

В.В. Качур

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПСОРІАТИЧНОГО АРТРИТУ

Ключові слова: псоріаз, псоріатичний артрит, псоріатична артропатія, серонегативний спондилоартрит, прозапальні цитокіни.

Подальше вивчення патогенезу псоріатичного артрити актуальне у зв'язку з недостатньою ефективністю його лікування, а отже, й пошуку нових мішеней для патогенетичної терапії. Псоріаз вважається захворюванням з переважно Т-клітинною реакцією імунної системи, а псоріатичний артрит здебільшого залучає гуморальний механізм імунної відповіді. Удослідженні підтверджена роль фактора некрозу пухлини-α як центрального цитокіну імунопатологічного процесу та хронічного запалення, яке розвивається як при псоріазі, так і при псоріатичному артриті. Але псоріатичний артрит супроводжується більш вираженою реакцією з боку В-лімфоцитів, про що свідчить як збільшення кількості самих клітин, так і підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів та імуноглобулінів.

ВСТУП

Псоріаз — мультифакторіальне захворювання, питання його етіології залишається відкритим і нині (рис. 1).



Рис. 1. Тригерні фактори псоріатичного артрити (ПсА)

У патогенезі псоріазу суттєву роль відіграють генетичні, імунологічні, стресові, ендокринні та метаболічні фактори [1, 4, 8, 13, 14]. Певний інтерес становить поліморфізм клінічних проявів, оскільки поряд зі шкірними симптомами можливі ураження суглобів, шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок, серцево-судинної системи та інших органів, що свідчить про системність цієї патології (табл. 1). Згідно із сучасними даними частота ПсА спостерігається у 20–30% хворих на псоріаз [15]. Суглобові прояви можуть з'являтися як після попереднього захворювання псоріазом, так і випереджати його клінічні прояви [9]. Але частота клінічних проявів ПсА суттєво вища після тривалого перебігу дерматозу, а саме від 3 до 5 років [9]. Різноманітність клінічних проявів ПсА відображена в його класифікації, згідно з класифікацією В.В. Бадокіна розрізняють клінічні форми, варіанти суглобового синдрому та наявність системних проявів (див. табл. 1) [1].

Таблиця 1

Класифікація ПсА (Бадокін В.В., 1995) [1]

Клінічна форма	Клініко-анатомічний варіант суглобового синдрому	Системні прояви
<ul style="list-style-type: none"> • Тяжка • Звичайна • Злоякісна • ПсА в поєднанні з: <ul style="list-style-type: none"> - ревматизмом - подагрою - хворобою Рейтера - дифузними захворюваннями сполучної тканини 	<ul style="list-style-type: none"> • Дистальний • Моноолігоартритичний • Поліартритичний • Остеолітичний • Спондилоартритичний 	<ul style="list-style-type: none"> • Без системних проявів • Із системними проявами: трофічними порушеннями, генералізованою аміотрофією, лімфаденопатією, кардитом, вадами серця, неспецифічним реактивним гепатитом, цирозом печінки, амілоїдозом, дифузним гломерулонефритом, ураженням очей, неспецифічним уретритом, поліневритом, синдромом Рейно та ін.

Відсутність систематизації клінічних варіантів перебігу ПсА, чіткості критеріїв активності суглобового процесу та прогнозування зумовлюють необхідність подальшого дослідження цього захворювання [7]. Для діагностики патологічних змін суглобів на ранніх етапах розвитку ПсА використовують рентгенологічні, термографічні, ультразвукові дослідження, а також магнітно-резонансну томографію, яка дозволяє визначити ураження суглобового апарату і м'яких тканин [12]. Питання щодо патогенезу уражень суглобів при псоріазі визначені не повністю, тому й зумовлюють актуальність подальшого визначення.

Мета дослідження — визначити імунологічні порушення у хворих на псоріаз на тлі вираженого суглобового синдрому, дослідити наявність кореляцій імунологічних показників і вираженості кістковохрящових ушкоджень.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 100 хворих віком від 20 до 76 років із діагнозом псоріаз та наявністю суглобового синдрому. Рентгенологічну стадію ураження суглобів ви-

Таблиця 2

Показники загального клінічного аналізу крові, субпопуляції лімфоцитів та імунологічних даних у хворих на ПсА та здорових осіб контрольної групи (M±m)

Показник імунітету	Контрольна група	Хворі на ПсА
Лейкоцити, 10 ⁹ клітин/л	6,8±0,2	7,3±2,3
ШОЕ, мм/год	6,2±2,9	20,3±2,35*
Гранулоцити, %	59,5±9,8	62,4±2,07
Лімфоцити, %	34±5,4	36,71±2,14
Моноцити, %	7,1±1,2	6,2±1,3
CD3 ⁺ , %	67,34±1,2	55,8±1,8*
CD4 ⁺ , %	40,39±3,4	37,78±2,9
CD8 ⁺ , %	24,71±1,9	22,66±1,1
CD16 ⁺ , %	13,4±2,7	21,4±1,82*
CD19 ⁺ , %	11,2±1,8	17,8±2,3*
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,63±0,21	1,71±0,14
ЦІК	44,38±8,3	75,56±18,9*
IgA, г/л	1,87±0,04	2,03±0,12
IgM, г/л	1,54±0,08	0,81±0,07
IgG, г/л	9,14±1,21	11,15±1,63
ФНП-α, пг/мл	37,4±6,13	67,21±4,67*
ІФН-γ, пг/мл	10,81±1,71	15,62±2,08*
ІЛ-1β, пг/мл	54,13±3,21	79,4±11,6*
ІЛ-6, пг/мл	6,11±0,24	11,2±0,17

*Різниця показників вірогідна порівняно з контрольною групою (p<0,05). ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; ІФН – інтерферон.

значали за Штейнброкером. Деструкцію суглобових поверхонь (0 та III стадію) виявлено у 12 % хворих, а кістковий анкілоз (IV стадію) — у 6 %. У переважної кількості хворих була наявна функціональна недостатність опорно-рухового апарату II та III ступеня. При аналізі суглобового синдрому враховували локалізацію запального процесу, симетричність ураження, наявність і вираженість ексудативного компонента в уражених суглобах і параартикулярних проявів, характер деформацій, функцію окремих суглобів та опорно-рухового апарату в цілому. Визначали вираженість больового синдрому в суглобах та хребті, наявність ранкової скутості та її тривалість, кількість уражених суглобів. Стан суглобового апарату досліджували ультразвуковим методом з використанням апарату «SONOLINE Omnia» («Siemens»), оцінювали стан кісткових суглобових поверхонь (стан кортикального шару, субхондральної кістки, наявність кіст, ерозій, інших дефектів), суглобових щілин, навколосуглобових м'яких тканин, наявність випоту, його особливості, зміни зв'язково-сухожильного апарату. Проводили загальний аналіз крові та сечі, в аналізі крові біохімічними методами визначали вміст сечовини, С-реактивного протеїну, ревматоїдного фактора. Імуноферментним методом досліджували рівні інтерлейкіну (ІЛ)-1β, ІЛ-6, ІЛ-10, фактора некрозу пухлини (ФНП)-α, кількість імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G та рівень циркулюючих імуних комплексів (ЦІК). Визначення імуного статусу проводили за імунологічними показниками: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺ із використанням моноклональних антитіл фірми «Biorprobe BW» (Нідерланди). Облік реакції проводився на поточному цифлюориметрі фірми «Biorprobe BW» (США). Контрольну групу становили 30 здорових осіб віком від 23 до 40 років, які не мали патології печінки, суглобів, псоріазу та інших хронічних захворювань на момент обстеження. Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для об'єктивізації клінічної картини псоріазу використано індекс PASI (Psoriasis area severity index), який відображає площу ураження з урахуванням тяжкості перебігу захворювання [11]. Розрахунок індексу в групі хворих коливався від 2,4 до 40,8, у середньому — на рівні 20,5±1,04. Тривалість захворювання на псоріаз становила від 8 до 40 років, тоді як активність суглобових проявів спостерігалася протягом 1–15 років. У всіх хворих відзначали больові реакції з боку уражених суглобів та їх припухлість. Кількість уражених суглобів коливалася від 2 до 21. Визначення імунологічних показників показало наявність порушень, що свідчило про залученість до розвитку запальних процесів імуної системи (табл. 2).

Кількість лейкоцитів у загальному аналізі крові хворих на ПсА та показники лейкоцитарної формули не мали вірогідної різниці з рівнями контрольної групи і не відрізнялися від загальноклінічної норми,

співвідношення гранулоцитів та агранулоцитів коливалося в межах норми. Але аналіз субпопуляції лімфоцитів виявив певні зміни, а саме: порушення співвідношення між CD3⁺ та CD19⁺, з перевагою В-лімфоцитів. У патогенезі псоріазу центральну роль відіграють Т-лімфоцити, але в нашому дослідженні за наявності ПсА виявлено високу активність гуморальної ланки імунітету, за рахунок якої і розвиваються ЦІК. Утворення ЦІК залежить від співвідношення антитіл і антигенів та відбувається внаслідок активації специфічної імуної реакції. У звичайних умовах ЦІК знищуються системою мононуклеарних фагоцитів, тому підвищення ЦІК свідчить, з одного боку, про антигенне навантаження та відповідну реакцію, а з іншого — про недостатню ефективність елімінації імуних комплексів із організму. Зазвичай при запальній реакції організму першою ланкою захисту виступають нейтрофіли, які виявляють фагоцитарну активність та виділяють фактори активації інших лейкоцитів, серед них і мононуклеарів, які здійснюють елімінацію і пошкоджених клітин, і утворених імуних комплексів. Але, крім відповідної активації CD19⁺ серед популяції Т-лімфоцитів виявлено підвищення рівнів CD16⁺, а також відповідне підвищення ІФН-γ, який, у свою чергу, є потужним активатором макрофагів. У патогенезі псоріазу рядом досліджень показана його Т-клітинноопосередкована природа [6, 11]. Але, ймовірно, під час поєднання псоріазу та артриту відбуваються певні зміни в активації не лише клітинної, а й гуморальної ланки імунітету. Відомо, що під час розвитку клітинної активації при псоріазі відбувається підвищення рівнів активованих Т-лімфоцитів, Т-хелперів і цитотоксичних Т-лімфоцитів [11]. Безперечно, міжклітинна кооперація, яка відбувається під час розвитку ПсА, зумовлена перш за все Т-хелперами та опосередкованою ними активацією В-лімфоцитів, макрофагів, цитотоксичних

T-лімфоцитів та T-лімфоцитів-супресорів. Псоріаз, на тлі якого розвивається ПсА, є мультифакторіальним захворюванням, і довгостроковий період захворювання, безумовно, впливає як на стан імунної системи, так і на інші системи організму. При псоріазі з наявністю ПсА частіше спостерігається розвиток вісцеральної патології, що зумовлює перебіг захворювання та його прогноз [3, 5, 10].

Ультразвукове дослідження — один із високоефективних методів діагностики ПсА, оскільки дозволяє вже на ранніх стадіях діагностувати наявність синовіту та ентезитів. ПсА супроводжується кістковою резорбцією, розвитком множинних ентезитів та спондилоартриту. Ентезити є характерною ознакою ПсА, часто спостерігаються на ранній стадії захворювання та супроводжуються активним запальним процесом, дактилітами, ерозивним артритом та псоріатичною оніходистрофією [2, 8, 9]. Згідно з клінічною класифікацією (Moll J., Wright V., 1976) розрізняють п'ять типів ПсА:

- I тип — симетричний ПсА, який зазвичай вражає кілька парних суглобів, може розвиватися з різною швидкістю, а у 50% пацієнтів призводить до втрати працездатності.
- II тип — асиметричний ПсА, при якому уражаються 1–3 суглоби, наприклад колінний, ліктьовий і променезап'ястковий, але при цьому не уражаються їх парні суглоби.
- III тип — ПсА з переважним ураженням дистальних міжфалангових сполук, при якому уражаються дрібні суглоби рук і ніг. Найчастіше вражаються суглоби, розташовані ближче до нігтя, також страждають і нігті.
- IV тип — спондиліоз, при якому страждає хребет, ураження може бути в будь-якому місці, часто супроводжується ураженням сполучної тканини суглобів.
- V тип — деформуючий або мутилюючий артрит, досить рідкісне, але дуже тяжке захворювання, що призводить спочатку до деформації, а потім — до руйнування дрібних суглобів і втрати їх рухливості, страждають пальці рук і ніг. Ця форма може поєднуватися з ураженням крижово-клубового з'єднання і шийних хребців.

Кількісну характеристику типів ПсА у групі обстежених хворих наведено на рис. 2. У групі пацієнтів із ПсА на першому місці — ураження дистальних міжфалангових суглобів, кількість яких була на рівні майже 40%, у 26% спостерігалися асиметричні ураження, й на третьому місці — ураження хребта.

Розвиток замкненого кола при ПсА зумовлений активністю антигенпрезентуючих дендритних клітин і макрофагів, основною функцією яких є процесінг та презентація антигенів та продукція цитокінів. Підвищення рівня сигнальних молекул активує імунні клітини, які, у свою чергу, продукують нові цитокіни. Нами виявлено підвищення рівня ФНП- α на 79,7% ($p < 0,05$), який є одним із центральних цитокінів у ланцюгу імунopatологічних реакцій при ПсА.

Тож питання етіопатогенезу ПсА залишається відкритим, оскільки поряд з імунологічними механізмами важливу роль надають генетичним факто-

рам, таким як спадкова схильність до патології, підтвердженням якої є дані щодо наявності двох типів псоріазу, які асоційовані з генами *HLA-Cw6*, *B13*, *B57*, *DRB1*, *DR7 HLA-B27* і *CW2*, та дослідження псоріазосприйнятливих локусів PSORS1–12, які локалізуються на різних хромосомах [14, 15].

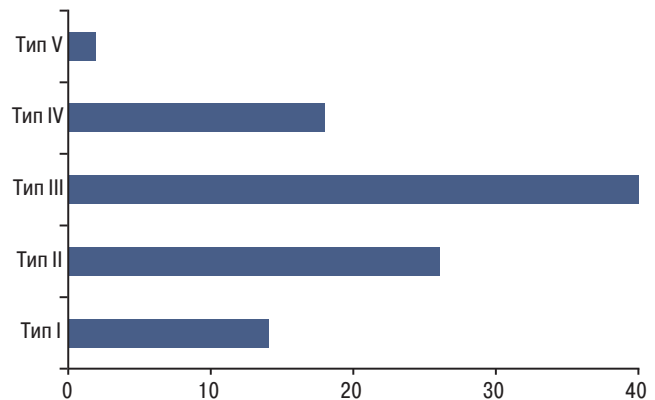


Рис. 2. Розподіл п'яти типів хворих на ПсА, на осі X — кількість випадків у % співвідношенні

У зв'язку з активацією гуморальної ланки імунітету у хворих на ПсА, ми вважаємо, що має місце концепція щодо наявності хронічних інфекцій та зміни реактивності пацієнта в якості стимулу імунного ураження суглобів. Надходження мікробних антигенів грам-позитивних та грамнегативних мікроорганізмів можуть довгостроково зберігатися у фагосомах мононуклеарів, але з часом за певних умов викликати реактивну запальну реакцію в суглобах за феноменом Артюса [10].

Дискутується питання ролі інфекцій вірусного походження (сімейства герпес тощо) в ролі пускового механізму ПсА, оскільки зміни імунних реакцій відображають більшою мірою клітинну ланку, певний час псоріаз розглядався як «хвороба Th1» [10]. Тож, в етіопатогенезі ПсА інфекційна складова може мати місце як у вигляді мікробних, так і вірусних агентів, що за умови зміненої реактивності та дисфункції імунної системи можуть стати уповільненим пусковим механізмом ланцюгової реакції.

ВИСНОВКИ

Одним із найважливіших механізмів у патогенезі ПсА є порушення імунної системи, але відсутність достатньої ефективності лікування зумовлює необхідність подальших досліджень цієї патології. ПсА, на відміну від псоріазу, супроводжується більш вираженою реакцією з боку В-лімфоцитів, про що свідчить підвищення як кількості самих клітин, так і рівнів ЦІК та імуноглобулінів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бадюкин В.В. (1995) К вопросу о классификации псоріатической артропатии. Клин. медицина., 1: 53–57.
2. Бадюкин В.В., Корсакова Ю.Л., Барсакова В.Г. и др. (2009) Терапия псоріатического артрита инфликсимабом. Современ. ревматол., 1: 29–34.
3. Беляев Г.М. (2009) Современный взгляд на проблему лечения больных псоріазом. Дерматология та венерология. 3(45): 7–17.
4. Болевич С.Б., Уразалина А.А. (2013) Псоріаз: современный взгляд на этиопатогенез. Вестн. Рос. мед. акад. наук, 2(42): 202–206.

5. **Довжанский С.И.** (1992) Псориаз или псориатическая болезнь. Изд-во Саратов. ун-та, Саратов. Ч.1, 96 с.
6. **Коляденко К.В.** (2004) Імунозалежність клінічного перебігу псориазу: автореф. ... дис. канд. мед. наук: спец. 14.01.20 Дерматологія та венерологія, Харків, 20 с.
7. **Корчевская Н.И., Артишевская Н.И.** (2003) Артропатический псориаз: клиника, диагностика. Мед. новости, 12: 10–14.
8. **Милевская С.Г., Пестерев П.Н.** (1997) Псориатический артрит (этиология, патогенез. клиника, лечение). Сиб. мед. ун-т., Томск, 213 с.
9. **Потекаев Н.Н., Серов Д.Н.** (2012) Патогенетически обусловленная терапия псориаза и псориатического артрита. Клин. дерматол. и венерол., 4: 4–9.
10. **Сизон О.О., Туркевич О.Ю.** (2009) Патогенетичні особливості розвитку псориазичного артриту. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол., 2: 46–54.
11. **Чернишов П.В.** (2002) Субпопуляції лімфоцитів, молекули активації та адгезії на лімфоцитах периферичної крові у хворих на псориаз. Дерматологія, 4: 6–9.
12. **Янгуразова Д.Р., Арифжанов К.Р., Шакиров С.А.** (2000) Клинико-МРТ-диагностика некоторых серонегативных спондилоартритов. Тез. докл. конф. «Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия», Москва, с. 705–707.
13. **Ghazizadeh R., Shimizu H., Tosa M. et al.** (2010) Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. Int. J. Med. Sci., 7(5): 284–9.
14. **Han G., Williams C.A., Salter K. et al.** (2010) A role for TGF-beta signaling in the pathogenesis of psoriasis. J. Invest. Dermatol.; 130(2): 371–377.
15. **Villanova F., Di Meglio P., Nestle F.O.** (2013) Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis. Ann. Rheum. Dis., 72: 104–110.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

V.V. Качур

Резюме. Дальнейшее изучение патогенеза псориатического артрита является актуальным в связи с недостаточной эффективностью его лечения, а значит, и поиска новых мишеней для патогенетической терапии. Псориаз считается заболеванием с преимущественной Т-клеточной реакцией иммунной системы, а псориатический артрит в большей степени вовлекает гуморальный механизм иммунного ответа. В исследовании подтверждена роль

фактора некроза опухоли- α как центрального цитокина иммунопатологического процесса и хронического воспаления, которое развивается как при псориазе, так и при псориатическом артрите. Но псориатический артрит сопровождается более выраженной реакцией со стороны В-лимфоцитов, о чем свидетельствует как увеличение количества самих клеток, так и повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, псориатическая артропатия, серонегативный спондилоартрит, провоспалительные цитокины.

CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF PSORIATIC ARTHRITIS

V.V. Kachur

Summary. Further investigation of the psoriatic arthritis pathogenesis is important due to lack of efficacy of its treatment, and hence the search for new targets for pathogenetic therapy. The psoriasis is considered such as primary T-cell response of the immune system, but psoriatic arthritis mostly involves a humoral immune response mechanism. The role of TNF- α as the main cytokine in immunopathological process of chronic inflammation in psoriasis and psoriatic arthritis is confirmed. However, psoriatic arthritis is accompanied with more evident reaction from B-lymphocytes. Increase in cells and rise of circulating immune complexes and immunoglobulins levels are arguments of it.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, psoriatic arthropathy, seronegative spondylarthritis, inflammatory cytokines.

Адреса для листування:

Качур Вікторія Володимирівна
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Успехи в лечении болезни Альцгеймера?

По материалам <http://www.cedars-sinai.edu>

Ученые из Медицинского центра Сидарс-Синай, США, выявили, что АПФ способен разрушать дефектные белки, образующиеся в головном мозгу в результате развития болезни Альцгеймера (БА), тем самым предотвращая когнитивные нарушения. Согласно результатам исследования, опубликованным в журнале «Journal of Clinical Investigation», АПФ, который известен своими свойствами за пределами ЦНС, может индуцировать защитный иммунный ответ в головном мозгу и влиять на его когнитивные функции. В экспериментах на животных с БА исследователям удалось достичь активации АПФ в макрофагах, микроглии и других клетках иммунной системы человека. У таких животных отмечено сни-

жение уровня бета-амилоидных белков в головном мозгу и уменьшение выраженности воспалительного процесса. Также впоследствии когнитивные функции животных с БА были аналогичны таковым у животных без данной патологии. В течение 13 мес наблюдения у животных с БА отсутствовали нарушения, связанные с данным заболеванием. То есть, используемая стратегия способствовала почти полному предотвращению когнитивных нарушений у животных с указанной патологией.

Исследователи отмечают, что любая стратегия, при использовании которой происходит уменьшение количества бета-амилоидного белка в головном мозгу на ранних стадиях развития БА, вероятно, способна предотвратить прогрессирование этого заболевания.