

УДК 616.517-036.17:612.017.1

## РОЛЬ ПОРУШЕНЬ В ІМУННІЙ СИСТЕМІ В ПАТОГЕНЕЗІ АРТРОПАТИЧНОГО ПСОРИАЗУ

*БИЧКОВА Н.Г., СТЕПАНЕНКО В.І., ЦИГАНЕНКО А.В.,  
ПУРИШКІНА О.Д., САВЧЕНКО В.С.*

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

Псоріаз є одним із найпоширеніших шкірних захворювань мультифакторіальної природи, яке має хронічний рецидивуючий перебіг та зустрічається по всій земній кулі. За даними експертів ВООЗ у світі нараховують близько 200 мільйонів хворих на псоріаз і їх кількість постійно зростає. Останнім часом все більше дослідників говорить про псоріаз не як про ізольоване захворювання шкіри, а як про системну «псоріатичну хворобу» з домінуючим проявом шкірного процесу [1,2,3,4,5,6]. Це підкріплюється даними про системні імунні порушення внаслідок генетичних змін і часте залучення в процес опорно-рухового апарату і внутрішніх органів [7,8,9,10,11].

Під поняттям артропатичний псоріаз (АП) об'єднується сукупність неінфекційних запальних і дистрофічних змін опорно-рухового апарату у осіб з клініко-гістологічними ознаками дерматозу і, як правило, серонегативних по ревматоїдному чиннику [1,3]. Разом із ураженням суглобів можуть спостерігатися міозит, фасциїт, тендовагініт з формуванням сухожилкової контрактури, ентезопатії, ахілобурсит, підп'ятобурсит, а також ураження грудинно- і акроміально-ключичних з'єднань [6,8]. Дуже часто зустрічається поєднання АП із неспецифічними дегенеративно-дистрофічними змінами скелету, що особливо характерно для пацієнтів літнього віку [8].

Прогресуючий деструктивний характер артритичних проявів псоріатичної хвороби, різноманітність патогенетичних механізмів розвитку та клінічних проявів, відсутність чітких алгоритмів діагностики, недостатня ефективність терапії – далеко не повний перелік факторів, які зумовлюють актуальність АП, як медико-соціальної проблеми, приваблюючи увагу дерматовенерологів та лікарів багатьох суміжних дисциплін [12,13].

**Мета роботи** – визначити показники клітинної та гуморальної ланок імунної системи у хворих на АП.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Було обстежено 37 хворих на АП. Діагноз АП верифікували на основі діагностичних критеріїв Інституту ревматології РАМН, 1989 (діагностичні критерії Матієса зі змінами та доповненнями Насонової В.А. та Бадокіна В.В.) [14]. Оцінку перебігу шкірного синдрому АП здійснювали методом бальної оцінки за допомогою індексу PASI.

Всі хворі знаходилися під наглядом спеціаліста дерматолога на базі Олександрівської міської лікарні (м.Київ). Контрольну групу склали 35 здорових осіб, рандомізованих за віком та статтю, без ознак АП. Всім хворим було проведено оцінку показників імунного статусу, яка включала в себе проведення тестів I та II рівнів згідно до вимог Меморандуму ВООЗ [15]: кількісну оцінку основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, визначення активованих субпопуляцій лімфоцитів HLA-DR+, CD25+ за допомогою непрямого імунофлюоресцентного методу моноклональними антитілами виробництва ЗАТ «Сорбент» (м. Москва, Росія), рівня про- та протизапальних цитокінів імуноферментним методом згідно методики виробника «Pro Con» (Росія), визначення спонтанної та стимульованої мітогеном ФГА проліферативної активності лімфоцитів [16], рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) різної молекулярної маси в сироватці крові [17] та фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові, [18] концентрації сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM) [19]. Для оцінки обґрунтованості та достовірності отриманих результатів проводилась статистична обробка даних з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.1.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Для визначення особливостей стану імунної системи у хворих на АП нами було проведено комплексне імунологічне обмеження хворих із оцінкою показників клітинної та гуморальної ланок імунітету. Вміст основних та активованих популяцій та субпопуляцій лімфоцитів в периферичній крові обстежених хворих наведено в табл.1.

Як видно із даних, представлених в табл.1, у хворих на АП в периферичній крові виявився достовірно вищий відносний рівень лімфоцитів, який перевищував показник контрольної групи на 18,91% ( $p<0,05$ ). Аналіз показників клітинної ланки імунної системи виявив зростання відносного вмісту CD 3+ лімфоцитів на 10,49% ( $p<0,05$ ), що поєднувалося із підвищенням процентної кількості CD 4+лімфоцитів у хворих на АП порівняно із нормативним значенням на 36,37% ( $p<0,05$ ). Відносна кількість CD 8+ лімфоцитів у обстежених хворих не мала достовірних відмінностей від значень контр-

ольної групи ( $p < 0,1$ ). Вищенаведені зміни кількісного складу CD4+ та CD8+ лімфоцитів призвели до вірогідного зростання значення

імунорегуляторного індексу у пацієнтів із АП на 48,35% ( $p < 0,05$ ) порівняно із контрольною групою.

**Таблиця 1**

**Кількісний склад основних та активованих популяцій та субпопуляцій лімфоцитів у крові обстежених хворих ( $M \pm m$ )**

Показник	Хворі на АП (n=37)	Контрольна група (n=35)	Вірогідність різниці (p)
Лейкоцити, 109/л	6,73±0,33	6,48±0,65	p>0,1
Лімфоцити, %	34,6±1,7	29,1±1,9	p<0,05
CD 3+ лімфоцити, %	72,7±3,4	65,8±3,1	p<0,05
CD 4+ лімфоцити, %	49,5±2,8	36,3±2,1	p<0,05
CD 8+ лімфоцити, %	18,3±1,9	19,2±1,7	p>0,1
CD 4+/CD 8+	2,70±0,03	1,82±0,02	p<0,05
CD 22+лімфоцити, %	39,4±2,4	22,7±1,35	p<0,05
CD 16+лімфоцити, %	16,3±1,2	17,1±2,3	p>0,1
CD 25+лімфоцити, %	18,1±1,1	9,6±0,41	p<0,05
HLA-DR+ лімфоцити, %	23,7±1,31	14,3±0,96	p<0,05

Примітка: n – кількість хворих;

Проведеними дослідженнями також було виявлено підвищення вмісту в периферичній крові популяції В-клітин, вміст яких перевищував значення у здорових осіб на 73,57% ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). У пацієнтів із АП вміст НК- клітин у периферичній крові не мав достовірних відмінностей від нормативного показника ( $p < 0,1$ ).

Як видно із даних, представлених в табл. 1, у хворих на АП було виявлено підвищений рівень активованих субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові: відносна кількість CD25+ лімфоцитів перевищувала значення показника контрольної групи в 1,89 рази ( $p < 0,05$ ), а процентний вміст HLA-DR+ лімфоцитів – на 65,73% ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Отже, проведений аналіз виявив імунологічні зміни, що безпосередньо пов'язані із перебігом

основного захворювання – АП, в генезі якого відіграє провідну роль посилена функція Т – хелперів 1 типу із синтезом надмірної кількості ІФН - $\gamma$  та ІЛ-2, а також наявність постійної антигенної стимуляції за рахунок можливого підвищеного рівня аутоантигенів.

Високий рівень В-лімфоцитів, який поєднується із підвищенням рівня як активованих субпопуляцій Т-лімфоцитів із раннім маркером активації CD25+, так і Т- та В-клітин із пізнім маркером активації - HLA-DR+ є наслідком тривалої стимуляції та активації імунної системи продуктами та медіаторами запальної реакції у суглобах, в першу чергу, та у шкірі.

Показники функціональної активності лімфоцитів та нейтрофілів периферичної крові у хворих на АП наведені в табл.2.

**Таблиця 2**

**Функціональна активність імунокомпетентних клітин периферичної крові у хворих на АП ( $M \pm m$ )**

Показник	Хворі на АП (n=37)	Контрольна група (n=35)	Вірогідність різниці (p)
Фагоцитарне число	5,39±0,27	6,55±0,31	p<0,05
Фагоцитарний індекс, %	56,1±2,48	68,72±3,75	p<0,05
НСТ-тест спонтанний, %	20,7±1,23	21,93±2,1	p>0,1
РБТЛ спонтанна, %	2,47±0,12	1,72±0,11	p<0,05
РБТЛ із ФГА, %	70,4±3,06	81,6±3,94	p<0,05

Примітка: n – кількість хворих

В результаті проведених досліджень у хворих на АП було виявлено пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові, що проявляється зниженням показників фагоцитарного числа та фагоцитарного індексу порівняно із даними у здорових осіб відповідно на 21,52% ( $p < 0,05$ ) та 22,50% ( $p < 0,05$ ). При цьому, метаболічна активність нейтрофілів залишалася незмінною, показник спонтанного НСТ-тесту відповідав значенню у здорових осіб ( $p > 0,1$ ), що свідчить про відсутність інфекційних чинників виникнення запального процесу у суглобах.

Отже, на наш погляд, пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної

крові створює передумови та є потенціальним чинником тривалого перебігу захворювання у хворих на АП та подальших змін у суглобах, що викликають інвалідизацію пацієнтів.

Функціональна активність лімфоцитів периферичної крові у хворих на АП теж виявилася зміненою. Так, показник спонтанної РБТЛ був підвищеним порівняно із нормативним значенням на 43,60% ( $p < 0,05$ ), а показник РБТЛ, стимульованої ФГА, був нижчим від значення у здорових осіб на 15,91% ( $p < 0,05$ ), що свідчить про виснаження функціональних можливостей лімфоцитів периферичної крові.

Основні показники гуморальної ланки імунної системи наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Рівень основних класів імуноглобулінів та ЦІК в сироватці крові хворих на АП ( $M \pm m$ )

Показник	Хворі на АП (n=37)	Контрольна група (n=35)	Вірогідність різниці (p)
Ig G, г/л	13,86±0,89	12,45±0,97	p>0,1
Ig A, г/л	2,15±0,11	2,29±0,13	p>0,1
Ig M, г/л	1,28±0,12	1,36±0,11	p>0,1
ЦІК великого розміру (>19S), ум. од.	32,16±1,29	53,11±2,96	p<0,05
ЦІК середнього розміру (11-19S), ум. од.	51,13±2,74	36,23±1,84	p<0,05
ЦІК малого розміру (<11S), ум. од.	38,26±1,89	11,68±1,24	p<0,05

Примітка: n – кількість хворих

Як видно із даних, наведених в табл. 3, у пацієнтів із АП в сироватці крові не було виявлено суттєвих порушень концентрації основних класів імуноглобулінів, їх рівень відповідав аналогічним показникам у здорових осіб ( $p > 0,1$ ). В той же час нами встановлено дисбаланс концентрації ЦІК різної молекулярної маси в сироватці крові хворих на АП, що проявлялося зниженням кон-

центрації ЦІК великого молекулярного розміру на 65,14% ( $p < 0,05$ ) порівняно із показником контрольної групи при одночасному підвищенні вмісту патогенних ЦІК середнього розміру на 41,13% ( $p < 0,05$ ) та ЦІК малого розміру – в 3,28 рази ( $p < 0,05$ ).

Рівень сироваткової концентрації ІЛ у хворих на АП представлено на рис. 1.

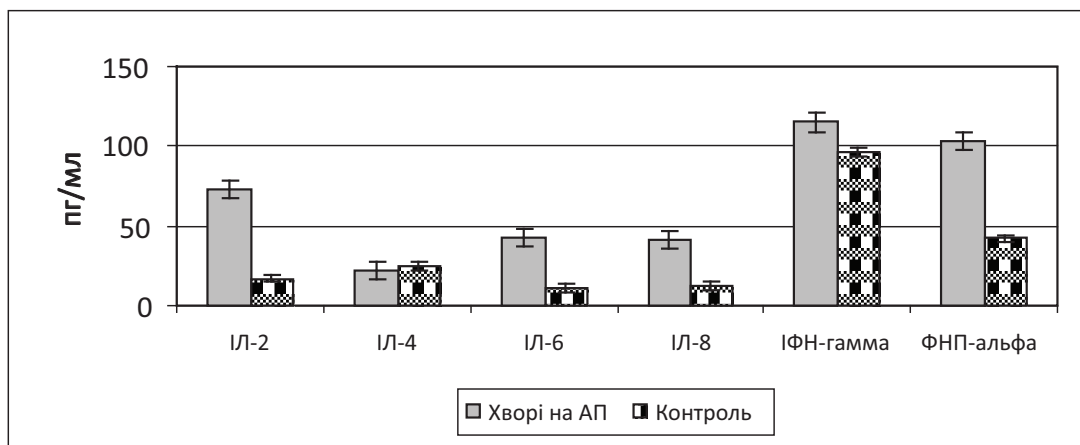


Рис. 1. Рівень про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові хворих на АП

Як видно із даних, наведених на рис. 1, у хворих на АП спостерігається підвищення рівня основних прозапальних цитокінів в сироватці крові, а також основних Т-хелпер 1 похідних цитокінів – ІФН- $\gamma$  та ІЛ-2. Даний факт обумовлений тим, що за результатами більшості дослідників псоріаз є аутоімунним захворюванням, при якому презентація антигенів Т-хелпера запускає секрецію прозапальних цитокінів, які призводять до проліферації кератиноцитів та експресії молекул адгезії на ендотеліальних клітинах. Ці зміни активують інші ефекторні Т-клітини, що призводить до секреції ще більшої кількості цитокінів [12,13].

### **ВИСНОВКИ**

1. У хворих на артропатичний псоріаз спостерігаються аутоімунні порушення, які проявляються підвищенням рівня CD3+, CD4+, CD22+ та активованих CD25+ та HLA-DR+лімфоцитів і поєднуються із посиленою спонтанною проліферативною активністю лімфоцитів.
2. У пацієнтів із артропатичним псоріазом виявлено достовірне зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, яке поєднується із дисбалансом рівня ЦІК – підвищеним вмістом патогенних ЦІК середнього та малого розміру при зниженні фізіологічних великого розміру.
3. В сироватці крові хворих на АП визначається підвищений рівень прозапальних цитокінів та ІФН- $\gamma$ .

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. *Беляев Г. М.* Современные представления о патогенезе псориатической артропатии и лечения этих больных/ Г. М. Беляев // Дерматол. и венерол. – 2010.-№№1(47).- С. 7-30
2. *Карнаух Ю. В.* Еволюція поглядів на механізми розвитку псоріатичного артриту / Ю.В. Карнаух // Укр. терапевт. журн. -2010.- №2.-С. 101-106
3. *Сизон О. О.* Дискусійні питання артропатичного псоріазу як суглобового синдрому псоріатичних хвороби / О. О. Сизон, В. І. Степаненко //Український журнал дерматології, венерології, косметології.-2012- №1(44).-С. 25-35
4. *Incidence CS. Et al/* Incidence anclinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population\_baed study/ F. C. Wilson, M. Icen, C. S. Crowson et al. // Arthritis Rheum.-2009.-61.-P. 233-239
5. *Michet C.J.* Hip involvement in psoriatic arthritis /C.J. Michet// Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol.60, № 1. – P. 220-221

6. *Norgrales K.E.* New insights into the psthogenesis and genesis of psoriatis anhrithis/ K.E. Norgrales, R.D. Brasington, A.M. Bowcock // Nat. Clin. Pract.Rheumatol. – 2009. – 5. – P. 83-91.
7. *Довжанский С. И.* Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза/ С. И. Довжанский, И. Я. Пинсон // Росс. Журнал кожных и венерических болезней. -2006.- №1. – С. 15-19
8. *Кваша В. П.* Псоріатичний артрит (питання генезису, діагностика та лікування): Автореф. дис. ...д\_ра мед. наук: спец. 14.01.21 «Травматологія та ортопедія» / В. П. Кваша. –Харків, 2007. – 33с.
9. *Kinetics of circulating Th17 cytokines and adipokines in psoriasis patients/* H. Nakajima, K. Nakajima, M. Tarutani et al.// Arch. Dermatol. Res. – 2011. - Vol. 303. – P. 451-455.
10. *The IL-23/Th17 Axis in the immunopathogenesis of psoriasis/* A. Di Cesare et al.// J. Invest. Dermatol. – 2009. – Vol. 129. – P. 1339-1350.
11. *The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis/* O. Boyman et al.// Trends Immunol. – 2007. – Vol. 28 (2). – P. 51-57.
12. *Krueger J.G., Bowcock A.* Psoriasis pathophysiology current concepts of pathogenesis //Ann Rheum Dis.-2005.-V.64.-P.30-36.
13. *Возможности аторвастатина в комплексном лечении распространенного псориаза у больных артериальной гипертензией* // [Ю.А.Васюк, Ю.Н.Перламутров, М.Н.Школьник та ін.. ] / Кардиология .- 2010.-№3.-С.37-46
14. *Бадюкин В. В.* Место и значение инфликсимаба в комплексной терапии псориаза и псоріатического артрита/В. В. Бадюкин// Трудный пациент. -2006. -№10. С. 12-18
15. *Laboratory investigations in clinical immunology: methods, pitfalls and clinical indications: a second IUIS WHO report* // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1988. – Vol. 49. – P. 478-497.
16. *Копелян И.И.* Разработка микромодификации культивирования клеток крови / И.И. Копелян, М.П. Григорьева // Бюл. эксп. биол. и мед. – 1972. – №9. – С. 119-122.
17. *Haskova V.* Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylenglycol precipitation / V. Haskova, J. Kastik, L. Riha [et al.] // Immunol. Forsch. – 1977. – Bd. – 154. - №4. – P. 399-486.
18. *Передерий В.Г.* Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / [В.Г. Передерий, А.М. Земсков, Н.Г. Бычкова, В.М. Земсков]. – К.: Здоров'я, 1995. – 211с.

19. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion / G. Mancini, A. Garbonare, J. Heremans // Immunochemistry. – 1965. – №2. – P. 235.

нов и ИФН- $\gamma$ , а также снижением фагоцитарной активности нейтрофилов.

**Ключевые слова:** артропатический псориаз, иммунитет, цитокины, аутоиммунные реакции.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ НАРУШЕНИЙ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТРОПАТИЧЕСКОГО ПСОРИАЗА

*Бычкова Н.Г., Степаненко В.И., Цыганенко А.В., Пурышкина О.Д., Савченко В.С.*

Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца

В статье приведены результаты обследования 37 пациентов с артропатическим псориазом. Установлено наличие у больных аутоиммунных нарушений, которые проявляются активацией клеточного звена иммунной системы с увеличением числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, активированных субпопуляцией лимфоцитов, дисбалансом уровня ЦИК с преобладанием патогенных фракций, высоким уровнем в сыворотке крови провоспалительных цитоки-

## SUMMARY

### THE ROLE OF IMMUNE DISTURBANCES IN ARTROPATIC PSORIASIS'S PATHOGENESIS

*Bychkova N.G., Stepanenko V.I., Tsyganenko A.V., Puryshkina O.D., Savchenko V.S.*

The article contains the data of examination of 37 patients with artropatic psoriasis. It was determined that such patients had the autoimmune disturbances, which included the increased level of T-cells, T-helpers, activated subpopulations of lymphocytes, disturbances in CIC level with the high amount of pathogenic CIC fractions, the increased serum concentration of inflammatory cytokines and IFN- $\gamma$ , the decreased phagocytosis function.

**Key words:** artropatic psoriasis, immunity, cytokines, autoimmune reaction.

УДК: 612.0167:625.834:615.83+615.34:547:616.24

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОЛЛИНОЗОМ, ПРОТЕКАЮЩЕГО НА ФОНЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА И НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВОГО СТАТУСА

*ВАСИЛЕВСКАЯ С.В.*

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика

Известно, что поллиноз является аллергическим заболеванием, которое генетически обусловлено и возникает в результате действия на слизистую дыхательных путей человека пыльцы растений; клинически проявляется чаще всего риноконъюнктивальным синдромом (насморк, кашель, глазной зуд, слезотечением), иногда сопровождается развитием бронхиальной астмы, перекрестной пищевой аллергией, абдоминальным синдромом и так далее. Течение поллиноза зависит от состояния иммунной системы организма и сопутствующей патологии, в частности, от наличия кишечного микробиоза и нарушения пищевого статуса пациента [1, 5, 8].

Питание является одним из самых существенных факторов внешней среды, которая влияет на функциональное состояние всех органов и систем, определяет состояние адаптационных возможностей организма, способствует здоровью или наоборот вызывает развитие заболеваний, способствует их хронизации и прогрессу. Функциональное состояние органов и систем больных поллинозом (П) определяет-

ся резервами энергетического, пластического и регуляторного обеспечения, которые клетки получают с продуктами питания [1, 2, 10].

Течение П зависит от способности организма адекватно реагировать на повреждающие факторы, такие как инфекция, техногенные, информационные, психоэмоциональные и другие нагрузки. П характеризуется дисфункцией нервной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем, коррекция которых требует адекватного обеспечения организма больных всеми необходимыми макро- и микронутриентами [1, 12].

Длительное, а часто пожизненно необоснованное ограничение части ценных пищевых продуктов у больных П без соответствующей коррекции питания может быть причиной у больных П углубление иммунных нарушений, в том числе способности слизистой оболочки дыхательных путей производить иммуноглобулины и другие факторы защиты от вирусов и бактерий, развитию астении, повышению массы тела и другим нежелательным метаболическим сдвигам [8, 11].