

© КУНДЕР Е.В., 2012

## ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

КУНДЕР Е.В.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
кафедра кардиологии и ревматологии

**Резюме.** Псориатический артрит относится к группе спондилоартропатий и представляет собой хроническое, прогрессирующее, деструктивное, воспалительное поражение суставов, ассоциированное с псориазом. Существует ряд объективных трудностей своевременной верификации псориатического артрита. Псориатическому артриту посвящено большое количество исследований. Изучаются этиология и патогенез заболевания, клиническая картина, принципы дифференциальной диагностики, классификация, разрабатываются критерии диагностики заболевания. Огромное внимание уделяется лечению псориатического артрита, исследуются возможности применения новых лекарственных препаратов, в частности биологических агентов.

В обзоре систематизированы данные современной литературы, посвященные эпидемиологии, социально-экономической значимости и этиопатогенезу псориатического артрита.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, эпидемиология, этиопатогенез.

**Abstract.** Psoriatic arthritis belongs to the group of spondyloarthropathies and is a chronic, progressive, destructive, inflammatory joint disease associated with psoriasis. There are a number of objective difficulties of timely verification of psoriatic arthritis. Psoriatic arthritis is the subject of lots of studies. The etiology and pathogenesis of the disease, the clinical picture, the principles of differential diagnosis, classification, diagnostic criteria of the disease are investigated nowadays. Great attention is paid to the treatment of psoriatic arthritis, the use of new drugs, biological agents in particular. This review of modern literature data is devoted to epidemiology, socio-economic importance and etiopathogenesis of psoriatic arthritis.

**П**сориатический («psora» - по-гречески чесотка, парша) артрит (ПА) представляет собой хроническое, прогрессирующее, деструктивное, воспалительное поражение суставов, сопровождающееся костной резорбцией, по-

ражением осевого скелета и энтезопатиями, ассоциированное с псориазом. ПА является, по сути, компонентом псориатической болезни – прогрессирующим системным заболеванием, включающим в себя следующие синдромы: кожный, суставной, синдром ониходистрофии и висцеральный.

ПА имеет древнюю историю. В средневековье псориаз называли «императорской» болезнью или «розой дьявола». Во времена Гиппократы псориаз обозначали

*Адрес для корреспонденции:* 220013, г. Минск, пр-т Независимости, 64, 1-я городская клиническая больница, кафедра кардиологии и ревматологии ГУО «БЕЛМАПО». Тел.моб.: +375 (29) 677-82-20, e-mail: [elsid7@mail.ru](mailto:elsid7@mail.ru) – Кундер Е.В.

как «lepra» или «psora» (чесотка, парша). Пионером в описании псориаза считается римский философ и врач Авл Корнелий Цельс (Aulus Cornelius Celsus). В пятом томе его труда «De medicina» имеются сведения о болезни кожи, соответствующие описанию псориаза. Впервые как самостоятельное заболевание псориаз охарактеризовал английский дерматолог Robert Willan (1757-1812), получивший в 1780 году в Эдинбурге звание доктора медицины за диссертацию «De inflammation jecinoris».

Большую роль в развитии учения о псориазе сыграли русские дерматологи А.Г. Полотебнов, А.И. Поспелов, которые рассматривали заболевание как системное заболевание - «псориатическую болезнь» и указывали на связь кожных проявлений с патологией внутренних органов, обменом веществ, состоянием нервной системы.

Долгие годы отсутствовала концепция артрита при псориазе как самостоятельного заболевания, а ПА зачастую идентифицировали с ревматоидным артритом (РА). В 1973 году J.M. Moll и V. Wright охарактеризовали ПА как воспалительный периферический артрит и/или спондилит, ассоциированный с псориазом и негативный по наличию ревматоидного фактора [26]. Фактически с этого времени ПА окончательно сформировался как самостоятельное заболевание [16].

На результаты эпидемиологических исследований, касающихся ПА, оказывают влияние такие факторы, как отсутствие однозначных диагностических критериев ПА до 2006, когда были разработаны критерии CASPAR [10], различия в частоте псориаза в различных географических зонах, прогресс в понимании сути заболевания, сопровождающийся улучшением качества диагностики ПА и др. [6].

Псориаз является довольно распространенным кожным заболеванием, частота в популяции составляет 1-3% [32]. Частота встречаемости артропатий при псориазе варьирует в пределах 0,9-25%, а в среднем составляет 5-10%, по некоторым данным эта цифра может достигать 40% [32].

Средняя заболеваемость ПА в мире на 100 тыс. населения составляет 7,2 (95%ДИ: 6,0-8,4), у мужчин этот показатель равен 9,1 (95%ДИ: 7,1-11,0), у женщин – 5,4 (95%ДИ: 4,0-6,9). Наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости ПА в последнее десятилетие (9,8 (95%ДИ: 7,7-11,9)) по сравнению с предшествующим (3,6 (95%ДИ: 2,0-5,2)) [41]. Наряду с частотой развития самого заболевания генетические особенности определяют и характер течения болезни. Например, у жителей Китая, Индии, Ирана, арабских стран и Малайзии чаще развивается ПА как полиартрит в 4 декаде жизни. В странах Азии часто возникает мутилирующий артрит, сопровождающийся поражением глаз. Жители Китая, страдающие ПА и имеющие поражение дистальных межфаланговых суставов и ногтей (ониходистрофию), имеют высокий риск развития деформаций суставов [39].

Первый пик заболеваемости ПА приходится на возраст 15-20 лет. Возникая в молодом возрасте, ПА создает неблагоприятные последствия в виде временной и стойкой нетрудоспособности, приводит к развитию физического и психологического дискомфорта [25]. Вторая волна наблюдается в возрасте 55-60 лет [31]. Поражение суставов в пожилом возрасте создает трудности постановки диагноза вследствие наличия коморбидности и возрастных изменений, а также требует корректного медикаментозного лечения.

ПА одинаково часто встречается у мужчин и женщин [32,41].

У большинства пациентов (примерно у 70%) псориаз предшествует суставному синдрому, у 15% пациентов артрит появляется более чем за 1 год до возникновения кожного синдрома, а у 15% пациентов артрит и псориаз развиваются практически одновременно [33].

Несмотря на актуальность проблемы, существуют определенные сложности с ранней диагностикой ПА у пациентов, страдающих псориазом. Исследование, проведенное в Германии, основывается на результатах обследования 2009 паци-

ентов с псориазом на наличие суставной патологии. Артрит был выявлен у 19% пациентов, причем у 4,2% из них диагноз был установлен впервые, несмотря на то, что пациенты неоднократно предъявляли жалобы, указывающие на наличие артрита, а 7,7% пациентов имели непостоянный (интермитирующий) или неспецифический суставной синдром, не полностью соответствующий критериям ПА [40].

На сегодняшний день огромную проблему во всем мире представляет собой несвоевременная верификация ПА у пациентов с псориазом, наблюдающихся в дерматологических клиниках [14]. Многие авторитетные исследователи ПА указывают на недостаточную выявляемость дерматологами артрита у пациентов, страдающих псориазом, связывая данный факт с недостаточной информированностью врачей о диагностических критериях ПА [23]. Зачастую периферический суставной синдром у пациентов рассматривается дерматологами как проявление остеоартроза и РА, а боли в позвоночнике рассматриваются как симптомы остеохондроза. Особенно опасна данная ситуация для пациентов молодого возраста, когда упускается время назначения базисной терапии, которая на более поздних стадиях болезни оказывается менее эффективной. У некоторых дерматологов существует также предубеждение в отношении метотрексата. Препарат, безусловно, имеет побочные действия и противопоказания, однако неназначение своевременной и адекватной базисной терапии приводит к тяжелым инвалидизирующим последствиям ПА и значительно ухудшает прогноз заболевания. В настоящее время дерматологи должны не только своевременно распознавать ПА и лечить суставной синдром вместе с ревматологами, но и вовремя модифицировать у наблюдаемых пациентов факторы риска кардиоваскулярной патологии [34].

### **Социально-экономическая значимость**

Социально-экономическая значимость ПА определяется, прежде всего, распростра-

ненностью в популяции и стоимостью, а также клинко-патогенетическими свойствами заболевания, степенью влияния на трудоспособность, продолжительность и качество жизни. Стоимость ПА складывается из прямых, не прямых и дополнительных (нематериальных) затрат.

Прямые затраты включают оплату диагностических мероприятий, стоимость пребывания в стационаре, стоимость лечения, зарплату медицинского персонала, а также оплату ряда немедицинских услуг (транспорта, питания и др.). Средний уровень затрат на лечение одного пациента с ПА в 2002 году в Германии был равен 3156 €, причем стоимость лекарственных препаратов составила 27-42% [19]. В Венгрии проведены исследования по сравнению стоимости ведения пациентов с ПА и РА. Оказалось, что в среднем прямые медицинские расходы, прямые немедицинские, не прямые и общие расходы составили 1876, 794, 2904 и 5574 € на пациента в год соответственно. Сумма расходов коррелировала с показателями шкалы НАQ и площадью поражения кожи. Стоимость ведения пациента с РА, однако, оказалась выше, чем стоимость ведения пациента с ПА. Авторы указывают, что расходы на лечение пациентов с ПА в Венгрии гораздо ниже, чем в высокоразвитых странах Европы [11].

Непрямые затраты связаны с непродизведенной продукцией вследствие снижения или утраты трудоспособности, а нередко – и преждевременной смерти больных. Непрямые расходы на пациентов с ПА в Германии в 2002 году составили 11075 €. В случае утраты более 50% функциональных возможностей не прямые расходы составили 37 440 € [19].

Хроническое течение ПА является основной причиной нетрудоспособности пациентов. Наиболее значимыми факторами риска нетрудоспособности являются пожилой возраст, женский пол, длительное течение болезни, низкий уровень образования, ограничение физической активности, выраженный болевой синдром, работа, требующая значительных физических

усилий, ручной труд, проживание в сельской местности, переохлаждения, большое количество рабочих дней в неделю, отсутствие помощи коллег [44].

Установлено, что основными причинами смерти пациентов с ПА являются кардиоваскулярные заболевания, патология органов дыхания, опухоли, травмы и отравления, причем данные причины смерти встречаются у пациентов с ПА чаще, в общей популяции [15]. Прогностическими факторами высокой смертности при ПА являются высокая активность заболевания, высокий уровень СОЭ и быстрая рентгенологическая прогрессия [15].

Увеличение смертности пациентов в большей степени связано с коморбидностью, высоким риском развития при данной патологии кардиоваскулярных осложнений, а именно раннего атеросклероза, приводящего к ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда, инсультам и тромбозам [44]. Большое значение при ПА имеют традиционные факторы риска кардиоваскулярной патологии (курение, повышенный индекс массы тела, высокие уровни ИЛ-6, С-реактивного белка, фибриногена, фактора Виллебранда и т.д.). Псориаз является независимым фактором риска кардиоваскулярной патологии [29]. Установлено, что хронический системный воспалительный процесс непосредственно участвует в развитии поражения миокарда, клапанного аппарата и сосудов [35]. Провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-18 и др.) способны активировать эндотелиальные клетки, стимулировать продукцию молекул адгезии, селектинов, факторов тканевого роста, снижать продукцию NO. Это состояние называется дисфункцией эндотелия и является начальным этапом атеросклеротического процесса.

Нематериальные затраты включают в себя снижение качества жизни пациента, которое при ПА страдает даже в большей степени, чем при РА. Существенное влияние на качество жизни пациентов оказывает необходимость постоянной медикаментозной терапии, которая нередко

сопровождается побочными явлениями. Дополнительный вклад в снижение качества жизни вносят длительный болевой синдром, ограничение подвижности, потеря трудоспособности, проблемы в семейных отношениях, потеря социального статуса, ограничение материальных возможностей, необходимость постоянного лечения и т.д.

На сегодняшний день ПА продолжает оставаться недостаточно изученной патологией. Окончательно не ясны этиология и патогенез ПА, много спорных вопросов связано с иммунопатогенезом. Активно обсуждаются патоморфологические изменения при ПА, вопросы инициации и прогрессирования артрита, спондилита, сакроилеита, энтезопатий. На сегодняшний день не существует лабораторных и инструментальных критериев, являющихся специфичными для ПА, что при большом спектре клинических проявлений, подвергающихся изменениям с течением болезни, затрудняет своевременную и точную верификацию заболевания.

### Этиопатогенез

ПА является полигенным аутоиммунным заболеванием с неизвестной этиологией. Предполагают участие средовых, генетических, а также иммунологических и сосудистых факторов. Общеизвестным фактом является генетическая предрасположенность к развитию заболеваний из группы СпА [28]. Маркером генетической предрасположенности к заболеваниям из группы СпА является носительство HLA-B27 антигена. Частота носительства HLA-B27 при ПА составляет 20-40%, при ПА с поражением позвоночника – 50-70% по сравнению с 6-8% в общей популяции [24]. Отмечена значительная ассоциация псориаза и ПА и антигена HLA-Cw6 [9], HLA-Cw0602, а также генами, регулирующими ИЛ-23 - IL23R, IL-23A, IL12B [1], генами, регулирующими ядерный фактор транскрипции (nuclear factor-kappaB) - TNIP1, TNFAIP3 и генами, модулирующими иммунный ответ посредством

Т-хелперов 2 типа – IL-4, IL-13 [7]. Существует семейная предрасположенность к псориазу и ПА. Если риск ПА у родственников первой линии выше в 40 раз по сравнению с популяционным, то риск кожного псориаза оказывается существенно ниже. В частности, если псориазом болен один из родителей, риск заболеть у ребенка составляет 8%, если псориазом страдают и мать и отец – 41% [13].

При ПА определенные аллели антигенов гистосовместимости ответственны также за характер течения и степень тяжести поражения суставов. Так, тяжелое течение ПА чаще бывает у пациентов – носителей HLA-B-17 и HLA-B-38,39 и/или DQw3, благоприятное течение заболевания отмечается у пациентов с HLA DR7, у пациентов – носителей HLA-B-27 чаще развивается аксиальное поражение, при наличии HLA-B-38, B-39 и DR-7 высока вероятность периферического артрита, наличие DR-4 и DR-3 свидетельствует о возможном раннем эрозивном процессе в суставах, носительство HLA-B-17 и Cw-6 предполагает развитие олигоартрита, а B-5 и B-7 – полиартрита [17].

Существуют три основные гипотезы патогенетической роли HLA-B27, основанные на важнейших свойствах этой молекулы, а именно: специфичности презентации пептидов в комплексе с HLA-B27, неустойчивости конформационной структуры молекулы («мисфолдинг»), а также ее способности образовывать внутри молекулы ковалентные гомодимеры, ответственные за распознавание рецепторов различных клеток лейкоцитарного ряда [24]. Однако ни одна из гипотез в отдельности не может удовлетворительно объяснить патогенез заболевания. Патогенетическая роль HLA-B27 может быть охарактеризована, исходя из общего понимания биологии этой молекулы, причем различные свойства молекулы HLA-B27, по-видимому, являются взаимозависимые по отношению к развитию заболевания.

Большое значение в патогенезе ПА имеют внешнесредовые факторы, среди которых ведущую роль играют инфекци-

онные агенты. Однако некоторые исследователи подвергают сомнению причинную роль инфекционных агентов при ПА. Доказано, что иммуновоспалительный ответ при ПА может быть результатом молекулярной мимикрии между стрептококковыми и эпидермальными антигенами [9].

Использование различных лекарственных препаратов играет немаловажную роль не только в развитии псориаза (psoriasis de novo), но в обострении патологического процесса при данном заболевании [9]. Psoriasis de novo может быть вызван применением Д-пенициллина, препаратов из группы бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, солей лития и др. Обострение кожного псориаза может возникнуть у пациентов, использующих НПВП, глюкокортикоиды, интерфероны, производные гидроксихлорохина, которые назначаются, в том числе и для лечения суставного синдрома. Данный факт необходимо учитывать при назначении лекарственной терапии пациентам с ПА и при развитии обострения кожного синдрома на фоне лечения.

Среди внешнесредовых этиологических факторов в развитии ПА имеют значение травматические воздействия [9]. Установлено, что травма примерно в 10% случаев является триггерным фактором ПА. Значительную роль играет нейроваскулярный механизм, связанный с экспрессией провоспалительных нейропептидов, определенный как Koebner феномен, заключающийся в развитии псориаза в коже, раздражаемой механическими, физическими и химическими агентами [27].

В развитии хронического воспалительного процесса при ПА доминируют нарушения клеточного иммунитета. Наибольшее значение при ПА имеют Т-лимфоциты. Активированные Т-лимфоциты вместе с тканевыми макрофагами и дендритными клетками составляют основу воспалительного инфильтрата кожи при псориазе и синовиальной оболочки при ПА. Основная роль в патогенезе ПА принадлежит CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитам, возникает их независимая от CD4<sup>+</sup> лим-

фоцитов клональная экспансия [29]. Присутствие CD8<sup>+</sup> лимфоцитов раньше всего выявляется в пораженной коже при псориазе, а уменьшение их количества под воздействием лечения коррелирует с клиническим улучшением. Доминирование CD8<sup>+</sup> лимфоцитов в общей популяции клеток в синовиальной жидкости при ПА позволяет считать их наиболее важными в развитии иммунного ответа в суставах. Косвенно это подтверждается наличием тесной связи между развитием ПА и определенными HLA-антигенами I класса, а также селективным дефицитом CD4<sup>+</sup> [18]. В настоящее время идентифицирован репертуар Т-клеточных рецепторов, наиболее часто экспрессируемый на CD8<sup>+</sup> лимфоцитах в эпидермальных клетках, синовиальной оболочке и синовиальной жидкости [8].

При ПА изучается патогенетическая роль системы Toll-like рецепторов (TLR), которые служат для распознавания моноцитами, нейтрофилами, дендритными клетками, естественными киллерами и В-лимфоцитами бактериальных компонентов, вирусов, грибов, а также собственного антигенного материала, например, белков теплового шока, фибриногена и др. [42]. При связывании с антигенами TLR способствуют активации в клетках ядерного фактора транскрипции NF-κB, и индуцируют синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов [42]. Наиболее важными являются TLR4, активация которых может индуцировать высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α и ИЛ-12, участвующих в развитии иммунного воспаления.

Изучается роль CD4<sup>+</sup> CD28<sup>null</sup> Т-лимфоцитов, которые являются особой провоспалительной субпопуляцией CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, испытывают дефицит коstimуляторных молекул CD28 и экспрессируют TLR, распознающие бактериальные липополисахариды. В ходе стимуляции липополисахаридами CD4<sup>+</sup> CD28<sup>null</sup> Т-лимфоциты продуцируют перфорин, синтез которого усиливается под влиянием аутологичной сыворотки или рекомбинантного растворимого CD1 и

блокируется антителами, направленными против CD14 или TLR4. Инкубация мононуклеарных клеток периферической крови с ФНО-α *in vitro* приводит к нарушению регуляции TLR4 и TLR2 на CD4<sup>+</sup> CD28<sup>null</sup> Т-лимфоцитах, а лечение пациентов блокаторами ФНО-α приводит к уменьшению экспрессии TLR4 и TLR2 на CD4<sup>+</sup> CD28<sup>null</sup> Т-лимфоцитах *in vivo* [4].

В периферической крови пациентов с ПА обнаружено повышенное содержание циркулирующих Th17-лимфоцитов, имеющих высокую степень дифференцировки и являющихся полифункциональными в отношении синтеза цитокинов [4]. Обнаружено высокое содержание ИЛ-17 позитивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов среди мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с ПА, установлена связь между количеством Th17-лимфоцитов и содержанием ИЛ-23R позитивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, а также ИЛ-22 позитивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток [36]. Установлено, что Th17-лимфоциты не только активируют воспаления посредством продукции провоспалительных хемокинов, но также при кожном псориазе ингибируют дифференцировку клеток эпителия, вызывают эпидермальный акантоз и паракератоз [5].

Большое значение в иммунопатогенезе ПА имеют также CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, в частности, CD4<sup>+</sup> CD28<sup>null</sup> Т-лимфоциты, которые экспрессируют Toll-like рецепторы, распознающие внешний и собственный антигенный материал. Th17-лимфоциты, изучению которых посвящены многочисленные исследования последних лет, не только участвуют в патогенезе заболевания, но и рассматриваются как объект воздействия медикаментозной терапии.

Наблюдаемый дисбаланс популяций Т-лимфоцитов при ПА является причиной и одновременно следствием нарушения цитокинового баланса.

Дисбаланс Th1/Th2 цитокиновой продукции при ПА является объектом многочисленных научных исследований, результаты которых достаточно противоречивы. Провоспалительные цитокины, такие как ФНО-α, ИФН-γ и ИЛ-6 связаны

с дифференцировкой Т- и В-лимфоцитов, хемотаксисом лимфоцитов и моноцитов, индукцией реактантов острой фазы воспаления. Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4 и ИЛ-10) блокируют продукцию моноцитами ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 [22]. Несмотря на то, что многие лейкоциты продуцируют данные цитокины, было доказано, что наибольшее значение в отношении цитокиновой продукции имеет активность разных субтипов CD4 $^{+}$  Т-лимфоцитов. Большинство результатов убедительно доказывают преобладание при ПА Th1 цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и др.) [30, 43].

Однако многие авторы высказывают мнение о том, что при ПА имеет место относительная противовоспалительная поляризация цитокинового спектра с преобладанием ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10. При этом исследователи утверждают, что уровень Th1 (ИФН- $\gamma$  и ИЛ-1  $\beta$ ) цитокинов равен или ниже, чем у здоровых лиц [30].

При изучении содержания цитокинов в синовиальной ткани при СПА выявлено повышение ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-10 и ИФН- $\gamma$ , однако не обнаружено увеличение содержания ИЛ-4 и ИЛ-5 [30]. Продукция ИЛ-1  $\beta$  в синовиальной жидкости при СПА оказалась ниже, чем при РА, а уровни ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 при РА и СПА были практически одинаковыми. Указанные разногласия можно объяснить значительными сложностями в оценке цитокинового статуса при различных заболеваниях [22]. Флюктуации уровней цитокинов в сыворотке крови могут быть связаны с коротким периодом их жизни, с гетерогенным распределением в организме, варьированием в зависимости от стадии заболевания, а также индивидуальных особенностей пациента. Регуляция продукции цитокинов является сложной и комплексной, существуют вариации локальной тканевой экспрессии цитокинов у пациентов с различной активностью воспаления. Известно, что высокие концентрации провоспалительных цитокинов в очагах воспаления (синовиальной ткани, в энтезах, пораженной коже) не всегда сопровождаются их повышенным содержанием в сыворотке крови.

Основными биомаркерами ПА являются разнообразные матриксные металлопротеиназы, их тканевые ингибиторы, цитокины и продукты катаболизма хряща. Матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases - ММР) представляют собой внеклеточные цинк-зависимые эндопептидазы, участвующие в пролиферации, миграции и дифференцировке клеток, ремоделировании тканей, апоптозе, ангиогенезе, активации хемокинов. ММР, особенно ММР-3 (стромелизин 1) активно экспрессируются в синовиальной жидкости и в сыворотке крови [45]. При ПА в синовиальной оболочке обнаружены в большом количестве матриксные металлопротеиназы, а уровень сывороточной ММР-3 является надежным биомаркером степени тяжести патологического процесса, в то время как ММР-1 тесно коррелирует с маркерами деградации коллагена [12].

Поскольку гиперваскулярность является специфической особенностью синовиальной оболочки при ПА, ведется поиск биомаркеров неоангиогенеза, на роль которых претендуют, прежде всего, сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor (VEGF)) и молекулы адгезии. При связывании с рецепторами VEGF стимулирует рост и пролиферацию эндотелиальных клеток сосуда. VEGF способствует ангиогенезу и выживанию незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка), стимулирует проницаемость мелких кровеносных сосудов. Помимо ангиогенеза, VEGF способствует формированию лимфатических сосудов, стимулирует хемотаксис

Большое значение в иммунопатогенезе ПА имеют и механизмы гуморального иммунитета, в частности продукция иммуноглобулинов и антител. Изучается содержание антител к широкому спектру антигенов. В роли аутоантигенов выступают некоторые компоненты протеогликанов, входящих в матрикс соединительной ткани. При ПА обнаружено повышенное содержание антител к декорину [12] и корреляция между уровнями указанных

антител и клинико-лабораторными признаками заболевания. Перспективными являются исследования возможности использования в качестве биомаркеров не-эпитопа коллагена II типа (C2C и C1-2C), C-пропептида коллагена II типа (CPII), эпитопа 846 агрекана и макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF). Примерно у 14% пациентов с ПА выявлены антинуклеарные аутоантитела, у 3% - антитела к двухспиральной ДНК, у 1% - антитела к рибонуклеопротеинам [21].

В настоящее время проводится большое количество исследований, направленных на изучение роли антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в патогенезе ревматических заболеваний и возможностей использования данных антител в качестве их диагностического критерия. Антитела, направленные против белков, содержащих цитруллин, являются особо специфичными для РА. По данным разных исследователей, чувствительность метода составляет 68-82%, а специфичность для РА равна 96%, что превышает аналогичные показатели в отношении ревматоидного фактора (как IgM, так и IgA). Проводятся исследования уровней АЦЦП и при ПА. Диагностически значимые уровни АЦЦП выявлялись у 0,7% пациентов с кожным псориазом, в группе пациентов с ПА уровень АЦЦП был повышен в 6,9% случаев, а у здоровых лиц – в 2%. Данный показатель не коррелировал с рентгенологическими изменениями и недостаточностью функции суставов. Несмотря на достаточно низкие уровни АЦЦП при ПА он оказался выше ожидаемого, учитывая высокую специфичность данного показателя для РА. Необходимо отметить, однако, что у большинства пациентов с ПА, продемонстрировавших высокие величины АЦЦП в течение динамического наблюдения, диагноз был изменен на РА, поскольку все они продемонстрировали ACR-критерии данного заболевания. Также исследователи не исключают сосуществование у ряда пациентов РА и ПА [3].

В результате дальнейшего изучения был сделан вывод о том, что уровень опре-

деляемых АЦЦП позволяет разграничить такие заболевания, как РА и ПА, что особенно актуально в связи с гетерогенностью клинического течения ПА, а также развитием в ряде случаев тяжелого деструктивного артрита с прогрессирующим течением заболевания [2].

При ПА обнаружение АЦЦП может предвосхитить начало РА. Эти антитела могут появиться за несколько лет до развития заболевания [2]. Проводимая базисная терапия по поводу ПА может препятствовать реализации клинической картины РА. Следовательно, пациенты с ПА, имеющие высокие уровни АЦЦП, должны подвергаться динамическому наблюдению с периодическим рентгенографическим и клиническим обследованием [38].

В ходе дальнейших исследований было установлено, что 13% пациентов с ПА имеют повышенное содержание АЦЦП. Однако у этих пациентов не были выявлены ACR критерии РА. Авторы высказали предположение, что существует разновидность ПА, при которой имеются повышенные уровни АЦЦП, однако за подобными пациентами необходимо устанавливать динамическое наблюдение [37].

### Заключение

Таким образом, псориатический артрит представляет собой значимую проблему современной ревматологии. Суставной синдром при данном заболевании ассоциирован с псориазом и является компонентом псориатической болезни. Актуальность проблемы обусловлена растущей заболеваемостью псориатическим артритом, прогрессирующим характером течения болезни, высокими показателями нетрудоспособности, значительной стоймостью. Несмотря на достигнутые успехи в изучении этиопатогенеза псориатического артрита продолжают поиски маркеров воспалительного ответа, являющихся высокоспецифичными для данной патологии и позволяющих усовершенствовать диагностику и дифференциальную диагностику заболевания, а также проводить

адекватное динамическое наблюдение за пациентами и контролировать эффективность проводимого лечения.

### Литература

1. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci / Y. Liu [et al.] // *PLoS Genet.* – 2008. – Vol. 4. – P. 1000-1041.
2. Alenius, G.M. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without manifestation of joint inflammation / G.M. Alenius, E. Berglin, S. Rantapaa Dahlqvist // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 32. – P. 1136–1139.
3. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis / B. Vander Cruyssen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64, № 8. – P. 1145–1149.
4. Between adaptive and innate immunity: TLR4-mediated perforin production by CD28 null T-helper cells in ankylosing spondylitis / B. Raffener [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7, № 6. – P. 1412–1420.
5. Boniface K. Et al. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induced proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 3695-370.
6. Cantini, F. Psoriatic arthritis: a systematic review / F. Cantini // *International Journal of rheumatic diseases.* – 2010. – Vol. 13. – P. 300-317.
7. Castelino, M. Genetic susceptibility factors for psoriatic arthritis / M. Castelino, A. Barton // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 22. – P. 152-156.
8. CD8+ T cells in psoriatic lesions preferentially use T-cell receptor V beta 3 and/or V beta 13.1 genes / J.C. Chang [et al.]. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – Vol. 91. – P. 9282–9286.
9. Chandran, V. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis / V. Chandran, S.P. Raychaudhuri // *J. Autoimmun.* – 2010. – Vol. 34. – P. 314-321.
10. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study / W.J. Taylor [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 2665-2673.
11. Disease burden of psoriatic arthritis compared to rheumatoid arthritis, Hungarian experiment / V. Brodsky [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2009. – Vol. 54. – P. 1210-1216.
12. Elevated levels of synovial fluid antibodies reactive with the small proteoglycans biglycan and decorin in patients with rheumatoid arthritis or other joint diseases / A. Polgar [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2003. – Vol. 42, № 4. – P. 522–527.
13. Familial aggregation of psoriatic arthritis / V. Chandran [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 664-667.
14. Gard, A. Recognizing psoriatic arthritis in the dermatology clinic / A. Gard, D.D. Gladman // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2010. – Vol. 63. – P. 749-750.
15. Gladman, D.D. Mortality in psoriatic arthritis / D.D. Gladman // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 662–665.
16. Gladman, D.D. Psoriatic arthritis / D.D. Gladman // *Baillieres Clin. Rheumatol.* – 1995. – Vol. 9. – P. 319-329.
17. HLA antigens in patients with psoriatic arthritis / A. Salem [et al.] // *Ann. Dermatol. Venerol.* – 2002. – Vol. 129. – P. 157–167.
18. HLA-B27-restricted antigen presentation by human chondrocytes to CD8+ T cells: Potential contribution to local immunopathologic processes in ankylosing spondylitis / M. Kuhne [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60(6). – P. 1635-1646.
19. Huscher, D. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and systemic lupus erythematosus in Germany / D. Huscher // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 1175–1183.
20. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies / L. Laloux [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 62. – P. 423-429.
21. Johnson, S.R. Autoantibodies in biological agents naïve patients with psoriatic arthritis / S.R. Johnson, C.T. Schentag, D.D. Gladman // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64, № 5. – P. 770–772.
22. Keller, C. Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review / C. Keller, A. Webb, J. Davis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 1128–1132.
23. Laws, P. Psoriatic arthritis – what the dermatologist needs to know / P. Laws, A. Barton, R.B. Warren // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1270-1277.
24. Lopez de Castro, J.A. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies / J.A. Lopez de Castro // *Immunol. Lett.* – 2007. – Vol. 108, № 1. – P. 27–33.
25. Mease, P. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis / P. Mease, B.S. Goffe // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2005. – Vol. 52. – P. 1-19.
26. Moll, J.M. Psoriatic arthritis / J.M. Moll, V. Wright // *Semin. Arthritis. Rheum.* – 1973. – Vol. 3. – P. 55-78.
27. Neuropeptides in psoriasis: an immunocytochemical and radioimmunoassay study / D.J. Eady [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 1991. – Vol. 96. – P. 434–438.
28. On the heritability of psoriatic arthritis. Disease concordance among monozygotic and dizygotic twins / O.B. Pederson [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 1417-1421.
29. Papo, D. Psoriasis as an independent risk factor

- for development of coronary artery disease / D. Papo, R. Hein, J. Ring // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2010. – Vol. 135. – P. 1749-1754.
30. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium / C. Ritchlin [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 1544-1562.
31. Psoriasis in early and late onset: a clinical and epidemiology study in Spain / C. Ferrandiz [et al.] // *J. M. Acad. Dermatol.* – 2002. – Vol. 46. – P. 867-873.
32. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome / D.D. Gladman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1114-1117.
33. Psoriatic arthritis: outcome of disease subset and relationship of joint disease to nail and skin disease / S.M. Jones [et al.] // *Br. J. Rheumatol.* – 1994. – Vol. 33. – P. 834-839.
34. Puig-Sanz, L. Psoriasis, a systemic disease? / L. Puig-Sanz // *Actas Dermosifilogr.* – 2007. – Vol. 98. – P. 396-402.
35. Sattar, N. Inflammation and endothelial dysfunction: intimate comparisons in the pathogenesis of vascular disease? / N. Sattar // *Clin. Sci.* – 2004. – Vol. 106. – P. 443-445.
36. Shen, H. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis / H. Shen, J.C. Goodall, J.S. Hill Gaston // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60, № 6. – P. 1647-1656.
37. Shibata, S. Et al Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and IL-23p19 in psoriatic arthritis / S. Shibata // *J. Dermatol. Sci.* – 2009. – Vol. 53. – P. 34-39.
38. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors / M.M. Nielen [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 380-386.
39. Tam, S. Psoriatic arthritis in Asia / S. Tam, Y.Y. Leung, E.K. Li // *Rheumatology (Oxford)*. – 2009. – Vol. 48. – P. 1473-1477.
40. The Swedish early psoriatic arthritis register – 2 year followup: a comparison with early rheumatoid arthritis / U.R.C. Lindqvist [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35. – P. 668-673.
41. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study / F.C. Wilson [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 36. – P. 361-367.
42. Toward antibody-catalyzed hydrolysis of organophosphorus poisons / P. Vayron [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97, № 13. – P. 7058-7063.
43. Tumor necrosis factor- $\alpha$  polymorphism and the HLA-Cw\*602 allele in psoriatic arthritis / A.M. Al-Haresh [et al.] // *Rheumatology*. – 2002. – Vol. 41. – P. 525-530.
44. Wasko, M.C. Comorbid conditions in patients with rheumatoid diseases: an update / M.C. Wasko // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 16, № 2. – P. 109-113.
45. Zhu, J. Matrix metalloproteinase expression in the spondyloarthropathies / J. Zhu, D.T. Yu // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 18, № 4. – P. 364-368.

Поступила 28.11.2012 г.  
Принята в печать 03.12.2012 г.