

УДК 616.517:612.017.1

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Смольников М.В., Смирнова С.В., Барило А.А.

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Россия, Красноярск, e-mail: smarinv@yandex.ru

Цель исследования. Определить приоритетный характер иммунного реагирования при псориазе и псориатическом артрите и установить маркеры, имеющие прогностическое значение. Материалы и методы. Под наблюдением находилось 97 больных с прогрессирующей стадией вульгарного псориаза. Выделено 3 группы: 1 – больные псориазом (n = 49), 2 – больные псориатическим артритом (n = 48), 3 – практически здоровые доноры крови (n = 45), сопоставимые по полу и возрасту. Клеточное звено иммунитета оценивали с помощью непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19. Активность фагоцитоза оценивали по поглотительной способности нейтрофилов в отношении частиц меламиноформальдегидного латекса. Концентрацию IgA, IgM, IgG в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Результаты и выводы. Выявлены иммунологические маркеры псориаза: гиперактивация врожденного и адаптивного клеточного иммунитета, дефицит гуморального звена иммунитета, девиация цитокинового профиля в сторону Th2-типа. Маркеры формирования псориатического артрита: высокий уровень TNF-α и IFN-γ в сыворотке крови больных псориазом.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, факторы риска, цитокины, иммунопатогенез, иммунологические показатели

FEATURES OF IMMUNOPATHOGENESIS OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Barilo A.A.

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, e-mail: smarinv@yandex.ru

Objective: To determine the priority of the immune response in psoriasis and psoriatic arthritis and reveal the markers of prognostic significance. Materials and methods. The study included 97 patients with progressive psoriasis vulgaris. Divided into 3 groups: 1 – psoriasis (n = 49), 2 – psoriatic arthritis (n = 48), 3 – apparently healthy blood donors (n = 45), matched for age and sex. Cell-mediated immunity was assessed by indirect immunofluorescence using monoclonal antibodies to CD3, CD4, CD8, CD16, CD19. Phagocytosis activity was assessed by absorbing ability of neutrophils against particles of melamine-formaldehyde latex. The concentration of IgA, IgM, IgG in the serum was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay. Results and conclusions. Immunological psoriasis markers identified: hyperactivation of the innate and adaptive cellular immunity, humoral immunity deficiency, deviation of cytokine profile towards Th2 type. Markers of psoriatic arthritis formation: high levels of TNF-α and IFN-γ in the serum of patients with psoriasis.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, risk factors, cytokines, immunopathogenesis, immunological parameters

Псориаз (ПС) является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи, популяционная частота которого, по данным различных авторов, составляет 57,6–60,4 случаев на 100000 населения. Актуальность изучения проблемы ПС в настоящее время обусловлена увеличением числа тяжелых, резистентных к традиционной терапии, инвалидизирующих форм заболевания, таких как псориатический артрит (ПсА) [7, 13]. ПсА является одной из основных форм воспалительных заболеваний суставов и позвоночника и представляет собой системное прогрессирующее заболевание, ассоциированное с ПС, приводящее к развитию эрозивного артрита, костной резорбции, множественных энтезитов и спондилоартрита [2, 4]. Иммунопатогенез ПС и ПсА является сложным многокомпонентным процессом взаимодействия клеточных и гуморальных звеньев иммунной системы, при этом ключевая роль принадлежит CD3⁺-лимфоцитам [9, 10, 13]. Активация Т-лимфоцитов кератиноцитами

в пораженной коже при ПС и синовиальной жидкости при ПсА сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов (IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, IL-23), хемокинов и факторов роста, которая приводит к гиперпролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов эпидермиса и клеток синовиальной оболочки [6, 8, 14]. Согласно современным представлениям, в патогенезе ПС и ПсА существенное место принадлежит дисбалансу провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Одним из ключевых иммунологических нарушений при ПС и ПсА является сдвиг цитокинового профиля в сторону Th1-иммунного ответа. Повышенный уровень IFN-γ, TNF-α и IL-2, наряду со снижением уровня IL-4, способствует угнетению Th2-иммунного ответа [3, 5, 6]. Между тем известно, что преобладание цитокинов Th2 профиля наблюдается при тяжелых формах ПС, увеличении длительности заболевания, а также при наличии сопутствующих иммунодефицитных состояний [2].

Однако, несмотря на то что в последние годы накоплен достаточный материал, подтверждающий многообразие иммунологических феноменов при псориазе, механизмы иммунных нарушений при данной патологии до конца не изучены, что подтверждается противоречивыми сведениями об эффективности иммуномодулирующих препаратов при ПС и ПсА [11, 15].

Проблема патогенеза ПС представляет значительный исследовательский интерес для понимания молекулярных, клеточных и иммунологических механизмов, лежащих в основе различных клинико-патогенетических вариантов. Разнообразие механизмов, приводящих к развитию ПсА, указывает на необходимость анализа цитокинов, которые являются регуляторами как неспецифических воспалительных процессов, так и антигенспецифического иммунного ответа. Изучение зависимости иммунологических нарушений от клинических особенностей течения ПС и ПсА позволит установить новые прогностические критерии формирования тяжелых форм заболевания.

Цель исследования

Выявить приоритетный характер иммунного реагирования при псориазе и псориатическом артрите и установить маркеры, имеющие прогностическое значение на основании изучения показателей врожденного и адаптивного иммунитета, уровня цитокинов Th1 и Th2 профиля в периферической крови.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились больные вульгарным ПС в прогрессирующую стадию кожного процесса ($n = 97$). Длительность заболевания варьировалась от 1 месяца до 56 лет, возраст больных – от 18 до 66 лет. Выделено 3 группы: 1 группа – больные ПС ($n = 49$), 2 группа – больные ПсА ($n = 48$), 3 группа – практически здоровые доноры крови ($n = 45$), сопоставимые по полу и возрасту. Критерии включения больного в исследование: наличие клинически подтвержденного ПС либо ПсА, возраст от 18 до 70 лет. Критерии исключения из исследования: наличие сопутствующих соматических хронических заболеваний в стадии декомпенсации, обострение сопутствующих хронических заболеваний внутренних органов, указание в анамнезе на проведенную ранее цитостатическую терапию либо системную терапию глюкокортикостероидами, наличие доброкачественных и злокачественных опухолей, сахарного диабета, системных и психических заболеваний, беременность и лактация, алкоголизм и/или наркомания. Право на проведение обследования юридически закреплялось информированным письменным согласием пациента. Протокол обследования больных и здоровых людей (контрольная группа) соответствовал этическим стандартам и был разрешен комитетом по биомедицинской этике НИИ МПС. Для оценки степени тяжести кожного процесса использовали стандартизованный и воспроизводимый метод – определение

индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [12]. Легкая степень тяжести ПС диагностировалась при значениях PASI до 9,9 балла включительно, средняя – от 10,0 до 15,9 балла, тяжелая – более 16 баллов. В образцах периферической крови, взятой асептически из локтевой вены утром до еды, определяли: общее количество лейкоцитов (подсчет в камере Горяева), относительное число нейтрофильных гранулоцитов (в мазках, окрашенных по Романовскому–Гимзе), СОЭ (метод Панченкова Т.П.), активность фагоцитоза (метод поглотительной способности нейтрофилов в отношении частиц меламинаформальдегидного латекса), популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов (метод проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19), концентрацию IgA, IgM, IgG и цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ) в сыворотке крови (метод твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы «Statistica 6.0». Полученные результаты представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах в виде процентилей: Me (25%; 75%). Для всех видов статистического анализа различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ [1].

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных нами исследований установлено, что ПсА чаще диагностирован у женщин (70,8% случаев), а ПС – у мужчин (85,8% случаев), $p_{1,2} < 0,00001$. Средний возраст больных в группе ПсА составил $47,5 \pm 1,69$ лет, в группе ПС – $32,0 \pm 1,64$ лет, $p_{1,2} = 0,00001$. У больных ПсА тяжесть клинического течения заболевания была выше, чем при ПС. Так, при ПсА индекс PASI был достоверно выше в сравнении с ПС: $17,8 \pm 0,9$ и $14,3 \pm 0,9$, соответственно $p_{1,2} = 0,03$. Причем, тяжелая степень клинического течения кожного процесса в группе больных ПсА отмечена в 71,0% случаев, а в группе больных ПС – лишь в 36,7%. Следовательно, при ПС выявлена прямая корреляция между тяжестью псориатического поражения кожи и риском формирования ПсА [7].

Установлено, что при ПсА наблюдается системный воспалительный процесс. Так, при ПсА значения СОЭ выше, чем при ПС: 14,0 мм/ч (6,0; 20,0) и 7,0 мм/ч (3,0; 13,0), соответственно $p_{1,2} = 0,04$. В группе больных ПсА выявлен сдвиг лейкоцитарной формулы влево с преобладанием палочкоядерных нейтрофилов: 2,0% (1,0; 2,0) и 1,0% (1,0; 2,0), соответственно $p_{1,2} = 0,03$. Воспалительный процесс при ПсА, вероятно, связан с патологическим процессом в суставах либо отражает наличие системной воспалительной реакции. ПсА характеризуется высокой активностью воспалительного процесса (ускоренная СОЭ и сдвиг лей-

коцитарной формулы влево), что позволяет рассматривать данную патологию как вариант прогрессирования ПС.

Проведенные нами исследования лабораторных показателей подтверждают роль нарушений гуморального и клеточного звена иммунитета в развитии и поддержании воспалительного процесса при ПС и ПсА. Так, при изучении функциональной активности нейтрофилов в обеих группах больных выявлено статистически значимое увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов в сравнении с контрольной группой (табл. 1).

При сравнении основных показателей клеточного звена иммунитета у больных ПС и ПсА в сравнении с контрольной группой, независимо от степени тяжести заболевания, выявлены однотипные статистически значимые изменения – увеличение содержания субпопуляций CD3⁺, CD8⁺, CD16⁺- лимфоцитов (табл. 2).

При изучении показателей гуморально-го звена иммунитета в обеих группах больных выявлены статистически значимые различия в уровнях IgA, IgM, IgG в сравнении с контрольной группой (табл. 3).

Таблица 1

Показатели фагоцитоза при псориазе и псориатическом артрите

Показатели Me [C ₂₅ ;C ₇₅]	ПС (1) (n = 49)	ПсА (2) (n = 48)	Контроль (3) (n = 45)	p
Количество фагоцитов, (%)	47,0 [30,0; 69,0]	42,0 [37,0; 57,0]	34,5 [28,0; 43,0]	p _{1,2} = 0,6 p _{1,3} = 0,03 p _{2,3} = 0,02
Фагоцитарное число	4,9 [4,0; 5,6]	4,8 [7,2; 4,2]	5,8 [4,9; 6,1]	p _{1,2} = 0,9 p _{1,3} = 0,01 p _{2,3} = 0,006

Пр и м е ч а н и е . Достоверность различий (p) критерий Манна-Уитни.

Таблица 2

Показатели клеточного звена иммунитета при псориазе и псориатическом артрите

Показатели Me [C ₂₅ ;C ₇₅]	ПС (1) (n = 49)	ПсА (2) (n = 48)	Контроль (3) (n = 45)	p
CD3 ⁺ , (%)	78,0 [74,0; 83,0]	76,0 [74,0; 80,0]	72,9 [68,4; 78,3]	p _{1,2} = 0,2 p _{1,3} = 0,001 p _{2,3} = 0,03
CD8 ⁺ , (%)	33,0 [28,0; 38,0]	29,0 [25,0; 35,0]	24,5 [19,5; 30,3]	p _{1,2} = 0,2 p _{1,3} = 0,00001 p _{2,3} = 0,001
CD16 ⁺ , (%)	9,0 [7,0; 12,0]	8,0 [6,0; 12,0]	3,1 [2,3; 5,8]	p _{1,2} = 0,7 p _{1,3} < 0,00001 p _{2,3} < 0,00001

Пр и м е ч а н и е . Достоверность различий (p) критерий Манна-Уитни.

Таблица 3

Показатели гуморального звена иммунитета при псориазе и псориатическом артрите

Показатели Me [C ₂₅ ;C ₇₅]	ПС (1) (n = 49)	ПсА (2) (n = 48)	Контроль (3) (n = 45)	p
IgA, (г\л)	1,5 [1,1; 2,1]	1,8 [1,5; 2,3]	3,8 [2,9; 4,1]	p _{1,2} = 0,1 p _{1,3} < 0,00001 p _{2,3} < 0,00001
IgM, (г\л)	0,7 [0,4; 1,0]	0,9 [0,5; 1,4]	4,7 [3,4; 5,4]	p _{1,2} = 0,1 p _{1,3} < 0,00001 p _{2,3} < 0,00001
IgG, (г\л)	10,0 [7,1; 11,2]	9,6 [7,3; 11,3]	25,9 [22,2; 30,1]	p _{1,2} = 0,8 p _{1,3} < 0,00001 p _{2,3} < 0,00001

Пр и м е ч а н и е . Достоверность различий (p) критерий Манна-Уитни.

Таблица 4

Показатели цитокинового статуса при псориазе и псориатическом артрите

Показатели Ме [C ₂₅ ; C ₇₅]	ПС (1) (n = 49)	ПсА (2) (n = 48)	Контроль (3) (n = 45)	p
IL-4 (пг/мл)	3,3 [2,1; 16,2]	5,25 [2,55; 10,4]	2,9 [0,6; 6,2]	P _{1,2} = 0,5 P _{1,3} = 0,006 P _{2,3} = 0,001
TNF-α (пг/мл)	8,1 [3,4; 18,6]	13,6 [6,7; 32,0]	8,1 [3,6; 25,0]	P _{1,2} = 0,005 P _{1,3} = 0,75 P _{2,3} = 0,06
IFN-γ (пг/мл)	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 20,2]	26,5 [0,0; 32,5]	P _{1,2} = 0,0005 P _{1,3} = 0,000001 P _{2,3} = 0,0002

Примечание. Достоверность различий (p) критерий Манна-Уитни.

Достоверных различий в количестве CD4⁺ и CD19⁺-клеток у больных ПС и ПсА в сравнении с группой контроля не выявлено.

При сравнении основных иммунологических показателей у больных ПС и ПсА между ними не выявлено достоверных различий в уровне фагоцитарной активности, IgA, IgM, IgG и концентрации CD3⁺, CD8⁺, CD4⁺ Т-лимфоцитов, CD16⁺, CD19⁺-клеток.

Результаты проведенных исследований подтверждают участие провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в развитии патологических изменений в коже и суставах при ПС и ПсА [2, 5, 6]. Так, в обеих группах больных выявлено достоверное увеличение уровня цитокина Th2 профиля (IL-4) и снижение Th1-цитокина (IFN-γ) в сыворотке крови в сравнении с группой контроля (табл. 4).

У больных ПсА, в сравнении с группой больных ПС, в сыворотке крови выявлены статистически значимые различия в концентрации цитокинов TNF-α и IFN-γ. Уровни TNF-α и IFN-γ у больных ПсА достоверно выше в сравнении с группой больных ПС. Достоверных различий в уровне IL-2, IL-6, IL-10, TNF-α в сыворотке крови между группами больных и группой здоровых людей не выявлено.

Выводы

В результате настоящего исследования выявлены иммунологические маркеры ПС: гиперактивация врожденного (повышение фагоцитарной активности) и адаптивного клеточного иммунитета (увеличение содержания субпопуляций CD3⁺, CD8⁺, CD16⁺-лимфоцитов), дефицит гуморального звена иммунитета (снижение IgA, IgM, IgG), девиация цитокинового профиля в сторону Th2-типа (увеличение уровня IL-4 и снижение уровня IFN-γ). Данные показатели косвенно свидетельствуют об угнетении функциональ-

ной активности Th1-клеток и истощении функциональных резервов всех иммунокомпетентных клеток. Повышение продукции IL-4 при ПС и ПсА отражает переключение иммунного ответа на Th2-тип, который характерен для формирования аутоиммунного процесса. Маркером формирования ПсА может служить высокий уровень TNF-α и IFN-γ в сыворотке крови больных ПС. Активность патологического процесса при ПсА подтверждается наличием высокого уровня ключевых провоспалительных цитокинов TNF-α и IFN-γ, которые способствуют переключению иммунного ответа на Th1-тип, приводящего к нарушению цитокиновой регуляции клеточного цикла кератиноцитов и клеток синовиальной оболочки.

Список литературы

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
2. Смирнова С.В., Смольникова М.В., Райкова В.Ю. Клинико-иммунологические особенности псориаза // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 121–122.
3. Смольникова М.В., Смирнова С.В. Ассоциация полиморфных маркеров генов IL-4 (C-590T) и IL-10 (C-597A) с псориатическим артритом // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 3. – С. 190–193.
4. Смольникова М.В., Смирнова С.В. Генетические факторы в иммунопатогенезе псориаза и псориатического артрита // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 211–220.
5. Смольникова М.В., Смирнова С.В. Особенности распределения полиморфизма генов TNF-α G-308A и IL-2 T-330G у больных псориатическим артритом // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7(16), № 2–3. – С. 239.
6. Anupam M., Fallen R.S., Hermenio Cavalcante L. Cytokine-based therapy in psoriasis // Clinical Reviews in Allergy and Immunology. 2013. Vol. 44. № 2. P. 173–182.
7. Chandran V., Raychaudhuri S.P. Geoeidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis // J. Autoimmun. – 2010. – Vol. 34. – P. 314–321.
8. Cretu D., Prassas I., Saraon P. Identification of psoriatic arthritis mediators in synovial fluid by quantitative mass spectrometry // Clin. Proteomics. – 2014. – Vol. 11. – № 1. – P. 27.
9. Diani M., Altomare G., Reali E. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis // Autoimmun. Rev. – 2014. – P. 1568–1572.

10. Jung-Tai L., Horng-Ming Y., Shyun-Yeu L. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment // *World J. Orthop.* – 2014. – Vol. 5. – № 4. – P. 537–543.

11. Mease P. Methotrexate in psoriatic arthritis // *Bull. Hosp. Jt. Dis.* – 2013. – Vol. 71. – № 1. – P. 41–45.

12. Otero M.E., Geel M.J., Hendriks J.C. A pilot study on the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) for small areas: Presentation and implications of the Low PASI score // *J. Dermatolog. Treat.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1–4.

13. Raychaudhuri S.K., Maverakis E., Raychaudhuri S.P. Diagnosis and classification of psoriasis // *Autoimmun. Rev.* – 2014. – Vol. 13. – P. 490–495.

14. Sankowski A., Lebkowska U.M., Cwikla J. Psoriatic arthritis // *Pol. J. Radiol.* – 2013. – Vol. 78. – № 1. – P. 7–17.

15. Ursini F., Naty S., Russo E. Abatacept in psoriatic arthritis: Case report and short review // *J. Pharmacol. Pharmacother.* – 2013. – Vol. 4. – № 1. – P. 29–32.

References

1. Glanc S. *Mediko-biologičeskaja statistika*. M.: Praktika, 1999. 459 p.

2. Smirnova S.V., Smolnikova M.V., Rajkova V.Ju. Kliniko-immunologičeskie osobennosti psoriaza // *Citokiny i vospalenie*. 2010. T. 9, no. 4. pp. 121–122.

3. Smolnikova M.V., Smirnova S.V. Asociacija polimorfnyh markerov genov IL-4 (C-590T) i IL-10 (S-597A) s psoriatickim artritom // *Bjulleten Vostočno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN*. 2012. no. 3. pp. 190–193.

4. Smolnikova M.V., Smirnova S.V. Geneticheskie faktory v immunopatogeneze psoriaza i psoriaticeskogo artrita // *Medicinskaja immunologija*. 2014. T. 16, no. 3. pp. 211–220.

5. Smolnikova M.V., Smirnova S.V. Osobennosti raspredelenija polimorfizma genov TNF- α G-308A i IL-2 T-330G u bolnyh psoriaticeskim artritom // *Rossijskij immunologičeskij zhurnal*. 2013. T. 7(16), no. 2–3. pp. 239.

6. Anupam M., Fallen R.S., Hermenio Cavalcante L. Cytokine-based therapy in psoriasis // *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2013. Vol. 44. no. 2. pp. 173–182.

7. Chandran V., Raychaudhuri S.P. Geoeidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis // *J. Autoimmun.* 2010. Vol. 34. pp. 314–321.

8. Cretu D., Prassas I., Saraon P. Identification of psoriatic arthritis mediators in synovial fluid by quantitative mass spectrometry // *Clin. Proteomics*. 2014. Vol. 11. no. 1. pp. 27.

9. Diani M., Altomare G., Reali E. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis // *Autoimmun. Rev.* 2014. pp. 1568–1572.

10. Jung-Tai L., Horng-Ming Y., Shyun-Yeu L. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment // *World J. Orthop.* 2014. Vol. 5. no. 4. pp. 537–543.

11. Mease P. Methotrexate in psoriatic arthritis // *Bull. Hosp. Jt. Dis.* 2013. Vol. 71. no. 1. pp. 41–45.

12. Otero M.E., Geel M.J., Hendriks J.C. A pilot study on the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) for small areas: Presentation and implications of the Low PASI score // *J. Dermatolog. Treat.* 2014. Vol. 29. pp. 1–4.

13. Raychaudhuri S.K., Maverakis E., Raychaudhuri S.P. Diagnosis and classification of psoriasis // *Autoimmun. Rev.* 2014. Vol. 13. pp. 490–495.

14. Sankowski A., Lebkowska U.M., Cwikla J. Psoriatic arthritis // *Pol. J. Radiol.* 2013. Vol. 78. no. 1. pp. 7–17.

15. Ursini F., Naty S., Russo E. Abatacept in psoriatic arthritis: Case report and short review // *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2013. Vol. 4. no. 1. pp. 29–32.

Рецензенты:

Манчук В.Т., д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера», г. Красноярск;

Савченко А.А., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера, г. Красноярск.