесия, подтверждающегося высоким уровнем СМ (p = 0,000), и может быть нарушено высокой активностью стрептококковой инфекции и увеличением продолжительности заболевания, что наблюдается у большинства пациентов с длительностью болезни 15,00(1,00–54,00) месяцев и более.

В связи с этим назначение антибактериальных препаратов пациентам с Пс, у которых выявлены хронические очаги инфекции, показано уже на ранних этапах основного заболевания, а санация очагов стрептококковой инфекции и использование лекарственных средств, действующих на β -гемолитического стрептококка внутри- и внеклеточ-

но, целесообразно при высоких показателях АСЛО и АДНs В вплоть до снижения их до нормального уровня.

Во второй группе пациентов с Пс без микробной ассоциации (таблица 4) при средней продолжительности заболевания 84,00(14,00–180,00) месяца (p = 0,000) и преимущественным поражением нижних конечностей (p = 0,007) ПИС по концентрации ТпА, на первый взгляд, находилась в фазе видимого равновесия (p > 0,1). Вместе с тем, высокие индексы протеолиза (p = 0,003), сбалансированности (p = 0,001) в сочетании с низким индексом ингибирования (p = 0,002) свидетельствовали о скрытом смещении системы протеиназы-ингибиторы протеиназ в сторону протеолиза, обусловленного низким синтезом α 1-АТ (p = 0,002) и отсутствием соответствующей компенсации со стороны α 2-МГ (p > 0,1). Данное предположение подтверждалось высокой эндогенной интоксикацией, при которой уровень СМ в этой группе составил 1,30(1,20–1,42) г/л против 0,61(0,60–0,70) г/л здоровых (p = 0,000).

При внутригрупповом анализе нами установлено, что у большинства пациентов с Пс без микробной ассоциации (75,9%) (таблица 5) при нормальной трипсиноподобной активности (p > 0,1) регистрировалась сниженная в 1,5 раза (p = 0,000) ингибиторная активность α 1-АТ, приводящая к изменению коэффициента сбалансированности (p = 0,000), индексов протеолиза (p = 0,000) и ингибирования (p = 0,000). Что касалось ингибитора α 2-МГ, то его величина не отличалась от контрольной группы и рассматривалась нами как недостаточная для создания равновесия в системе протеиназы-ингибиторы протеиназ. Скрытый протеолиз увеличивал концентрацию СМ, как интегральный показатель эндогенной интоксикации, до 1,29(1,20–1,42) г/л против 0,61(0,60–0,70) г/л здоровых (p = 0,000). Клиническими проявлениями Пс без микробной ассоциации и гиперпротеиназемией оставались отсут-

Оригинальные научные публикации

Таблица 5. Показатели протеиназно-ингибиторной системы и уровня средних молекул крови пациентов с псориазом без микробной ассоциации и гиперпротеиназемией

| Показатели | Псориаз без микробной ассоциации n = 22 | Здоровые n = 20 | Достоверность |
|-----------------------------------|---|--------------------|--------------------|
| ТпА, нмоль/л*с | 59,15(47,30–71,00) | 53,10(39,50–63,10) | – |
| α 1-АТ, мкМ/л*с | 2,75(2,30–3,70) | 4,10(3,85–5,95) | U = 54,0 p = 0,000 |
| α 2-МГ, мкМ/л*с | 0,96(0,75–1,10) | 0,93(0,70–1,05) | – |
| СМ, г/л | 1,29(1,20–1,42) | 0,61(0,60–0,70) | U = 21,5 p = 0,000 |
| ТпА/ α 1-АТ | 20,60(15,80–28,30) | 10,40(8,55–13,20) | U = 36,5 p = 0,000 |
| α 2-МГ/ α 1-АТ | 0,30(0,20–0,44) | 0,18(0,16–0,28) | U = 75,5 p = 0,000 |
| α 1-АТ+ α 2-МГ | 3,50(3,20–4,60) | 5,05(4,65–6,75) | U = 62,0 p = 0,000 |
| ТпА/ α 1-АТ+ α 2-МГ | 15,30(11,60–19,70) | 9,05(7,30–11,35) | U = 45,5 p = 0,000 |
| ТпА/ α 2-МГ | 71,56 ± 6,18 | 58,86 ± 5,66 | – |

Примечание: p – достоверность различий между основной и контрольной группами.

Таблица 6. Показатели протеиназно-ингибиторной системы и уровня средних молекул крови пациентов с псориазом без микробной ассоциации и нормальным уровнем протеиназемии

| Показатели | Псориаз без микробной ассоциации n = 7 | Здоровые n = 20 | Достоверность |
|-----------------------------------|--|--------------------|-------------------|
| ТпА, нмоль/л*с | 39,50(31,60–78,90) | 53,10(39,50–63,10) | – |
| α 1-АТ, мкМ/л*с | 5,30(3,80–10,70) | 4,10(3,85–5,95) | – |
| α 2-МГ, мкМ/л*с | 0,84(0,70–1,40) | 0,93(0,70–1,05) | – |
| СМ, г/л | 1,30(0,97–1,42) | 0,61(0,60–0,70) | U = 8,0 p = 0,001 |
| ТпА/ α 1-АТ | 9,50(6,90–10,40) | 10,40(8,55–13,20) | – |
| α 2-МГ/ α 1-АТ | 0,18(0,14–0,20) | 0,18(0,16–0,28) | – |
| α 1-АТ+ α 2-МГ | 6,10(4,50–11,90) | 5,05(4,65–6,75) | – |
| ТпА/ α 1-АТ+ α 2-МГ | 7,70(6,00–8,80) | 9,05(7,30–11,35) | – |
| ТпА/ α 2-МГ | 56,40(35,60–65,70) | 58,10(38,90–71,20) | – |

Примечание: p – достоверность различий между основной и контрольной группами.

ствии хронических очагов инфекции, нормальные показатели АСЛО ($p > 0,1$) и АДНs В ($p > 0,1$), преобладание псориазического процесса на нижних конечностях ($p = 0,027$) и самое главное – максимальная длительность заболевания, которая для этой группы составила 138,00(78,00–240,00) месяцев.

Обращало на себя внимание то, что у 7(24,1%) пациентов с Пс без микробной ассоциации (таблица 6) ПИС находилась в равновесном состоянии и соответствовала по уровню всех показателей контрольным значениям. Исключением оставалась концентрация СМ, величина которой в 2,1 раза превышала норму ($p = 0,001$) и свидетельствовало о высоком уровне эндотоксикоза даже при сбалансированности ПИС. Для клинической картины этих пациентов было характерно отсутствие хронических очагов инфекции, нормальные показатели АСЛО ($p > 0,1$) и АДНs В ($p > 0,1$), длительность заболевания была в пределах 11,00(10,00–13,00) месяцев ($p = 0,000$), псориазический процесс преобладал на нижних конечностях ($p = 0,04$).

Приведенные данные указывают на то, что при Пс без микробной ассоциации у 75,9% пациентов с продолжительностью болезни 138,00(78,00–240,00) месяцев ПИС находится в стадии скрытого протеолиза, при котором регистрируется декомпенсация ингибиторного звена (α 1-АТ) и отсутствие компенсаторного повышения α 2-МГ, направленного на поддержание равновесного состояния ПИС. У 24,1% пациентов с Пс без микробной ассоциации при продолжительности заболевания 11,00(10,00–13,00) месяцев показатели ПИС соответствуют уровню здоровых людей, а уровень эндогенной интоксикации остается таким же высоким, как и у пациентов с дисбалансом ПИС.

Таким образом, наши исследования показали, что при небольшом сроке заболевания (1,25 месяцев) у пациентов

с микроб-ассоциированным Пс протеиназно-ингибиторная система находится в состоянии относительного равновесия, которое, однако, является неустойчивым, о чем свидетельствует регистрируемый нами высокий уровень эндогенной интоксикации. При увеличении продолжительности болезни (15 месяцев) и сохранении активности микробного воспаления ПИС сдвигается в сторону гиперпротеаземии, в условиях которой происходит быстрое накопление СМ, которое в свою очередь усиливает протеолиз, что сказывается, наряду с другими факторами, на характере течения, тяжести и длительности дерматоза.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о необходимости санации хронических очагов инфекции и назначения антибактериальной терапии, действующей на α -гемолитический стрептококк у больных с микроб-ассоциированным Пс уже в дебюте основного заболевания. С целью снижения эндотоксикоза пациентам этой группы наряду с использованием антибактериальных средств показано назначение дезинтоксикационной терапии.

При псориазе без микробной ассоциации и длительности заболевания 11,00 месяцев система протеиназы-ингибиторы протеиназ находятся в относительном равновесии. Высокий уровень эндогенной токсемии может оказывать неблагоприятное влияние на протеолиз и приводить к развитию дисбаланса ПИС у этой категории пациентов. При псориазе без микробной ассоциации и длительном периоде заболевания (138 месяцев) формируется за счет дефицита ингибитора α 1-АТ скрытая форма протеолиза и выраженный эндотоксикоз. В связи с этим пациентам этой группы наряду с базисным лечением основного заболевания показано назначение активной дезинтоксикационной терапии уже на ранних этапах заболевания.

Оригинальные научные публикации □

Литература

1. Агапова, Ю. Р. Аутоиммунный генез дисбаланса системы протеолиза при бронхолегочной патологии / Ю. Р. Агапова, А. В. Гулин, Е. В. Малышева // Вестник ТГУ. – 2012. – № 3(17). – С. 925–929.
2. Адашкевич, В. П. Диагностические индексы в дерматологии / В. П. Адашкевич. – М.: издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 352 с.
3. Барабанов, А. Л. Средние молекулы в оценке уровня эндогенной интоксикации при экземе / А. Л. Барабанов // Бел. мед. журнал. – 2005. – № 3. – С. 33–35.
4. Болевич, С. Б. Псориаз: современный взгляд на этиопатогенез / С. Б. Болевич, А. А. Уразалина // Вестник Российской военно-медицинской академии – 2013. – № 2 (42). – С. 202–206.
5. Дивоча, В. А. Роль ингибиторов протеиназы в патогенезе заболеваний человека (обзор литературы и собственные исследования, часть 1) / В. А. Дивоча, Е. Л. Дерибон // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2013. – № 2(32). – С. 127–137.
6. Дорофейков, В. В. Альфа-2-макроглобулин как главный цитокин-связывающий белок плазмы крови / В. В. Дорофейков, Т. С. Фрейдлин, И. Г. Щербак // Медицинская иммунология. – 1999. – № 5. – С. 5–12.
7. Дюкова, Е. В. Активность протеиназы и их ингибиторов при воспалительных заболеваниях кожи: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.04 / Е. В. Дюкова; Сибир. гос. мед. ун-т. – Новосибирск, 2004. – 19 с.
8. Жигальцова, О. А. α 1-Антитрипсин: функциональные особенности и генетический полиморфизм / О. А. Жигальцова [и др.] // Здравоохранение. – 2010. – № 3. – С. 35–39.
9. Иванова, О. М. Значение α -макроглобулина в патогенезе ишемической болезни сердца / О. М. Иванова // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – № 4. – С. 109–112.
10. Капулер, О. М. Особенности эндогенной интоксикации у больных псориазом / О. М. Капулер, Ф. Х. Камиллов // Омский научный вестник. – 2011. – № 1 – С. 89–91.
11. Карякина, Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е. В. Карякина, С. В. Белов // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3–8.
12. Келина, Н. Ю. Биохимические проявления эндотоксикоза: методические аспекты изучения и оценки, прогностическая значимость (аналитический обзор) / Н. Ю. Келина, Н. В. Безручко, Г. К. Рубцов // Вестник Тюменского государственного университета. – 2012. – № 6. – С. 143–147.
13. Мальцева, Г. С. Клиническое значение определения ревматоидного фактора, С-реактивного белка, антистрептолизина О у больных с хроническим тонзиллитом / Г. С. Мальцева, М. А. Уханова, Е. В. Тырнова // Российская оториноларингология. – 2010. – № 4(47). – С. 45–51.
14. Николайчик, В. В. Способ определения «Средних молекул» / В. В. Николайчик [и др.] // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 15–18.
15. Эндотоксикоз: доказательные критерии биохимической оценки выраженности его проявлений при неотложной абдоминальной патологии / Н. Ю. Келина, В. Г. Васильков, Н. В. Безручко. – Пенза: Изд-во ПГПУ, 2008. – 241 с.
16. Ghoreschi, K. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis / K. Ghoreschi, C. Weigert, M. Röcken // Clin. Dermatol. – 2007. – Vol. 25 (8). – P. 547–580
17. Nickoloff, B. J. The cytokine and chemokine network in psoriasis / B. J. Nickoloff, H. Xin, F. O. Nestle // Clin. Dermatol. – 2007. – Vol. 25(6). – P. 568–573.
18. Prinz, J. C. Psoriasis vulgaris, streptococci and the immune system: a riddle to be solved soon? / J. C. Prinz // Scand. J. Immunol. – 1997. – Vol. 45(6). – P. 583–586.

Поступила 27.12.2014 г.