



О.О. Сизон¹, В.І. Степаненко²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Роль стрес-системи у розвитку артропатичного псоріазу

Ключові слова

Псоріатична хвороба, артропатичний псоріаз, стрес-система, патогенез, клініка, діагностика.

Сьогодні прийнято вважати, що в основі стрес-реакції лежить активація комплексу механізмів, що її реалізують (стрес-реалізаційні системи) та які її обмежують (стрес-лімітаційні системи) [12, 15]. Стрес-система — складний регуляторний комплекс, що координує гомеостаз за звичайних умов і відіграє провідну роль в активації та координації змін внутрішнього середовища організму. Вона складається з центральної та периферичної ланок, які включають компоненти нервової, ендокринної та імунної систем, що забезпечують таким чином загальну адаптивну відповідь організму [11, 14]. Взаємозв'язаний блок гіпоталамуса та гіпофіза, або «ендокринний мозок» [1, 11] є центральною ланкою стрес-реалізаційної системи, а периферична представлена симпатoadреналовою системою та компонентами ендокринної системи (гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь) [4, 5, 11].

Реакцію організму, що виникає у відповідь на зміни гомеостазу, вперше описав канадський фізіолог Ганс Сельє у 1936 році [16]. Дослідник назвав цей стан стрес-реакцією та охарактеризував її як «загальний адаптаційний синдром», тобто як загальну неспецифічну нейрогуморальну реакцію організму на будь-яку вимогу до нього [15, 16]. Під час подальшого вивчення феномену стресу встановлено, що стрес-реакція виникає при різноманітних патологічних станах (сепсис, опіки, травми, оперативні втручання), супроводжується змінами гормонального статусу та не залежить від виду фізичного стресу [14, 15, 21, 22]. Це підтвердило уявлення про стрес як загальний неспецифічний адаптивний процес.

Як відомо, стрес є провокаційним та обтяжливим фактором перебігу псоріазу у 20–80 % випадків [2, 3, 13]. Однак неврогенна концепція не пояснює всіх випадків і виявів псоріатичної хвороби (ПХ), а тому не може вважатися універсальною теорією походження цієї хвороби. Так, у тяжкі роки війни хворих на псоріаз було менше, ніж у мирний час [2, 3, 17]. У дітей захворювання, особливо артропатичний псоріаз, часто не вдається пов'язати з якимось попереднім нервово-психічним розладом, а різноманітні засоби седативної терапії, зокрема й електросон та гіпно-сугестія, не завжди ефективні й не запобігають рецидиву дерматозу [3, 8, 9]. Крім того, залишається нез'ясованим головне питання: зміни в нервовій системі у пацієнтів з ПХ є причиною хвороби чи її наслідками? Разом з тим відповідний зв'язок між характером захворювання, його тривалістю та вираженістю функціональних порушень різних ділянок нервової системи дає підставу вважати, що в розвитку псоріазу відповідну патогенетичну роль відіграють порушення нейродинаміки.

Не менш актуальним лишається і взаємозв'язок ендокринних та імунних змін з ініціюванням розвитку ПХ. Очевидно, що багаторічний, хронічний перебіг хвороби, особливо її тяжких форм (псоріатичної еритродермії (ПЕ), артропатичного псоріазу (АП)), несприятливо впливає на функції як нервового, так і ендокринного апарату, імунної системи.

Мета роботи — шляхом аналізу особливостей динаміки перебігу ПХ на прикладі розгляду клінічного випадку в анамнезі відстежити причинно-наслідковий механізм загострення, прогресу-

вання чи формування тяжких форм захворювання, зокрема артропатичного псоріазу як суглобового синдрому ПХ, а також змін перебігу шкірних псоріатичних виявів з визначенням ролі стрес-реакції у їхньому розвитку.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебувала *пацієнтка М.* 1976 року народження, яка, за анамнестичними даними, хворіє на псоріаз із 2000 року. Обсяг діагностичних заходів визначено згідно з наказом МОЗ України № 312 від 08.05.2009. Окрім того, було досліджено психосоматичний стан хворої, показники деяких обмінних процесів та стрес-реалізаційної імунонейроендокринної системи (рівень кортизолу, АКТГ, цитокіновий профіль, стан імунної системи) на початку прогресування ПХ, зокрема розвитку її тяжких форм — ПЕ та АП, та в періоді ремісії шкірного синдрому ПХ зі сформованим деформуючим псоріатичним артритом (ПсА).

Психічні характеристики обстеженої хворої було досліджено на підставі діагностичної співбесіди, а отримані дані верифіковано з використанням стандартизованих експериментально-психологічних методик визначення рівня невротичних змін за Васерманом, рівня реактивної та особистої тривожності за Спілбергом—Ханіним, рівня самооцінки депресії за шкалою Зунге. За високий, тобто клінічно значущий, рівень невротизації взято показник 60 % та вищий. Рівень тривожності до 30 балів вважали низьким, 31—45 балів — помірним, 46 та вище балів — високим. Високий рівень реактивної тривожності вважали клінічно значущим. Якщо показник за шкалою Зунге становив 50 балів і нижче, діагностували стан «без депресії», 51—59 — «легку депресію», 60—69 — «масковану депресію» або субдепресивний стан, 70 балів і більше — «істинну депресію». Легку, «масковану» та істинну депресію вважали клінічно значущими для перебігу ПХ.

За допомогою відповідних тест-систем визначали показники білкового обміну — вміст загального протеїну, сечовини, альбумінів у сироватці крові, процентне співвідношення білкових фракцій, рівень тимолової проби; ліпідного — вміст загальних ліпідів, β -ліпопротеїдів, тригліцеридів, холестеролу; вуглеводного — концентрацію глюкози, серумкоїдів; активність аланінаміно- та аспартатамінотрансфераз (АЛАТ, АсАТ), амілази сироватки крові; вміст жовчних пігментів, концентрацію білірубину.

Виявлення рівня субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів у пацієнтки з ПХ визначали відповідно до інструкції з використання діагностиків еритроцитарних для виявлення субпопуляцій Т- і

В-лімфоцитів людини «Анти-СД 3», «Анти-СД 4», «Анти-СД 8», «Анти-СД 16», «Анти-СД 22» ТОВ НВЛ «Гранум» (Харків).

Концентрації загальних імуноглобулінів класів М (IgM) та G (IgG) в сироватці крові визначали шляхом імуноферментного аналізу за допомогою наборів «IgM загальний — ІФА — БЕСТ» та «IgG загальний — ІФА — БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Новосибірськ).

Вміст ІЛ-1 β , ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-17, TNF- α у сироватці крові хворої досліджували відповідно до методик та інструкції за допомогою відповідних тест-систем (ЗАТ «Вектор-Бест», Новосибірськ), що базується на «сендвіч-методі» твердофазного імуноферментного аналізу.

Концентрацію АКТГ та кортизолу в плазмі крові визначали з використанням відповідних наборів реагентів «АКТГ (Кортизол) — ІФА — БЕСТ», що ґрунтується на методі твердофазного імуноферментного аналізу із застосуванням моноклональних антитіл.

Результати та обговорення

Проаналізуємо особливості перебігу ПХ на прикладі розгляду клінічного випадку в анамнезі з подальшим визначенням ролі стрес-реакції під час загострення, прогресування чи формування тяжких форм захворювання.

Хвора М. звернулася у вересні 2008 року на черговий огляд дерматолога (рис. 1), перебуваючи на диспансерному спостереженні з 2000 року, коли вперше було встановлено діагноз: поширений вульгарний бляшкоподібний псоріаз із помірним ступенем інфільтрації, звичайної, або нетяжкої, форми, стаціонарна стадія, зимовий тип, фоточутливий помірно рецидивний перебіг. Хронічний перебіг асиметричного олігоартриту проксимального міжфалангового зчленування вказівного пальця правої кисті, ФН І—ІІ. Хронічний гастрит, хронічний холецистит.

З анамнезу захворювання та життя відомо, що пацієнтка хворіє на псоріаз із 12 років. Початок захворювання та подальші загострення шкірного патологічного процесу пов'язувала з частими нервовими перенапруженнями, а дистрофічні суглобові зміни вказівного пальця правої кисті — із внутрішньосуглобовою ін'єкцією стероїду (кеналог) з приводу розвитку в 2000 році вираженого запально-ексудативного процесу після алергійної реакції на застосування натрію тіосульфату в комплексній терапії чергового загострення. Хвора на наявність шкідливих звичок не вказувала. Розвивалися часті алергійні реакції на медикаменти (новокаїн, тіотріазолін, саліцилова мазь) та продукти харчування (мед, яйця, арахіс). Спадковість з приводу псоріазу обтяжена по

батьковій лінії. Загострення спостерігала 1 раз на 2 роки в зимовий період, а з 2000 року чіткої періодичності виявив не простежувала. Неодноразово лікувалась амбулаторно та стаціонарно згідно з протоколами. Хвора вказує на незадовільний ефект від застосування метотрексату, рекомендованого як хворобомодифікувальну терапію АП у 2004 році, з чим і пов'язує розвиток дифузної алопеції, суттєвих змін формули крові після місячного прийому препарату. Протягом 7 років неодноразово тривалими курсами приймала натрію диклофенак внутрішньо та зовнішньо; під контролем вмісту електролітів сироватки крові та показників денситометрії проводила лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на покращання метаболізму хрящової тканини із застосуванням базисної профілактичної терапії остеопорозу та додаткових методів корекції структурно-функціонального стану кісткової тканини (препарати кальцію, біфосфонати, хондропротектори). Періоди загострення тривали від 2 до 3 місяців.

У жовтні 2008 року хвора внаслідок падіння дістала відкриту травму лівого колінного суглоба з подальшим нагноєнням. Перебувала на амбулаторному спостереженні в стаціонарі хірургічного профілю (рис. 2).

У першій половині листопада 2008 року після значного загострення патологічного суглобового та шкірного процесів псоріатичної хвороби (рис. 3 б), які пацієнтка пов'язує із незадовільним загоєнням травми та стресом, направлена в стаціонар ревматологічного профілю. У комплексному лікуванні хворій призначено як базисну терапію комбінацію арави (3 дні по 100 мг на добу, далі — підтримувальна доза по 20 мг) з нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) («Наклофен» 50 мг 2 рази на добу) та плазмафорез (№ 5). Після триденного прийому препаратів та двох сеансів плазмафорезу дерматологічний стан пацієнтки значно погіршився, тому 26 листопада 2008 року їй рекомендовано продовжити лікування під контролем дерматолога.

Хвору М. 27.11.2008 госпіталізовано (рис. 3 б, 4) зі скаргами на масивні висипання на шкірі волосистої частини голови, тулуба, верхніх та нижніх кінцівок, виражений свербіж, стягнення шкіри в ділянках висипання, численні тріщини на згинах великих і малих суглобів, набряк, обмеження та скутість рухів в усіх суглобах, зокрема колінних, підвищення температури до 37,5 °С, погане самопочуття, порушення сну.

Під час огляду на шкірі волосистої частини голови, усіх поверхнях тулуба, верхніх та нижніх кінцівок виявлено масивні, суцільно зливні, набрякло-інфільтративні еритематозні вогнища, на

нижніх кінцівках — з ціанотичним відтінком. Уся поверхня висипань вкрита срібно-білим лущенням, що легко спадає. Псоріатична тріада позитивна. На згинах великих та дрібних суглобів кистей рук, долонях утворилися неглибокі тріщини. Дрібні суглоби кистей верхніх та нижніх кінцівок (особливо праворуч), колінні (особливо ліворуч) суглоби набрякли, деформовані, рухомість у них болісна та обмежена. Уражена над ними шкіра гаряча на дотик. На нігтьових пластинках спостерігаються численні цяткові вдавлення («симптом наперстка»), поперечні борозни. Індекс PASI = 64,2 (площа ураження шкіри — до 90 %).

За результатами клініко-лабораторного обстеження встановлено діагноз: поширений псоріаз (псоріатична еритродермія) з торпідним перебігом і різко вираженим ступенем інфільтрації, дуже тяжка форма, прогресивна стадія, змішаний тип, помірно рецидивний перебіг. Асиметричний псоріатичний поліартрит з домінантним ураженням периферичних суглобів, швидким прогресуванням, важким перебігом, ФН ІІІ, ФАС 2б. Псоріатична оніходистрофія. Реактивний гепатит.

Отже, псоріаз класифіковано як тяжкий. З урахуванням даних анамнезу, результатів клініко-лабораторного обстеження (табл. 1–3) хворій рекомендовано комбіновану схему лікування із включенням детоксикаційних (реосорбілакт по 200 мл № 2 в/в через день); антигістамінних (дезлоратидин по 1 г 2 рази на добу), седативних засобів; гепатопротектора («Гепабене» по 2 капс. 3 рази на добу); препаратів для покращення мікроциркуляції («Реополіглюкін» 10 % 400 мл № 4 через день з пентоксифіліном 100 в/в; «Солкосерил» 2,0 мл в/м) та симптоммодифікувальних засобів (натрію диклофенак по 75 мг до 2 разів на добу). Хворобомодифікувальну терапію не проводили через непереносимість базисних препаратів та відмову самої пацієнтки від їх застосування у зв'язку з бажанням завагітніти найближчим часом. Як засіб реанімаційної допомоги для зняття гострого запалення застосовували 30 мг преднізолону до 5 днів з подальшим уведенням глюкокортикостероїдів на пошкоджені суглоби шляхом фоноферезу, чергуючи з електроферезом по 5 процедур від 5 до 25 хвилин (допустимо і в активній стадії патологічного суглобового процесу). Після 10–15 днів перерви (у разі стихання запалення) рекомендували лазеро- та магнітотерапію, чергуючи по 5 процедур. Зовнішня терапія — лише вазелін. Лабораторні обстеження проводили в динаміці запропонованого лікування.

У процесі рекомендованої терапії змінені показники загального аналізу крові та біохімічного обстеження хворої майже повністю нормалізува-

Таблиця 1. Динаміка загального аналізу крові

Дата	Еритроцити	Нв, г/л	Лейкоцити	Е, %	П, %	С, %	Лімфоцити, %	Моноцити, %	ШОЕ, мм/год
28.11.2008	$3,7 \times 10^{12}/л$	114	$5,0 \times 10^9/л$	4	3	51	35	7	53
25.12.2008	$3,82 \times 10^{12}/л$	118	$7,2 \times 10^9/л$	3	5	66	21	21	22

лися, окрім рівня ШОЕ, АСТ. Проте результати отриманих даних щодо стрес-реалізаційної імунонейроендокринної системи, незважаючи на клінічну стабілізацію активності псоріатичного шкірно-суглобового процесу, вказували на незадовільне функціонування адаптаційної реакції пацієнтки та необхідність перегляду лікувальних призначень, зокрема адекватної коригувальної терапії.

Пацієнтка провела в дерматологічному стаціонарі 28 ліжко-днів, а під амбулаторним спостереженням перебувала ще до 48 днів (рис. 5 б). Під час лікування спостерігалася така динаміка висипань: зменшення лущення — на 4-й день, зменшення інфільтрації — з 8-го, помітне поблідіння елементів висипки — на 11–12-й, видимий регрес псоріатичних елементів — з 19-го (рис. 5 а). Окрім того, болісність дрібних суглобів нижніх і верхніх кінцівок зменшувалася з 8-го дня, повна рухомість відновлювалася на 15-й день. Пацієнтку направлено на диспансерне спостереження із залишковими явищами вторинної пігментації на ділянках висипань (рис. 5 б–6).

Хворій після завершення стаціонарного лікування рекомендовано санаторно-курортну терапію в місті Немирові та застосування НПЗП у разі потреби. Проведено повну санацію ротової порожнини, тонзилектомію. Під час чергового диспансерного огляду в листопаді 2009 року в пацієнтки спостерігалася повна ремісія як шкірного, так і суглобового синдромів ПХ.

У жовтні 2010 року пацієнтка завагітніла. Спостерігалися гестози як першої, так і другої половини вагітності, виражена анемія, втрата маси тіла. Проте загострення шкірного чи прогресування суглобового патологічних процесів не було (рис. 7). Зі слів хворої, виражене прогресування артропатичного псоріазу з появою чергових псоріатичних бляшок на ліктях спостерігалася через 3–4 тижні після пологів (кесарів розтин) зі швидким розвитком (до 1 місяця) численних деформацій суглобового апарату на початку жовтня 2011 року. Через соціально-побутові проблеми хвора не зверталася по лікарську допомогу. Лікувалася самостійно. На момент її клініко-лабораторного обстеження у вересні 2012 року виявлено асиметричний деформівний псоріатичний поліартрит (у вигляді повних та неповних анкілозів дрібних суглобів верхніх і нижніх кінцівок, скронево-нижньощелеп-

Таблиця 2. Динаміка біохімічних показників

Показник	Норма	Дата	
		28.11.2008	25.12.2008
Альбуміни, %	56,6–66,8	51,5	60,6
Загальний протеїн, г/л	65–85	69,0	76,0
Глобуліни, %	43,4–33,2	48,5	39,4
α_1 , %	3,5–6,0	4,2	5,8
α_2 , %	6,9–10,5	12,2	8,0
β , %	7,3–12,5	8,7	9,2
γ , %	12,8–19,0	23,4	16,4
Білірубін загальний, мкмоль/л	8,5–20,8	21,0	17,8
Глюкоза, ммоль/л	3,5–5,7	4,7	4,1
Тимолова проба, од.	0–4	4,6	2,1
АЛАТ, мккат/л	0,028–0,190	0,320	0,190
АсАТ, мккат/л	0,028–0,190	0,250	0,210
Амілаза, мг/год \times мл	12–32	17,0	23,0
Сечовина, ммоль/л	2,5–8,3	5,7	5,4
Загальні ліпіди, г/л	3,5–8,0	4,7	5,5
β -ліпопротеїди, од.	35–55	27	35
Тригліцериди, ммоль/л	0,55–1,65	0,98	0,80
Холестерол, ммоль/л	4,65–6,46	7,5	5,0
Серомукоїди, од.	0,13–0,2	0,09	0,13

ного, крижово-клубових зчленувань, гонадоартрозу), ФН І–ІІ. У зв'язку з легким ступенем активності запального суглобового процесу, але вираженою функціональною недостатністю цих суглобів унаслідок деформації, особливо кистей рук та ступень (рис. 8), пацієнтці рекомендовано усунення контрактур шляхом хірургічного втручання. Також слід зазначити, що значення показників стрес-реалізаційної імунонейроендокринної системи не входили в межі коливань норми.



Рис. 1. Пацієнтка М., 1976 р. н., вересень 2008 р.



Рис. 2. Пацієнтка М., 1976 р. н., жовтень 2008 р.



Рис. 3. Пацієнтка М., 1976 р. н., листопад 2008 р.



Рис. 4. Пацієнтка М., 1976 р. н., грудень 2008 р.

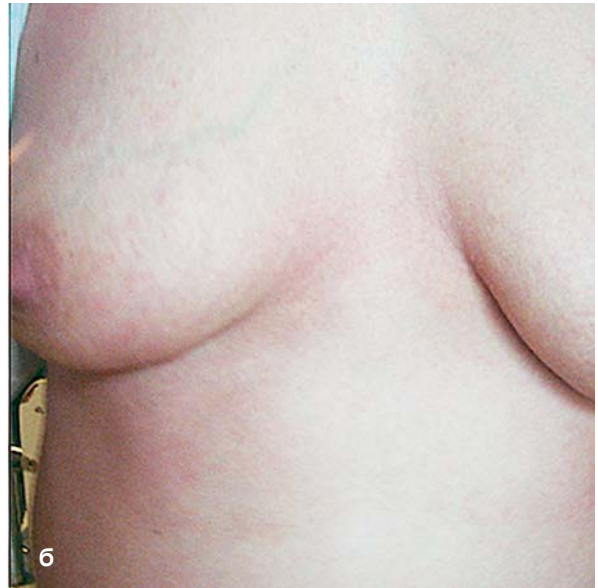


Рис. 5. Пацієнтка М., 1976 р. н., грудень 2008 р. — січень 2009 р.



Рис. 6. Пацієнтка М., 1976 р. н., вересень 2008 р. — січень 2009 р.

Проведено дослідження психосоматичного стану хворої та стрес-реалізаційної імунонейроендокринної системи на початку прогресування псоріатичної хвороби, зокрема розвитку її тяжких форм ПЕ та АП (2008 рік), та в періоді ремісії

шкірного синдрому ПХ зі сформованим деформівним псоріатичним поліартритом (2012 рік).

Психоемоційний стан у хворої на початку розвитку тяжких форм ПХ (АП, ПЕ), в стадії ремісії шкірного і сформованого деформівного

Таблиця 3. Динаміка деяких показників стрес-реалізаційної імунонейроендокринної системи

Показник	Результати				Норма	
	28.11.2008		25.12.2008		%	Абс. число, г/л
	%	Абс. число, г/л	%	Абс. число, г/л		
Динаміка деяких показників клітинного імунітету						
Лейкоцити		5,0		7,2		4,0–8,0
Лімфоцити	35		21		18–40	1,2–3,5
CD3/Т-лімфоцити	63	1,10	58	0,88	50–80	0,6–2,5
CD4/Т-хелпери	30	0,53	37	0,56	33–46	0,45–1,20
CD8/Т-цитотоксичні	33	0,58	21	0,32	17–30	0,25–0,75
CD16/натуральні кілери	16	0,28	22	0,33	12–23	0,20–0,50
CD22/В-лімфоцити	18	0,32	25	0,38	17–31	0,20–1,10
Імунорегуляторний індекс (ІРІ)	1,75		1,76		1,4–2,1	
Динаміка деяких показників гуморального імунітету						
Загальні імуноглобуліни класу М (IgM), мг/мл	2,6		1,8		0,5–2,0	
Загальні імуноглобуліни класу G (IgG), мг/мл	51,4		20,6		5,3–16,5	
Динаміка деяких показників гормональної системи						
АКТГ, пк/мл	128,0		59,8		9–52 (зранку)	
Кортизол, нмоль/л	903,8		281,5		190–690 (зранку)	
Динаміка деяких показників цитокинового профілю						
Інтерлейкін-1β (ІЛ-1β), пк/мл	–4,2		0,7		0–11	
Інтерлейкін-8 (ІЛ-8), пк/мл	215,0		64,8		0–10	
Інтерлейкін-10 (ІЛ-10), пк/мл	38,3		24,6		0–31	
Інтерлейкін-17 (ІЛ-17), пк/мл	–4,4		0,5		0–5	
Туморнекротичний фактор α (TNF-α), пк/мл	18,2		19,8		0–6	

ПсА (під час дворазового опитування в динаміці лікування) та у здорових людей суттєво відрізнявся, зокрема: невротизація у хворої на АП та ПЕ – $74,3 \pm 0,5$, у стадії ремісії шкірного та сформованого деформівного ПсА – $57,4 \pm 0,2$, а у здорових – $4 \pm 0,1$; реактивна тривожність – $48 \pm 0,3$; $32 \pm 0,8$ та $7,8 \pm 0,2$ відповідно; особистісна тривожність – $79,1 \pm 0,9$; $59,1 \pm 0,4$; $7,3 \pm 0,5$ відповідно. Показники якості життя: фізична активність – $34,2 \pm 0,3$, $40,8 \pm 0,5$ у хворої та $96,2 \pm 1,2$ у здорових; соціальна активність – $23,5 \pm 1,7$, $31,7 \pm 1,11$ у хворої та $86,9 \pm 0,3$ у здорових; показник психічного здоров'я – $24,12 \pm 1,7$; $32,3 \pm 1,7$ та $58,9 \pm 1,4$ відповідно. З цих даних випливає, що хвора має значно порушений психоемоцій-

ний стан, який перешкоджає їй у суспільній адаптації та реалізації себе як індивідуума.

У сироватці крові пацієнтки під час чергового обстеження у 2012 році повторно визначено концентрації тригерних цитокинів – ІЛ-1β, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-17, TNF-α, стресорних гормонів – АКТГ та кортизолу, стану клітинно-гуморального імунітету (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, імунорегуляторний індекс (ІРІ); рівні IgGM, IgG). Виявлено вірогідне підвищення концентрацій усіх медіаторів стрес-реакції, що свідчить про напруженість стрес-реалізаційних механізмів у хворої, попри клінічну стабілізацію шкірно-суглобового процесу. На нашу думку, в цій ситуації стресовим чинником виступає



Рис. 7. Пацієнтка М., 1976 р. н., листопад 2010 р.



Рис. 8. Пацієнтка М., 1976 р. н., вересень 2012 р.

стійка деформація суглобів і, відповідно, виражена їх функціональна недостатність та занижена самооцінка пацієнтки щодо соціального її значення як особистості (жінки, мами, професіонала). Виражені зміни досліджуваних показників стрес-реалізаційної імунонейроендокринної системи розвинулися як відповідь на травму функціонально-психічного характеру.

Дані наших клінічних досліджень підтверджують активацію стрес-системи при АП [7, 22]. Так, особливо вірогідне підвищення рівнів ІЛ-8, ІЛ-10, TNF- α , АКТГ, кортизолу з одночасно суттєво зниженими рівнями ІЛ-1 β , ІЛ-17. Таким чином, ці показники відіграють неоднозначну роль у розвитку ПХ та її тяжких форм (АП, ПЕ), а їхні різноманітні ефекти потребують подальшого

уточнення. З одного боку, вони викликають запальну реакцію, з іншого боку — сприяють ремоделюванню тканини, регулюють процеси лізису кісткової тканини, формування стійких контрактур суглобового апарату.

На нашу думку, ІЛ-1 β , ІЛ-8, ІЛ-17, TNF- α є ключовими медіаторами стрес-реалізаційної імунонейроендокринної системи. Зазначені цитокіни експресуються переважно в ділянках, що відповідають за вегетативну та ендокринну регуляцію (гіпоталамус, гіпокамп) та здатні модулювати активність гормонопродукувальних клітин. Таким чином, активуючись, система ІЛ-1 β , ІЛ-8, ІЛ-17, TNF- α викликає комплексну стрес-реалізаційну реакцію імунонейроендокринної системи.

Рівні кожного з визначених медіаторів імунонеуроендокринної системи прямо корелювали з тяжкістю дерматологічного стану хворої та ступенем психосоматичних змін, що дає підстави вбачати їхній вплив на перебіг захворювання. Це підтверджує ушкоджувальний вплив надмірної стрес-реакції, яка являє собою тяжкий дистрес із цитотоксичною та проапоптозною дією цитокинів та стресорних гормонів [11, 14, 15], що сумарно відображається на клінічному перебігу ПХ, АП та соціальній адаптації пацієнта. Зв'язок медіаторів стрес-системи зі ступенем регресування ПХ, особливо АП, дає підстави розглядати ці показники як діагностичні критерії для визначення тяжкості перебігу хвороби та використовувати їх у розробленні нових терапевтичних стратегій.

Приклад пацієнтки виражено демонструє функцію регуляторної системи людського організму, спрямовану на підтримання його гомеостазу як у нормі, так і при патології, зокрема у пацієнтів з ПХ, особливо в разі розвитку АП. Функція регуляторної системи представлена узгодженою взаємодією (особливо під час реакцій на стрес), імунної, нервової та ендокринної ланок («гомеостатичний трикутник») за принципом взаємної регуляції, що забезпечується нейропептидами, гормонами, цитокінами [1, 5, 11, 13, 15]. Тому під час первинного ураження будь-якої з підсистем імунонеуроендокринної системи створюється ризик розвитку дисрегуляторної патології [9].

Механізм імунологічних зсувів при ПХ ще в 1961 році представив з позиції адаптаційної теорії Г. Сельє, а в подальшому на теренах України цю теорію достатньо широко пояснили професори Г.М. Беляєв і П.П. Рижко [3]. Дослідники стверджують, що будь-який подразник (інфекційний, травма, зміна температури) викликає однакову реакцію, що має захисний або адаптаційний характер. При ПХ будь-який подразник сприймається як травма, а захисна реакція стає патологічною внаслідок порушення співвідношення гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, зокрема змін стероїдних гормонів та сезонних біоритмів секреції сумарних 17-ОКС, зниження рівня дегідроепіандростерону, кортизолу і як наслідок — збільшення кортизолу. Припускається, що власне взаємозв'язок дисфункції ендокринної системи і пов'язане з нею порушення процесів імуногенезу створює сприятливе тло для запуску імунопатологічної реакції на фактори зовнішнього чи внутрішнього впливу як травматичного компонента. Значення імунних порушень знаходить відображення в гіперпродукції ЦІК, що містять IgA, CD8⁺ Т-лімфоцитів в уражених сухожиллях, виявленні фіксованих імуноглобулінів, комплемента в зовнішньому шарі

синовіальної оболонки, її інфільтрації CD4⁺ Т-лімфоцитами, високому рівні прозапальних цитокинів у синовіальній рідині та оболонці [10, 19, 20, 23]. Основа імунопатологічної шкірної реакції — відомий феномен Кебнера, тобто характерні псоріатичні висипання на найбільш травмованих ділянках (волосиста частина голови, лікті, коліна). Первинним місцем розвитку АП, на нашу думку, можуть слугувати зв'язки як найбільш травмовані суглобові компоненти з подальшою їх осифікацією, що пояснює специфічність локалізації АП, зокрема дистальних міжфалангових суглобів, сакроілеїт у жінок (особливо, які народжували), великі суглоби та спондиліт у чоловіків. Уражені псоріатичним процесом ділянки шкіри та суглобів характеризуються такими основними гістологічними ознаками: епідермальною та синовіальною гіперплазіями («псоріатичні бляшки»), підвищеною циркуляцією крові у шкірі, суглобовій синовії та інфільтрацією лімфоцитами. Окрім того, згідно з даними доповідей професора Г.Н. Дранника (2007), інфільтрація дерми, епідермісу та синовіальної оболонки Т-клітинами спостерігається у поєднанні з підвищеною кількістю дендритних клітин (DCs), яким відводять головну роль у виникненні та підтриманні «замкненого кола» розвитку псоріатичного процесу, який є нескінченним через постійну активацію імунних клітин. Дендритні клітини є антигенпрезентуючими, їхня головна функція полягає у процесуванні і представленні антигенів та продукуванні цитокинів. У псоріатичних вогнищах підвищена кількість певних підтипів DCs (плазматичних DCs, CD11c⁺ DCs і запальних епідермальних DCs), що сильніше стимулюють проліферацію Т-клітин порівняно зі здоровими особами. Також відомо, що цитокіни, які виділяють DCs, є важливими факторами розвитку псоріатичних змін. Головним тригером нейроендокринної стрес-відповіді є IL-1β, IL-17 та ФНП-α [1, 5, 10, 11]. А за те, яким шляхом розвиватиметься псоріатичний процес — як шкірний синдром, суглобовий або шкірно-суглобовий, із залученням системних виявів чи ні, — відповідає HLA-система кожного індивідуума.

На наведеному клінічному прикладі можна також простежити чотири типи імунологічного перебігу ПХ [18], які базуються на кількісній морфологічній ідентифікації форми імунного запалення. Виділяють: гостре імунне запалення з переважанням альгеративних та судинно-ексудативних змін, підгостре — з домінуванням судинно-ексудативних та продуктивних змін; хронічне — з переважанням у продуктивних склеротичних змін і автоімунізацію з розвитком дистрофічних та атрофічних процесів. Відповідно,

псоріатична еритродермія чи арталгічна форма АП (без кісткових змін, виявлених рентгенологічно) розвиваються за першим типом з виправданим застосуванням ГКС. При антигенній спорідненості, наприклад віруса з Т-хелперами, інфекція може довго персистувати як латентна (2-й чи 3-й типи). Внаслідок антигенної мімікрії геном віруса вбудовується в епісом ДНК клітини і, впливаючи на ферментну систему клітинної секреції, змінює антигенність компонентів синовіальної тканини, суглобового хряща з утворенням автоантигенів. У подальшому патологічний процес розвивається як хвороба імунних комплексів або набуває автоімунного характеру (псоріатичний артрит — 4-й тип), при якому патогенетично не виправданим є застосування супресивної терапії, зокрема і кортикостероїдної.

Слід зазначити, що імуноморфологічні зміни в наведеному клінічному випадку стадійно транс-

формувалися. Тому доцільним є дослідження взаємозв'язку перебігу ПХ, зокрема АП, з розвитком імунних розладів, що дає змогу обрати адекватний шлях терапевтичного втручання.

Отже, стрес-реакція має загальний перебіг і незалежно від причини стресу (психічне перенавантаження, травма, пологи, зміна обмінного стану в організмі, опіки, сепсис тощо) супроводжується значним напруженням стрес-реалізаційних систем, зокрема гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової. Дефіцит стрес-лімітаційних механізмів призводить до того, що стресорна реакція, яка первинно є адаптаційною, починає брати участь у механізмах патологічного процесу. Цим продиктована актуальність подальшого вивчення стану стрес-реалізаційної імуноендокринної системи при ПХ, зокрема АП, і доцільність проведення терапії, спрямованої на обмеження надмірної стрес-реакції.

Список літератури

- Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология гипоталамуса // И.Г. Акмаев, В.В. Гриневич— М.: Медицина, 2003.— 168 с.
- Бадокин В.В. Псориазический артрит и псориаз: проблема взаимосвязи и взаимообусловленности // Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука.— М.: Медицина, 2001.— С. 82—90.
- Беляев Г.М., Рижко П.П. Псориаз, псориазическая артропатия / 3-е изд., доп.— М.: Мед. Пресс-информ, 2005.— 272 с.
- Гриневич В.В., Акмаев И.Г., Волкова О.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем.— СПб: Symposium, 2004.— 159 с.
- Жирионкина Н.П., Олейникова Е.А. Нейроиммунные эффекты интерлейкинов // Межд. мед. журн. (X).— 1999.— Т. 5, № 1.— С. 144—146.
- Зупинець І.Я., Отрішко І.А., Побережник О.Ю. та ін. Фармацевтична опіка хворих на псоріаз: шляхи підвищення якості життя // Фарм. часопис.— 2010.— № 1.— С. 70—75.
- Карнаух Ю.В. Еволюція поглядів на механізми розвитку псоріатичного артрити // Укр. терап. журн.— 2010.— № 2.— С. 101—106.
- Кваша В.П. Псоріатичний артрит (питання генезису, діагностика та лікування): автореф. дис. ...д-ра мед. наук: спец. 14.01.21 «Травматологія та ортопедія».— Х., 2007.— 33 с.
- Крыжановский Г.Н. Дизрегуляционная патология и патологические интеграции в нервной системе // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.— 2009.— Т. 109, № 1.— С. 4—9.
- Кубанова А.А., Ризова Е., Николас Дж.Ф. и др. Роль иммунных воспалений в патогенезе псориаза: новые стратегии биологической терапии и значимость пути IL-12/23 // Вестн. дерматол., венерол.— 2009.— № 2.— С. 4—15.
- Малахов В.О., Монастирський В.О. Сучасні уявлення про імуноендокринну систему в нормі та при патології // Новости медицины и фармации.— 2010.— № 16.— С. 3—4.
- Мартюшев-Поклад А.В., Воронина Т.А. Стресс-лимитирующие системы и нейрональная пластичность в патогенезе психических и неврологических расстройств // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.— 2003.— Т. 2, № 4.— С. 15—25.
- Молочков В.А., Бадокин В.В., Альбанова В.И. и др. Псориаз и псориазический артрит.— М., 2007.— 306 с.
- Полегаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема. Имуноендокринная регуляция гомеостаза.— М.: Медицина, 2002.— 168 с.
- Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патол. физиол. и эксперим. терапия.— 2000.— № 2.— С. 24.
- Селье Г. Очерки об адапционном синдроме.— М.: Медгиз, 1960.— 254 с.
- Скрипиченко С.В., Булавіна В.П., Білоус А.В. Особливості етіології, перебігу та лікування псоріатичного артрити // Мед. аспекти здоров'я жінки.— 2008.— № 4 (13).— С. 82—85.
- Шевченко Т.И., Шлопов В.Г. Патологическая анатомия псориазической болезни.— К.: Укр. ИНТЕК, 2001.— 358 с.
- Gladman D.D. Psoriatic arthritis // Oxford textbook of rheumatology / Maddison P.J., Isenberg D.A., P. Woo, D.N. Glass, eds.— New-York: Oxford University Press, 1998.— P. 84—1071.
- Gonagle D., Conaghan P., Emery P. Psoriatic arthritis // Arthritis Rheum.— 1999.— Vol. 42, N 6.— P. 1080.
- Kvetnansky R., Aguilera G., Goldstein D. Stress, Neurotransmitters and Hormones. Neuroendocrine and Genetic Mechanisms // Annals of the New York Academy of Sciences.— 2008.— N 109.— P. 450—456.
- Plotnikoff N.P., Faith R.E., Murgo A.G. et al. Cytokines: Stress and Immunity.— Second Edition.— CRC, 2006.— 405 p.
- Veale D., Ritchlin C., Fitz O. Gerald Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis.— 2005.— Vol. 64 (suppl. III).— P. 26—29.

О.О. Сызон, В.И. Степаненко

Роль стресс-системы в развитии артропатического псориаза

Цель работы — отследить путем анализа особенностей динамики течения псориатической болезни (ПБ) на примере рассмотрения клинического случая в анамнезе причинно-следственный механизм обострения, прогрессирования или формирования тяжелых форм заболевания, в частности артропатического псориаза (АП), а также прогрессирования кожных псориатических проявлений с определением роли стресс-реакции в их развитии.

Материалы и методы. Проведено исследование психосоматического состояния больной и стресс-реализующей иммунонейроэндокринной системы в начале прогрессирования артропатического псориаза и в периоде ремиссии кожного синдрома ПБ со сложившимся деформирующим псориатическим полиартритом (ПсА). В сыворотке крови пациентки определялись концентрации триггерных цитокинов — IL-1 β , IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , стрессорных гормонов — АКТГ и кортизола, состояния клеточно-гуморального иммунитета (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, иммунорегуляторный индекс, уровни IgM, IgG).

Результаты и обсуждение. Данные наших клинических исследований подтверждают активацию стресс-системы при АП, в частности особенно достоверное повышение уровней IL-8, IL-10, TNF- α , АКТГ, кортизола с одновременно существенно сниженным уровнем IL-1 β , IL-17, что свидетельствует о напряженности стресс-реализующих механизмов при деформирующем ПсА, несмотря на клиническую стабилизацию кожно-суставного псориатического процесса.

Выводы. Таким образом, указанные показатели являются ключевыми медиаторами стресс-реализующей иммунонейроэндокринной системы и играют неоднозначную роль при развитии ПБ, АП, а их разнообразные эффекты требуют дальнейшего изучения.

О.О. Syzon, V.I. Stepanenko

Role of stress-system in the development of psoriasis arthropica

The purpose of the study was to track the causal mechanism of exacerbation, progression or formation of severe forms of the disease, in particular psoriasis arthropica (PA), as well as the progression of cutaneous manifestations of psoriasis with the definition of the role of stress response in their development by analyzing features of the dynamics of flow of psoriatic disease (PD) on the example of reviewing a clinical case in anamnesis.

Materials and methods. Examination of the psychosomatic condition and stress-making immunoneuroendocrine system of a patient was conducted at the beginning of psoriasis arthropica progression and in the remission period of the PD dermatic syndrome with established deforming psoriatic polyarthritis (PsA). In the patient's blood serum, the concentrations of trigger cytokines — IL-1 β , IL-8, IL-10, IL-17, TNF α , stress hormones — ACTH and cortisol, the states of cell-humoral immunity (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, immunoregulatory index, levels of IgM, IgG) were identified.

Results and discussion. The results of our clinical research confirm the activation of the stress-system during PA, in particular by highly significant elevation of levels of IL-8, IL-10, TNF α , ACTH, cortisol along with the simultaneous significant decrease of levels of IL-1 β , IL-17, which indicates the tension of the stress-making mechanisms of the patients with deforming PsA, in spite of clinical stabilization of dermato-articular psoriatic process.

Conclusions. Therefore, the above mentioned indications appear to be key mediators of stress-making immunoneuroendocrine system and play an equivocal role in the development of PD, PA. Their diverse effects require further investigation.