

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АРТРОПАТИЧНИЙ ПСОРИАЗ НА ТЛІ ЗМІН КОМПОНЕНТІВ ІМУННО-ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ

О.О.Сизон

Львівський національний медичний університет ім.Данила Галицького

Ключові слова: артропатичний псоріаз, діагностика, імунно-ендокринна система, лікування.

Актуальність. Сьогодні псоріатичну хворобу (ПХ) розглядають як системне захворювання, яке уражає не лише шкіру, а і суглоби пацієнтів та супроводжується можливим розвитком типових коморбідних станів [1, 2, 3]. Таким чином, артропатичний псоріаз (АП) – це хронічне системне прогресуюче захворювання із групи серонегативних спондилоартритів, що асоціюється з псоріазом і характеризується переважною локалізацією процесу в тканинах опорно-рухового апарату з розвитком множинних ентезитів, періостальної проліферації, ерозивного артрити, кісткової резорбції [1, 5, 6]. Псоріаз вражає приблизно 2% населення, а у 30-40% з них діагностується АП, при якому в 11-19% випадках розвивається інвалідність [8, 9]. Домінуючою вважають генетичну мультифакторну концепцію формування псоріатичного процесу, в основі якого лежить Т-лімфоцит опосередкований гіперпроліферативний стан кератиноцитів чи кісткової тканини, що формується в організмі на тлі численних імунопатологічних та неімунних процесів [4, 11]. ПХ виступає маркером імунodefіцитного стану, розвитку якого сприяє гормональний дисбаланс [10, 12]. Таким чином, вивчення і своєчасне виявлення змін показників стрес-реакції, удосконалення терапії, спрямованої на обмеження розвитку чи прогресування кістково-суглобових деструкцій є назрілою проблемою, вирішення якої дало б змогу запобігти розвитку системного синдрому, уникнути багатьох негативних наслідків.

Мета роботи. Підвищити рівень лікування АП з урахуванням сучасних даних з патогенезу, особливостей клінічного перебігу та змін компонентів стрес-реалізуючої імунно-ендокринної системи.

Матеріали та методи. Під нашим комплексним обстеженням і лікуванням в період 2010-2014 років перебували 178 хворих з АП на базах ІV стаціонарного відділення ЛОКШВД та КЗЛОРЛШВД №2 відповідно до наказу МОЗ України №312 від 8.05.2009 р. Групу контролю склали 36 клінічно здорових осіб. Біохімічні дослідження здійснювали з використанням різних наборів реактивів (виробництва «SIMKO Ltd» та БІО-Lachema-Тест (БРНО)). Визначення рівня субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів здійснювали з використанням еритроцитарних діагностикумів «Анти-СД 3 (відповідно СД 4, СД 8, СД 16, СД 22)» за реакцією розеткоутворення моноклональних антитіл до диференційованих антигенів поверхні клітин. Концентрації сироваткових ІgМ, ІgА та Іg G визначали шляхом імуоферментного аналізу за допомогою набору «ІgМ (відповідно ІgА, ІgG) обций-ИФА-БЕСТ» з використанням твердофазного методу імуоаналізу, який ґрунтується на принципі «сендвічу. Для визначення ЦіК використовували метод преципітації в розчинах різної концентрації поліетиленгліколю. Моніторинг концентрацій цитокінів ІL-1 β, ІL-8, ІL-17 у сироватці крові та синовіальній рідині проводили за допомогою набору реактивів «ИНТЕРЛЕЙКИН-1бета (відповідно ІL-8, ІL-17) – ИФА-БЕСТ», а рівень ІL-22 – на основі ензиму для кількісного обчислення «Human ІL-22» ELISA за методом на

«сендвіч» варіанті твердофазного імуноферментного аналізу із застосуванням моно- і поліклональних антитіл до вказаних інтерлейкінів. Кількісне визначення концентрації кортизолу в сироватці крові здійснювали лише зранку за допомогою набору реагентів «Кортизол-ІФА-БЕСТ» за методом твердофазного імуноферментного аналізу з моноклональними антитілами.

Результати досліджень. Під час аналізу особливостей клінічного перебігу та різновидів АП у обстежених 178 хворих підтверджено переважання поширення хвороби серед пацієнтів чоловічої статі (1,8:1) з тривалістю захворювання в 26,97% осіб до 5 років. Серед обстежених 64,61% пацієнтів – працездатного віку, 46% з яких мали групу інвалідності. На спадковість ПХ вказували 15,17% пацієнтів. Перебіг АП у 48,32% випадках характеризувався схильністю до частих загострень, а 10,67% хворих – без стійкої ремісії. У 98,88% шкірні прояви ПХ передували суглобовим, а при загостренні спостерігали їх одночасне виявлення. У хворих на АП виявлено переважання поширеного псоріазу у 70,79% пацієнтів у віці 40-50 років (29,09%). За величиною елементів переважав пляшковий (23,60%) та крупнопляшковий (38,20 %) псоріаз у 98,31 % осіб з помірним і вираженим ступенем інфільтрації. Домінуючим був змішаний тип псоріазу (62,92%), середньої тяжкості (65,17%). В стаціонарній стадії перебігу (57,87%), особливо у молоді. У 83,15% пацієнтів спостерігали псоріатичну оніходистрофію. Ступінь її ураження залежав від активності АП і здебільшого передував його проявам, що є важливим діагностично-прогностичним критерієм. Серед ранніх форм псоріатичного ушкодження нігтів частіше відмічали цяткову оніходистрофію (3,14%), плямисту форму Кейнінга-Гасенфлюга (23,03%). Пізні форми проявлялися в 16,29% хворих у вигляді гіпер-, артрофій, оніхолізісу. При аналізі особливостей перебігу суглобового синдрому ПХ виявили, що дебют АП у 47,75% осіб характеризувався хронічним початком з незначними змінами з боку

ОРА у 63,49% пацієнтів в інтервалі 5-15 років після перших проявів псоріазу. Встановлено чіткий взаємозв'язок АП з спадковим (15,17%), стресовим (35,3%), алкоголь-інтоксикаційним (7,3%), тонзілярним (6,1%), моно та політравматичним (15,7%) чинниками. Серед периферичних суглобів частіше (24,72-75,28%) виявляли артрит трьох і більше суглобових зон. У 120 (67,42%) хворих діагностували АП з домінуючим ураженням дрібних суглобів китиць за променевим типом (46,63%) та у 14,04% – з ознаками мутиляції. Ураження середніх і великих суглобів спостерігали в 21,90% осіб з переважаним асиметричним ушкодженням великих (11,80%) і наявністю у 6,18% з них гідроартрозу. Центральну форму виявили в 19 (10,67%) хворих. У 153(85,96%) спостерігали хронічний повільний перебіг АП, латентний АП діагностували в 19(10,67%) хворих лише під час їх обстеження. ФАС і професійна придатність збереглися у 56(31,46%) хворих. Порушену ФАС зі збереженням професійної здатності спостерігали в 43,26% пацієнтів. Наявність різних коморбідних станів було виявлено у 142(79,77%) з обстежених, що послугувало додатковим критерієм поліорганності ушкодження при ПХ. У 55(30,90%) осіб виявили захворювання органів кишечника, патології серцево-судинної системи – у 87(48,88%) пацієнтів, що в 75% випадків поєднувалися з ожирінням I-II ступенів, сечостатевої системи – у 25(14,04%), цереброваскулярні зміни – у 23(12,92%), ознаки хронічного бронхіту – у 15(8,43%) осіб. У хворих на АП часто спостерігали гіпохромну анемію легкого і середнього ступеня, лімфопенію (26,96%) або лімфоцитоз (20,22%), збільшення ШОЕ (від 17,7 мм/год до > 40 мм/год) залежно від ФН суглобів. У двох пацієнтів при виявленні РФ відмічали верхню межу норми і лише в одного – позитивний результат. У 52,81% хворих відмічали позитивацію за рівнем АСЛ-О та частіше (27,53%) – верхню межу норми рівня С-реактивного білку. Простежили у хворих з АП зміни показників деяких обмінних

процесів, вираженість яких перебувала у прямій залежності від давності, поширеності чи активності хвороби. Встановлено достовірне зниження вмісту загального білку і альбумінів (в 1,2 рази) сироватки крові хворих, збільшення відсоткового вмісту α - та γ -глобулінів (в 1,1-1,3 рази), що може бути наслідком гіперпродукування імуноглобулінів. Наявність диспротеїнемії підтверджувалася і збільшенням удвічі рівня тимолової проби. Підвищення рівня сироваткової сечової кислоти вдвічі і більше, на нашу думку, зумовлене надмірним запаленням епітелію, синовіальних оболонок і нормалізується синхронно зі зворотним розвитком шкірних та суглобових проявів ПХ. У хворих спостерігали підвищення активності АлАТ (в 1,5-1,8 рази), АСТ (в 1,7-2 рази), амілази (в 1,2-1,3 рази). Про зміни в ліпідного обміну у хворих на АП свідчить зростання концентрації тригліцеридів (в 1,5-1,8 рази) і холестеролу (в 1,2 рази) при суттєвому зменшенні β -ліпопротеїдів у 81% обстежених. Загальне зниження рівня серомукоїдів в 1,5-2 рази вказує на ушкодження сполучної тканини. Найвиразнішими зміни усіх визначених показників були в осіб з АП ФН II-III ступеня і наявністю супутньої патології. У хворих з АП підтвердили в 60% випадків запальний біохімічний сироватковий і холецистобілярний синдроми.

З метою порівняння ролі імунологічних показників у патогенезі АП, ми поділили пацієнтів на дві вибірки: I група – хворі з початковою стадією перебігу АП і ФН I ступеня, II – зі сформованою кістково-суглобовою патологією при АП і ФН II-III ступеня. Реалізація імунопатологічного процесу здійснювалася при АП первинно за рахунок дисбалансу відносної і абсолютної кількості показників Т-, В-лімфоцитів порівняно з контрольною групою: вірогідне зниження кількості імунокомпетентних клітин з фенотипом CD3+ на 50% ($0,90 \pm 0,03$ г/л – у хворих та $1,80 \pm 0,02$ г/л – у групі контролю, $p < 0,01$), CD 22+ чи В-лімфоцитів на 46,57%

(відповідно $0,39 \pm 0,01$ г/л та $0,73 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,01$), помірного зменшення CD4+ на 12,90% ($0,54 \pm 0,02$ г/л та $0,62 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,01$), CD8+ на 19,56% ($0,37 \pm 0,01$ г/л та $0,46 \pm 0,01$ г/л, $p < 0,01$) і підвищення вмісту CD16+ на 18,42% ($0,31 \pm 0,01$ г/л та $0,38 \pm 0,02$ г/л, $p < 0,01$). Це призводило до можливості хронізації процесу і розвитку апоптозу. При дебюті АП спостерігалась виразніша тенденція до зменшення зазначених показників, ніж при клінічно вираженому АП зі сформованою деформацією суглобів та ФН, зокрема: рівень CD3+ Т-лімфоцитів із початком прогресування хвороби становив $0,84 \pm 0,04$ г/л, а при АП з вираженою кістковою патологією та ФН – $1,0 \pm 0,05$ г/л при $1,80 \pm 0,02$ г/л – у групі контролю, $p < 0,01$; відповідно, рівень CD4+ фракції – $0,49 \pm 0,02$, г/л, $0,58 \pm 0,03$ г/л та $0,62 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,01$; вміст CD8+ становив $0,35 \pm 0,01$ г/л, $0,38 \pm 0,02$ г/л та $0,46 \pm 0,01$ г/л, $p < 0,01$; рівень CD16+ Т-лімфоцитів – $0,35 \pm 0,02$ г/л, $0,39 \pm 0,02$ г/л та $0,31 \pm 0,01$ г/л, $p < 0,01$; рівень CD22 + фракції – $0,35 \pm 0,02$ г/л, $0,42 \pm 0,02$ г/л та $0,73 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,01$; ІРІ при цьому становив $1,60 \pm 0,2$, $1,80 \pm 0,2$ та $1,80 \pm 0,3$. Залежно від стадії формування АП статистично вірогідну різницю спостерігали між I і II групами за рівнями CD4+Т-лімфоцитів, $p < 0,05$ та CD22+ В-лімфоцитів, $p < 0,05$. За відсутності ремісії при АП зміни в клітинних субпопуляція були найбільшими. При оцінці показників гуморальної ланки імунітету виявлено, що більшість показників IgA у хворих достовірно не відрізнялася від контрольних. Найбільш чіткі зміни спостерігали в групі з вираженою поліартикулярною формою АП та дифузним шкірним патологічним процесом ($2,3 \pm 0,7$ мг/мл при $1,9 \pm 0,1$ мг/мл у групі контролю, $p < 0,01$). У хворих з АП спостерігали загальну тенденцію підвищення показників IgM утричі ($p < 0,01$) та IgG в 5 разів ($p < 0,01$) як при прогресуванні псоріатичного суглобового і шкірного патологічних процесів, так і при їх стабілізації у порівнянні з групою контролю, зокрема: для I групи рівень IgM

становив $3,1 \pm 0,1$ мг/мл, а IgG – $47,63 \pm 3,5$ мг/мл, $p < 0,01$; для II групи, відповідно – $2,6 \pm 0,2$ мг/мл та $49,2 \pm 3,9$ мг/мл, $p < 0,01$. Крім цього, спостерігали й статистично вірогідну різницю між двома групами за рівнем IgM $p < 0,05$. Діагностичне значення збільшених рівнів IgM свідчить про можливість наявності персистуючої інфекції, а IgG – про хронізацію інфекції. В умовах імунних дефектів порушується здатність підтримувати імунну толерантність, на що вказує підвищення вмісту ЦІК на початку розвитку АП – $136,3 \pm 5,1$ ум.од. та при вираженому – $141,4 \pm 6,1$ ум.од. і є наслідком надмірного накопичення комплексів антиген-антитіло, що може справляти блокувальний ефект на рецепторну ланку Т-лімфоцитів, зумовлювати зниження їх кількості в крові. У зв'язку з наявністю даних літератури про роль у розвитку ПХ інтерлейкінів Th 1-2 типів та, враховуючи схожість механізмів розвитку АП і РА, перспективним стало визначення і значення у патогенезі АП цитокінової активності ІЛ-1 β , ІЛ-8, ІЛ-17, ІЛ-22. Спостерігали підвищення в 5-11 разів рівня ІЛ-1 β сироватки крові, залежно від варіанту розвитку АП: у дебюті АП – до $9,4 \pm 1,5$ пг/мл, при вираженому – $20,2 \pm 2,1$ пг/мл та $1,8 \pm 1,2$ пг/мл – у групі контролю, $p < 0,01$, що свідчило про руйнування кісткової тканини, порушення гемодинаміки. У хворих зауважили перевищення в 60 разів рівня ІЛ-8 сироватки крові відповідних значень, становлячи $153,9 \pm 17,4$ пг/мл ($2,51,5$ пг/мл – у групі контролю, $p < 0,01$). Найбільші значення рівня ІЛ-8 відмічали у хворих II групи – $197,6 \pm 23,4$ пг/мл, а показники I поступалися на половину. Спостерігали статистично вірогідну різницю за показниками ІЛ-1 β та ІЛ-8 й між I і II групами, $p < 0,01$. Виявлене у хворих з АП переважання цитокінів макрофагального походження (ІЛ-1 β , ІЛ-8), особливо на ранніх етапах розвитку АП, дозволяє прогнозувати розвиток кістково-деструктивних процесів. Новий тип Т-хелперів – Th-17 продукують прозапальний ІЛ-17, який здатний

індукувати синтез різних медіаторів запалення, сприяючи розвитку аутоімунних патологічних реакцій. У хворих на АП рівень ІЛ-17 збільшився і загалом значення становило $17,0 \pm 2,1$ пг/мл (при дебюті АП – $13,7 \pm 3,1$ пг/мл, при вираженому – $19,4 \pm 2,8$ пг/мл та $1,6 \pm 0,5$ пг/мл – у групі контролю, $p < 0,01$). Спостерігалась виражена закономірність зростання рівня ІЛ-17 у перші 6 місяців з моменту появи суглобового синдрому при псоріазі та зниженню його при збільшенні тривалості хвороби, починаючи від року ($7,1 \pm 3,4$ пг/мл). При поліартикулярному вираженому перебігу АП спостерігали найвищі показники ІЛ-17 поряд з ІЛ-1 β , 8, що може свідчити про зниження протизапальної активності, високий ризик розвитку деструктивних змін у суглобах і бути показами до призначення ХМП. У хворих виявили, що незалежно від активності АП вміст Th17-зв'язаного ІЛ-22 (спорідненого з ІЛ-10 та ідентифікованого як ген) зростав в 5 разів порівняно з еталоном становлячи: у дебюті АП – $25,7 \pm 1,8$ пг/мл, при вираженому АП – $23,8 \pm 2,0$ пг/мл та $5,4 \pm 1,3$ пг/мл – у групі контролю, $p < 0,01$. При обстеженні 11 пацієнтів з синовітом при АП ще у дебюті хвороби виявили перевищення рівня вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-8, ІЛ-17) у синовіальній рідині показників у сироватці крові більше, ніж у 2-5 разів ($p < 0,05$). На нашу думку, розпад колагену хрящової тканини на ранніх етапах АП й зумовлений впливом прозапальних цитокінів. Підвищення концентрації цитокінів у сироватці крові хворих на псоріаз більше, ніж у двічі в перші місяці з появи суглобового синдрому, може використовуватися як додатковий критерій для ранньої діагностики АП. У хворих на АП визначали рівень кортизолу, який відіграє ключову роль у захисних реакціях організму на стрес і у 35% був провокуючим фактором розвитку ПХ. Спостерігали загальне збільшення рівня кортизолу сироватки крові до $803,0 \pm 42,9$ нмоль/л, що практично удвічі перевищують відповідні еталонні значення – $440,0 \pm 12,2$ нмоль/л, $p < 0,01$. Найбільше

зростання рівня кортизолу виявлено в II групі хворих на АП – $824,0 \pm 62,2$ нмоль/л, $p < 0,01$. Оскільки кортизол є регулятором вуглеводного, білкового, жирового обміну, то при його збільшенні закономірно змінювалися рівні холестеролу, глюкози, білків. Залежно від ступеня активності АП рекомендували дотримуватися наступних розроблених нами основних семи терапевтичних етапів:

Крок 1. На початковому етапі терапії з метою дезінтоксикації хворого застосовували реосорбілакт (3-5 внутрішньовенних інфузій по 200,0 мл) та антиоксидантні препарати (вітамін Е по 1 капсулі денно протягом 2 місяців).

Крок 2. Симптоматичні заходи щодо усунення проявів наявних коморбідних станів у хворого, які могли мати подразнювальний вплив за принципом феномена Кебнера на шкірно-суглобові структури з використанням необхідних коригуючих засобів на тлі дієти N 15.

Крок 3. Зменшували больовий синдром, запальні явища хворих шляхом застосування симптомомодифікуючих препаратів (СМП), зокрема: нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та глюкокортикостероїдів (ГКС). Оскільки СМП не пригнічують розвиток деструктивних змін у суглобах (окрім ГКС), то їх застосовували як препарати основного лікування при легкому ступені перебігу АП без ураження кісткової структури та допоміжного – при середньому й тяжкому ступені. При неефективній монотерапії НПЗП протягом 2-3 тижнів змінювали їх. Перевагу надавали НПЗП без інгібуючого впливу на біосинтез глікозаміногліканів хряща: неселективним ЦОГ-2 (диклофенак натрію – по 75 мг двічі на добу); селективним ЦОГ-2 (етерококсиб – 60-90 мг/добу). ГКС для системної терапії використовували лише як засіб реанімаційної допомоги для зняття гострого стану. При вираженні активності суглобового процесу (лише при моно- чи олігоартриті) рекомендували ГКС локально (дипроспан до 2 мл залежно від розміру суглоба з інтервалом 7-15 днів на курс 3-5 введень) у місця прикріплення

сухожиль чи внутрісуглобово. Крок 4. Знижували активність АП та сповільнювали прогресування деструкції його кісткової структури, застосовуючи базисні препарати: хворобомодифікуючі препарати (ХМП) та біологічні, сорбційні методи терапії. У своїй роботі ми не використовували двох останніх методів лікування. ХМП рекомендували при хронізації патологічного процесу з ушкодженням кісткової структури (синовіально-кісткова форма ПсА) та неефективності попередньої терапії НПЗП протягом 2-3 місяців терапії. Перевагу надавали тривалому прийому метотрексату – 7,5-10 мг/тиждень чи сульфасалазину в дозі 1-2г/добу. Крок 5. Призначення при зменшенні активності АП профілактичної базисної терапії остеопорозу (кальцеїну по 1 таблетці 3 рази денно, міакальцину по 200 МО/день протягом 2 місяців) та додаткових методів корекції стану кісткової тканини (хондропротектора терафлексу адвансу по 2 капсули 3 рази денно). Рекомендовані фізіотерапевтичні заходи (ультразвукова терапія, фонофорез), санаторно-курортне лікування (Немирів, Любінь Великий).

Крок 6. При неефективності перших п'яти кроків рекомендованого лікування, прогресивному перебігу АП слід застосовувати біологічні препарати чи комбіновані схеми терапії: ХМП + інший ХМП/біологічний препарат/засоби імунокорекції (тімалін, імунорикс по схемі).

Крок 7. При неефективності рекомендованої терапії і вираженій ФН кістково-суглобової системи хворим з АП рекомендували хірургічне лікування. Ми застосували запропонований алгоритм терапевтичного ведення пацієнтів з АП, поділивши з метою оцінки ефективності лікування хворих на 4 групи: I – із застосуванням стандартної схеми терапії; II, III та IV (основна) групи хворих отримували модифіковане лікування. Усі групи отримували однакове лікування згідно з 1, 2, 5 та 7 рекомендованих терапевтичних кроків. Різниця полягала в наступному: I група (43 особи) як НПЗП використовувала «золотий стандарт» при

лікуванні ревматологічних хвороб – неселективний ЦОГ-2 диклофенак натрію (наклофен дуо) та ХМП – метотрексат за відсутності шостого терапевтичного кроку; II група (44 особи) в якості НПЗП – етерококсиб (аркоксию) та ХМП – метотрексат за відсутності шостого кроку; III група (46 осіб): НПЗП – аркоксиа і ХМП – метотрексат в поєднанні з аутогемотерапією (інтерпретація шостого терапевтичного кроку); IV група або основна (45 осіб): НПЗП – аркоксиф і ХМП – «сульфасалазин ЕН» в поєднанні з аутогемотерапією. Стандартна терапія хворих на АП I групи охоплювала застосування сорбентів (реосорбілакт); використання необхідних лікувально-корегуючих засобів (седативних, десенсибілізуючих засобів, гепатопротекторів тощо); НПЗП (диклофенак натрію по 75 мг до 2 р.д.); ХМП (метотрексат по 7,5-15 мг/тиждень із застосуванням 5-10 мг фолієвої кислоти); кортикостероїдів пролонгованої дії для зменшення болів, ексудативних явищ у суглобах, токсичної дії ХМП; профілактичні засоби остеопорозу, не дивлячись на ФН АП, оскільки в одного пацієнта із поліартритом може спостерігатися різного ступеня виявлення патологічний процес в кожному суглобі (кальцеїн по 1 таблетці 3 рази денно, кальцитонін по 200 МО/день інтраназально, хондропротектори); фізіотерапію; місцева терапія шкірних проявів ПХ (кератопластичних засоби, емуліенти). Пацієнти II, III, IV груп в якості НПЗП отримували етерококсиб – аркоксию – препарат групи високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 із протизапальною, знеболювальною, жарознижувальною дією по 30-60 мг 1 раз на день. Для IV групи хворих, на відміну від I-III, обрали в якості супресивного препарату сульфасалазин ЕН, який вивільняється в кишківнику. Зазвичай починали з 500 мг/добу, щотижня додаючи по 500 мг до 2 г/добу. Враховуючи виявлені зміни імунітокінового стану обстежених, ми включили в комплексне лікування для III і IV груп хворих на АП

аутогемотерапію – як модифікований шостий терапевтичний крок, за допомогою якої прагнули досягти активізації захисних й реабілітаційних механізмів у пацієнтів. Проводили класичну аутогемотерапію: починали з 2 мл крові і кожні 2 дні збільшували дозу на 2 мл, доводячи її до 10 мл і знову зменшували на курс 10 ін'єкцій. Призначення модифікованої терапії 168 (94,38%) хворих на АП перенесли добре, без проявів прогресування недуги. У 3-х осіб спостерігали слабкі побічні ефекти при збільшенні дози сульфасалазину ЕН у вигляді нудоти, головного болю. Пов'язуємо такі прояви з малою масою тіла пацієнтів, тому їх лікувальна доза сягала 1 г денно. Констатовано, що «стійкої клінічної ремісії» досягнуто в 77 (43,26%) хворих, які не виявили ознак АП понад рік, «відсутність ефекту» у 40(22,47%) і «нестійку клінічну ремісію», відповідно, у 61 (34,27%) пацієнтів. Позитивний вплив мав метотрексат на пацієнтів з АП у поєднанні з ССЗ, а сульфасалазин – на хворих із супутньою патологією кишківника. У хворих на АП під впливом терапії із застосуванням запропонованих схем протягом 6-х місяців кількісна характеристика стану клітинної ланки імунітету повністю не відновилася при збереженій тенденції до нормалізації показників. При цьому занижений рівень CD3 +/Т-лімфоцитів покращився на 43,8 %, CD4+ – на 19,4 %, CD8 + – на 14,0%, CD16 + – на 5,3 %, CD22 + – на 35 %. Оправданою виявилась заміна НПЗП наклофену дуо (I схема) на аркоксию (II-IV схеми), яка, окрім кращої переносимості препарату хворими, задекларувала більш позитивний вплив на перебіг АП за показниками CD-фракцій, особливо при середньої його важкості. Слід зазначити, що застосування наклофену дуо стимулювало подальше збільшення CD16+ Т-лімфоцитів (0,31±0,01 г/л – до та 0,41±0,03 г/л – після лікування), порівняно із схемами з використанням аркоксії. Сприятливий рівноцінний вплив на динаміку показників клітинної ланки імунітету мали III-IV схеми лікування АП.

Застосування III терапевтичної схеми краще впливало на нормалізацію показників CD4+, CD16+ ($0,54 \pm 0,02$ г/л – до та $0,65 \pm 0,012$ г/л – після лікування для CD4+ Т-лімфоцитів; $0,38 \pm 0,02$ г/л – до та $0,32 \pm 0,01$ г/л – після лікування для CD16+ Т-лімфоцитів), а IV – на CD3+, CD8+ Т-лімфоцитити, С22+ В-лімфоцити ($0,90 \pm 0,03$ г/л – до та $1,7 \pm 0,07$ г/л – після лікування для CD3+ Т-лімфоцитів; $0,37 \pm 0,01$ г/л – до та $0,46 \pm 0,01$ г/л – після лікування для CD8+ Т-лімфоцитів; $0,39 \pm 0,02$ г/л – до та $0,66 \pm 0,01$ – після лікування для CD22+ В-лімфоцитів), особливо при легкому перебігу АП. Спостерігали наближено однакової сили дії III-IV терапевтичних схем на нормалізацію показників гуморальної ланки імунітету. Змінені рівні Ig G до лікування краще реагували на застосування IV схеми ($48,5 \pm 2,7$ г/л – до та $19,8 \pm 2,3$ г/л – після лікування у IV групі проти $33,1 \pm 5,1$ г/л – після лікування III схемою). При оцінці впливу III терапевтичної схеми виявили кращий ефект нормалізації вмісту Ig M ($2,8 \pm 0,1$ г/л – до та $1,4 \pm 0,1$ г/л – після лікування за III схемою проти $2,0 \pm 0,5$ г/л – після лікування у IV групі) і дає можливість рекомендувати її при дебюті АП. Після лікування запропонованими чотирма схемами терапії не спостерігали досягнення еталонного значення для ЦІК, окрім показників III групи хворих при легкому перебігу АП ($139,7 \pm 5,7$ ум. од. – до та $99,7 \pm 2,1$ ум. од. – після лікування), хоча його рівень зменшився лише на 16%. Під впливом чотирьох схем терапії показники цитокінового профілю (IL-1 β , 8, 17, 22), при збереженій тенденції до зменшення їх рівня, залишились поза діапазоном контрольних відхилень. Друга схема задекларувала кращий вплив на перебіг АП у порівнянні з першою, особливо при середньої тяжкості АП, за значенням IL-1 β ($16,0 \pm 3,3$ пг/мл – за I та $9,9 \pm 2,4$ пг/мл – за II схемами); IL-17 ($12,4 \pm 4,3$ пг/мл – за I та $7,6 \pm 1,6$ – за II схемами) та IL-22 ($20,3 \pm 3,3$ пг/мл – за I та $12,2 \pm 1,9$ – за II схемами). Показники

вмісту IL-1 β ($15,7 \pm 1,5$ пг/мл – до та $8,0 \pm 0,9$ пг/мл – після лікування; межі коливань для здорових осіб – 0-10 пг/мл), IL-22 ($24,5 \pm 1,4$ – до та $15,4 \pm 1,0$ пг/мл – після лікування; межі коливань для здорових – 0-45 пг/мл) під впливом запропонованих III-IV терапевтичних схем увійшли в межі норми, проте не досягли середнього еталонного значення ($1,8 \pm 1,2$ пг/мл – для IL-1 β та $5,4 \pm 1,3$ пг/мл – для IL-22). При цьому, застосування III терапевтичної схеми краще впливало на нормалізацію показників IL-1 β , IL-17, а – IV – на IL-8, IL-22. АП. Отже, IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22 є ключовими медіаторами розвитку АП, оскільки вони як спричинюють запальну реакцію, так і сприяють ремоделюванню тканини. Після проведеного лікування згідно з чотирма терапевтичними схемами значення збільшеного показника рівня кортизолу увійшло в межі коливань для здорових осіб, проте не сягнуло еталонного ($803,0 \pm 42,9$ нмоль/л – до лікування, $p < 0,01$ та $548,5 \pm 18,0$ нмоль/л – після лікування, $p < 0,05$), підтвердивши стабілізацію активованої стрес-системи хворих при АП. Показники рівня кортизолу наблизилися до еталонних при застосуванні IV схеми лікування ($457,9 \pm 31,2$ нмоль/л – після лікування легкого перебігу АП, $p < 0,05$ та $490,8 \pm 25,0$ – після терапії АП середньої тяжкості і $440,0 \pm 12,2$ – для групи контролю). Таким чином, у I групі хворих вивчена характеристика показників імунної системи та рівня кортизолу під впливом застосування стандартної терапії змінилися не значно, за винятком вмісту інтерлейкіну-1 β при легкій формі перебігу АП ($15,7 \pm 1,5$ пг/мл – до лікування, $p < 0,01$ та $5,4 \pm 1,2$ пг/мл – після лікування, $p < 0,05$; $1,8 \pm 1,2$ пг/мл – для еталону), рівня CD4+Т-лімфоцитів ($0,54 \pm 0,02$ г/л – до лікування, $p < 0,01$; $0,67 \pm 0,01$ г/л – після лікування, $p < 0,05$ та $0,62 \pm 0,03$ г/л – для контрольної групи) та показників, які до початку лікування не виходили за межі норми, але статистично відрізнялися від еталонних: IL-22 ($24,5 \pm 1,4$ пг/мл – до та $20,6 \pm 2,3$ пг/мл – після лікування; $5,4 \pm 1,3$ пг/мл – для контрольної

групи при межах коливань – 0-45 пг/мл), рівня Ig A при середній тяжкості перебігу АП ($2,2 \pm 0,5$ мг/мл – до та $1,87 \pm 0,2$ м/мл – після лікування; $1,9 \pm 0,1$ – для контрольної групи з межами коливань – 1,25-2,5 мг/мл). Про це свідчить наявність статистичної достовірної різниці ($p < 0,05$) та сильних прямих корелятивних зв'язків від +0,6 до +0,9 між усіма фракціями CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, особливо при середньої тяжкості АП, та обернених (-0,78) між IL-22 та IL-17, між Ig M та IL-22, IL-17 навіть при легкому перебігу АП. Незначно відрізнялися й результати II групи. Перелічене вказує, що застосування лише ХМП та НПЗП у хворих на АП не приводить до нормалізації змінених показників, припинення прогресування АП. Найкращі результати спостерігали при призначенні III схеми лікування, особливо при легкому АП, при якому залишались сильні одновекторні зв'язки (+0,9) між CD22+, В-лімфоцитами та Ig G, (+0,7) – між рівнями CD3+, CD4+, між CD16+ Т-лімфоцитами та Ig M, ($p < 0,05$). При вираженому зі сформовано кістково-суглобовою патологією АП позитивніший вплив мала IV схема лікування із сильними одновекторними зв'язками (+0,7) між CD3+, CD8+ ($p < 0,05$) та (+0,6) – між кортизолом та IL-17 ($p < 0,05$). Отримані результати хоч статистично відрізнялися від еталонних показників, проте перебували в межах коливань. Підсумовуючи, можна стверджувати, що у сироватці крові пацієнтів з АП після шестимісячного лікування спостерігали вірогідне покращення ($p < 0,01$) виявлених змін концентрацій усіх медіаторів стрес-реакції щодо початкового їх рівня (нормалізувався стан зменшеної відносної й абсолютної кількості Т-лімфоцитів (CD3+ – на 43,8 %; CD4+ – на 19,4 %; CD8+ – на 13,95 %), фракції CD22+ В-лімфоцитів (на 35 %) та компенсаторного зменшення підвищених рівнів CD16+ Т-клітин (на 5,3 %), цитокінів – IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22 – в 1,6-2,7 рази, стресорного гормону – кортизолу в 2 рази та імуноглобулінів IgM (на 35,7 %), IgG (на 42,7 %), ЦІК (на 15,9 %)). Особливо

вираженими відмічали зміни при легкому перебігу АП при застосуванні III терапевтичної схеми та при вираженому АП – за IV. Слід зазначити, що навіть інколи попри клінічну стабілізацію шкірно-суглобового процесу при АП зі стійкою кістково-суглобовою деформацією рівні збільшених IL-8, IL-17, Ig G, ЦІК не досягнули гранично допустимих меж коливань на тлі росту рівня кортизолу. Наявність стійких змін показників, на наш думку, розвинулася як відповідь на травму функціонально-психічного характеру. При дебюті та легкій формі АП, неефективності монотерапії НПЗП слід надати перевагу застосуванню терапії з метотрексатом, при середньої тяжкості периферичного АП з вираженими контрактурами – сульфасалазином. Первинна діагностика, коректне скерування пацієнтів до профільних спеціалістів, рекомендації щодо дотримання лікувального режиму АП – перебувають у площині первинної ланки медичної допомоги й потребує залучення сімейних лікарів. Відсутність вітчизняної страхової медицини, недосконалі стандарти лікування АП унеможливають досвід дерматологів щодо тактики ведення хворих з різними формами хвороби.

Висновки. Розроблено патогенетично обґрунтовану тактику покровоного алгоритму комплексної терапії хворих АП з апробацією нестероїдних протизапальних препаратів (аркоксія/наклофена дуо), препаратів (сульфасалазіна ЕН/Метотрексату) і аутогемотерапії, яка сприяє підвищенню ефективності лікування

Список літератури

1. Бадюкин В. В. Псориатический артрит и псориаз: проблема взаимосвязи и взаимообусловленности / В.В.Бадюкин // Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А.Насоновой, Н.В.Бунчука. – М. : Медицина, 2001.– С. 82-90.
2. Беляев Г.М. Псориаз, псориатическая артропатия / Г.М.Беляев, П.П.Рижко. – [3-е изд., доп.]. – М. : Мед. Пресс-информ, 2005. – 272 с.
3. Вакіряк Н.П. Діагностика змін стану у хворих на псоріатичну артропатію / Н.П. Вакіряк // Журнал дерматовенерології і косметології ім. М.О. Торсуєва. – 2007.– №1–2 (14).–С.60–68.
4. Гриневич В.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем//В.В.Гриневич, И.Г.Акмаев, О.В.Волкова//–СПб.: Symposium, 2004.–159с.
5. Карнаух Ю.В. Еволюція поглядів на механізми розвитку псоріатичного артриту / Ю.В.Карнаух // Укр. терапевт. журн. – 2010. – №2. – С.101-106.
6. 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» / В.П.Кваша. – Харків, 2007. – 33 с.
7. Малахов В.О. Сучасні уявлення про імунноендокринну систему в нормі та при патології //В.О. Малахов, В.О. Монастирський // Газета «Новости медицины и фармации». – 2010. – №316. – С3-4.
8. Молочков В.А. Псориаз и псориатический артрит / В.А. Молочков, В.В. Бадюкин, В.И. Альбанова [и др.]. – М., 2007. – 306с.
9. Скрипниченко С.В. Особливості етіології, перебігу та лікування псоріатичного артриту / С.В. Скрипниченко, В.П. Булавина, А.В. Білоус // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – №4(13). – С. 82-85.
10. Kvetnansky R. Stress, Neurotransmitters, and Hormones. Neuroendocrine and Genetic Mechanisms // R. Kvetnansky, G. Aguilera, D. Goldstein // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2008. – № 109. - P. 450-456.
11. Plotnikoff N.P. Cytokines: Stress and Immunity // N.P. Plotnikoff, R.E. Faith, A.G. Murgu et al. // – Second Edition. – CRC, 2006. – 405 p.

SPECIAL FEATURES OF ARTHROPATHIC PSORIASIS PATIENTS TREATMENT AGAINST THE IMMUNE-ENDOCRINE SYSTEM COMPONENTS CHANGE

O.O.Syzon

The present paper introduces the assessment and the impact of proposed by the author treatment regimens for arthropathic psoriasis (AP) patients against stress realizing immune-endocrine system components changes. The probabilistic changes ($p<0.01$) of IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22 cytokines levels, cortisol stress hormone, immunoglobulins IgM, IgG and CIC level in blood serum of AP patients have been confirmed, which indicate the intensity of their stress realizing mechanisms even in the phase of dermal and arthral process clinical stabilization. Pathogenetically proved tactics of step-by-step algorithm of AP patients complex treatment involving the validation of non-steroidal anti-inflammatory (Arcoxia / Naklofen Duo) disease modifying medications (Sulfasalazine EN / Methotrexate) and autohemotherapy, which promotes the treatment efficacy increasing and normalizing of clinical, laboratory and instrumental readings ($p<0.05$) has been elaborated. The AP development model from the perspective of genetically determined pathologic adaptation disease has been worked out.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АРТРОПАТИЧЕСКИМ ПСОРИАЗОМ НА ФОНЕ ИЗМЕНЕНИЙ КОМПОНЕНТОВ ИММУНО-ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

О.О.Сызон

В работе представлена оценка и характер влияния предложенных автором схем лечения артропатического псориаза (АП) на фоне изучения изменений компонентов иммунно-эндокринной системы. Подтверждено вероятные изменения ($p < 0,01$) в сыворотке крови больных АП уровней цитокинов IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22, стрессорного гормона - кортизола, иммуноглобулинов IgM, IgG, уровня ЦИК, что свидетельствует о напряженности их стресс-реализующих механизмов, даже на этапе клинической стабилизации кожно-суставного процесса. Разработано патогенетически обоснованную тактику пошагового алгоритма комплексной терапии больных АП с апробацией нестероидных противовоспалительных препаратов (аркоксиа/наклофена дуо), базисных препаратов (сульфасалазина ЕН/метотрексата) и аутогемотерапии, которая способствует повышению эффективности лечения с сохранением работоспособности, улучшением качества жизни больных, что подтверждается нормализацией клинико-лабораторно-инструментальных показателей ($p < 0,05$).