

Изменения гормонального статуса у пациентов с очаговым вульгарным псориазом

А.Г. Васильев, Д.В. Заславский, А.П. Трашков, А.А. Кравцова, С.Р. Казиханова, В.Р. Хайрутдинов, М.Г. Хведелидзе

Changes in the hormonal status of patients with focal psoriasis vulgaris

A.G. VASILYEV, D.V. ZASLAVSKY, A.P. TRASHKOV, A.A. KRAVTSOVA, S.R. KAZIKHANOVA, V.R. KHAIRUTDINOV, M.G. KHVEDELIDZE

об авторах:

А.Г. Васильев — д.м.н., профессор, зав., кафедрой патологической физиологии с курсами теоретической иммунопатологии и медицинской информатики ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации ГОУ ВПО СПбГПМА МЗ СР РФ

Д.В. Заславский — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО СПбГПМА МЗ СР РФ

А.П. Трашков — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсами теоретической иммунопатологии и медицинской информатики ГОУ ВПО СПбГПМА МЗ СР РФ

А.А. Кравцова — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсами теоретической иммунопатологии и медицинской информатики ГОУ ВПО СПбГПМА МЗ СР РФ

С.Р. Казиханова — соискатель кафедры патологической физиологии с курсами теоретической иммунопатологии и медицинской информатики ГОУ ВПО СПбГПМА МЗ СР РФ

В.Р. Хайрутдинов — к.м.н., начальник кожно-венерологического отделения кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

М.Г. Хведелидзе — асп. кафедры общественного здоровья и здравоохранения ГОУ ВПО СПбГПМА МЗ СР РФ

Механизмы нарушений дифференцировки клеток делают актуальной проблему исследования взаимного влияния первичной или вторичной эндокринной патологии с гиперпролиферативными заболеваниями кожи. Одной из наиболее демонстративных патологий для такого исследования является псориаз — распространенное, генетически детерминированное заболевание с хроническим рецидивирующим течением, характеризующееся усилением пролиферации кератиноцитов, нарушением процесса дифференцировки клеток эпидермиса, воспалительными и иммунными изменениями в дерме, одним из триггерных факторов возникновения которого являются дисгормональные нарушения. В исследование включен 61 пациент мужского пола. Основную группу ($n = 43$) составили больные с ограниченным вульгарным псориазом в прогрессирующей стадии, группу контроля ($n = 18$) — здоровые испытуемые. Оценивали концентрацию в крови гормонов пролактина и кортизола методом иммуноферментного анализа. Установлено повышение концентрации кортизола у пациентов, страдающих псориазом, по сравнению с контролем. Продемонстрирована тенденция к увеличению уровня пролактина у больных псориазом.

Ключевые слова: **гормоны, пролиферация, гиперплазия, псориаз.**

Cell differentiation affections substantiate the urgency of the problem related to studying mutual impact of primary or secondary endocrine pathology and hyperproliferative skin diseases. Psoriasis is one of the most demonstrative pathologies for this study for being a prevalent and genetically predetermined disease with a chronic and relapsing course characterized by increased proliferation of keratinocytes, abnormal differentiation process of epidermis cells, inflammatory and immune changes in derma, and dysgормональные disorders are among factors triggering the disease. The study involved 61 male patients. The study group ($n = 43$) comprised patients with circumscribed psoriasis vulgaris at the progression stage while the control group ($n = 18$) comprised healthy people. Blood concentration of such hormones as prolactin and cortisone was assessed by the immune-enzyme assay method. An increased cortisone concentration in patients suffering from psoriasis vs. control group was revealed. Psoriatic patients tend to have an increased prolactin level.

Key words: **hormones, proliferation, hyperplasia, psoriasis.**

■ Результаты клинических наблюдений и экспериментальных исследований убедительно доказывают факт повышения вероятности развития дисплазий при разнообразных заболеваниях эндокринной системы. Возникающие при этом дисфункция физиологических механизмов межклеточного взаимодействия, перестройка микроокружения клетки и изменение характера и интенсивности регуляции внутриклеточных процессов избыточными или недостаточными гормональными стимулами, наряду с возможным прямым повреждением генетического аппарата клетки, способны приводить к «растормаживанию» активности генов-регуляторов пролиферации и/или к ингибированию работы генов-супрессоров [1, 2]. Разворачиваясь в кожных покровах, эти события приводят к развитию разнообразных пролиферативных заболеваний кожи, имеющих большой удельный вес в современной дерматологии.

Несмотря на большой интерес специалистов различных профилей к проблеме взаимного влияния первичной/вторичной эндокринной патологии и гиперпролиферативных заболеваний кожи, комплексного представления о патогенезе гиперпластических изменений кожных покровов при эндокринопатиях различного генеза и, наоборот, о механизмах нарушения гормонального статуса пациентов с пролиферативными кожными болезнями не сформировано.

Показана значительная роль эстрогенов в стимуляции гиперпластических процессов не только в молочной железе и органах половой системы, но и в других органах и тканях. Например, высокий уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов отмечен в ряде опухолей головного мозга [5]. С другой стороны, некоторые новообразования имеют эстрогенсекретирующую функцию (например, феминизирующие опухоли яичника) [1, 3, 4].

Роль остальных, «неэстрогеновых» гормональных соединений в научной литературе освещена значительно слабее. Особняком среди них стоят гормоны передней доли гипофиза (пролактин, аденокортикотропный гормон, тиреотропный гормон), физиологическим механизмом действия которых является запуск процесса пролиферации в клетках органов-мишеней. Экспериментально показано, что пролактин *in vitro* способен усиливать пролиферативную активность кератиноцитов и за счет этого имеет большое значение в патогенезе пролиферативных заболеваний кожи [6]. Кроме того, обладая более широким, чем остальные гипофизарные гормоны, спектром биологических эффектов, пролактин оказывает влияние на иммунную систему, водно-электролитный обмен и психоэмоциональное состояние человека, что позволяет рассматривать его участие не только в дисгормональной теории развития новообразований, но и в иммуносупрессорной, дисметаболической и психогенной.

Изменение пролиферации кератиноцитов способны вызывать глюкокортикоиды за счет актива-

ции синтеза жирных кислот, что было продемонстрировано в опытах *in vitro* [7, 8].

Развитие эндокринных заболеваний зачастую вызывает различные осложнения со стороны органов и систем организма, что существенно усложняет проводимое лечение, увеличивает его стоимость и имеет другие важные клинические последствия. В частности, эндокринологические пациенты составляют группу высокого риска заболеваний кожи, в том числе пролиферативного характера. Это обосновывает необходимость комплексного исследования как структурно-функциональных особенностей кожных покровов у этих пациентов, так и особенностей их гормонального статуса для полного понимания механизмов их взаимного влияния и коррекции существующих схем терапии и профилактики.

Одной из наиболее демонстративных патологий для такого исследования является псориаз — распространенное генетически детерминированное заболевание с хроническим рецидивирующим течением, характеризующееся усилением пролиферации кератиноцитов, нарушением процесса дифференцировки клеток эпидермиса, воспалительными и иммунными изменениями в дерме, одним из триггерных факторов возникновения которого являются дисгормональные нарушения [9—12].

Цель исследования: выявление особенностей изменений гормонального статуса у больных с очаговым вульгарным псориазом.

Материал и методы

В исследование включен 61 пациент мужского пола. Больные были разделены на две группы. Основную группу составили больные псориазом ($n = 43$, средний возраст 42,7 (95% ДИ [35,97—48,38]) года, длительность течения заболевания 22,4 (95% ДИ [15,23—29,51]) года). У всех больных диагностирована бляшечная форма очагового вульгарного псориаза в прогрессирующей стадии. Среднее значение тяжести псориаза по индексу PASI составило 10,7. В группу контроля вошли соматически здоровые, без признаков псориазического поражения кожи мужчины ($n = 18$, средний возраст 34,1 (95% ДИ [24,57—43,54]) года). Лечение включало только препараты местного действия, при этом топическая и системная гормональная терапия не применялась. Использовалась смягчающая терапия с добавлением невысокой концентрации кератопластических препаратов в виде 2% салициловой мази, проводилась гипосенсибилизирующая и детоксицирующая терапия.

Кровь для исследования брали утром натощак в пробирки с антикоагулянтом (К-ЭДТА), их однократно центрифугировали 15 мин. при 1500 об./мин. Уровень гормонов определяли в надосадочной плазме. Оценивали концентрацию в крови пролактина и кортизола методом иммуноферментного анализа (тест-системы ООО «Алкор Био», Россия). Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета программ обработки данных SPSS for Windows 13.0. Данные

представлены в виде $M \pm SD$ (среднее арифметическое \pm среднее квадратическое отклонение). Для проверки характера распределения применяли тест Колмогорова — Смирнова. Результаты оценивали, применяя t-критерий Стьюдента (при нормальном характере распределения), критерий Вилкоксона (при распределении, отличном от нормального). Точные доверительные интервалы (ДИ) вычисляли по методу Клоппера — Пирсона. Статистически значимым уровнем различий считали вероятность не менее 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования содержания гормонов в крови пациентов больных псориазом свидетельствуют о значительном изменении их гормонального профиля при развитии этого заболевания. Средняя концентрация пролактина у пациентов основной группы незначительно превышает соответствующий показатель в контрольной группе, не достигая при этом статистически значимого уровня ($330,23 \pm 170,90$ и $238,37 \pm 156,86$ мМЕ/л соответственно). При этом у 9,3% больных псориазом концентрация пролактина была выше верхней границы нормального диапазона (105—540 мМЕ/л), что позволяет объяснить отсутствие достоверного уровня различий высокой вариабельностью исследуемого признака.

Анализ данных, полученных в ходе определения концентрации кортизола, установил повышение содержания этого гормона в крови пациентов, страдающих псориазом. Средняя концентрация кортизола у мужчин основной группы была выше в среднем на $283,15$ нмоль/л (почти в 2 раза) аналогичного показателя в группе контроля ($579,41 \pm 329,41$ и $296,26 \pm 103,93$ нмоль/л соответственно; $p < 0,001$). При этом у 27,9% пациентов с псориазом уровень кортизола превышал верхнюю границу нормального диапазона (150—660 нмоль/л).

Результаты исследования подтверждают и уточняют современные представления об изменении гор-

монального статуса при псориазическом поражении кожи. Установлена выраженная активация коры надпочечников при развитии псориаза, что проявляется повышением концентрации кортизола у пациентов, страдающих псориазом, по сравнению с контрольной группой. Продемонстрирована и тенденция к увеличению уровня пролактина у больных псориазом.

Полученные данные позволяют высказать предположение, что изменения гормонального статуса у больных псориазом могут не только носить вторичный характер, но и выступать в качестве псориазо-пролиферативных процессов в кератиноцитах способных оказывать прямое или опосредованное воздействие на развитие гиперпластических процессов, в частности, путем нарушения работы иммунной системы.

С учетом полученных результатов несомненный интерес представляет дальнейшее расширенное экспериментальное и клиническое исследование механизмов псориазического поражения кожи и степени взаимного влияния псориаза, а также изменений эндокринной системы, иммунитета и различных кожных и/или соматических заболеваний. Исследование гормонального статуса пациентов наряду с общепринятыми маркерами гиперпластического процесса может являться дополнительным критерием при диагностике пролиферативных заболеваний кожи и контроле системной терапии.

Выводы

1. У больных псориазом имеет место выраженная активация коры надпочечников, проявляющаяся значительным повышением концентрации кортизола по сравнению с контрольной группой.
2. У больных псориазом выявлена тенденция к увеличению уровня пролактина, хотя достоверных различий от контроля получить не удалось. ■

Литература

1. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: Традиции, современность и перспективы. СПб: Наука, 2004.
2. Анисимов В.Н. Старение и канцерогенез. Русский журнал «СПИД, рак и общественное здоровье», 2009; 13 (1): 64—87.
3. Берштейн Л.М., Порошина Н.Ю., Васильев Д.А. и др. Оценка соотношения гормональных и прогенотоксических эффектов эстрогенов и глюкозы у онкологических больных. Бюлл. эксп. биол., 2010; 150 (8): 208—211.
4. Берштейн Л.М. Феноменальный эстроген и эстрогенный феномен. Природа, 2003; 9: 24—29.
5. Isla A., Alvarez F., Bonzalez A. et al. Brain tumor and pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 1997; 89: 19—23.
6. Kanda N., Watanabe S. Prolactin enhances interferon-gamma-induced production of CXCL9 (CXCL9), CXCL10, and CXCL11 in human keratinocytes. *Endocrinology* 2007; 148: 2317—2325.
7. Uchiyama N., Yamamoto A., Kameda K. et al. The activity of fatty acid synthase of epidermal keratinocytes is regulated in the lower stratum spinosum and the stratum basale by local inflammation rather than by circulating hormones. *J Dermatol Sci* 2000; 24: 134—141.
8. Копытова Т.В., Абалихина Е.П., Щелчкова Н.А. Значение определения липидов в биологических субстратах для оценки обменных процессов при псориазе. *Клин. лаб. диагностика*, 2007; 1: 20—23.
9. Augey F., Dissard C., Normand I. et al. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) following iatrogenic hypocortisolism. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 415—417.
10. Беловол А.Н. Состояние некоторых оценочных показателей гормонального статуса у больных с псориазической патологией. *Буквинский медицинский вісник*, 2010; 14 (2): 20—23.
11. Бобынцев И.И., Левшин П.Н., Силина Л.В. Нервные и эндокринные механизмы псориазической болезни. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*, 2007; 2: 80—86.
12. Nickoloff B.J., Micra P., Morhenn V.B. Hypophysal hormones in psoriasis. *BJD* 1987; 116 (1): 15—20.