Медицинская иммунология
2019, Т. 21, № 1, стр. 69-76
© 2019, СПб РО РААКИ

Оригинальные статьи
Original articles

Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya
2019, Vol. 21, № 1, pp. 69-76
© 2019, SPb RAACI

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

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

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

Резюме. Псориатический артрит является хроническим системным прогрессирующим воспалительным заболеванием суставов и позвоночника, которое приводит к развитию эрозивного артрита, костной резорбции, множественных энтезитов и спондилоартрита. Тяжелое клиническое течение, резистентность к проводимой терапии, высокая распространенность инвалидизации, увеличение смертности больных обусловливают необходимость дальнейшего изучения заболевания. Псориатический артрит является мультифакториальным заболеванием, иммунопатогенез которого представляет собой сложный процесс взаимодействия клеточных и гуморальных звеньев иммунной системы. Важнейшим фактором активации пролиферации клеток эпидермиса и синовиальной оболочки при псориатическом артрите является дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Отмечено, что псориатический процесс имеет особенности клинического течения в зависимости от возраста. Изучение показателей иммунореактивности при псориатическом артрите в различных возрастных группах позволит выявить особенности прогрессирования патологии.

Цель исследования – изучить концентрацию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета и провести сравнительный анализ у больных псориатическим артритом в молодом и зрелом возрасте.

В исследование включены больные псориатическим артритом (n = 101), которые на основании возрастной классификации ВОЗ были разделены на 2 группы: 1 группа – в возрасте от 18 до 44 лет (n = 43), 2 группа – старше 44 лет (n = 58). Контрольные группы (3 и 4 группы) составили практически здоровые люди (n = 103), сопоставимые по полу и возрасту с больными. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 (ТОО «Сорбент», Москва, Россия). Фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови оценивали микроскопически по поглощению латексных частиц. Концентрации иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), циркулирующих иммунных комплексов, цитокинов (IL-4, IL-6, IL-10, TNFα) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием прикладных программ Statistica 6.0.

Во всех возрастных группах больных псориатическим артритом установлены общие по отношению к контролю статистически значимые различия: повышенное относительное и абсолютное количество $CD3^-CD16^+$ лимфоцитов в периферической крови, повышенная концентрация ЦИК-C1q, сниженная концентрация IgA, IgM, IgG в сыворотке крови. При анализе основных показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета в группах больных псориатическим артритом в зависимости от возраста выявлены статистически значимые межгрупповые различия. Так, в группе больных псориатическим артритом в молодом возрасте концентрация IL-10 ниже в сравнении с группой больных псориатическим артритом в зрелом возрасте. В группе больных псориатическим артритом в зрелом

Адрес для переписки:
Барило Анна Александровна
Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел./факс: 8 (391) 228-06-83.
E-mail: anntomsk@yandex.ru

Address for correspondence:
Barilo Anna A.
Research Institute of Medical Problems of the North
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk,
Partizan Zheleznyak str., 3g.
Phone/Fax: 7 (391) 228-06-83.
E-mail: anntomsk@yandex.ru

Образец цитирования:
А.А. Барило, С.В. Смирнова, М.В. Смольникова «Показатели иммунитета у больных псориатическим артритом в зависимости от возраста» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 69-76. doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-69-76

© Барило А.А. и соавт., 2019

For citation:
A.A. Barilo, S.V. Smirnova, M.V. Smolnikova “Age-dependent indexes of immunity in the patients with psoriatic arthritis”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 69-76. doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-69-76

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-69-76

возрасте фагоцитарное число и концентрация IgG в сыворотке крови статистически значимо ниже в сравнении с группой больных псориатическим артритом в молодом возрасте.

Выявленные изменения в иммунологических показателях при псориатическом артрите в молодом и зрелом возрасте указывают на наличие как общих по отношению к контролю, так и межгрупповых различий. Проведенные ранее нами исследования не выявили статистически значимых межгрупповых различий в иммунологических показателях при псориатическом артрите в молодом и зрелом возрасте, что свидетельствует о наличии иммунных нарушений, связанных с псориатическим процессом, а не с возрастом больных. Однако с увеличением возраста больных псориатическим артритом и формированием тяжелых форм заболевания наблюдаются характерные нарушения иммунологической реактивности и в качестве маркеров прогрессирования псориатической болезни могут служить: повышенная концентрация IL-10 и сниженная концентрация IgG в сыворотке крови, сниженное фагоцитарное число.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, псориатическая болезнь, цитокины, иммунопатогенез

AGE-DEPENDENT INDEXES OF IMMUNITY IN THE PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

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

Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. Psoriatic arthritis is a chronic progressive systemic inflammatory disease of joints and spine, which leads to the development of erosive arthritis, bone resorbtion, multiple enthesitis and spondylitis. Severe clinical course, resistance to therapy, high prevalence of disability, increased mortality of patients determine a need for further study of the disease. Psoriatic arthritis is a multifactorial disease including immune pathogenic factors representing a complex process of interaction between cellular and humoral components of immune system. The most important way of activating epidermal cells and synovial membrane proliferation in psoriatic arthritis is an imbalance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. It is noted that the features of clinical course in psoriasis are age-dependent. The study of immune response indices in different age groups allows to reveal distinct progression features of the psoriatic pathology.

The purpose of this study was to compare concentrations of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, cellular and humoral immunity, and to conduct a comparative analysis in young and adult patients with psoriatic arthritis.

The study included a group of patients with psoriatic arthritis (n = 101) who were divided by their age: group 1, from 18 to 44 years (n = 43); group 2, over 44 years (n = 58). The control groups (3 and 4) included virtually healthy people (n = 103) matched for sex and age with the patients. Populational and subpopulation profiling of blood lymphocytes was performed by flow-cytometry using monoclonal antibodies to CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 (LLC "Sorbent", Moscow, Russia). Phagocytic activity of peripheral blood neutrophils was assessed microscopically by uptake of latex particles. Concentrations of IgA, IgM, and IgG immunoglobulins, circulating immune complexes, cytokines (IL-4, IL-6, IL-10, TNFα) in blood serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical evaluation of the results obtained was performed using applied "Statistica 6.0" software.

In all the age subgroups of patients with psoriatic arthritis, we have revealedstatistically significant differences against controls, i.e., increased relative and absolute number of $CD3^{-}CD16^{+}$ lymphocytes in peripheral blood, higher concentration of CIC-C1q, with decreased concentrations of IgA, IgM, IgG in blood serum. The analysis of the main cellular and humoral indicators of immunity in psoriatic arthritis patients revealed a statistically significant differences for psoriatic arthritis in young and adulthood. E.g., the serum concentration of IL-10 was statistically significantly lower in psoriatic arthritis at a young age in comparison with adult psoriatic arthritis. Phagocytic number and IgG concentration in serum were statistically significantly lower in adults with psoriatic arthritis adulthood than in young patients.

In conclusion, The revealed changes in immunological indices in psoriatic arthritis in young and adult patients indicate to differences against healthy controls, as well as intergroup differences. Previous studies have not revealed statistically any significant differences in immunological parameters between young and adult patients with psoriatic arthritis in, thus suggesting a presence of immune disorders associated with psoriatic pathology, but not with the age of patients. However, changes of immunological reactivity are observed with increasing age of patients with psoriatic arthritis and development of severe clinical forms, and they can be considered as markers of psoriatic disease progression, such as increased concentrations of IL-10 and lower IgG amounts in blood serum, a decreased phagocytic number.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, psoriatic disease, cytokines, immunopathogenesis

Введение

Псориаз (ПС) является распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи, популяционная частота которого, по данным различных авторов, составляет 57,6-60,4 случаев на 100 000 населения [20, 23]. Псориаз – системное иммуно-ассоциированное заболевание мультифакториальной природы, характеризующееся гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки кератиноцитов [13, 15]. В патологический процесс при ПС вовлекается не только кожа, но и различные органы и системы организма (костно-суставная, нервная, гепатобилиарная, сердечно-сосудистая), что позволяет рассматривать данную патологию как полисистемное заболевание – так называемая псориатическая болезнь [5].

На сегодняшний день одной из самых актуальных проблем современной дерматологии является псориатический артрит. Псориатический артрит (ПсА) – хроническое системное прогрессирующиее воспалительное заболевание суставов и позвоночника, которое приводит к развитию эрозивного артрита, костной резорбции, множественных энтезитов и спондилоартрита [16, 18]. Отсутствие своевременного лечения у больных ПсА приводит к необратимому поражению суставов, ведущему к инвалидизации [9]. Кроме того, отмечено, что при ПсА увеличена смертность больных в сравнении с популяционной: у мужчин на 59% и у женщин на 65% [13, 22]. Тяжелое клиническое течение, резистентность к проводимой терапии, высокая распространенность инвалидизации, увеличение смертности больных ПсА обусловливают необходимость дальнейшего изучения патологии, в том числе с позиций иммунопатогенеза заболевания [13, 18, 22].

Псориатический артрит является мультифакториальным заболеванием, иммунопатогенез которого представляет собой сложный процесс взаимодействия клеточных и гуморальных звеньев иммунной системы. Доказана приоритетная роль иммунных нарушений с активацией клеточного звена иммунитета при ПсА [6, 13]. Активация Т-лимфоцитов в коже при ПсА сопровождается выбросом различных цитокинов, приводящих к гиперпролиферации и нарушению дифференцировки клеток эпидермиса и синовиальной оболочки. Важнейшим фактором активации пролиферации клеток эпидермиса и синовиальной оболочки при ПсА является дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [13, 18]. Псориатическая болезнь является моделью Th1- и Th17-опосредованного аутоиммунного заболевания, при котором активация Th1- и Th17-лимфоцитов является одним из ключевых моментов его патогенеза [13]. Т-лимфоциты на фоне стимуляции кератиноцитами продуцируют провоспалительные цитокины Th1-профиля (IFNγ, TNFα, IL-2, IL-8, IL-17, IL-23), которые приводят к гиперпролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов эпидермиса и клеток синовиальной оболочки. Преобладание TNFα, IL-2 в сыворотке крови способствует угнетению Th2-иммунного ответа наряду с низкой концентрацией противовоспалительных цитокинов Th2-профиля (IL-4, IL-10) [12, 15]. В результате девиации иммунного ответа в сторону Th1-клеток, псориаз и псориатический артрит относят к «Th1-зависимым заболеваниям» [10]. Однако в литературе описаны примеры повышения концентрации цитокинов Th2-профиля в сыворотке крови при тяжелых формах заболевания, таких как псориатическая эритродермия и пустулезный генерализованный псориаз [23]. Отмечено, что псориатический процесс имеет особенности клинического течения в зависимости от возраста [21]. Значительный интерес представляет изучение показателей иммунореактивности при ПсА в различных возрастных группах, что позволит выявить особенности прогрессирования патологии.

Цель исследования – изучить концентрацию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета и провести сравнительный анализ у больных псориатическим артритом в молодом и зрелом возрасте.

Материалы и методы

Обследованы больные псориатическим артритом (n = 101), которые, на основании классификации ВОЗ, были разделены по возрасту на 2 группы: 1 группа – ПсА в молодом возрасте от 18 до 44 лет (n = 43), 2 группа – ПсА в зрелом возрасте старше 44 лет (n = 58). Средний возраст больных псориатическим артритом в 1 группе составил 34,0±1,2 года, во 2 группе – 55,0±0,7 лет. Контрольную группу составили практически здоровые люди (n = 103), сопоставимые по полу и возрасту с больными. Контроль с учетом возраста был разделен на две группы: 3 группа – до 44 лет (n = 84), 4 группа – старше 44 лет (n = 19). Средний возраст в 3 группе составил 29,0±0,7 лет, в 4 группе – 52,0±1,2 года. Исследования одобрены на заседании этического комитета НИИ медицинских проблем Севера обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (НИИ МПС). Протокол обследования больных и практически здоровых людей соответствовал этическим стандартам и был разрешен комитетом по биомедицинской этике НИИ МПС (Протокол № 12 от 10.12.2013 г.). Право на проведение обследования юридически закреплялось информированным согласием пациента.

Критерии включения больных в исследование: наличие клинически подтвержденного псориатического артрита, информированного со-

гласия на участие в исследовании, возраст от 18 до 66 лет. Критерии исключения из исследования: наличие сопутствующих декомпенсированных заболеваний, обострение сопутствующих хронических заболеваний, указание в анамнезе на терапию цитостатиками и системными глюкокортикостероидами, наличие доброкачественных и злокачественных опухолей, сахарного диабета, системных и психических заболеваний, беременность и лактация, алкоголизм и/или наркомания. Больные псориатическим артритом обследованы в прогрессирующую стадию псориаза до начала проведения симптоматической и патогенетической терапии. Степень тяжести псориаза и распространенность кожного процесса оценивалась по индексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Среднее значение индекса PASI в 1 группе составило 18,7 усл. ед. (9,6; 26,4), во 2 группе – 17,8 усл. ед. (16,2; 23,1). Диагноз псориатического артрита устанавливался на основании классификационных критериев CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis).

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови определяли методом проточной цитофлуориметрии на проточном 5-параметровом цитометре Cytomics™ FC 500 (США) с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 (ТОО «Сорбент», Москва, Россия). Фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови изучали микроскопически по поглощению латексных частиц. Концентрацию иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), цитокинов (IL-4, IL-6, IL-10, TNFα) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем АО «Вектор-Бест», (г. Новосибирск, Россия). Исследование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем DIA.METRA CIC-C1 и CIC-C3D (Италия). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью прикладных программ Statistica 6.0. Полученные результаты представлены в виде: Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$). Для всех видов статистического анализа различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$.

Результаты

Дебют псориатического артрита рассматривается как важный показатель заболеваемости. Так, возраст дебюта заболевания у обследованных больных варьировал от 4 до 57 лет. Средний возраст дебюта появления псориатических элементов на коже в 1 группе больных псориатическим артритом составил 20,0±1,3 лет, во 2 группе – 32,0±1,9 года. Средний возраст дебюта суставного синдрома в 1 группе больных – 31,0±1,5 год, во 2 группе – 40,0±1,6 лет. Средняя продолжительность заболевания в 1 группе составила 10±1,2 лет, во 2 группе – 22±1,9 года.

При сравнительном анализе количественных характеристик Т- лимфоцитов в периферической крови, концентрации IgA, IgM, IgG, ЦИК-C1q в сыворотке крови в группах больных различных возрастных периодов установлены общие по отношению к контролю статистически значимые различия. Так, относительное и абсолютное количество $CD3^-CD16^+$ клеток периферической крови больных ПсА в обеих возрастных группах статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой (табл. 1).

В ходе исследования было определено, что в группах больных ПсА независимо от возраста отмечена статистически значимо высокая концентрация ЦИК-C1q в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой.

Существенные изменения отмечались в гуморальном звене иммунитета. Концентрация IgA, IgM, IgG была статистически значимо ниже в обеих возрастных группах больных ПсА в сравнении с контрольной группой.

При изучении концентрации цитокинов TNFα, IL-4, IL-6, IL-10 в сыворотке крови установлена статистически значимо высокая концентрация IL-6 у больных псориатическим артритом всех возрастных групп.

Установлено, что количество фагоцитирующих нейтрофилов статистически значимо выше в 1 группе больных ПсА в сравнении с контрольной группой.

Концентрация ЦИК, связанных с C3d и указывающих на активацию комплемента, как по классическому, так и по альтернативному пути, статистически значимо выше в сыворотке крови больных 1 группы в сравнении с контрольной группой.

В группе больных ПсА в возрасте от 18 до 44 лет (1 группа) концентрация IL-4 в сыворотке крови статистически значимо выше, а IL-10 статистически значимо ниже в сравнении с контрольной группой.

Анализ основных иммунологических показателей у больных ПсА в зрелом возрасте выявил ряд различий в сравнении с контрольной группой. Так, относительное содержание $CD3^+$ лимфоцитов в сыворотке крови больных ПсА старше 44 лет статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой, однако по абсолютному содержанию данных клеток значения статистической достоверности не достигли.

Выявлено, что относительное и абсолютное количество $CD3^+CD8^+$ лимфоцитов в периферической крови статистически значимо выше во 2 группе больных ПсА в сравнении с контрольной группой.

ТАБЛИЦА 1. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)

TABLE 1. IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS IN VARIOUS AGE GROUPS, Me ($Q_{0.25}$-$Q_{0.75}$)

Показатели Indicators	**ПсА (1)** PsA (n = 43)	**ПсА (2)** PsA (n = 58)	**Контроль (3)** Control (n = 84)	**Контроль (4)** Control (n = 76)	**p**
$CD3^+$, %	77,0 (70,0-81,0)	75,0 (74,0-80,0)	75,6 (69,4-79,4)	68,0 (64,6-73,3)	$p_{2,4}$ = 0,01
$CD3^+$, кл/мкл $CD3^+$, cells/mkl	1298 (918-1833)	1397 (1134-1581)	1438 (1174-1619)	1197 (1006-1392)	–
$CD3^+CD4^+$, %	43,0 (36,0-49,0)	44,0 (39,0-48,0)	43,9 (36,3-48,8)	36,7 (34,0-51,2)	–
$CD3^+CD4^+$, кл/мкл $CD3^+CD4^+$, cells/mkl	732 (504-968)	789 (680-916)	861 (659-1034)	700 (602-798)	–
$CD3^+CD8^+$, %	30,0 (23,0-33,0)	29,0 (25,0-34,0)	29,2 (22,6-34,7)	21,8 (17,1-26,0)	$p_{2,4}$ = 0,007
$CD3^+CD8^+$, кл/мкл $CD3^+CD8^+$, cells/mkl	528 (459-610)	546 (477-632)	482 (411-634)	314 (266-510)	$p_{2,4}$ = 0,004
$CD3^-CD16^+$, %	9,0 (7,0-13,0)	9,0 (7,0-12,0)	4,7 (2,4-7,7)	4,2 (1,4-9,3)	$p_{1,3}$ < 0,001 $p_{2,4}$ = 0,02
$CD3^-CD16^+$, кл/мкл $CD3^-CD16^+$, cells/mkl	169 (114-248)	151 (124-197)	98 (45-134)	78 (24-191)	$p_{1,3}$ < 0,001 $p_{2,4}$ = 0,005
$CD3^-CD19^+$, %	11,0 (7,0-13,0)	13,0 (9,0-15,0)	11,9 (8,5-15,4)	13,7 (9,6-15,9)	–
$CD3^-CD19^+$, кл/мкл $CD3^-CD19^+$, cells/mkl	206 (154-232)	225 (197-247)	215 (139-273)	213 (167-229)	–
Иммунорегуляторный индекс, $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ ratio	1,4 (1,1-2,0)	1,4 (1,2-1,9)	1,6 (1,1-2,2)	1,8 (1,9-2,9)	–
Количество фагоцитирующих нейтрофилов, % Phagocyte percentage of neutrophils, %	40,0 (36,0-46,0)	46,0 (38,0-56,0)	32,0 (29,0-35,0)	40,0 (35,5-41,5)	$p_{1,3}$ < 0,001
Фагоцитарное число Phagocyte number	5,0 (4,4-6,0)	4,5 (3,9-5,0)	5,5 (4,9-5,9)	5,4 (5,1-5,9)	$p_{2,4}$ < 0,001 $p_{1,2}$ = 0,02
IgA, г/л IgA, g/l	1,8 (1,3-2,3)	2,0 (1,7-2,5)	2,9 (1,7-3,8)	3,1 (1,8-3,9)	$p_{1,3}$ = 0,004 $p_{2,4}$ = 0,003
IgM, г/л IgM, g/l	1,3 (0,8-1,8)	0,9 (0,4-1,4)	3,3 (2,0-3,6)	3,4 (3,3-4,8)	$p_{1,3}$ < 0,001 $p_{2,4}$ < 0,001
IgG, г/л IgG, g/l	11,8 (9,8-13,5)	9,6 (6,1-10,6)	24,7 (10,6-33,1)	26,2 (20,5-34,0)	$p_{1,3}$ = 0,002 $p_{2,4}$ < 0,001 $p_{1,2}$ = 0,003
ЦИК-C1q, мгIgG/мл Circulating immune complexes-C1q, мgIgG/ml	1,9 (1,5-3,3)	2,0 (1,5-2,8)	1,5 (1,3-1,8)	1,7 (1,5-1,8)	$p_{1,3}$ = 0,002 $p_{2,4}$ = 0,01
ЦИК-C3d, мгIgG/мл Circulating immune complexes-C3d, мgIgG/ml	29,2 (21,3-42,4)	21,8 (13,9-36,2)	18,4 (15,0-21,6)	20,4 (18,1-23,0)	$p_{1,3}$ < 0,001
TNFα, пг/мл TNFα, pg/ml	16,7 (7,6-27,8)	14,6 (8,3-26,5)	8,8 (3,5-24,6)	7,8 (3,4-28,2)	–
IL-4, пг/мл IL-4, pg/ml	5,3 (4,3-7,6)	5,5 (2,4-13,3)	3,7 (1,5-7,8)	4,5 (1,7-8,6)	$p_{1,3}$ = 0,02
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	4,0 (3,1-4,9)	3,4 (2,6-4,4)	1,6 (0,2-3,7)	1,0 (0,0-1,4)	$p_{1,3}$ < 0,001 $p_{2,4}$ < 0,001
IL-10, пг/мл IL-10, pg/ml	1,1 (0,0-1,8)	1,9 (0,0-2,7)	2,0 (0,6-4,6)	1,9 (1,3-3,1)	$p_{1,3}$ = 0,003 $p_{1,2}$ = 0,03

Примечание. Достоверность различий (p) – критерий Манна–Уитни. Значения p указаны только при p < 0,05.

Note. Significance of differences (p), Mann–Whitney test. p-value is indicated only if p < 0.05.

В группе больных ПсА в зрелом возрасте фагоцитарное число статистически значимо ниже в сравнении с контрольной группой.

При сравнении основных иммунологических показателей клеточного звена иммунитета и цитокинового профиля в группах больных ПсА в зрелом возрасте относительно контроля не выявлено статистически значимых различий относительного и абсолютного количества $CD3^+CD4^+$, $CD3^-CD19^+$ лимфоцитов, концентрации TNFα.

При анализе основных показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета в группах больных ПсА в зависимости от возраста выявлены статистически значимые межгрупповые различия. Так, с увеличением возраста больных ПсА определено увеличение концентрации IL-10 в сыворотке крови. В группе больных ПсА в зрелом возрасте фагоцитарное число и концентрация IgG в сыворотке крови статистически значимо ниже в сравнении с группой больных ПсА в молодом возрасте и группой контроля.

Обсуждение

Проведенные нами исследования подтверждают роль дисбаланса цитокинового профиля, изменений клеточного и гуморального звеньев иммунитета в иммунопатогенезе псориатического артрита. Однако при сравнительном анализе количественных характеристик иммунологических показателей у больных ПсА различных возрастных периодов определяются преимущественно общие по отношению к контрольной группе статистически значимые различия.

Так, общими чертами иммунологических изменений при ПсА всех возрастных групп является увеличение содержания $CD3CD16^+$ лимфоцитов в периферической крови относительно контрольной группы. Повышенное количество $CD3^-CD16^+$ лимфоцитов, которые оказывают цитотоксическое действие на клетки-мишени, ускоряют процессы апоптоза, дифференцировки и пролиферации синовиальных клеток и кератиноцитов, при ПсА отражает неспецифическую клеточную резистентность с формированием аутоиммунного воспаления с преобладанием Th1-зависимых цитотоксических механизмов в патогенезе заболевания [7, 12].

Также для псориатического артрита вне зависимости от возраста установлена сниженная концентрация IgA, IgM, IgG в сыворотке, которая может свидетельствовать об угнетении гуморального звена иммунитета либо является следствием депонирования иммуноглобулинов в составе ЦИК в пораженных псориатическим процессом тканях кожи и суставов [4].

Важную роль иммунных нарушений в патогенезе псориатической болезни подтверждает наличие повышенной концентрации циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови. ЦИК, фиксируясь в стенках сосудов, приводят к нарушению крово- и лимфообращения в сосудах микроциркуляторного русла с развитием характерного для псориатического артрита повреждения опорно-двигательного аппарата в результате активации комплемента. При изучении уровня ЦИК во всех возрастных группах больных ПсА выявлена статистически значимо повышенная концентрация ЦИК-C1q в сыворотке крови относительно контрольной группы, что свидетельствует об активации комплемента по классическому пути [2].

Общим изменением цитокинового профиля при псориатическом артрите вне зависимости от возраста является повышенная концентрация IL-6 в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой, что подтверждает важную роль воспалительного процесса в формировании псориатических очагов повреждения кожи и суставов [8]. В патогенезе псориатического артрита IL-6 способствует костной резорбции, дегенерации суставного хряща и развитию синовита и отражает участие данного цитокина в механизмах пролиферативного воспаления в суставах в результате стимуляции митотической активности Т-лимфоцитов и кератиноцитов [19].

Определены статистически значимые различия в иммунологических показателях у больных ПсА в молодом возрасте в сравнении с контрольной группой: повышенное количество фагоцитирующих нейтрофилов в периферической крови, повышенная концентрация IL-4 и ЦИК-C3d в сыворотке крови. Повышенное количество фагоцитирующих нейтрофилов в периферической крови у больных ПсА в молодом возрасте свидетельствует об увеличении функциональной активности фагоцитов и подтверждает важную роль моноцитарно-макрофагальной системы в процессе инициации псориатической болезни, а также может быть следствием увеличения концентрации ЦИК-C3d в сыворотке крови [17]. Являясь важным компонентом Th2-иммунного ответа, IL-4 в патогенезе ПС и ПсА ингибирует экспрессию TNFα и IFNγ кератиноцитами [12]. Есть данные, что повышение концентрации IL-4 приводит к развитию тяжелой формы заболевания – псориатической эритродермии – и коррелирует с уровнем лейкоцитов и С-реактивного белка в сыворотке, а также тяжестью патологического процесса [23]. Повышенная концентрация IL-4 при ПсА в молодом возрасте, обладающего противовоспалительными свойствами, может являться отражением его протективной роли в отношении прогрессирования патологии. Высокая концентрация IL-4, вероятно, способствует стимуляции продукции иммуноглобулинов с формированием иммунных комплексов, отложение которых в тканях опорно-двигательного аппарата способствует костно-деструктивным изменениям в суставах при ПсА в молодом возрасте [11].

Повышенная концентрация ЦИК-C3d в сыворотке крови у больных ПсА в молодом возрасте отражает активацию комплемента, как по классическому, так и по альтернативному пути в иммунопатогенезе заболевания [2, 3]. Повышенная концентрация ЦИК-C3d при ПсА в молодом возрасте, вероятно, связана с развитием патологического «иммунокомплексного» синдрома, способствующего раннему повреждению опорно-двигательного аппарата.

Псориатический артрит в зрелом возрасте относительно контрольной группы характеризуется повышенным содержанием $CD3^+CD8^+$ лимфоцитов в периферической крови, которое может свидетельствовать о преобладании цитотоксических иммунных механизмов псориатического повреждения кожи и суставов в данной возрастной группе больных [6, 12, 23]. Кроме того, снижение фагоцитарного числа у больных ПсА в зрелом возрасте может быть связано с наличием приобретенного иммунодефицита, для которого характерно истощение иммунологических резервов организма [3]. Отсутствие повышенной концентрации ЦИК-C3d в сыворотке крови больных псориатическим артритом в зрелом возрасте может свидетельствовать о преобладании клеточных механизмов повреждения либо является следствием депонирования иммунных комплексов в органах-мишенях в процессе прогрессирования патологии.

Следует отметить, что в результате проведенных нами исследований статистически значимые межгрупповые различия у больных псориатическим артритом в молодом и зрелом возрасте выявлены лишь по некоторым иммунологическим показателям. Так, фагоцитарное число и концентрация IgG в сыворотке крови статистически значимо ниже в группе больных ПсА в зрелом возрасте в сравнении с группой больных ПсА в молодом возрасте, что может быть связано с хроническим длительным рецидивирующим течением заболевания. IL-10 оказывает супрессивное воздействие на макрофаги и цитотоксические лимфоциты, что приводит к торможению гиперпролиферации кератиноцитов и клеток синовиальной оболочки. Дефицит IL-10 при ПсА способствует запуску ауторегулируемого процесса поляризации Th0-клеток в сторону Th2-лимфоцитов, что стимулирует аутоиммунные механизмы формирования воспалительных процессов в коже и суставах [14]. Увеличение концентрации IL-10 в сыворотке крови при ПсА в зрелом возрасте может быть обусловлено его противовоспалительным и иммуносупрессивным действием в ответ на активный воспалительный процесс. Дефицит IL-10 в сыворотке крови при ПсА в молодом возрасте может играть важную роль в формировании дебюта псориатического повреждения кожи и суставов [6, 14].

Таким образом, выявленные изменения в иммунологических показателях при псориатическом артрите в молодом и зрелом возрасте указывают на наличие как общих по отношению к контролю, так и межгрупповых различий. Проведенные нами ранее исследования не выявили статистически значимых межгрупповых различий в иммунологических показателях при псориазе в молодом и зрелом возрасте, что свидетельствует о наличии иммунных нарушений, связанных с псориатическим процессом, а не с возрастом больных [1]. Однако с увеличением возраста больных псориазом и формированием тяжелых форм заболевания, в частности псориатического артрита, наблюдаются характерные нарушения иммунологической реактивности, и в качестве маркеров прогрессирования псориатической болезни могут служить: повышенная концентрация IL-10 и сниженная концентрация IgG в сыворотке крови, сниженное фагоцитарное число.

Список литературы / References

1. Барило А.А., Смирнова С.В., Смольникова М.В. Иммунологические показатели больных псориазом в различные возрастные периоды // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 11 (20), № 4. С. 680-681. [Barilo A.A., Smirnova S.V., Smolnikova M.V. Immunological indicators of patients with psoriasis in different age groups. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2017, Vol. 11 (20), no. 4, pp. 680-681.* (In Russ.)]

2. Байтяков В.В., Новикова Л.В. Характеристика иммунных нарушений у больных распространенным псориазом в периоде обострения // Казанский медицинский журнал, 2011. Т. 92, № 6. С. 807-813. [Baytiakov V.V., Novikova L.V. Characteristics of immune disorders in patients with generalized psoriasis during exacerbation period. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal, 2011, Vol. 92, no. 6, pp. 807-813.* (In Russ.)]

3. Болевич С.Б., Уразалина А.А. Псориаз: современный взгляд на этиопатогенез // Вестник российской военно-медицинской академии, 2013. Т. 2, № 42. С. 202-206. [Bolevich S.B., Urazalina A.A. Psoriasis: modern view at aetiopathogenesis. *Vestnik rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of Russian Military Medical Academy, 2013, Vol. 2, no. 42, pp. 202-206.* (In Russ.)]

4. Борисов А.Г., Савченко А.А., Смирнова С.В. К вопросу о классификации нарушений функционального состояния иммунной системы // Сибирский медицинский журнал, 2008. Т. 23, № 3-1. С. 13-18. [Borisov A.G., Savchenko A.A., Smirnova S.V. On classification of immune system functional status injuries. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal, 2008, Vol. 23, no. 3-1, pp. 13-18.* (In Russ.)]

5. Смирнова С.В., Барило А.А., Смольникова М.В. Заболевания гепатобилиарной системы как предикторы прогрессирования псориаза // Вестник РАМН, 2016. № 2. С. 102-108. [Smirnova S.V., Barilo A.A.,

Smolnikova M.V. Hepatobiliary system diseases as the predictors of psoriasis progression. *Vestnik RAMN = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences, 2016, no. 2, pp. 102-108.* (In Russ.)]

6. Смирнова С.В., Смольникова М.В. Иммунопатогенез псориаза и псориатического артрита // Медицинская иммунология, 2014. № 2. С. 127-138. [Smirnova S.V., Smolnikova M.V. Immunopatogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia), 2014, no. 2, pp. 127-138.* (In Russ.)] doi:10.15789/1563-0625-2014-2-127-138.
7. Хайдуков С.В., Байдун Л.В. Современные подходы к оценке клеточной составляющей иммунного статуса // Медицинский алфавит, 2015. Т. 2, № 8. С. 44-51. [Khaydukov S.V., Baydun L.V. Modern approach to assessing cellular constituents immune status. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet, 2015, Vol. 2, no. 8, pp. 44-51.* (In Russ.)]
8. Bogliolo L., Crepaldi G., Caporali R. Biomarkers and prognostic stratification in psoriatic arthritis. *Reumatismo, 2012, Vol. 64, no. 2, pp. 88-98.*
9. Chandran V., Raychaudhuri S.P. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J. Autoimmun., 2010, Vol. 34, pp. 314-321.*
10. Diani M., Altomare G., Reali E. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis. *Autoimmun. Rev., 2015, pp. 1568-1572.*
11. Finnegan A., Mikecz K., Tao P., Glant T.T. Proteoglycan (aggrecan)-induced arthritis in BALB/c mice is a Th1-type disease regulated by Th2 cytokines. *J. Immunol., 1999, Vol. 163, pp. 5383-5390.*
12. González S., Queiro R., Ballina J. Update in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Reumatol. Clin., 2012, Vol. 1, pp. 1-6.*
13. Hueber A.J., Manger B. New aspects on the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Z. Rheumatol., 2013, Vol. 72, no. 8, pp. 758-763.*
14. Karam R.A., Zidan H.E., Khater M.H. Polymorphisms in the TNF-α and IL-10 gene promoters and risk of psoriasis and correlation with disease severity. *Cytokine, 2014, Vol. 66, no. 2, pp. 101-115.*
15. Lima E.A., Lima M.A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *An. Bras. Dermatol., 2011, Vol. 86, no. 6, pp. 1151-1158.*
16. Liu J.T., Yeh H.M., Liu S.Y., Chen K.T. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *World. J. Orthop., 2014, Vol. 5, no. 4, pp. 537-543.*
17. Lorthois I., Asselineau D., Seyler N., Pouliot R. Contribution of in vivo and organotypic 3D models to understanding the role of macrophages and neutrophils in the pathogenesis of psoriasis. *Mediators Inflamm., 2017, 7215072.* doi: 10.1155/2017/7215072.
18. McInnes I.B., Siebert S. Psoriatic arthritis – expanding options, exciting times? *Acta. Reumatol. Port., 2014, Vol. 39, no. 4, pp. 294-295.*
19. Mease P.J. Measures of psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res., 2011, Vol. 63, no. 11, pp. 64-85.*
20. Raychaudhuri S.P. A cutting edge overview: psoriatic disease. *Clin. Rev. Allergy. Immunol., 2013, Vol. 44, no. 2, pp. 109-113.*
21. Trettel A., Spehr C., Körber A., Augustin M. The impact of age on psoriasis health care in Germany. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 2017, Vol. 31, no. 5, pp. 870-875.*
22. Wong K., Gladman D.D., Husted J., Long J.A., Farewell V.T. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum., 1997, Vol. 40, no. 10, pp. 1868-1872.*
23. Zhang P., Chen H.X., Duan Y.Q., Wang W.Z., Zhang T.Z., Li J.W., Tu Y.T. Analysis of Th1/Th2 response pattern for erythrodermic psoriasis. *J. Huazhong. Univ. Sci. Technolog. Med. Sci., 2014, Vol. 34, no. 4, pp. 596-601.*

Авторы:

Барило А.А. *— к.м.н., ординатор 2 года обучения, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия*

Смирнова С.В. *— д.м.н., профессор, руководитель научного направления, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия*

Смольникова М.В. *— к.б.н., ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия*

Authors:

Barilo A.A., *PhD (Medicine), Clinical Resident, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation*

Smirnova S.V., *PhD, MD (Medicine), Professor, Head of a Scientific Direction, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation*

Smolnikova M.V., *PhD (Biology), Leading Research Associate, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation*

Поступила 26.01.2018
Принята к печати 07.02.2018

Received 26.01.2018
Accepted 07.02.2018