© Н. Н. Паньшина, Л. Н. Шилова, 2017
УДК 616.72-002-031.13
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12099>
ISSN – 2073-8137

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Н. Н. Паньшина, Л. Н. Шилова

Волгоградский государственный медицинский университет, Россия

CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Panshina N. N., Shilova L. N.

Volgograd State Medical University, Russia

У 83 пациентов с псориатическим артритом (ПсА) и у 20 практически здоровых людей изучено содержание провоспалительных (ИЛ-17, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-8) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов в крови. Выявлено достоверное повышение сывороточных уровней ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-17 и снижение значений ИЛ-10 при ПсА. Концентрация ФНО- α была достоверно увеличена при полиартритическом варианте ПсА, в случаях спондилоартритического варианта болезни наблюдались высокие показатели ИЛ-8. Отмечена корреляция исследуемых цитокинов с клиническими и лабораторными проявлениями ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит, клинико-анатомический вариант, интерлейкины

The level of proinflammatory cytokines (IL-17, TNF- α , IL-1 β , IL-8) and anti-inflammatory cytokine (IL-10) was detected in the blood serum of 83 patients with psoriatic arthritis. Significantly increased serum concentration of the pro-inflammatory cytokines IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-17 and decreased concentration of anti-inflammatory IL-10 was revealed. The TNF- α concentration was significantly increased in the polyarthritic psoriatic arthritis; in the spondyloarthritic type of the disease, high IL-8 indices were observed. Correlation of the investigated cytokines with clinical and laboratory manifestations of psoriatic arthritis was observed.

Key words: psoriatic arthritis, clinical and anatomical type, interleukins

Актуальность проблемы псориатического артрита (ПсА) обусловлена высокой распространенностью в популяции, поздним выявлением, поражением лиц молодого возраста, следствием чего являются ранняя инвалидизация, снижение качества жизни и повышение риска кардиоваскулярных осложнений.

Псориатический артрит является прогрессирующим воспалительным заболеванием суставов и позвоночника, которое приводит к развитию эрозивного артрита, костной резорбции, множественных энтезисов и спондилоартрита [8, 10]. Его частота в популяции достигает 1 %, а распространенность артрита у больных псориазом колеблется от 13,5 до 47,5 % [1]. При отсутствии своевременного лечения у больных ПсА наблюдаются прогрессирующее поражение суставов и серьезные ограничения физической активности, ведущие к инвалидизации [4]. Помимо значительных функциональных нарушений пораженных суставов, у пациентов с ПсА отмечается увеличение смертности в сравнении с популяционной: у мужчин на 59 % и у женщин на 65 % [5, 7]. Все эти факторы приводят к социальным и экономическим потерям, что обуславливает актуальность изучения псориатического артрита [2, 6].

Согласно современным представлениям ПсА рассматривается как системное аутоиммунное заболевание мультифакториальной природы, при котором наблюдаются нарушения как клеточного,

так и гуморального иммунитета. При ПсА, как и при других спондилоартритах, выявляются разнообразные изменения профиля про- и противовоспалительных цитокинов, образующих регуляторную сеть и участвующих в механизмах формирования артрита [11]. Отмечается значительная экспрессия цитокинов – регуляторов воспаления (интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-8, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α); Т-клеточного иммунного ответа (ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12); В-клеточного иммунного ответа (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-16), а также еще недостаточно хорошо изученных цитокинов – ИЛ-17, ИЛ-20 и др. [3, 9]. В последние годы изучение цитокинового профиля приобретает все большее значение в рамках поиска новых критериев диагностики и адекватной терапии в ревматологии.

Цель работы – оценить содержание в крови больных ПсА провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, а также индуктора синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-17) в зависимости от клинических особенностей артрита.

Материал и методы. Критериям включения в исследование соответствовали 83 пациента с достоверным диагнозом ПсА (на основании классификационных критериев CASPAR, предложенных Американской академией ревматологов в 2006 году). Средний возраст пациентов составил $49,3 \pm 1,5$ лет, среди них было 51,8 % мужчин и 48,2 % женщин. Длительность

псориаза колебалась от 1 до 57 лет (средняя длительность – $17,6 \pm 1,8$ лет), продолжительность суставного синдрома – от 0,5 до 34 лет (средняя продолжительность – $8,8 \pm 1,2$ лет). Семейный анамнез прослеживался у 25,3 % больных. У 65 больных (78,3 %) кожный псориаз предшествовал развитию суставного синдрома. Полиартритический вариант суставного синдрома имел место у 52,4 % больных, спондилоартритический – у 47,6 %. Активность ПсА оценивали при помощи индекса DAS₄. Болевой синдром, длительность утренней скованности и показатель собственного здоровья оценивались пациентами по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Контрольную группу составили 20 относительно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту (12 мужчин, 8 женщин; средний возраст – $42,3 \pm 2,6$ лет) и не имеющих проявлений острых или хронических заболеваний любой природы.

Всем больным осуществлялось общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Для оценки цитокинового профиля использовали наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» для иммуноферментного определения концентрации цитокинов в сыворотке крови человека: ИЛ-1b (чувствительность 1 пг/мл, диапазон измерений 0–250 пг/мл), ИЛ-8 (чувствительность 2 пг/мл, диапазон измерений 0–250 пг/мл), ИЛ-10 (чувствительность 1 пг/мл, диапазон измерений 0–500 пг/мл), ИЛ-17 (чувствительность 2 пг/мл, диапазон измерений 0–500 пг/мл), ФНО-α (чувствительность 1 пг/мл, диапазон измерений 0–250 пг/мл). Лабораторные исследования выполняли на многоканальном микропланшетном спектрофотометре «MULTISCAN EX» (Thermo Electron Corporation) при длине волны 450 нм в условиях клинико-диагностической лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» (Волгоград) в соответствии с ведомственными нормативными документами.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного обеспечения STATISTICA 6,0 (StatSoft, USA). Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в исследовании принимался за 0,05. Для оценки достоверности различий между группами использовался критерий Стьюдента (t) для независимых групп.

Результаты и обсуждение. Установлено достоверно более высокое содержание в крови провоспалительных интерлейкинов у больных ПсА по сравнению с контролем ($p < 0,05$), тогда как сывороточные уровни противовоспалительного интерлейкина (ИЛ-10) характеризовались снижением по сравнению со здоровыми ($p = 0,028$) (табл.).

Таблица
Содержание интерлейкинов в крови (пг/мл)
у больных ПсА и здоровых ($M \pm m$)

Группы обследованных	ФНО-α	ИЛ-1b	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-17
Контрольная группа	$3,41 \pm 0,2$	$0,63 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,2$	$17,2 \pm 2,1$	$2,73 \pm 0,2$
ПсА (группа в целом)	$24,9 \pm 1,8^*$	$4,21 \pm 0,1^*$	$19,4 \pm 4,3^*$	$3,55 \pm 0,6^*$	$11,8 \pm 2,4^*$
Полиартритический вариант ПсА	$12,1 \pm 1,3^\#$	$1,8 \pm 0,1$	$15,1 \pm 3,1^\#$	$4,17 \pm 1,04$	$7,6 \pm 1,3$
Спондилоартритический вариант ПсА	$4,5 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,1$	$25,1 \pm 9,0$	$2,74 \pm 0,5$	$8,5 \pm 1,2$

Примечание: * – $p < 0,05$ – по сравнению со здоровыми; # – $p < 0,05$ – между группами больных.

Достоверных различий концентраций ИЛ-17, ИЛ-1b в зависимости от клинко-анатомического варианта ПсА отмечено не было ($p > 0,05$). Выявлено статистически значимое повышение концентрации ФНО-α при полиартритическом варианте ПсА ($p < 0,05$), в то время как при спондилоартритическом варианте артрита наблюдались более высокие значения ИЛ-8 ($p < 0,05$).

Установлена прямая достоверная корреляция сывороточного содержания ИЛ-8 с показателем активности ПсА – DAS₄ ($r = 0,346$) и его компонентами: числом припухших суставов (ЧПС) ($r = 0,362$), числом болезненных суставов (ЧБС) ($r = 0,328$), СОЭ ($r = 0,239$, $p = 0,002$ во всех случаях). Выявлена достоверная взаимосвязь между значениями ИЛ-8 в крови больных ПсА и продолжительностью суставного синдрома ($r = 0,927$, $p = 0,001$).

Наблюдалась корреляция уровня ФНО-α с DAS₄ ($r = 0,37$, $p = 0,043$), ВАШ ($r = 0,32$, $p = 0,012$), ЧБС ($r = 0,34$, $p = 0,034$) и титром ИЛ-1b ($r = 0,35$, $p = 0,023$). Корреляция ИЛ-1β с длительностью суставного синдрома ($r = 0,33$, $p = 0,037$) и DAS₄ ($r = 0,23$, $p = 0,155$) носила умеренный характер.

У больных ПсА отмечена прямая достоверная связь сывороточного содержания ИЛ-17 с DAS₄ ($r = 0,48$, $p = 0,037$), ЧПС, ЧБС и СОЭ ($r = 0,32$, $p = 0,0028$). Выявлена корреляция ИЛ-17 и показателей индекса PASI ($r = 0,79$, $p = 0,0017$), что подтверждает гиперэкспрессию цитокина в очагах кожного псориаза.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии цитокинового дисбаланса при псориазическом артрите. Ключевую роль в патогенезе ПсА играет ФНО-α, который является провоспалительным цитокином Th1-лимфоцитов, приводит к гиперпролиферации и предотвращению апоптоза кератиноцитов, что способствует формированию псориазических повреждений на коже. При псориазическом артрите гиперпродукция ФНО-α активирует пролиферацию эпидермальных и синовиальных фибробластов, что сопровождается развитием артропатии. Нами установлено, что концентрация ФНО-α в крови была значительно выше у больных полиартритическим вариантом ПсА.

Интерлейкин-1b (ИЛ-1β) относится к провоспалительным цитокинам, играющим важную роль в патогенезе псориаза и ПсА, так как, синергически взаимодействуя с ФНО-α, участвует в механизмах гиперпролиферации эпидермальных клеток, способствует костной резорбции и дегенерации суставного хряща. Отмечено, что концентрация ИЛ-1β в крови увеличивается независимо от клинко-анатомического варианта ПсА.

ИЛ-10 является противовоспалительным иммуносупрессивным цитокином и угнетает преимущественно Th1-иммунный ответ. Под влиянием ИЛ-10 происходит торможение пролиферации кератиноцитов и клеток синовиальной оболочки при ПсА, что свидетельствует о его протективной роли. Обнаруженная низкая концентрация цитокина у больных ПсА может свидетельствовать об угнетении активности Th2-лимфоцитов и гуморального звена иммунитета при псориазическом артрите. Кроме того, уменьшение выработки ИЛ-10 характеризует процессы подавления активации Т-регуляторных лимфоцитов, контролирующей силу и продолжительность иммунного ответа при ПсА.

Основная биологическая роль ИЛ-17 – активация воспалительного процесса, так как цитокин участвует в мобилизации нейтрофилов и стимуляции секреции ИЛ-6, ИЛ-8, простагландина E₂ и гранулоцитарно-макрофагально-колониестимулирующего фактора

в фибробластах, эпителиальных и эндотелиальных клетках. При ПсА ИЛ-17 активирует пролиферацию кератиноцитов в результате индукции экспрессии кератина-17 в кератиноцитах, активации β -дефензинов, протеинов S100A, липокальцина и подавления образования филаггрина и других факторов клеточной адгезии, приводящих к повреждению кожного барьера. По нашим данным, высокая концентрация цитокина у больных ПсА не зависела от клинко-анатомического варианта болезни.

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) продуцируется многими клетками, включая и кератиноциты, которые являются основным источником цитокина при псориазе и ПсА. Медиатор стимулирует хемотаксис нейтрофилов, базофилов и лимфоцитов, дегрануляцию нейтрофилов, индуцирует ангиогенез через влияние на рецепторы, расположенные на различных клетках. Отмечено резкое повышение уровней ИЛ-8 в культуре кератиноцитов из пораженной и непораженной псориазом кожи больных. Нами установлено, что концентрация ИЛ-8 в крови была достоверно выше у больных спондилоартритическим вариантом ПсА.

Таким образом, у больных ПсА наблюдаются увеличенное сывороточное содержание провоспалительных цитокинов и сниженные уровни противовоспалительных цитокинов в крови, которые разнонаправленно коррелируют с выраженностью клинических проявлений артрита. Динамическое изучение продукции цитокинов при ПсА может использоваться для контроля течения заболевания, эффективности терапии и определения индивидуального прогноза пациентов.

Выводы

1. При псориатическом артрите отмечается повышение концентрации в крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-17) и снижение – противовоспалительного цитокина (ИЛ-10).
2. Увеличенное содержание ФНО- α в крови связано с полиартритическим вариантом артрита, тогда как при спондилоартритическом варианте наблюдаются повышенные уровни ИЛ-8.
3. Показатели цитокинов коррелируют с клиническими и лабораторными проявлениями псориатического артрита.

Литература

1. Бадюкин, В. В. Ревматология. Клинические лекции / В. В. Бадюкин. – Москва : Литера, 2014. – С. 51–82.
2. Паньшина, Н. Н. Качество жизни больных псориатическим артритом в зависимости от получаемой терапии / Н. Н. Паньшина // Врач-аспирант. – 2015. – № 2. – С. 58–62.
3. Паньшина, Н. Н. Клиническое значение интерлейкина-8 при псориатическом артрите / Н. Н. Паньшина, Л. Н. Шилова, А. В. Александров // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3 (55). – С. 51–53.
4. Chandran, V. Geoeidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis / V. Chandran, S. P. Raychaudhuri // J. Autoimmun. – 2010. – Vol. 34. – P. 314–321.
5. Favarato, M. H. Hypertension and diabetes significantly enhance the risk of cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis / M. H. Favarato, P. Mease, C. R. Gonçalves [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2014. – Vol. 32, № 2. – P. 182–187.

6. Gladman, D. D. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome / D. D. Gladman, C. Antoni, P. Mease // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 1114–1117.
7. Hueber, A. J. New aspects on the pathogenesis of psoriatic arthritis / A. J. Hueber, B. Manger // Z. Rheumatol. – 2013. – Vol. 72, № 8. – P. 758–763.
8. Liu, J. T. Psoriatic arthritis: epidemiology, diagnosis, and treatment / J. T. Liu, H. M. Yeh, S. Y. Liu [et al.] // World. J. Orthop. – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 537–543.
9. Mastroianni, A. Cytokine profiles during infliximab monotherapy in psoriatic arthritis / A. Mastroianni // Brit. J. Dermatol. – 2005. – Vol. 153, № 16. – P. 531–536.
10. Mc Innes, I. B. Psoriatic arthritis – expanding options, exciting times? / I. B. Mc Innes, S. Siebert // Acta. Rheumatol. Port. – 2014. – Vol. 39, № 4. – P. 294–295.
11. Mease, P. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis / P. Mease, B. S. Goffe // J. Am. Acad. Dermatol. – 2005. – Vol. 52, № 9. – P. 1–19.

References

1. Badokin V. V. Revmatologiya. Klinicheskiye lektzii. Moskva: «Littera», 2014. P. 51-82.
2. Pan'shina N. N. *Vrach-aspirant*. – Doctor-graduate student. 2015;2:58-62.
3. Panshina N. N., Shilova L. N., Aleksandrov A. V. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. – Bulletin of the Volgograd State Medical University. 2016;3(55):51-53.
4. Chandran V., Raychaudhuri S.P. *J. Autoimmun.* 2010;34:314-321.
5. Favarato M. H., Mease P., Gonçalves C. R. [et al.]. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2014;32(2):182-187.

6. Gladman D. D., Antoni C., Mease P. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:1114-1117.
7. Hueber A. J., Manger B. Z. *Rheumatol.* 2013;72(8):758-763.
8. Liu J. T., Yeh H. M., Liu S. Y. [et al.]. *World. J. Orthop.* 2014;5(4):537-543.
9. Mastroianni A. *Brit. J. Dermatol.* 2005;153(16):531-536.
10. Mc Innes I. B., Siebert S. *Acta. Rheumatol. Port.* 2014;39(4):294-295.
11. Mease P., Goffe B. S. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005;52(9):1-19.

Сведения об авторах:

Паньшина Наталья Николаевна, аспирант кафедры госпитальной терапии, военно-полевой терапии с курсом клинической ревматологии ФУВ;
тел.: (8442)789067, 89093791302; e-mail: panshina.n.n@mail.ru

Шилова Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой;
тел.: (8442)789067, 89047745654; e-mail: ludshilova@mail.ru