

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

Н. Н. Паньшина, Л. Н. Шилова, А. В. Александров

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра госпитальной терапии, ВПТ с курсом клинической ревматологии ФУВ,
Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии*

Обследовано 63 пациента с диагнозом псориатический артрит (ПсА). Всем больным определяли уровень интерлейкина-8 (ИЛ-8) в сыворотке крови. В результате исследования было установлено достоверно более высокое содержание ИЛ-8 в сыворотке крови всех больных ПсА, выявлены значимые корреляции ИЛ-8 с показателем DAS₄ и продолжительностью суставного синдрома.

Ключевые слова: псориатический артрит, интерлейкин-8, клиничко-анатомический вариант.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF INTERLEUKIN-8 IN PSORIATIC ARTHRITIS

N. N. Panshina, L. N. Shilova, A. V. Aleksandrov

The study involved 63 patients with a documented diagnosis of psoriatic arthritis. The level of IL-8 was determined in the serum of all patients. The study found significantly higher levels of IL-8 in the serum of patients with PsA, significant correlations between IL-8 DAS₄ indicator and the duration of the articular syndrome.

Key words: psoriatic arthritis, interleukin-8, clinical and anatomical variant.

Псориатический артрит (ПсА) является хроническим прогрессирующим системным заболеванием, ассоциированным с псориазом, которое характеризуется локализацией воспалительного процесса преимущественно в тканях опорно-двигательного аппарата. Основными проявлениями этого заболевания являются эрозивный артрит, множественные энтезиты, дактилиты, внутрисуставной остеолит, анкилозирование суставов, спондилоартриты и многочисленные внесуставные проявления (поражения сердца, почек, печени, глаз и других органов) [1]. По степени ухудшения качества жизни, стойкой утрате трудоспособности, тяжести течения и исходам псориатический артрит не уступает ревматоидному артриту. При отсутствии адекватного лечения у пациентов с ПсА наблюдается прогрессирующее поражение суставов, значительное снижение качества жизни, стойкая потеря трудоспособности и ранняя инвалидизация [2]. Заболевание с одинаковой частотой поражает лиц женского и мужского пола. Суставной синдром обычно развивается через 3—5 лет после появления кожных изменений, реже возникает одновременно с псориатическими высыпаниями или предшествует им, что значительно затрудняет раннюю постановку правильного диагноза. Согласно современным представлениям ПсА рассматривается как системное аутоиммунное заболевание мультифакториальной природы. При данном заболевании наблюдаются нарушения как клеточного, так и гуморального иммунитета [3]. При ПсА, как и при других спондилоартритах, наблюдаются разнообразные изменения профиля про- и противовоспалительных цитокинов, которые образуют регуляторную сеть и участвуют в патогенетических механизмах данного вида артрита. Отмечается значительная экспрессия цитокинов-регуляторов воспаления: интер-

лейкина (ИЛ)-1, ИЛ-8, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), регуляторов Т-клеточного иммунного ответа (ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12), регуляторов В-клеточного иммунного ответа (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-16), а также еще недостаточно хорошо изученных цитокинов — ИЛ-17, ИЛ-20 и др. В патогенезе псориаза и ПсА большое значение имеют плазменные белки — хемокины с плейотропной функциональной активностью, к которым относится ИЛ-8, обеспечивающий хемотаксис в очаг воспаления. В работах некоторых исследователей установлено достоверное увеличение данного цитокина в сыворотке крови у больных псориазом и ПсА [4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности содержания ИЛ-8 в сыворотке крови больных ПсА в зависимости от тяжести течения и клиничко-анатомической формы данного вида артрита.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе ревматологического отделения ГУЗ ГKBСМП № 25 г. Волгограда. Под наблюдением находились 63 пациента с достоверным диагнозом ПсА. Диагноз ПсА был верифицирован на основании классификационных критериев CASPAR, предложенных американской академией ревматологов в 2006 г. [5]. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц в возрасте от 25 до 55 лет [средний возраст (42,3 ± 2,6) лет], из них 12 женщин (60 %) и 8 мужчин (40 %). Различия по полу ($p = 0,36$) и возрасту ($p = 0,28$) с больными были недостоверны. В контрольную группу не включались лица, имеющие клинические признаки острых или хронических заболеваний любой природы. Клиническая характеристика больных ПсА представлена в табл. 1. Активность ПсА оценивали при помощи индекса DAS₄.

модифицированного для ПсА: высокая активность $DAS_4 > 3,7$; умеренная — $> 2,4 < 3,7$; низкая — $\leq 2,4$. Болевой синдром, длительность утренней скованности и показатель собственного здоровья пациента оценивались по визуальной аналоговой шкале (ВАШ от 0 до 100, где 0 — минимальная выраженность боли, 100 — максимальная, в мм) самими пациентами. Оценку функционального статуса проводили при помощи опросника HAQ (Health Assessment Questionnaire). Опросник HAQ включает 20 вопросов, относящихся к активности пациента в повседневной жизни, сгруппированных в 8 шкал по 2—3 вопроса в каждой. HAQ равен среднему арифметическому сумм максимальных ответов по каждой шкале с учетом дополнительных вопросов. Минимальное снижение качества жизни (КЖ) по опроснику HAQ равно от 0 до 1,0; умеренное снижение КЖ — при HAQ от 1,1 до 2,0; максимальное — от 2,1 до 3,0 балла. Всем больным осуществлялось общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Уровень интерлейкина-8 в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (ИНТЕРЛЕЙКИН-8-ИФА-БЕСТ, кат. № А-8762, чувствительность: 2 пг/мл, диапазон измерений: 0—250 пг/мл) по стандартной методике. Статистический анализ данных выполнялся с помощью программного пакета STATISTICA 6,0 (StatSoft, USA) Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в исследовании принимался за 0,05.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ПсА

Показатели	n	%
Всего	63	100
Пол		
М	34	53,9
Ж	29	46,1
Возраст ($M \pm m$)	$48,9 \pm 1,4$	
Длительность псориаза ($M \pm m$)	$18,5 \pm 1,9$	
Длительность суставного синдрома ($M \pm m$)	$9,2 \pm 1,1$	
Клинико-анатомический вариант ПсА:		
полиартритический	33	52,4
спондилоартритический	30	47,6
Боль по ВАШ ($M \pm m$), мм	$63,6 \pm 2,9$	
HAQ, баллы	$1,4 \pm 0,1$	
Степень активности на момент обследования по DAS_4 ($M \pm m$)	$2,9 \pm 0,1$	
низкая $\leq 2,4$	16	25,4
умеренная $> 2,4 < 3,7$	36	57,1
высокая $> 3,7$	11	17,5

Из табл. 1 следует, что в данной группе больных преобладают мужчины. Возраст больных колебался от 21 до 60 лет, длительность псориаза составила от 1 до 57 лет, продолжительность суставного синдрома — от 0,5 до 34 лет. Семейный анамнез прослеживался у 18 больных, из них 9 мужчин и 9 женщин. У большинства больных, 51 человека (81 %), кожный псориаз пред-

шествовал развитию суставного синдрома. У 9 пациентов кожный и суставной синдромы развились одновременно (14,3 %), у 3 больных ПсА дебютировал с суставного синдрома (4,7 %). Преобладал полиартритический вариант суставного синдрома. Выраженная активность процесса наблюдалась у 74,6 % больных. В ходе исследования все больные получали комплексную терапию с учетом тяжести ПсА: пациенты со спондилоартритическим вариантом болезни — сульфасалазин в дозе от 2 до 4 г в сутки — 20 человек (31,7 %), с полиартритическим вариантом — метотрексат от 10 до 20 мг в неделю — 30 (47,6 %); а также все больные получали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в пересчете на диклофенак 150 мг в сутки, продолжительность приема 7—10 дней, глюкокортикостероиды (ГК) от 5 до 15 мг в день. Не получали базисную терапию 13 (20,6 %) пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе проведено определение уровня ИЛ-8 в сыворотке крови больных ПсА, в том числе с различными клинико-анатомическими вариантами данного вида артрита. Уровень цитокинов также определялся и в контрольной группе. Было установлено достоверно более высокое содержание ИЛ-8 в сыворотке крови всех больных ПсА по сравнению с контролем ($p = 0,037$), но спондилоартритический вариант ПсА характеризовался наиболее высокими цифрами ИЛ-8 по сравнению с данным показателем в других исследуемых группах (табл. 2).

Таблица 2

Уровень ИЛ-8 в сыворотке крови больных ПсА и в контрольной группе

Группы пациентов	N	ИЛ-8 ($M \pm m$), пг/мл
ПсА (группа в целом)	63	$19,4 \pm 4,3$
ПсА полиартритический вариант	33	$15,1 \pm 3,1$
ПсА спондилоартритический вариант	30	$25,1 \pm 9,0$
Контрольная группа	20	$3,0 \pm 0,2$

Были выявлены достоверные различия в содержании ИЛ-8 в группе больных ПсА с различной степенью активности воспалительного процесса (рис.). У пациентов низкой степени активности уровень ИЛ-8 составлял в среднем ($11,6 \pm 4,2$) пг/мл ($p = 0,041$) по сравнению с контрольной группой, при умеренной степени — ($19,1 \pm 4,8$) пг/мл ($p = 0,028$) по сравнению с контрольной группой, при высокой степени — ($32,2 \pm 6,3$) пг/мл ($p = 0,012$) по сравнению с группой контроля. Достоверных различий концентрации ИЛ-8 в зависимости от клинико-анатомического варианта ПсА отмечено не было ($p > 0,05$).

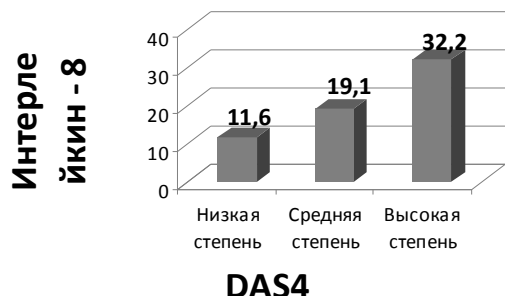


Рис. Уровень ИЛ-8 в сыворотке крови больных ПсА в зависимости от степени активности заболевания

При изучении корреляционной связи между уровнем ИЛ-8 в сыворотке крови и маркерами воспаления у пациентов с ПсА установлено наличие прямых достоверных связей между увеличением значения ИЛ-8 и показателем DAS_4 ($r = 0,346$) и его отдельными 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). Выявлены статистически достоверные взаимосвязи между значениями ИЛ-8 в сыворотке крови больных ПсА и продолжительностью суставного синдрома ($r = 0,927$; $p = 0,001$).

Нами было проведено исследование по изучению динамики уровня ИЛ-8 у больных ПсА в процессе трехмесячного лечения БПВП (МТ или ССЗ). Выявлена тенденция к снижению сывороточного ИЛ-8 к 12 неделе лечения, что обусловлено, по-видимому, формированием системной иммуносупрессии (табл. 3).

Таблица 3

Динамика уровня ИЛ-8 в сыворотке крови в процессе проводимой БПВП у больных ПсА

Клинико-анатомический вариант ПсА	БПВП	N	ИЛ-8 ($M \pm m$), пг/мл	
			0 неделя	12 неделя
Спондилоартритический	Сульфасалазин	25	25,1 ± 9,0	14,2 ± 2,6*
Полиартритический	Метотрексат	28	15,1 ± 3,1	9,3 ± 1,4**
Полиартритический или спондилоартритический	НПВП	20	31,7 ± 7,9	27,5 ± 8,3***

* $p = 0,002$, ** $p = 0,037$, *** $p = 0,041$.

При этом в общей группе пациентов к 12-й неделе после назначения базисной иммуносупрессивной терапии или ее усиления отмечено достоверное снижение клинической и лабораторной активности воспалительного процесса.

Таблица 4

Динамика показателей клинической и лабораторной активности на фоне проводимой БПВП ($M \pm m$)

Показатель	0 неделя	12 недель
Уровень боли по ВАШ, мм	63,6 ± 2,9	39,7 ± 2,4*
DAS_4 , баллы	2,9 ± 0,1	2,1 ± 0,1***
HAQ, баллы	1,4 ± 0,1	1,03 ± 0,1**
СОЭ, мм/ч	24,9 ± 1,9	11,3 ± 1,2*

* $p = 0,001$, ** $p = 0,038$, *** $p = 0,043$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ПсА отмечается многократное повышение концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми донорами. Высокий уровень ИЛ-8 коррелирует с высокими концентрациями острофазовых показателей, с активностью воспалительного процесса, оцениваемого по индексу DAS_4 . В динамике при назначении БПВП отмечается снижение ИЛ-8 к 12-й неделе лечения.

Полученные результаты позволяют говорить об информативности оценки сывороточного уровня ИЛ-8 на протяжении 12 недель терапии как маркера эффективности проводимой терапии. Динамичное определение концентрации данного цитокина может быть использовано для дополнительного контроля над активностью воспалительного процесса и эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин В. В. Псориатический артрит // Псориаз и псориатический артрит / Под ред. В. А. Молочкова. Товарищество научных изданий КМК. Авторская академия. — М., 2007. — С. 197—276.
2. Псориатический артрит: клиническая картина, диагностика и терапия / А. Б. Мельниченко с соавт. // Клиническая дерматология и венерология. — 2010. — № 5. — С. 17—24.
3. Ревматология. Клинические лекции / Под ред. проф. В. В. Бадюкина. — М.: Литтерра, 2014. — 592 с.
4. Veale D. J., Ritchlin C., FitzGerald O. Immunopathology of psoriatic arthritis // Ann Rheum Dis. — 2005. — № 65. — P. 2126—2129.
5. Taylor W., et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study // Arthritis Rheum. — 2006. — Vol. 54.

Контактная информация

Шилова Людмила Николаевна — д. м. н., заведующая кафедрой госпитальной терапии, ВГП с курсом клинической ревматологии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: ludshilova@mail.ru