

УДК 616.517, 616.72-002, 612.135, 616.151.5
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-11-17

А. Н. ШИШКИН, А. А. НИКОЛАЕВА

Особенности микроциркуляции при псориатическом артрите

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9

E-mail: alexshishkin@bk.ru

Статья поступила в редакцию 09.04.21 г.; принята к печати 16.07.21 г.

Резюме

В литературном обзоре представлены данные об особенностях микроциркуляции у пациентов с псориатическим артритом (ПсА). Иммуновоспалительный процесс, лежащий в основе ПсА, приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки, отложению в ней иммунных комплексов, снижению капиллярного кровотока и чувствительности сосудов к симпатической стимуляции. Данные изменения в сочетании с нарушением реологических свойств крови на фоне воспаления оказывают значимое влияние на состояние микроциркуляторного русла. Повышенная сосудистая проницаемость и повреждение связи эндотелия с экстрацеллюлярным матриксом при ПсА определяют формирование патологической структуры капилляров. При микроскопическом исследовании синовиальной оболочки больных ПсА наблюдается извитость, разветвленность и удлинение сосудов. Длительность, активность суставного воспаления, а также тяжесть течения псориаза взаимосвязаны со степенью микроциркуляторных нарушений при ПсА. Патоморфологические изменения в сосудах у пациентов с ПсА выявляются не только в тканях суставов, но и в коже, что указывает на дисрегуляцию ангиогенеза в целом. Механизмы образования новых сосудов с патологической структурой до конца не ясны, однако, вероятнее всего, важная роль принадлежит дисбалансу факторов ангиогенеза и антиангиогенеза. Накапливается все больше доказательств участия в патогенезе ПсА таких молекул, как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий ростовой фактор-бета (TGF-бета) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF). В настоящий момент остается актуальным вопрос ранней диагностики ПсА, особенно в случаях с невыраженными кожными изменениями и ревматоидоподобным поражением суставов. Информация о состоянии микроциркуляции, полученная с помощью капилляроскопии, видеокапилляроскопии, флуоресцентной микроскопии, дает дополнительные возможности в отношении дифференциальной диагностики ПсА, определения активности и прогноза заболевания.

Ключевые слова: псориатический артрит, псориаз, микроциркуляторное русло, ангиогенез, капилляроскопия

Для цитирования: Шишкин А. Н., Николаева А. А. Особенности микроциркуляции при псориатическом артрите. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(3):11–17. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-11-17.

UDC 616.517, 616.72-002, 612.135, 616.151.5
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-11-17

A. N. SHISHKIN, A. A. NIKOLAEVA

Features of microcirculation in psoriatic arthritis

Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

7/9, Universitetskaya embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034

E-mail: alexshishkin@bk.ru

Received 09.04.21; accepted 16.07.21

Summary

The literature review presents data on features of microcirculation in patients with psoriatic arthritis (PsA). The immune inflammation underlying PsA leads to increased permeability of the vascular wall, deposition of the immune complexes in it, a decreased capillary blood flow, and vascular sensitivity to sympathetic stimulation. In combination with impaired blood rheology during inflammation, these changes have a significant effect on the state of the microvasculature. Increased vascular permeability and a damaged connection between the endothelium and the extracellular matrix in PsA cause the formation of the capillaries with a pathological structure. Microscopic examination of the synovial membrane of patients with PsA shows vascular tortuosity, branching, and elongation. The duration, activity of articular inflammation, as well as severity of psoriasis are associated with the degree of microcirculatory disorders in PsA. The pathomorphological changes in the vessels of patients with PsA are detected not only in the articular tissues but also in the skin, which indicates dysregulation of angiogenesis in general. The mechanisms of the formation of new vessels with a pathological structure are not fully understood. However, most likely, an imbalance of the factors of angiogenesis and antiangiogenesis plays an important role. There is growing evidence that vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor-beta (TGF-beta) and platelet growth factor (PDGF) are involved in the pathogenesis of PsA. At the moment, the issue of early diagnosis of PsA remains relevant, especially in cases with minor skin changes and rheumatoid-like joint lesions. Information on microcirculation obtained by capillaroscopy, video capillaroscopy, and fluorescence microscopy provides additional opportunities for a differential diagnosis of PsA, a determination of activity, and a prognosis of the disease.

Keywords: psoriatic arthritis, psoriasis, microvasculature, angiogenesis, capillaroscopy

For citation: Shishkin A. N., Nikolaeva A. A. Features of microcirculation in psoriatic arthritis. Regional hemodynamics and microcirculation. 2021; 20(3):11–17. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-11-17.

Псориазический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание, которое ассоциируется с псориазом [1, 2]. С одной стороны, ПсА рассматривается в рамках «системной псориазической болезни», а с другой – классифицируется как самостоятельная патология из группы спондилоартритов (СпА). Патогенез ПсА характеризуется комплексным взаимодействием факторов внешней среды, генетической предрасположенности, аутоиммунных и аутовоспалительных механизмов [3–5].

В основе ревматологической патологии, в том числе и ПсА, лежат иммуновоспалительные реакции, оказывающие влияние на состояние микроциркуляторного русла. При ревматических заболеваниях повышается проницаемость сосудистых стенок, происходит отложение иммунных комплексов в них, вследствие чего просвет сосудов сужается, наблюдается снижение капиллярного кровотока и чувствительности сосудов к симпатической стимуляции. Выраженность микроциркуляторных нарушений при ПсА взаимосвязана с длительностью и активностью суставного воспаления, тяжестью течения псориаза. Таким образом, диагностика изменений микроциркуляции повышает точность определения активности заболевания и способствует достоверному прогнозированию течения болезни [6, 7].

Состояние микроциркуляторного русла играет важную роль в патогенезе псориаза и ассоциированного с ним артрита [8]. Развитие ангиопатии при псориазе происходит под влиянием многих причин: наследственные дефекты, очаговое повреждение, первичное поражение перидитов, спазм и дилатация мелких сосудов, нарушение межтучного обмена веществ, реакция гиперчувствительности с отложением иммунных комплексов в стенке сосудов с последующим изменением их проницаемости [9].

Нарушения микроциркуляции при псориазе связаны с изменениями в системе коагуляции и гемостаза. Гемостаз определяется состоянием эндотелия кровеносных сосудов, свертывающей и фибринолитической систем крови, достаточным содержанием тромбоцитов и их функциональной полноценностью. Сведения о звеньях гемостаза при псориазе достаточно разнообразны [10]. В одном из исследований у пациентов с псориазом по сравнению с группой контроля было выявлено значительное увеличение уровня фибринопептида А при сопутствующем снижении уровня пептида С, плазминогена, альфа-2-антиплазмина, что говорит наличии гиперкоагуляции в данной группе больных [11]. Ряд авторов указывают на развитие у пациентов гиперкоагуляции, сопровождающейся снижением антитромбина III, повышением уровня гомоцистеина при нормальной концентрации протеинов С и S. Более того, выявляется зависимость нарушений гемостаза от клинического течения псориаза: наиболее выраженное повышение коагуляционного потенциала и, соответственно, склонность к тромбообразованию наблюдались у больных с частыми рецидивами заболевания. С другой стороны, у больных с торпидным течением распространенного вульгарного псориаза выявлена предрасположенность к гипокоагуляции на фоне на-

рушения функции противосвертывающей системы, тромбоцитопении, гипофибриногенемии, а также усиление спонтанной агрегации тромбоцитов у части обследованных пациентов [10].

В литературе встречаются данные о повышенной активации тромбоцитов при псориазе [12]. Установлено, что уровень бета-тромбоглобулина (белка альфа-гранул тромбоцитов) и тромбоцитарного фактора-4 значительно выше у пациентов с псориазом, чем у здоровых лиц, что свидетельствует о гиперактивации тромбоцитов в данной группе [13]. В то время как при псориазе определяются активированные тромбоциты с увеличенным объемом, спонтанная и индуцированная гиперагрегация тромбоцитов, существенных различий по сравнению со здоровыми лицами по количеству тромбоцитов и их циркулирующих агрегатов в периферической крови не выявляется.

Реологические нарушения в большей степени выражены у больных с длительным сроком болезни, тяжелыми проявлениями псориаза, имеющих очаги хронической инфекции, получавших ранее глюкокортикоидную или цитостатическую терапию, с вредными привычками, у лиц с псориазическим артритом и высокой степенью активности воспалительного процесса в суставах [14].

Капилляроскопия позволяет *in vivo* изучить морфологию и функциональные характеристики микроциркуляции. Ряд авторов проводили оценку микроциркуляторного русла при псориазе и ПсА, главным образом в области кожных бляшек, ногтевых валиков, а также в синовиальной оболочке, с целью выявления специфических изменений, однако результаты исследований оказались неоднозначными [15].

Изучение структуры кровеносных капилляров у пациентов с псориазом показало, что в псориазических бляшках в прогрессирующей стадии дерматоза капилляры тонкие, вытянутые, в то время как в стационарной стадии капилляры утолщены, извиты, расширены. В зоне, пограничной с псориазической бляшкой, было выявлено уменьшение количества функционирующих капилляров. Обращает на себя внимание, что даже при полном регрессе бляшки в период клинического выздоровления в ранее измененной коже функционирующих капилляров на 15–20 % меньше по сравнению со здоровыми участками. Среди морфологических изменений капилляров кожи при псориазе выделяют увеличение объема ядер эндотелия, сужение просвета капилляров сосочкового слоя, расширение терминальных артериол. В истонченных стенках сосудов можно наблюдать мукоидное набухание, плазматическое пропитывание, расслоение и фрагментацию базальных мембран. В отечной периваскулярной ткани часто обнаруживаются небольшие инфильтраты из лимфоцитов, эозинофильных гранулоцитов, макрофагов, тканевых базофилов. Таким образом, в пораженной коже изменения сосудов носят органический характер и связаны с явлениями васкулита [9].

В очагах кожного поражения при псориазе, как на внутренней, так и на наружной поверхности эндотелия сосудов, определяются многочисленные цитоплазматические выросты, что указывает на

повышение эндотелиальной активности. Кроме того, в цитоплазме наблюдается большое количество пиноцитозных пузырьков и вакуолей, свидетельствующих об увеличении транспорта различных веществ через эндотелиальные клетки. С целью изучения сосудистой проницаемости при псориазе было проведено исследование, в ходе которого оценивалось время выведения альбумина, меченного радиоактивным йодом, из сосудов и тканей в участках кожных высыпаний. Результаты работы показали увеличение времени выведения альбумина из тканей и, наоборот, ускорение перехода альбумина из сосудов в ткани у больных с псориазом по сравнению со здоровыми лицами, что подтверждает факт нарушения проницаемости сосудов при данной нозологии [9].

Уменьшение количества адренергических медиаторов и снижение чувствительности тканей к ним при псориазе приводит к явлениям сосудистой дистонии: в результате нарушений симпатической регуляции происходит дилатация резистивных сосудов [9]. Ранее некоторые авторы связывали усиление перфузии псориазической бляшки не с вазодилатацией и ускорением тока крови, а с повышенной плотностью капилляров. Данное представление возникало в связи с тем, что изучение псориазических бляшек проводилось во фронтальной плоскости, в которой не представляется возможным проследить ход сосудов на протяжении всего сосочка дермы, а значит, разветвления одного и того же капилляра могли неверно трактоваться как самостоятельные сосуды [15].

При псориазе наблюдаются расширенные подкожные артериальные сосуды и сосуды глубокого кожного венозного сплетения, а также функционирующие артериоло-венозные анастомозы в поверхностном подсосочковом венозном сплетении. В участках видимо не измененной кожи у пациентов с псориазом морфологические характеристики сосудов аналогичны тем, что и в местах поражения. Более того, существуют сведения о том, что у здоровых родственников пациентов с псориазом наблюдаются изменения сосудов кожи, идентичные таковым в участках видимо не пораженной кожи больных [9].

Микроангиопатия при ПсА, по мнению ряда авторов, обусловлена развитием иммунокомплексного васкулита. Световая и электронная микроскопия биоптатов синовиальной оболочки пациентов с ПсА выявляет такие патоморфологические изменения в сосудах микроциркуляторного русла, как отек эндотелиальных клеток, утолщение сосудистой стенки за счет воспалительной инфильтрации, концентрический склероз стенок [16]. Более того, реологические свойства крови, способность эритроцитов к агрегации и деформации также оказывают влияние на нарушение микроциркуляции [16].

Морфологические изменения в сосудах при ПсА выявляются не только в тканях суставов, но и в коже, что может говорить о дисрегуляции ангиогенеза в целом [17]. В коже и в синовиальных оболочках пациентов с ПсО и ПсА было обнаружено нарушение взаимодействия молекул межклеточной адгезии (ICAM1) и молекул васкулярной адгезии (VCAM1). Изменение проницаемости капилляров и повреж-

дение соединения между эндотелием и экстрацеллюлярным матриксом приводит к формированию патологической структуры и формы капилляров в сосочках дермы [15]. Так, при микроскопическом исследовании синовиальной оболочки у пациентов с ПсА наблюдается увеличение количества, извитость, разветвленность и удлинение сосудов.

Э. С. Мач и др. в 1986 г. с помощью метода клиренса радиоиндикатора ^{133}Xe из внутритканевого депо оценивали тканевый кровоток при ПсА на участках клинически здоровой кожи голени и предплечий. Авторы обнаружили статистически достоверное снижение эффективного кожного кровотока в 2 раза по сравнению с группой контроля. Причем нарушение микроциркуляции в коже выявляли как при наличии клинических признаков поражения сосудов (капилляриты, зябкость, онемение кончиков пальцев кистей и стоп), так и при их отсутствии, что также позволило сделать вывод о генерализованной микроангиопатии при ПсА [16].

В небольшом исследовании М. Bhushan et al. [8] с участием 44 пациентов с псориазом была проведена оценка микроциркуляторного русла посредством видеокапилляроскопии, являющейся более расширенной по сравнению с широкопольной микроскопией техникой. В ходе работы удалось установить статистически значимое снижение плотности капиллярной петли у пациентов с псориазом и ониходистрофией и у пациентов с псориазом, ониходистрофией и артритом ДМФС по сравнению с контролем. Более того, статистически значимое уменьшение диаметров артериальных и венозных капилляров наблюдалось в группе пациентов с ДМФС, как с изменением ногтей, так и без них. Различий в размерах капилляров у пациентов с псориазом и (или) ониходистрофией по сравнению со здоровыми лицами не отмечалось.

Исследование Т. В. Коротаевой [16] показало наличие нарушений мышечной гемодинамики при ПсА, которое проявлялось в снижении емкости микрососудов скелетной мышцы. Вероятно, типичное для ПсА изменение окраски кожных покровов над пораженными суставами объясняется микроциркуляторными нарушениями и в периартикулярных тканях.

D. Graceffa et al. [15] обнаружили сходство основных морфологических изменений, таких как мегакапилляры, кровоизлияния, разветвления, аваскулярные зоны, при ревматоидном артрите (РА), ПсА и псориазе. Более детальная морфометрическая оценка показала статистически значимую разницу в группе пациентов с псориазом и ПсА по сравнению со здоровыми людьми по трем параметрам: амплитуда капиллярной петли, линейная плотность капилляров, число разветвленных капилляров. У больных псориазом выявлены уменьшение линейной плотности капилляров и их повышенная извитость. При сравнении пациентов с РА и ПсА наблюдались значимые различия в диаметре артерий, венул и капиллярной петли, а также в амплитуде капиллярной петли, которые были больше при РА. Стоит отметить, что различий по всем указанным параметрам между пациентами с ПсО и ПсА не отмечалось [15].

Одним из новых способов изучения микроциркуляторного русла является технология флуоресцентного оптического изображения. Она позволяет не только визуализировать сосуды, но и определяет перфузию тканей. Этот современный метод может быть полезен в оценке микроциркуляции при ревматических заболеваниях с вовлечением кожи [18]. О. Wiemann et al. [19] использовали данное исследование в группе больных с ПсА. В проекции ногтей пациентов было зафиксировано три различных варианта оптического флуоресцентного сигнала. Одним из таких паттернов стал симптом «зеленого ногтя», оказавшийся высокоспецифичным (97 %) для ПсА. В последующем исследовании специфичность этого явления для ПсА составила 87 % по сравнению с контрольной группой. Таким образом, феномен «зеленого ногтя» представляет особый диагностический интерес, так как является потенциальным признаком нарушения микроциркуляции ногтевого ложа при ПсА.

Образование новых кровеносных сосудов играет важную роль в патогенезе ПсА. В то время как ангиогенез при РА достаточно широко изучен, сведения о данном процессе при ПсА в литературе ограничены. Учитывая иной характер сосудистых изменений у пациентов с РА, а именно – наличие прямых сосудов с упорядоченным разветвлением, можно предположить, что пути ангиогенеза при указанных патологиях также различны [17]. Было показано значимое влияние на ангиогенез при РА гипоксии в синовиальных оболочках. Среди механизмов ее развития выделяют преходящее закрытие капилляров и последующее увеличение внутрисуставного давления, высокие метаболические потребности в связи с миграцией и пролиферацией клеток воспаления, а также повышенную экспрессию АПФ, который индуцирует образование ангиотензина-2, вызывающего вазоконстрикцию и, как следствие, нарастание гипоксии [20]. Низкий уровень содержания кислорода в синовии был также выявлен у пациентов с ПсА. Первые два механизма, наблюдаемые при РА, могут принимать участие в развитии гипоксии и при ПсА, в то время как данные об экспрессии АПФ при ПсА отсутствуют [17].

Известно, что гипоксия и накопление метаболитов гликолиза вызывают синтез хемокинов ангиогенеза, гипоксию-индуцирующего фактора (HIF). HIF, в свою очередь, активирует транскрипцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Более того, гипоксия через процессы гидроксилирования ингибитора кВ-киназыβ (IKKβ) индуцирует экспрессию NFκB [17, 20]. В исследовании с участием 54 пациентов было показано значительное повышение экспрессии, связанной с клеточной мембраной субъединицы NOX (NADPH-оксидазы) – NOX-2 при наличии активного воспаления в суставах. Высокий уровень NOX-2 коррелировал с низким синовиальным парциальным давлением кислорода и повышенной экспрессией VEGF, ангиопоэтина-2, VIII фактора, невральных молекул межклеточной адгезии (NCAM) и альфа-актина гладких мышц. Обращает на себя внимание тот факт, что терапия ингибиторами ФНО-альфа при-

водит к снижению экспрессии NOX-2 и увеличению парциального давления кислорода в синовии [17].

У пациентов с псориазом наблюдается повышение таких факторов ангиогенеза, как VEGF, трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF). В настоящее время накапливается все больше доказательств того, что при ПсА данные молекулы также важны. Так, например, наличие VEGF и рецепторов к нему VEGFR-1/Flt1 и VEGFR-2/KDR в синовии при ПсА позволяет предполагать влияние VEGF на ангиогенез и сосудистую проницаемость. Интересно, что уровень VEGF коррелирует со степенью извитости сосудов, характерной для ПсА. При сравнении пациентов с ранним ПсА и РА оказалось, что в синовиальной оболочке при раннем ПсА уровни ангиопоэтинов (Angs), VEGF, TGF-β значительно выше, чем при РА [17, 21, 22].

Влияние VEGF на течение псориаза и ПсА до сих пор остается дискуссионным. С одной стороны, в экспериментальной модели подавления данного фактора наблюдалось уменьшение воспалительного процесса. В то же время у пациентов, получающих терапию ингибитором VEGF-А Бевацизумабом, не отмечалось положительного эффекта в отношении псориаза, и даже выявлялись случаи реактивации кожного процесса и ПсА [15]. Снижение у пациентов с ПсА экспрессии Т-аллели VEGF rs3025039, известной как +936 С/Т, по сравнению с контрольной группой позволяет предположить, что данный полиморфизм играет защитную роль относительно развития ПсА [23]. Стоит подчеркнуть, что частота 936 Т-аллели значительно выше при РА [17].

Важными регуляторами роста, созревания и функционирования кровеносных сосудов являются ангиопоэтины-1 и -2. В присутствии VEGF ангиопоэтин-2 индуцирует ангиогенез, и, наоборот, при снижении уровня VEGF он способствует подавлению образования сосудов. Установлено, что уровень ангиопоэтина-2 повышается после терапии ингибиторами ФНО-альфа (иФНО-альфа). Соответственно, увеличение соотношения «ангиопоэтин-2/VEGF» после терапии иФНО-альфа может влиять на уменьшение синовиальной неоваскуляризации при ПсА [15]. Экспрессия VEGF и ангиопоэтина-2 запускает сигнальные пути ангиогенеза – NOTCH-DLL4, причем при наличии сразу двух этих факторов наблюдается более интенсивная активация по сравнению с присутствием только одного из них [17].

Недавно было показано влияние мембранного белка басигина, являющегося внеклеточной металлопротеиназой (EMMPRN, CD147), на ангиогенез при ПсА. Нейтрализация данной молекулы *in vitro* оказывала негативное влияние на способность эндотелиальных клеток формировать трубчатые структуры и участвовать в заживлении ран [21].

Как в пораженных псориазом участках кожи, так и в синовиальной оболочке пациентов с ПсА повышена экспрессия интерлейкина-1 и ФНО-альфа [24, 25]. ФНО-альфа способствует ангиогенезу, участвует в запуске продукции VEGF. Подобная роль предполагается также и для интерлейкина-1.

Посредством стимуляции Toll-like-рецепторов (TLR-2) ФНО-альфа индуцирует транслокацию NF- κ B в фибробластах синовия, ответственную за экспрессию провоспалительных цитокинов и металлопротеиназ. Иммуногистохимические исследования синовиальной ткани и пораженной кожи пациентов с ПсА на фоне терапии ингибиторами ФНО-альфа продемонстрировали снижение уровней факторов ангиогенеза – VEGF и VEGFR-2, хемокина (SDF1)/CXC (stromal cell-derived factor 1), CXCL-12 и тирозин-протеинкиназы Tie2, металлопротеиназы-9, α v β 3-интегрина, E-селектина, молекул клеточной адгезии (ICAM-1), «васкулярных» молекул клеточной адгезии (VCAM-1) – и, соответственно, уменьшение числа кровеносных сосудов в дерме и синовиальной оболочке [17, 26].

К. Angel et al. [27] выявили, что ингибиторы ФНО-альфа снижают воспалительную активность и уменьшают жесткость аорты у пациентов с артритом, подтверждая тем самым гипотезу благоприятного влияния противовоспалительного эффекта в отношении сердечно-сосудистой системы. L. S. Tam et al. [28] в пилотном исследовании показали, что лечение анти-ФНО-агентами может определять уменьшение комплекса интима-медиа у пациентов с ПсА, связанное со снижением уровня маркеров воспаления, независимо от липидного профиля. Однако двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с участием 127 пациентов с ПсА продемонстрировало, что анти-ФНО-агенты вызывают не только значительное снижение концентраций С-реактивного белка (СРБ), но и уменьшение липопротеина (а), гомоцистеина, а также повышение сывороточного полового гормона, связывающего глобулин, аполипопротеин (Апо) AI, Апо В и триглицериды; тем не менее исследование не подтвердило кардиопротективный эффект анти-ФНО в этой группе пациентов [24, 29, 30].

Изучение ангиогенеза на фоне РА показало, что важную роль в нем играет онкостатин М (OSM), относящийся к семейству интерлейкина-6 [31, 32]. Известно, что OSM активирует синтез интерлейкина-17, который участвует в патогенезе ПсА. Интерлейкин-17 через стимуляцию интерлейкина-23 индуцирует синтез провоспалительных цитокинов, хемотаксис нейтрофилов и миграцию эндотелиальных клеток. Таким образом, предполагается влияние онкостатина М, интерлейкинов-17 и -23 на ангиогенез при ПсА [17, 33].

В настоящий момент накапливаются доказательства того, что тромбоцитарный фактор роста (Platelet-derived growth factor, PDGF) участвует в рекрутменте перицитов в новые сосуды, где их главная функция заключается в поддержании целостности сосудистой стенки. Дисрегуляция ангиогенеза приводит к формированию неполноценных сосудов. Незрелость сосудов синовиальной оболочки, в свою очередь, может быть причиной нестабильности взаимодействия перицитов с эндотелием сосудов. Патогенетические механизмы неэффективного ангиогенеза до сих пор не ясны, однако дисбаланс в факторах ангиогенеза и антиангиогенеза, вероятнее всего, имеет значение [17].

Определенный интерес представляют циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки (CEPCs), которые являются популяцией стволовых клеток в периферической крови. Они обладают способностью мигрировать, пролиферировать и дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки, что объясняет их участие в регенерации эндотелия и поддержании васкулярного гомеостаза. Уменьшение числа данных клеток способствует развитию атеросклероза и может рассматриваться как маркер кардиоваскулярного риска. Снижение концентрации и нарушение функции CEPCs было выявлено у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и некоторыми хроническими воспалительными заболеваниями. Кроме того, установлено влияние CEPCs на процессы неоваскуляризации. В исследовании A. Batycka-Baran et al. [34] выявлено значительное снижение CEPCs (CD133+/KDR+) у больных с ПсА по сравнению со здоровыми лицами, причем уровень CEPCs при ПсА был обратно пропорционален показателям активности заболевания (оценка по DAS28, PASI) и концентрации СРБ. С другой стороны, D. Patschan et al. [35] в своей работе не смогли продемонстрировать изменение уровня CEPCs у пациентов с ПсА.

Относительно недавно обнаружен такой фактор риска эндотелиальной дисфункции, как плазменный асимметричный диметиларгинин (ADMA), основной эндогенный ингибитор синтазы оксида азота. Ранее сообщалось, что ADMA является предиктором сердечно-сосудистого риска. Повышенные уровни ADMA наблюдаются в плазме крови пациентов с гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, заболеваниями периферических артерий, артериальной гипертензией, сахарным диабетом II типа, острым коронарным синдромом и терминальной почечной недостаточностью. В небольшом исследовании с участием 22 пациентов с ПсА и 35 здоровых лиц без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний было обнаружено выраженное повышение уровня ADMA у больных с ПсА. Значимой оказалась корреляция между снижением резерва коронарного кровотока и повышенным уровнем ADMA в плазме крови при ПсА, что может указывать на эндотелиальную дисфункцию и нарушение коронарной микроциркуляции в данной группе больных [24].

В настоящее время вопрос ранней и дифференциальной диагностики ПсА остается актуальным, особенно в случаях с невыраженными кожными проявлениями и ревматоидоподобным поражением суставов. Морфологические характеристики, полученные путем капилляроскопии, обеспечивают дополнительный подход к решению данной проблемы. Изменение структуры кровеносных сосудов в суставах и коже пациентов с ПсА может указывать на нарушение регуляции ангиогенеза. Патогенетические механизмы неэффективного образования новых сосудов до сих пор не ясны, что требует проведения дальнейших исследований [17].

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Лила А. М., Насонов Е. Л., Коротаева Е. В. Псориатический артрит: патогенетические особенности и инновационные методы терапии // Науч.-практ. ревматология. – 2018. – Т. 56, № 6. – С. 685–691. [Lila AM, Nasonov EL, Korotaeva EV. Psoriatic arthritis: pathogenetic features and innovative therapy methods // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2018;56(6):685–691. (In Russ.).]
2. Коротаева Т. В., Корсакова Ю. Л., Логина Е. Ю. и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению // Современная ревматология. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 22–35. [Korotaeva TV, Korsakova YUL, Loginova EYU, Gubar'EE, Chamurlieva MN. Psoriatic arthritis. Clinical recommendations for diagnosis and treatment // Sovremennaya revmatologiya. 2018;12(2):22–35. (In Russ.).]
3. Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом / Е. Л. Насонов, Т. В. Коротаева, А. М. Лила, А. А. Кубанов // Науч.-практ. ревматология. – 2019. – Т. 57, № 3. – С. 250–254. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Lila AM, Kubanov AA. Mozhno li predotvratit' razvitiye psoriaticheskogo artrita u pacientov s psoriazom // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2019;57(3):250–254. (In Russ.).]
4. Торшина И. Е., Зирчик А. А., Гельт Т. Д. Значение ониходистрофии в прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазом // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15, № 6–7. – С. 28–30. [Torshina IE, Zirchik AA, Gel't TD. Znachenie onikhodistrofii v prognozirovanii serdechno-sosudistykh zabolevanij u bol'nykh psoriazom. Trudnyj pacient. 2017;15(6-7):28–30. (In Russ.).]
5. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориатическим артритом. URL: http://www.ismos.ru/guidelines/doc/psoriaticheskij_artrit.pdf (дата обращения: 15.06.2021). [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniyu bol'nykh psoriaticheskim artritom. Available at: http://www.ismos.ru/guidelines/doc/psoriaticheskij_artrit.pdf (accessed: 15.06.2021).]
6. Потапова Е. В., Дремин В. В., Жеребцов Е. А. и др. Оценка микроциркуляторных нарушений у пациентов ревматологического профиля с использованием метода спектроскопии диффузного отражения // Физиология человека. – 2017. – №43(2). – С. 116–124. [Potapova EV, Dryomin VV, Zherebcov EA, Makovik IN. et al. Ocenka mikrocirkulyatornykh narushenij u pacientov revmatologicheskogo profilya s ispol'zovaniem metoda spektroskopii diffuznogo otrazheniya // Fiziologiya cheloveka. 2017;43(2):116–124. (In Russ.).]
7. Schmidt A, Glimm AM, Haugen IK, Hoff P, Schmittat G, Burmester GR, Klotsche J, Ohrndorf S. Detection of subclinical skin manifestation in patients with psoriasis and psoriatic arthritis by fluorescence optical imaging // Arthritis Res Ther. 2020;18(22(1)):192. Doi: 10.1186/s13075-020-02277-x.
8. Bhushan M, Moore T, Herrick AL, Griffiths CE. Nail-fold video capillaroscopy in psoriasis // Br J Dermatol. 2000;142(6):1171–1176.
9. Опанасенко З. А., Степаненко В. И. Особенности микроциркуляции и изменения сосудов в очагах кожных высыпаний при псориатической болезни // Украинський журнал дерматології, венерології, косметології. – 2002. – №2. – С. 22–24. [Opanasenko ZA, Stepanenko VI. Osobennosti mikrocirkulyacii i izmeneniya sosudov v ochagakh kozhnykh vysypanij pri psoriaticheskoy bolezni // Ukraïns'kij zhurnal dermatologії, venerologії, kosmetologії. 2002;(2):22–24. (In Russ.).]
10. Газиев А. Р., Ослопов В. Н., Шамов Б. А. и др. Псориаз и гемостаз. Практическая медицина. – 2013. – Т. 1–4, № 73. – С. 20–23. [Gaziev AR, Oslopov VN, Shamov BA, Minullin IK, Safina FG, Egorova OV, Vahitov HM, Chugunova DN, Andrianova ON. Psoriaz i gemostaz. Prakticheskaya medicina. 2013;1–4(73):20–23. (In Russ.).]
11. Marongiu F, Sorano GG, Bibbo C, Pistis MP, Conti M, Balestrieri A, Biggio P. Abnormalities of blood coagulation and fibrinolysis in psoriasis // Dermatology. 1994;189(1):32–37. Doi: 10.1159/000246755.
12. Di Minno MND, Iervolino S, Peluso R, Scarpa R, Di Minno G. Platelet reactivity and disease activity in subjects with psoriatic arthritis // J Rheumatol. 2012;39(2):334–336. Doi: 10.3899/jrheum.110741.
13. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Masuda K, Kishimoto S. Elevated platelet activation in patients with atopic dermatitis and psoriasis: increased plasma levels of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 // Allergol Int. 2008;57(4):391–396. Doi: 10.2332/allergolint.O-08-537.
14. Козина Ю. В. Псориаз, система гемостаза: применение низкомолекулярных гепаринов // Вестн. ВГМУ. 2013;12(2):95–103. [Kozina YUV. Psoriaz, sistema gemostaza: primenenie nizkomolekulyarnykh geparinov // Vestnik VGMU. 2013;12(2):95–103. (In Russ.).]
15. Graceffa D, Amorosi B, Maiani E, Bonifati C. et al. Capillaroscopy in psoriatic and rheumatoid arthritis. A useful tool for differential diagnosis. Hindawi Publishing Corporation // Arthritis. 2013;1–5. Doi: 10.1155/2013/957480.
16. Коротаева Т. В., Фирсов Н. Н., Мач Э. С. и др. Нарушения микроциркуляции у пациентов с псориатическим артритом // Терапевт. архив. – 1991. – Т. 63, № 5. – С. 78–82. [Korotaeva TV, Firsov NN, Mach EHS, Agababova ER, Burdejnyj AP. Narusheniya mikrocirkulyacii u pacientov s psoriaticheskim artritom // Terapevticheskij arkhiv. 1991;63(5):78–82. (In Russ.).]
17. Cantatore FP, Maruotti N, Corrado A, Ribatti D. Angiogenesis Dysregulation in psoriatic arthritis: molecular mechanisms. Hindawi // BioMed Research International. 2017;6. Doi: 10.1155/2017/5312813.
18. Sivasankari M, Arora S, Vasdev V, Mary EM. Nail-fold capillaroscopy in psoriasis // Med J Armed Forces India. 2021;77(1):75–81. Doi: 10.1016/j.mjafi.2020.01.013.
19. Wiemann O, Werner SG, Langer HE, Backhaus M, Chatelain R. The «green nail» phenomenon in ICG-enhanced fluorescence optical imaging – a potential tool for the differential diagnosis of psoriatic arthritis // J Dtsch Dermatol Ges. 2019;17(2):138–147. Doi: 10.1111/ddg.13747.
20. Guo X, Chen G. Hypoxia-inducible factor is critical for pathogenesis and regulation of immune cell functions in rheumatoid arthritis // Front Immunol. 2020;(11):1668. Doi: 10.3389/fimmu.2020.01668.
21. Rahat MA, Safieh M, Simanovich E, Pasand E, Gaziti T, Haddad A, Elias M, Zisman D. The role of EMMPRIN/CD147 in regulating angiogenesis in patients with psoriatic arthritis // Arthritis Res Ther. 2020;22(1):240. Doi: 10.1186/s13075-020-02333-6.
22. Belasco J, Wei N. Psoriatic Arthritis: What is happening at the joint // Rheumatol Ther. 2019; 6(3):305–315. Doi: 10.1007/s40744-019-0159-1.
23. Che N, Li Y, Liu S, Pan W, Liu Y. Investigation on association between five common polymorphisms in vascular endothelial growth factor and prototypes of autoimmune diseases // Immunobiology. 2015;220(6):722–33. Doi: 10.1016/j.imbio.2015.01.001.
24. Atzeni F, Turiel M, Boccassini L, Sitia S, Tomasoni L, Battellino M, Marchesoni A, Colonna VDG, Sarzi-Puttini P. Cardiovascular involvement in psoriatic arthritis // Rheumatism. 2011;63 (3):148–154.
25. Chimenti MS, Conigliaro P, Biancone L, Perricone R. Update on the therapeutic management of patients with either psoriatic arthritis or ulcerative colitis: focus on the JAK in-

hibitor tofacitinib // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;(13). Doi: 10.1177/1759720X20977777.

26. Bressan AL, Pereira D, Medeiros PM, Carneiro S, Azu-lay-Abulafia L. How relevant are vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule in the systemic capillary leak syndrome of psoriasis // *An Bras Dermatol.* 2017;92(6):826–829. Doi: 10.1590/abd1806-4841.20175994.

27. Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinckel P, Kvi-en TK, Atar D. Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflam-matory arthropathies: a controlled study // *Am J Hypertens.* 2012;25(6):644–50. Doi: 10.1038/ajh.2012.

28. Tam L-S, Li EK, Shang Q, Tomlinson B, Li M, Leung Y-Y, Kuan WP, Kwok L-W, Li TK, Zhu Y, Kun EW, Yip G, Yu C-M. Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study // *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):705–706. Doi: 10.1136/ard.2010.131359.

29. Woo YuR, Park CJ, Kang H, Kim JE. The risk of sys-temic diseases in those with psoriasis and psoriatic arthritis: from mechanisms to clinic. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;(21):1–28.

30. Динамика показателей толщины комплекса ин-тима-медиа, жесткости сосудистой стенки, суточно-го мониторингирования артериального давления у больных ранним псориатическим артритом в результате терапии ингибитором фактора некроза опухоли-альфа / Е. И. Мар-келова, Д. С. Новикова, Т. В. Коротаева, Е. Ю. Логинова // *Рациональная фармакотерапия в Кардиологии.* – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 711–715. [Markelova EI, Novikova DS, Korotaeva TV, Loginova EYU. Dinamika pokazatelej tol-shchiny kompleksa intima-media, zhestkosti sosudistoj stenki, sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya u bol'nykh rannim psoriaticheskim artritom v rezul'tate terapii ingibitorom faktora nekroza opukholi-al'fa. *Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii.* 2018;14(5):711–715. (In Russ.)].

31. Garcia JP, Utomo L, Rudnik-Jansen I, Du J, Zuithoff NPA, Krouwels A, GJVM van Osch, Creemers LB. Association

between oncostatin M expression and inflammatory phenotype in experimental arthritis models and osteoarthritis patients // *Cells.* 2021;10(3):508. Doi: 10.3390/cells10030508.

32. Masjedi A, Hajizadeh F, Dargani FB, Beyzai B, Aksoun M, Hojjat-Farsangi M, Zekiy A, Jadidi-Niaragh F. Oncostatin M. A mysterious cytokine in cancers // *Int Immunopharmacol.* 2021;(90):107158. Doi: 10.1016/j.intimp.2020.107158.

33. Шишкин А. Н., Николаева А. А., Смирнова И. О. Псориатический артрит: современное состояние про-блемы // *Вестн. Санкт-Петербург. ун-та. Медицина.* – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 194–203. [Shishkin AN, Nikolaeva AA, Smirnova IO. Psoriaticheskij artrit: sovremennoe sostoyanie problem // *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina.* 2020;14(3):194–203. (In Russ.)].

34. Batycka-Baran A, Paprocka M, Baran W, Szepi-etowski JC. Decreased number of circulating endothelial progenitor cells (CD133+/KDR+) in patients with psoriatic arthritis // *Acta Derm Venereol.* 2016;96(6):754–757. Doi: 10.2340/00015555-2353.

35. Patschan D, Sugiarto N, Henze E, Mößner R, Mohr J, Müller AG, Patschan S. Early endothelial progenitor cells and vascular stiffness in psoriasis and psoriatic arthritis // *Eur J Med Res.* 2018;(23):1–10. Doi: 10.1186/s40001-018-0352-7.

Информация об авторах

Шишкин Александр Николаевич – д-р мед. наук, профес-сор, зав. кафедрой факультетской терапии медицинского фа-культета, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: alexshishkin@bk.ru.

Николаева Алина Александровна – аспирант кафедры фа-культетской терапии медицинского факультета, Санкт-Пете-бургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: alina327k@rambler.ru.

Authors information

Shishkin Aleksandr N. – MD, Professor, Head of Depart-ment of Faculty Therapy, Medical Faculty, Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: alexshishkin@bk.ru.

Nikolaeva Alina A. – Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, Saint-Petersburg State Uni-versity, Saint Petersburg, Russia, e-mail: alina327k@rambler.ru.