

Т.В. Коротаева¹, Е.Ю. Логинова¹, А.А. Новиков¹, Н.В. Климова¹, Е.Н. Александрова¹, Ш.Ф. Эрдес¹,
Л.Н. Денисов¹, Е.Л. Насонов¹, Н.Н. Фирсов²

¹Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва,

²РГМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ: ПОИСК ВЗАИМОСВЯЗЕЙ С ВОСПАЛЕНИЕМ И РЕОЛОГИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ КРОВИ

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева tatianakorotaeva@gmail.com

Цель: определить уровень интерлейкинов (ИЛ) 6 и 10, фактора некроза опухоли α (ФНО α), сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) в сыворотке крови больных псориатическим артритом (ПсА) и их взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами воспаления и агрегацией эритроцитов (АЭ).

Материал и методы. 80 больным ПсА [45 женщин и 35 мужчин, средний возраст $41,7 \pm 10,5$ года, средняя длительность ПсА $5,0$ ($2,0$; $12,5$) года, средняя длительность псориазиса 15 (4 ; 26) лет, DAS $3,9$ ($3,09$; $5,16$)] измеряли уровень С-реактивного белка (СРБ) методом иммунонефелометрии (BN, ProSPEC, Siemens), а также ФНО α , ИЛ 6 и 10, СЭФР в сыворотке крови с использованием технологии X-MAP на приборе BioPlex-200 (Панель Human 27-Plex Bio-Rad, США). Контролем служили образцы крови 16 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Параметры АЭ [T_1 (с); Kt (усл. ед.); β (с⁻¹), $I_{2.5}$ (%)] определяли методом регистрации интенсивности обратного светорассеяния. Рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный разброс [Q25; Q75], среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), при сравнении показателей применяли критерий Манна–Уитни и t-критерий Стьюдента, корреляционный анализ проводился с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (R), статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Результаты. Обнаружено значимое повышение уровня ИЛ 6, 10, ФНО α и СЭФР в сыворотке крови больных ПсА по сравнению с контролем и нарушение реологических свойств крови. Найдены значимые корреляции между уровнем большинства цитокинов (ИЛ 6, 10, СЭФР) как с показателями клинико-лабораторной активности ПсА (ОБП, ЧПС, ЧБС, ОЗВ, DAS, СОЭ, Фг), так и с большинством параметров АЭ (T_1 , Kt и $I_{2.5}$). Не выявлено значимых взаимосвязей между СЭФР и СРБ.

Выводы. Повышение клинико-лабораторной активности ПсА сопровождается системной активацией иммунологических медиаторов воспаления и неангиогенеза, а также нарушением реологических свойств крови, что подтверждает взаимодействие этих факторов в иммунопатогенезе заболевания.

Ключевые слова: псориатический артрит, агрегация эритроцитов, интерлейкины 6 и 10, фактор некроза опухоли α , сосудистый эндотелиальный фактор роста

CYTOKINE PROFILE IN PSORIATIC ARTHRITIS: SEARCH FOR RELATIONSHIPS WITH INFLAMMATION AND BLOOD RHEOLOGICAL PROPERTIES

T.V. Korotaeva¹, E.Yu. Loginova¹, A.A. Novikov¹, N.V. Klimova¹, E.N. Aleksandrova¹, Sh.F. Erdes¹,
L.N. Denisov¹, E.L. Nasonov¹, N.N. Firsov²

¹Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²N.I. Pirogov Russian State Medical University, Moscow

Contact: Tatiana Viktorovna Korotaeva tatianakorotaeva@gmail.com

Objective. To estimate the serum levels of interleukins (IL) 6 and 10, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with psoriatic arthritis (PSA) and their relationship with the clinical and laboratory parameters of inflammation and with erythrocyte aggregation (EA).

Material and methods. The authors measured the serum levels of C-reactive protein (CRP) by immunonephelometry (BN, ProSPEC, Siemens) and those of TNF- α , IL-6 and IL-10, and VEGF by X-MAP technology using a BioPlex-200 system (Panel Human 27-Plex Bio-Rad, USA) in 80 patients with PSA [45 women and 35 men; mean age 41.7 ± 10.5 years, mean duration of PSA and psoriasis was 5.0 (2.0 ; 12.5) and 15 (4 ; 26) years, respectively; DAS 3.9 (3.09 ; 5.16)]. The blood samples from 16 healthy donors matched to the examinees for gender and age served as a control. The parameters of EA [T_1 (c); Kt (arb. units); β (c⁻¹), $I_{2.5}$ (%)] were estimated, by recording the rate of back light scattering. The median (Me) and interquartile range [Q25; Q75], and mean and standard deviations ($M \pm \sigma$) were calculated; the indicators were compared by the Mann–Whitney test and Student's t test. Correlation analysis was made using the Spearman rank correlation coefficient (R); $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results. There were significantly higher serum levels of IL-6 and IL-10, TNF- α , and VEGF in patients with PSA than in the controls, and impaired blood rheological properties. There were significant correlations of the level of most cytokines (IL-6 and IL-10, VEGF) with both the values of the clinical and laboratory activity of PSA (self-rated pain, the number of swollen and tender joints, a physician's assessment of disease activity, DAS, erythrocyte sedimentation rate, and fibrinogen) and most parameters of EA (T_1 , Kt and $I_{2.5}$). No significant relationships were found between VEGF and CRP.

Conclusion. The enhanced clinical and laboratory activity of PSA is attended by the systemic activation of immunological mediators of inflammation and neoangiogenesis and by impaired blood rheological properties, which supports the interaction of these factors in the immunopathogenesis of the diseases.

Key words: psoriatic arthritis, erythrocyte aggregation, interleukins 6 and 10, tumor necrosis factor- α , vascular endothelial growth factor

Согласно современным представлениям, псориазический артрит (ПсА) рассматривают как системное аутоиммунное заболевание, при котором наблюдаются нарушения как клеточного, так и гуморального иммунитета [1]. Важнейшим звеном иммунопатогенеза ПсА является дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, которые образуют регуляторную сеть и, оказывая плеiotропное действие, участвуют в патогенетических механизмах заболевания [2].

При ПсА обнаружена повышенная экспрессия интерлейкинов (ИЛ) 1 β , 15, 2, 10, 8, фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерферона γ [3, 4] в подлежащем слое и периваскулярных областях синови и в пораженной псориазом коже [5]. Имеются данные о повышении сывороточного уровня ИЛ 6 при псориазе [6]. Одним из аспектов иммунопатогенеза ПсА считают стимуляцию роста эндотелиальных клеток и неоангиогенез или рост микрососудов в синови и на участках пораженной псориазом кожи [7]. Эти процессы регулируются ФНО α , ИЛ 6 и 15, сосудистым эндотелиальным фактором роста (СЭФР) [8].

Известно, что течение крови в любой зоне микроциркуляторного русла (кожа, синовиальная оболочка, костная ткань, стенки крупных артерий) подчиняется универсальным законам микрореологии крови, где решающая роль в поддержании кровотока принадлежит агрегации и деформации эритроцитов. Не исключено, что нарушение кровоснабжения в указанных областях, тканевые иммуновоспалительные реакции и неоангиогенез взаимообусловлены. Однако сведения о взаимосвязи между повышением уровня перечисленных цитокинов в крови и клинико-лабораторными параметрами воспаления при ПсА, а также реологическими свойствами крови весьма ограничены [9, 10]. С нашей точки зрения, полученные данные помогут понять некоторые аспекты патогенеза ПсА, в том числе и с позиции участия воспаления в формировании кардиоваскулярного риска (КВР) при данном заболевании.

Цель исследования – определить уровень основных про-, противовоспалительных цитокинов и регулятора неоангиогенеза в сыворотке крови больных ПсА и их взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами воспаления и агрегацией эритроцитов (АЭ).

Материал и методы. В исследование было включено 80 пациентов (45 женщин и 35 мужчин) с достоверным ПсА, соответствующим критериям CASPAR 2006 [11], в возрасте от 20 до 62 лет (в среднем 41,7 \pm 10,5 года), с длительностью ПсА от 0,2 до 42 лет [в среднем 5,0 (2,0; 12,5) года], псориаза – от 0 до 49 лет [в среднем 15 (4; 26) лет], DAS 3,9 (3,09; 5,16).

При оценке активности учитывалось число болезненных (ЧБС 78) и припухших суставов (ЧПС 76), по визуаль-

ной аналоговой шкале (ВАШ, мм) определялись оценка боли в суставах пациентом (ОБП), активность заболевания по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ). Рассчитывали суставной индекс Ричи (ИР) и индекс активности по формуле: $DAS=0,54 \cdot \sqrt{(ИР)+0,065 \cdot (ЧПС)+0,330 \cdot \ln(COЭ)+0,0072 \cdot (OЗП)}$.

Использовали следующие пороговые значения DAS: высокая активность – DAS>3,7; умеренная активность – DAS от 2,4 до 3,7; низкая активность – DAS \leq 2,4 [12].

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) определяли методом иммунонефелометрии (BN, ProSPEC, Siemens), фибриногена (Фг, г/л) – коагулометрическим методом на анализаторе Sysmex, SA-500 (Япония), СОЭ (мм/ч) – стандартным методом (по Вестергрэну). Уровни ФНО α , ИЛ 6 и 10 и СЭФР в сыворотке крови измеряли с использованием технологии X-MAP на приборе BioPlex-200 (Панель Human 27-Plex Bio-Rad, США). Контролем служили образцы крови 16 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Агрегометрию выполняли при стандартном гематокрите 0,40 не позднее чем через 4 ч после забора крови в соосно-цилиндрическом эритроагрегометре методом регистрации интенсивности обратного светорассеяния [13] от образца крови, стабилизированной ЭДТА. Рассчитывали следующие показатели АЭ:

Kt (с⁻¹) – общая скорость образования агрегатов эритроцитов;

T₁ (с) – время образования линейных агрегатов эритроцитов;

I_{2,5} (%) – параметр, характеризующий прочность самых крупных агрегатов эритроцитов;

β (с⁻¹) – гидродинамическая прочность агрегатов эритроцитов.

Статистический анализ результатов. Рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный разброс [Q25; Q75], среднее и стандартное отклонение [M \pm σ], при сравнении показателей применяли критерий Манна–Уитни и t-критерий Стьюдента, корреляционный анализ проводился с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (R), статистически значимым считали уровень p<0,05.

Результаты исследования. Результаты исследования иммунологических медиаторов воспаления и ангиогенеза – ИЛ 6 и 10, ФНО α и СЭФР – в сыворотке крови больных ПсА и здоровых доноров представлены на рис. 1 и 2. Как видно из рис. 1, концентрация ФНО α у больных ПсА была значимо выше – 78,5 [52,6; 101,0] пг/мл, чем у здоровых доноров – 31,4 [11,3; 61,7] пг/мл (p<0,05).

Уровень СЭФР в основной группе был существенно выше, чем в контроле, – 170,8 [90,7; 302,4] и 113,8 [42,2; 205,6] пг/мл соответственно (p<0,05).

Концентрации цитокинов ИЛ 6 и 10 у пациентов с ПсА также были существенно выше, чем в контроле: для ИЛ 6 – 25,4 [2,3; 39,4] и 8,9 [5,0; 14,0] пг/мл, ИЛ 10 – 62,6 [40,0; 85,5] и 6,7 [1,2; 11,6] пг/мл соответственно, для всех p<0,05 (см. рис. 2).

Сравнительная оценка параметров агрегации эритроцитов показала выраженные нарушения: у больных ПсА установлено существенное снижение времени образования линейных агрегатов эритроцитов T₁, увели-

Таблица 1

Реологические параметры крови больных ПсА (n=80) и здоровых доноров (n=200), M \pm σ

Показатели	Здоровые доноры (n=200)	Больные ПсА (n=80)
T ₁ , с	10,0 \pm 2,3	5,9 \pm 1,7*
Kt, с ⁻¹	0,18 \pm 0,07	0,46 \pm 0,23*
I _{2,5} , %	-21,0 \pm 5,5	-10,7 \pm 7,6*
β , с ⁻¹	28,5 \pm 6,1	53,35 \pm 16,91*

Примечание. *p<0,05 – различия параметров АЭ у больных ПсА и здоровых доноров.

чение общей скорости АЭ Кt, параметра прочности самых крупных агрегатов эритроцитов I_{2,5} и гидродинамической прочности агрегатов эритроцитов (табл. 1). У части пациентов обнаружен низкий уровень ИЛ 6 (n=20) и ИЛ 10 (n=10) – 2,33 и 7,93 пг/мл соответственно. Выявлено, что данные больные соответствовали более низкой активности ПсА и степени нарушения реологических свойств крови. Найденные различия по параметрам клиничко-лабораторной активности ПсА и АЭ представлены в табл. 2.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие статистически значимых прямых взаимосвязей между показателями большинства цитокинов и клинической активностью ПсА. Выявлена корреляционная связь между ИЛ 6 и ОБП (R=0,36), ЧПС и ОЗВ (R=0,29 и 0,28 соответственно), а также с показателями ЧБС и DAS (R=0,27 в обоих случаях, для всех p<0,05). Для ИЛ 10 также обнаружены прямые значимые корреляции с параметрами активности ПсА: DAS (R=0,35), ОБП (R=0,41), ОЗВ и ОЗП (R=0,29 в обоих случаях), для всех p<0,05. То же отмечено и для регулятора неоангиогенеза: найдены прямые значимые взаимосвязи СЭФР с ОБП (R=0,43), DAS (R=0,31), ЧБС и ЧПС (R=0,27 и 0,23 соответственно, для всех p<0,05). Обнаружены прямые корреляции между ИЛ 6, ИЛ 10, СЭФР и СОЭ (R=0,33; 0,33; 0,25 соответственно), а также между ИЛ 6, ИЛ 10 и уровнем СРБ (R=0,41 и 0,28 соответственно, для всех p<0,05). Статистически значимых корреляций между СЭФР и СРБ не найдено (табл. 3). Матрица диаграмм рассеяния для значимых ранговых корреляций между клиничко-лабораторными показателями активности ПсА и цитокиновым профилем представлена на рис. 3.

Оценка взаимосвязей между временем образования линейных агрегатов эритроцитов T₁ и уровнями цитокинов

Таблица 2

Различия (p) по показателям клиничко-лабораторной активности ПсА и АЭ между группами с низким и высоким уровнем ИЛ 6 и 10 (U-критерий Манна–Уитни)

Показатель	p (ИЛ 6)	p (ИЛ 10)
T ₁	0,011*	0,020*
Kt	0,007*	0,048*
I _{2,5}	0,051	0,002*
СОЭ	0,021*	0,009*
Фг	0,008*	0,009*
DAS	0,010*	0,216
ИР	0,044*	0,275
ОЗП	0,114	0,035*
ОЗВ	0,018*	0,087
ОБП	0,001*	0,108
ЧБС	0,016*	0,479
ЧПС	0,007*	0,831
СРБ	0,001*	0,030*

Примечание. *p<0,05 – достоверные различия между параметрами в зависимости от концентрации цитокинов.

(табл. 4) показала наличие значимых обратных корреляций с величиной регулятора ангиогенеза СЭФР (R=-0,43), регуляторного цитокина с противовоспалительной активностью ИЛ 10 (R=-0,43) и провоспалительного – ИЛ 6 (R=-0,38), для всех p<0,05.

Выявлены прямые корреляции между большинством цитокинов и общей скоростью образования агрегатов эритроцитов. Величина Kt статистически значимо коррелировала с концентрацией СЭФР (R=0,39), ИЛ 10 (R=0,35) и ИЛ 6 (R=0,33), для всех p<0,05. Среди гемореологических параметров показатель прочности самых крупных агрегатов эритроцитов I_{2,5} был связан с уровнем СЭФР в меньшей степени (R=0,26). С другими цитокинами взаимо-

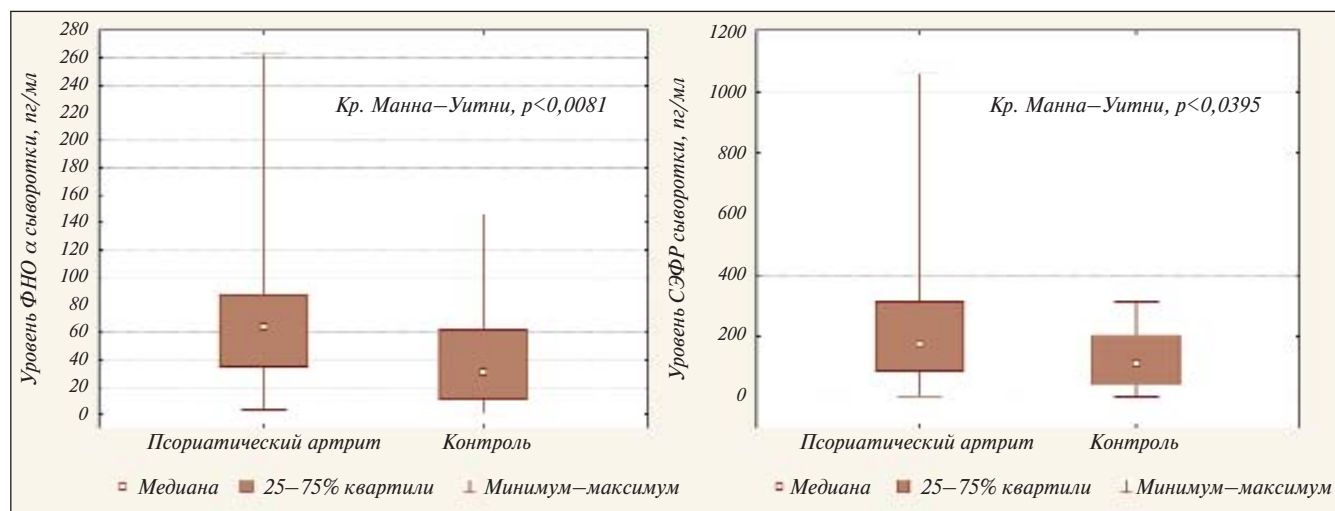


Рис. 1. Уровень ФНО α и СЭФР в сыворотке крови больных ПсА (n=80) и здоровых доноров (n=16)

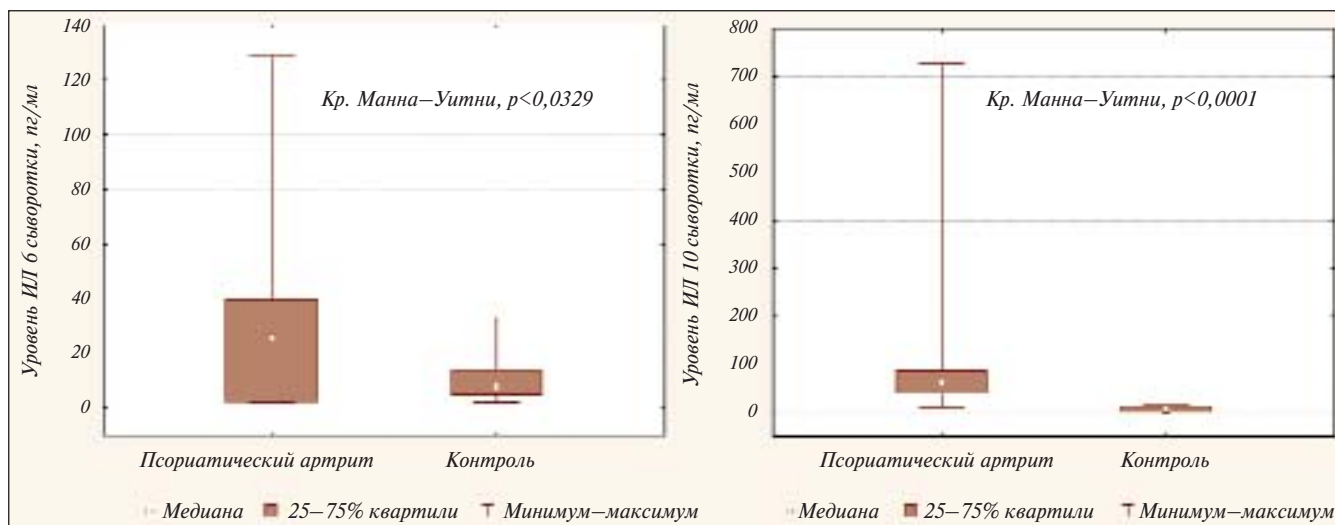


Рис. 2. Уровень ИЛ 6 и 10 в сыворотке крови больных ПсА (n=80) и здоровых доноров (n=16)

Таблица 3

Взаимосвязь показателей клинической активности ПсА с уровнями цитокинов в сыворотке крови (R; p<0,05)

Показатели	ИЛ 6	ИЛ 10	СЭФР
DAS	0,27	0,35	0,31
ОБП	0,36	0,41	0,43
ЧБС	0,27	н.з.	0,27
ЧПС	0,29	н.з.	0,23
ОЗВ	0,28	0,29	н.з.
ОЗП	н.з.	0,29	н.з.
Длительность ПсА	н.з.	н.з.	0,27
СРБ	0,41	0,28	н.з.
СОЭ	0,38	0,33	0,25

Примечание. н.з. – нет значимых корреляций.

Таблица 4

Коэффициенты корреляции реологических параметров с концентрациями цитокинов у больных ПсА (R; p<0,05)

Показатели	T ₁	Kt	I _{2,5}
СЭФР	-0,43	0,39	0,26
ИЛ 6	-0,38	0,33	0,31
ИЛ 10	-0,43	0,35	0,33

связь оказалась более выраженной (см. табл. 4) – найдена положительная корреляция I_{2,5} с ИЛ 6 и ИЛ 10 (R=0,31 и 0,33 соответственно, для всех p<0,05). Матрица диаграмм рассеяния для значимых ранговых корреляций между показателями АЭ и цитокиновым профилем у больных ПсА представлена на рис. 4.

Не выявлено значимых корреляций между уровнем ФНО α, активностью ПсА и параметрами АЭ, а также между величиной гидродинамической прочности агрегатов эритроцитов и концентрацией всех цитокинов.

Обсуждение. В последнее время активно изучается роль различных цитокинов и неангиогенеза (образование новых микрососудов) в патогенезе ПсА. Полагают, что при ПсА механизм ангиогенеза запускается довольно рано, на субклинической стадии «пре-артрита» [14], и регулируется такими цитокинами, как ФНО α, СЭФР, ангиопоэтин 1 и 2 (АНП 1 и 2), трансформирующий фактор роста β (ТФР β). В периваскулярных областях кожи и синовии отмечается повышенное содержание данных цитокинов, что может быть связано с хронической гипоксией в зонах воспаления [15–17].

Результаты нашего исследования показали существенное повышение в сыворотке крови больных активным ПсА (средний DAS>3,7), длительностью болезни >2 лет, всех исследуемых цитокинов – ФНО α, ИЛ 6 и 10 и СЭФР – по сравнению с контролем. Эти данные согласуются с мнением ряда исследователей о том, что повышение клинико-лабораторной активности ПсА сопровождается системной и тканевой активацией иммунологических медиаторов воспаления и неангиогенеза [18, 19].

У 105 больных с заболеванием из группы спондилоартритов (преимущественно с анкилозирующим спондилитом) найдена прямая корреляция между повышением уровня СЭФР в сыворотке крови и индексом активности BASDAI, а также СРБ и СОЭ [20].

Выявленная нами впервые при ПсА взаимосвязь между повышением концентрации СЭФР в сыворотке крови и клинической активностью, а также длительностью ПсА подтверждает данные об участии неангиогенеза в развитии этого заболевания [21]. Есть мнение, что при ПсА в ближайшей перспективе именно неангиогенез станет но-

вой мишенью направленной терапии [22]. Ожидается, что применение специфических антиангиогенных препаратов будет влиять не только на процессы образования новых сосудов при ПсА, но и на клиническую активность заболевания.

В настоящее время в терапии ревматических заболеваний используется ряд препаратов, влияющих на ангиогенез: циклоспорин [23], ингибитор ФНО α инфликсимаб [24]. При ПсА изучалась эффективность специфического антагониста неоангиогенеза – PPAR γ лиганда пиоглитазона. Лечение данным препаратом оказало положительный клинический эффект как на кожные, так и на суставные проявления ПсА, но его дальнейшее изучение приостановлено из-за ряда нежелательных эффектов [25].

Доказан антипсориатический эффект ИЛ 10 – регуляторного цитокина с противовоспалительным действием, который модулирует активацию эндотелиальных клеток и ангиогенез *in vitro*, снижает секрецию коллагена, матричных металлопротеиназ (ММП), влияет на дифференциацию/активацию остеокластов, блокируя остеокластогенез [26].

Установлено, что длительное лечение ИЛ 10 при псориазе уменьшает частоту обострений заболевания и увеличивает вероятность ремиссии [27]. Подобная эффективность ожидалась и при ПсА. Однако в небольшом плацебоконтролируемом исследовании (29 больных ПсА) терапия растворимым ИЛ 10, вызывая значимое снижение выраженности псориаза (уменьшение PASI на 30%), не оказала заметного влияния на артрит, несмотря на снижение уровня маркеров эндотелиальной неоваскуляризации (Р-селектин в плазме крови, $\alpha\beta_3$ интегрин и ММП 3 в синовии) [28].

Несомненная роль в патогенезе ПсА и псориаза принадлежит ИЛ 6 – плеiotропному провоспалительному цитокину, который синтезируется в большом количестве в ответ на системное воспаление. ИЛ 6, синергически взаимодействуя с ИЛ 1 и ФНО α , вызывает гиперпродукцию эпидермального фактора роста и способствует гиперпролиферации клеток эпидермиса. Доказана взаимосвязь между сывороточным уровнем данного цитокина и тяжестью ПсА – выявлена корреляция между ИЛ 6 и ЧБС, СРБ и СОЭ [29], что согласуется с полученными нами данными.

Нами впервые обнаружено, что при ПсА повышение уровней цитокинов и клинико-лабораторных параметров воспаления сопровождается нарушением АЭ. Взаимосвязь между нарушением реологических свойств крови и лабора-

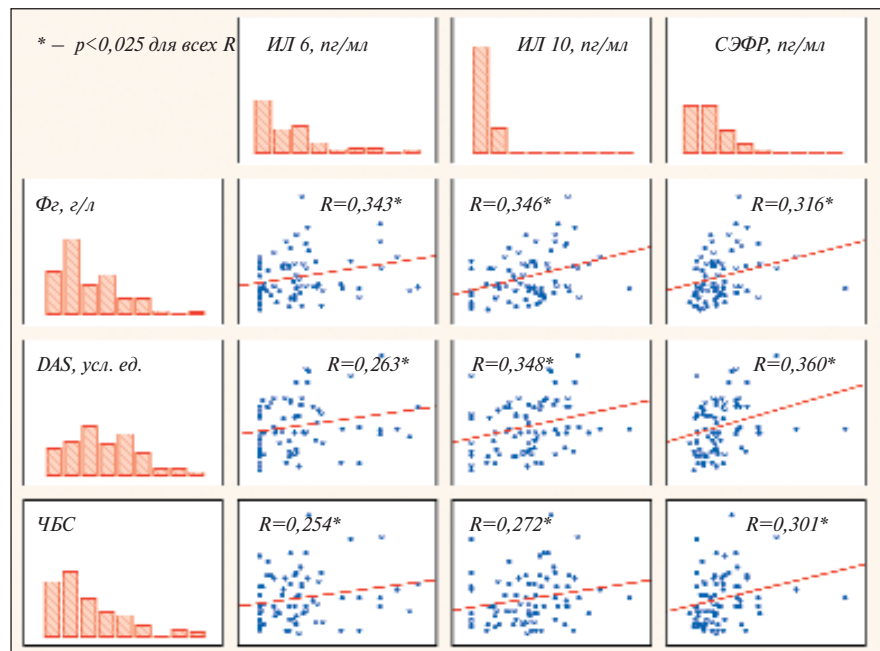


Рис. 3. Матрица диаграмм рассеяния для значимых ранговых корреляций между клинико-лабораторными показателями и цитокиновым профилем у больных ПсА (n=80)

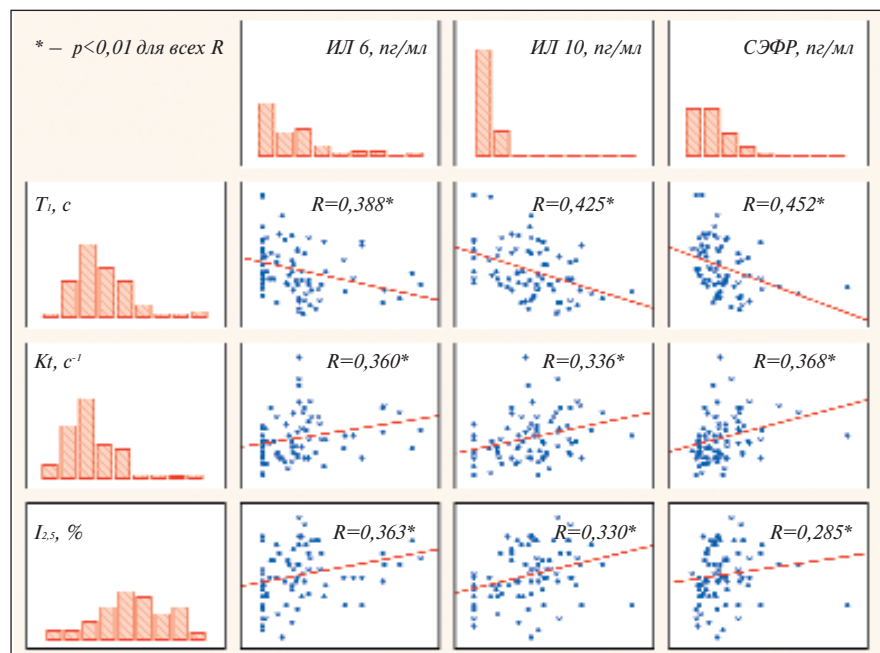


Рис. 4. Матрица диаграмм рассеяния для значимых ранговых корреляций между показателями АЭ и цитокиновым профилем у больных ПсА (n=80)

торными признаками воспаления (СОЭ, Фг, СРБ) и клиническими проявлениями активности заболевания (ОЗП, ОБП, ЧБС, ЧПС и т. д.) была подтверждена нами ранее [30]. Выявленные корреляции между уровнем большинства исследуемых цитокинов в сыворотке крови с параметрами клинической активности ПсА и агрегации эритроцитов объясняются тем, что при РЗ системное воспаление сопровождается тканевыми иммунопатологическими реакциями, изменением гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла различной локализации, а значит и нарушением реологических свойств крови [31].

По-видимому, обнаруженные взаимосвязи между уровнями про- и противовоспалительных цитокинов, а также регулятора неоангиогенеза и параметрами АЭ в обследуемой группе больных ПсА свидетельствуют в пользу предположения об участии медиаторов иммунной системы в структурных изменениях, происходящих в сосудистой стенке, и подтверждают гипотезу о роли иммуновоспалительных, реологических нарушений и механизмов неоангиогенеза в формировании КВР при данной патологии [32–34].

Таким образом, проведенные нами исследования показывают, что повышение активности воспалительного процесса у больных ПсА сопровождается не только изменением уровней ИЛ 6, 10, ФНО α и СЭФР, но и нарушением

суспензионной стабильности крови, что подтверждает взаимодействие этих факторов в иммунопатогенезе заболевания. Не исключено, что синергическое действие иммуновоспалительных и гемореологических факторов внутри артериальной сосудистой стенки способствует, в конечном счете, высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний при ПсА [35]. Очевидно, что усиление агрегации эритроцитов связано с иммуновоспалительными процессами (общее и тканевое воспаление, неоангиогенез) при ПсА. Мы считаем, что исследования по уточнению роли различных цитокинов в патогенезе ПсА являются перспективными в связи с разработкой новых лекарственных препаратов, способных влиять на течение и прогноз заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Veale D., Ritchlin C., FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;65(2):26–9.
2. Mease P.I., Antoni C.E. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):78–82.
3. Ritchlin C., Haas-Smith S.A., Hicks D. et al. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998;25:1544–52.
4. Kane D., Gogarty M., O'Leary J. et al. Reduction of synovial sublining layer inflammation and proinflammatory cytokine expression in psoriatic arthritis treated with methotrexate. *Arthr Rheum* 2004;50:3286–95.
5. Danning C., Illei G., Hitchon C. et al. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappa Bp65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthr Rheum* 2000;43:1244–56.
6. Ohta Y., Katayama I., Funato T. et al. In situ expression of messenger RNA of interleukin-1 and interleukin-6 in psoriasis: interleukin-6 involved in formation of psoriatic lesions. *Arch Dermatol Researh* 1991;283(6):351–6.
7. Veale D., Yanni G., Rogers S. et al. Reduced synovial membrane ELAM-1 expression, macrophage numbers and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1993;36:893–900.
8. Assadulah K., Sabat R., Friedrich M. Interleukin-10: an important immunoregulatory cytokine with major impact on psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004;3(2):185–92.
9. Spadaro A., Taccari E., Riccieri V. et al. Interleukin-6 and soluble Interleukin-2-receptor in psoriatic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14(4):413–6.
10. Drourt M., Saas P., Billot M. et al. High serum vascular endothelial growth factor correlates with disease activity of spondylarthropathies. *Clin Exp Immunol* 2003;132(1):158–62.
11. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthr Rheum* 2006;54:2665–73.
12. Gladman D., Helliwell P., Mease P. et al. Assessment of patients with psoriatic arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50(1):24–35.
13. Firsov N.N., Bjelle A., Korotaeva T.V. et al. Clinical application of measurement of spontaneous erythrocyte aggregation and disaggregation. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998;18:87–97.
14. Ritchlin C. Psoriatic disease – from skin to bone. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;12(3):698–706.
15. Peters R. Vascular endothelial growth factor and the angiopoietins. Working together to build a better blood vessel. *Circulation Res* 1998;83:342–3.
16. Fearon U., Reece R.J., Blythe D. et al. Synovial cytokine and growth factor regulation of MMPs/TIMPs: implication for erosions and angiogenesis in early rheumatoid and psoriatic arthritis patients. *Ann N Y Acad Sci* 1999;872:619–21.
17. Creamer D.J., Jaggard R., Allen M. et al. Overexpression of the angiogenic factor platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in psoriatic epidermis. *Br J Dermatol* 1997;137:851–5.
18. Partsch G., Sreiner G., Leeb B. et al. Highly increased levels of tumor necrosis factor alpha and other cytokines in psoriatic arthritis. *J Rheum* 1997;24:518–23.
19. Canete J., Pablos J., Sanmarti R. et al. Antiangiogenic effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab in psoriatic arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50:1636–41.
20. Drourt M., Saas P., Billot M. et al. High serum vascular endothelial growth factor correlates with disease activity of spondylarthropathies. *Clin Exp Immunol* 2003;132(1):158–62.
21. Veale D., FitzGerald O. Psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16(4):523–35.
22. McInnes I. Cytokine targeting in psoriasis and psoriatic arthritis: beyond TNFalpha. *Ernst Shering Res Found Workshop* 2006;56:29–44.
23. Fraser A.D., van Kuijk A.W., Westhoven R. et al. A randomized, double blind, placebo controlled, multicenter trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporine in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:859–64.
24. Goedkoop A.Y., Kraan M.C., Picavet D.I. Deactivation of endothelium and reduction in angiogenesis in psoriatic skin and synovium by low infliximab therapy in combination with stable methotrexate therapy. *Arthr Res Ther* 2004;6:326–34.
25. Bognartz T., Coras B., Vogt T. et al. Treatment of active psoriatic arthritis with the PPARgamma ligand pioglitazone: an open-label pilot study. *Rheumatol (Oxford)* 2005;44:126–9.
26. Lacraz S., Nicod L., Chicheportiche R. et al. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human monocuclear phagocytes. *J Clin Invest* 1995;96:2304–8.
27. Asadullah K., Friedrich M., Hannaken S. et al. Effects of systemic interleukin-10 therapy on psoriatic skin lesions: histological, immunohistological and molecularbiological findings. *J Invest Dermatol* 2001;116:721–7.
28. McInnes I., Illei G., Carol L. et al. IL-10 improves skin disease and modulates endothelial activation and leukocyte effector function in patients with psoriatic arthritis. *J Immunol* 2001;167:4075–82.
29. Alenius G.M., Eriksson C., Rantapaa Dahlqvist S. Interleukin-6 and soluble Interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(1):120–3.
30. Коротаева Т. В., Логинова Е. Ю., Навикова Д. С. и др. Реологические свойства крови при псориатическом артрите: связь с воспалением и сердечнососудулярным риском. *Науч-практич ревматол* 2009;5:13–7.
31. Baskurt O.K., Uyuklu M., Ulker P. et al. Comparison of three instruments for measuring red blood cell aggregation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009;43(4):283–98.
32. Herrmann J., Lerman L., Mukhopadhyay D. et al. Angiogenesis in Atherogenesis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2006;26:1948–57.
33. Feinstein S. Contrast Ultrasound Imaging of the Carotid Artery Vasa Vasorum and Atherosclerotic Plaque Neovascularization. *J Am Col Card* 2006;48:236–43.
34. Leong T., Fearon U., Veale D. Angiogenesis in psoriasis and psoriatic arthritis: clues to disease pathogenesis. *Curr Rheum Rep* 2005;7(4):325–9.
35. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999;616 с.

Поступила 27.09.10