

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ ПРИ АРТРОПАТИЧНОМУ ПСОРИАЗІ

О.О. Сизон

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кафедра сімейної медицини та дерматології, венерології (зав. - проф. О.Н. Надашкевич)

Реферат

У статті шляхом аналізу особливостей анамнезу, динаміки перебігу, клініко-інструментальних і лабораторних досліджень артропатичного псоріазу (АП) розглянуто взаємозв'язок причинно-наслідкових механізмів загострення, наростання захворювання з визначенням ролі стрес-реакції у його розвитку.

Мета. Вивчити основні показники лабораторного обстеження хворих для уточнення їх ролі у патогенезі АП та опрацювати систему комплексної діагностики хворих із АП ураженням опорно-рухового апарату при псоріазі із визначенням характерних ознак.

Матеріал і методи. Хворим на АП додатково проведено дослідження стрес-реалізуючої імунно-ендокринної системи. У сироватці крові хворих визначали концентрації тригерних цитокінів - IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22, стресорні гормони - АКТГ і кортизолу, стану клітинно-гуморального імунітету (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD22⁺, IPI, рівні IgM, IgG).

Результати й обговорення. У сироватці крові пацієнтів з АП ми виявили, незалежно від терміну захворювання, вірогідні зміни концентрацій медіаторів стрес-реакції (зменшенням стану показників клітинного імунітету (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ Т-лімфоцитів, фракції CD22⁺ В-лімфоцитів, IPI з компенсаторним підвищенням рівнів CD16⁺ Т-клітин, цитокінів - IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22, стресорного гормону - кортизолу, імуноглобулінів IgM, IgG, ЦІК), що свідчить про напруженість їх стрес-реалізуючих механізмів, навіть інколи попри їх клінічну стабілізацію шкірно-суглобового процесу.

Висновки. Отже, остаточний діагноз АП можна визначити тільки за сукупності анамнестичних, клінічних, інструментальних, лабораторних вислідів та результатів додаткових методів обстеження. Зазначені показники є ключовими медіаторами стрес-реалізуючої імунно-нейроендокринної системи і відіграють неоднозначну роль при розвитку АП, а їх різноманітні ефекти вимагають подальшого вивчення.

Ключові слова: артропатичний псоріаз, опорно-руховий апарат, медіатори, стрес-реалізуючі механізми, імунно-нейроендокринна система

Abstract

CLINICAL AND LABORATORY EXAMINATION PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

O.O. SYZON

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. The relationship of cause-and-effect mechanisms of

exacerbation and progressing with defining of the role of stress reaction in the psoriatic arthritis (PA) development has been examined in the article by analyzing the characteristics of medical history, current dynamics as well as clinical, instrumental and laboratory examinations. The objective was to study the role of basic indices of laboratory examinations of patients to clarify their role in the pathogenesis of PA and to develop the comprehensive system of integrated diagnostics of patients with PA which involves the musculoskeletal system in psoriasis with indication of characteristic features.

Material and Methods. Patients with PA were additionally tested for the stress-realizing of immune-endocrine system. The concentration of trigger cytokines - IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22, stress hormones - ACTH and cortisol, state of cell-antibody mediated immunity (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD22⁺, IRI, IgM, IgG levels) in the serum of patients were defined.

Results and Discussion. Clinical progression and characteristics of instrumental examinations of PA are extremely versatile and nowadays their study has still been insufficient. We have detected the possible changes of stress-reaction mediator concentrations in the serum of patients with PA (i.e. decreasing of the status of cell immunity indices (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T-lymphocytes, B-lymphocytes CD22⁺ fraction, IRI with compensatory increasing of the levels of CD16⁺ T-cells, cytokines - IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22, stress hormone - cortisol, immunoglobulins IgM, IgG, CIC) irrespective of the disease duration which proves the intensity of their stress-realizing mechanisms, even with clinical stabilization of skin and joint process.

Conclusions. Thus, the final diagnosis of PA is determined only upon combination of anamnestic, clinical, instrumental and laboratory data and the results of additional examinations. The indices mentioned above are key mediators of stress-realizing immune-neuroendocrine system and play an ambiguous role in the development of PA, and their various effects require further study.

Key words: psoriatic arthritis, musculoskeletal system, mediators, stress-realizing mechanisms, immune-neuroendocrine system

Вступ

Згідно джерел літератури серед осіб із псоріатичною хворобою (ПХ) показник частоти виявлення артропатичного псоріазу (АП) є у межах від 1 до 13% [1, 2, 3]. У останні роки спостерігається тенденція збільшення кількості хворих на АП й на Україні. Ця ситуація може бути викликана су-

купністю кількох факторів: несприятливої екологічної ситуації в Україні, незадовільним рівнем матеріально-побутових умов життя, що призводить до напруження психоемоційної сфери і, як наслідок, до зменшення періоду клінічної ремісії у пацієнта та частішого розвитку загострень [4, 7, 10]. У 20-60% пацієнтів патологічні процеси нарастають із розвитком кістково-суглобової деструкції, інвалідизації та значного погіршення якості життя [3, 5, 6].

Суттєві імунологічні зміни (гуморальної та клітинної ланок імунітету), гормональні та біохімічні порушення, розлад кальцій-фосфорного балансу закономірно позначаються на кістковому метаболізмі та зумовлюють системні порушення структурно-функціонального стану кісткової та хрящової системи при АП [8, 9, 12]. Не менш актуальним залишається взаємозв'язок виявлених клінічно-інструментальних порушень, змін деяких показників гормонального, імунологічного та цитокінового стану. Сьогодні приділяється немало уваги до ролі компонентів стрес-реалізуючої імунно-нейроендокринної системи при розвитку АП [4, 10, 11].

Метою праці було вивчити основні показники лабораторного обстеження хворих для уточнення їх ролі у патогенезі АП та опрацювати систему комплексної діагностики хворих із АП ураженням опорно-рухового апарату при псоріазі із визначенням характерних ознак.

Матеріали і методи

Протягом чотирьох років комплексно обстежено 178 хворих на АП. Обсяг діагностичних заходів хворих проводився згідно наказу МОЗ України №312 від 8.05.2009 р. Діагноз АП верифікували на основі діагностичних критеріїв Інституту ревматології РАМН. Усім хворим з підозрою або із діагнозом АП проведено рентгенологічне обстеження пошкоджених суглобів (при необхідності УЗД). Виявлення додаткове рівня субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів у хворих з АП визначали згідно інструкції із використання діагностиків еритроцитних для виявлення субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів людини "Анти-СД 3", "Анти-СД 4", "Анти-СД 8", "Анти-СД 16", "Анти-СД 22" ТОВ НВЛ "Гранум" (м. Харків). Визначення концентрацій загальних імуноглобулінів класів М (IgM) та G (IgG) у сироватці крові здійснювали шляхом

імуноферментного аналізу за допомогою набору "IgM (IgG) загальний - ІФА - БЕСТ" ЗАТ "Вектор-Бест-БЕСТ" м. Новосибірськ. Вміст ІЛ-1 β , ІЛ-8, ІЛ-17, ІЛ-22 у сироватці крові досліджували відповідно до методів та інструкції за допомогою відповідних тест-систем (ЗАТ "Вектор-Бест" м. Новосибірськ), що базується на "сендвіч-методі" твердофазного імуноферментного аналізу. Кількісне визначення концентрації кортизолу в плазмі крові здійснювали за допомогою відповідних наборів реагентів "Кортизол - ІФА - БЕСТ", який заснований на методі твердофазного імуноферментного аналізу зі застосуванням моноклональних антитіл.

Результати й обговорення

Ми обстежили хворих на АП із різним ступенем активності процесу, розповсюдженістю та тяжкістю ураження шкіри, кістково-суглобового апарату, наявністю супровідної патології. АП у 57,9% випадків діагностували в осіб віком 30-49 років, переважно у чоловіків - 62,3%. Характеристика больового синдрому була у прямій кореляційній залежності від вираженості ранкової скутості та болю. Переважав асиметричний поліартрит у 82,2% хворих із ураженням суглобів кисті у 74,5%, стоп - у 68,2%, колінних - в 55,6%. Характер запального процесу при АП був у прямій вираженій кореляційній залежності від чинника загострення та терміну останнього загострення хвороби у межах від (+0,6) до (+0,7). На характер рецидиву прямий вплив мали частота рецидивів на рік та перебіг останнього загострення АП. Пошкодження суглобів залежало від ефективності попереднього лікування і знаходилося в додатній вираженій кореляційній залежності від потовщення периартикулярних тканин, а їх функціональна недостатність - від наявності вивиху, підвивиху - від (+0,8) до (+0,9).

Аналіз результатів лабораторного обстеження хворих вказує на зменшення кількості тромбоцитів, виражену гіпоальбумінемію, гіпергамаглобулінемію. У 1/3 хворих на АП визначалася анемія, підвищення ШОЕ в межах до 15-20 мм/год, від 21 до 40 мм/год - у 37 (20,8%) пацієнтів, більше 40 мм/год - 20 (11,2%). Збільшення рівня глюкози діагностували у 44 (24,7%) хворих, холестерину та ЛПНЩ - у 120 (67,4%), креатиніну - у 83 (46,6%). Активність лужної фосфатази

(ЛФ) та кісткового її ізоферменту були у межах нормальних величин за винятком хворих із терміном захворювання понад 20 років. Тобто, активність ЛФ перевищувала норму більше ніж у 2,3-2,5 рази, а кісткового ізоферменту ЛФ була знижена у 2,6-2,7 рази. Вміст креатиніну в сироватці крові незалежно від терміну захворювання у 86 (48,3%) хворих був нижче норми.

Концентрація кальцію у сироватці крові була у межах норми. Вміст фосфору в обстежених мав тенденцію до зростання, досягаючи у 1,2-1,3 рази незалежно від термінів давнини АП, що свідчать про порушення катаболічних і синтетичних реакцій.

Показники С-реактивного білка були: негативний "-" - у 54 (30,3%) пацієнтів, "+" - у 77 (43,3%), "++" - у 31 (17,4%), "+++" - у 11 (6,2%) та "++++" - у 5 (2,8%) випадків.

Доведено, що активність АП характеризується вираженістю функціональної недостатності суглобів, ступенем їх ураження, а перебіг хвороби визначають ознаки ураження суглобів, характер рецидиву, запального процесу, які підтверджуються інструментально.

Хворим із порушенням опорно-рухового апарату при псоріазі за допомогою УЗД діагностики підтверджено у 24 (13,41%) випадках псоріатичну ентезопатію, у тому числі у вигляді скритого перебігу - у 4 (2,23%). Встановлені вірогідні УЗД ознаки АП: наявність ентезитів, тендовагінітів довгого м'яза згинача пальців, гідрартроз, особливо колінних (до 3-25 мл), потовщення синовіальної (2 - 10 мм) та фіброзних оболонок (1-3 мм), зміна товщини хряща. При зіставленні вираженості УЗД ознак із рентгенологічними даними виявили, що у 19 (10,61%) хворих на рентгенограмах зміни у кістках і суглобах не визначалися, тоді як при УЗД було виявлено ознаки запальних виявів суглобової поверхні, що вказує на доцільність її проведення та підтверджує припущення про ініціювання розвитку АП із ентезопатії. Центральне ураження при АП верифіковано даними не лише рентгенологічного, а й при допомозі МРТ досліджень. Встановлений при МРТ дослідженні остит слід вважати передвіником наступного рентгенологічного ураження суглобу та його анкілозування.

При рентгенологічному дослідженні хворих АП виявлено псоріатичний артрит (ПсА) у

88 (49,44%) і деформуючий ПсА - в 66 (37,08%) пацієнтів, при цьому в 120 (67,42%) випадків АП був представлений домінуючим у клінічній картині полі- або періартритом ДМФ суглобів, при цьому в 19 (10,67%) пацієнтів - у поєднанні із осьовим ураженням хребта. На ранніх етапах розвитку АП вірогідно часто рентгенологічно визначали: нерівномірне звуження суглобової щілини, остеопороз у ділянці епіметафізів кісток, ерозії дистальних фаланг стоп та кистей. У разі наростання - часткове або повне руйнуванням замикаючих пластин із переважанням остеодеструктивного (остеоліз, анкілоз) та остеопроліферативного (гіперостоз, періостит) патологічного процесів над остеопорозом.

Оцінка отриманих результатів ультразвукової денситометрії в анамнезі та під час обстеження показали, що у 38% пацієнтів із АП показники стану кісткової тканини знаходяться в межах норми, в 45% - визначається остеопенія і лише у 17% випадків констатували остеопороз. У сироватці крові пацієнтів із АП ми виявили, незалежно від терміну захворювання, вірогідні зміни концентрацій медіаторів стрес-реакції (зменшенням стану показників клітинного імунітету ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ Т-лімфоцитів, фракції $CD22^+$ В-лімфоцитів, з компенсаторним підвищенням рівнів $CD16^+$ Т-клітин, цитокінів - IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22, стресорного гормону - кортизолу, імуноглобулінів IgM, IgG, ЦІК), що свідчить про напруженість їх стрес-реалізуючих механізмів, навіть інколи попри їх клінічну стабілізацію шкірно-суглобового процесу.

У хворих на АП встановлено стійку тенденцію до зниження показників функціональної активності Т-, В-лімфоцитів системи, порівняно із контрольною групою здорових осіб, зокрема вірогідне зниження кількості імунокомпетентних клітин із фенотипом $CD3^+$ (0,90 0,03 г/л - у хворих та 1,80 0,02 г/л - у групі контролю), $CD4^+$ (0,54 0,02 г/л - у хворих та 0,62 0,03 г/л - у групі контролю), $CD22^+$ або В-лімфоцитів (0,39 0,01 г/л - у хворих та 0,73 0,03 г/л - у групі контролю), помірного зменшення $CD8^+$ (0,37 0,01 г/л - у хворих та 0,46 0,01 г/л - у групі контролю) і підвищення вмісту $CD16^+$ (0,31 0,01 г/л - у групі контролю та 0,38 0,02 г/л - у хворих). При цьому у дебюті АП спостерігали виразнішу тенденцію до зменшення зазначених показників, ніж при клінічно ви-

раженому АП зі сформованою суглобовою патологією та функціональною недостатністю, що вказує на ймовірність розвитку апоптозу і є важливим, оскільки є одним із механізмів формування неадекватної запрограмованої загибелі імуніцитів.

При оцінці гуморального імунітету хворих при всіх варіантах АП відзначалося вірогідне загальне підвищення імуноглобулінів Ig G ($48,5 \pm 2,7$ мг/мл та $9,6 \pm 1,5$ мг/мл - у групі контролю), помірне зростання Ig M ($2,8 \pm 0,1$ мг/мл та $0,9 \pm 0,7$ - у групі контролю), і високий рівень ЦІК ($139,7 \pm 5,7$ ум. од. та $43,1 \pm 4,4$ ум. од. - у групі контролю), що є необхідним для оцінки проти-запальної функції імунної системи і динаміки патологічного процесу у хворих на АП. Виявлені збільшення концентрації IgG, IgM і ЦІК у крові хворих на АП може бути непрямою ознакою наявності персистуючої інфекції, яка сприяє ініціації і підтримці активності запального процесу. Найбільш значні порушення спостерігаються при тривалості АП після 10 років. Вказані імунологічні показники були у прямому вираженому кореляційному взаємозв'язку із рівнем ЦІК та показником С-реактивного білка - від (+0,8) до (+0,9).

У сироватці крові хворих на АП перед лікуванням отримали відхилення у бік збільшення показника рівня ІЛ-1 β ($15,7 \pm 1,5$ пг/мл при $1,8 \pm 1,2$ пг/мл - у групі контролю), ІЛ-8 ($53,9 \pm 17,4$ пг/мл при $2,5 \pm 1,5$ пг/мл - у групі контролю), ІЛ-17 ($17,0 \pm 2,1$ пг / мл при $1,6 \pm 0,5$ пг/мл - у групі контролю) та ІЛ-22 ($24,5 \pm 1,4$ пг / мл у порівнянні із еталоном $5,4 \pm 1,3$ пг/мл). При поширеному із вираженими кістково-деструкційними змінами АП та у синовіальній рідині спостерігали вищі значення вказаних цитокінів. Встановлено, що визначені цитокіни сироватки крові та синовіальної рідини (ІЛ-1 β , ІЛ-8, ІЛ-17, ІЛ-22), є ключовими медіаторами комплексної стрес-реалізуючої імунної системи, оскільки, з одного боку, вони викликають запальну реакцію, а з іншого - сприяють ремоделюванню тканини, регулюють процеси лізису кістки, формуванню суглобових контрактур. Підвищення концентрації вказаних цитокінів у сироватці крові хворих на АП більше ніж у 2 рази у перші 6 місяців від моменту появи суглобового синдрому може використовуватися як додатковий критерій для ранньої діагностики АП, а за зміною показників визначати активність, стадію хвороби та ефективність терапії.

У хворих на АП перед лікуванням відзначили суттєве збільшення рівня кортизолу сироватки крові до $803,0 \pm 42,9$ нмоль/л, що у 2 рази перевищують відповідні еталонні значення, при цьому найбільше його зростання спостерігали у хворих із вираженою кістковою патологією. Оскільки кортизон є регулятором вуглеводного, білкового, жирового обмінів, то закономірними при його збільшенні виявлені зміни рівнів холестерину, глюкози, білків.

Висновки

Таким чином, при генетичній схильності до розвитку псоріазу ураження будь-якої із ланок імунно-нейроендокринної системи створює ризик розвитку дисрегуляторної патології у вигляді багатогранних клінічних форм ПХ, АП із відповідними клінічно-функціональними змінами. Тому, остаточний діагноз АП має визначатися лише за сукупності анамнестичних, клінічних, лабораторних вислідів та результатів додаткових методів обстеження.

Література

1. Badokin V.V. Psoriatic arthritis and psoriasis: the problem of relationship and interdependence. Selected lectures in clinical rheumatology. Ed. by V.A. Nasonova, N.V. Bunchuk. Moscow. Medicine, 2001. pp. 82-90. Russian (Бадокин В. В. Псориатический артрит и псориаз: проблема взаимосвязи и взаимообусловленности. Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А.Насоновой, Н.В.Бунчука. М.: Медицина, 2001. с. 82-90).
2. Belyaev G.M., Rzhzko P.P. Psoriasis, psoriatic arthropathy. 3rd ed., rev. - Moscow: Med. Press-inform, 2005. 272 p. Ukrainian Russian (Беляев Г.М., Рижко П.П. Псориаз, псориатическая артропатия. 3-е изд., доп. - М.: Мед. Пресс-информ, 2005. - 272 с.).
3. Vakiryak N.P. Diagnostics of state changes in psoriatic arthropathy patients. Journal of dermatology and cosmetology named after M.O. Torsuyev 2007; 1-2 (14); 60-68. Ukrainian (Вакіряк Н.П. Діагностика змін стану у хворих на псоріатичну артропатію. Журнал дерматовенерології і косметології ім. М.О. Торсуєва 2007; 1-2 (14); 60-68).
4. Hrynevych V.V., Akmaev I.G., Volkova O.V. Fundamentals of interaction of nervous, endocrine and immune systems. St. Petersburg: Symposium, 2004. - 159 p. Russian (Гриневич В.В., Акмаев И.Г., Волкова О.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем. СПб.: Symposium, 2004. - 159 с.).
5. Karnaukh Yu.V. The evolution of mechanisms of psoriatic arthritis. Ukrainian therapeutic journal 2010; 2; 101-106. Ukrainian (Карнаух Ю.В. Еволюція поглядів на механізми розвитку псоріатичного артрити. Укр. терапевт. журн. 2010; 2; 101-106.).

6. Kvasha V.P. Psoriatic arthritis (issue of genesis, diagnostics and treatment): Abstract. Thesis. Dr. of Med. Sciences. 14.01.21 "Traumatology and Orthopaedics". - Kharkiv, 2007. - 33 p. Ukrainian (Кваша В.П. Псоріатичний артрит (питання генезису, діагностика та лікування): автореф. дис. на здобуття наук. ступ. д-ра мед. наук : спец. 14.01.21 "Травматол. та ортопедія". - Харків, 2007. - 33 с.).
7. Malakhov V.A., Monastyrskiy V.A. Modern views on immune-neuroendocrine system in normal and pathological state. Newspaper "News of medicine and pharmacy" 2010; 316; 3-4. Ukrainian (Малахов В.О., Монастирський В.О. Сучасні уявлення про імуннонейроендокринну систему в нормі та при патології. Газета "Новости медицины и фармации" 2010; 316; 3-4.).
8. Molochkov V.A., Badokin V.V., Albanova V.I. [et al]. Psoriatic arthritis and psoriasis. - M., 2007. - 306p. Russian (Молочков В.А., Бадокін В.В., Альбанова В.И. [и др.] Псориаз и псоріатический артрит. - М., 2007. - 306с.).
9. Skripnichenko S.V., Bulavina V.P., Bilous A.V. Special aspects of etiology, course and treatment of psoriatic arthritis. Medical aspects of woman's health 2008; 4(13); 82-85. Russian (Скрипниченко С.В., Булавіна В.П., Білоус А.В. Особливості етіології, перебігу та лікування псоріатичного артрити. Медицинские аспекты здоровья женщины 2008; 4(13); 82-85.).
10. Kvetnansky R., Aguilera G., Goldstein D. Stress, Neurotransmitters, and Hormones. Neuroendocrine and Genetic Mechanisms. Annals of the New York Academy of Sciences 2008; 109; 450-456.
11. Plotnikoff N.P., Faith R.E., Murgu A.G. et al. Cytokines: Stress and Immunity. Second Edition. - CRC, 2006; 405 p.
12. Veale D., Ritchlin C., Fitz Gerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2005; 64, III; 26-29.