

© СЕРГИЕВИЧ А.В., ЛИТВЯКОВ А.М., 2013

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СЫВОРОТОЧНОГО УРОВНЯ ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

СЕРГИЕВИЧ А.В., ЛИТВЯКОВ А.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра госпитальной терапии

Резюме. У пациентов с псориазом увеличенная продукция и секреция цитокинов и факторов роста активированными Т-лимфоцитами вызывают основную пролиферацию кератиноцитов, патологическое предельное дифференцирование и устойчивость к апоптотическим сигналам. Обследованы пациенты с псориазом, псориатическим артритом и контрольная группа – здоровые люди. В обследуемых группах пациентов выявлена статистически значимая положительная корреляция ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 между собой. Сывороточные уровни ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в обследуемых группах выше, чем в контрольной группе, причем в группе с ПсА статистически значимо выше. При псориатической болезни как с поражением, так и без поражения суставов происходит пропорциональное существенное увеличение провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6). При наличии суставного синдрома повышение сывороточного уровня цитокинов более выраженное, чем только при поражении кожного покрова псориатическим процессом.

Ключевые слова: ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, псориаз, псориатический артрит.

Abstract. In patients with psoriasis the enlarged production and secretion of cytokines and growth factors activated by T-lymphocytes cause the basic proliferation of skin cells, pathological limiting differentiation and fastness to apoptotic signals. Patients with psoriasis, psoriatic arthritis and the control group - healthy people have been examined. Statistically significant positive correlation of TNF- α , IL-1 β , IL-6 between themselves has been revealed in the investigated groups of patients. The serumal levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6 in the surveyed groups were higher, than in the control group, moreover, they were reliably higher in the group of patients with psoriatic arthritis. In psoriasis both with joints lesion, and without it the proportional essential augmentation of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6) occurs. In the presence of an articular syndrome this rise in the serumal level of cytokines is more expressed, than in case when only the integument is damaged by psoriatic process.

Key words: TNF- α , IL-1 β , IL-6, psoriasis, psoriatic arthritis.

Псориаз (Пс) - наследственно определенное, хроническое, иммунно-установленное, воспалительное кожное заболевание [1-8]. Распространенность псориаза составляет 0,5-4,6% общего населения [1, 2, 3, 4, 5, 7].

Болезнь обычно начинается в молодом [1], нередко в детском возрасте [4] и имеет хроническое рецидивирующее течение [1].

Пс характеризуется наличием эритематоза [4, 5], чешуйчатых бляшек [4, 5, 6] и характерными гистологическими изменениями - гиперпролиферацией кератиноцитов [4, 5, 6, 9], плотным воспалительным инфильтратом, состоящим из Т-лимфоцитов и нейтрофилов, и сосудистой дилатации и пролиферации [4, 5, 9]. Все клинические варианты псориаза, описанного у взрослых (бляшка, пятнистая, эритродермическая,

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра госпитальной терапии. Тел.моб.: +375 (029) 216-30-80, e-mail: sergievich-st@rambler.ru – Сергиевич Александр Владимирович.

и пустулезный) [4, 6, 7]. У воспаления, связанного с Пс, могут также быть системные последствия [1], осложненное течение [5] и снижение качества жизни [1, 5].

У 6-30% пациентов с псориазом диагностируется псориатический артрит [1, 2, 5, 6, 10], что составляет 1-3% населения в мире [10].

Псориатический артрит (ПсА) - постоянное синовиальное воспаление, заканчивающееся повреждением суставного хряща и остеоллизом [7]. ПсА относится к группе спондилоартропатий [10].

Известно, что ПсА связан с более высоким риском развития сердечно-сосудистых болезней [1, 11]. Хроническая воспалительная реакция, типичная для аутоиммунных болезней, вероятно, ускоряет атерогенный процесс, который у данных пациентов также увеличен более высокой нормой метаболического синдрома [11].

У псориатической болезни есть многофакторная этиология, включающая генетический фон [2, 3, 4, 5, 7, 8], экологические факторы [2, 3, 4, 5, 8], эндотелиальное и сосудистое воспаление [3, 10] и нарушения иммунной системы [3, 7, 9].

Первичный дефект у пациентов с Пс – патологическая пролиферация эпидермальных клеток. Таким образом, системные эффекты циркулирующих цитокинов могут играть важную роль в индукции эпидермальной пролиферации клетки. Было предложено, чтобы в нормальной коже могло быть взаимодействие между эпидермисом и циркулирующими Т-лимфоцитами [9]. Активация Т-лимфоцитов [2, 4, 6], взаимодействие между Т лимфоцитами и кератиноцитами через цитокины, вероятно, играет центральную роль в патогенезе псориаза [9].

Под влиянием кератиноцитов CD8+ Т лимфоциты, инициированные CD4+ Т лимфоцитами [2, 6, 7, 12], нейтрофилы и натуральные киллеры/натуральные киллеры - Т клетки (NK/NKT), макрофаги мигрируют через эндотелий к зонам воспаления [2, 7, 12]. Очень раннее поражение при Пс характеризуется воспалительным инфильтратом мононуклеарных клеток в

верхней дерме с только минимальными изменениями в эпидермисе [9].

CD8+ и CD4+ Т-лимфоциты производят ИЛ-12, IFN- γ и ФНО- α , которые побуждают кератиноциты производить самоподдерживающийся каскад интерлейкинов и других факторов [3] - триптаза (митоген для фибробластов, стимулирует эпидермальную гиперплазию псориаза через продукцию инсулиноподобного фактора роста-I (IGF-I)) [13], NGF [14].

Выявляется системная, в поврежденной псориатическим процессом коже, в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке у пациентов с псориатическим артритом высокая экспрессия цитокинов – ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23 и CCL20 [12], ИЛ-6 [13, 15], IFN- γ [2, 3, 4, 7], интерлейкин-2 [3, 4, 7] и ФНО- α [2, 3, 4, 7, 10, 13], которые вызывают пролиферацию и уменьшенное созревание кератиноцитов вместе с сосудистыми изменениями [3, 4, 7]. Другие цитокины, такие как ИЛ-8 [2, 3, 7, 15], ИЛ-12, также вовлечены [2, 3, 7]. С другой стороны, относительно некоторых цитокинов существуют противоречивые данные. Согласно одним источникам существует относительно низкая экспрессия противовоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-4 и ИЛ-10, что предполагает недостаточную противорегулирующую способность иммунологической системы при псориазе [3]. Согласно другим авторам, у пациентов с псориазом в периферической крови значительно более высокие, чем в контрольных группах, уровни ИЛ-1 β [2, 13, 15], ИЛ 10 [2].

Увеличенная продукция и секреция цитокинов и факторов роста активированными Т-лимфоцитами вызывают основную пролиферацию кератиноцитов [5, 9], патологическое предельное дифференцирование и устойчивость к апоптотическим сигналам (например, IFN- γ , в комбинации с молекулами, такими как TGF- β , ИЛ-15 и ИЛ-20, увеличивают пролиферацию кератиноцитов и ингибируют их апоптоз [3]). Эти воспалительные медиаторы также поддерживают сосудистые изменения и вызывают ангиогенез,

который является видным и ранним проявлением в псориазе [5].

ФНО- α , как полагают, является ключевым провоспалительным цитокином в псориазе и псориатическом артрите [2, 5, 6, 9, 10] и ФНО- α -238A, и ФНО- α -308A аллели были связаны с возрастом в начале псориатического процесса [2]. ФНО- α синтезируется Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами, синовиоцитами, фибробластами и макрофагами первоначально как 26kD белок, который позже расщеплен преобразовывающим фактор некроза опухоли ферментом (сывороточная металлопротеиназа семейства ADAMS) в мономерную 17-kD молекулу. Три молекулы, при физиологических состояниях, связаны в конусообразный гомотример с помощью нековалентных поперечных мембраносвязанных рецепторов, которые существуют в 2 изоформах: рецептор ФНО I (TNFRI, p55) и рецептор ФНО II (TNFRII, p75) [16]. ФНО- α играет центральную роль во врожденном иммунном ответе, который заслуживает специального внимания в псориазе [4, 16]. ФНО- α вызывает синтез других воспалительных медиаторов, таких как простагландины, лейкотриены, тромбоцитаактивирующий фактор, оксид азота, и реактивные кислородные разновидности. Это активизирует сосудистый эндотелий локально, вызывая сосудорасширение и увеличенную проницаемость [16]. Сосудистые молекулы адгезии эндотелия (ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин) [4, 8, 10, 16], молекулы адгезии на кератиноцитах [8] и МНС II регулируются положительно и происходит взаимодействие провоспалительных клеток и иммуноглобулинов. ФНО- α обладает мощной паракринной функцией, вызывая (через NF- κ B-опосредованный механизм) секрецию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 [16], ИЛ-6 [9, 16] и GM-CSF. ФНО- α также стимулирует продукцию различных хемокинов, включая RANTES [16], ИЛ-8 [4, 7, 16], ИЛ-12, и ИЛ-18 [9], MCP 1, и MIP-1 α [16]. ФНО- α обычно ингибирует созревание плазматических дендритных клеток (PDCs) и

секрецию ими ФНО- α [6, 17]. Наконец, ФНО- α играет роль в ангиогенезе [10, 16].

Генное семейство ИЛ-1 включает ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1-ар). ИЛ-1 α и ИЛ-1 β являются агонистами, секретированными главным образом активизированными моноцитами и макрофагами и связывают два отдельных рецептора: тип I (сигнальный рецептор) и тип II ("приманка" или "нейтрализующий" рецептор). Только то, когда ИЛ-1 связывается с рецептором типа I, является внутриклеточным переданным сигналом, который в конечном счете заканчивается выпуском металлопротеиназы, активацией остеокластов и резорбцией кости. Третий член семейства, ИЛ-1-ар, является естественно встречающимся антагонистом, также произведенным макрофагами, который связывается с высокой афинностью с рецептором типа I без триггерного спуска сигнальный механизм, этим блокируя присоединение ИЛ-1 к рецептору типа I (ИЛ-1R1) [16]. Известно, что ФНО- α имеет незначительный эффект на эндотелиальный ИЛ-1 β , даже при том, что ФНО- α вызывает накопление мРНК ИЛ-1 β . Поэтому было предложено, что эндотелиальные клетки могут потребовать одновременной активации несколькими стимулами для синтеза ИЛ-1 β [13].

ИЛ-6 - многофункциональный цитокин, который играет важную роль в защите организма [3], развитии острофазных реакций [3, 9], иммунном ответе и гематопоезе. Ген человека ИЛ-6 расположен на короткой руке седьмой хромосомы. Есть 4 полиморфизма в промоторной области ИЛ-6, в положениях -597 (G/A), -572 (G/C), -373 (A/G) и -174 (G/C) [3]. ИЛ-6 синтезируется под влиянием ФНО- α [10] множеством типов клетки, включая моноциты, макрофаги, фибробласты, Т-хелперы 2 и сосудистые эндотелиальные клетки. Чрезмерная экспрессия ИЛ-6 была вовлечена в патологию многочисленных аутоиммунных и хронических воспалительных болезней, включая псориаз [3]. У ИЛ-6 есть способность вызвать острую воспалительную реакцию и, в хронической фазе, поддерживать

активацию Т-лимфоцитов и относящихся к спинному мозгу клеток (в том числе кератиноцитов в эпидермисе) [3, 9], которые могут увеличить серологический уровень ИЛ-6, приводя к увеличению воспаления [3], также ИЛ-6 может стимулировать пролиферацию кератиноцитов [9].

Патологическая продукция цитокинов изучается недавно как возможный механизм в патогенезе псориаза [9]. ИЛ-6 в комбинации с ФНО- α и другими цитокинами могут быть маркерами активности болезни [10]. Таким образом, измерение уровней цитокинов в сыворотке крови может позволить лучше контролировать и прогнозировать тяжесть болезни [9]. Нами не было обнаружено исследований, которые бы проводили сравнительное изучение серологических уровней цитокинов у пациентов с Пс без поражения суставов и ПсА.

Целью работы является изучение цитокинового профиля (ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6) при неосложненном и осложненном артритом клиническим течении псориаза, определение возможной ассоциации между этими показателями.

Методы

В исследование включены 58 пациентов с ПсА (средний возраст $42,7 \pm 9,8$ лет): мужчин 31 (средний возраст $44,2 \pm 8,2$ лет), женщин 27 (средний возраст $41,0 \pm 11,3$ лет); 56 пациентов с Пс без поражения суставов (средний возраст $38,1 \pm 13,3$ лет): мужчин 37 (средний возраст $39,6 \pm 13,6$ лет), женщин 19 (средний возраст $35,1 \pm 12,4$ лет) (табл. 1). Контрольную группу составили 22 здоровых человека (средний возраст 41 ± 11 лет).

У всех пациентов определена в сыворотке крови концентрация ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Метод определения основан на твердофазном «сэндвич» - варианте иммуноферментного анализа. Специфическими реагентами набора являются моноклональные антитела к ФНО- α (ИЛ-1 β , ИЛ-6), сорбированные на поверхности лунок разборного полистерольного планшета, конъюгат поликлональных антител к ФНО- α (ИЛ-1 β , ИЛ-6) с биотином и колибровочные образцы, содержащие ФНО- α (ИЛ-1 β , ИЛ-6). На первой стадии анализа исследуемые и контрольные об-

Таблица 1

Концентрация ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов с псориатическим артритом, псориазом и в контрольной группе

	Mean	Median	Minimum	Maximum	Percentile 25%	Percentile 75%	Std.Dev.
Псориатический артрит							
ИЛ-6	28,0414	15,3256	0,0000	224,6279	4,8605	24,3953	44,6031
ФНО- α	8,1181	5,5156	0,0000	44,4219	2,7031	7,8594	9,7758
ИЛ-1 β	4,1768	2,7083	0,0000	18,9583	0,0000	7,2917	4,6095
Псориаз							
ИЛ-6	4,7436	3,4651	0,0000	27,1860	0,0000	7,6512	6,0520
ФНО- α	6,8213	6,4531	0,0000	23,3281	1,2969	11,1406	6,1049
ИЛ-1 β	5,4380	2,2917	0,0000	33,9583	0,0000	8,1250	7,4508
Контрольная группа							
ИЛ-6	1,8154	1,3721	0,0000	6,2558	0,0000	2,7674	1,8968
ФНО- α	3,4424	3,4063	0,0000	8,3281	1,0625	4,8125	2,6196
ИЛ-1 β	1,2109	0,6250	0,0000	4,3750	0,0000	2,0833	1,4578

разцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющийся в образцах ФНО- α (ИЛ-1 β , ИЛ-6) связывается с иммобилизованными антителами. Несвязавшийся материал удаляется отмывкой. Связавшийся ФНО- α (ИЛ-1 β , ИЛ-6) взаимодействует при инкубации с конъюгатом №1 (антитела к ФНО- α (ИЛ-1 β , ИЛ-6) с биотином). Несвязавшийся конъюгат №1 удаляется отмывкой. На третьей стадии связавшийся конъюгат №1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом №2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). После третьей отмывки количество связавшегося конъюгата №2 определяется цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена – перикиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Реакцию останавливают добавлением стоп-реагента и измеряют оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность желтого окрашивания пропорциональна количеству содержащегося в образце ФНО- α (ИЛ-1 β , ИЛ-6).

Исследование проведено на базе ревматологического отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница», кожного отделения УЗ «Витебский областной клинический кожно-венероло-

гический диспансер», отделения функциональной диагностики УЗ «Клиника Витебского государственного медицинского университета».

Статистическая обработка полученных результатов проводилась программами из пакета STATISTICA 6.0 (Mann-Whitney U Test, Descriptive Statistics, Spearman Rank Order Correlations).

Результаты и обсуждение

Полученные результаты по содержанию ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов с Пс и ПсА представлены в таблице 1 и на рисунке 1.

У пациентов с ПсА в сыворотке крови преобладает ИЛ-6 – 15,33 (4,86; 24,40) пг/мл, далее следует ФНО- α – 5,52 (2,70; 9,78) пг/мл и замыкает список концентраций изученных цитокинов ИЛ-1 β – 2,71 (0,00; 7,29) пг/мл. Полученные нами концентрации приблизительно соответствуют данным мировой литературы для пациентов с ПсА, например Mastroianni [10], как и мы, описывает преобладание сывороточной концентрации ИЛ-6 над ФНО- α .

В свою очередь у пациентов с Пс сывороточные концентрации изученных цитокинов в порядке уменьшения расположи-

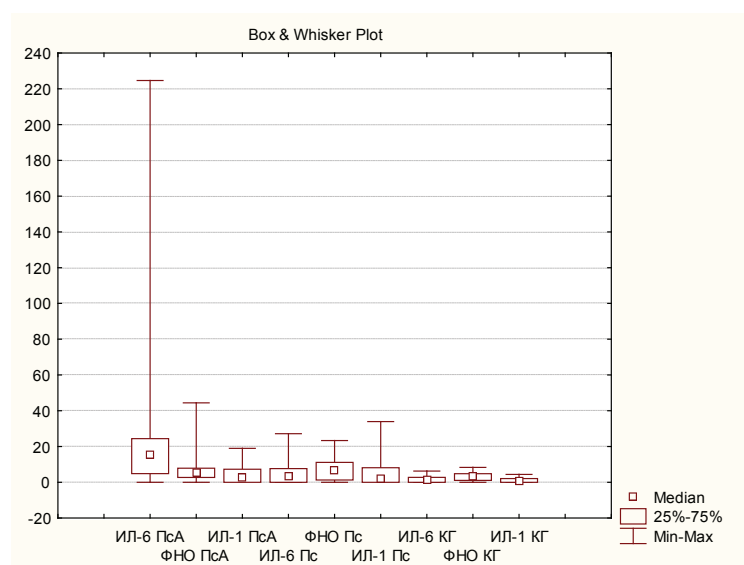


Рис. 1. Сывороточная концентрация ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 у пациентов с псориатическим артритом, псориазом и в контрольной группе.

лись следующим образом: ФНО- α – 6,45 (1,30; 11,147) пг/мл, ИЛ-6 – 3,47 (0,00; 7,65) пг/мл, ИЛ-1 β – 2,29 (0,00; 8,13) пг/мл. Подобное преобладание сывороточной концентрации ФНО- α над ИЛ-6 описывает Arican [9]. Полученные нами сывороточные концентрации цитокинов приблизительно соответствуют данным, описанным в мировой литературе для пациентов с Пс, например [4, 9].

При сравнении концентраций изученных цитокинов можно отметить, что у пациентов с ПсА преобладает над пациентами с Пс концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-6, причем концентрация ИЛ-6 преобладает значительно. Тогда как у пациентов с Пс сывороточная концентрация ФНО- α выше, чем у пациентов с ПсА. В группах с ПсА и Пс сывороточные концентрации изученных цитокинов выше, чем в контрольной группе.

Проведена оценка достоверности различий сывороточных концентраций изученных цитокинов у пациентов с ПсА, Пс и в контрольной группе (табл. 2).

При сравнении пациентов с ПсА и Пс выявлены статистически значимые различия с высокой достоверностью только по уровню ИЛ-6 (Mann-Whitney U Test показал $Z=4,0812$, $p=0,0000$). Однако у пациентов с ПсА по сравнению с контрольной группой выявлены статистически значимые различия по всем изученным цитокином. В свою очередь между пациентами с Пс и людьми из КГ по изученным цитокинам не выявлено статистически значимых различий. Таким образом, касательно противоречивых данных об уровне ИЛ-1 β , полученные нами данные поддерживают мнение, высказанное в работах [2, 13, 15], согласно которому у пациентов с псориатической болезнью уровень ИЛ-1 β в сыворотке крови увеличивается. Также наши данные согласуются с данными литературы об увеличении сывороточного уровня ФНО- α [2, 3, 4, 7, 10, 13] и ИЛ-6 [13, 15] у пациентов с псориатической болезнью.

Мы изучили взаимную корреляцию сывороточных концентрация ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 у пациентов с ПсА и Пс (табл. 3).

Таблица 2

Оценка достоверности различий ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов с псориатическим артритом, псориазом и в контрольной группе (Mann-Whitney U Test)

	Псориатический артрит и псориаз		Псориатический артрит и контрольная группа		Псориаз и контрольная группа	
	Z	p-level	Z	p-level	Z	p-level
ИЛ-6	4,0812	0,0000	3,7206	0,0002	1,2045	0,2284
ФНО- α	-0,0481	0,9616	1,9890	0,0467	1,5474	0,1218
ИЛ-1 β	0,0914	0,9271	1,9802	0,0477	1,3991	0,1618

Таблица 3

Корреляция сывороточных концентраций ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в группах пациентов с псориатическим артритом и псориазом (Spearman Rank Order Correlations)

	Псориатический артрит		Псориаз	
	Spearman	p-level	Spearman	p-level
ФНО- α и ИЛ-1 β	0,3543	0,0231	0,4319	0,0060
ФНО- α и ИЛ-6	0,3350	0,0323	0,3537	0,0272
ИЛ-1 β и ИЛ-6	0,3192	0,0419	0,5549	0,0002

В группе пациентов с ПсА выявлена положительная слабая статистически значимая корреляция ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 между собой. В свою очередь в группе пациентов с Пс ИЛ-1 β статистически значимо коррелирует со средней силой и с ФНО- α , и с ИЛ-6, тогда как ФНО- α и ИЛ-6 показали слабую статистически значимую корреляцию между собой. Так как изученные нами сывороточные концентрации интерлейкинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) статистически значимо коррелируют между собой и в группе пациентов с ПсА, и в группе пациентов с Пс и выше, чем у людей из КГ (для пациентов с ПсА статистически значимо различие), следовательно при псориатической болезни как с поражением, так и без поражения суставов происходит пропорциональное существенное увеличение изученных нами провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6). Причем, при наличии у пациента и поражения кожного покрова псориатическим процессом, и суставного синдрома сывороточные уровни провоспалительных цитокинов возрастают сильнее, чем при наличии только поражения кожного покрова.

Заключение

Сывороточные уровни ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в группе пациентов с ПсА статистически значимо выше, чем в контрольной группе.

Сывороточный уровень ИЛ-6 в группе пациентов с ПсА статистически значимо выше, чем в группе пациентов с Пс.

В группе пациентов с ПсА выявлена статистически значимая положительная слабая корреляция ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 между собой.

В группе пациентов с Пс выявлена статистически значимая положительная корреляция средней силы ИЛ-1 β с ФНО- α и ИЛ-6 и слабая корреляция ФНО- α с ИЛ-6.

При псориатической болезни как с поражением, так и без поражения суставов происходит пропорциональное существенное увеличение изученных нами провос-

палительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6). Причем, при наличии суставного синдрома повышение цитокинов более выражено, чем только при поражении кожного покрова псориатическим процессом.

Литература

1. Cost-effectiveness analysis of TNF-a blockers for the treatment of chronic plaque psoriasis in the perspective of the Italian health-care system / S. de Portu [at al.] // *Dermatologic Therapy*. – 2010. – Vol. 23. – S7-S13.
2. Cytokine gene polymorphisms in Chinese patients with psoriasis / Y.T. Chang [at al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2007. – Vol. 156. – P. 899–905.
3. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms in psoriasis vulgaris / W. Baran [at al.] // *Acta Derm Venereol*. – 2008. – Vol. 88. – P. 113-116.
4. Immunologic changes in TNF-alpha, sE-selectin, sP-selectin, sICAM-1, and IL-8 in pediatric patients treated for psoriasis with the goeckerman regimen / L. Borska [at al.] // *Pediatric Dermatology*. – 2007. – Vol. 24, № 6. – P. 607-612.
5. Increased expression of the orphan nuclear receptor NURR1 in psoriasis and modulation following TNF-a inhibition / M. O'Kane [at al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2008. – Vol. 128. – P. 300-310.
6. Review article: anti TNF-a induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease / G. Fiorino [at al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2009. – Vol. 29. – P. 921-927.
7. Tobin, A.-M. TNFa inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis / A.-M. Tobin, B. Kirby // *Biodrugs*. – 2005. – Vol. 19, № 1. – P. 47-57.
8. Tumour necrosis factor alpha (TNF-a) converting enzyme and soluble TNF-a receptor type 1 in psoriasis patients in relation to the chronic alcohol consumption / A.B. Serwin [at al.] // *Journal European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2008. – Vol. 22. – P. 712-717.
9. Serum levels of TNF-a, IFN-y, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity / O. Arican [at al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2005. – Vol. 5. – P. 273-279.
10. Cytokine profiles during infliximab monotherapy in psoriatic arthritis / A. Mastroianni [at al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2005. – Vol. 153. – P. 531–536.
11. An Italian shared dermatological and rheumatological proposal for the use of biological agents in psoriatic disease / A. Marchesoni [at al.] // *Journal European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2010. – Vol. 24. – P. 578-586.

12. Expression of interleukin IL-1 family members upon stimulation with IL-17 differs in keratinocytes derived from patients with psoriasis and healthy donors / P. Muhr [at al.] // British Association of Dermatologists. – 2011. – Vol. 165. P. 189–193.
13. Namazi, M.R. Possible molecular mechanisms to account for the involvement of tryptase in the pathogenesis of psoriasis/ M.R. Namazi // Autoimmunity. – 2005. Vol. 38, №6. – P. 449-452.
14. Raychaudhuri, S.P. The regulatory role of nerve growth factor and its receptor system in fibroblast-like synovial cells / S.P. Raychaudhuri, S.K. Raychaudhuri // Scand J Rheumatol. – 2009. – Vol. 38. – P. 207-215.
15. Uber, P. Successful treatment of generalized pustular psoriasis with the interleukin-1-receptor antagonist anakinra: lack of correlation with IL-1RN mutations / P. Uber, K. Summers, M.R. Mehra // Ann Intern Med. – 2010. – Vol. 153. – P. 66-67.
16. Efthimiou, P. Role of biological agents in immune-mediated inflammatory diseases / P. Efthimiou, J.A. Markenson // Southern Medical Journal. – 2005. – Vol. 98, № 2. – P. 192-204.
17. Onset of palmoplantar pustular psoriasis while on adalimumab for psoriatic arthritis: A 'class effect' of TNF- α antagonists or simply an anti-psoriatic treatment adverse reaction? / E. Rallis [at al.] // Journal of Dermatological Treatment. – 2010. – Vol. 21. – P. 3-5.

Поступила 20.08.2013 г.

Принята в печать 05.09.2013 г.

Сведения об авторах:

Сергиевич А.В. – аспирант кафедры госпитальной терапии УО «ВГМУ»;

Литвяков А.М. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии УО «ВГМУ».

