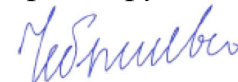


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Чебышева Светлана Николаевна

**Ювенильный псориатический артрит: особенности клинической картины,
ранняя диагностика и подходы к терапии**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Геппе Наталья Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор

Корсунская Ирина Марковна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Клинические варианты течения, диагностические критерии псориаза и ювенильного псориатического артрита.....	17
1.1.1. Эпидемиология, факторы риска развития псориаза.....	17
1.1.2. Особенности течения и клинические варианты псориаза у детей.....	20
1.1.3. Ювенильный псориатический артрит.....	23
1.1.4. Диагностические критерии ювенильного псориатического артрита	23
1.1.5. Гендерные различия. Особенности клинической картины ювенильного псориатического артрита	26
1.2. Патогенез псориаза и ювенильного псориатического артрита	30
1.2.1. Генетическая концепция развития псориаза и псориатического артрита	30
1.2.2. Нейрогенная концепция или вклад нейрогенных факторов в развитие псориаза и псориатического артрита	32
1.2.3. Иммунные механизмы развития псориаза и псориатического артрита.....	33
1.3. Ультразвуковое исследование в диагностике воспалительных заболеваний суставов у детей. Достоинства и недостатки этого метода	36
1.3.1. Применение ультразвукового исследования для диагностики поражений суставов у детей.....	37
1.4. Терапия псориаза и ювенильного псориатического артрита	40
1.4.1. Метотрексат в терапии псориаза и ювенильного псориатического артрита	41
1.4.2. Биологические препараты в терапии псориаза и ювенильного псориатического артрита	43
1.4.3. Топическая терапия псориаза.....	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
2.1. Общая характеристика клинических групп	54
2.2. Критерии включения больных в исследование	55

2.3. Клинические методы обследования.....	55
2.4. Лабораторные методы исследования.....	58
2.5. Инструментальные методы исследования	61
2.6. Применяемая терапия.....	62
2.7. Статистический анализ	64
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	66
3.1. Характеристика пациентов	66
3.1.1. Демографические показатели пациентов с ювенильным псориатическим артритом	66
3.1.2. Наследственный анамнез	67
3.1.3. Факторы риска развития ювенильного псориатического артрита.....	68
3.1.4. Характеристика суставного синдрома и течения ювенильного псориатического артрита	70
3.1.5. Характеристика кожного синдрома у пациентов с ювенильным псориатическим артритом	91
3.1.6. Увеит у пациентов с ювенильным псориатическим артритом	101
3.1.7. Воспалительная активность у пациентов с ювенильным псориатическим артритом	102
3.1.8. Рентгенография и магнитно-резонансная томография у пациентов с ювенильным псориатическим артритом.....	102
3.1.9. Терапия у пациентов с ювенильным псориатическим артритом.....	105
3.1.10. Обсуждение	105
3.1.11. Клинический пример 1	109
3.1.12. Клинический пример 2.....	112
3.1.13. Клинический пример 3.....	116
3.2. Молекулярно-генетическое исследование пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом	118
3.2.1. Характеристика пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом	119
3.2.2. Характеристика пациентов контрольной группы.....	126

3.2.3. Изучение уровня экспрессии гена TNF- α у пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом	126
3.2.4. Изучение уровня экспрессии гена IL-6 у пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом	132
3.2.5. Изучение уровня экспрессии гена IL-17 у пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом	137
3.2.6. Изучение уровня экспрессии гена TLR2 у пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом	142
3.2.7. Изучение уровня экспрессии гена TLR9 у пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом	146
3.2.8. Обсуждение	151
3.3. Ультразвуковое исследование суставов и его значимость в ведении пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом.....	153
3.3.1. Обсуждение	168
3.3.2. Клинический пример 4.....	170
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	173
ВЫВОДЫ	189
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	192
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	193
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	195
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	219
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	221
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	222
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	225
ПРИЛОЖЕНИЕ Д.....	231

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Псориаз – это хроническое генетически детерминированное иммуноопосредованное воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожи и ногтей, распространенность которого варьирует от 8,5% взрослого до 2% детского населения во всем мире [1, 16, 31, 32, 38, 41, 197]. Как известно, треть пациентов с псориазом заболевает в возрасте до 17 лет, поэтому это заболевание является одним из наиболее часто встречающихся дерматозов детского возраста.

В Российской Федерации общая заболеваемость детей псориазом в возрасте от рождения до 14 лет в 2016 г. составила 74,6 на 100 тыс. детского населения, в том числе артропатические формы составляли 9,23 на 100 тыс. детского населения; общая заболеваемость подростков в возрасте 15–17 лет в 2016 г. составила 316,6 на 100 тыс. подростков, из них артропатические формы псориаза составили 9,23 на 100 тыс. детей [1, 41].

И хотя псориаз достаточно распространен в детской популяции, постановка диагноза этого дерматоза является трудной задачей, так как бляшки нередко просматриваются или ставятся неправильные диагнозы. И доказательством этому являются исследования, посвященные распространенности псориаза у взрослых: оказалось, что у трети пациентов с псориазом симптомы этого дерматоза хотя бы раз проявлялись в детском возрасте, но заболевание было диагностировано только после 18-летнего возраста. Увеличение случаев псориаза в детском возрасте коррелирует с ростом тяжелых и торпидных к терапии форм этого дерматоза, что ведет к снижению качества жизни и даже инвалидизации пациентов. Всемирная организация здравоохранения объявила в 2014 году псориаз одним из серьезнейших неинфекционных заболеваний в мире [1, 16, 17, 32, 38, 41].

Псориатический артрит (ПсА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание периферических суставов, суставов позвоночника и энтезисов, которое встречается у 10–25 % больных псориазом. Ювенильный

псориатический артрит – (юПсА) по классификации International League of Associations for Rheumatology (ILAR) (1998, 2001 г., Дурбан) входит в структуру ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) [15].

На долю ювенильного псориатический артрита у детей приходится от 4 до 9% от всех ювенильных артритов. Распространенность ювенильного псориатического артрита в общей популяции США составляет 0,25%, а среди пациентов с псориазом 11% [103]. По данным объединенного регистра США и Канады (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance – CARRA), юПсА встречается в 5%, а по данным немецкого регистра детей, получающих биологическую терапию Biologicsin Paediatric Rheumatology (BIKER), в 7,4% случаев [130, 200, 211]. По данным Многоцентрового регистра Союза педиатров в России, доля юПсА составляет 0,4% в общей структуре ЮИА [4]. По данным Московского регистра, среди пациентов с ЮИА больные с ювенильным псориатическим артритом встречаются с частотой 1% [46]. В Сеченовском центре материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) это заболевание зарегистрировано у 6% детей среди всех пациентов с ЮИА [52].

Степень разработанности темы исследования

В педиатрической практике для постановки диагноза юПсА чаще используются Ванкуверские диагностические критерии, но в практическом здравоохранении диагноз юПсА выставляется по мере развития клинического фенотипа заболевания [15, 53].

Считается, что до 50% пациентов с юПсА имеют отягощенный анамнез по псориазу и до 20% по заболеванию суставов. Однако проведенные исследования не выявили постоянно увеличивающейся частоты человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) [15, 41, 53].

Заболеваемость юПсА носит бимодальный характер и падает на пубертатный период и старший дошкольный возраст [15, 53]. Девочки страдают юПсА в 2 раза чаще чем мальчики [15, 53].

Считается, что при юПсА характерны различия в зависимости от возраста манифестации заболевания. Наиболее значимый возраст начала болезни приходится на 2–3 год жизни, менее заметный пик наблюдается в подростковом возрасте. В зависимости от возраста дебюта болезни могут быть наблюдаться различия в клинических проявлениях. Так ранней манифестацией юПсА чаще страдают маленькие девочки и суставной синдром представлен у них олигоартритом с возможной прогрессией до полиартрита. У этих пациентов возможно выявить дактилит, поражение мелких суставов, хронический передний увеит и положительный антинуклеарный фактор. Для поздней манифестации юПсА характерно приблизительно равное гендерное распределение, пациенты с поздним началом юПсА с более высокой вероятностью имеют олигоартрит нижних конечностей, энтезиты, поражение позвоночника и положительный HLA-B27. Сначала описывали сходство этих подгрупп с подгруппами ЮИА. Однако различия все же есть. При позднем варианте начала юПсА только 40% детей являются HLA-B27-положительными и до 30% имеют антинуклеарные АТ, тогда как в подгруппе без псориаза HLA-B27 встречается у 80% пациентов, и тест на антинуклеарные антитела (АТ) обычно отрицательный [41].

Изучение особенностей клинической картины ювенильного псориатического артрита, ранней диагностики ювенильного псориатического артрита и назначение адекватной терапии позволит повысить качество жизни пациентов, избежать инвалидизации, социализировать и интегрировать ребенка в общество.

Цели и задачи исследования

Цель: Изучение особенностей патогенеза и клинического течения ювенильного псориатического артрита для ранней диагностики.

Задачи:

1. Изучить клинические особенности ювенильного псориатического артрита на современном этапе.
2. Выявить встречаемость форм кожного псориаза у детей с ювенильным псориатическим артритом.
3. Изучить экспрессию генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* в мононуклеарных клетках периферической крови у детей с юПсА, псориазом и детей-волонтеров группы контроля и провести сравнительный анализ для возможности дифференцировать юПсА и псориаз на молекулярном уровне.
4. Изучить возможности ультразвукового исследования суставов для ранней диагностики юПсА.
5. Оптимизировать алгоритм ранней диагностики ювенильного псориатического артрита.

Научная новизна

Впервые у детей изучена экспрессия генов рецепторов *TLR9* в мононуклеарных клетках у больных юПсА и проведен сравнительный анализ с пациентами с псориазом и группы контроля. Получены различия в уровнях экспрессии *TLR9* между пациентами с псориазом, юПсА и детьми группы контроля. При этом уровень экспрессии *TLR9* в иммунных клетках крови пациентов с юПсА превышал таковой у пациентов с тяжелой и среднетяжелой и легкой степенью псориаза, но статистически достоверных отличий не было выявлено. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что пациенты с псориазом и юПсА отличаются очень высоким уровнем экспрессии гена *TLR9* в иммунных клетках крови. Высокий уровень экспрессии гена *TLR9* может стать маркером перехода к таргетной терапии больных псориазом и юПсА. Так, в нашем исследовании 15 пациентам с юПсА, уровень экспрессии провоспалительных цитокинов у которых был выше в 100 и более раз по отношению к контролю, была назначена терапия генно-инженерными препаратами.

В результате терапии уровень экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках больных псориазическим артритом значительно снизился до уровня здорового контроля, что указывает на возможность использования данного показателя в качестве маркера эффективности терапии.

Впервые показано, что у детей с юПсА отмечались очень высокие показатели уровня экспрессии гена *TLR2* ($p < 0,05$) в иммунных клетках крови по сравнению с показателями экспрессии гена *TLR2* у детей группы контроля, что может свидетельствовать о значительной роли гена *TLR2* в воспалительном процессе у больных юПсА, участия в различных молекулярных путях совместно с провоспалительными цитокинами и управлении псориазическим процессом.

В исследовании был проанализирован уровень экспрессии гена *TLR2* в мононуклеарных клетках 15 пациентов с юПсА, которым была назначена терапия генно-инженерными препаратами. В результате терапии уровень экспрессии гена *TLR2* в мононуклеарных клетках больных юПсА значительно снизился до уровня здорового контроля, что указывает на возможность использования данного показателя в качестве маркера эффективности терапии.

Выявлена зависимость вариантов юПсА в дебюте от пола и возраста пациентов, наследственности и провоцирующих факторов заболевания, выявлена характеристика особенностей суставных изменений в динамике со сменой характера суставного синдрома от дебюта до разгара заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан и внедрен в работу Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) новый алгоритм ранней диагностики юПсА у пациентов с псориазом на основе молекулярно-генетических методов исследования и УЗ-исследования суставов.

Доказана возможность использования экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR9*, *TLR2* в качестве маркера эффективности терапии.

Алгоритм ранней диагностики юПсА включен в учебную программу студентов по специальности «Лечебное дело» Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Создана памятка для родителей детей с псориазом. Создана база данных пациентов с юПсА.

Методология и методы исследования

Проведенное исследование относилось к ретроспективному. Работа основана на анализе клинико-демографических данных, историй болезни 206 пациентов, наблюдавшихся в Сеченовском центре материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и филиале Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» «Клиника им. В.Г. Короленко». Из них 155 больных с юПсА, 31 пациент с псориазом и 20 детей-волонтеров без каких-либо хронических воспалительных неинфекционных заболеваний кожи, в том числе псориаза в анамнезе, а также без заболеваний суставов и без отягощенного семейного анамнеза по заболеваниям кожи и ревматологической патологии. 96 детям (45 с юПсА, 31 с псориазом и 20 детям-волонтерам) было проведено молекулярно-генетическое исследование экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR9*, *TLR2*. 15 пациентам с юПсА, получающим генно-инженерные препараты, через полгода от начала терапии было проведено повторное молекулярно-генетическое исследование экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR9*, *TLR2* и иммуно-ферментный анализ (ИФА) *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*. 50 пациентам с юПсА была проведена артрозонография 178 суставов различной локализации.

Для анализа данных были использованы универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе метода бутстрап и Монте-

Карло. Для ДИ использована компактная форма записи, при которой нижняя и верхняя границы ДИ указываются в виде подстрочных индексов слева и справа от точечной оценки.

Описательные характеристики количественных показателей рассчитывались по всему традиционному набору: среднее значение (M), разброс данных или стандартное отклонение (SD), минимум (Min), максимум (Max), медиана (Me) и квартили (Q1 – Lower Quartile, Q3 – Upper Quartile).

Для категориальных признаков в каждой группе проверена равномерность распределения с помощью точного критерия Хи-квадрат. Нулевая гипотеза – частота встречаемости всех уровней категориального признака одинаковая, альтернативная гипотеза – частота встречаемости хотя бы одного уровня категориального признака отличается от остальных.

Сравнение групп по бинарным и категориальным признакам выполняется с помощью точного критерия Фишера для таблиц 2×2 или точного критерия Фишера-Фримана-Холтона для таблиц г×с. Достоверность оценивалась ($p < 0,05$) и непараметрическим методом Манна – Уитни ($p < 0,05$).

Апостериорные попарные сравнения долей для таблиц г×с в отдельных группах выполнены с поправкой Бонферрони на множественные сравнения.

Теснота корреляционной взаимосвязи количественных дискретных показателей оценивалась ранговым коэффициентом корреляции Спирмена.

Для оценки результатов применялись стандартные методы параметрической и непараметрической статистики. Описательные характеристики количественных показателей рассчитывались по всему традиционному набору: среднее значение (M), разброс данных или стандартное отклонение (SD), минимум (Min), максимум (Max), медиана (Me) и квартили (Q1 – Lower Quartile, Q3 – Upper Quartile). Качественные переменные представлялись в виде числа наблюдений и доли от общего числа пациентов (в процентах %).

Все полученные данные вводились в электронные таблицы для хранения и статистической обработки информации. Результаты ПЦР молекулярно-

генетических исследований анализировали с использованием метода 2-ΔΔСТ (Статистический анализ данных ПЦР в режиме реального времени).

Положения, выносимые на защиту

1. Дебют юПсА зависит от возраста и пола пациентов: у девочек и мальчиков раннего возраста преобладает олигоартрит, у подростков-девочек – ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант, у мальчиков-подростков – спондилоартрит с поражением периферических суставов (73%). Вариант дебюта юПсА взаимосвязан с провоцирующими факторами заболевания (стресс, инфекция) и наследственностью по ревматическим заболеваниям или псориазу.
2. Для юПсА характерно развитие суставного синдрома от асимметричного олигоартрита в дебюте до ревматоидоподобного (полиартикулярного) варианта.
3. УЗИ суставов у детей является более чувствительным методом для выявления структурных изменений в суставах по сравнению с рентгенографией (особенно в первые годы заболевания). УЗИ суставов можно использовать для мониторинга динамики течения суставного процесса и для скрининга артрита детей с псориазом.
4. У пациентов с тяжелой степенью псориаза уровень экспрессии генов *TNF-α*, *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* в мононуклеарных клетках сходен с уровнем экспрессии этих генов у пациентов с юПсА. Высокий уровень экспрессии генов *TNF-α*, *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* может рассматриваться как возможный маркер дебюта артрита у больных псориазом.
5. Показатели экспрессии генов *TNF-α*, *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* возможно использовать при мониторинге эффективности терапии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, группа научных специальностей – клиническая медицина. Результаты

диссертационной работы соответствуют пункту 2 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями» и пункту 6 «Совершенствование теоретических, методических и организационных подходов к обеспечению особых потребностей детей-инвалидов» направлений исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа, основанная на отображенных результатах апробированного научно-методического подхода, подвергается аналитическим методам обработки полученных результатов, точным расчетам, статистическому анализу и интерпретации полученных результатов.

Материалы диссертационного исследования доложены на:

- Пленарном заседании Московского общества детских врачей (кардиоревматологическая секция), 09.03.2016 г., Москва;
- XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», 11.04.2016 г., Москва;
- Образовательном семинаре-конференции «Актуальные вопросы современной педиатрии: взаимодействие науки и практики», 27.04.2017 г., Ярославль;
- Областной научной конференции «Современные аспекты ревматологии», 30.06.2017 г., Мытищи;
- XII Ежегодной научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики от простого к сложному», посвященной 170-летию профессора Н.Ф. Филатова, 23.11.2017 г., Москва;
- XIII Ежегодной научно-практической конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному», посвященной 260-летию Сеченовского Университета, 23.11.2018 г., Москва;

- Круглом столе «Актуальные вопросы псориаза, псориатического артрита у детей», 28.11.2018 г., Москва;
- XVI Научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии», 15.04.2019 г., Москва;
- Научно-практической конференции, посвященной памяти Н.Ф. Филатова, В.И. Молчанова, Ю. Ф. Домбровской, Л. А. Исаевой, «Сложный пациент в практике педиатра», 15.05.2019 г., Москва;
- PReS 2020 (e-Congress);
- Международном конгрессе EULAR 2020 (e-Congress);
- Круглом столе «Клиническая практика, диагностика и лечение особых вариантов ЮИА (ЭАА и юПсА). Маршрутизация и способы получения терапии в Москве», 08.04.2021 г., Москва, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»;
- XVI Научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному», 25.11.2021 г., Москва;
- Научно-практической конференции с международным участием «175 лет со дня рождения профессора Н.Ф. Филатова. Храним традиции и развиваем технологии», 18.11.2022 г.;
- Круглом столе «Энтезитный и псориатический варианты ЮИА: особенности клинической картины, диагностика, возможности терапии, маршрутизация», 21.11.2022 г., Москва, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»;
- III Всероссийском научно-практическом форуме с международным участием «Педиатрия сегодня и завтра», 26.04.2023 г., Москва.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 4 от 14 ноября 2023 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в практическую работу ревматологического отделения №2 Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в учебный процесс кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, осуществлении анализа, обобщении и научном обосновании полученных результатов. Автор принимала личное участие в анализе историй болезни детей с юПсА, псориазом и пациентов группы контроля, наборе материала для молекулярно-генетических исследований, интерпретации УЗ-исследования суставов. В работе автором лично проведены аналитическая и статистическая обработка, научное обоснование и обобщение полученных результатов, подготовка основных публикаций по теме диссертации, представление результатов исследования на конференциях. Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием предложенного алгоритма ранней диагностики юПсА.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 23 печатные работы, в том числе 6 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты

диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 обзора; 10 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, из них 1 обзор; 7 иных публикаций по теме диссертационного исследования, из них 2 монографии.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 231 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и 5 приложений. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 76 рисунками (8 рисунков в приложениях). Список литературы состоит из 216 источников, в том числе 160 на иностранных языках.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Клинические варианты течения, диагностические критерии псориаза и ювенильного псориазического артрита

Псориаз – это хроническое генетически детерминированное иммуноопосредованное воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожи и ногтей, распространенность которого варьирует от 1 до 3% населения во всем мире. Точная распространенность псориаза в детском возрасте неизвестна, поскольку данные по эпидемиологии псориаза у детей носят ограниченный характер [16, 31, 32, 41, 45, 48].

1.1.1. Эпидемиология, факторы риска развития псориаза

Считается, что в детском возрасте частота встречаемости псориаза составляет от 0,4 до 2%. В Европе у детей псориаз встречается с частотой до 2%. Каждый год этот диагноз ставят 20 000 пациентам, возраст которых не превышает 10 лет. И каждый год прогрессивно растет встречаемость тяжелых, торпидных к терапии случаев псориаза у детей [1, 38].

В США, странах Азии и Африке частота встречаемости псориаза колеблется от 0,02 до 0,1%. Так в США и Канаде псориаз встречается с частотой 4,6%, в Норвегии – 11,4%, в странах Азии и Африки – от 0,4% до 0,7%. Считается, что на заболеваемость влияют климат, этническая принадлежность, пребывание на солнце или комбинации этих факторов. Считается, что в экономически развитых странах псориаз встречается чаще, чем в тех странах, где отмечается низкий доход на душу населения. Считается также, что псориаз встречается реже в тех странах, где придерживаются традиционного питания и не употребляют фаст-фуд. Но стоит представителям этих стран переместиться в экономически развитые регионы, как частота встречаемости псориазом возрастает у них до частоты встречаемости этого дерматоза у коренного населения. В калифорнийском исследовании показано,

насколько выросла заболеваемость этим дерматозом: в 1970–1974 годах она составляла 29,6 человек на 100 000, а в 1995–1999 – уже 62,7 на 100 000. Анализ данных Национальной программы проверки здоровья и питания (NHANES) с 2009 по 2010 год выявил, что распространенность псориаза у взрослых в США составила 3,6% [23, 116, 136, 173]. У подростков и детей этот показатель ниже. У детей до 18 лет из округа Олмстед, штат Миннесота, заболеваемость была 40,8 на 100 тыс. человек. В Германии при выборке 6,7 млн человек распространенность псориаза составила 2,1%, а среди детского населения – 0,4%. По мере взросления ребенка распространенность этого дерматоза увеличивается с 0,1% до 0,8% [23, 81].

В Российской Федерации общая заболеваемость детей псориазом в возрасте от рождения до 14 лет в 2016 г. составила 74,6 на 100 тыс. детского населения, в том числе артропатические формы составляли 9,23 на 100 тыс. детского населения; общая заболеваемость подростков в возрасте 15–17 лет в 2016 г. составила 316,6 на 100 тыс. подростков, из них артропатические формы псориаза составили 9,23 на 100 тыс. детей. Высокий уровень заболеваемости псориазом среди подростков вызывает особую тревогу, потому что в связи с возрастными психологическими особенностями подростков на фоне поражения кожи этим дерматозом наблюдаются грубые расстройства гармоничного развития личности, влияющие на всю жизнь уже взрослого человека [23, 38, 60].

J.M. Gelfand и соавторы в своих работах показали, что доля юПсА в общей популяции США составляет 0,25%, а среди пациентов с псориазом 11% [103]. По данным В.J. Prakken с соавторами, частота встречаемости юПсА составляет 3–10% [130]. Данные объединенного регистра США и Канады Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) свидетельствуют о том, что псориатический вариант ЮИА встречается в 5%, а, по данным немецкого регистра детей, получающих биологическую терапию Biologicsin Paediatric Rheumatology (BIKER), юПсА встречается в 7,4% случаев [200, 211]. Многоцентровой регистр Союза педиатров России свидетельствует о том, что в Российской Федерации доля юПсА составляет 0,4% в общей структуре ЮИА [4]. По данным Московского регистра, среди пациентов с ЮИА больные с юПсА встречаются с частотой 1%

[46]. В Сеченовском центре материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) это заболевание зарегистрировано у 6% детей среди всех пациентов с ЮИА [52].

Раньше считалось, что нет гендерных различий в заболеваемости псориазом у детей. Сейчас доказано, что девочки страдают псориазом чаще, чем мальчики, что связывают с их эмоциональной неустойчивостью и более ранним половым созреванием [32, 60]. Как известно, среди взрослых чаще псориазом страдают мужчины [74]. Мета-анализ 42 исследований выявил, что менее 50% детей с псориазом мальчики (35,9–49%). В 16 исследованиях было показано, что соотношение мальчиков и девочек, страдающих псориазом, варьировало от 1,14:1 до 1:2,33 мальчиков к девочкам соответственно [198]. В исследовании D. Matusiewicz с соавт. показано, что распространенность псориаза была ниже у мальчиков, чем у девочек (0,35% и 0,44% соответственно) [81]. E.M. Farber, M.L. Nall с соавт., обследовав 5600 пациентов с псориазом, констатировали, что дебют в детском возрасте (до 10 лет) более характерен для девочек, чем мальчиков [107]. Также считается, что некоторые клинические варианты псориаза зависят от пола. Например, псориаз волосистой части головы встречается чаще у девочек, а поражение ногтей у мальчиков.

У детей до 16 лет, заболевшим псориазом, в 50–70% случаев, а после 16 лет – в 30% семейный анамнез отягощен по данному дерматозу. Причем у ребенка больше шансов заболеть псориазом, если им страдают родственники со стороны отца. Если один из родителей болеет псориазом, то риск развития псориаза у ребенка составляет 25%, и если болеют оба родителя, то 60–70% [1, 16, 23, 32, 38, 41]. E. Burden-Teh в своем исследовании отметил, что доля детей с отягощенным семейным анамнезом по этому дерматозу у родственников первой линии родства варьировала от 6,2% до 54,7%, а псориаз у любого члена семьи выявлялся от 4,5% до 88% [198]. E.M. Farber с соавторами констатировали, что подростки с псориазом чаще всего имеют одного члена семьи, страдающего этим дерматозом, по сравнению с другими возрастными группами детей [107].

Монозиготные близнецы имеют более высокую вероятность развития псориаза, чем разнояйцовые. Существует связь HLA-Cw*6 аллеля с ранним дебютом этого заболевания [23, 74]. Под воздействием триггерного фактора гены *PSORS1 – PSORS9* вызывают псориазическое поражение кожи. Ген *PSORS1* ответственен за развитие псориаза в раннем детском возрасте и отвечает на 35–50% за наследственные компоненты этого дерматоза. Также выявлены ассоциации с геном рецептора интерлейкина 23 (*IL-23R*) и интерлейкина 12 (*IL-12R*), геном *CDKAL1* и другими генами [74].

1.1.2. Особенности течения и клинические варианты псориаза у детей

Отмечаются 2 пика заболеваемости псориазом у детей: 1-й – в возрасте 6–7 лет, 2-й (наибольший) – в 14–17 лет [1, 16, 32, 38, 41]. I. Kumar и соавт. в своем исследовании отмечали, что максимальный возраст начала детского псориаза составляет 6–10 лет среди мальчиков и 11–15 лет среди девочек, а отягощенный по псориазу семейный анамнез имели 4,5% детей [102]. В исследовании L.Y. Chiam и соавт. в двух различных расовых популяциях было отмечено, что у голландских детей была более высокая распространенность наследственного псориаза по сравнению с сингапурскими детьми [131].

В детской популяции течение псориаза имеет некоторые особенности в отличие от взрослых, на которые надо обращать внимание. Псориаз бляшечного типа или *вульгарный псориаз* — наиболее частая форма заболевания у детей. В детской популяции вульгарный псориаз встречается в 35–70% случаев, в то время как у взрослых более 90%. Характеризуется эритематозными папулами, менее инфильтрированными, чем у взрослых, покрытыми серебристыми чешуйками, которые сливаются в бляшки, с четко очерченными неправильной формы границами, наиболее часто локализующимися на коже волосистой части головы, вокруг и внутри пупочной ямки, на ягодицах, локтевых и коленных сгибах, а у детей раннего возраста в области прилегания подгузника. При отсутствии лечения бляшки становятся толстыми и желто-белыми. Из особенностей детского псориаза

следует отметить более частое расположение бляшек в складках кожи и склонность к экссудации [5, 16, 31, 32, 41].

Псориаз волосистой части головы отличается появлением бляшек с очень толстыми адгезивными белыми чешуйками на волосистой коже головы, может привести к временной алопеции. У детей чаще псориаз дебютирует именно в этой области [5, 16, 31, 32, 41].

Псориазная ониходистрофия встречается в детской популяции реже, чем у взрослых – в 39,2% случаев. Наиболее часто – у мальчиков. Ониходистрофия характеризуется возникновением бугристости и канавок на поверхности ногтевых пластин, изменением их цвета, с появлением желтых и буроватых пятен, онихолизом, подногтевым гиперкератозом и продольными подногтевыми кровоизлияниями [5, 16, 31, 32, 41].

Каплевидный псориаз в детской популяции наблюдается с частотой 30% случаев. Характеризуется возникновением мелких, диаметром менее 1 см, округлых или овальных папул лососевого цвета с шелушением на поверхности, локализующимися преимущественно на туловище. Чаще всего ассоциируется со стрептококковой инфекцией верхних дыхательных путей или перианальной области. Они могут не причинять беспокойство маленькому пациенту или сопровождаться минимальным зудом. Обычно просуществовав 3–4 месяца, каплевидный псориаз спонтанно разрешается с возможным развитием рецидива через несколько месяцев [5, 16, 31, 32, 41].

Инверсный псориаз у детей встречается чаще, чем у взрослых, и характеризуется развитием эритематозных мацерированных толстых бляшек, без шелушения на поверхности, на сгибательных областях кожного покрова.

Псориазная эритродермия в детском возрасте развивается редко и является опасной для жизни формой заболевания. Этот вариант характеризуется поражением более 90% площади кожного покрова, генерализованной эритемой и инфильтрацией. Сопровождается симптомами общей интоксикации и лихорадкой [5, 16, 31, 32, 41].

Пеленочный псориаз развивается у новорожденных, высыпания локализуются на коже проомежности, реже в подмышечных впадинах, на затылке, в виде отечно-эритроматозных инфильтрированных бляшек, резко отграниченных от непораженной кожи [5, 16, 31, 32, 41].

Интертригенная форма псориаза у детей характеризуется эритематозными бляшками с четкими контурами в подмышечной, паховой и межягодичной областях, шелушение выражено слабо, и эту форму псориаза наиболее часто принимают за грибковую инфекцию.

Псориатический артрит представляет собой хроническое воспалительное заболевание периферических суставов, суставов позвоночника и энтезисов (место прикрепления сухожилий и связок или суставных капсул к кости), которое встречается у 10–25% больных псориазом [3, 15, 61, 215].

В постановке диагноза псориаза выделяют ряд важных признаков при поскабливании:

- признак «стеарина» – появление белого пятна после отторжения чешуйки [5, 16, 31, 32, 41];
- признак терминальной пленки – появление после удаления чешуек влажной, блестящей поверхности, напоминающей пленку [5, 16, 31, 32, 41];
- признак Аутспица – появление точечного кровотечения после соскабливания чешуйки слой за слоем [5, 16, 31, 32, 41]

Также важное диагностическое значение играет так называемый феномен Кебнера – появление псориатических бляшек в местах наибольшей травматизации кожи [5, 16, 31, 32, 41].

И хотя псориаз достаточно распространен в детской популяции, постановка диагноза этого дерматоза является трудной задачей, так как бляшки нередко остаются незамеченными и (или) ставятся неправильные диагнозы. И доказательством этому являются исследования, посвященные распространенности псориаза у взрослых: оказалось, что у трети пациентов с псориазом симптомы этого дерматоза хотя бы раз проявлялись в детском возрасте, но диагноз был выставлен этим пациентам только во взрослом возрасте.

Ключом к постановке диагноза псориаза у детей служит тщательный осмотр кожных покровов, ногтевых пластин, изучение семейного анамнеза и триггерных факторов заболевания. Провоцирующие факторы этого дерматоза хорошо известны – это инфекция, психоэмоциональный или физический стресс и травма, доказательством чему служит феномен Кебнера [5, 16, 31, 32, 41]. В отличие от взрослых, у маленьких пациентов одним из наиболее важных, триггерных факторов развития заболевания являются инфекции, в том числе, вызванные β -гемолитическим стрептококком. Показано, что токсины этого стрептококка вызывают активацию Т-лимфоцитов, являющихся ключевыми эффекторными клетками в развитии каплевидной формы заболевания [12]. Дети с генетическим маркером HLA cw*62 имеют генетическую предрасположенность к развитию этого варианта псориаза [12].

Инфекционным триггером развития псориаза у детей так же могут являться энтеротоксигенные штаммы золотистого стафилококка, *Candida albicans*, ВИЧ, ветряная оспа и другие инфекции [26].

1.1.3. Ювенильный псориатический артрит

Ювенильный псориатический артрит – (юПсА) по классификации ILAR (1998, 2001 г., Дурбан) входит в структуру ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) [15, 215].

1.1.4. Диагностические критерии ювенильного псориатического артрита

Впервые псориатический артрит был описан во Франции в 1881 году [15].

В 1962 году Анселл и Байуотерс впервые опубликовали описание псориаза у ребенка с артритом, описывая серию случаев болезни Стилла у детей [41, 65].

В 1975 году Ламберт и соавторы опубликовали впервые серию случаев ювенильного псориатического артрита. Авторы впервые показали, что артрит может развиваться за 10–15 лет до появления псориаза у ребенка. Далее Ламберт

продолжает серию своих наблюдений и уже описывает такие ранние симптомы юПсА как асимметричность суставного синдрома, симптом «наперстка», он показывает важность сбора семейного анамнеза псориаза. Эти работы легли в основу Ванкуверских диагностических критериев в 1996 году и ILAR диагностических критериев [36, 44, 65, 66, 85, 126, 168].

Ванкуверские критерии:

- Дактилит (осевое поражение суставов одного пальца);
- Изменение ногтей по типу синдрома «наперстка»;
- Псориазоподобная сыпь;
- Псориаз у родственников 1-й или 2-й степени родства.

В соответствии с данными критериями определенным псориатическим артритом (ПсА) будет являться артрит, начавшийся в возрасте до 16 лет и персистирующий более 6 недель в сочетании с типичной псориатической сыпью или при отсутствии кожной псориатической сыпи артрит в сочетании с 3 из 4-х критериев. Вероятным ПсА считается артрит без псориаза в сочетании с 2 критериями.

Диагностические критерии ILAR:

- Критерии включения:
 - Дактилит (осевое поражение суставов одного пальца);
 - Изменение ногтей по типу синдрома «наперстка» или онихолиз;
 - Псориаз у родственников 1-й степени родства.
- Критерии исключения:
 - Артрит HLA-B27 позитивный у мужского пола старше 6 лет, анкилозирующий спондилит, энтезит-ассоциированный артрит, сакроилеит в сочетании с воспалительным заболеванием кишечника, реактивный артрит, в том числе синдром Рейтера, острый передний увеит или наличие одного из перечисленных состояний у родственника 1-й степени родства;
 - Позитивность по ревматоидному фактору (РФ);
 - Наличие системного варианта ЮИА;
 - Артрит, отвечающий критериям двух и более вариантов ЮИА.

В соответствии с критериями ILRA, определенный ПсА – это артрит в сочетании с псориазом или артрит в сочетании с двумя критериями включения при соблюдении критериев исключения.

В педиатрической практике чаще используются Ванкуверские диагностические критерии, потому что при использовании критериев ILAR до 30% детей могут уходить в группу недифференцированных артритов и тем самым выходить из поля зрения исследователей. Процесс разработки критериев и их утверждение все еще продолжается, и на практике диагноз юПсА верифицируется по мере развития клинического фенотипа заболевания [85, 126].

50% пациентов с юПсА имеют отягощенный анамнез по псориазу и до 20% по заболеванию суставов. Однако проведенные исследования не выявили постоянно увеличивающейся частоты специальных антигенов HLA. Поэтому генетический механизм наследования остается открытым. Результаты проведенных исследований ассоциации HLA с юПсА с одной стороны достаточно противоречивы, с другой определенно показана связь с HLA класса I и ассоциация с классом II. Установлено, что наличие HLA-аллелей предрасполагает к более раннему началу юПсА. Одни исследователи считают, что у пациентов с юПсА меньше шансов обнаружить HLA-B27. При изучении HLA II класса установлено, что обнаружение гаплотипа DRB1*01/DQA1*0101/ DQB1*0501 HLA II класса увеличивают шансы развития юПсА. В одних исследованиях показано, что HLA-B27 встречался с частотой от 20 до 40% у пациентов с юПсА, в других исследованиях наблюдалась нормальная частота HLA-B27 у больных с юПсА. Для всех других аллелей HLA пока не доказано, что какой-либо антиген постоянно повышается или понижается [41, 65, 66, 85, 126, 168].

В перспективе показано, что секвенирование ДНК у пациентов с юПсА, может помочь определить новые пути, участвующие в патогенезе юПсА [41].

1.1.5. Гендерные различия. Особенности клинической картины ювенильного псориатического артрита

Считается, что при юПсА характерны различия в зависимости возраста манифестации заболевания. Наиболее значимый возраст начала болезни приходится на 2–3 год жизни, менее заметный пик наблюдается в подростковом возрасте. В зависимости от возраста дебюта болезни могут наблюдаться различия в клинических проявлениях. Так, ранней манифестацией юПсА чаще страдают маленькие, голубоглазые, светловолосые девочки, и суставной синдром представлен у них олигоартритом с возможной прогрессией до полиартрита. У этих пациентов возможно выявить дактилит, поражение мелких суставов, хронический передний увеит и положительный антинуклеарный фактор. Для поздней манифестации юПсА характерно приблизительно равное гендерное распределение, пациенты с поздним началом юПсА с более высокой вероятностью имеют олигоартрит нижних конечностей, энтезиты, поражение позвоночника и положительный HLA-B27. Сначала описывали сходство этих подгрупп с подгруппами ЮИА. Однако различия все же есть. При позднем варианте начала юПсА только 40% детей являются HLA-B27-положительными и до 30% имеют антинуклеарные АТ, тогда как в подгруппе без псориаза HLA-B27 встречается у 80% пациентов, и тест на антинуклеарные АТ обычно отрицательный [41, 106].

Заболеваемость юПсА носит бимодальный характер и падает на пубертатный период и старший дошкольный возраст [40, 73, 106, 158, 169, 190]. Девочки страдают юПсА в 2 раза чаще, чем мальчики. На долю ювенильного псориатического артрита у детей приходится от 4 до 9% от всех ювенильных артритов, впрочем, встречаемость его крайне вариабельна [4, 40].

У больных с юПсА отсутствует четкая хронологическая зависимость между поражением кожи и суставов [15, 52, 53]. В детском возрасте в 50% случаев артрит предшествует появлению псориаза. Однако даже при наличии у ребенка симптомов псориаза, они нередко остаются незамечанными врачами. В силу этого ювенильный ПсА часто расценивается как Ювенильный идиопатический артрит,

тем более что в большинстве случаев заболевание начинается с моно-, олигоартрита суставов кистей. У 40–80% детей процесс постепенно распространяется на другие суставы, хотя и в этом случае он может носить асимметричный характер [15, 22, 52, 53].

ЮПсА может начинаться постепенно, и нередко в качестве первых симптомов отмечаются миалгии, артралгии, повышенная утомляемость, энтезопатии, потеря массы тела. У трети пациентов в дебюте болезни может быть болезненность, нарушение функции, отек и скованность в суставах, выраженная больше в утренние часы [15, 52, 53, 158].

Чаще всего (80%) юПсА характеризуется артритом дистальных, проксимальных межфаланговых суставов пальцев кистей, коленных суставов, голеностопных, тазобедренных, реже — пястно- и плюснефаланговых, а также плечевых суставов [15, 53]. Чаще всего в дебюте поражается менее 4 суставов — в 90% случаев, коленный сустав включается в процесс в 60% случаев, суставы пальцев — в 30–50%, тазобедренные суставы — 10%, голеностопные — в 10–15%, суставов запястья — в 10% [15, 18, 22, 52, 53, 158].

Около трети пациентов имеют асимметричный артрит суставов пальцев рук или ног. Другой типичный признак юПсА — дактилит — встречается почти у 50% пациентов [49].

Наиболее распространено деление ПсА (J.M.H. Moll, V. Wright, 1973) на 5 классических форм:

1. асимметричный олигоартрит;
2. артрит дистальных межфаланговых суставов;
3. симметричный ревматоидоподобный артрит;
4. мутилирующий артрит;
5. псориатический спондилит [15, 53, 150].

Классификация эта очень условна, формы заболевания нестабильны и могут со временем переходить одна в другую.

До 70% случаев псориатического артрита проявляется асимметричным моно-, олигоартритом. Также для этого заболевания характерно вовлечение в

дебюте так называемых суставов-исключений (межфалангового сустава I пальца и проксимального межфалангового — V пальца кисти) и поражение всех суставов одного пальца, развитие аксиального или осевого артрита. При этом наблюдается тендовагинит сухожилий сгибателей, и палец приобретает характерный сосискообразный вид. Кожа над пораженными суставами может приобретать синюшную или цианотично-багровую окраску [15, 52, 53, 108].

Артрит дистальных межфаланговых суставов – наиболее типичное проявление этого заболевания, поэтому оно и выделяется в отдельную форму. Но изолированно такая форма встречается редко. Чаще наблюдается в сочетании с поражением периферических суставов. При этой форме поражаются ногтевые пластины и отмечаются энтезисы [15, 22, 53, 176].

У 5% пациентов наблюдается симметричное ревматоидоподобное (полиартикулярное) поражение пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей. И в дебюте болезни, когда еще могут отсутствовать псориатические высыпания, эту форму можно перепутать с полиартикулярным вариантом ЮИА [15, 22, 52, 53].

Мутилирующий артрит проявляется тяжелыми деструктивными изменениями дистальных отделов конечностей, преимущественно пальцев кистей и стоп. В результате остеолиза пальцы укорачиваются, развиваются их характерные деформации. Эта форма характеризуется ранней инвалидизацией ребенка [15, 51, 52, 53, 72, 116, 176].

У 40% пациентов наблюдается псориатический спондилит, чаще сочетающийся с артритом периферических суставов. Если же эта форма течет изолированно, то по своей тяжести он может конкурировать с ювенильным спондилоартритом [15, 51, 52, 53, 72, 116, 158, 176].

Получается, что юПсА – гетерогенное заболевание, для которого характерно развитие асимметричного артрита, который может прогрессировать в полиартикулярную форму. У преобладающей части пациентов в процесс могут вовлекаться как мелкие, так и крупные суставы, осевой скелет может поражаться у 25% больных, дактилит встречается у 15–50% детей [15, 30, 51, 52, 53, 72, 116,

176]. Кожные изменения предшествуют суставным в 25–60% случаев, артрит дебютирует в 50% случаев, что еще раз подчеркивает значение второстепенных критериев в диагностике.

Поражение тканей вблизи суставов очень характерно для ПсА (сухожилий, связок, энтезисов, ногтевого матрикса) и часто развивается еще до поражения суставов [30, 38, 51, 72]. Энтезиты, тендовагиниты, поражение фасций связочного аппарата, ногтевых пластин в 78–90% случаев оказываются предтечей суставного синдрома [30, 51, 72]. Энтезит и дактилит – это специфичные маркеры раннего дебюта ПсА [30, 72, 182].

Поражение илеосакральных суставов отмечается у 10–40% детей с юПсА. Сакроилеит возникает в основном у пациентов с поздним началом олигоартрита и поражает девочек и мальчиков в одинаковом соотношении. Половина пациентов имеют положительный HLA-B27 антиген. Энтезит – еще одна характерная черта у детей с поздним началом олигоартрита. Энтезит проявляется чаще в области пяточной кости в виде подошвенного фасциита или в месте прикрепления ахиллова сухожилия. Реже встречается бугристость большеберцовой кости или крыла подвздошной кости [15, 53, 76, 82, 133, 158].

Передний увеит отмечается у детей раннего возраста с юПсА (около 20%), в более старшей возрастной группе он выявляется с частотой 8–10%. Хроническая форма, которая бывает двусторонней, чаще встречается у детей с ранним началом артрита и положительными антинуклеарным фактором. Острый односторонний увеит развивается преимущественно у пациентов с поздним началом олигоартрита. Антинуклеарные антитела у детей с юПсА часто бывают положительными. Частота встречаемости колеблется от 10 до 63%. Антитела к циклическому цитруллин-содержащему пептиду (АЦЦП, Anti-citrullinated protein antibodies – АСРА) могут выявляться у 5% [67, 68, 69, 118, 165]. При этом при юПсА РФ выявляется редко. Некоторые авторы исключают детей с положительным результатом теста на РФ из числа больных юПсА.

У большинства пациентов с юПсА наблюдается вульгарный или бляшечный псориаз. Поражение ногтей является частым проявлением юПсА и встречается у 40–50% детей.

Считается, что системные проявления при юПсА очень редки. ЮПсА с лихорадкой в дебюте был описан только у трех из 43 пациентов в публикации Lambert и соавт. [168].

1.2. Патогенез псориаза и ювенильного псориатического артрита

В настоящее время выделяют несколько патогенетических гипотез развития псориатического процесса, из них основными являются генетическая, нейрогенная и иммунная.

1.2.1. Генетическая концепция развития псориаза и псориатического артрита

Генетическая концепция показывает ассоциацию псориаза с некоторыми антигенами тканевой совместимости: HLA-B13, HLA-CW6, HLA-D-E1 HLA-BW17, HLA-BW37 [70]. Проведено огромное количество исследований, в которых определялись локусы генов, приводящих к запуску патогенеза псориаза [8, 117, 140, 166, 201]. Существует генетическая связь между аллелью HLA-CW6 и псориазом для различных рас, однако данный локус не может объяснить общий механизм наследования псориаза [9, 201].

Также были определены дополнительные хромосомные локусы, обуславливающие предрасположенность к псориазу, в том числе PSORS1, PSORS5, PSORS4. Показано, что в локусе PSORS1 имеется три гена, отвечающие за высокий риск развития вульгарного псориаза: ген *HLA-C*, аллельный вариант *HLA-CW6*; ген *CCHCR1*, аллельный вариант *WWC* и ген *CDSN*, кодирующий белок корнеодесмосин [117, 201]. Но ни один из этих локусов, за исключением PSORS1, не продемонстрировал значимую связь с развитием заболевания [9, 68].

Анализ корреляционных взаимосвязей показал повышенную частоту антигенов HLA-BW13, BW17; DR-7; CW6 при каплевидном, BW27 – при псориатическом артрите [166]. Таким образом, к настоящему времени выделяют два типа псориаза: первый тип с положительной взаимосвязью с антигенами BW13, BW17 и CW6 (в 75% случаев заболевание развивается в молодом возрасте), и второй тип, когда заболевание возникает позднее, при этом нет связи с системой HLA и семейным анамнезом [8, 9].

Все исследования ювенильного псориатического артрита описывают семейную историю псориаза у родственников первой или второй степени родства в диапазоне от 40 до 70%. В этих семьях также наблюдается рост идиопатического периферического воспалительного артрита. По данным исследований, риск развития псориаза и ПсА больше, если псориаз был у родственников по отцовской линии. Однако HLA-типирование детей с юПсА оказалось неудовлетворительным для объяснения генетического фона заболевания. При юПсА, как и при ПсА взрослых, предполагаются ассоциации аллелей HLA I и II класса. В большей степени доказана связь с HLA-CW6 класса I главного комплекса гистосовместимости. Возможно, этот аллель связан с более поздним началом юПсА у детей. Однако результаты исследований ассоциаций HLA-B27 при юПсА противоречивы, вероятно, из-за различий в используемых определениях и вариабельности внутри юПсА в зависимости от возраста детей. При этом дети с юПсА с меньшей вероятностью несут маркер HLA-B27. При изучении HLA II класса выявили, что наличие гаплотипа DRB1*01/DQA1*0101/ DQB1*0501 в значительной степени увеличивает риски развития юПсА [41].

Данные эпидемиологических исследований и изучение клиники и течения ювенильного псориатического артрита свидетельствуют о том, что юПсА — это не совпадение двух заболеваний, псориаза и артрита. Ювенильный псориатический артрит имеет общие черты и с ЮИА, и с ювенильным спондилоартритом. В этом контексте интересно, что в одном проспективном исследовании был обнаружен семейный анамнез псориаза у 25,6% пациентов с ювенильным идиопатическим артритом при том, что дети с юПсА были исключены из исследования. Эти

результаты подтверждают предположение о том, что существует общий генетический фон как для псориаза, так и для артрита.

1.2.2. Нейрогенная концепция или вклад нейрогенных факторов в развитие псориаза и псориатического артрита

Псориатический процесс является заболеванием с наследованием по гетерогенному типу, связанным с определенными триггерными факторами [9]. Отечественный дерматолог А.Г. Полотебнов в 1886 г. выдвинул нейрогенную теорию, в которой он впервые обратил внимание на роль функциональных нарушений нервной системы в развитии дерматоза.

В последующем появилось значительное количество исследований, позволяющих проследить взаимосвязь между эмоционально-стрессовыми ситуациями и манифестацией псориаза, что позволило рассматривать его как психосоматическое заболевание кожи. Однако если сам факт этой взаимосвязи не вызывает сомнений, то пути реализации нейрокутаных взаимодействий во многом остаются неясными [41].

Связь псориаза с острым нервно-психическим потрясением, отрицательными эмоциями, нервным перенапряжением установлена более чем у половины больных. У 70% пациентов первое проявление симптомов псориаза связано с определенными стрессовыми ситуациями. У больных с псориатическим артритом психотравмирующие ситуации в качестве триггерного фактора выступают в 25–30% случаев [41].

Известно, что стресс может стать пусковым фактором псориаза и псориатического артрита или усугубить его течение. Это подтверждается результатами исследований, показывающих наличие высокой концентрации нейромедиаторов в псориатических бляшках [41, 71]. Одна из концепций демонстрирует, что под воздействием триггеров секретируются нейропептиды (субстанция Р), активирующие иммунокомпетентные клетки (макрофаги, клетки Лангерганса, лимфоциты) и медиаторы воспаления. Субстанция Р запускает

цепочку метаболических и иммунных процессов (высвобождение гистамина, гепарина, лейкотриенов, простагландина D₂, протеиназ), что способствует повышению сосудистой проницаемости и вазодилатации, и формирует изоморфную реакцию, способствующую увеличению количества рецепторов фактора роста нервов (NGF) в эпидермальных клетках в очагах поражения [9, 114].

Нарушение врожденных и адаптивных иммунных реакций в коже лежит в основе развития и поддержания воспаления при псориазе. Возникает хроническое воспаление, приводящее к неконтролируемой пролиферации кератиноцитов и нарушению их дифференцировки. Причем развитие псориатических бляшек не заканчивается воспалительным процессом в эпидермальном слое. Кератиноциты взаимодействуют со многими типами клеток, входящих в дермальный слой кожи. Врожденный путь более быстрый, а адаптивный требует времени для развития и создает своего рода иммунную память с выработкой особого подтипа Т-клеток. Инфильтрирующие кожу Т-лимфоциты (преимущественно Th1-клетки), клетки моноцитарно-макрофагальной системы и кератиноциты вырабатывают провоспалительные цитокины, способствующие гиперпролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов. Кератиноциты пораженных участков, в свою очередь, вырабатывают цитокины, которые поддерживают активированное состояние Т-клеток. Таким образом, в патогенезе псориаза за манифестацию заболевания в первую очередь отвечают кератиноциты, а за его развитие и прогрессию — иммунные клетки [41, 79].

1.2.3. Иммунные механизмы развития псориаза и псориатического артрита

При псориазе наблюдается нарушение гуморального иммунитета, что находит свое выражение в поликлональной гипериммуноглобулинемии, которая в большей степени имеет место при псориатическом артрите, чем при псориазе [80, 107, 162]. Характерна гиперпродукция IgA, выявление которой предлагают использовать в качестве дополнительного диагностического теста ПсА [107]. Иммунные нарушения при псориатическом артрите выражаются также в наличии

циркулирующих иммунных комплексов, особенно содержащих IgA [5, 112, 113, 144]. Отложения иммунных комплексов обнаруживаются в субсиновиальном слое и в синовиальной оболочке. Фиксируясь на стенках сосудов, иммунные комплексы приводят к повреждению микроциркуляторного русла с развитием характерной для псориаза и псориатического артрита сосудистой патологии, при этом их патогенный потенциал связан как с активацией комплемента, так и со стимуляцией системы полиморфноядерных лейкоцитов. При псориатическом артрите наблюдается активация клеточного ответа с ведущей ролью Т-лимфоцитов [17, 116]. Т-клеточные инфильтраты кожи и синовиальной оболочки в основном состоят из CD8⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов. Эти клетки продуцируют обладающие провоспалительной активностью цитокины Th1-типа, например фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин-2, интерферон- γ . В синовиальной жидкости пораженных суставов также выявляется насыщение CD8⁺ Т-клетками, что подтверждает их ведущую роль в формировании иммунного ответа при псориатическом артрите [17]. Большое значение придается провоспалительным цитокинам в коже и в синовиальной оболочке пораженных суставов, а также нарушению функции сосудистого эндотелия и патологическому сосудодообразованию [90, 134]. В каскаде провоспалительных цитокинов ключевое значение имеет гиперэкспрессия TNF- α , обладающего воспалительной и иммунорегуляторной активностью [7, 53, 191]. Он способствует развитию деструкции суставных поверхностей, принимает активное участие в костном ремоделировании и в развитии внутрисуставного остеолита, активирует лимфоциты и пролиферацию фибробластов, влияет на синтез простагландинов, металлопротеиназ, регулирует хемокины [1]. Таким образом, в патогенез псориатического артрита на всех этапах его развития вовлечены различные факторы гуморального и клеточного иммунитета.

При псориазе в большей степени изучены Т-лимфоциты популяции CD4⁺ и CD8⁺. Экспрессия лиганда E-селектина на клетках капилляров кожи обеспечивает доступ Т-клеткам в кожу. Кожная популяция CD8⁺ расположена преимущественно в эпидермисе, а клетки CD4^h — в верхних слоях дермы. Цитокиновый профиль

псориазных очагов указывает на Т-хелперную (Th) поляризацию CD4⁺ клеток, а также цитотоксичную поляризацию CD8⁺ клеток [41, 79, 202].

Существенное место в патогенезе псориаза и псориазного артрита принадлежит дисбалансу провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Псориаз ассоциирован с преобладанием цитокинов, продуцируемых Th1- клетками, и с относительным уменьшением экспрессии цитокинов, продуцируемых Th2-лимфоцитами. При ПсА наблюдается повышение уровня цитокинов, таких как IL-2, ИФН γ , TNF- α , IL-4, IL-6. Переключение в иммунный ответ Th2-типа происходит при увеличении длительности заболевания. Также существенная роль при псориазе отводится эпидермальным CD8⁺Т-клеткам, которые вырабатывают ИФН γ , IL-17 и IL-22 [11, 41, 54, 55, 120, 148, 201].

Фагоцитарные клетки продуцируют один из важнейших цитокинов в патогенезе псориаза – TNF- α . При взаимодействии рецептора-I TNF- α и участии прокаспазы-8 происходит активация NF- κ B В-клеток, трансляция ряда провоспалительных цитокинов и запуск механизмов клеточной гибели. Стимуляция TNF-рецептора-II с вовлечением белков cAP-1 и cAP-2 приводит к пролиферации иммунных клеток. Кроме того, TNF- α активирует остеокласты, которые ответственны за резорбцию костной ткани, запускает деление синовиоцитов и выработку цитокинов, которые способствуют возникновению синовита, нарушению минерального обмена и возникновению бляшек на коже [11, 41, 54, 55, 120, 148, 201].

В норме кератиноциты являются одними из первых клеток, которые сигнализируют иммунной системе о патогенах и повреждениях. При контакте с патогеном кератиноциты идентифицируют микробные структуры (PAMP, pathogen-associated molecular patterns — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны) через свои рецепторы опознавания (PRR, pattern recognition receptors). Одной из основных групп таких рецепторов являются толл-подобные рецепторы (TLR). Они находятся на мембране (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6) и в эндосомах (TLR3 и TLR9) кератиноцитов. В случае активации бактериальной, вирусной или грибковой инфекции TLR распознают характерные для патогена структуры, а затем

активируют каскады врожденного иммунитета, что приводит к запуску транскрипционных факторов NF-κB, AP-1 и IRF. Данные факторы запускают каскады иммунной защиты и воспалительных процессов, что приводит к увеличению продукции цитокинов и хемокинов. При псориазе и псориатическом артрите, по-видимому, за счет гиперпролиферации кератиноцитов TLR находятся в состоянии активности, что обуславливает нетипичность бактериальных и вирусных инфекций кожи [11, 39, 41, 55, 120, 148, 201].

Таким образом, патогенез псориаза и ПсА представляет собой сложный иммуноопосредованный процесс с вовлечением не только генетического компонента, но и факторов внешней и внутренней среды, которые в совокупности способствуют активации иммунной системы и клиническим проявлениям заболевания [41, 64, 89, 153].

1.3. Ультразвуковое исследование в диагностике воспалительных заболеваний суставов у детей. Достоинства и недостатки этого метода

Ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов и параартикулярных структур — метод, который в настоящее время широко используется и который зарекомендовал себя лучшим образом. Этот метод обладает рядом преимуществ: экономическая доступность, неинвазивность, отсутствие ионизирующего излучения, его можно проводить многократно, и он не требует специальной подготовки пациента, что очень ценно в детском возрасте. УЗИ суставов позволяет провести динамическое сканирование суставов в режиме реального времени, что можно использовать при проведении внутрисуставных пункций суставов [2, 15, 28, 50, 121, 122, 129, 159, 177, 187, 192, 209]. Время проведения этой процедуры достаточно короткое и не требует обездвиживания маленького ребенка, а следовательно, и проведения седации, как например при магнитно-резонансной томографии (МРТ) суставов [127, 216]. Также при одном сеансе УЗИ суставов возможно охватить большие анатомические области при сравнении с тем же МРТ суставов [10]. При МРТ суставов, в некоторых случаях, необходимо введение

контрастного вещества что опять-таки является угрозой развития аллергических реакций и состояний, угрожающих жизни ребенка.

УЗИ играет огромную роль в верификации диагноза и дифференциальной диагностики воспалительных изменений в суставах и параартикулярных тканях: синовит, бурсит, энтезит [86, 129]. Метод УЗИ-диагностики можно использовать для оценки структуры хрящей, поскольку дает возможность видеть неоссифицированные эпифизы и ядра костей ранее, чем они будут визуализироваться на рентгенограмме [75]. Также УЗИ позволяет выявить синовиальный выпот, обнаруживая 1 мл жидкости, который не виден при традиционном рентгенологическом исследовании [88, 129, 208].

С помощью метода УЗИ делают попытки верификации характера экссудативных изменений в полости сустава и верификации патогенеза этого выпота: синовит, гемартроз, септический выпот [177]. Также УЗИ суставов используют для оценки терапевтического эффекта на проводимую терапию у детей с ЮИА. Доказано, что воспалительные изменения при УЗИ часто встречаются в суставах с клинической ремиссией [24, 86, 207].

Главный недостаток УЗ-исследования суставов – это зависимость от врача-ультразвуковиста. Необходимо, чтобы специалист, проводящий исследование ребенку, имел достаточный опыт практической подготовки и знаний о возрастных аспектах растущего скелета [109, 187, 208]. Также определенной проблемой является гипердиагностика синовитов. Важно знать, что при УЗИ не измеряется хрящ дистальной суставной поверхности, что может ограничивать использование метода для оценки сужения суставной щели [26, 121].

1.3.1. Применение ультразвукового исследования для диагностики поражений суставов у детей

При воспалительных заболеваниях суставов у детей недостаточно бывает физикального обследования ребенка и традиционной рентгенографии для оценки состояния синовиальной оболочки растущего скелета, а это важно для

мониторирования получаемой терапии [75]. L.A. Favier и соавт. [109] в своем исследовании описали расхождение между данными УЗИ и физикального обследования у детей с артропатиями до 63%, (по данным УЗИ, было выявлено больше патологии, чем при традиционном обследовании) [109]. В исследовании, в котором приняло участие 40 детей, страдающих ЮИА, показано, что УЗИ для выявления синовита является более чувствительным методом (45%), чем традиционное клиническое обследование (чувствительность 34%) [57].

Считается, что период ремиссии воспалительного заболевания суставов у ребенка сопровождается отсутствием клинической и лабораторной активности заболевания [110]. Однако, в ряде проведенных исследований показано, что выпот и утолщение синовиальной оболочки часто присутствуют даже при клинической ремиссии заболевания [28, 75].

В то же время возможно получение ложных данных УЗИ оценки состояния суставов у детей. Так в двухлетнем проспективном исследовании с ультразвуковой оценкой лучезапястных, коленных, голеностопных и подтаранных суставов у детей с ЮИА оценка подтаранных суставов имела самый высокий уровень ошибки (25%), при оценке других суставов уровень гипердиагностики достигал 6–15% [110]. Поэтому была разработана новая система оценки синовита у детей (PedSynS) для локтевого, луче-запястного, большеберцово-таранного суставов, среднего отдела стопы и суставов пальцев. PedSynS состоит из 4-балльной полуколичественной оценки синовита [187]. Другие авторы использовали систему подсчета баллов, разработанную рабочей группой OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) по УЗИ для детей [164, 175].

Интерпретация УЗИ сигнала в структурах суставов у детей до сих пор остается наиболее сложной и наименее изученной проблемой. Необходимы четкие определения физиологической нормы ультразвуковой доплерографии у детей для отличия минимального артрита от нормы. Группа OMERACT US включила результаты доплерографии в оценку суставов у здоровых детей в разных возрастных группах [155].

Некоторые исследователи считают, что УЗИ суставов обладает низкой прогностической ценностью вследствие некорректной методики оценки структур суставов и интерпретации полученных данных [178].

Проблемой является гипердиагностика патологического кровоснабжения в некоторых исследованных суставах, что привело к выводу о необходимости описания синовиита только в границах оболочки [110, 178].

В целом ряде исследований было показано, что суставной выпот, утолщение синовиальной оболочки и усиление васкуляризации синовиальной оболочки в режиме цветового доплеровского картирования могут часто встречаться у детей с ЮИА в ремиссии, а наличие ошибочных результатов УЗИ не коррелировало с последующим обострением артрита во время клинического наблюдения [110]. Не было найдено также существенных различий в результатах УЗИ между больными, в обострении и ремиссии. В связи с чем сделан вывод, что субклинический синовит, выявленный с помощью УЗИ, не является предиктором обострений [5].

В другом исследовании показано, что у пациентов с ЮИА в периоде клинической ремиссии, достаточно часто выявлялся синовит при УЗИ исследовании суставов и являлся фактором риска развития обострения основного заболевания у ребенка и маркером текущего структурного повреждения сустава [111]. Пациенты с субклиническим синовитом в стадии ремиссии, получающие медикаментозное лечение, у которых при УЗИ регистрировалось повышение васкуляризации синовиальной оболочки, имели более высокий риск обострения, поэтому требовали тщательного контроля во время лечения [157]. У пациентов, находящихся в клинической ремиссии на фоне медикаментозного лечения и субклиническим синовитом по данным УЗИ, рекомендуется продолжить лечение из-за риска обострения ЮИА, а также проводить более частый УЗ-контроль из-за риска обострения заболевания и прогрессирования повреждения суставов [157].

У пациентов с ЮИА уменьшение толщины хряща является важным ранним маркером повреждения суставов, требующим усиления терапии [175], но было выявлено, что разрушение суставного хряща не зависит ни от маркеров воспаления, ни от продолжительности болезни [208]. Деструктивными изменениями являются

эрозии субхондральной кости и анкилоз сустава, вследствие чего раннее выявление воспалительного процесса и костно-хрящевой дегенерации имеет огромное значение для разработки тактики терапии [57]. У детей контур субхондральной кости при УЗИ может казаться неровным, что чрезвычайно затрудняет правильную интерпретацию результатов исследования. Важно понимать, что неровность субхондральной пластины у ребенка может являться как нормой, так и патологией [129, 172]. Оценка костно-эрозивных изменений у детей затруднена, потому что некоторые аномалии в недавно окостеневших костях могли быть ложно истолкованы как эрозии кортикального слоя, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения нормальной анатомии кости во всех детских возрастных группах и эталонного стандарта [87, 163, 175, 187, 192, 193].

Таким образом, ультразвуковое исследование — это экономически выгодный и безопасный, быстро проводимый метод визуализации для помощи в диагностике воспалительных заболеваний суставов в педиатрии. УЗИ может обнаружить синовиальные, хрящевые и костные аномалии раньше, чем обычная рентгенография. УЗИ показало более высокую чувствительность, чем клиническое обследование.

Ультразвуковое исследование суставов позволяет выявить субклинический синовит, который невозможно выявить только при клиническом обследовании.

1.4. Терапия псориаза и ювенильного псориатического артрита

Одной из значимых проблем педиатрии является терапия псориаза и ювенильного псориатического артрита у детей. Приблизительно в 30% у детей недостаточно только наружной терапии (глюкокортикостероиды, кальципотриол) для контроля кожного патологического процесса. Тактика и алгоритм ведения детей с тяжелыми формами псориаза до сих пор не отрегулированы. До сих пор не существует общепринятых международных подходов к лечению псориаза в детском возрасте, это связано с тем, что многие методы терапии, используемые у

взрослых пациентов, имеют ограничения для применения в детской практике, особенно с тяжелыми формами заболевания [13, 128, 134, 189, 199].

Тяжелое и среднетяжелое течение псориаза и юПсА требует использование болезнь-модифицирующих лекарственных препаратов, однако данных об эффективности и безопасности использования этих препаратов в детской практике известно немного [19, 56, 92, 132].

1.4.1. Метотрексат в терапии псориаза и ювенильного псориатического артрита

Метотрексат, или «золотой стандарт» как называют его ревматологи, это наиболее часто назначаемый препарат для лечения псориаза и ювенильного псориатического артрита у детей в международной практике [37]. Метотрексат является антиметаболитом фолиевой кислоты, оказывает супрессивное воздействие на иммунную систему и воспалительные процессы [23]. В настоящее время существует термин «лечить до цели», с использованием оптимальной эффективной дозы, установленной Ruperto et al. при 10–15 мг/м² [160] с самого начала терапии. Как известно, лучшая биодоступность парентерального введения метотрексата по сравнению с пероральным приемом [47, 145, 160] привела к назначению метотрексата в виде подкожных инъекций. Это способствовало уже на ранних этапах терапии оценивать потенциальный ответ пациента на терапию и вводить биологические препараты у детей, не отвечающих на лечение в течение 3–6 месяцев после начала терапии метотрексатом.

Назначение метотрексата в дозе от 0,14 до 0,63 мг/кг у 25 маленьких пациентов, страдающих среднетяжелой и тяжелой формами псориаза, показало снижение индекса Psoriasis area severity index (PASI) на 75%, достигнутое у 4,3% детей на 12-й неделе и у 33,3% пациентов на 24-й неделе лечения, а также у 40% и у 28,6% пациентов на 36-й и 48-й неделях лечения соответственно. Лечение также привело к снижению показателей детского дерматологического индекса качества

жизни (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI) от 9,0 до 3,8 на 24-й неделе [23, 147].

Согласно рекомендациям EULAR (European League Against Rheumatism) [43, 161] и GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) [83], терапию пациентов со среднетяжелым юПсА с периферическим артритом, у которых не использовали иммуносупрессивные и генно-инженерные биологические препараты, рекомендуют начинать с базисных противоревматических препаратов. GRAPPA предлагает использовать терапию на «опережение» в зависимости от тяжести заболевания или наличия специфических признаков (например, интezeит) [154]. EULAR рекомендует в качестве первого базисного препарата у детей с активным артритом использовать метотрексат в сочетании или без сочетания с внутрисуставными пункциями глюкокортикостероидов. Метотрексат представляет собой системный иммунодепрессант, обладающий в том числе противовоспалительным свойством, ингибирует образование воспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и IL-8. Эффективность терапии метотрексатом составляет 40–80% [3, 58, 97, 146, 152]. Исследование TICOPA показало эффективность использования метотрексата для достижения контроля активности заболевания с последующим поэтапным усилением терапии генно-инженерными биологическими препаратами [83]. По рекомендациям EULAR, терапию необходимо корректировать через 3 и 6 месяцев наблюдения, если отсутствует должный терапевтический эффект [93]. Эксперты GRAPPA предлагают раннее назначение биологических препаратов больным с ПсА с активным периферическим артритом, аксиальным артритом, наличием дактилитов, энтезитов, спондилоартритом и неблагоприятным прогнозом течения заболевания для предупреждения ранней инвалидизации [93, 141].

1.4.2. Биологические препараты в терапии псориаза и ювенильного псориатического артрита

Следуя российским рекомендациям, детям со среднетяжелой или тяжелой формами псориаза в сочетании с артритом препаратом первой линии является метотрексат, в случае его неэффективности необходимо использовать ингибиторы TNF. При преобладании кожного синдрома рекомендовано применение устекинумаба [29, 47].

В детской практике для лечения юПсА и псориаза могут использоваться адалимумаб, этанерцепт и устекинумаб. Адалимумаб разрешен для лечения ЮИА с 2 лет, для лечения псориаза – с 4 лет, для ПсА – с 18 лет, для энтезит-ассоциированного ЮИА – с 6 лет. Этанерцепт при ЮИА разрешен с 2 лет, при псориазе – с 6 лет, при ПсА – с 12 лет, при энтезит-ассоциированного ЮИА – с 12 лет [6]. Устекинумаб разрешен для лечения псориаза с 6 лет [210, 212, 213], при псориатическом артрите возможно применение с 12 лет. Секукинумаб в настоящее время находится на стадии клинического испытания у детей с ЮПсА и энтезит-ассоциированным ЮИА [3].

Наиболее изученным из всех разрешенных к применению биологических препаратов в детской практике при псориазе является этанерцепт. Этанерцепт представляет из себя полностью димерный белок человека, состоящий из Fc-части человеческого IgG1, связанного с внеклеточным лигандсвязывающим доменом рецептора TNF p75 [47]. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании продолжительностью 264 недели проводили сравнение этанерцепта в дозе 0,8 мг/кг/неделю с плацебо у 211 детей в возрасте от 4 до 17 лет с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени течения. В ходе исследования продемонстрировано значительное преимущество этанерцепта на 12-й и 96-й неделях, PASI 75 и PASI 90 от исходного уровня составлял примерно от 60 до 70% и от 30 до 40% соответственно, без выраженных побочных эффектов [104, 138]. Эффективность и относительная безопасность этанерцепта, назначенного детям с псориазом в течение 12 недель, была продемонстрирована в 96-недельном

рандомизированном контролируемом исследовании [156, 179]. Этанерцепт хорошо зарекомендовал себя в терапии младенцев, детей младшего возраста и подростков с эритродермическим, генерализованным пустулезным и ладонноподошвенным псориазом [138]. Н.Н. Мурашкин и соавторы использовали этанерцепт в терапии 49 детей с псориазом в возрасте от 4 до 18 лет в течение 52 недель, что способствовало значимому снижению индекса PASI (с 24,5 до 6,2 балла) [27]. В двойном слепом исследовании Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) оценивали в дебюте исследования и на 2-й, 4-й и 12-й неделе. На 12-й неделе пациенты, получающие этанерцепт, показали более выраженное снижение оценки CDLQI относительно больных, получавших плацебо (медиана 67% против 16%) [156]. На 36 неделе среднее снижение CDLQI составило 63 и 59% для исходного значения в группах этанерцепта и плацебо соответственно [156]. Также привлекает внимание 48-недельное двойное слепое рандомизированное исследование (138 детей в возрасте от 4 до 17 лет) с интермиттирующим (предупреждающим обострение) введением этанерцепта [115, 125]. Эффективность лечения оценивали по критерию PASI 75 каждые 4 недели на протяжении 12 недель. В первом периоде исследования дети были рандомизированы 1:1 и получали в течение 12 недель 1 раз/нед этанерцепт (0,8 мг/кг п/к, максимально — 50 мг при весе 62 кг) или плацебо. Во втором периоде все больные получали этанерцепт в течение 24 недель. В третьем периоде (12 недель) к концу 36-й недели наблюдения дети, достигшие PASI 75, были повторно рандомизированы и получали плацебо или этанерцепт до тех пор, пока сохранялся ответ на уровне PASI 75. Больные, у которых ответ на терапию был ниже PASI 75, были выведены из исследования. В конце исследования пациенты из группы этанерцепта поддерживали или восстанавливали PASI 75 52/65 в 80%. Ответ PASI 75 при каждом визите в течение 12-недельного периода наблюдения сохраняли 45/64 (70%) пациентов, получавших этанерцепт, и 35/65 (54%) пациентов в группе плацебо. Ни у одного пациента не было выявлено серьезных нежелательных явлений, что показало высокий уровень безопасности препарата [115, 125].

Фундаментальным исследованием, оценивающим эффективность этанерцепта при юПсА, является многоцентровое, открытое, проспективное двухлетнее исследование IIIb фазы CLIPPER (Clinical Study In Paediatric Patients of Etanercept for Treatment of ERA, PsA, and Extended Oligoarthritis), проведенное G. Horneff, T. Constantin и соавт. [96, 205]. В исследовании приняло участие 127 детей с ЮИА в возрасте 12–17 лет, из них 29 пациентов с юПсА. Все пациенты в группе получали этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг/1 раз в неделю (макс. 50 мг) в комбинации с метотрексатом (n=23), сульфасалазином (n=4), глюкокортикостероидами per os (n=1) или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) per os (n=16). В целом в группе ЮИА ответ на лечение этанерцептом в целом в конце 12 недели составил по ACR 30/50/70/90/100 85,8%, 78,0%, 59,1%, 28,3% и 22,0%, соответственно [205]. На 96 неделе по ACR30 составил 82,8%, по ACR 90 – 58,6% и по ACR100 – 48,3%, соответственно [96]. При лечении этанерцептом состояние кожных покровов также улучшилось: изначально в группе площадь поверхности тела, пораженная псориазом, составляла 10,4%, на конец 12 недели – 2,9%, к концу исследования на 96 неделе – 1,1%.

Исследование, проведенное в Сеченовском центре материнства и детства в 2020 году, продемонстрировало эффективность и безопасность использования этанерцепта у 18 пациентов с юПсА, получавшим препарат в течение 18 месяцев. К 18 месяцу статус неактивного заболевания в отношении артрита получен у 33,3% детей, ремиссия псориаза зафиксирована у 21,4% детей. Серьезных нежелательных явлений выявлено не было [34].

Адалимумаб является полностью человеческим антителом к TNF- α [3, 6]. Адалимумаб представляет собой антитело к TNF- α , состоящее из переменного Fab-фрагмента и константного Fc-фрагмента человеческого IgG1 [149]. Он обладает большей аффинностью к растворимой форме sTNF- α (soluble TNF- α). Адалимумаб не обладает активностью в отношении LT- α (Lymphotoxin-alpha – лимфотоксин-альфа; старое название – TNF- β) [63, 149], поэтому при

использовании адалимумаба требуется больше времени для купирования суставного синдрома по сравнению с этанерцептом [63].

В России адалимумаб зарегистрирован для лечения ЮИА с 2 лет, с 2017 года для лечения псориаза у детей с 4 лет. Работ по оценке эффективности и безопасности применения адалимумаба у детей непосредственно с юПсА практически нет. Однако препарат показал высокий профиль эффективности и безопасности у взрослых пациентов с ПсА, у детей с суставным вариантом ЮИА, энтезит-ассоциированным артритом и артритом в сочетании с ревматоидным поражением глаз [59, 62, 180, 203, 214].

Адалимумаб показал эффективность не только в терапии суставного синдрома при ПсА, но и проявлений псориаза: псориазического поражения кожи и псориаза ногтей [98, 142, 151, 186, 204]. S. Menting и соавт. выявили у 49% пациентов с псориазом, получающих адалимумаб образование нейтрализующих антител к адалимумабу, причем в 90% случаев образование этих антител начиналось в период до 24 недели от начала терапии [105]. Если у пациента антитела к адалимумабу не вырабатываются на 24 неделе лечения, то появление их в дальнейшем маловероятно [105]. Образование нейтрализующих антител зависело от концентрации адалимумаба и негативно влияло на результаты терапии [105]. A. Balsa и соавт. в своем обзоре, посвященном уровню нейтрализующих антител у пациентов с ПсА, получающих терапию различными генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), показали, что адалимумаб находился на высоте пирамиды антител [196]. Особенности образования нейтрализующих антител при использовании различных генно-инженерных препаратов помогут интерпретировать результаты исследования F. Iannone и соавт., в котором оценивалась эффективность этанерцепта, адалимумаба и инфликсимаба у пациентов с ПсА (n=420) [139]. Через 4 года от начала терапии период максимально эффективного применения был значительно выше для этанерцепта (58,9%), у адалимумаба (43,9%), у инфликсимаба (44,0%) [139].

Известно, что метотрексат подавляет выработку нейтрализующих антител против адалимумаба [25, 63, 91, 100], увеличивая период максимально

эффективного применения адалимумаба и время до переключения лечения на новый ГИБП, однако в последние годы этот аргумент не столь очевиден [63]. R. Landewe с соавторами в своем исследовании показал, что применение метотрексата и адалимумаба не способствовало замедлению прогрессирования поражения суставов [124]. Однако исследования у детей с ЮИА подтверждают более благоприятный прогноз применения комбинированной терапии. T. Imagawa и соавт. показали, что у детей (n=20; 4–17 лет, медиана возраста 13 лет), получающих комбинированную терапию, концентрация в крови адалимумаба на всех сроках лечения была значительно выше, чем в группах монотерапии (n=5) [99]. В исследовании D. Kingsbury и соавт., включающем 32 ребенка с полиартикулярным вариантом ЮИА (от 2 до 4 лет), также сообщалось о более высокой концентрации адалимумаба в крови у пациентов в группе комбинированной терапии [181].

Адалимумаб эффективен при лечении увеита [181]. Этанерцепт имеет меньшую эффективность как в терапии, так и в профилактике обострений переднего увеита, и в случае впервые зарегистрированного увеита во время лечения ГИБП.

G. Horneff и соавт. в своем исследовании проанализировали данные о профиле безопасности длительного применения адалимумаба (медиана 1,1–2,9 лет) у детей с ювенильным идиопатическим артритом, энтезит-ассоциированным артритом, псориазом и болезнью Крона [180]. Было рассмотрено 7 рандомизированных открытых клинических исследований с 2002 по 2015 год, в которые было включено 577 детей [180]. Нежелательными явлениями на фоне терапии адалимумабом с большей частотой были инфекции, и чаще инфекционный процесс отмечался у детей с РА и болезнью Крона. Частота инфекций, ассоциированных с адалимумабом, была сравнима по встречаемости тяжелых инфекционных осложнений в общей популяции детей в возрасте от 0 до 14 лет (1% в год) [180]. Общий уровень злокачественных новообразований у пациентов, получавших адалимумаб, был таким же, как и в популяции. Однако, заболеваемость немеланомным раком кожи была выше в группах ПсА, псориаза и

болезни Крона. Показатели смертности были ниже или эквивалентны ожидаемым в общей популяции [180]. Для адалимумаба, по данным промежуточного анализа регистра VIKER (n=552), частота встречаемости серьезных побочных эффектов и побочных эффектов в целом в группе пациентов с ЮИА, получающих комбинированную терапию адалимумабом и НПВП / базисными противоревматическими препаратами (БМАРП)/глюкокортикоидами, составила 4,9 и 64,5 событий /100 пациенто-лет, соответственно [180]. По данным регистра STRIVE (n=543), у детей с ЮИА, получающих терапию адалимумабом и метотрексатом, эти показатели составили 7,5 и 43,7 событий/100 пациенто-лет, соответственно [180].

В исследовании, проведенном в Сеченовском центре материнства и детства, продемонстрирована эффективность Адалимумаба в отношении артрита, псориаза и увеита. В исследование приняли участие 16 детей. К 18 месяцу терапии у 40,0% детей по суставному синдрому достигнут статус неактивного заболевания [33].

Исследование К. Рарр и соавт. (2017) показало, что в результате применения адалимумаба у детей с псориазом из расчета 0,8 мг/кг на 16-й неделе PASI 75 был достигнут у 58% пациентов детского возраста, а при применении 0,4 мг/кг — у 44% детей [94].

Устекинумаб — полностью человеческие моноклональные антитела, специфично связывающегося с белком p40, общим для IL-12 и IL-23, ингибирующего таким образом связывание p40 с рецептором IL-12R1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток, т. е. действие препарата обусловлено подавлением биоактивности указанных цитокинов. В настоящее время устекинумаб одобрен для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у детей в возрасте 6 лет [29]. Устекинумаб может положительно влиять на клиническое течение не только псориаза, но и псориатического артрита (показание, одобренное только у взрослых), а также воспалительных заболеваний кишечника (болезни Крона и язвенного колита), что достигается посредством таргетного воздействия и блокирования выработки провоспалительных цитокинов

Th1- и Th17-клеток, которые играют центральную роль в патогенезе этих заболеваний [29].

В ходе двойного слепого плацебо контролируемого исследования с использованием устекинумаба у взрослой группы больных псориазом тяжелой и средней степени тяжести были получены следующие данные: уменьшение показателя индекса PASI на 75% на 12-й неделе терапии наблюдалось у 66–76% пациентов, получавших устекинумаб, по сравнению с 3–4% больных, получавших плацебо ($p < 0,001$). Количество пациентов с улучшением индекса PASI на 75% на 28-й неделе в зависимости от применяемой дозировки препарата (45 и 90 мг) составило 71 и 79% соответственно. При дальнейшей оценке эффективности терапии на 40-й неделе было выявлено улучшение индекса PASI на 90% у 50% пациентов [210]. Следует отметить такой важный критерий применения препарата в детском возрасте как безопасность. При непрерывном использовании устекинумаба в терапии тяжелого псориаза у взрослой группы пациентов в течение 5-летнего исследования PHOENIX 1 не было информации о нежелательных явлениях, включая инфекции и злокачественные опухоли, в отличие от ингибиторов TNF- α [137]. Ранее сведения об использовании устекинумаба для лечения пациентов детского возраста были минимальны. В литературе описаны три случая применения устекинумаба в терапии бляшечного псориаза в детском возрасте, которое было успешным и не сопровождалось побочными эффектами [210]. Однако, совсем недавно эффективность и безопасность применения устекинумаба были оценены в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании CADMUS, в котором принимало участие 110 больных подростками (в возрасте 12–17 лет). Согласно данным исследования, уменьшение индекса PASI на 75% при применении половинной дозировки, составляющей 0,375 мг/ кг на введение, наблюдалось у 78,4% пациентов, а при полной дозе 0,750 мг/кг на введение у 80,6% подростков наблюдалось уже через 12 недель. В группе получавших плацебо этот показатель достиг 10,8%. В группах, получавших половину стандартной дозировки и стандартную дозировку, доля пациентов, достигших уменьшения индекса PASI на

90%, к 12-й неделе была значительно выше (54,1 и 61,1% соответственно) по сравнению с плацебо (5,4%) [210]. В 2015 г., согласно данным клинической практики, устекинумаб продемонстрировал самый высокий профиль безопасности, что является не менее важным аспектом в педиатрической практике, чем эффективность. Л.С. Намазова-Баранова и соавторы описали 14-недельное наблюдение 10 подростков с псориазом на терапии устекинумабом. Ни у одного ребенка не выявлено ни одного побочного эффекта. Терапевтический эффект был оценен с помощью индекса PASI, снижение которого на 75% наблюдалось у 6 подростков, на 90% у 4 подростков уже к 14-й неделе терапии. Катамнестическое наблюдение показало, что полное разрешение кожного патологического процесса наступило у 80% подростков после 3 инъекций устекинумаба и у 100% после 4 инъекций [194, 213].

Одобрение лекарственного препарата с МНН секукинумаб («Козэнтикс») в показании «псориаз у детей» Минздравом России было основано на результатах двух международных клинических исследований III фазы, в которых приняли участие дети и подростки в возрасте от 6 до 18 лет. Исследования показали, что как низкие (75–150 мг), так и высокие (75–300 мг) дозы Козэнтикса при применении в течение 52 недель способствовали уменьшению проявления кожных симптомов и улучшению качества жизни пациентов.

Скорость и выраженность очищения кожных покровов оценивалась с помощью индекса распространенности и тяжести псориаза PASI: значение 100 соответствует полностью чистой коже. У детей с бляшечным псориазом среднетяжелой степени применение низкой дозы Козэнтикса способствовало выраженному очищению кожных покровов: за первые 12 недель значений PASI 75 достигли 93% участников исследования, а 69% за этот же период достигли PASI 90. На 24-й неделе PASI 90 достигли 88% пациентов. PASI 100 за 12 недель достигли 59,5% участников, а к 24-й неделе полного очищения кожи удалось достичь 67% пациентов. У пациентов с псориазом тяжелой степени применение низкой дозы Козэнтикса способствовало устойчивому очищению кожных покровов

в течение контрольного периода до 52 недель, при этом PASI 90 был достигнут у 75% пациентов.

Изменения в качестве жизни оценивались с применением индекса качества жизни дерматологических пациентов детского возраста (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI). В группе детей с бляшечным псориазом среднетяжелой степени, получавших низкую дозу Козэнтикса, уже на 12-й неделе 50% детей сообщили, что больше не испытывают негативного влияния симптомов псориаза на качество жизни. Среди детей с бляшечным псориазом тяжелой степени, получавших низкую дозу Козэнтикса, к 12-й неделе такой ответ дали 44,7% пациентов, а к 52-й неделе число таких пациентов составляло 60,6% [184]. Также Козэнтикс показал свою эффективность и безопасность в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, состоящем из трех частей, для изучения эффективности и безопасности лечения секукинумабом при ювенильном идиопатическом артрите, подтипах псориазического артрита и артрита, связанного с энтезитом. Исследование было разделено на 3 части (плюс период последующего наблюдения после лечения), состоящих из открытого, одностороннего активного лечения в периоды лечения 1 и 3 и рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого. В общей сложности 86 пациентов (средний возраст 14 лет) получали секукинумаб с открытой меткой в TP1. В TP2 респонденты (ERA, 44/52; JPsA, 31/34) получали секукинумаб или плацебо. Исследование достигло своей первичной конечной точки и продемонстрировало статистически значимое увеличение времени до обострения заболевания при TP2 для ERA и JPsA при применении секукинумаба по сравнению с плацебо (27% против 55%, ОР 0,28; 95% ДИ 0,13–0,63; $p < 0,001$). Скорректированные на воздействие показатели заболеваемости (на 100 пациенто-лет (PY), 95% ДИ) для общего числа пациентов составили 290,7/100 лет (от 230,2 до 362,3) нежелательными явлениями и 8,2/100 лет (от 4,1 до 14,6) серьезными нежелательными явлениями в общей популяции с ЮИА [185].

1.4.3. Топическая терапия псориаза

Топическую терапию получают практически все дети с псориазом, и она считается первой линией терапии (монотерапия при ограниченных формах, в составе терапевтического комплекса у пациентов с распространенными формами). Базовая терапия – использование смягчающих, увлажняющих и кератолитических средств (2–10% мочевины, 1–2% салициловой кислоты). Они играют вспомогательную роль при лечении псориаза у детей [41].

Смягчающие средства используют для терапии обычного типа бляшек и в период ремиссии заболевания, в то время как кератолитические средства применяют при гиперкератотических поражениях кожи.

У детей раннего возраста смягчающие средства чаще всего являются единственным средством терапии при пеленочном и каплевидном псориазе. Салициловую кислоту, так как у маленьких пациентов высокий уровень системной резорбции, используют очень осторожно, потому что возможно поражение центральной нервной системы и почек. Младенцам салициловую кислоту не назначают, у пациентов дошкольного возраста можно использовать на ограниченном участке кожи при максимальной концентрации 0,5%.

Топические глюкокортикоиды (ГК) — это наиболее часто используемые препараты при псориазе у детей. Очень мощные ГК предпочтительны при ладонно-подошвенном псориазе, а ГК умеренной активности — для тела, слабой активности — для лица или интратригинозной области [41].

Кальципотриол разрешен к применению у детей с 6-летнего возраста, при этом максимальная доза составляет 50 г/нед для детей старше 6 лет и 75 мг в неделю для детей старше 12 лет. Для эффективного лечения обычно требуется 1–2 мес. Основной побочный эффект — местное раздражение [41].

Комбинация кальципотриола и бетаметазона (Бетаметазона дипропионата^A) используется в детской практике в качестве *off label* лечения (официально разрешен к применению с 18-летнего возраста). Однако в исследованиях была показана сопоставимая безопасность комбинированного препарата и кальципотриола у

пациентов в возрасте старше 6 лет. Также возможно чередование кальципотриола и ГК у детей [41].

Ингибиторы кальциневрина используются при псориазе *off label*. Особенно они показаны при локализации процесса на лице и в аногенитальной области, где ГК имеют повышенный риск развития побочных эффектов [41].

Дитранол может применяться как короткая контактная терапия у пациентов с 6-летнего возраста при тщательном контроле правильности нанесения препарата [41].

Таким образом, получается, что ключевую роль в способности терапии вызывать ремиссию псориаза и псориатического артрита играет время. По сути дела, судьба человека с псориазом или ювенильным псориатическим артритом решается в детстве, насколько адекватной будет терапия, удастся ли ребенку избежать инвалидизации и полностью социализироваться. Чем короче период заболевания от начала терапии и чем более интенсивную терапию получает маленький пациент, тем больше шанс на ремиссию. Поэтому очень актуальна ранняя диагностика и псориаза и псориатического артрита и своевременное начало терапии. Проблемой является то, что используемые у взрослых пациентов препараты имеют ограничения для применения в детской практике, что, конечно, несколько сужает арсенал используемых средств.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинических групп

Диссертационная работа выполнена в Сеченовском центре материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (директор УДКБ д.м.н., профессор Геппе Н.А., главный врач к.м.н. Грибова Э.П.) и на базе филиала ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» «Клиника им. В.Г. Короленко» (Директор ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» д.м.н., профессор Потекаев Н.Н.).

Работа основана на анализе клинико-демографических данных историй болезни 206 пациентов, наблюдавшихся в Сеченовском центре материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и филиале ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» «Клиника им. В.Г. Короленко». Из них 155 больных с ПсА, 31 пациент с псориазом и 20 детей-волонтеров, без каких-либо хронических воспалительных неинфекционных заболеваний кожи, в том числе псориаза в анамнезе, а также без заболевания суставов и без отягощенного семейного анамнеза по заболеваниям кожи и ревматологической патологии. 50 пациентам с юПсА проводилось ультразвуковое исследование суставов и сравнивались результаты с данными рентгенологического исследования.

96 пациентов (45 пациентов с юПсА, 31 пациент с псориазом и 20 пациентов группы контроля) приняли участие в молекулярно-генетическом исследовании экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9*. 15 пациентам с юПсА, находящихся на гненно-инженерной терапии через полгода после начала ее проведения мы повторили молекулярно-генетическое исследование экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9*, а также использовали дополнительный метод анализа ИФА для *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*.

Исследование проводилось в Центре теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук. Исследование ретроспективное, проводилось в период с 2017 по 2023 год.

Диагноз ПсА выставлялся, используя Ванкуверские диагностические критерии ПсА (1989). Определенный ювенильный ПсА выявляется при наличии:

- 1) Артрита и типичной псориатической сыпи;
- 2) Артрита и не менее трех из следующих малых признаков:
 - Изменений ногтей (синдром «наперстка», онихолизис);
 - Псориаза у родственников 1-й или 2-й степени родства;
 - Псориазоподобной сыпи;
 - Дактилита.

Вероятный ювенильный ПсА определялся при наличии артрита и хотя бы двух из малых признаков .

2.2. Критерии включения больных в исследование

1. Дети в возрасте до 18 лет.
2. Установленный диагноз псориаза или ювенильного псориатического артрита согласно Ванкуверским диагностическим критериям.
3. Для детей в группе контроля отсутствие хронических воспалительных неинфекционных заболеваний кожи, в том числе псориаза в анамнезе, а также заболеваний суставов и наличие неотягощенного семейного анамнеза по заболеваниям кожи и суставам.

2.3. Клинические методы обследования

Клиническое обследование больных включало сбор жалоб и анамнеза у родителей пациентов и у детей, осмотр, проведение стандартных общеклинических лабораторных тестов, ультразвуковое и рентгенологическое исследование

суставов. Все полученные клинические и лабораторные данные вводились в электронные таблицы для хранения и статистической обработки информации.

Клинический осмотр включал общий осмотр больного, определение площади поражения кожи псориазом, осмотр суставов, также консультации специалистов (дерматологов, окулистов, фтизиатров).

Оценка клинического течения заболевания проводилась на основании анализа данных о дебюте и продолжительности течения заболевания, тяжести поражения кожи и суставов, объеме проводимой терапии.

Проводился осмотр, пальпация всех групп суставов. При этом оценивались цвет кожи над суставом, местная температура, функция, наличие отека и боли, а также объем пассивных и активных движений в височно-нижнечелюстных, плечевых, лучезапястных, коленных, тазобедренных, мелких суставах кистей, суставах в шейном, поясничном, грудном отделах позвоночника (Приложение А).

Оценивалась походка пациента. При нарушениях походки в виде быстрого переноса массы тела с больной ноги на здоровую можно предположить одностороннее поражение коленных, тазобедренных суставов и/или стоп. Если больной встает на всю стопу или носок, предположить поражение пятки. «Утиная» переваливающаяся походка характерна для двустороннего поражения тазобедренных суставов.

Проверялось наличие энтезопатий: необходимо провести пальпацию в области остистых отростков позвонков; гребней подвздошных костей; проекции крестцово-подвздошных сочленений; верхнего и нижнего полюса надколенника; прикрепления ахиллова сухожилия к бугру пяточной кости; прикрепления подошвенного апоневроза к бугру пяточной кости.

Определялась ригидность позвоночника (Приложение Б). Оценка функционального состояния суставов изложена в Приложении В. В Приложении Г представлена памятка, которую выдавали родителям пациента.

Индекс PASI. Индекс тяжести поражения псориазом PASI (the Psoriasis Area and Severity Index) – наиболее часто используемый инструмент измерения тяжести и активности псориатического процесса. С его помощью определяют тактику и

стратегию ведения пациентов с псориазом и эффективность (адекватность) проводимой у них терапии. В PASI комбинируются количественные оценки степени выраженности основных клинических проявлений (инфильтрация, зуд, утолщение кожи, отек, гиперемия, шелушение) с оценкой площади поражения по простой линейной шкале. Значения PASI от 0 (нет кожных проявлений болезни) до 10 баллов расцениваются как легкое течение заболевания; до 20–30 баллов – средняя тяжесть процесса; от 30 баллов до 72 (максимально выраженные кожные проявления) – тяжелое течение псориаза (Таблица 1). Индекс распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index) является основным инструментом для определения тяжести течения псориаза. Индекс PASI представлен целым числом от 0 (отсутствие болезни) до 72 (самое тяжелое течение) и отражает площадь поражения с учетом интенсивности проявлений клинических признаков, таких как эритема, интенсивность шелушения и инфильтрации. Есть несколько модификаций подсчета индекса PASI, однако, по мнению большинства авторов, шкалу, которая учитывает три вышеуказанных клинических признака, принято считать классической.

Таблица 1 – Подсчет индекса PASI

% поражения	Нет	<10	от 10 до 29	от 30 до 49	от 50 до 69	от 70 до 89	≥90
Охват	0	1	2	3	4	5	6

Затем независимо для каждой из частей тела по 4-балльной системе определяют параметры «Зуд», «Краснота», «Шелушение» и «Утолщение» (0 = нет, 1 = слабо, 2 = умеренно, 3 = тяжело, 4 = максимум) и заполняют Таблицу 2.

Таблица 2 – Параметра подсчета индекса PASI

Часть тела	Доля	Охват	Зуд	Краснота	Шелушение	Утолщение	PASI
Голова	0,1	2	0	1	1	0	0,4
Руки	0,2	1	0	1	1	0	0,4
Туловище	0,3	0	0	0	0	0	0
Ноги	0,4	1	0	2	1	1	1,6
Итого							2,4

Затем для каждой части тела вычисляется локальный PASI = Доля × Охват × (Зуд + Краснота + Шелушение + Толщина) и заносится в последний столбец. Суммарный итоговый PASI равен сумме локальных и может изменяться в диапазоне от 0 до 96. Калькулятор PASI доступен в режиме онлайн.

Критерии Steinbroker:

- I функциональный класс – функция суставов не нарушена;
- II функциональный класс – ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию;
- III функциональный класс – ограничение функциональной способности суставов, сопровождающееся ограничением способности к самообслуживанию;
- IV функциональный класс – полное ограничение способности к самообслуживанию.

Степень активности заболевания определялась (наличие доступных маркеров воспаления) по значениям скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ):

- 0 степень – СОЭ до 12 мм/ч, СРБ – до 0,8 мг/дл;
- I степень – СОЭ 13–20 мм/ч, СРБ – 0,8–1,9 мг/дл;
- II степень – СОЭ 21–39 мм/ч, СРБ – 2,0–2,9 мг/дл;
- III степень – СОЭ 40 мм/ч и более, СРБ выше 2,9 мг/дл.

2.4. Лабораторные методы исследования

Общее лабораторное обследование включало: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (общая концентрация белка, аспартат-аминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-ГТ, мочевины, мочевая кислота, щелочная фосфатаза, сахар).

Гематологическое исследование крови выполнялось на калиброванном автоматическом анализаторе. При исследовании определялись следующие

показатели: количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобин, лейкоцитарная формула, СОЭ (исследование проводилось в лаборатории Клинического центра и лаборатории Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)).

Биохимические исследования выполнялись на калиброванном автоматическом анализаторе. Определяли активность щелочной фосфотазы, мочевины, мочевой кислоты общей концентрации белка, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, сахара с использованием реактивов и контрольных сывороток (исследование проводилось в лаборатории Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)).

Молекулярно-генетическое исследование – анализ экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR9*, *TLR2* проводился в Центре теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук. Заведующая лабораторией д.м.н., профессор Корсунская И.М., исследование проводил к.б.н. Соболев В.В.

Для выделения мононуклеарных клеток периферической крови выполняли центрифугирование в градиенте плотности. Для экстракции клеток применяли метод выделения с помощью фиколла. Для этого 7 мл раствора фиколла (плотность 1,077 г/см³, «ДИА-М») помещали в коническую пробирку Эппендорфа объемом 15 мл и затем осторожно покрывали 7 мл цельной крови. После этого пробирку центрифугировали 25 мин при 1200g и 4°C. Промежуточную фазу, содержащую клеточный слой, собирали из пробирки и помещали в новую пробирку объемом 15 мл для дальнейшей процедуры промывки. К осадку клеток добавляли 15 мл буфера DPBS (10X без Ca и Mg, с 0,5% Tween 20, pH 7,4), а затем центрифугировали в течение 15 минут при 400g при 20°C. Супернатант осторожно удаляли и промывку повторяли один раз с разницей только в объеме буфера DPBS (10 мл). После последнего центрифугирования и добавления 500 мкл культуральной среды (RPMI) проводили подсчет клеток и оценку жизнеспособности.

Для выделения РНК использовали спин-колонки Qiagen и стандартный набор RNeasy Mini Kit®. Для удаления следов ДНК использовали дополнительную обработку образцов ДНКазой (Qiagen). Концентрацию РНК измеряли с помощью NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, США).

Обратную транскрипцию проводили в объеме 200 мкл; смесь включала буфер, dNTP, 100 единиц обратной транскриптазы (M₋MLV, Promega), 20 единиц ингибитора РНКаз (RNasin, Promega), 500 нг олиго (dT) праймеров (DNA-Synthes®) и образец РНК (без более 100 нг / мкл). Смесь инкубировали при 37°C в течение 1 часа.

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в реальном времени выполняли в 96-луночных оптических планшетах с использованием флуоресцентных красителей SYBR Green (Eurogen®) и пользовательских праймеров (DNA-Synthesis®).

Для амплификации использовали прибор Bio-Rad, CFX96™, и следующую программу: (1) денатурация при 95°C в течение 4 минут, (2) денатурация при 94°C в течение 15 секунд, (3–4) отжиг и удлинение при 60°C в течение 30 секунд, (5) этапы 2–4 повторяли 40 раз. В качестве референсного гена использовали *GAPDH*.

Результаты ПЦР молекулярно-генетических исследований анализировали с использованием метода 2-ΔΔСТ (Статистический анализ данных ПЦР в режиме реального времени) [12].

Для определения уровней IL-6, TNF-α и IL-17 в мононуклеарных клетках больных юПсА применяли наборы Human TNF-α (Tumor Necrosis Factor Alpha) ELISA Kit, FineTest® (EH0302); Interleukin 17 (IL-17) (MBS2019491) ELISA Kits; Human IL-6 (Interleukin 6) ELISA Kit (EH0201).

2.5. Инструментальные методы исследования

Рентгенография суставов и при необходимости грудной клетки проводилась в отделении лучевой диагностики Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Магнитно-резонансная томография суставов проводилась в отделение лучевой диагностики УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Компьютерная томография органов грудной клетки перед назначением генно-инженерной биологической терапии (исключение тубинфицирования) проводилась в отделении лучевой диагностики УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

УЗИ суставов и органов брюшной полости, почек, сердца проводилось в отделении ультразвуковой диагностики Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

УЗИ суставов

Для исследования суставов использовался УЗИ-прибор Voluson E8 с линейным датчиком. Voluson E8 – полностью цифровая многоцелевая ультразвуковая система экспертного класса с возможностью автоматического трехмерного сканирования в реальном времени. С помощью системы возможно получить визуализацию мельчайших структур тканей, что способствует правильной постановке диагноза. УЗ сканер предназначен для отделений с высокой загрузкой, выполняющих широкий спектр исследований от стандартного сканирования до детального комплексного обследования. Возможности системы обеспечивают гибкость форматов сканирования и помогают оптимизировать рабочий процесс. ML6-15-D – высокочастотный матричный линейный датчик 4–13 МГц для исследования поверхностно расположенных органов и структур, скелетно-мышечного аппарата.

Ультразвуковое исследование суставов позволяет визуализировать сухожилия и мышцы, окружающие сустав, околосуставные сумки, связки, увидеть пролиферативное утолщение синовиальной оболочки, а также скопление синовиальной жидкости в полости суставов, заворотах и околосуставных сумках, оценить гиалиновый хрящ, покрывающий суставные поверхности. С помощью УЗИ суставов возможно провести дифференциальную диагностику околосуставной патологии от заболеваний самого сустава. УЗИ суставов информирует о локализации воспалительного процесса: отвечает на вопрос, где расположено воспаление (в суставе, околосуставной сумке, мышце, сухожилии, связке) и уточняет степень его выраженности.

2.6. Применяемая терапия

Метотрексат (MTX) является антиметаболитом и влияет на синтез провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов. Метотрексат снижает активность заболевания, индуцирует сероконверсию по РФ. При олигоартрите и полиартрите на фоне средней активности без выраженного прогрессирования костно-хрящевой деструкции, целесообразно использовать MTX в дозах 10–15 мг/м²/нед. Для уменьшения побочных эффектов препарата следует принимать фолиевую кислоту по 1 мг/сут за исключением дней, когда пациент принимает MTX.

Сульфасалазин, обладающий противовоспалительной и антимикробной активностью, снижает активность периферического суставного синдрома, купирует энтезопатии, ригидность позвоночника, снижает лабораторные показатели активности, индуцирует развитие клинико-лабораторной ремиссии. Дозировка – 30–40 мг/кг/сут. Клинический эффект наступает на 4–8 неделе лечения. Лечение начинается с дозы 125–250 мг/сут (в зависимости от массы тела ребенка). Повышают дозу под контролем клинико-лабораторных показателей по 125 мг в 5–7 дней до расчетной.

Лефлуноמיד (низкомолекулярное синтетическое производное изоксола) в организме человека быстро преобразуется в активный метаболит, хорошо связывающийся с белком плазмы. В отличие от других цитотоксических препаратов замедление иммунных клеток происходит в поздней фазе клеточного цикла. Противовоспалительный эффект связан с действием на фермент циклооксигеназу, которая ответственна за выработку провоспалительных простагландинов. Важным эффектом лефлуномида является способность подавлять матричную металлопротеазу-1, которая участвует в деструкции костной ткани при ревматоидном артрите и при других воспалительных артритах. Дозировки: при массе тела более 30 кг – 100 мг/сут в один прием первые 3 дня, далее – 20 мг/сут 1 раз в день. У детей с массой тела менее 30 кг начальная доза – 50 мг/сут в один прием в течение 3 дней, далее не более 10 мг/сут 1 раз в день.

Этанерцепт представляет собой синтезированный генно-инженерным методом растворимый комплекс рецептор TNF α +человеческий IgG1. В России препарат зарегистрирован для лечения ювенильного идиопатического артрита у детей с 2-х лет.

Схема терапии этанерцептом – подкожное введение в дозе из расчета 0,8 мг/кг 1 раз в неделю (максимальная доза 50 мг).

Адалимумаб представляет собой антитело к TNF α , состоящее из переменного Fab-фрагмента и константного Fc-фрагмента человеческого IgG1. В России адалимумаб зарегистрирован для лечения ювенильного идиопатического артрита с 2 лет.

Схема терапии адалимумабом: детям в возрасте от 2 до 12 лет – 24 мг/м² до максимальной дозы:

- для детей 2–4 лет – максимально 20 мг 1 раз в 2 недели, подкожно;
- для детей 4–12 лет – максимально 40 мг 1 раз в 2 недели, подкожно;
- для подростков в возрасте от 13 лет и старше – 40 мг 1 раз в 2 недели независимо от площади поверхности тела. Максимальная разовая доза 40 мг (0,8 мл).

Секукинумаб селективно связывается и нейтрализует провоспалительный цитокин — IL-17A. Оказывает направленное действие на IL-17 и ингибирование его взаимодействия с рецептором IL-17, который экспрессируется разными типами клеток, включая кератиноциты и синовиоциты.

Секукинумаб вводится по схеме 0, 1, 2, 3, 4 неделя, затем каждые 28 дней. Дозировка составляет детям массой до 50 кг 75 мг/0,5 мл подкожно, детям с массой более 50 кг 150 мг/1мл подкожно, при необходимости возможно повышение до 300 мг/2 мл.

Все пациенты с определенным ПсА и псориазом получали по назначению дерматолога топическую терапию. Базовая терапия – использование смягчающих, увлажняющих и кератолитических средств (2–10% мочевины, 1–2% салициловой кислоты). При ладонно-подошвенном псориазе – топические ГК.

2.7. Статистический анализ

Для оценки результатов применялись стандартные методы параметрической и непараметрической статистики. Описательные характеристики количественных показателей рассчитывались по всему традиционному набору: среднее значение (M), разброс данных или стандартное отклонение (SD), минимум (Min), максимум (Max), медиана (Me) и квартили (Q1 – Lower Quartile, Q3 – Upper Quartile). Качественные переменные представлялись в виде числа наблюдений и доли от общего числа пациентов (в процентах %). Критерием выбора для обработки качественных независимых переменных служил – критерий χ^2 (хи-квадрат); односторонний точный метод Фишера для четырехполных таблиц, достоверность ($p < 0,05$) и непараметрическим методом Манна – Уитни ($p < 0,05$).

Все полученные клинические и лабораторные данные вводились в электронные таблицы для хранения и статистической обработки информации. Результаты ПЦР молекулярно-генетических исследований анализировали с использованием метода 2- $\Delta\Delta$ CT (Статистический анализ данных ПЦР в режиме реального времени).

В расчетах использовалось программное обеспечение, указанное в Таблице 3.

Таблица 3 – Программное обеспечение для статистической обработки полученных в исследовании данных

ПО	Версия	Использованные процедуры и методы	URL
IBM SPSS Statistics	26	ДИ для частот и для долей. Сравнение групп по категориальным признакам (точный критерий хи-квадрат, Фишера / Фишера – Фримана – Холтона)	https://www.ibm.com/products/spss-statistics
JASP (свободное)	0.18.3	VS-MPR	https://jasp-stats.org/
PAST (свободное)	4.13	Графики долей с ДИ	https://www.nhm.uio.no/english/research/resources/past/
G*Power (свободное)	3.1.9.7	Расчет необходимого размера выборки и фактической мощности	https://www.psychologie.hhu.de/arbeitsgruppen/allgemeine-psychologie-und-arbeitspsychologie/gpower.html
AgreeStat360		Анализ согласованности	http://agreestat.com/
Калькулятор расчета ДИ долей скорректированным методом Вальда		Расчет ДИ для 0% и 100%	https://measuringu.com/calculators/wald/

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика пациентов

3.1.1. Демографические показатели пациентов с ювенильным псориатическим артритом

Под нашим наблюдением находилось 155 пациентов с установленным диагнозом ювенильного псориатического артрита.

Диагноз определенного юПсА, согласно Ванкуверским диагностическим критериям, был выставлен 125/155 пациентам (80,6%), вероятный ПсА 30/155 детям (19,4%).

В группе детей с ювенильным псориатическим артритом (юПсА) в возрасте от 3 до 17 лет преобладали девочки 93/155 (60%), соответственно мальчиков было 62/155 (40%) (Таблица 4). Соотношение мальчиков к девочкам составило 1:1,5.

Средний возраст начала заболевания составил $7,5 \pm 0,2$ года (минимальный 5 месяцев, максимальный 15 лет). 84/155 (54,2%) пациентов заболело в возрасте до и включительно 7 лет, т. е. старт заболевания у большинства детей с юПсА приходился на старший дошкольный возраст, и второй наименьший пик – на возраст 13–14 лет (Рисунок 1). Средняя длительность заболевания составила $7,3 \pm 0,4$ года (1:9 лет).

В группе детей с определенным юПсА у 87/125 (69,6%) пациентов заболевание началось с поражения суставов, а кожный синдром присоединялся в среднем через $4,6 \pm 0,7$ года, а у 38/125 (30,4%) детей заболевание началось с изменений кожи, суставной синдром присоединился в среднем через $2,5 \pm 0,2$ года.

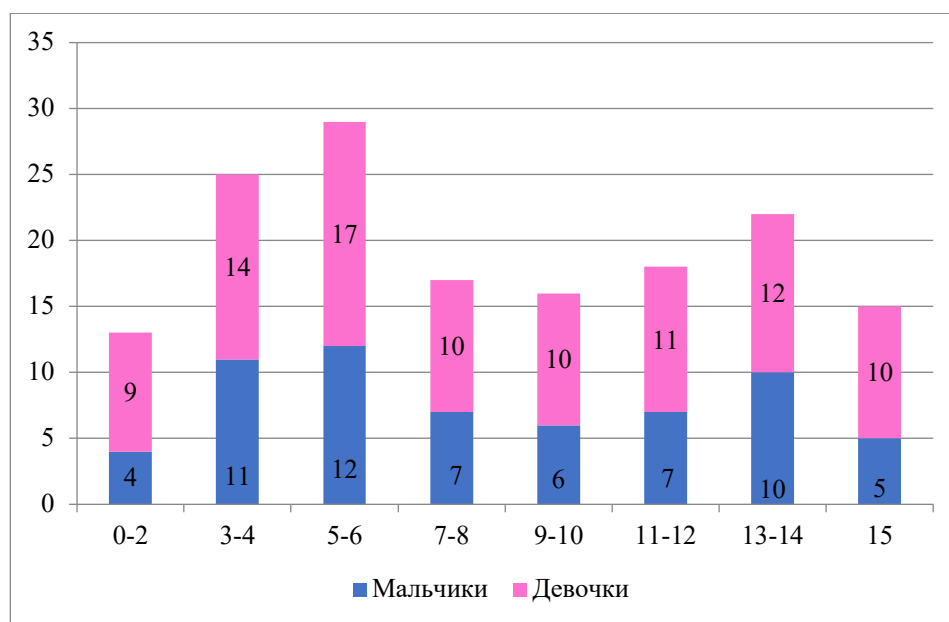


Рисунок 1 – Дебют юПсА в зависимости от возраста детей и пола (n=155)

Под нашим наблюдением находились две пациентки, у которых временная разница между присоединением кожного и суставного синдрома составила 8 лет. Это максимальный период в наших наблюдениях. В исследовании Ламберта максимальный срок присоединения кожного синдрома к суставному составил 10–15 лет [168]. Минимальный срок присоединения кожного или суставного синдромов составил 2 недели.

Таблица 4 – Демографические показатели пациентов с юПсА (n=155)

Демографические показатели	М ± δ
Количество пациентов	155
Соотношение мальчики/девочки	62: 93 (:1,5)
Средний возраст начала юПсА	7,5±0,2 (5 мес :15 лет)
Средняя длительность юПсА	7,3±0,4 (1:9)
Диагноз определенный юПсА	125 (80,6%)
Диагноз вероятный юПсА	30 (19,4%)

3.1.2. Наследственный анамнез

Анализ семейного анамнеза показал, что у 90/155 детей (58%) наследственность отягощена по псориазу у родственников 1 и 2 степени родства. У 16/155 (10,3%) детей в семье имеются родственники, страдающие ревматической

патологией (у 4 пациентов отцы страдали болезнью Бехтерева) У 2 пациентов наследственность отягощена и по наличию родственников, страдающих псориазом и ревматическими заболеваниями (Таблица 5). Больше, чем у половины пациентов, наследственность была отягощена по наличию псориаза у родственников 1 и 2 степени родства.

Таблица 5 – Наследственный анамнез у пациентов с юПсА (n=155)

Наследственный анамнез	Число случаев/проценты
Наличие псориаза у родственников 1 или 2 степени родства	90 (58%)
Родственники, страдающие ревматическими заболеваниями	16 (10,3%)

3.1.3. Факторы риска развития ювенильного псориатического артрита

Чаще в качестве провоцирующего фактора начала заболевания у 27/155 (17,4%) пациентов выявлен стресс, у 21/155 (13,5%) ребенка в качестве триггера выступила инфекция, у 18/155 травма (11,6%) и у 8/155 (5,1%) пациентов, заболевших в первых год жизни, прослеживалась связь с вакцинацией, у 10/155 (6,4%) – с повышенной инсоляцией. У остальных 71/155 (45,8%) пациентов провоцирующего фактора начала заболевания выявить не удалось (Рисунок 2). В качестве ведущего провоцирующего фактора у наших пациентов выступал стресс, вторым по встречаемости был инфекционный фактор.

В качестве стресса наиболее часто выступали такие факторы как смерть бабушки, дедушки, папы, мамы, домашнего любимца, развод родителей, рождение ребенка в семье, переход/поступление в дошкольное или школьное учебное заведение, экзамены, конфликтные ситуации с учителем или одноклассниками. Родители, как правило, отмечали, что ребенок, по их мнению, достойно переживал стрессовую ситуацию и свои страдания и психологические проблемы не демонстрировал. Так что внешне ребенок справился со стрессовой ситуацией хорошо. Другие родители, наоборот отмечали, что ребенок всегда бурно реагировал на различные стрессовые ситуации и всегда отличался экспрессивными

реакциями. Но не зависимо от типа реакции на травмирующую ситуацию, у детей в промежутке времени от 2 недель до 6 месяцев появлялись псориатические бляшки или развивался артрит. Пять пациенток, отметили, что для них стрессовым фактором послужило начало менархе (дебют заболевания совпал с пубертатом).

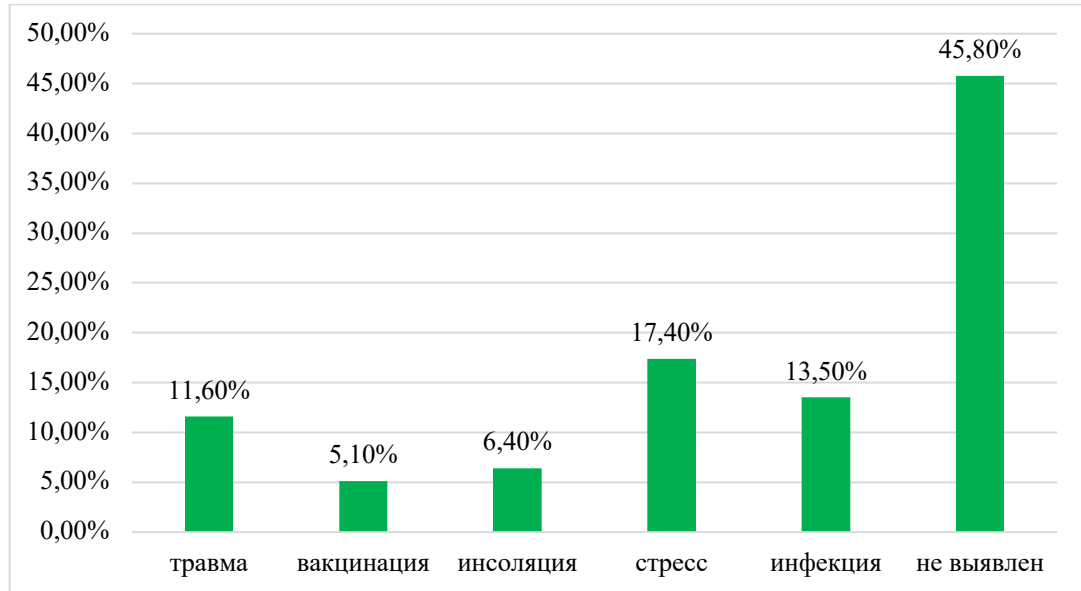


Рисунок 2 – Провоцирующие факторы юПсА (n=155)

В качестве инфекционного фактора наиболее часто выступала стрептококковая инфекция (связь с ангиной), гнойничковая сыпь на коже паховой области у маленьких пациентов, из-за недостаточного туалета кожи, также отмечалась связь дебюта суставного синдрома с хламидийной, кишечной инфекцией, НР-инфекцией, ОРВИ. В последние годы триггерным фактором послужила новая коронавирусная инфекция.

Феномен Кебнера, как известно, выявляется не у всех пациентов с псориазом и связан с развитием воспалительной реакции в месте воздействия на здоровый участок кожи и, вероятно, суставные ткани при механическом, травматическом давлении. В качестве травмирующего фактора отмечалось падение с качелей, велосипеда, самоката. Также имело место падение на конечность тяжелого предмета (например, рожка для обуви), частая травматизация на тренировках (контактные виды спорта), интенсивные физические нагрузки: занятие танцами

(народными, классическими), фигурным катанием, гимнастикой. Пациенты, у которых в дебюте заболевания отмечался кожный синдром, указывают на связь дебюта болезни с ношением тесно облегающей одежды, контакта кожи с металлическими предметами (пряжка ремня).

В последние годы стало модно возить детей на курорты с жарким климатом на 7–10 дней, без периода адаптации, акклиматизации, из зимы в лето, подвергая ребенка повышенной инсоляции. К сожалению, после такого отдыха дети достаточно часто попадают к нам в отделение.

Достаточно часто у маленьких пациентов отмечалась связь дебюта заболевания с вакцинацией (чаще АКДС и даже реакцией Манту).

3.1.4. Характеристика суставного синдрома и течения ювенильного псориатического артрита

В нашей работе решено было проследить, как меняется характер суставного синдрома у наших пациентов от дебюта до разгара заболевания. В дебюте у 98/155 (63,2%) детей наблюдался олигоартикулярный, иногда асимметричный суставной синдром с вовлечением в процесс преимущественно коленных, голеностопных и тазобедренных суставов, мелких суставов кистей. У 35/155 (22,5%) наблюдаемых пациентов суставной синдром начинался постепенно. В клинической картине у больных преобладали артралгии и миалгии, а также повышенная утомляемость, у остальных детей отмечался типичный суставной синдром с отеками, скованность в суставах, нарушение функции, болезненность в пораженных суставах и наличие утренней скованности.

У 37/155 (23,9%) отмечался ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант заболевания и у 20/155 (12,9%) псориатический спондилит с поражением периферических суставов (Рисунок 3).

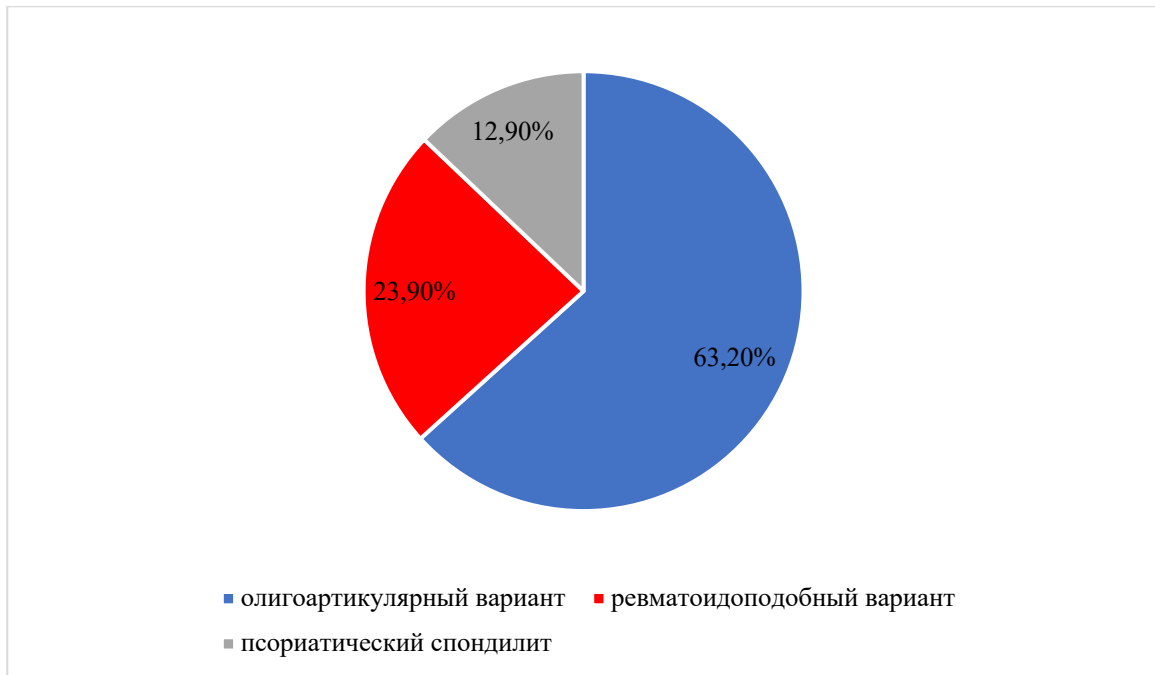


Рисунок 3 – Распределение пациентов в зависимости от формы юПсА в дебюте заболевания (n=155)

Через один год от дебюта (155 пациентов): асимметричный олигоартрит выявлялся у 89/155 (57,4%) детей, ревматоидоподобный (полиарткулярный) вариант заболевания был у 43/155 (27,7%) больных, спондилоартрит с поражением периферических суставов – у 23/155(14,9%).

Через два года от дебюта (140 пациентов): асимметричный олигоартрит наблюдался у 72/140 (51,4%) детей, ревматоидоподобный вариант встречался у 42/140 (30%), спондилоартрит с поражением периферических суставов – у 26/140 (18,6%) больных.

Через 3 года от дебюта (132 пациента) асимметричный олигоартрит был выявлен у 54/132 (40,9%) больных, ревматоидоподобный вариант – у 48/132 (36,4%) детей, спондилоартрит с поражением периферических суставов – у 30/132 (22,7%) детей.

Через четыре года от дебюта (118 пациентов): ревматоидоподобный (полиарткулярный) вариант был выявлен у 46 /118 (38,3%), асимметричный олигоартрит – 36/118 (30,5%) детей, спондилоартрит с поражением периферических суставов – у 28/118 (23,4%).

Через 5 лет от начала заболевания (118 пациентов) у 48/118 (40,7%) детей отмечался ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант заболевания, у 36/118 (30,5%) отмечался асимметричный олигоартрит, у 28/118 (23,7%) – спондилоартрит с поражением периферических суставов и у 6/118 (5,1%) – мутилирующий артрит (Рисунок 4).

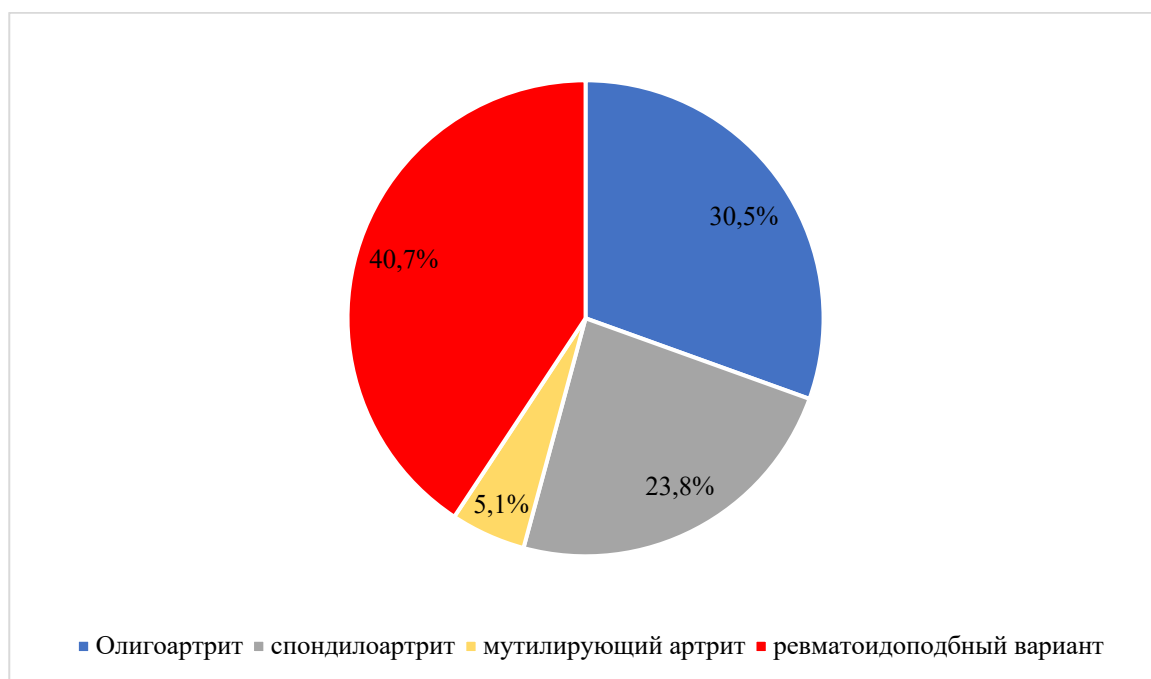


Рисунок 4 – Распределение пациентов в зависимости от формы заболевания через 5 (разгар) лет от дебюта (n=118)

Данные о динамике развития суставного синдрома у детей с юПсА за 5-летний период представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Динамика развития суставного синдрома у детей с юПсА в зависимости от длительности заболевания

Синдром	Количество с 95% ДИ											
	Дебют (n = 155)		Через 1 год от дебюта (n = 155)		Через 2 года от дебюта (n = 140)		Через 3 года от дебюта (n = 132)		Через 4 года от дебюта (n = 120)		Через 5 лет от дебюта (n = 118)	
	Человек	В % к численности пациентов в периоде	Человек	В % к численности пациентов в периоде	Человек	В % к численности пациентов в периоде	Человек	В % к численности пациентов в периоде	Человек	В % к численности пациентов в периоде	Человек	В % к численности пациентов в периоде
Ревматоидо-подобный (полиартикулярный) вариант	27 37 48	17,7 23,9 31,0	33 43 54	21,2 27,7 35,2	32 42 53	22,9 30,0 37,9	38 48 59	28,5 36,4 44,8	36 46 57	30,0 38,3 47,2	38 48 59	32,1 40,7 49,7
Спондилоартрит с поражением периферических суставов	13 20 29	8,3 12,9 18,9	15 23 33	9,9 14,9 21,1	17 26 37	13,0 18,6 23,4	21 30 40	16,2 22,7 30,4	20 28 38	16,5 23,4 31,5	20 28 38	16,8 23,7 32,0
Асимметричный олигоартрит	86 98 109	55,4 63,2 70,5	77 89 101	49,6 57,4 65,0	51 72 74	46,2 51,4 62,6	43 54 65	32,8 40,9 49,4	36 46 57	30,0 38,3 47,2	27 36 46	22,7 30,5 39,2
Мутилирующий артрит	0 0 3	0 0 2,1	0 0 3	0 0 2,1	0 0 3	0 0 2,3	0 0 3	0 0 2,3	0 0 3	0 0 2,7	3 6 12	2,1 5,1 10,2
Всего	155	100	155	100	140	100	132	100	120	100	118	100

У пациентов выявлялась прямая корреляция между количеством пораженных суставов и длительностью заболевания. В дебюте, через один, два, три года от дебюта заболевания у большего количества пациентов выявлялся асимметричный олигоартрит – 63,2%, 57,4%, 51,4%, 40,9% ($p < 0,05$) соответственно; и, начиная с четвертого года от дебюта, начинает лидировать ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант заболевания – 38,3%; к пятому году от дебюта доля ревматоидоподобного (полиартикулярного) варианта будет составлять уже 40,7% ($p < 0,05$). Через пять лет от дебюта выявлялся мутилирующий артрит 5,1%. Также отмечалась обратная корреляция количества пациентов, имеющих соответствующую длительность заболевания (в дебюте 155, через пять лет от дебюта 118 пациентов). Таким образом, виден определенный рисунок развития суставного синдрома от асимметричного олигоартрита до ревматоидоподобного (полиартикулярного варианта).

Проведены апостериорные попарные (Таблица 7) сравнения вариантов юПсА, которые показали, что частота встречаемости асимметричного олигоартрита в дебюте и через год после дебюта выше других вариантов ($p < 0,005$), а мутилирующий артрит встречается через 5 лет от дебюта реже других вариантов ($p < 0,05$).

С целью изучить зависимость варианта дебюта юПсА от возраста и пола ребенка всех пациентов мы распределили по возрасту дебюта от 0 до 6 лет, от 7 до 10 лет и от 11 до 15 лет. В группу пациентов в возрасте от 0 до 6 лет вошло 67/155 детей (мальчиков 27, девочек 40). В группу детей в возрасте от 7 до 10 лет – 33/155, (мальчиков 13, девочек 20). В возрасте от 11 до 15 лет вошло 55/155 больных (мальчиков 22 и девочек 33).

Ревматоидоподобный вариант заболевания в дебюте наблюдался всего у 38 пациентов (у 4 мальчиков и 34 девочек); спондилоартрит с поражением периферических суставов был выявлен у 20 больных (16 мальчиков и 4 девочек) и асимметричный олигоартрит всего у 97 пациентов (42 мальчиков и 55 девочек) (Таблица 8).

Таблица 7 – Результаты апостериорных попарных сравнений вариантов юПсА

Сравнения пропорций по столбцам ^b						
Вариант	Период					
	Дебют	Через 1 год от дебюта	Через 2 года от дебюта	Через 3 года от дебюта	Через 4 года от дебюта	Через 5 лет от дебюта
	(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)
Ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант						A (.045)
Спондилоартрит с поражением периферических суставов						
Асимметричный олигоартрит	c (.017) D (.002) E (.001) F (.000)	e (.025) F (.000)				
Мутилирующий артрит	.a	.a	.a	.a	.a	
<p>Результаты основаны на двусторонних критериях. Для каждой значимой пары ключ категории с меньшей пропорцией столбца появляется в категории с большей пропорцией столбца.</p> <p>Уровень значимости для букв верхнего регистра (A, B, C): .005 Уровень значимости для букв нижнего регистра (a, b, c): .05</p>						
a. Эта категория не используется в сравнениях, так как ее пропорция столбца равна нулю или единице.						
b. Критерии скорректированы для всех парных сравнений в строке каждой внутренней подтаблицы при помощи поправки Бонферрони.						

Таблица 8 – Структура пациентов разного пола по возрасту и типу дебюта

Признак	Уровень	Численность с 95% ДИ						2-сторонняя значимость точного критерия Фишера-Фримана-Холтона	Коэффициент сопряженности V Крамера
		мальчики		девочки		Всего			
		Человек	В % к численности группы	Человек	В % к численности группы	Человек	В % к численности группы		
Возраст дебюта, лет	0–6 лет	19 27 37	32 44 56	30 40 51	33 43 53	55 67 79	36 43 51	1,0	-
	7–10 лет	7 13 21	12 21 32	13 20 29	14 22 31	24 33 44	15 21 28		
	11–15 лет	15 22 32	24 35 48	24 33 44	26 35 46	44 55 67	28 35 43		
	Всего	62	100	93	100	155	100		

Продолжение Таблицы 8

Признак	Уровень	Численность с 95% ДИ						2-сторонняя значимость точного критерия Фишера-Фримана-Холтона	Коэффициент сопряженности V Крамера
		мальчики		девочки		Всего			
		Человек	В % к численности группы	Человек	В % к численности группы	Человек	В % к численности группы		
Тип дебюта	Ревматоидо-подобный	14 9	2 6 15	25 34 45	27 37 47	28 38 49	18 25 32	3,7·10 ⁻⁷	0,42
	Спондило-артрит	10 16 25	16 26 38	1 4 9	1 4 10	13 20 29	8 13 19		
	Асимметричный олигоартрит	32 42 53	56 68 78	44 55 67	49 59 69	85 97 108	55 63 70		
	Всего	62	100	93	100	155	100		

Далее отдельно изучили зависимость дебюта от пола и возраста у мальчиков (Таблица 9) и девочек (Таблица 10).

Таблица 9 – Сопряженность возраста и типа дебюта у мальчиков

Признак	Уровень	Численность с 95% ДИ						2-сторонняя значимость точного критерия Фишера-Фримана-Холтона	Коэффициент сопряженности V Крамера
		0–6 лет		7–10 лет		11–15 лет			
		Человек	В % к численности группы	Человек	В % к численности группы	Человек	В % к численности группы		
Тип дебюта	Ревматоидо-подобный	0 0 3	0 0 11	0 0 3	0 0 20	1 4 9	6 18 38	2,5·10 ⁻¹⁴	0,66
	Спондило-артрит	0 0 3	0 0 11	0 0 3	0 0 20	10 16 25	52 73 88		
	Асимметричный олигоартрит	9 27 27	89 100 100	7 13 13	80 100 100	0 2 6	2 9 26		
	Всего	27	100	13	100	22	100		

Таблица 10 – Сопряженность возраста и типа дебюта у девочек

Признак	Уровень	Численность с 95% ДИ						2-сторонняя значимость точного критерия Фишера-Фримана-Холтона	Коэффициент сопряженности У Крамера
		0–6 лет		7–10 лет		11–15 лет			
		Человек	В % к численности группы	Человек	В % к численности группы	Человек	В % к численности группы		
Тип дебюта	Ревматоидо-подобный	1 4 9	3 10 22	3 6 12	14 30 52	16 24 34	56 73 86	2,2·10 ⁻¹⁰	0,49
	Спондилоартрит	0 0 3	0 0 8	0 0 3	0 0 14	1 4 9	4 12 26		
	Асимметричный олигоартрит	27 36 39	78 90 97	8 14 22	48 70 86	2 5 11	6 15 30		
	Всего	40	100	20	100	33	100		

Нам удалось выявить зависимость между вариантом дебюта и полом ребенка. Частота встречаемости асимметричного олигоартрита у мальчиков и девочек в дебюте была приблизительно одинакова, 68% и 59% соответственно, и статистически значимо не различалась. У девочек в дебюте была выше частота встречаемости ревматоидоподобного артрита (37%) ($p < 0,005$), у мальчиков – спондилоартрита (26%) ($p < 0,005$).

Также выявлена зависимость между дебютом, полом и возрастом ребенка. Девочки в возрасте 0–6 лет чаще всего дебютировали с асимметричного олигоартрита (90%) ($p < 0,005$), а в возрасте 11–15 лет – с ревматоидоподобного (полиартикулярного) варианта (73%) ($p < 0,005$).

У мальчиков в возрасте 0–6 и 7–10 лет преобладал асимметричный олигоартрит (100% и 100% соответственно) ($p < 0,005$), а в возрасте 11–15 лет чаще встречался спондилоартрит с поражением периферических суставов (73%) ($p < 0,005$).

Далее проанализирована зависимость варианта дебюта от провоцирующих факторов заболевания. В качестве провоцирующих факторов развития юПСА у

пациентов с ревматоидоподобным (полиартикулярным) вариантом заболевания (37 пациентов) стресс был выявлен у 27 детей, травма – у 10. В качестве провоцирующих факторов у больных со спондилоартритом (20 детей) травма была выявлена у 8 пациентов, установлена связь с инфекцией у 12 больных. У детей с асимметричным олигоартритом в дебюте (98 пациентов) в качестве провоцирующего фактора выявлена связь с инфекцией у 9 пациентов, с вакцинацией – у 8, инсоляцией – у 10 (Таблица 11).

Результаты проведенного анализа показывают, что имеется взаимосвязь с вариантом суставного синдрома в дебюте заболевания и провоцирующим фактором: при ревматоидоподобном варианте чаще в качестве провоцирующего фактора выступает стресс (73%) ($p < 0,005$); при спондилоартрите выше доля инфекционного фактора (60%) ($p < 0,005$).

Таблица 11 – Структура пациентов с разным вариантом в дебюте по наличию провоцирующего фактора

Провоцирующий фактор	Выявление	Численность пациентов с 95% ДИ						Точная 2-сторонняя значимость критерия Фишера – Фримана-Холтона	Коэффициент сопряженности V Крамера
		Ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант		Спондилоартрит с поражением периферических суставов		Асимметричный олигоартрит			
		Чел.	В % к численности группы (37)	Чел.	В % к численности группы (20)	Чел.	В % к численности группы (98)		
Стресс	Нет	5 10 17	15 27 43	17 20 20	86 100 100	95 98 98	97 100 100	5,1·10 ⁻²²	0,82
	Да	19 27 37	57 73 85	0 0 3	0 0 14	0 0 3	0 0 3		
Травма	Нет	19 27 37	57 73 85	7 12 20	38 60 79	95 98 98	97 100 100	1,7·10 ⁻⁹	0,49
	Да	5 10 17	15 27 43	4 8 15	21 40 62	0 0 3	0 0 3		
Связь с инфекцией	Нет	34 37 37	92 100 100	4 8 15	21 40 62	77 89 101	84 91 95	1,9·10 ⁻⁸	0,53
	Да	0 0 3	0 0 8	7 12 20	38 60 79	5 9 16	5 9 16		
Вакцинация	Нет	34 37 37	92 100 100	17 20 20	86 100 100	78 90 102	85 92 96	0,119	-
	Да	0 0 3	0 0 8	0 0 3	0 0 14	4 8 15	4 8 15		
Инсоляция	Нет	34 37 37	92 100 100	17 20 20	86 100 100	76 88 100	83 90 95	0,063	-
	Да	0 0 3	0 0 8	0 0 3	0 0 14	5 10 17	5 10 17		
Провоцирующий фактор	Выявлен	34 37 37	0 100 0	17 20 20	86 100 100	19 27 37	19 28 37	1,2·10 ⁻¹⁹	0,70
	Не выявлен	0 0 3	0 0 8	0 0 3	0 0 14	59 71 83	63 72 81		
Всего		37	100	20	100	98	100	-	-

Далее было решено изучить зависимость варианта дебюта от отягощенной наследственности по псориазу и ревматическим заболеваниям (Таблица 12).

Таблица 12 – Зависимость дебюта заболевания от отягощенной наследственности

Наследственный фактор	Численность пациентов с 95% ДИ						Точная 2-сторонняя значимость критерия Фишера –Фримана-Холтона
	Ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант		Спондилоартрит с поражением периферических суставов		Асимметричный олигоартрит		
	Чел.	В % к численности группы (37)	Чел.	В % к численности группы (20)	Чел.	В % к численности группы (98)	
Наличие родственников, страдающих псориазом	14 21 30	60 78 90	5 10 17	56 83 96	49 59 69	82 91 96	0,700
Наличие родственников, страдающих ревматическими заболеваниями	3 6 12	10 22 40	1 4 9	12 33 61	3 6 12	4 9 18	0,049

При ревматоидоподобном (полиартикулярном) варианте дебюта у 21 пациента наследственность была отягощена по псориазу у родственников 1 и 2 линии родства, у 6 родственники страдали ревматическими заболеваниями.

У 10 детей в дебюте, у которых наблюдался спондилоартрит с поражением периферических суставов, родственники страдали псориазом, у 4 – в семейном анамнезе были выявлены ревматические заболевания.

У детей, дебютирующих с асимметричного олигоартрита, отягощенная наследственность по псориазу была выявлена у 59 пациентов, по ревматическим заболеваниям – у 6.

Наиболее часто отягощенность по псориазу выявлялась у детей с олигоартикулярным вариантом дебюта (91%), а отягощенная наследственность по ревматическим заболеваниям чаще встречалась у детей со спондилоартритом с

поражением периферических суставов в дебюте (33%). Но статистически значимой взаимосвязи между наследственностью и вариантом дебюта выявлено не было.

Поражение суставов у наших пациентов в дебюте было иногда асимметричным с включением в процесс чаще 2–4 суставов, при ревматоидоподобном варианте (полиартикулярном) в процесс вовлекалось до 8–9 суставов. Как известно, при юПсА могут поражаться любые суставы. У наблюдаемых пациентов с юПсА отмечалось поражение различных групп суставов; в начале болезни наиболее чаще поражались крупные и средние суставы (коленные, голеностопные), с последующим распространением суставного синдрома, и развитием полиартрита с поражением мелких суставов кистей и стоп. Коленные суставы являются наиболее часто вовлекающимися в процесс суставами при юПсА и выявляются у 60% в дебюте заболевания и у 90% в разгар болезни [41]. Рассмотрим частоту поражения крупных суставов у наших пациентов в дебюте и в разгаре заболевания. Осевое поражение скелета (шейный, грудной, поясничный отделы позвоночника) в дебюте встречалось у 20/155 (13%) в разгар заболевания у 25/118 (21,4%) пациентов, поражение височно-нижнечелюстных суставов наблюдалось у 10/155 (6,5%) детей в дебюте и у 17/118(14,5%) в разгар болезни. Плечевые суставы поражались соответственно 15/155 (9,7%) – 20/118 (17,1%), локтевые суставы у 17/155(11,0%) – 25/118 (21,4%), лучезапястные суставы у 18/155 (11,7%) – 27/118 (23,1%). В процесс включались тазобедренные суставы у 19/155 (12,3%) в дебюте и у 31/118 (26,5%) детей в разгар заболевания, отмечалось поражение коленных суставов соответственно у 77/155 (50%) и 78/118 (66,1%) больных и голеностопных суставов у 74/155 (48,1%) – 74/118(63,2%) пациентов. Энтезопатии были диагностированы у 26/155 (16,9%) и 32/118 (27,4%) детей (Таблица 13).

Таблица 13 – Частота встречаемости поражений крупных суставов в дебюте и в разгар юПсА

Поражение крупных суставов	Дебют заболевания		Разгар заболевания		Коэффициент сопряженности V Крамера	Отношение шансов Разгар/ Дебют
	Человек	В % к численности пациентов (155)	Человек	В % к численности и пациентов (118)		
Осевое поражение скелета	13 20 29	8,4 13,0 19,0	17 25 34	14,7 21,4 29,4	-	-
Височно-нижнечелюстной сустав	5 10 17	3,4 6,5 11,2	11 17 25	9,0 14,5 21,7	0,13	0,9 1,8 3,5
Плечевые суставы	9 15 23	5,8 9,7 15,2	13 20 29	11,1 17,1 24,7	-	-
Локтевые суставы	11 17 26	6,8 11,0 16,7	17 25 34	14,7 21,4 29,4	0,14	1,1 2,2 4,3
Лучезапястные суставы	11 18 27	7,3 11,7 17,5	19 27 37	16,2 23,1 31,3	0,15	1,2 2,3 4,3
Тазобедренные суставы	12 19 28	7,9 12,3 18,2	22 31 41	19,1 26,5 35,0	0,18	1,4 2,6 4,9
Коленные суставы	65 77 89	42,2 50,0 57,8	68 78 87	57,8 66,1 74,7	0,16	1,2 2,0 3,2
Голеностопные суставы	62 74 86	40,3 48,1 55,9	64 74 84	54,3 63,2 71,6	0,15	1,1 1,8 3,0
Энтезопатии	18 26 36	11,6 16,9 23,4	23 32 42	19,9 27,4 35,9	-	-

В дебюте и в разгар заболевания у наших пациентов наиболее часто отмечалось поражение коленных суставов 50% и 66,1% ($p < 0,005$) соответственно, голеностопных суставов 48,1% и 63,2% ($p < 0,005$) соответственно и тазобедренных суставов 12,3% и 26,5% ($p < 0,005$) соответственно.

В Таблице 14 приведены результаты попарных апостериорных сравнений поражения крупных суставов при юПсА, подтверждающие данные $p < 0,005$ для коленных и голеностопных суставов.

Таблица 14 – Результаты апостериорных попарных сравнений частоты встречаемости поражений крупных суставов при юПсА

Сравнения пропорций по столбцам ^а										
Период	Состояние	Тип поражения								
		Осевое поражение скелета	Височно-нижнечелюстной сустав	Плечевые	Локтевые	Лучезапястные	Тазобедренные	Коленные	Голенистопоные	Энтезопатии
		(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)	(G)	(H)	(I)
Дебют заболевания	Да							A(.000) B(.000) C(.000) D(.000) E(.000) F(.000) I(.000)	A(.000) B(.000) C(.000) D(.000) E(.000) F(.000) I(.000)	
Разгар заболевания	Да							A(.000) B(.000) C(.000) D(.000) E(.000) F(.000) I(.000)	A(.000) B(.000) C(.000) D(.000) E(.000) F(.000) I(.000)	
<p>Результаты основаны на двусторонних критериях. Для каждой значимой пары ключ категории с меньшей пропорцией столбца появляется в категории с большей пропорцией столбца. Уровень значимости для букв верхнего регистра (A, B, C): .005 Уровень значимости для букв нижнего регистра (a, b, c): .05</p>										
<p>а. Критерии скорректированы для всех парных сравнений в строке каждой внутренней подтаблицы при помощи поправки Бонферрони.</p>										

Поражение мелких суставов кистей отмечалось в дебюте у 46/155 (29,6%) наших пациентов, в разгар заболевания – у 60/118 (50,8%) ($p < 0,005$) детей. Поражение мелких суставов стоп наблюдалось соответственно у 30/155 (19,3%) – 31/118 (26%) ($p < 0,05$) больных (Таблица 15). Результаты, полученные нами, не расходятся с литературными данными – при юПсА отмечается поражение мелких суставов кистей и стоп в 30–50% [41].

Таблица 15 – Структура пациентов по поражению мелких суставов

Вид суставов	Наличие поражения	Дебют заболевания		Разгар заболевания		Точная 2-сторонняя значимость критерия Фишера	Коэффициент сопряженности V Крамера	Отношение шансов Разгар/Дебют
		Человек	В % к численности пациентов (155)	Человек	В % к численности пациентов (118)			
Мелкие суставы кистей	Нет	93 109 125	62,8 70,3 77,1	46 58 72	40,2 49,2 58,1	0,0004	0,22	1,4 2,4 4,0
	Да	35 46 59	22,9 29,7 37,2	47 60 74	41,9 50,8 59,8			
Мелкие суставы стоп	Нет	109 125 141	73,9 80,6 86,3	72 87 103	65,3 73,7 81,0	0,189	-	-
	Да	21 30 41	13,7 19,4 26,1	22 31 42	19,0 26,3 34,7			

У 60/118 (50,8%) наших пациентов в разгар заболевания отмечались дактилиты, сочетающиеся с поражением других суставов. Поражение третьих пальцев кисти наблюдалось у 42/118 (35,59%) пациентов, далее встречалось поражение первого у 30/118 (25,4%) больных (Рисунок 5) и второго пальцев кистей 35/155 (26,2%), четвертых пальцев – у 33/118 (27,9%) детей и пятых пальцев у 15/118 (12,76%) пациентов. Вовлечение в патологический процесс первых пальцев стоп наблюдалось у 49/118 (41,5%) детей (Рисунок 6), третьих у 34/118 (28,8%) (Рисунок 7), четвертых пальцев – у 35/118 (26,2%), у 27/118 (22,8%) – вторых пальцев, пятых пальцев 18/155 (15,3%).



Рисунок 5 – Поражение межфалангового сустава первого пальца правой кисти у девочки 13 лет с юПсА



Рисунок 6 – Поражение межфалангового сустава первого пальца правой стопы у девочки 13 лет с юПсА



Рисунок 7 – Поражение 3 пальца левой стопы (дактилит) у ребенка 1 года 1 месяца с юПсА

У детей с ревматоидоподобным (полиартикулярным) вариантом заболевания 1 палец кисти вовлекался в процесс у 3 пациентов, 2 палец кисти – у 16, 3 палец кисти – у 13 детей, 4 палец кисти – у 16, 5 палец кисти – у 5 больных. Дактилит отмечался у 10 детей. Первый палец стопы вовлекался у 7 пациентов, 2 палец стопы – у 8, 3 палец стопы – у 17, 4 палец стопы – у 12, 5 палец стопы – у 4 детей.

У больных со спондилоартритом с поражением периферических суставов 1 палец кисти вовлекался в процесс у 4 детей, 2 палец кисти – у 3, 4 палец кисти – у 11, 5 палец кисти – у 8 пациентов. Дактилит отмечался у 16 детей. Первый палец стопы вовлекался у 25 больных, 2 палец стопы – у 10, 3 палец стопы – у 8, 4 палец стопы – у 12, 5 палец стопы – у 8 больных.

У пациентов с асимметричным олигоартритом суставов 1 палец кисти вовлекался в процесс у 22 больных, 2 палец кисти – у 12, 3 палец кисти – у 25, 4 палец кисти – у 4, 5 палец кисти – у 2 пациентов. Дактилит отмечался у 29 детей. Первый палец стопы вовлекался у 13 больных, 2 палец стопы – у 7, 3 палец стопы – у 8, 4 палец стопы – у 11, 5 палец стопы – у 2 пациентов.

У пациентов с мутилирующим артритом суставов 1 палец кисти вовлекался в процесс у 1 больного, 2 палец кисти – у 4, 3 палец кисти – у 4, 4 палец кисти –

у 4. Дактилит отмечался у 6 детей. Первый палец стопы вовлекался у 4 больных, 2 палец стопы – у 2, 3 палец стопы – у 1.

Далее выявлялась зависимость каждого варианта суставного синдрома в разгар заболевания по вовлеченности пальцев кистей и стоп в патологический процесс (Таблица 16). Наиболее часто в патологический процесс вовлекался 1-й палец кисти при асимметричном олигоартрите 61% ($p < 0,005$); 2-ой палец кисти наиболее часто вовлекался при мутилирующем артрите 67%, при ревматоидоподобном и асимметричном олигоартрите частота встречаемости составляла 33% ($p < 0,05$) и 33% ($p < 0,05$) соответственно; 3-ий палец кисти при асимметричном олигоартрите вовлекался в процесс в 69% случаев ($p < 0,005$), при мутилирующем в 67% случаев; 4-й палец кисти наиболее страдал при спондилоартрите – 39% ($p < 0,05$) и мутилирующем артрите (67%); 5-й палец кисти – при спондилоартрите 29%, дактилиты наиболее часто отмечались при асимметричном олигоартрите 81% ($p < 0,005$) и мутилирующем артрите 83%.

1-й палец стопы вовлекался процесс при спондилоартрите с поражением периферических суставов в 89% ($p < 0,005$) случаев и в 67% при мутилирующем артрите, 2-й палец стопы – в 36% случаев при спондилоартрите с поражением периферических суставов, 3-й палец стопы при ревматоидоподобном варианте 35% и спондилоартрите с поражением периферических суставов в 29% случаев, 4-й палец стопы при спондилоартрите в 43% случаев, и 5-й палец стопы в 29% ($p < 0,05$) случаев при спондилоартрите с поражением периферических суставов.

Результаты апостериорных попарных вариантов разгара юПсА по вовлеченности каждого пальца (Таблица 17) подтверждают, что 1-й, 3-й палец кисти и дактилит чаще вовлекаются в процесс при асимметричном олигоартрите ($p < 0,005$), 1-й палец стопы чаще вовлекается при спондилоартрите ($p < 0,005$).

Таблица 16 – Структура пациентов с разным вариантом суставного синдрома через 5 лет от дебюта по вовлеченности пальцев кистей и стоп

Местоположение	Палец	Вовлечение	Численность пациентов с 95% ДИ								Точная 2-сторонняя значимость критерия Фишера – Фримана-Холтона / VS-MPR	Коэффициент сопряженности V Крамера
			Ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант		Спондилоартрит с поражением периферических суставов		Асимметричный олигоартрит		Мутилирующий артрит			
			Чел.	В % к численности группы (48)	Чел.	В % к численности группы (28)	Чел.	В % к численности группы (36)	Чел.	В % к численности группы (6)		
Кисть	1-й палец	Нет	35 45 56	84 94 98	16 24 33	70 86 95	8 14 22	24 39 55	2 5 11	44 83 98	6,8·10 ⁻⁸	0,55
		Да	1 3 8	2 6 16	1 4 9	5 14 30	15 22 31	45 61 76	0 1 5	2 17 56		
	2-й палец	Нет	23 32 42	53 67 79	17 25 34	4 89 97	16 24 33	50 67 80	0 2 6	8 33 71	0,020 / 4,7	0,28
		Да	10 16 24	21 33 47	1 3 8	3 11 26	7 12 20	20 33 50	1 4 9	29 67 92		
	3-й палец	Нет	26 35 45	59 73 84	25 28 28	90 100 100	6 11 18	17 31 47	0 2 6	8 33 71	1,2·10 ⁻⁹	0,56
		Да	7 13 21	16 27 41	0 0 3	0 0 11	17 25 34	53 69 83	1 4 9	29 67 92		
	4-й палец	Нет	23 32 42	53 67 79	11 17 25	42 61 77	23 32 42	76 89 96	0 2 6	8 33 71	0,006 / 12,0	0,31
		Да	10 16 24	21 33 47	6 11 18	23 39 58	1 4 9	4 11 24	1 4 9	29 67 92		
	5-й палец	Нет	33 43 54	79 90 96	13 20 29	53 71 85	25 34 44	83 94 99	4 6 6	64 100 100	0,054	-
		Да	2 5 11	4 10 21	4 8 15	15 29 47	0 2 6	1 6 17	0 0 2	0 0 3		
	Дактилит	Нет	29 38 48	66 79 89	7 12 20	26 43 61	3 7 13	9 19 34	0 1 5	2 17 56	0,0002	0,36
		Да	5 10 17	11 21 34	10 16 24	39 57 74	21 29 39	66 81 91	2 5 11	44 83 98		

Продолжение Таблицы 16

Местоположение	Палец	Вовлечение	Численность пациентов с 95% ДИ								Точная 2-сторонняя значимость критерия Фишера – Фримана-Холтона / VS-MPR	Коэффициент сопряженности V Крамера
			Ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант		Спондилоартрит с поражением периферических суставов		Асимметричный олигоартрит		Мутилирующий артрит			
			Чел.	В % к численности группы (48)	Чел.	В % к численности группы (28)	Чел.	В % к численности группы (36)	Чел.	В % к численности группы (6)		
Стопа	1-й палец	Нет	31 41 51	73 85 93	1 3 8	3 11 26	15 23 32	48 64 78	0 2 6	8 33 71	2,7·10 ⁻¹⁰	0,60
		Да	3 7 13	7 15 27	17 25 34	74 89 97	7 13 21	22 36 52	1 4 9	29 67 92		
	2-й палец	Нет	30 40 50	71 83 92	11 18 27	46 64 80	21 29 39	66 81 91	1 4 9	29 67 92	0,196	-
		Да	4 8 15	8 17 29	5 10 17	20 36 54	3 7 13	9 19 34	0 2 6	8 33 71		
	3-й палец	Нет	22 31 41	51 65 77	13 20 29	53 71 85	20 28 38	62 78 89	2 5 11	44 83 98	0,582	-
		Да	11 17 25	23 35 49	4 8 15	15 29 47	4 8 15	11 22 38	0 1 5	2 17 56		
	4-й палец	Нет	27 36 46	62 75 86	10 16 24	39 57 74	17 25 34	53 69 83	3 6 6	64 100 100	0,160	-
		Да	7 12 20	14 25 38	7 12 20	26 43 61	6 11 18	17 31 47	0 0 2	0 0 36		
	5-й палец	Нет	34 44 55	81 92 97	13 20 29	53 71 85	25 34 44	83 94 99	4 6 6	64 100 100	0,034 / 3,2	0,29
		Да	1 4 9	3 8 19	4 8 15	15 29 47	0 2 6	1 6 17	0 0 2	0 0 36		

Таблица 17 – Результаты апостериорных попарных сравнений частоты вовлеченности пальцев при разных вариантах синдрома в разгар юПсА

Палец	Вовлечение	Вариант суставного синдрома 5 лет от дебюта ^b			
		Ревматоидо- подобный (полиартикуляр- ный) вариант	Спондилоартрит с поражением периферических суставов	Асиммет- ричный олигоартрит	Мутили- рующий артрит
		(A)	(B)	(C)	(D)
1-й палец	Да			A(.000) B(.001)	
2-й палец	Да				b(.013)
3-й палец	Да		. ^a	A(.000)	
4-й палец	Да		c(.050)		c(.008)
5-й палец	Да		c(.036)		. ^a
Дактилит	Да		a(.008)	A(.000)	a(.008)
Всего вовлечено пальцев кисти	0	c(.024)			
	1		c(.013)		. ^a
	2			A(.001) b(.013)	. ^a
	3		. ^a		a(.013)
	4		. ^a		
	5		. ^a	. ^a	. ^a
1-й палец	Да		A(.000) C(.000)		a(.017)
2-й палец	Да				
3-й палец	Да				
4-й палец	Да				. ^a
5-й палец	Да		c(.036)		. ^a
Всего вовлечено пальцев стопы	0	B(.006)	. ^a		
	1				
	2				
	3				. ^a
	4	. ^a	B(.02)		. ^a
	5	. ^a			. ^a
<p>Результаты основаны на двусторонних критериях. Для каждой значимой пары ключ категории с меньшей пропорцией столбца появляется в категории с большей пропорцией столбца.</p> <p>Уровень значимости для букв верхнего регистра (A, B, C): .005 Уровень значимости для букв нижнего регистра (a, b, c): .05</p>					
<p>a. Эта категория не используется в сравнениях, так как ее пропорция столбца равна нулю или единице.</p>					
<p>b. Критерии скорректированы для всех парных сравнений в строке каждой внутренней подтаблицы при помощи поправки Бонферрони.</p>					

Таким образом, у большинства наших пациентов в дебюте превалировал асимметричный олигоартрит, который трансформировался в полиартикулярную форму с поражением как крупных, так и мелких суставов.

На течение юПсА может оказывать влияние пол и возраст ребенка в дебюте. Если маленький пациент болеет в дошкольный период, то типичный пациент – это девочка, с олигоартритом, у которой с течением времени суставной синдром может прогрессировать до полиартрита, чаще наблюдаются дактилиты, энтезиты и увеиты (возможно выявить положительный антинуклеарный фактор), если ребенок болеет в подростковом возрасте, то пациентами с одинаковой частотой становятся и девочки, и мальчики, и возможно развитие спондилоартрита и энтезитов. Эта тенденция наблюдалась у наших пациентов.

3.1.5. Характеристика кожного синдрома у пациентов с ювенильным псориатическим артритом

Клиническая картина псориаза у наших больных была представлена распространенными высыпаниями на коже, специфичными для настоящего заболевания. Псориатические высыпания носили распространенный характер и были представлены папулами, сливающимися местами в инфильтрированные бляшки, с серебристо-белесоватым шелушением на поверхности, локализирующиеся на разгибательных поверхностях конечностей, волосистой части головы, крестцовой области, области пупка. Надо сказать, что псориатические бляшки у детей более мягкие, тонкие, с очень нежным шелушением и захватывают часто небольшие области, такие как лицо (периоральная, периорбитальная, носовую), изгибы. Наиболее часто у детей поражается кожа головы, разгибательные поверхности рук и ног, туловище, ногти, лицо. Субъективно детей беспокоит сильный зуд. У 40/125 (32%) выявлена зависимость обострения псориатических высыпаний с развитием суставного синдрома. Наиболее часто у наших пациентов поражалась кожа головы, затем разгибательные части конечностей, туловище, лицо, ногти.

Наиболее часто у пациентов из группы с определенным псориазом отмечался бляшечный псориаз, он выявлен у 95/125 (76 %) детей (Рисунки 8–12). Каплевидный псориаз наблюдался у 16/125 (12,8%) (Рисунок 13), представляющий из себя мелкие папулы овальной или округлой формы цвета «лосося», изолированный псориаз ногтей — у 7/125 (5,6%) (Рисунок 14, Рисунок 15), псориаз ладоней и стоп — у 7/125 (5,6%) (Рисунки 16–19). Псориаз волосистой части головы имел место у 45 (36%) пациентов (Рисунок 20, Рисунок 21). Распределение форм псориаза представлено в Таблице 18.



Рисунок 8 – Вульгарный псориаз в области пупочной ямки у ребенка с юПсА

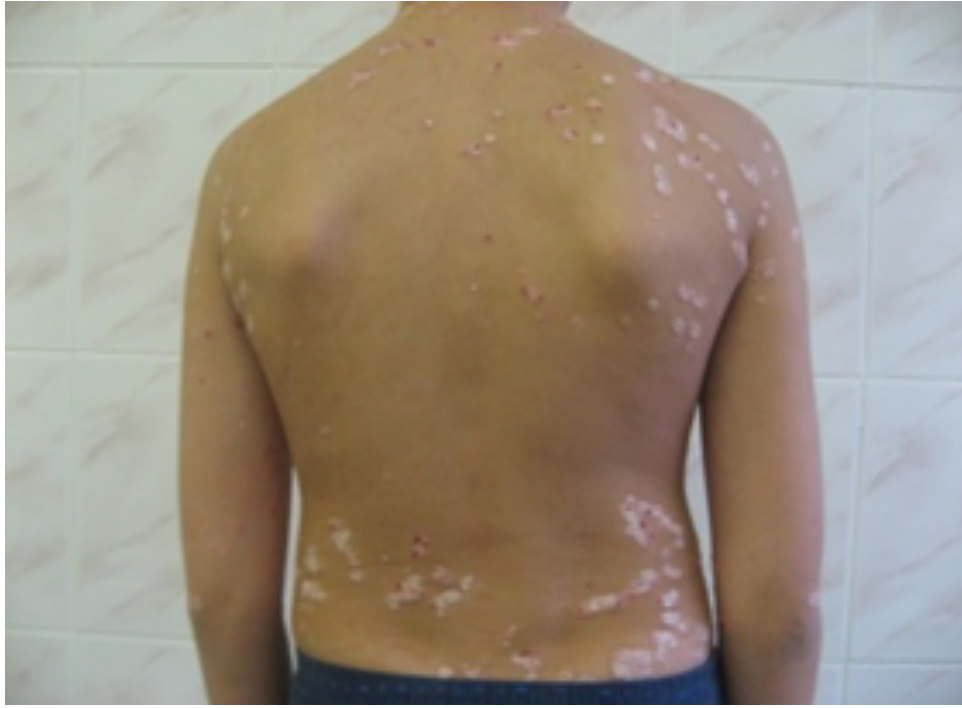


Рисунок 9 – Вульгарный псориаз у ребенка с юПсА



Рисунок 10 – Вульгарный псориаз на коже нижних конечностей у ребенка с юПсА



Рисунок 11 – Вульгарный псориаз на коже стопы у ребенка с юПсА



Рисунок 12 – Вульгарный псориаз на коже шеи у ребенка с юПсА



Рисунок 13 – Каплевидный псориаз у ребенка с юПсА



Рисунок 14 – Ониходистрофия у ребенка с юПсА



Рисунок 15 – Ониходистрофия у ребенка с юПсА



Рисунок 16 – Ладонный псориаз у ребенка с юПсА



Рисунок 17 – Подошвенный псориаз у ребенка с юПсА



Рисунок 18 – Подошвенный псориаз у ребенка с юПсА



Рисунок 19 – Подошвенный псориаз у ребенка с юПсА



Рисунок 20 – Псориатическое поражение волосистой части головы у девочки с юПсА



Рисунок 21 – Псориатическое поражение волосистой части головы у девочки с юПсА

Таблица 18 – Частота встречаемости разных видов поражения кожи и ногтевых пластин у пациентов с юПсА

Виды поражения кожи	Количество с 95% ДИ	
	Человек	В % к численности пациентов с выявленными поражениями (125)
Бляшечный псориаз	86 95 102	65,4 76 89
Каплевидный псориаз	10 16 24	8,7 12,8 16,7
Сочетание поражение кожи с поражение ногтевых пластин	18 26 36	14,4 20,8 28,5
Псориатическая ониходистрофия	21 29 39	16,5 23,2 31,2
Изолированный псориаз ногтей	3 7 13	2,8 5,6 11,4
Ладонно-подошвенный псориаз	3 7 13	2,8 5,6 11,4
Псориаз волосистой части головы	35 45 55	31,0 36 48,7

У 16/125 (12,8%) детей кожный синдром характеризовался незначительной инфильтрацией и скудным шелушением, что создавало определенные диагностические проблемы с атопическим дерматитом. Для атопического дерматита характерен полиморфизм морфологических элементов на коже ребенка. Для постановки диагноза необходимо проводить очень подробный анализ полученных данных — учитывать семейный и аллергологический анамнез, клинические проявления на коже, возрастные периоды заболевания. К основным критериям диагностики атопического дерматита относят зуд, типичную морфологию и локализацию высыпаний, резистентность к проводимой терапии, наличие сопутствующей атопии — астмы, аллергического ринита, возникновение первых признаков заболевания в раннем детском возрасте, наличие наследственной предрасположенности и семейной атопии.

У 26/125 (20,8%) детей наблюдалось сочетание поражения кожи с поражением ногтевых пластин. Псориатическая ониходистрофия (коморбидное состояние) выявлена у 29/125 (23,2%) маленьких пациентов (представлена онихолизисом, «масляным пятном» в области пальцев кистей и стоп), у 24/125 (19,2%) больных наблюдался симптом «наперстка» (Таблица 19). Наиболее часто псориотическое поражение ногтевых пластин у детей приходилось

дифференцировать с красным плоским лишаем. Трахионихия при красном плоском лишае чаще поражает детей, и клинически характеризуется шероховатостью и матовым оттенком ногтевых пластинок из-за избыточной продольной исчерченности.

Таблица 19 – Результаты анализа согласованности поражений ногтевых пластин

	Не выявлен	Выявлен	Всего	Каппа Fleiss		Альфа Krippendorff		Совпадения, % с 95% ДИ
				Значение с 95% ДИ	P- Value	Значение с 95% ДИ	P- Value	
Сочетание поражения кожи с поражением ногтевых пластин	99	26	125	0,85 0,92 0,99	0,000	0,85 0,92 0,99	0,000	95,0 97,3 99,7
Псориатическая ониходистрофия	96	29	125					
Симптом «наперстка»	101	24	125					

Данные анализа согласованности сочетанного поражения кожи и ногтевых пластин у детей с юПса показывают, что согласованность поражений очень высокая, если у пациента отмечено сочетанное поражение кожи и ногтей, а также высока вероятность, что будут отмечены также и псориатическая ониходистрофия, и симптом «наперстка».

У 84/125 (67,2%) пациентов с псориазом отмечалось легкое течение (PASI <10 баллов), у 33/125 (26,4%) – среднетяжелое (PASI 10–19 баллов) и у 8/125 (6,4%) – тяжелое течение псориаза (PASI >20).

Приблизительно у трети наших детей заболевание началось с псориаза, а суставной синдром присоединился в среднем через 2,5 года, минимально 2 недели, максимально 4 года. Причем процесс начинался с образования псориатических бляшек и поражения ногтей, а изолированный псориаз ногтей встречался только в 7% случаев. Диагноз псориаза маленьким пациентам выставлялся в сроке от месяца до года.

3.1.6. Увеит у пациентов с ювенильным псориатическим артритом

У 16/155 (10,3 %) детей были выявлены высокие титры антинуклеарного фактора (АНФ). У 10/155 (6,5 %) детей отмечался увеит. Передний увеит встречается у 6 девочек раннего возраста – это был хронический двусторонний увеит, в то время как в старшей возрастной группе у 4 пациентов был выявлен острый односторонний увеит (Таблица 20).

Таблица 20 – Частота встречаемости увеита и высоких титров АНФ у пациентов с юПсА

Признак	Наличие	Количество с 95% ДИ	
		Человек	В % к численности пациентов
Увеит	Нет	138 145 150	88,9 93,5 96,6
	Да	5 10 17	3,4 6,5 11,1
Высокие титры АНФ	Нет	130 139 145	84,2 89,7 93,7
	Да	10 16 25	6,3 10,3 15,8
Всего		155	100

Между увеитом и высокими титрами АНФ наблюдается высокая согласованность (Таблица 21).

Таблица 21 – Результаты анализа согласованности увеита и высоких титров АНФ

Показатель	Значение с 95% ДИ	P-Value*
Каппа Cohen	0,56 0,75 0,94	$4,9 \cdot 10^{-13}$
Альфа Krippendorff	0,55 0,75 0,94	0,011
Совпадения, %	93 96 99	-

*Для показателя Каппа приведено точное P-значение

Данные, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о том, что увеит и высокие титры АНФ встречаются у наших пациентов несколько реже, чем по данным литературы (10–50%).

3.1.7. Воспалительная активность у пациентов с ювенильным псориатическим артритом

Специфических диагностических лабораторных тестов для диагностики юПсА не существует. Но имеет значение степень активности псориатического артрита (воспалительная активность), определяющаяся по показателями СРБ и СОЭ. Повышение СОЭ и СРБ свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания и риске развития деструктивных изменений в суставах. У большинства наших больных отмечалась активность I и II степени соответственно (47/155 (30,3%) и 54/155 (34,8%)). III степень активности была выявлена и у 31/155 (20%) маленьких пациентов, у оставшейся части больных (23/155 (14,9%)) воспалительной активности заболевания выявлено не было. Разброс показателей СОЭ составлял от 14 до 32 мм/час, СРБ от 0,02 до 15, гемоглобина от 95 до 118 и тромбоцитов от 240 до 420 (Таблица 22).

Таблица 22 – Показатели воспалительной активности у пациентов с юПсА (n=155)

Показатель	Me (Q1-Q3)
СОЭ мм/час	24 [14,25; 32]
СРБ мг/дл	0,6 [0,02; 2,15]
Гемоглабин	110 [95; 118]
Тромбоциты	350 [240; 420]

3.1.8. Рентгенография и магнитно-резонансная томография у пациентов с ювенильным псориатическим артритом

У большинства пациентов (94/155 (60,6%)) через три – четыре года от начала болезни наблюдалась I рентгенологическая стадия по Штейнброкеру (Steinbroker), у 46/155 (29,6%) – II стадия, III рентгенологическая стадия – у 15/155 (9,8%) детей. Рентгенографические признаки на ранней стадии юПсА часто неспецифические (отек мягких тканей, выпот в сустав, остеопороз). Остеопороз на ранней стадии заболевания околоуставной, на поздней стадии – диффузный. Также характерна асимметричность суставных изменений в связи с асимметричностью суставного

процесса. У детей хрящевая ткань значительно толще, чем у взрослых, поэтому на рентгенограмме можно выявить эрозии, узурацию не ранее чем через 5–6 лет от начала болезни (Рисунок 22, Рисунок 23), а начальные изменения в суставах у ребенка можно определить только с помощью УЗИ суставов. В настоящее время на смену классической рентгенографии пришла цифровая, которая улучшает качество изображения при значительном снижении лучевой нагрузки (Рисунок 24).



Рисунок 22 – Кисти девочки, страдающей юПсА в течение 7 лет. Суставные щели сужены за счет гибели хряща. Эпифизы деформированы. Множественные патологические подвывихи с контрактурами

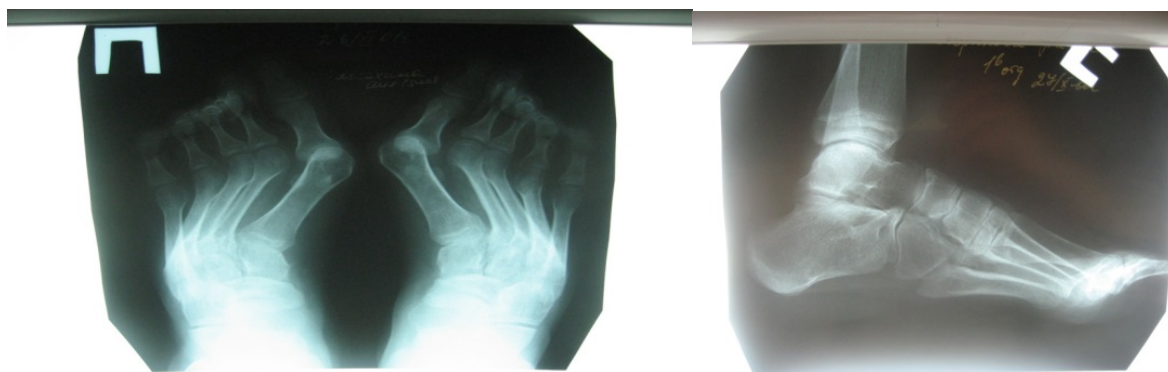


Рисунок 23 – Стопы мальчика, страдающего юПсА в течение 9 лет. Суставные щели костей предплюсны сужены, местами едва прослеживаются с единичными узурами



Рисунок 24 – Стопы девочки, страдающей юПсА в течение 3 лет. На рентгенограмме выраженный остеопароз. Других патологических изменений не определяется

Эрозии сначала появляются на краях суставных поверхностей костей, затем распространяются на центральную часть сустава. При прогрессировании деструкции костный край может заостриться и напоминать по форме заточенный карандаш. Нередко в этих случаях деформация второй сочлененной поверхности характеризуется блюдцеобразной вогнутостью, и формируется рентгенологическая картина, известная под названием «карандаш в стакане» и «чашка с блюдцем». Характерной для ПсА является деструкция межфалангового сустава I пальца стопы [53].

Костная пролиферация наблюдается преимущественно вокруг эрозий костей в области диафизов и эпифизов фаланг (периостит), в местах инсерций сухожилий и прикрепления связок, суставных капсул. Проллиферация кости в области эрозий возникает, возможно, как реакция на деструкцию подлежащей костной ткани. Первоначально пролифераты имеют вид небольших отростков неравномерной плотности, но в последующем они приобретают вид настоящей кости. Наиболее характерные внесуставные локализации — задние и подошвенные поверхности пяточных костей, вертепы бедренных костей, подвздошная бугристость. Длительно существующий ахиллобурсит служит причиной возникновения в пяточной кости в месте прикрепления пяточного сухожилия эрозивного процесса [53].

Пациентам с псориатическим спондилоартритом проводили МРТ-поясничного отдела позвоночника. В дебюте заболевания псориатический

спондилит был выявлен у 20/155 (12,9%) детей, в динамике уже у 37/155 (23,8%) больных. У этих детей было выявлено усиление МР-сигнала и увеличение количества жидкости в области суставных щелей. Энтезопатии в области пяточной кости или в месте прикрепления ахиллового сухожилия и в области бугристости большеберцовой кости выявлялись у 18/155 детей (11,6%).

3.1.9. Терапия у пациентов с ювенильным псориатическим артритом

В дебюте заболевания 114 (73,5%) наблюдаемых детей в качестве базисной терапии получали метотрексат, 33 (21,2%) сульфасалазин и еще 8 (5,3%) лефлунамид. В группе детей, находящихся на монотерапии метотрексатом (n=114), 60 (52,6%) потребовалось усиление терапии подключением ГИБП, что было связано с нежелательными реакциями на применения метотрексата или же с тем, что мы не смогли получить желаемый терапевтический эффект. В группе детей с сульфасалазином (n=33) терапия оказалась эффективна у 12 (36,3%) пациентов, 21 (63,7%) пациент был переведен на терапию метотрексатом. Все 8 маленьких пациентов, получающие лефлунамид, были переведены на ГИБП. Таким образом, в группе пациентов, получающих ГИБП оказалось 89 (57,4%) больных.

3.1.10. Обсуждение

Среди наблюдаемых нами пациентов с ювенильным псориатическим артритом наиболее часто встречались девочки, дебют юПсА носил бинарный характер, пик заболеваемости был более высоким в старшем дошкольном возрасте и более пологий в период пубертата (11–15 лет). Тип дебюта у наших пациентов зависел от возраста и пола ребенка: частота встречаемости асимметричного олигоартрита у мальчиков и девочек статистически значимо не различалась 68% и 59% соответственно. У девочек в дебюте заболевания чаще встречался ревматоидоподобный артрит (37%) ($p < 0,005$), а у мальчиков – спондилоартрит (26%) ($p < 0,005$).

У мальчиков в возрасте 0–6 лет и 7–10 лет превалировал асимметричный олигоартрит (100% и 100% соответственно) ($p < 0,005$), в возрасте 11–15 лет чаще остальных встречается спондилоартрит с поражением периферических суставов (73%) ($p < 0,005$).

У девочек в возрасте 0–6 лет чаще выявлялся асимметричный олигоартрит (90%) ($p < 0,005$), в возрасте 11–15 лет преобладает ревматоидоподобный (полиартикулярный) артрит (73%) ($p < 0,005$).

Триггерным фактором начала заболевания и наиболее часто встречающимся у 17,4% детей был стресс. У 13,5% – инфекция. Считается, что инфекция является наиболее важным и распространенным пусковым механизмом начала заболевания (наиболее встречающимся инфекционным фактором у наших пациентов были: стрептококковая инфекция, хламидийная, кишечная, ОРВИ и новая коронавирусная инфекции). Но и роль стресса сейчас широко обсуждается при развитии юПсА, считается, что девочки более подвержены ему в связи с большей эмоциональностью.

К факторам риска развития юПсА можно также отнести повышенные физические нагрузки, травматизацию. Очень в этом отношении показателен феномен Кебнера, встречающийся у наших пациентов с частотой 11,6%.

Выявлена взаимосвязь с вариантом дебюта суставного синдрома с провоцирующим фактором заболевания: при ревматоидоподобном варианте выше доля пациентов со стрессом ($p < 0,005$), выступающим в качестве триггера; при спондилоартрите выше доля инфекционного фактора ($p < 0,005$).

Выявлена связь с наследственностью: у 58% наблюдаемых пациентов родственники 1 и 2 степени родства страдают псориазом. Наследственная предрасположенность является одним из ведущих факторов в патогенезе псориаза. Особенно широко освещены в научной литературе данные о положительном семейном анамнезе именно детского псориаза. Считается, что у детей с псориазом, заболевшим до 15-летнего возраста, наследственность по этому дерматозу отягощена в 50–70% случаев. При исследовании семейного анамнеза у пациентов

с юПсА нами выявлена также отягощенность по ревматическим заболеваниям в 10,3% случаев.

У детей с олигоартикулярным вариантом дебюта чаще при исследовании семейного анамнеза выявлялись родственники 1 и 2 степени родства, страдающие псориазом, а отягощенная наследственность по ревматическим заболеваниям чаще встречалась у детей со спондилоартритом с поражением периферических суставов (33%). Но статистически значимой взаимосвязи между наследственностью и вариантом дебюта выявлено не было.

Выявлена трансформация суставного синдрома: если в дебюте болезни наиболее часто встречается асимметричный олигоартрит 63%, то через 5 лет от начала болезни у 40,7% наблюдаемых детей встречался ревматоидободобный (полиартикулярный) вариант заболевания.

Поражение суставов в дебюте чаще бывает асимметричным, в виде моно- и олигоартрита с вовлечением двух – четырех суставов. У ряда детей наблюдается «распространенный олигоартикулярный» паттерн с асимметричным поражением до восьми – девяти суставов в дебюте.

Наиболее часто в дебюте и в разгар заболевания в патологический процесс вовлекались коленные, голеностопные и тазобедренные суставы. Поражение мелких суставов кистей отмечалось в дебюте у 29,6%, в разгар – 50,8% ($p < 0,005$), мелких суставов стоп наблюдалось соответственно у 19,3% и 26% ($p < 0,05$).

В разгар заболевания чаще в процесс вовлекался 1-й ($p < 0,005$) и 3-й ($p < 0,005$) палец кисти при асимметричном олигоартрите. Дактилит ($p < 0,005$) также чаще встречался при асимметричном олигоартрите. 1-й палец стопы чаще вовлекается в процесс при спондилоартрите ($p < 0,005$).

Дактилиты были выявлены у 50,8% пациентов. Важнейшим клиническим признаком псориазического артрита является дактилит (воспаление фаланг пальцев). По данным разных авторов, дактилит выявляют у 32–48% пациентов с псориазическим артритом, что характеризуется отеком пальца и кожной гиперемией [1, 16, 17, 32, 38, 41]. Энтезиты были выявлены у 10,3% / 27,1% детей.

Энтезиты при псориатическом артрите встречаются у 15–25% пациентов, но по мере прогрессирования болезни их частота увеличивается до 36–53%.

Коленные суставы являются наиболее часто поражаемыми суставами и поражаются примерно у 60% пациентов в дебюте и до 90% в течение болезни. Около 1/3 пациентов имеют асимметричный артрит суставов пальцев рук или ног. Артрит мелких суставов может сопровождаться типичными псориатическими бляшками или эритемой в проекции пораженных суставов, что довольно характерно для юПсА.

Таким образом, для заболевания характерно поражение с асимметричным артритом крупных и мелких суставов и высокой частотой дактилита [1, 16, 17, 32, 38, 41].

Ожидаемо у наших пациентов превалировал бляшечный псориаз, он встречался с частотой 76%, в детской популяции бляшечный псориаз встречается с частотой до 70%. Каплевидный псориаз был выявлен у 12,8% больных. В детской популяции этот вариант встречается с частотой 30%. Псориаз волосистой части головы имел место у 36% детей, в детской популяции поражение волосистой части головы встречается в 79% случаев и наиболее часто является первичной локализацией патологического процесса у детей.

Псориатическая ониходистрофия выявлена у 23,2% детей. У детей она развивается несколько реже, чем у взрослых – в 39,2% случаев – и наиболее часто у мальчиков. Считается, что в группе больных с вовлечением в процесс ногтевых пластин можно проследить переход аутоиммунного воспаления из области дермы на связочный аппарат и структуры суставов [183].

У 19,2% больных наблюдался симптом «наперстка». У 67,2% наблюдаемых детей отмечалось легкое течение псориаза (PASI <10 баллов).

В дебюте псориатического артрита у подавляющего большинства детей (64,6%) отмечалась I и II степени воспалительная активность заболевания активности, а у 15,4% активность не была выявлена.

Рентгенологическая картина при ПсА имеет особенности: это сужение суставной щели, резорбция концевых фаланг, крупные эксцентрические эрозии,

остеолиз, костные пролиферации, паравертебральные оссификаты и краевые синдесмофиты [67, 118], но все эти изменения наблюдаются при длительном течении заболевания и неадекватной терапии. У 60,6% пациентов через три – четыре года от начала болезни наблюдалась I рентгенологическая стадия по Штейнброкеру (Steinbroker), у 29,6% – II, III стадия рентгенологическая стадия – у 9,8% детей. У всех наших пациентов был хорошо выражен остеопороз, в дебюте околосуставной, затем диффузный. Выявить эрозии, узурацию возможно было только у пациентов с длительным периодом заболевания и получавшим неадекватную терапию. Изменения в суставах часто носили асимметричный характер в связи с асимметричностью суставного процесса.

У (10,3 %) детей были выявлены высокие титры АНФ. У (6,5 %) детей отмечался увеит. По данным литературы увеит встречается в 10–50% у пациентов с юПсА.

3.1.11. Клинический пример 1

Пациент Л., 2006 г. р., наблюдается в детском ревматологическом отделении Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2022 г. с клиническим диагнозом: Ювенильный псориатический артрит, полиартикулярный вариант, серонегативный по ревматоидному фактору, рентгенологическая стадия 2, активность 2-1, НФ 111. Вульгарный псориаз, псориаз ногтей.

Из анамнеза жизни: мальчик от 1 беременности, протекавшей физиологически. Роды 1-е, самопроизвольные на 36 неделе гестации, с весом при рождении 2750 г, длина тела – 51 см. Раннее психическое и физическое развитие по возрасту. Из перенесенных заболеваний – ветряная оспа в 1 год, в 7 лет – серозный менингит энтеровирусной этиологии средней степени тяжести. Привит по календарю, без реакций. Реакция Манту: 2007 г. – папула 7 мм, 2008 г. – папула 4 мм, 2009 г. – отр., 2010 г. – папула 3 мм, 2011 г. – отр., 2012 г. – папула 7 мм, 2013 г. – папула 5 мм, 2015 г. – папула 5 мм, 2016 г. – папула 7 мм, 2017 г. – диаскин-

тест – отр., 2018 г. – диаскин-тест – отр., 2020 г. – диаскин-тест – отр., 2021 г.– диаскин-тест – отр. Наследственность: у матери – псориаз. Аллергоанамнез: неотягощен.

Анамнез заболевания: с 9 лет (2015 год) у ребенка выявлены первые псориазические бляшки на разгибательной поверхности коленей, представленные ярко красными папулами с тенденцией к слиянию, диаметром до 3 см, с четкими границами, на поверхности серебристо-белое шелушение. Дебют заболевания совпал со стрессовой ситуацией (развод родителей). Затем появились бляшки на волосистой части головы, и присоединились изменения со стороны ногтевых пластин пальцев кистей и стоп. Получал местную терапию без устойчивого эффекта. В декабре 2018 года без явного провоцирующего фактора у ребенка появились боль, отек, нарушение функции правого голеностопного сустава, затем ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника. Первая госпитализация в январе 2019 года по месту жительства. Ребенку выставлен диагноз псориазический артрит, олигоартрит. При обследовании HLA B27 отр., В7 отр. В качестве базисного препарата назначен метотрексат в дозе 15 мг/нед. Был купирован суставной синдром и несколько уменьшились кожные проявления, но через 1,5 года от начала терапии присоединились нежелательные явления на метотрексат в виде тошноты и слюнотечения. В связи с чем была уменьшена доза метотрексата до 10 мг/нед и увеличен интервал между введениями препарата. На этом фоне резкое ухудшение состояния ребенка: к декабрю 2021 года выраженный отек правого голеностопного сустава, отечность правого коленного сустава, боли в тазобедренных суставах, височно-нижнечелюстном суставе, ограничение открывания рта. Выраженные псориазические бляшки на нижних конечностях, волосистой части головы, псориаз ногтевых пластин. Ребенок вновь госпитализирован по месту жительства, принято решение возобновить лечение метотрексатом в первоначальной дозе, но на введение препарата отмечалась выраженная тошнота, головокружение, слюнотечение, в связи с чем мальчик был направлен в Сеченовский центр материнства и детства для решения вопроса о базисной терапии.

При поступлении в отделение в январе 2022 года состояние средней степени тяжести. Псориазические бляшки на волосистой части головы, бедрах, голенях красно-розового цвета с серебристым шелушением на поверхности. На волосистой части головы бляшки толстые белесоватые. «Псориазическая триада» (феномен стеаринового пятна, феномен псориазической пленки и феномен кровяной росы) положительная. Отмечается псориазическое поражение ногтей пластин 1, 2, 4, 5 пальцев левой стопы (положительный симптом «масляного пятна», утолщение ногтей пластин), 4 пальцев левой руки (наперстковидная истыканность). Правый голеностопный сустав отечен, повышена местная температура, ограничены и болезнены движения, экссудативные изменения коленных суставов, определяется баллотация надколенника с обеих сторон. Локальная гипертермия, движения в полном объеме. Отмечается болезненность в височно-нижнечелюстных суставах с обеих сторон. Ограничение открывания рта. При ходьбе щадит правую ногу. Проба Томмайера 30 см. Проба Шобера 5 см, проба Отта 4 см.

При обследовании: СРБ 101,81 (норма 0–5), СОЭ 40 мм/час. Антитела к двухспиральной ДНК отрицательные 8,86 МЕ/мл (норма 0–20). На УЗИ голеностопных суставов эхопризнаки выраженного синовита с обеих сторон, больше справа. На УЗИ коленных суставов: признаки выраженного синовита с обеих сторон. Киста Бейкера справа.

На магнитно-резонансной томографии крестцово-подвздошных сочленений МР – признаки сакроилеита более выраженные справа.

Для исключения воспалительных заболеваний кишечника мальчику проводилась диагностическая колоноскопия (эндоскопическая и гистологическая картина соответствует варианту возрастной нормы.).

Таким образом, диагноз верифицирован как псориазический артрит, полиартрит. С учетом выраженности клинических проявлений и тяжести течения заболевания препаратом выбора явился ингибитор TNF- α (этанерцепт). В связи с плохой переносимостью парентеральной формы метотрексата, рекомендовано принимать метотрексат перорально в дозе 5 мг/неделю с повышением до 10 мг/неделю.

24.01.2022 у мальчика инициирован этанерцепт 50 мг п/к. Введение препарата перенес хорошо, побочных и нежелательных явлений не отмечено.

На фоне комбинированной терапии этанерцептом и метотрексатом отмечена положительная динамика со стороны кожного и суставного синдромов. Через 6 месяцев терапии этанерцептом число суставов с активным артритом снизилось с 7 до 1, суставов с ограничением функции – с 9 до 5, СОЭ – с 40 мм/ч до 12 мм/ч, достигнут ACRpedi 50. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) с 70 до 15. В отношении псориаза – достигнуто 30% улучшение (PASI 30). Спустя 12 месяцев терапии этанерцептом: число активных суставов составило 1, с ограничением функции – 4, СОЭ снизилась до 80 мм/ч, ACRpedi 90. ВАШ 9. В отношении псориаза – достигнуто 75% улучшение (PASI 75). В терапии: уменьшена доза метотрексата до 5 мг/нед, этанерцепт продолжен в прежней дозировке 40 мг в раз в 2 недели. К 18 месяцу терапии: активных суставов нет, количество суставов с ограничением функции – 2, СОЭ 9 мм/ч. ВАШ 7. Достигнуты ACRpedi 90 и PASI 90.

Заключение: Для более поздней манифестации юПсА характерно приблизительно равное гендерное распределение, пациенты с более высокой вероятностью имеют олигоартрит нижних конечностей, энтезиты (которых нет у нашего пациента), поражение позвоночника и положительный HLA-B27, но только у 40% детей отмечается HLA-B27-положительными и до 30% имеют антинуклеарные АТ, тогда как в подгруппе без псориаза HLA-B27 встречается у 80% пациентов, и тест на антинуклеарные АТ обычно отрицательный [41, 106].

3.1.12. Клинический пример 2

Пациентка В., 2012 г. р., наблюдается в детском ревматологическом отделении Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с декабря 2014 г. с клиническим диагнозом: Ювенильный псориазический артрит,

олигоартикулярный вариант, серонегативный по ревматоидному фактору, рентгенологическая стадия 2, активность 1, НФ 0. Вульгарный псориаз.

Из анамнеза жизни: девочка от 1-й беременности, протекавшей физиологически. Роды самопроизвольные на 40 неделе гестации, с весом при рождении – 3250 г, длина тела – 49 см. Раннее психическое и физическое развитие по возрасту. Из перенесенных заболеваний – ОРВИ 2–3 раза в год. Привита по календарю, без реакций. Реакция Манту: 2014 г. – папула 3 мм, 2016 г. – папула 3 мм, 2017 г. – диаскин-тест – отр., 2018 г. – диаскин-тест – отр., 2019 г. – диаскин-тест – отр., 2020 г. – диаскин-тест – отр., 2021 г. – диаскин-тест – отр., 2022 г. – диаскин-тест – отр., 2023 г. – диаскин-тест – отр. Наследственность: у матери – псориаз. Аллергоанамнез: не отягощен.

Анамнез заболевания: больна с 1 марта 2013 года, когда у девочки после прививки (корь, краснуха, паротит) появилась болезненность при движении и нарушение функции в правом голеностопном суставе. Девочка была госпитализирована по месту жительства. В общем анализе крови СОЭ 24 мм/час, при иммуногенетическом типировании HLA B27 отр., РФ отрицательный. Девочке выставлен диагноз реактивный артрит, и в течение трех месяцев она получала ибупрофен с переменным успехом. С июля 2013 присоединяется болезненность при движении и нарушение функции правого коленного сустава. Девочке выставлен диагноз ювенильный идиопатический артрит, олигоартрит, и в качестве базисного препарата назначен метотрексат в дозе 7,5 мг/нед подкожно. В декабре 2014 года ребенок впервые госпитализируется в детское ревматологическое отделение Сеченовского центра материнства и детства.

При поступлении: походка нарушена, экссудативно-пролиферативные изменения в правом коленном, балотация надколенника, правый голеностопный сустав деформирован, ахиллилово сухожилие утолщено. Активных суставов 2, энтезит 1. При обследовании СОЭ 12 мм/час. Терапия продолжена в прежнем объеме. Состояние ребенка постепенно стабилизируется, и девочка выходит в клинико-лабораторную ремиссию, по месту жительства ребенка переводят на сульфасалазин, но в связи с развитием нежелательных реакций в виде тошноты и

рвоты рекомендовано дозу методжекта снизить до 5 мг/нед и увеличить интервалы между введением препарата. В августе 2017 года у девочки нарастают экссудативные изменения в правом голеностопном и правом коленном суставе, и в процесс включается левый голеностопный сустав (активных суставов 3, энтезитов нет, СОЭ 25мм/час). Решено увеличить дозу методжекта до 7,5 мг/нед. В сентябре 2017 года на туловище, конечностях, лице ребенка появляются эритематозные папулы с серебристыми чешуйками, «псориатическая триада» положительная, СОЭ 18 мм/час. Диагноз псориатический артрит, олигоартрит. В октябре 2017 года у девочки при осмотре псориатические бляшки на туловище, конечностях, лице, СОЭ 15 мм/час, пролиферативные изменения в правом и левом голеностопных, правом коленном суставах, энтезопатия в правом голеностопном суставе. У ребенка 3 активных сустава, 1 энтезит. Дозу методжекта увеличивают до 10 мг/неделю.

Через месяц (ноябрь 2017 г.) на приеме у пациентки отмечаются экссудативно-пролиферативные изменения в правом и левом голеностопных, правом коленных суставах, СОЭ 17 мм/час, IgM 220. У девочки 3 активных сустава, один энтезит. Проба Шобера 5,5 см. Проба Томмайера 0 см. Проба Отта 4 см. Осмотрена окулистом: данных за увеит нет.

На рентгенограммах стоп 05.11.2017 определяется околосуставной остеопороз с кистовидными просветлениями в области костей предплюсны и частично головок плюсневых костей. Краевые узурсы в проксимальных отделах медиальных клиновидных костей. В связи с выявленной деструкцией костей 28.11.2017 проведена инициация секукиномаба 75 мг/1 мл подкожно по схеме. Введение препарата перенесла хорошо, побочных и нежелательных явлений не отмечено.

На фоне комбинированной терапии секукиномабом и метотрексатом отмечена положительная динамика со стороны кожного и суставного синдромов. Через 6 месяцев терапии секукиномабом число суставов с активным артритом и суставов с ограничением функции снизилось с 3 до 0, СОЭ – с 15 мм/ч до 7 мм/ч, достигнут ACRpedi 100. ВАШ 58-0. В отношении псориаза – достигнуто 100%

улучшение. Спустя 12 месяцев терапии секукинумабом: число активных суставов составило 0, с ограничением функции 0, СОЭ снизилась 5 мм/час. Достигнут ACRpedi 100. ВАШ 0. Достигнуто 100% улучшение псориаза. Доза метотрексата уменьшена до 5 мг/нед, секукинумаб продолжен в прежней дозировке 75 мг/1 мл один раз через 28 дней. К 18 месяцу терапии: активных суставов нет, количество суставов с ограничением функции нет, СОЭ 6 мм/ч. ВАШ 0. Достигнуты ACRpedi 100 и PASI 100. Девочка получает секукинумаб в течение 5,5 лет, и ее образ жизни не отличается от жизни обычного подростка. На рентгенограмме голеностопных суставов от 25.02.2023 соотношение костей в суставах не нарушено. Суставные концы паротичны больше в предплюневых костях. Зоны роста костей не расширены, однородно уплотнены. Отмечается поперечная исчерченность метафизов большеберцовых костей. В голеностопных суставах суставные щели не сужены. Костно-травматических деструктивных изменений нет. Мягкие ткани без дополнительных включений.

Заключение: у девочки с отягощенной по псориазу наследственностью суставной синдром дебютировал в 1,5 года в виде олигоартрита, триггером заболевания послужила прививка. Через 4 года от начала заболевания развивается кожный синдром. Это типичный случай ранней манифестации юПсА, которым чаще страдают маленькие девочки, и суставной синдром представлен у них олигоартритом с возможной прогрессией до полиартрита, в дебюте отмечался энтезит [41, 106]. У этих пациентов возможно выявить дактилит, поражение мелких суставов, хронический передний увеит и положительный антинуклеарный фактор [41, 106]. У нашей пациентки в связи со своевременно усиленной терапией генерализация суставного синдрома не произошла, у нее отсутствует дактилит, поражение мелких суставов, хронический передний увеит и положительный антинуклеарный фактор.

3.1.13. Клинический пример 3

Пациентка А., 2003 г. р., наблюдается в детском ревматологическом отделении Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2019 г. с клиническим диагнозом: Ювенильный псориазический артрит, полиартикулярный вариант вариант, серонегативный по ревматоидному фактору, рентгенологическая стадия 2, активность 2, НФ 2Б. Вульгарный псориаз.

Из анамнеза жизни: девочка от 2 беременности, протекавшей с повышением артериального давления и развитием кровотечения, экстренное кесарево сечение на 35 недели гестации. Масса при рождении – 2800 г, рост – 49 см, закричала сразу. На раннем искусственном вскармливании. На первом году плохо прибавляла в весе – гипотрофия. Наблюдалась неврологом в связи со сниженным мышечным тонусом. ОРВИ 3–4 раза в год. В 5 лет перенесла ветряную оспу. Привита по календарю, без реакций. Реакция Манту: отр. Наследственность: по заболеваниям суставов и псориазу неотягощена. Аллергоанамнез: неотягощен.

Анамнез заболевания: в мае 2019 года травма (на правую стопу девочки упала обувная ложка). Через неделю после этого эпизода появились боли в пястно-фаланговых суставах правой стопы, позже появилась отечность правого голеностопного сустава, 2 и 5 пальцев правой стопы. Хирург по месту жительства назначил кремы с НПВП местно с положительным эффектом. В июле 2019 года, когда девочка находилась в оздоровительном лагере, на конечностях появились эритематозные папулы с шелушащейся поверхностью, и вновь отмечалась отечность и болезненность в правой стопе. Также появилась отечность, нарушение функции в правом коленном суставе. В сентябре 2019 года девочка была госпитализирована в ревматологическое отделение Сеченовского центра материнства и детства. Состояние девочки средней степени тяжести, осанка нарушена, в виде асимметрии плечевого и тазового пояса. Походка резко нарушена. Отмечается отек и ограничение подвижности 2, 5 пальцев правой стопы, правого голеностопного сустава. Отек, ограничение подвижности, болезненность при

движении, экссудативные изменения и формирование контрактуры правого коленного сустава, болезненность в шейном отделе позвоночника, ограничение разведения тазобедренных суставов. Псориатические высыпания – эритематозно-розовые папулы, сливающиеся в бляшки с серебристыми чешуйками на коже туловища, конечностей, волосистой части головы, «псориатическая триада» положительная, при обследовании СОЭ 60 мм/час. Тромбоцитоз 462, СРБ 73, АНФ 1:640. Осмотрена окулистом, исключен увеит. Диагноз: псориатический артрит, полиартрит. В качестве базисного препарата назначен метотрексат 15 мг/нед с положительной динамикой в виде снижения лабораторной активности, уменьшения болевого синдрома и нарастания объема движения в суставах. В мае 2020 года вновь госпитализация в ревматологическое отделение Сеченовского центра материнства и детства: в связи с обострением кожного и суставного синдромов, высокой лабораторной активности (СОЭ 65мм/час) 29 мая 2021 года инициирована терапия адалимумабом 40 мг п/к, с учетом наличия высоких титров АНФ у ребенка. Введение препарата перенесла хорошо, побочных и нежелательных явлений не отмечено.

На фоне комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом 15 мг/нед отмечена положительная динамика со стороны кожного и суставного синдромов. Через 6 месяцев терапии адалимумабом число суставов с активным артритом снизилось с 5 до 2, суставов с ограничением функции – с 7 до 5, ВАШ – с 80 до 20, СОЭ – с 65 мм/ч до 16 мм/ч, достигнут ACRpedi 50. В отношении псориаза достигнуто 30% улучшение (PASI 30). Титр АНФ – 1:160, увеита нет. Спустя 12 месяцев терапии адалимумабом: число активных суставов составило 2, с ограничением функции – 3, СОЭ снизилась до 9 мм/ч, ВАШ 15, АНФ 1:80. Достигнут ACRpedi 90. В отношении псориаза – достигнуто 75% улучшение (PASI 75). Доза метотрексата уменьшена до 15 мг/нед, адалимумаб продолжен в прежней дозировке 40 мг в раз в 2 недели. К 18 месяцу терапии: активных суставов нет, количество суставов с ограничением функции – 4, СОЭ 7 мм/ч, ВАШ 9. АНФ 1:80. Достигнуты ACRpedi 90 и PASI 90.

Заключение: у девочки в пубертатном возрасте с разницей в 2 месяца (практически одновременно) дебютировал сначала суставной, а затем и кожный синдром. Наследственность не отягощена по заболеваниям суставов и псориазу. Триггерным фактором заболевания послужила травма правой стопы. У этой пациентки выявляется Феномен Кебнера, являющийся индикатором тяжелого течения заболевания. Заболевание протекало с высокой лабораторной и клинической активностью. Следует обратить внимание на развитие воспалительной реакции в месте воздействия на здоровый участок кожного покрова, и, вероятно, в суставных тканях при механическом, травматическом и ином воздействии. Это, возможно, свидетельствует о прогрессирующем течении псориаза и будущем вовлечении в процесс суставов [1, 16, 17, 32, 38, 41].

3.2. Молекулярно-генетическое исследование пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом

Было решено изучить уровень экспрессию генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* в мононуклеарных клетках крови больных юПсА и псориазом и на молекулярном уровне дифференцировать эти два заболевания.

В исследование вошло 96 пациентов, наблюдавшихся в Сеченовском центре материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и филиале ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» «Клиника им. В.Г. Короленко». Из них 45 больных с юПсА, 31 пациент с псориазом и 20 детей группы контроля, без каких-либо хронических воспалительных неинфекционных заболеваний кожи, в том числе псориаза в анамнезе, а также без заболевания суставов и без отягощенного семейного анамнеза по заболеваниям и кожи и ревматологической патологии. В качестве исходного образца бралась периферическая кровь, из которой выделяли мононуклеарные клетки. 15 пациентам с юПсА, находящимся на генно-инженерной терапии, через полгода после начала ее проведения мы повторили молекулярно-генетическое

исследовании экспрессии генов *TNF-α*, *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9*, а также использовали дополнительный метод анализа ИФА для *TNF-α*, *IL-6*, *IL-17*.

3.2.1. Характеристика пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом

В группе детей с ювенильным псориатическим артритом (45 пациентов) в возрасте от 4 до 17 лет преобладали девочки – 24/45 (53%), мальчиков было 21/45 (47%). Соотношение мальчиков к девочкам 1:1,2 (Таблица 23).

Дебют заболевания у большинства детей 37/45 (82%) отмечался в возрасте до 10 лет. Средний возраст начала заболевания составил $7,4 \pm 0,3$ года (минимальный – 1 год, максимальный – 15 лет). Средняя длительность заболевания составила $3,9 \pm 0,2$ (1:5) года.

Диагноз определенного юПсА, согласно Ванкуверским диагностическим критериям, был выставлен 44/45 (97,8%) пациентам, вероятный ПсА 1/45 (2,2%) ребенку.

Таблица 23 – Демографические показатели пациентов с юПсА (n=45)

Демографические показатели	Me (Q1-Q3)
Количество пациентов	45
Мальчики/девочки	21:24 (1:1,2)
Средний возраст начала заболевания	$7,4 \pm 0,3$ (1:15)
Средняя длительность заболевания	$3,9 \pm 0,2$ (1:5)
Диагноз определенный юПсА (согласно Ванкуверским критериям)	44 (97,8%)
Диагноз вероятный юПсА (согласно Ванкуверским критериям)	1 (2,2%)

В группе пациентов с определенным юПсА у 25/44 (56,8%) детей заболевание началось с поражения суставов, а кожный синдром присоединялся в среднем через $2,3 \pm 0,1$ года; у 19/44 (43,2%) пациентов заболевание началось с изменений кожи, а суставной синдром присоединился в среднем через $1,8 \pm 0,2$ года.

В группе детей с псориазом (31 пациент) в возрасте от 10 до 17 лет преобладали мальчики – 17/31 (54,8%), девочек было 14/31 (45,2%). Соотношение мальчиков к девочкам составило 1,2:1 (Таблица 24).

Дебют заболевания у большинства детей 20/31 (64,5%) с псориазом отмечался в возрасте до 11 лет. Средний возраст начала заболевания составил $7,6 \pm 0,2$ года (минимальный – 3 года, максимальный – 14 лет). Средняя длительность заболевания составила $4,8 \pm 0,3$ года (1:5).

Таблица 24 – Демографические показатели пациентов с псориазом (n=31)

Демографические показатели	Me (Q1-Q3)
Количество больных	31
Мальчики/девочки	17:14 (1,2:1)
Средний возраст начала заболевания	$7,6 \pm 0,2$ (3:14)
Средняя длительность заболевания	$4,8 \pm 0,3$ (1:5)

У 16/45 (36%) детей с ювенильным псориазом наследственность отягощена по псориазу у родственников 1 и 2 степени родства, а у 7/45 (16%) по ревматическим заболеваниям. У 15/31 (48%) пациентов с псориазом наследственность была отягощена по псориазу у родственников 1 и 2 степени родства. У 3/31 (10%) в семье отмечались ревматические заболевания (Таблица 25).

В группе пациентов с псориазом у 48% наблюдаемых больных наследственность отягощена по псориазу 1 и 2 степени родства, а у детей с юПсА отягощенная наследственность по псориазу выявляется в 36% случаев (Р-значение точного критерия Фишера соответственно 0,072 и 1,0). Родственники, страдающие ревматическими заболеваниями, в группе пациентов с псориазом выявляются в 10% случаев, в группе с юПсА – в 16%. В данной выборке пациентов, как в группе с юПсА, так и в группе псориаза, чаще встречаются пациенты с отсутствием родственников, страдающих ревматическими заболеваниями ($p < 0,005$).

В качестве провоцирующего фактора дебюта заболевания у 9 больных с ювенильным псориазом был выявлен психоэмоциональный стресс,

у 4 – травма, у 7 детей – инфекция, у 2 – вакцинация, у 3 – инсоляция. У остальных 20 маленьких пациентов триггера начала болезни выявить не удалось (Таблица 26).

Таблица 25 – Характеристики пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом по степени тяжести течения заболевания (PASI) и наличия наследственных и провоцирующих факторов

Признак	Уровень	Численность с 95% ДИ				Точная 2-сторонняя значимость критерия Фишера	Коэффициент сопряженности V Крамера	Отношение шансов
		Ювенильный псориатический артрит		Псориаз				
		Человек	В % к численности группы	Человек	В % к численности группы			
Тяжесть течения по PASI	Легкое	22 30 ₃₈	54 68 80	5 9 16	15 29 46	0,001	0,39	1,9 5,2 14,3
	Средне-тяжелое и тяжелое	8 14 21	20 32 46	15 22 30	54 71 85			
	Всего	44	100	31	100			
Наличие псориаза у родственников 1 или 2 степени родства	Нет	21 29 38	50 64 77	10 16 24	35 52 68	0,343	-	-
	Есть	10 16 24	23 36 50	9 15 23	32 48 65			
	Всего	45	100	31	100			
Родственники, страдающие ревматическими заболеваниями	Нет	30 38 46	72 84 93	20 28 36	76 90 97	0,514	-	-
	Есть	3 7 13	7 16 28	1 3 8	3 10 24			
	Всего	45	100	31	100			
Провоцирующий фактор заболевания	Фактор выявлен	18 25 33	41 56 69	22 30 31	86 97 100	5,0·10 ⁻⁵	0,45	3,0 24 192
	Не выявлен	13 20 28 ₃	31 44 59	0 1 5	0 3 14			
	Всего	45	100	31	100			

У 18 пациентов с псориазом в качестве провоцирующего фактора начала болезни был определен стресс, у 2 больных – инсоляция, у 6 – инфекция, у 3 – травма, у 1 – вакцинация и у 1 ребенка выявить провоцирующий фактор было невозможно (Таблица 26).

Таблица 26 – Структура пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом с выявленными провоцирующими факторами

Провоцирующий фактор заболевания	Численность с 95% ДИ				Точная 2-сторонняя значимость критерия Фишера-Фримана-Холтона
	Ювенильный псориатический артрит		Псориаз		
	Человек	В % к численности группы	Человек	В % к численности группы	
Стресс	5 9 15	20 36 56	12 18 25	42 60 76	0,514
Инсоляция	1 3 8	3 12 29	0 2 6	1 7 20	
Травма	1 4 9	6 16 34	1 3 8	3 10 24	
Инфекция	3 7 13	13 28 47	3 6 12	9 20 37	
Вакцинация	0 2 6	2 8 23	0 1 5	0 3 15	
Всего	25	100	30	100	

Как в группе пациентов с псориазом, так и в группе пациентов с юПсА чаще в качестве провоцирующего фактора выступает стресс: соответственно 60% и 36% (Рисунок 25). В группе пациентов с псориазом стресс статистически значимо чаще встречается чем другие провоцирующие факторы (Р-значение точного критерия Фишера $4,0 \cdot 10^{-6}$).

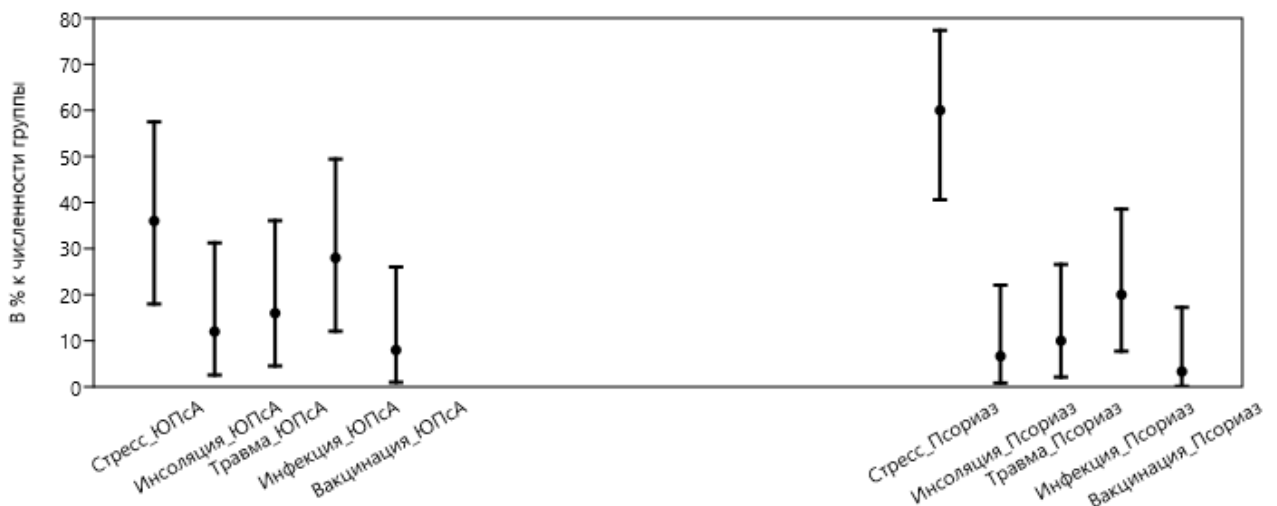


Рисунок 25 – Структура пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом по выявлению провоцирующего фактора заболевания с 95%-ыми ДИ для долей

Вторым по встречаемости триггерным фактором в группе псориаза и ювенильного псориатического артрита является инфекция: 20% и 28% соответственно.

Наиболее часто у пациентов из группы с определенным юПсА отмечался бляшечный псориаз, он выявлен у 40/44 (91%) детей, каплевидный псориаз наблюдался у 1/44 (2%). Псориаз волосистой части головы наблюдался у 12/44 (27%) пациентов. У 10/44 (23%) детей отмечалось сочетание поражения кожи с поражением ногтевых пластин. Псориатическая ониходистрофия выявлена у 8/44 (18%) больных, у 5/44 (11%) наблюдался симптом «наперстка», у 3/44 (7%) – ладонно подошвенный псориаз (Таблица 27).

Псориатические высыпания у пациентов с псориазом носили типичный характер и сопровождалась зудом.

У 25/31 (81%) пациентов с псориазом отмечался бляшечный (вульгарный) псориаз, 3/31 (10%) пациентов – эритродермический. Эритродермический псориаз характеризовался массивными поражениями кожных покровов детей, включая лицо, конечности и туловище. Кожа ярко-красная, отечная. Сопровождалось подъемом температуры, увеличением регионарных лимфоузлов.

Псориаз волосистой части головы наблюдался у 7/31 (23%) детей. У 6/31 (19%) пациентов отмечалось сочетание поражения кожи с поражением ногтевых пластин. Псориатическая ониходистрофия отмечалась у 4/31 (13%) больных, у 3/31 (10%) наблюдался симптом «наперстка». У 3/31 (10%) детей был выявлен ладонно-подошвенный псориаз (Таблица 27).

При анализе изменений кожи при псориазе и псориатическом артрите выявлено, что чаще всего как в группе псориаза, так и ювенильного псориатического артрита встречается бляшечный псориаз, 81% и 91% соответственно. В группе пациентов с псориазом в 10% случаев встречается эритродермический псориаз, а в группе детей с ювенильным псориатическим артритом – каплевидный, в 2% случаев. Других структурных различий в группах больных с псориазом и ювенильным псориатическим артритом не выявлено.

Таблица 27 – Частота встречаемости разных типов поражения кожи пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом

Тип поражения кожи	Численность с 95% ДИ				Точная 2-сторонняя значимость критерия Фишера-Фримана-Холтона
	Ювенильный псориатический артрит		Псориаз		
	Человек	В % к численности группы	Человек	В % к численности группы	
Каплевидный	0 1 5	0 2 10	0 0 0	0 0 10	0,629
Бляшечный	32 40 48	80 91 97	18 25 33	64 81 91	
Эритродермический	0 0 0	0 0 7	1 3 8	3 10 24	
Псориаз волосистой части головы	7 12 19	16 27 42	3 7 13	11 23 39	
Сочетанное поражение кожи и ногтевых пластин	5 10 17	12 23 37	3 6 12	9 19 36	
Псориатическая ониходистрофия	4 8 14	9 18 31	1 4 9	5 13 28	
Симптом «наперстка»	2 5 10	4 11 23	1 3 8	3 10 24	
Ладонно-подошвенный псориаз	1 3 8	2 7 17	1 3 8	3 10 24	
Всего	44	-	31	-	

Для оценки тяжести течения псориаза у больных был определен индекс PASI: средний индекс PASI у пациентов с псориазом составил $18,1 \pm 5,2$ (5–35). У 9 (29%) пациентов с псориазом отмечалось легкое течение (PASI < 10 баллов), у 22 (71%) – среднетяжелое (PASI 10–19 баллов) и тяжелое течение псориаза (PASI > 20) (Рисунок 26). У 30/44 (68%) пациентов с юПсА отмечалось легкое течение псориаза (PASI < 10 баллов), у 14/44 (32%) – среднетяжелое (PASI 10–19 баллов) (Рисунок 26). Средний показатель индекса PASI был $6,8 \pm 1,2$ (4;18).

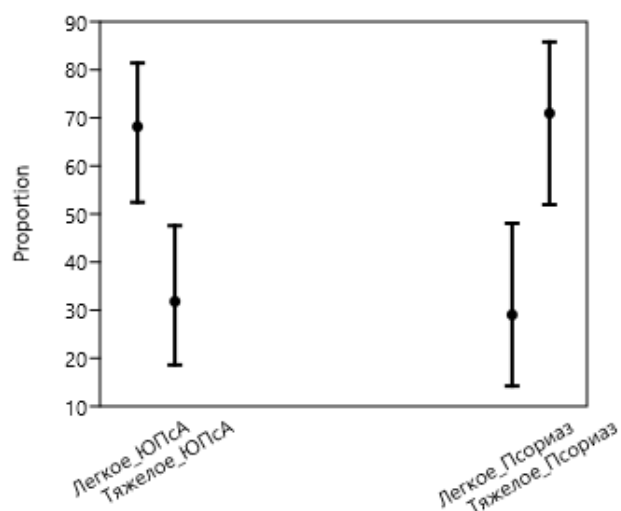


Рисунок 26 – Структура пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом по степени тяжести заболевания (PASI) с 95%-ыми ДИ для долей

В группе пациентов с юПсА у 68% наблюдалось легкое течение псориаза по индексу PASI ($p < 0,05$), а в группе псориаза, напротив, у 71% отмечалось среднетяжелое и тяжелое течение по индексу PASI ($p < 0,05$). Таким образом, у пациентов с псориазом данный дерматоз протекал тяжелее, чем у детей в группе юПсА. Отношение шансов (нижняя граница ДИ $<3,5$): в группе с псориазом шанс встретить пациента с тяжелым и среднетяжелым течением по PASI выше, чем в группе юПсА в 1,9 раза (отношение шансов – нижняя граница ДИ $<3,5$).

У 20/45 (44,4%) пациентов с ювенильным псориатическим артритом отмечался асимметричный олигоартрит, у 15/45 (33,3%) – ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант заболевания. У 10/45 (22,3%) пациентов отмечался спондилоартрит с поражением периферических суставов (Таблица 28).

Таблица 28 – Формы ювенильного псориатического артрита (n=45)

Форма юПсА	Количество случаев/%
Ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант юПсА	15 (33,3%)
Спондилоартрит с поражением периферических суставов	10 (22,3%)
Асимметричный олигоартрит	20 (44,4%)

Из 45 пациентов с ювенильным псориатическим артритом у большинства (40/45 (88,9%)), выявлялась 0 и 1 степень воспалительной активности заболевания,

и только у 5/45 (11,1%) детей отмечалась 2 степень воспалительной активности заболевания. Показатели СОЭ составили $13,65 \pm 1,7$. 30/45 (66,7%) наблюдаемых детей с ювенильным псориатическим артритом в качестве базисной терапии получали метотрексат, остальные пациенты находились на терапии ГИБП (Этанерцепт 10/45 (22,2%), Адалимумаб 5/45 (11,1%). Показатели СОЭ у детей с псориазом составили $15,0 \pm 1,9$. Все дети с псориазом 31/31 (100%) в качестве базисного препарата получали метотрексат.

3.2.2. Характеристика пациентов контрольной группы

В контрольной группе пациентов в возрасте от 7 до 17 лет преобладали девочки 11/20 (55%), мальчиков было 9/20 (45%). Соотношение мальчиков к девочкам составило 0,8:1.

У всех 20/20 (100%) детей контрольной группы не было выявлено воспалительной активности. Показатели СОЭ составили $8,2 \pm 0,9$.

3.2.3. Изучение уровня экспрессии гена TNF- α у пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом

Существенное место в патогенезе псориаза и псориатического артрита принадлежит дисбалансу провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. TNF- α является ключевым цитокином в ответе врожденного иммунитета, при развитии псориаза и псориатического артрита повышается его концентрация. Белок имеет множество эффектов – от воспаления до апоптоза, также он стимулирует синтез IL-1, IL-6, IL-8, нуклеарный (ядерный) фактор Каппа би (NF- κ B)), молекул адгезии (молекул клеточной адгезии ICAM-1, P-селектина, E-селектина) [195]. TNF- α играет одну из ведущих ролей в псориатическом процессе наряду с другими ключевыми игроками, такими как IL-17 [55, 120], STAT3 (signal transducers and activators of transcription – сигнальный белок-активатор транскрипции), PPAR γ (Peroxisomeproliferator Activated Receptor γ – рецепторы,

активируемые пероксисомными пролифераторами) [201], IL-22, IL-23, СОМТ (катехол-О-метилтрансфераза) [120].

Поскольку ранее неоднократно было показано, что патогенез ПсА и псориаза управляется врожденными и адаптивными иммунными воспалительными ответами иммунных клеток и ключевыми цитокинами, то было решено изучить экспрессию ключевых генов на системном иммунном уровне. В качестве исходного образца для всех групп использовали периферическую кровь, из которой выделяли мононуклеарные клетки. В итоге был проведен анализ экспрессии гена *TNF- α* в мононуклеарных клетках, выделенных из крови больных псориазом, юПсА и детей группы контроля. Сравнивая уровни экспрессии больных юПсА с группой контроля, было выявлено, что уровень экспрессии *TNF- α* у больных юПсА в 179 раз превышает уровень группы контроля (Рисунок 27). Уровень экспрессии *TNF- α* у больных псориазом также значительно (в 106 раз) превышал уровень экспрессии группы контроля (Рисунок 28).

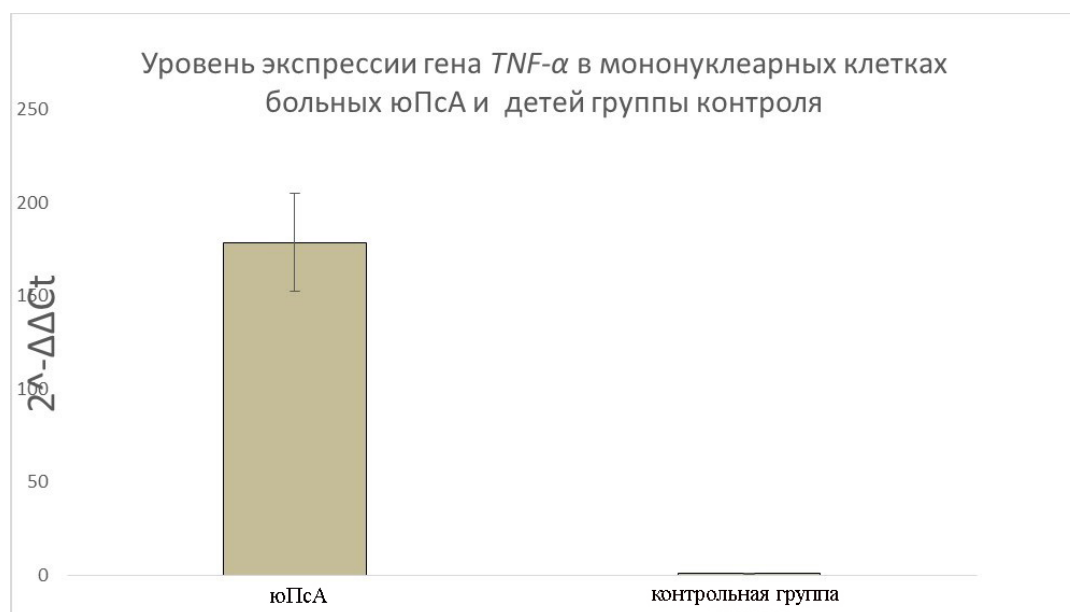


Рисунок 27 – Уровень экспрессии гена *TNF- α* в мононуклеарных клетках больных юПсА и детей группы контроля. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)



Рисунок 28 – Уровень экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках больных псориазом и детей группы контроля. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Следует отметить, что достоверно отличались между собой группы больных юПсА и псориазом (Рисунок 29).

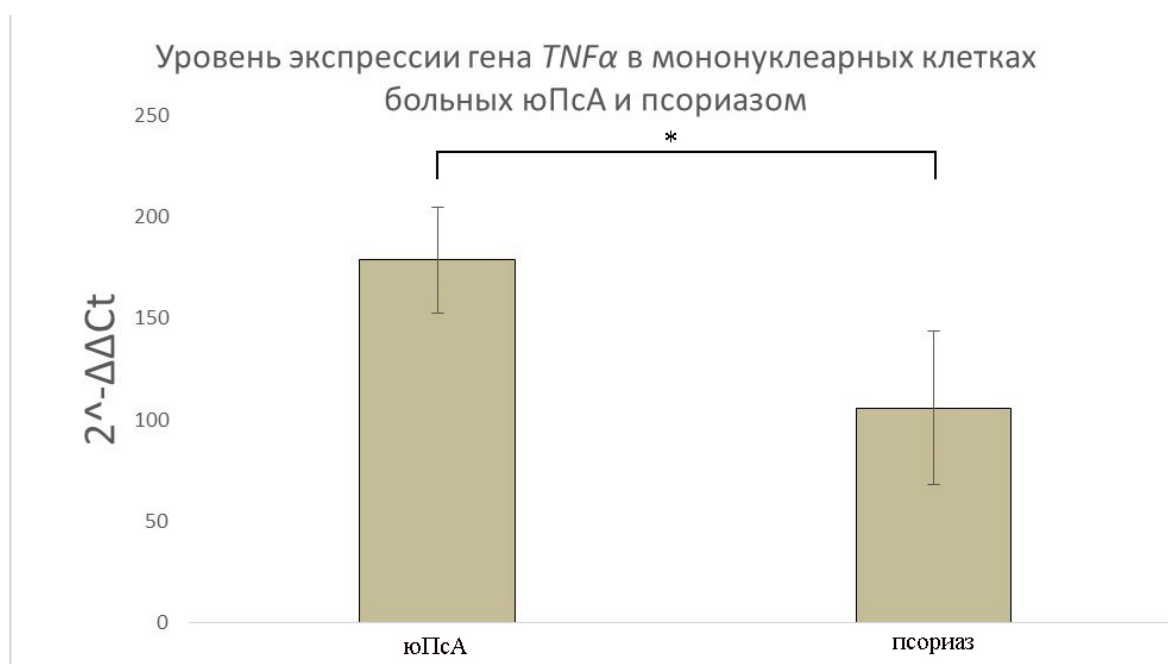


Рисунок 29 – Уровень экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках больных юПсА и псориазом. Статистически значимые изменения экспрессии генов ($p < 0,05$) отмечены звездочкой (*)

Разделив группу больных псориазом по тяжести заболевания, нам не удалось выявить достоверные различия в уровне экспрессии гена *TNF-α* между группами больных с тяжелым и легким поражением при псориазе. Вместе с тем, выявлены достоверные отличия между группой больных юПсА и группами больных с тяжелым и легким поражением при псориазе (Рисунок 30).

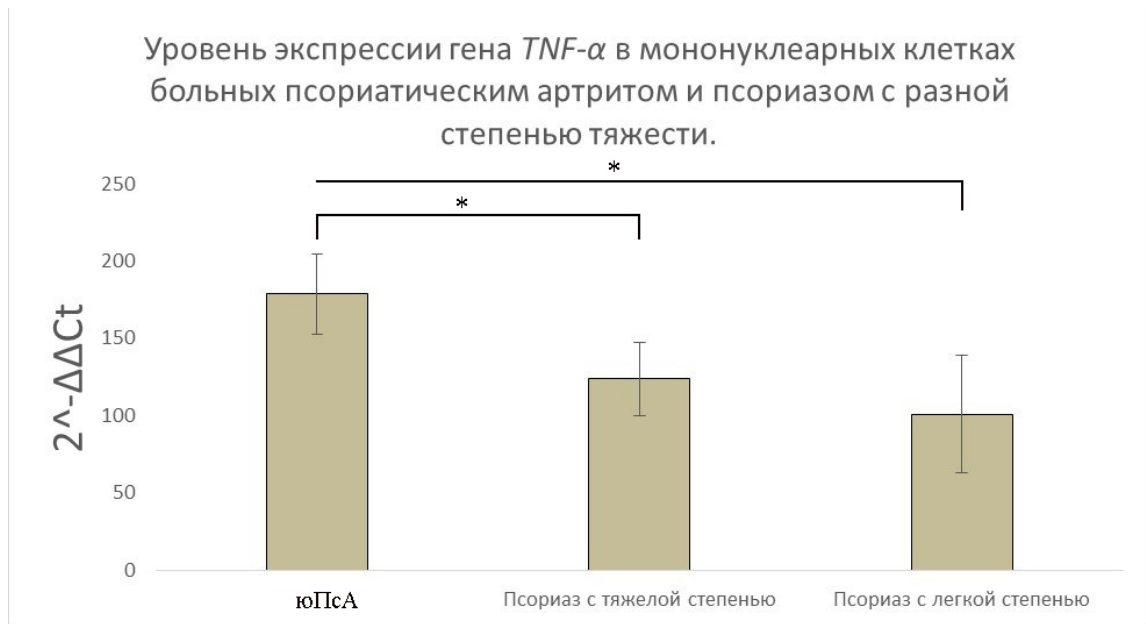


Рисунок 30 – Уровень экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках больных псориатическим артритом и псориазом с разной степенью тяжести. Статистически значимые изменения экспрессии генов ($p < 0,05$) отмечены звездочкой (*)

Дендритные клетки, макрофаги и Т-лимфоциты – основные клетки, синтезирующие *TNF-α* при кожном псориазе, в меньшей степени тучные клетки, киллерные клетки, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, кератиноциты и фибробласты [16]. Не вызывает сомнения, что различные молекулярные пути с участием этого провоспалительного цитокина управляют патогенезом как ПсА, так псориаза, и в целом патогенез ПсА и псориаза управляется врожденными и адаптивными иммунными воспалительными ответами иммунных клеток.

Известно, что *TNF-α* ассоциирован с активным воспалением и пролиферацией кератиноцитов при ПсА и псориазе, в пораженной коже его концентрация выше в сравнении с непораженными участками и снижается при эффективной терапии [53]. Так, доказана эффективность ацетритина и

циклоспорина для лечения бляшечного псориаза средней тяжести. Исследователи показали значимое снижение индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index – индекс распространенности и тяжести псориаза) и концентраций IL-2 и TNF- α в сыворотке крови пациентов [74]. Хотя в другой работе при помощи иммуноферментного анализа оценивали эффективность воздействия пропильтиоурацилом на уровень циркулирующего TNF- α в сыворотке пациентов со стабильными псориатическими бляшками, и индекс PASI значимо снизился, а отсутствие изменений уровня в сыворотке крови пациентов авторы объяснили непродолжительностью периода наблюдения – 12 нед. [198]. Нарушения в специфической передаче сигналов могут объяснить повышение экспрессии провоспалительных цитокинов при воспалительных заболеваниях, в частности при развитии псориаза. Так, при повышенном содержании белка TNF- α в кератиноцитах псориатических бляшек относительно непораженных участков показаны сходные уровни мРНК (матричная РНК). Авторы работы пришли к выводу, что экспрессия TNF- α в пораженной коже регулируется посттранскрипционно [107]. Однако работ, изучающих закономерности экспрессии гена *TNF- α* в мононуклеарных клетках крови больных юПсА и псориазом для возможной дифференциальной диагностики двух патологий, не было.

Поскольку TNF- α участвует в патогенезе аутоиммунных заболеваний, белок стал терапевтической мишенью для лечения псориаза и псориатического артрита. Предполагается, что антагонисты TNF- α действуют двумя путями: блокируют TNF рецепторы или же, связываясь с TNF- α , инактивируют провоспалительную активность цитокина, что клинически проявляется ремиссией симптомов патологии. Так этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб широко используются для лечения псориаза, ревматоидного артрита, болезни Крона и некоторых других аутоиммунных заболеваний. Антагонисты TNF- α составляют значительную долю на мировом рынке антипсориатических препаратов [53].

В исследовании для 15 пациентов с юПсА, уровень экспрессии провоспалительных цитокинов у которых был выше в 100 и более раз, по

отношению к контролю, была назначена терапия генно-инженерными препаратами: Этанерцепт – 10 пациентов, Адалимумаб – 5 детей.

В результате терапии уровень экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках больных псориазическим артритом значительно снизился и достоверно не отличался от уровня детей группы контроля (Рисунок 31).

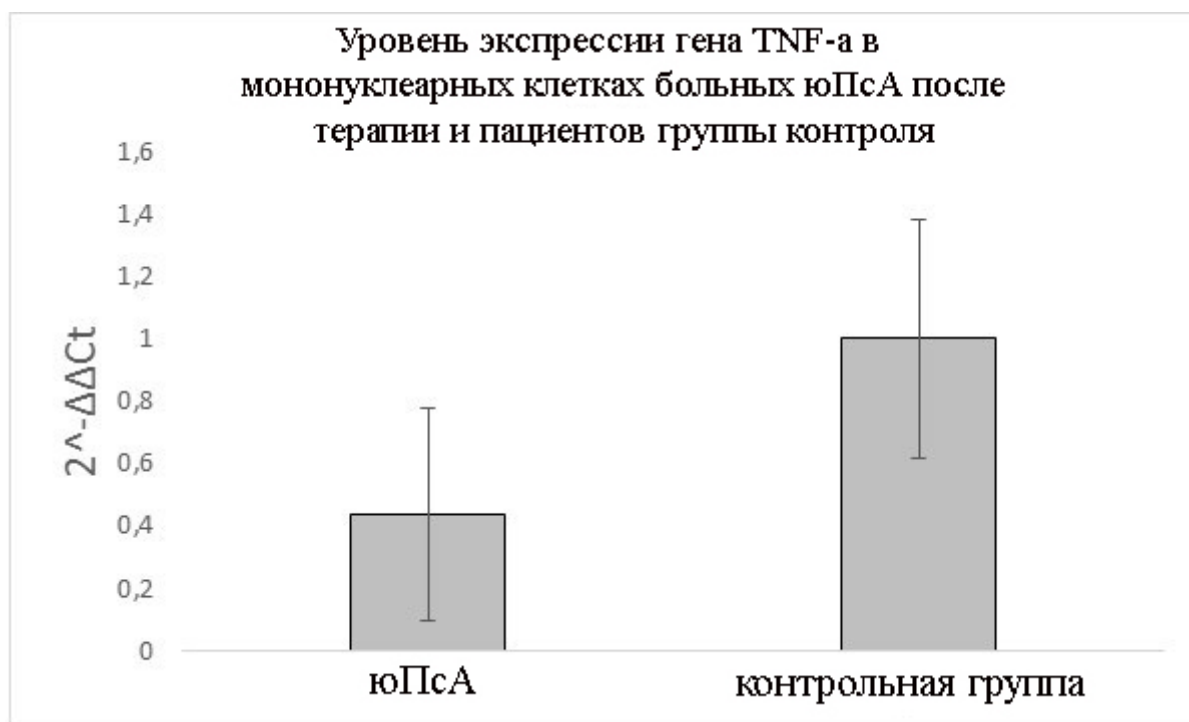


Рисунок 31 – Уровень экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках больных юПсА после терапии и пациентов группы контроля. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Используя дополнительный метод анализа, мы подтвердили снижение уровня *TNF-α* на белковом уровне у пациентов после терапии. Результаты экспериментов ИФА, проведенных на той же группе образцов крови (Рисунок 32), показали снижение уровней *TNF-α* у пациентов с юПсА после лечения до уровня группы контроля.

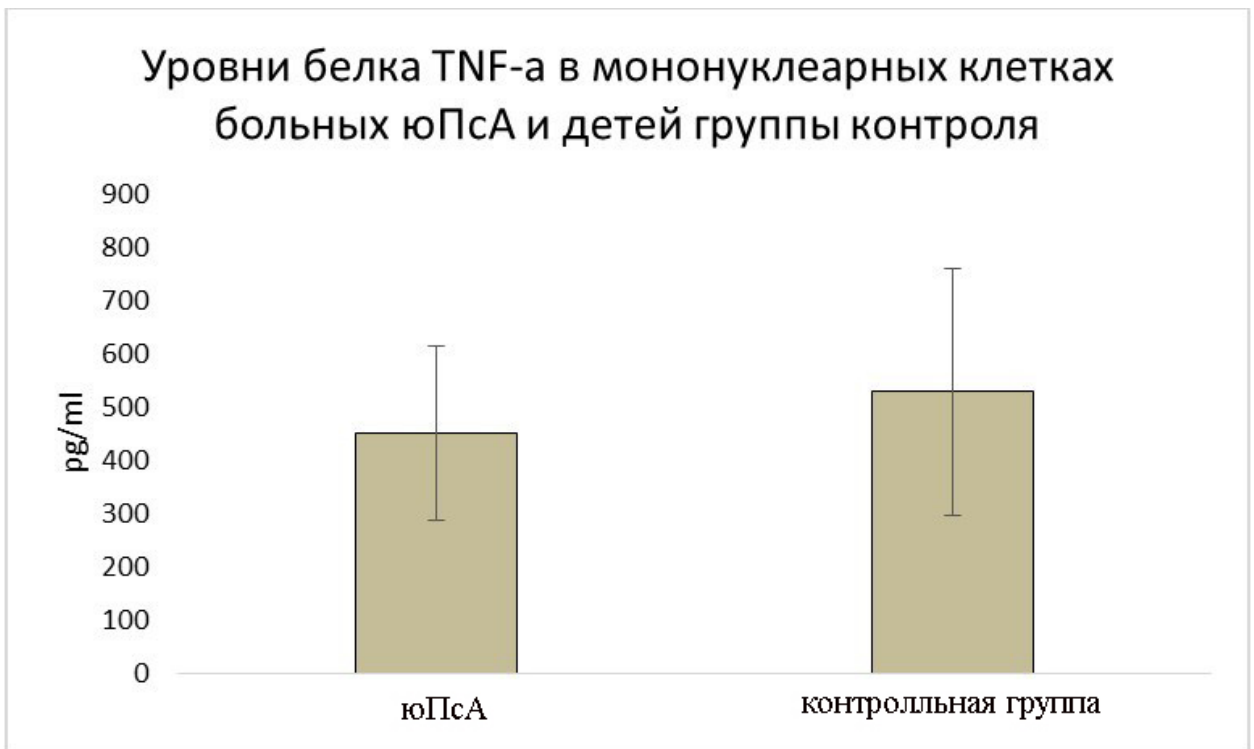


Рисунок 32 – Уровень белка TNF-а в мононуклеарных клетках больных юПсА (n = 15) и детей группы контроля (n = 10) после терапии, проанализированный методом иммуноферментного анализа. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

3.2.4. Изучение уровня экспрессии гена IL-6 у пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом

Ранее неоднократно было показано, что патогенез ПсА управляется врожденными и адаптивными иммунными воспалительными ответами клеток Т-хелперов 17 (Th17) и ключевыми цитокинами в структурах суставов. Было установлено, что уровень IL-6 увеличен в синовиальной оболочке пациентов с ПсА по сравнению с пораженной кожей [55, 211]. Однако, повышенный уровень IL-6 наблюдается не только при ПсА, но и при псориазе [52, 53]. Так линия трансгенных мышей K14-IL-6 проявляет псориатический фенотип псориаза с эпидермальной сверхэкспрессией IL-6 [173].

Сравнивая уровни экспрессии пациентов с ювенильным псориатическим артритом и детей группы контроля, было выявлено, что уровень экспрессии IL-6 у больных юПсА в 192 раза превышает уровень экспрессии у детей группы контроля (Рисунок 33).

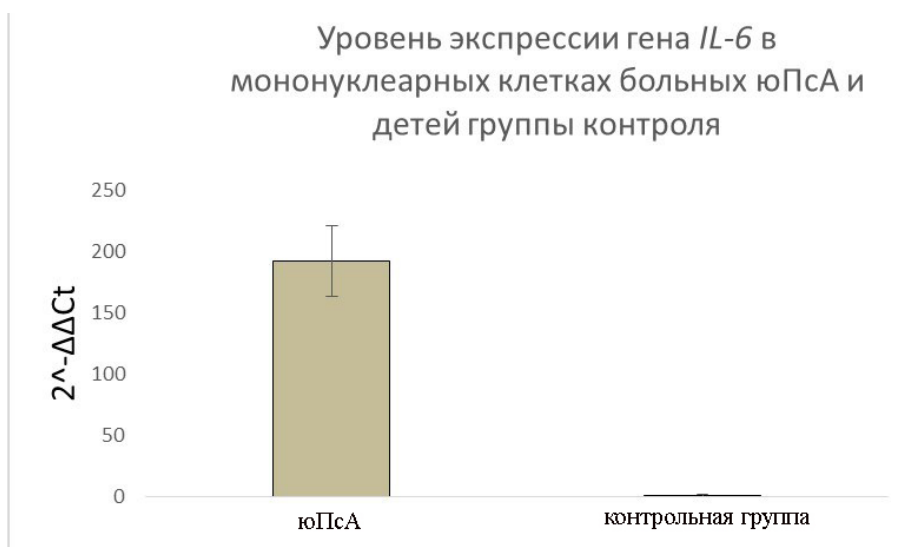


Рисунок 33 – Уровень экспрессии гена *IL-6* в мононуклеарных клетках больных юПсА и детей группы контроля. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Уровень экспрессии гена *IL-6* у детей с псориазом также значительно – в 147 раз – превышал уровень экспрессии у детей группы контроля ($p < 0,05$) (Рисунок 34).

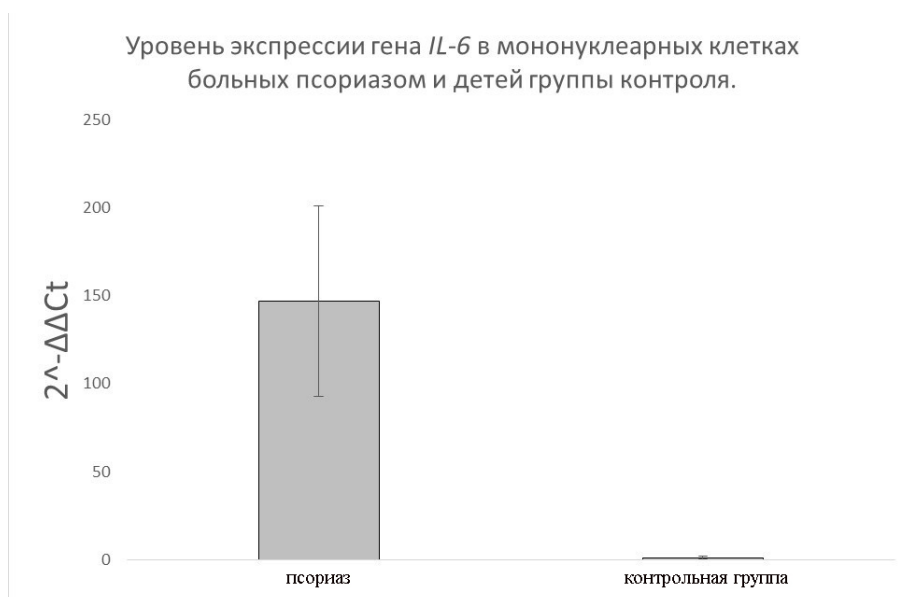


Рисунок 34 – Уровень экспрессии гена *IL-6* в мононуклеарных клетках больных псориазом и детей группы контроля. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Однако, достоверных различий между группами пациентов с псориазом и юПсА, не наблюдалось (Рисунок 35).

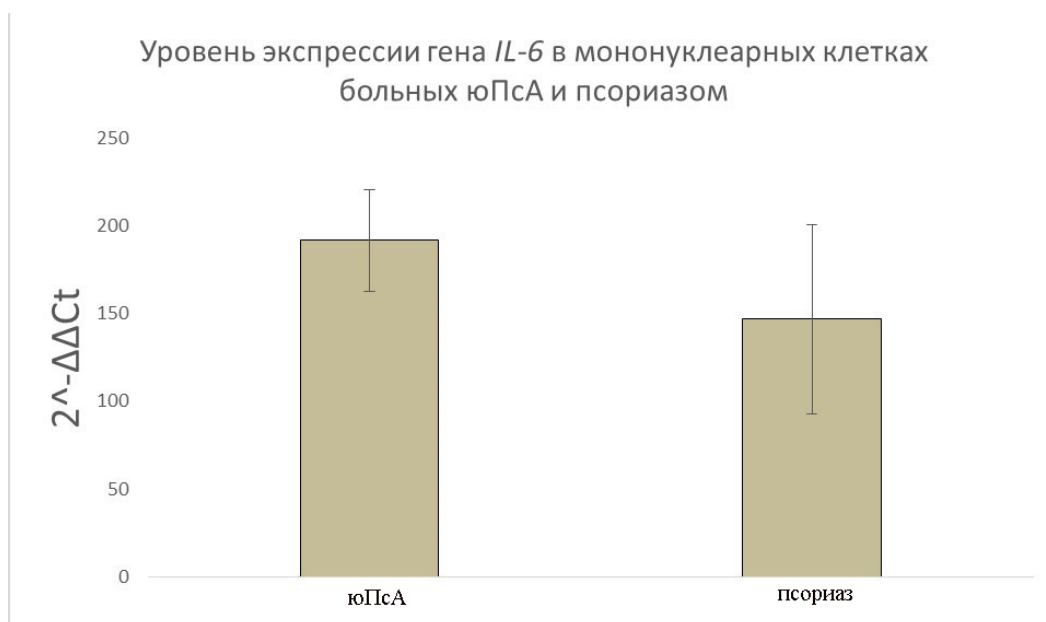


Рисунок 35 – Уровень экспрессии гена *IL-6* в мононуклеарных клетках больных юПсА и псориазом. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Удалось установить, что достоверно различались между собой группы пациентов с тяжелым, среднетяжелым и легким поражением при псориазе, и группы детей с юПсА и псориазом с легкой степенью тяжести ($p < 0,05$) (Рисунок 36).

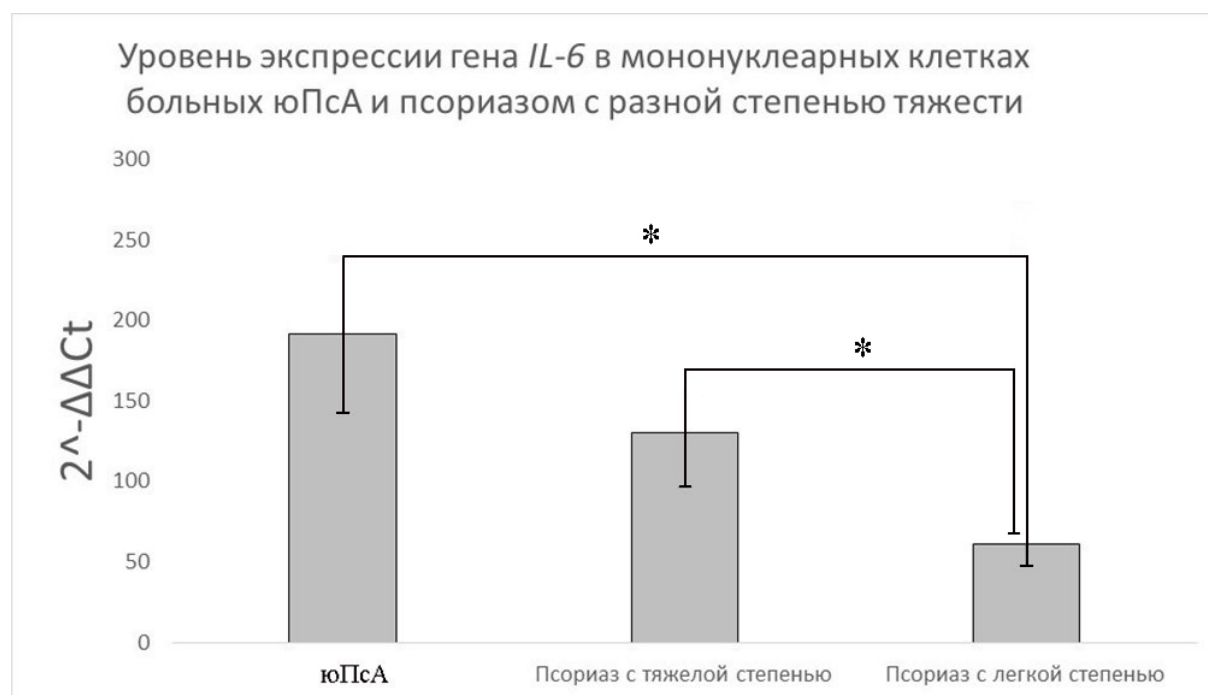


Рисунок 36 – Уровень экспрессии гена *IL-6* в мононуклеарных клетках больных юПсА и псориазом с разной степенью тяжести. Статистически значимые изменения экспрессии генов ($p < 0,05$) отмечены звездочкой (*)

Было отмечено, что пациенты с псориазом и воспалением суставов могут иметь системные эффекты, которые могут быть зафиксированы измерением уровня ИЛ-6 в сыворотке крови [65]. Однако работ, изучающих закономерности экспрессии гена *IL-6* в мононуклеарных клетках крови больных юПсА и псориазом, для возможной дифференциальной диагностики двух патологий, не было.

Отмечались повышенные сывороточные уровни ИЛ-6 у пациентов с псориазом [26]. В биопсиях пораженной и непораженной кожи пациентов с псориазом, взятые до и после лечения PUVA-терапией, иммуногистологически наблюдались изменения в содержании ИЛ-6 [215]. В мононуклеарных клетках крови больных псориазом наблюдалась повышенная экспрессия гена *IL-6*, что использовали в качестве маркера эффективности фототерапии [61].

Было принято решение также использовать уровень экспрессии гена *IL-6* в качестве маркера эффективности терапии генно-инженерными (Этанерцепт – 10 пациентов, Адалимумаб – 5 детей) препаратами для той же группы пациентов, уровень экспрессии провоспалительных цитокинов у которых был выше в 100 и более раз, по отношению к контролю.

В результате терапии уровень экспрессии гена *IL-6* в мононуклеарных клетках больных юПсА значительно снизился до уровня здорового контроля, что подтверждает его надежность в качестве маркера эффективности терапии (Рисунок 37).

Удалось получить достоверные различия в уровнях экспрессии *IL-6* между пациентами с псориатическим артритом и группой пациентов с псориазом с легкой степенью поражения. При этом уровень экспрессии *IL-6* в иммунных клетках крови пациентов с псориатическим артритом практически в четыре раза превышал уровень у пациентов с легкой степенью поражения псориазом.

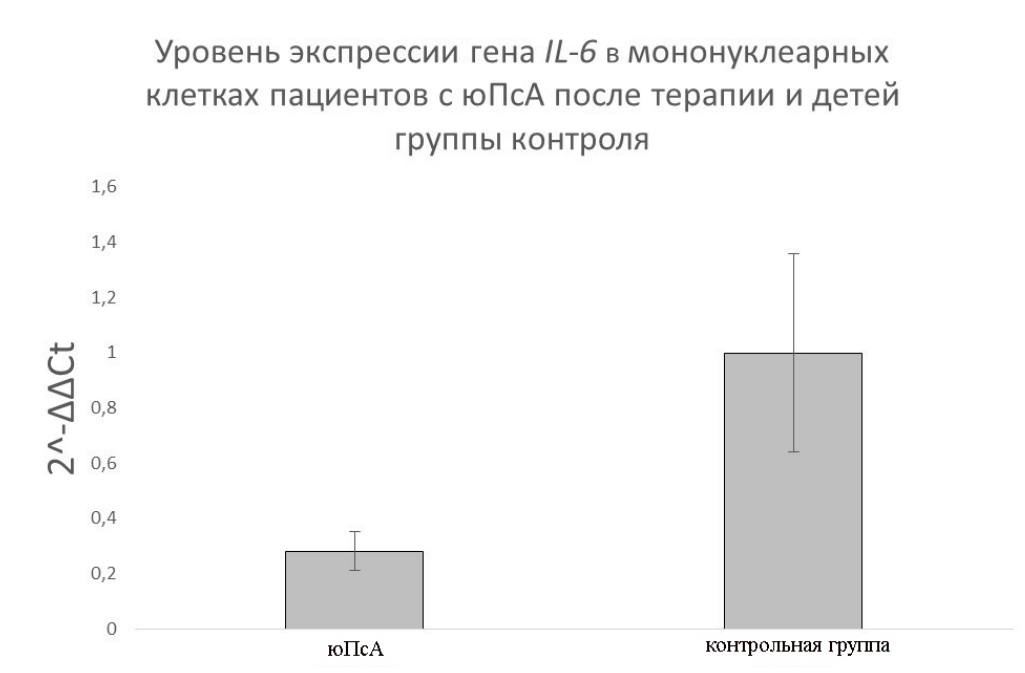


Рисунок 37 – Уровень экспрессии гена *IL-6* в мононуклеарных клетках пациентов с юПсА после терапии и детей группы контроля. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что пациенты с псориазом, с тяжелой степенью поражения, по уровню экспрессии гена *IL-6* в мононуклеарных клетках приближены к состоянию пациентов с юПсА. В частности, высокий уровень экспрессии гена *IL-6* может стать маркером дебюта артрита у больных псориазом и сигналом для пересмотра терапевтического подхода к конкретному пациенту.

Используя дополнительный метод анализа, подтверждено снижение уровня *IL-6* на белковом уровне у пациентов после терапии Адалimumабом и этанерцептом. Результаты экспериментов ИФА, проведенных на той же группе образцов крови (Рисунок 38), показали снижение уровней *IL-6* у пациентов с юПсА после лечения до уровня детей группы контроля.

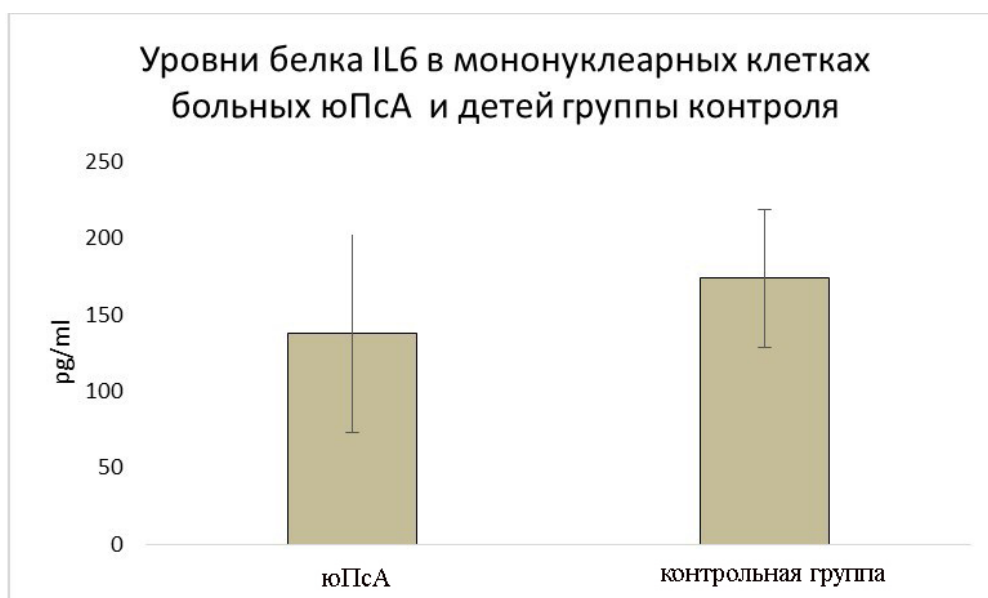


Рисунок 38 – Уровень белка IL-6 в мононуклеарных клетках больных юПсА (n=15) и детей группы контроля (n=10) после терапии, проанализированный методом иммуноферментного анализа. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

3.2.5. Изучение уровня экспрессии гена IL-17 у пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом

Патогенетическая связь между псориазом и псориатическим артритом хорошо отражает механистические гипотезы патогенеза заболевания. Псориатическая кожа характеризуется гиперплазией эпидермиса и рогового слоя, инфильтрацией эпидермиса нейтрофильными гранулоцитами и инфильтрацией дермы Т-клетками, дендритными клетками и макрофагами, что приводит к клиническим признакам – эритематозным серебристым бляшкам [1, 11, 41]. Аналогичным образом, ПсА характеризуется хроническим воспалением, которое вызывает эрозию и потерю костной массы, а также образование новой кости вокруг пораженных суставов [38]. Чрезмерная воспалительная реакция приводит к энтезиту с решающим вкладом IL-17 продуцирующих Т-клеток и энтезальных резидентных клеток, экспрессирующих IL-23R [15, 17].

Решающая роль интерлейкинов семейства IL-17 неоспорима, поскольку повышенные уровни IL-17 и IL-17R были обнаружены как в псориатической коже, так и в синовиальной жидкости пациентов с ПсА [103].

Вклад цитокиновой оси IL-23/IL-17 значительно продвинул наше понимание патогенеза ПсА. Th-17 иммунные клетки продуцируют провоспалительный цитокин IL-17 и все элементы сигнального пути Th17, включая MMP3, CCL1, CCL20 и IL-6. Активация большинства этих провоспалительных цитокинов в крови, синовиальной оболочке и коже пациентов с ПсА повышается [130, 200].

Проведенный сравнительный анализ уровней экспрессии пациентов с юПсА и детей группы контроля, показал, что уровень экспрессии *IL-17* у больных юПсА в 345 раз превышает уровень экспрессии у детей контрольной группы (Рисунок 39).



Рисунок 39 –Уровень экспрессии гена *IL-17* в мононуклеарных клетках пациентов с юПсА и детей группы контроля. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Уровень экспрессии *IL-17* у больных псориазом также значительно превышал, в 297 раз, уровень экспрессии у детей группы контроля (Рисунок 40).

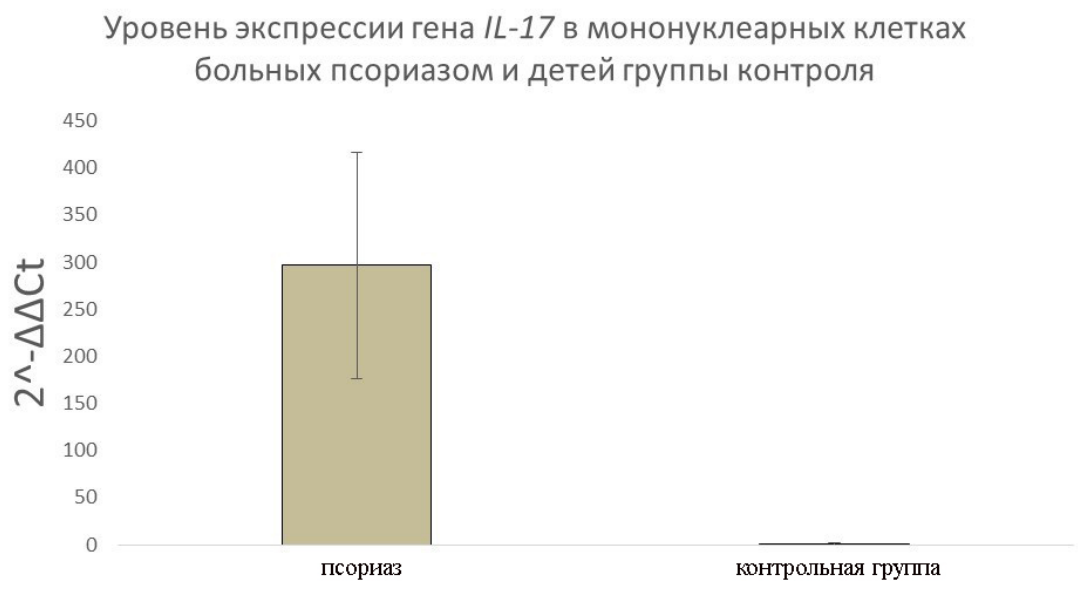


Рисунок 40 – Уровень экспрессии гена *IL-17* в мононуклеарных клетках больных псориазом и детей группы контроля. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

При этом группы больных юПсА и псориазом достоверно не отличались между собой (Рисунок 41).

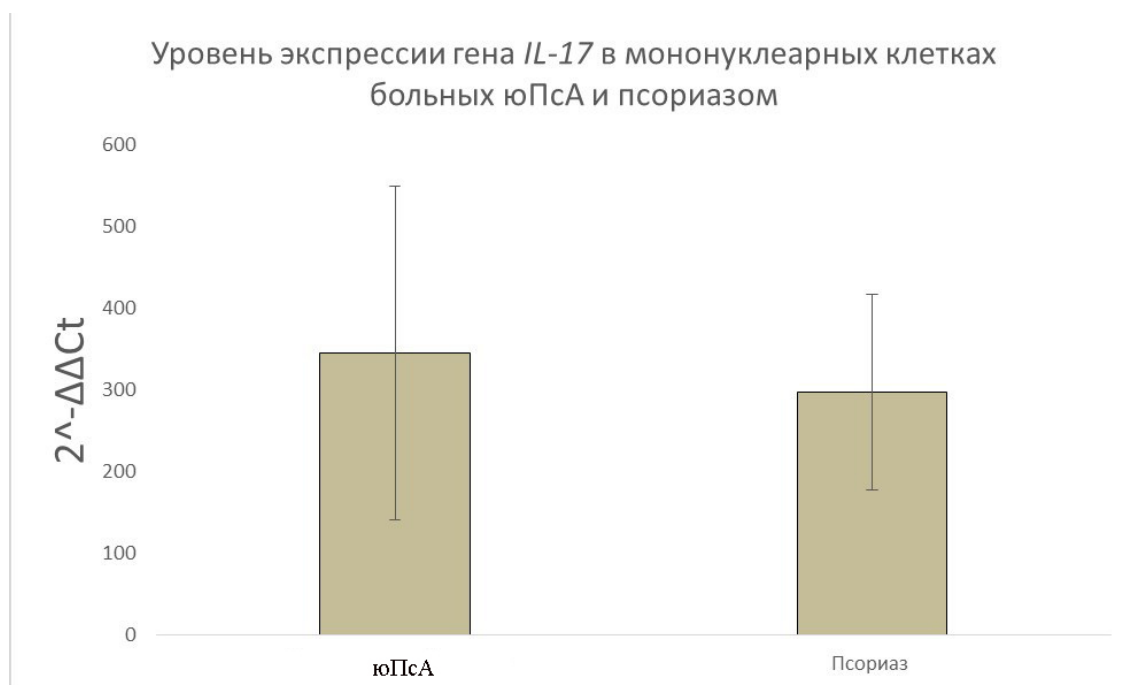


Рисунок 41 – Уровень экспрессии гена *IL-17* в мононуклеарных клетках больных юПсА и псориазом. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Разделив группу больных псориазом по тяжести заболевания, также не удалось выявить достоверные различия в уровне экспрессии гена *IL-17* между группами. Не было достоверных различий между группами больных с тяжелым, среднетяжелым и легким поражением при псориазе и группами больных юПсА и больных псориазом с легкой и тяжелой степенями тяжести (Рисунок 42).

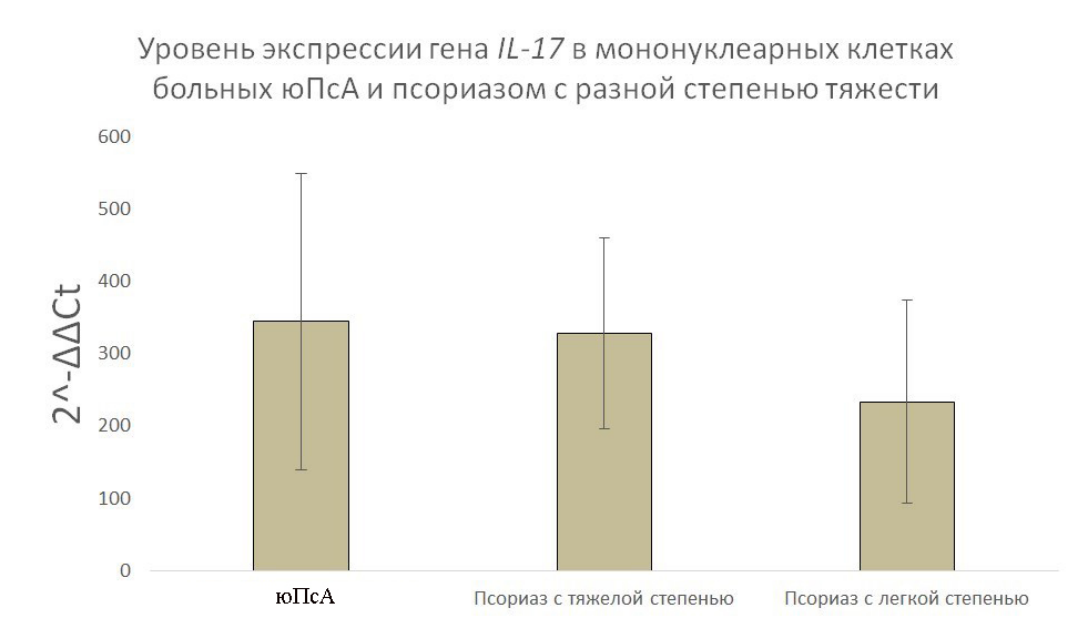


Рисунок 42 – Уровень экспрессии гена *IL-17* в мононуклеарных клетках больных юПсА и псориазом с разной степенью тяжести. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Результаты коррелируют с результатами других исследователей, которые показали повышение экспрессии *IL-17* как в псориазической коже, так и в синовиальной жидкости пациентов с ПсА, что позволяет говорить о решающей роли семейства *IL-17* [103]. *IL-17* также оказывают большое влияние на активацию остеокластов, которые в основном ответственны за эрозию кости [168].

Избрав в качестве объекта исследования мононуклеарные клетки крови, удалось показать достоверные различия в уровнях экспрессии *IL-17* между пациентами с юПсА и детей группы контроля. При этом уровень экспрессии *IL-17* в иммунных клетках крови пациентов с юПсА в 345 раз превышал уровень экспрессии *IL-17* у детей группы контроля. Таким образом, пациенты с юПсА отличаются очень высоким уровнем экспрессии гена *IL-17* в иммунных клетках крови. Высокий уровень экспрессии гена *IL-17* подтверждает его значительную

роль в воспалительном процессе у больных с ювенильным псориатическим артритом.

Сверхэкспрессия гена *IL-17* в мононуклеарных клетках больных юПсА дала основание проверить данный ген в качестве маркера эффективности терапии генно-инженерными препаратами для группы пациентов с юПсА (10 – Этенерцепт, 5 – Адалimumаб), уровень экспрессии провоспалительных цитокинов у которых был выше в 100 и более раз по отношению к детям группы контроля.

В результате терапии уровень экспрессии гена *IL-17* в мононуклеарных клетках больных юПсА значительно снизился и достоверно не отличался от показателей пациентов группы контроля (Рисунок 43).

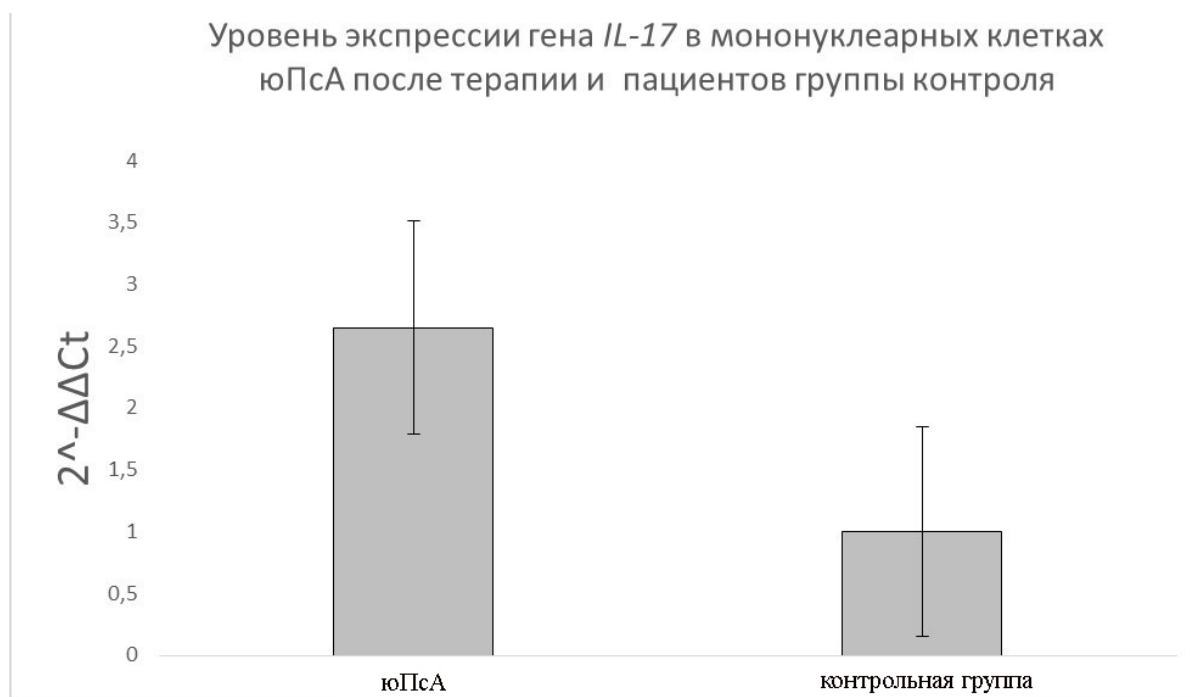


Рисунок 43 – Уровень экспрессии гена *IL-17* в мононуклеарных клетках юПсА после терапии и пациентов группы контроля. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Используя дополнительный метод анализа, мы подтвердили снижение уровня *IL-17* на белковом уровне у пациентов с юПсА после терапии генно-инженерными препаратами. Результаты экспериментов ИФА, проведенных на той же группе образцов крови (Рисунок 44), показали снижение уровней *IL-17* у пациентов после лечения до уровня группы контроля здоровых волонтеров.

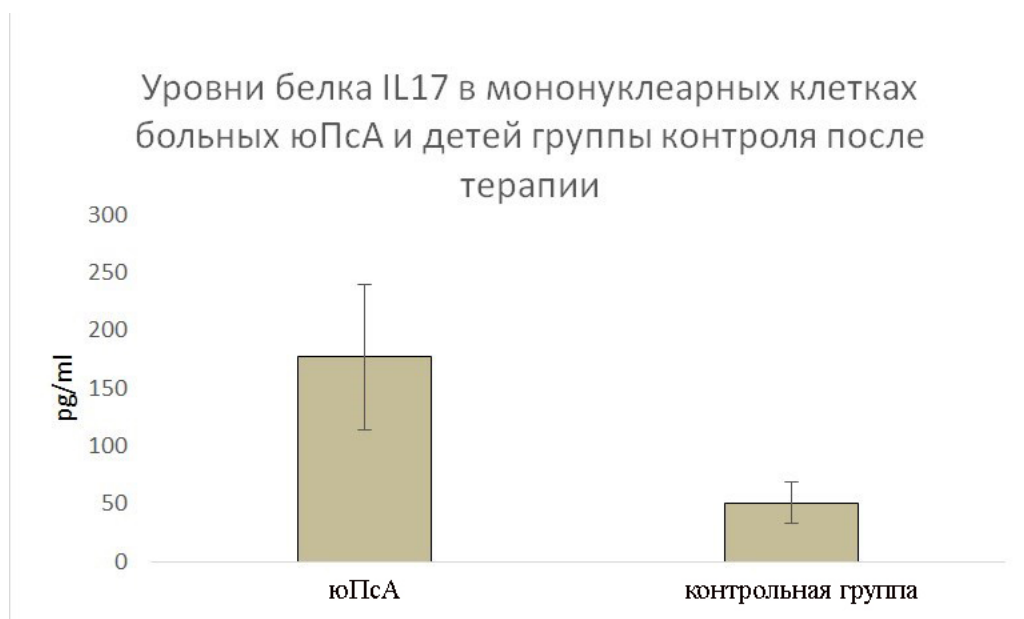


Рисунок 44 – Уровень белка IL-17 в мононуклеарных клетках больных юПсА (n=15) и детей группы контроля (n=10) после терапии генно-инженерными биологическими препаратами, проанализированный методом иммуноферментного анализа. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

3.2.6. Изучение уровня экспрессии гена TLR2 у пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом

TLR2 – поверхностный мембранный рецептор, распознающий патоген-связанные молекулярные структуры [16, 39]. TLR2 гетеродимеризуется либо с TLR1, либо с TLR6 с образованием функционального рецептора. Одной из наиболее хорошо охарактеризованных функций TLR2 является распознавание различных типов бактериальных липопептидов, включая пептидогликаны, липотейхоевую кислоту, некоторые компоненты микобактерий. Было показано, что TLR2 также способен распознавать эндогенные сигналы опасности, такие как HMGB1 и biglycan [32]. Так, было показано, что адапторный белок SNAPIN, а также некоторые белки теплового шока запускают TLR2-зависимые ответы и аналогичным образом коррелируют с последующими уровнями воспаления [1, 41]. Таким образом, эндогенный запуск TLR2 может также являться вероятным фактором распространения воспаления, которое характерно для широкого круга аутоиммунных заболеваний.

Сравнивая уровни экспрессии гена *TLR2* у больных с юПсА и детей группы контроля, было выявлено, что уровень экспрессии *TLR2* у больных юПсА в 63 раза превышает уровень экспрессии у пациентов группы контроля (Рисунок 45).

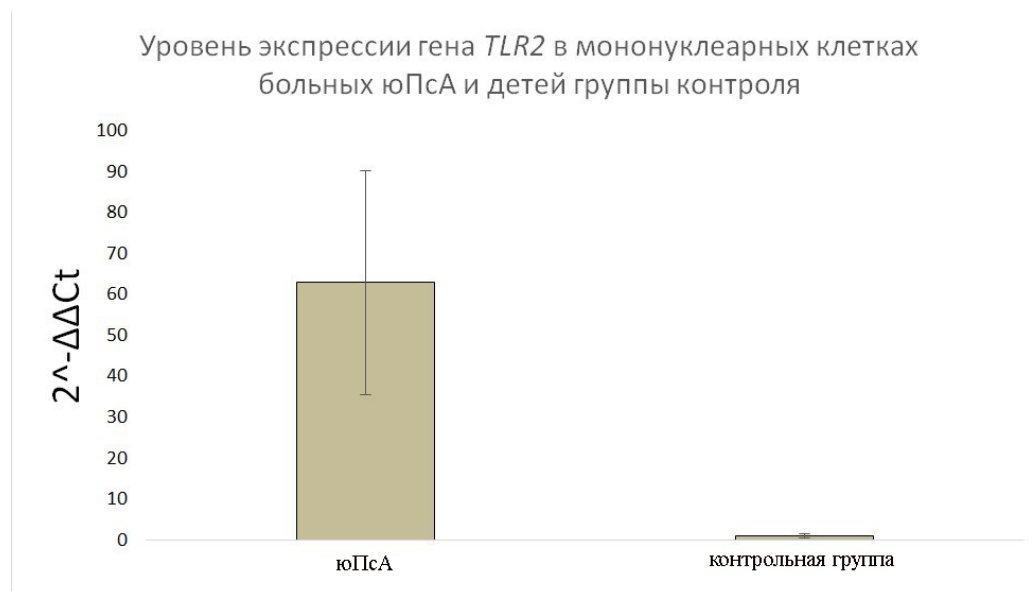


Рисунок 45 – Уровень экспрессии гена *TLR2* в мононуклеарных клетках больных юПсА и детей группы контроля. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Уровень экспрессии гена *TLR2* у больных псориазом также значительно превышал, в 82 раза, уровень экспрессии у детей группы контроля (Рисунок 46).

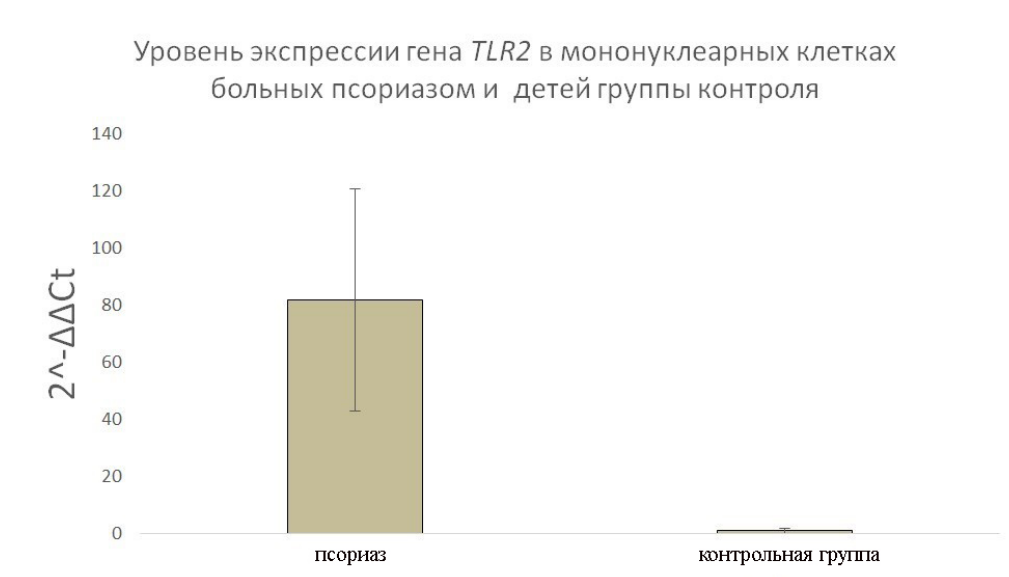


Рисунок 46 – Уровень экспрессии гена *TLR2* в мононуклеарных клетках больных псориазом и детей группы контроля. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

При сравнении групп больных псориазом и юПсА достоверных различий в экспрессии гена *TLR2* не наблюдалось (Рисунок 47).

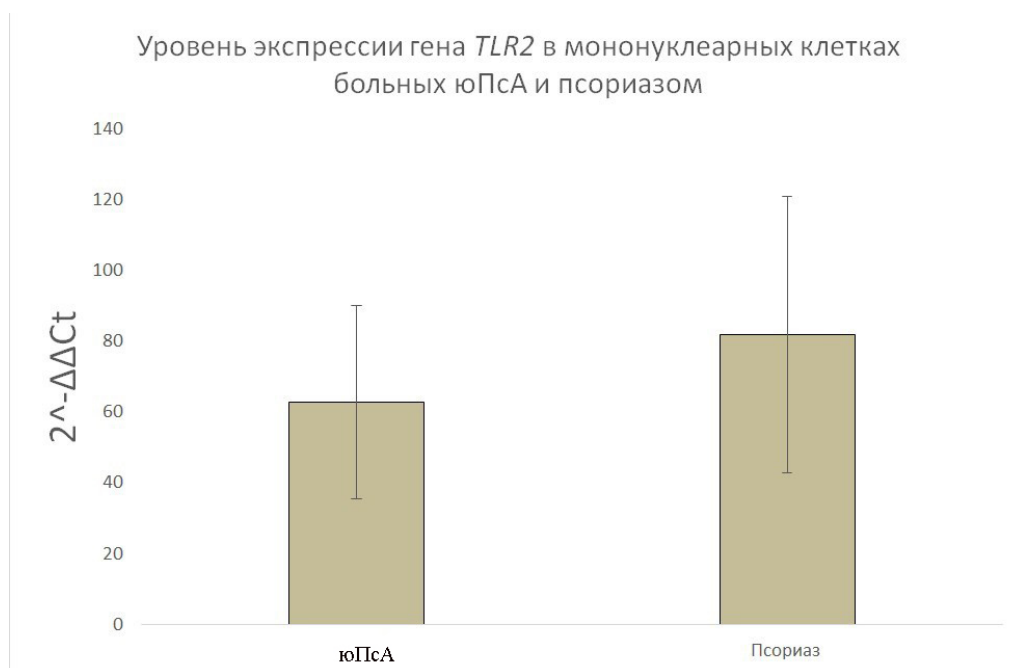


Рисунок 47 – Уровень экспрессии гена *TLR2* в мононуклеарных клетках больных юПсА и псориазом. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Разделив группу больных псориазом по тяжести заболевания, нам также не удалось выявить достоверные различия в уровне экспрессии гена *TLR2* между группами. Так, не было достоверных различий между группами больных с тяжелым и легким поражением при псориазе, и группами больных юПсА и больных псориазом с легкой и тяжелой степенями тяжести (Рисунок 48).



Рисунок 48 – Уровень экспрессии гена *TLR2* в мононуклеарных клетках больных юПсА и псориазом с разной степенью тяжести. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Полученные данные не противоречат результатам других исследователей, где утверждалось, что толл-подобные рецепторы, участвуя в различных молекулярных путях с участием провоспалительных цитокинов, управляют псориатическим процессом [15, 103]. Неоднократно было показано, что воспаление суставов при ПсА связано с тем, что синовиальные фибробласты экспрессируют и реагируют на стимуляцию TLR2 [200, 211]. Отмечалась повышенная экспрессия TLR2 на субпопуляциях моноцитов у пациентов с ПсА [4]. Об участии лейкоцитов в повышении экспрессии TLR синовиальных фибробластов свидетельствует активация TLR2 и TLR4 в синовиальной оболочке провоспалительными цитокинами, такими как IL-12 и IFN- γ [46]. Блокада TNF- α приводила к значительному снижению экспрессии TLR2 в моноцитах крови и синовиальной оболочке [52].

В исследовании был также проанализирован уровень экспрессии гена *TLR2* в мононуклеарных клетках больных юПсА, которым была назначена терапия генно-инженерными препаратами (10 – Этанерцепт, 5 – Адалимумаб).

В результате терапии уровень экспрессии гена *TLR2* в мононуклеарных клетках больных псориатическим артритом значительно снизился до уровня

здорового контроля, что указывает на возможность использования данного показателя в качестве маркера эффективности терапии (Рисунок 49).



Рисунок 49 – Уровень экспрессии гена *TLR2* в мононуклеарных клетках больных юПсА после терапии и детей группы контроля. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

3.2.7. Изучение уровня экспрессии гена *TLR9* у пациентов с ювенильным псориатическим артритом и псориазом

Псориатическая болезнь представляет собой хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, которое может быть инициировано чрезмерной активацией эндосомальных толл-подобных рецепторов (TLR), особенно *TLR9* [41, 54]. Толл-подобные рецепторы, участвуя в различных молекулярных путях с участием провоспалительных цитокинов, управляют псориатическим процессом [1, 38]. Группа внутриклеточных TLR, называемых эндосомальными TLR, участвует в патогенезе и развитии псориаза, воспринимая эндогенную ДНК и РНК, высвобождаемые из мертвых клеток.

Сравнивая уровни экспрессии больных юПсА с группой контроля, было выявлено, что уровень экспрессии *TLR9* у больных юПсА в 591 раз превышает уровень экспрессии этого гена у пациентов группы контроля (Рисунок 50). Уровень экспрессии гена *TLR9* у больных псориазом также значительно (в 462 раза) превышал уровень экспрессии группы контроля (Рисунок 51).

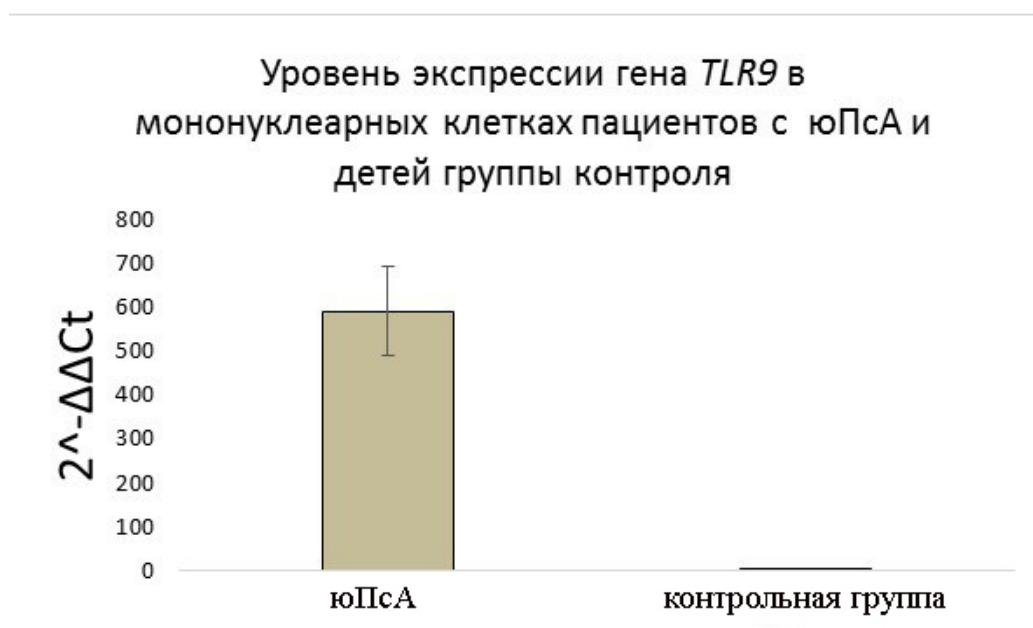


Рисунок 50 –Уровень экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках пациентов с юПсА и детей группы контроля. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

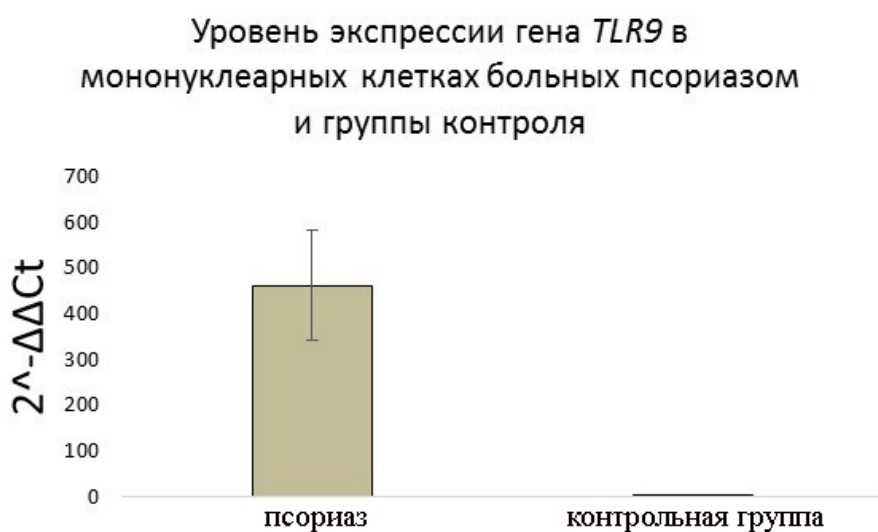


Рисунок 51 – Уровень экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках больных псориазом и группы контроля. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

При сравнении групп больных псориазом и псориатическим артритом достоверных различий в экспрессии гена *TLR9* не наблюдалось (Рисунок 52).

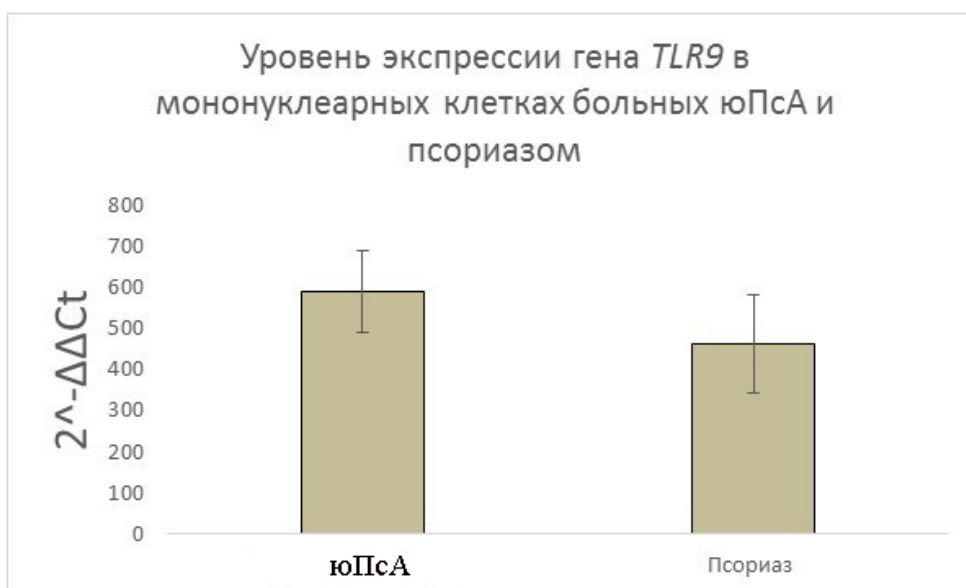


Рисунок 52 – Уровень экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках больных юПсА и псориазом. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Разделив группу больных псориазом по тяжести заболевания, также не удалось выявить достоверных различий в уровне экспрессии гена *TLR9* между анализируемыми группами (Рисунок 53).

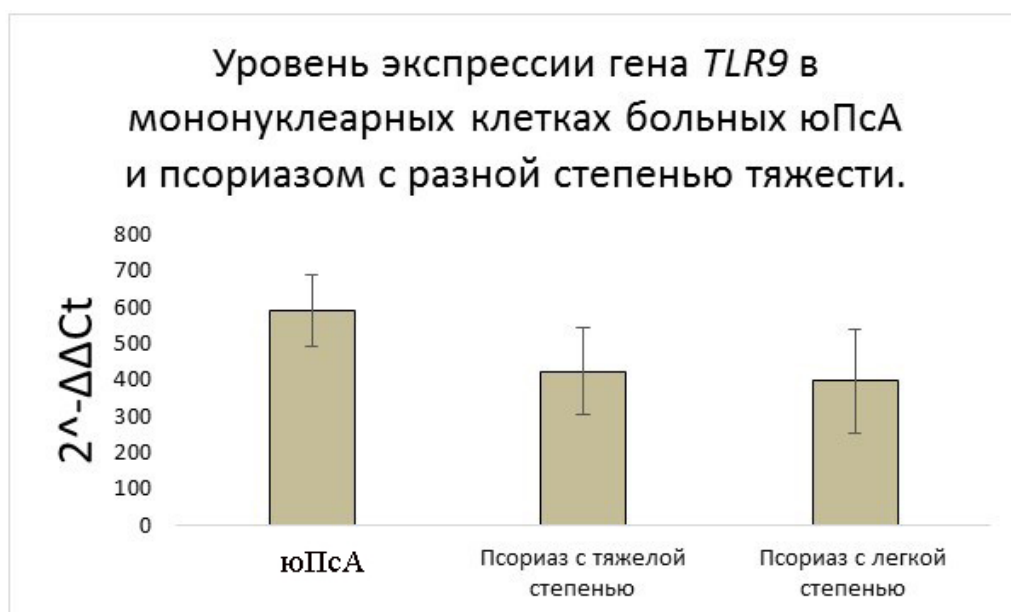


Рисунок 53 – Уровень экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках больных юПсА и псориазом с разной степенью тяжести

Удалось получить достоверные различия в уровнях экспрессии *TLR9* между пациентами с псориазом и псориатическим артритом и группой контроля. При этом уровень экспрессии *TLR9* в иммунных клетках крови пациентов с юПсА превышал уровень экспрессии *TLR9* у пациентов с тяжелой и с легкой степенью поражения псориазом, но статистически достоверных отличий не было.

Хотелось бы отметить, что в последние годы достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза псориаза и псориатического артрита, и роли эндосомальных TLR в этом процессе. Как правило, в фазе инициации внешние триггеры индуцируют высвобождение противомикробного пептида LL37 и высвобождение собственной ДНК и собственной РНК из умирающих клеток для активации эндосомальных TLR [15]. Эти TLR обычно могут отличать нуклеиновые кислоты патогенного происхождения от нуклеиновых кислот собственного происхождения. Нуклеиновые кислоты патогенного происхождения могут транспортироваться в эндосомы в процессе аутофагии, где они активируют эндосомальные TLR. Однако локализация эндосомальных TLR во внутриклеточных компартментах предотвращает их активацию собственными нуклеиновыми кислотами в физиологических условиях, поскольку собственные нуклеиновые кислоты из мертвых клеток в поврежденных тканях не могут пассивно проникать в другие клетки и эндосомы [103]. Тем не менее, при некоторых патологических состояниях, толерантности к собственным нуклеиновым кислотам можно избежать. Например, антимикробный пептид LL37, попадая в место воспаления, образует комплексы с собственными нуклеиновыми кислотами, что облегчает их проникновение в иммунные клетки и последующую активацию эндосомальных TLR. Это приводит к тому, что собственные нуклеиновые кислоты превращаются в мощные иммунные стимулы [130].

Эндосомальные TLR по-разному экспрессируются в разных иммунных клетках. Плазмацитоидные дендритные клетки экспрессируют в основном TLR7 и TLR9, а миелоидные дендритные клетки экспрессируют TLR7 и TLR8 [32]. Таким образом, комплексы LL37/РНК и LL37/ДНК могут запускать продукцию

различных провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- α [200], IL-6 [4, 46, 52, 211], IL-17 [53, 173], S100A8/9 [81, 116], STAT3 [60], PPAR γ [74, 107, 198], COMT [102], а также интерферонов типа I в иммунных клетках путем активации эндосомального TLR-9. При этом продуцируемые цитокины активируют T-клетки в клетки Th1, Th22 и Th17, тем самым дополнительно активируя цитокины, приводя к хроническому кожному воспалению [131].

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что пациенты с псориазом и юПсА отличаются очень высоким уровнем экспрессии гена *TLR9* в иммунных клетках крови. Высокий уровень экспрессии гена *TLR9* может стать маркером перехода к таргетной терапии больных псориазом и юПсА. Так, в исследовании для пациентов, уровень экспрессии провоспалительных цитокинов у которых был выше в 100 и более раз по отношению к контролю, была назначена терапия генно-инженерными препаратами.

В результате терапии уровень экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках больных псориазом значительно снизился до уровня здорового контроля, что указывает на возможность использования данного показателя в качестве маркера эффективности терапии (Рисунок 54).

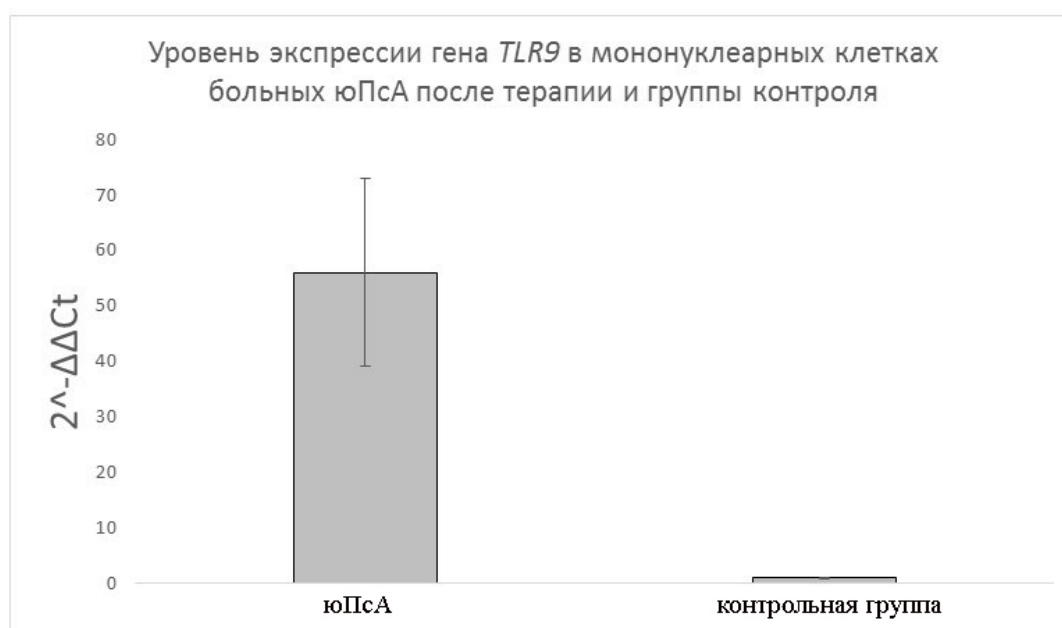


Рисунок 54 – Уровень экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках больных юПсА после терапии и группы контроля. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна-Уитни ($p < 0,05$)

3.2.8. Обсуждение

При анализе группы пациентов с юПсА и псориазом было установлено, что средний возраст начала заболевания в группе с юПсА составил $7,4 \pm 0,3$, в группе с псориазом – $7,6 \pm 0,2$. В обеих группах заболевание началось у детей практически одновременно с посещением детского школьного учреждения.

Стресс чаще остальных триггерных факторов встречался как в группе пациентов с псориазом, так и с юПсА (60% и 36%). Установлено, что психоэмоциональный стресс достоверно чаще (P -значение точного критерия Фишера $4,0 \cdot 10^{-6}$) влиял на развитие псориаза по сравнению с юПсА.

Предрасположенность к развитию псориаза в группе пациентов с юПсА была выявлена у 36% больных и у 48% детей с псориазом на основании обнаружения этого дерматоза у ближайших родственников, что подтверждается и коррелирует с литературными данными.

Родственники, страдающие ревматическими заболеваниями, в группе пациентов с псориазом выявляются в 10% случаев, в группе с юПсА – в 16%. В данной выборке пациентов чаще встречаются пациенты с отсутствием родственников, страдающих ревматическими заболеваниями ($p < 0,005$).

В группах пациентов с псориатическим артритом (91%) и псориазом (81%) статистически значимо, чаще остальных, встречается бляшечный псориаз, что соответствует литературным данным.

В группе юПсА (68%) чаще, чем в группе псориаза (29%), встречались пациенты с легким течением по PASI ($< 0,005$).

Выявлены достоверные отличия между группой больных юПсА и группами больных с тяжелым и легким поражением при псориазе ($p < 0,05$). При этом уровень экспрессии *TNF- α* в иммунных клетках крови детей с юПсА значительно превышал его уровень у пациентов с псориазом ($p < 0,05$).

Удалось получить достоверные различия в уровнях экспрессии *IL-6* между пациентами с юПсА и группой пациентов с псориазом с легкой степенью поражения. При этом уровень экспрессии *IL-6* в иммунных клетках крови

пациентов с юПсА практически в четыре раза превышал уровень у пациентов с легкой степенью поражения псориазом. Установлено, что достоверно различались между собой группы пациентов с тяжелым и среднетяжелым и легким поражением при псориазе ($p < 0,05$).

Показаны достоверные различия в уровнях экспрессии *IL-17* между пациентами с юПсА и детей группы контроля. При этом уровень экспрессии *IL-17* в иммунных клетках крови пациентов с юПсА в 345 раз превышал уровень экспрессии *IL-17* у детей группы контроля. Таким образом, пациенты с юПсА отличаются очень высоким уровнем экспрессии гена *IL-17* в иммунных клетках крови. Высокий уровень экспрессии гена *IL-17* подтверждает его значительную роль в воспалительном процессе у больных с ювенильным псориатическим артритом.

Получены достоверные различия в уровнях экспрессии *TLR2* между детьми с юПсА и детьми контрольной группы ($p < 0,05$). При этом уровень экспрессии *TLR2* в иммунных клетках крови пациентов с юПсА в 63 раза превышал уровень экспрессии *TLR2* у детей-волонтеров. Таким образом, можно сделать предположение, что пациенты с юПсА отличаются очень высоким уровнем экспрессии гена *TLR2* в иммунных клетках крови, что свидетельствует о его значительной роли в развитии воспалительного процессе у больных юПсА.

Удалось получить достоверные различия в уровнях экспрессии *TLR9* между пациентами с псориазом и псориатическим артритом и группой контроля. При этом уровень экспрессии *TLR9* в иммунных клетках крови пациентов с юПсА превышал уровень экспрессии *TLR9* у пациентов с тяжелой и с легкой степенью поражения псориазом, но статистически достоверных отличий не было. Больные с юПсА отличаются очень высоким уровнем экспрессии гена *TLR9* в иммунных клетках крови.

Таким образом, больные псориазом с тяжелой и средне-тяжелой степенью поражения по PASI по уровню экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* в мононуклеарных клетках приближены к состоянию пациентов с ювенильным псориатическим артритом, высокий уровень экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*,

TLR2, *TLR9* может стать маркером возможного развития суставного процесса у детей с псориазом и основанием для пересмотра терапии пациента. Но по данным литературы псориазический артрит встречается только у 17–40% пациентов с псориазом, с обширным кожным процессом, но он может возникнуть и у детей с легким течением псориаза по PASI, или же у пациентов без поражения кожных покровов. Да и у наших пациентов с юПсА с 68% случаев отмечалось легкое течение псориаза. Значит для диагностики артрита у пациентов с псориазом ориентироваться нужно и на высокий уровень экспрессии генов *TNF-α*, *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* у пациентов легким течением псориаза.

В результате терапии генно-инженерными препаратами (Этанерцепт, Адалимумаб) через 6 месяцев у 15 пациентов с юПсА уровень экспрессии генов *TNF-α*, *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* в мононуклеарных клетках больных юПсА значительно снизился до уровня здорового контроля, что подтверждает надежность использования экспрессии генов *TNF-α*, *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* в качестве маркера эффективности терапии генно-инженерными препаратами.

Дополнительным методом анализа ИФА было подтверждено снижение уровня *TNF-α*, *IL-6*, *IL-17* на белковом уровне у пациентов с юПсА после терапии генно-инженерными препаратами. Результаты экспериментов ИФА проводились на той же группе образцов крови пациентов с юПсА и детей группы контроля. ИФА также можно использовать для мониторинга эффективности генно-инженерной терапии.

3.3. Ультразвуковое исследование суставов и его значимость в ведении пациентов с ювенильным псориазическим артритом и псориазом

Традиционным методом диагностики костно-суставной патологии у детей является классическая рентгенография, а теперь и цифровая. Основными рентгенологическими симптомами юПсА является остеопороз, кистовидные просветления костной ткани, сужение суставной щели, эрозии суставов, костные анкилозы, деформации костей, остеолиты, вывихи, подвывихи и сгибательные

контрактуры суставов. Кроме рентгенологических симптомов артрита большое значение имеют изменения в мягких тканях (диффузное периартикулярное утолщение и уплотнение мягких тканей), которые служат ранними признаками артрита и практически никогда не выявляются на рентгенограммах на ранних сроках заболевания, потому что мягкотканые изменения не подвластны классической и цифровой рентгенографии. Поскольку УЗИ суставов по информативности превосходит рентгенологические методы исследования суставов, именно его и рекомендуют проводить всем детям в дебюте заболевания.

УЗИ суставов проводилось в отделении ультразвуковой диагностики Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующая отделением Алексакова Н.В.) с использованием УЗИ-прибора экспертного класса Volusion E8 с высокочастотным линейным датчиком.

В исследовании приняло участие 50 пациентов с юПсА в возрасте от 3 до 17 лет. Диагноз юПсА выставлялся согласно Ванкуверским диагностическим критериям. 42/50 (84%) больным был выставлен диагноз определенного юПсА, 8/50(16%) вероятного.

Коленные суставы были вовлечены в процесс у 46 детей, тазобедренные – у 24, голеностопные – у 34 пациентов, межфаланговые – у 10. Была проведена артросонография 178 суставов различной локализации.

Среди наблюдаемых детей преобладали девочки, их было 36/50 (72%), 20/50 (40%) пациентов заболели в возрасте до 7 лет, 30/50 (60%) в подростковом возрасте. Средний возраст начала заболевания 7,8 лет (минимальный 1,5 года, максимальный 14 лет). Средняя длительность заболевания составляла 4,7 года (1–7).

У 10/42 (23,8%) наблюдаемых нами маленьких пациентов в дебюте заболевания отмечался кожный синдром (суставной синдром присоединился в среднем через 3,1 года), а у 32/50 (76,2%) заболевание началось с поражения суставов (поражение кожи у этих детей присоединилось в среднем через 4,9 лет).

У 20/50 детей (40%) наследственность отягощена по псориазу у родственников 1 и 2 степени родства, в качестве провоцирующего фактора дебюта заболевания у

6/50 (12%) пациентов выявлена стрессовая ситуация в семье и школе, еще у 6/50 (12%) – травма, и у 8/50 (16%) детей в качестве триггера выступила инфекция, у 2/50 (4%) пациентов выявлена связь начала заболевания с вакцинацией. У остальных пациентов провоцирующего фактора начала заболевания выявить не удалось – 28/50 (31,1%).

У наших пациентов наиболее часто включались в процесс коленные, голеностопные, тазобедренные и межфаланговые суставы кистей. У 20/50(40%) пациентов отмечалась симметричная ревматоидоподобная (полиартикулярная) форма заболевания. В патологический процесс были включены мелкие суставы кистей, тазобедренные суставы, голеностопные и коленные суставы, а также шейный отдел позвоночника. У 16/50 (32%) детей отмечалась олигоартикулярная форма юПсА, у 14/50 (28%) больных отмечался спондилоартрит с поражением периферических суставов. У наших пациентов наиболее часто включались в процесс коленные, голеностопные, тазобедренные и межфаланговые суставы кистей.

Средний показатель уровня СОЭ у наших пациентов составлял 9,4 (4–34), а СРБ 6 (0,5–12).

У 40/42 (95%) пациентов выявлялся бляшечный псориаз, и у 2/42 (5%) ребенка – каплевидный, псориаз волосистой части головы был выявлен у 10/42 (23,8%) детей. У 6/42 (15%) больных отмечалось сочетанное поражение кожи и ногтевых пластин. Средний показатель индекса PASI составлял 6,8 (4–18).

Характеристика пациентов представлена в Таблице 29.

Таблица 29 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с юПсА

Демографические показатели	М ± δ / Ме (Q1-Q3)
Количество пациентов	50
Соотношение мальчики/девочки	14:32 (1:2,6)
Средний возраст начала заболевания	7,8 (1,5;14)
Средняя длительность заболевания	4,7 (1;7)
Диагноз определенный ПсА	42/50 (84%)
Диагноз вероятный ПсА	8/50 (16%)
Наследственный анамнез	
Наличие псориаза у родственников 1 или 2 степени родства	20 (40%)

Продолжение Таблицы 29

Провоцирующий фактор заболевания	
Стресс	6 (12%)
Травма	6 (12%)
Связь с инфекцией	8 (16%)
Вакцинация	2 (4%)
Не удалось установить	28 (31,1%)
Форма заболевания	
Симметричный ревматоидоподобный вариант	20 (40%)
Спондилоартрит с поражением периферических суставов	14 (28%)
Асимметричный олигоартрит	16 (32%)
СОЭ мм/час	9,4 (4–34)
СРБ мг/дл	6 (0,5–12)
Поражение кожи	
Бляшечный псориаз	40/42 (95%)
Каплевидный псориаз	2/42 (5%)
Сочетание поражение кожи с поражение ногтевых пластин	6/42 (15%)
Псориаз волосистой части головы	10/42 (23,8%)
Средний показатель индекса PASI	6,8 (4;18)

УЗИ суставов мы использовали в качестве скринингового метода и проводили его всем пациентам, поступающим в наше отделение, независимо от активности заболевания. Также мы проводили рентгенографию пораженных суставов.

В каждом суставе при проведении УЗ-исследования оценивались суставные поверхности, покрытые хрящом, суставная капсула и суставная полость. В коленном суставе имеются еще образования в виде суставных дисков, менисков и суставной губы. Толщина хряща зависит от возраста ребенка: чем меньше пациент, тем больше толщина хряща. У маленьких пациентов в возрасте до 3 лет толщина гиалинового хряща составляет 5–9 мм; 3–6 лет – 4–6 мм; 7–14 лет толщина хряща 3–5 мм, а старше 14 лет – 2–3 мм. Суставная капсула состоит из двух слоев: наружного (фиброзная мембрана), внутреннего (синовиальная оболочка). Синовиальная оболочка при ультразвуковом исследовании в норме не визуализируется, но при воспалении она утолщается. Суставная полость представляет собой закрытое пространство, в котором в норме содержится небольшое количество жидкости, увеличивающееся при воспалении.

Хрящи в дебюте заболевания интактны, суставные щели не сужены. По мере развития болезни хрящ начинает истончаться, на его поверхности появляются единичные эрозии, воспринимающиеся как неровности контура. Синовиальная оболочка утолщена, в полости сустава, в суставных сумках, заворотах становится значительно больше жидкости. С течением времени патологический процесс прогрессирует. Хрящ истончается и на его поверхности появляется множество эрозий. Синовиальная оболочка выглядит утолщенной с бахромчатыми разрастаниями. Значительный выпот в суставе неоднородного характера. Суставные щели сужены, а суставные поверхности деформированы.

В период обострения суставного процесса наиболее часто по УЗИ-картине наших детей мы выявляли выраженный отек мягких тканей (на УЗИ эти ткани выглядят более гомогенными по сравнению с окружающими), утолщение синовиальной оболочки, которая в норме не видна, и значительное количество жидкости в полости сустава, в заворотах и суставных сумках (Рисунки 55–59).

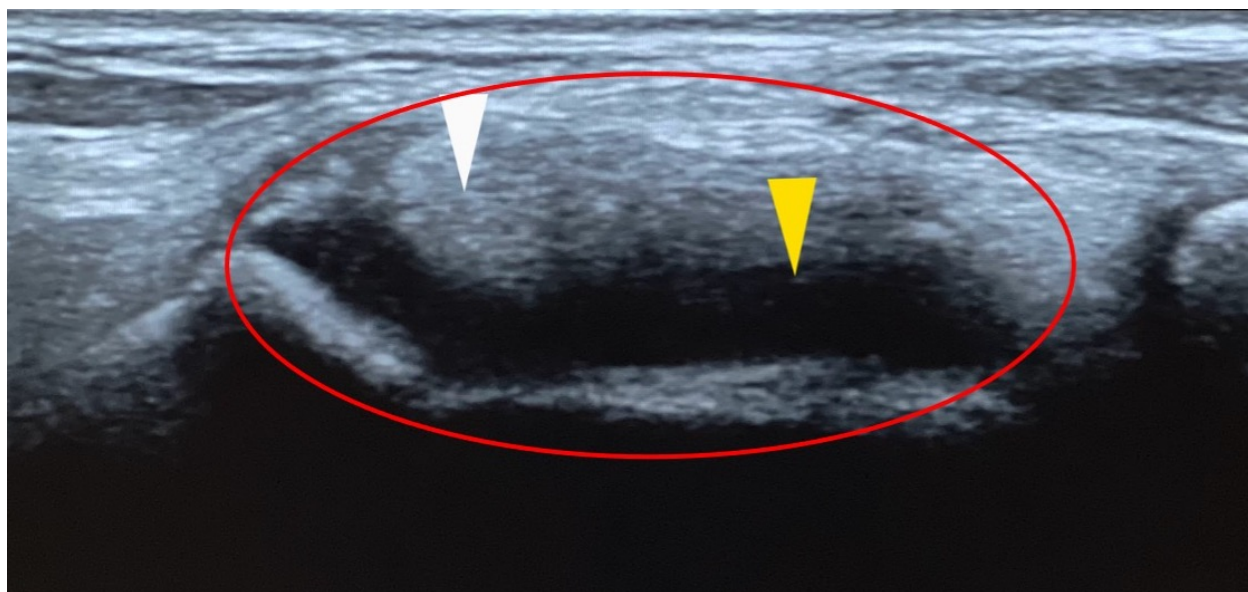


Рисунок 55 – Выраженный синовит голеностопного сустава. Белая стрелка – синовиальная оболочка. Желтая стрелка – синовиальная жидкость

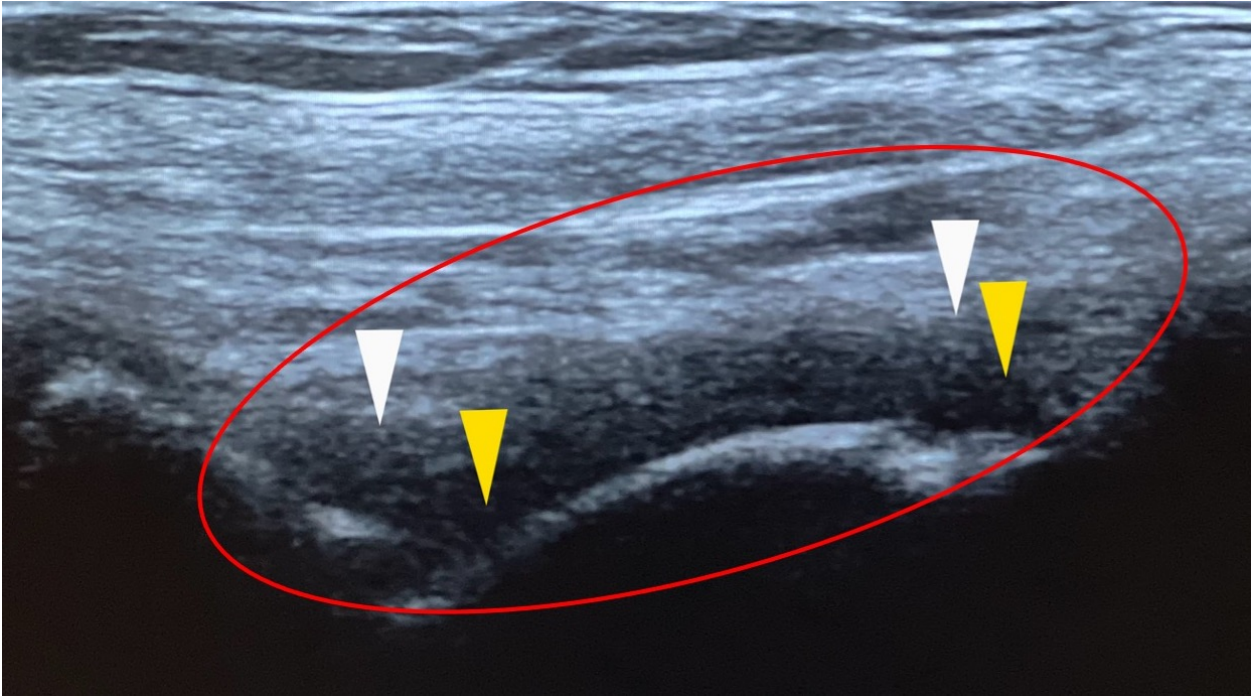


Рисунок 56 – Умеренный синовит голеностопного сустава. Белая стрелка – синовиальная оболочка. Желтая стрелка – синовиальная жидкость

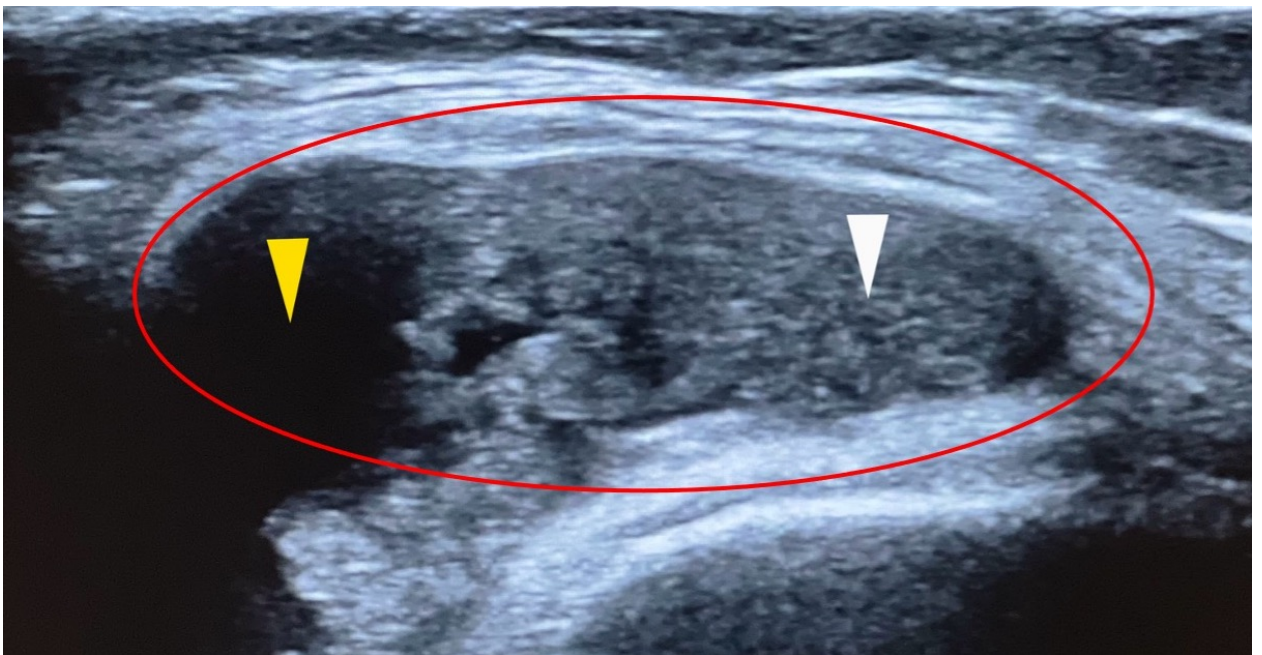


Рисунок 57 – Выраженный синовит коленного сустава с утолщенной синовиальной оболочкой. Белая стрелка – синовиальная оболочка. Желтая стрелка – синовиальная жидкость

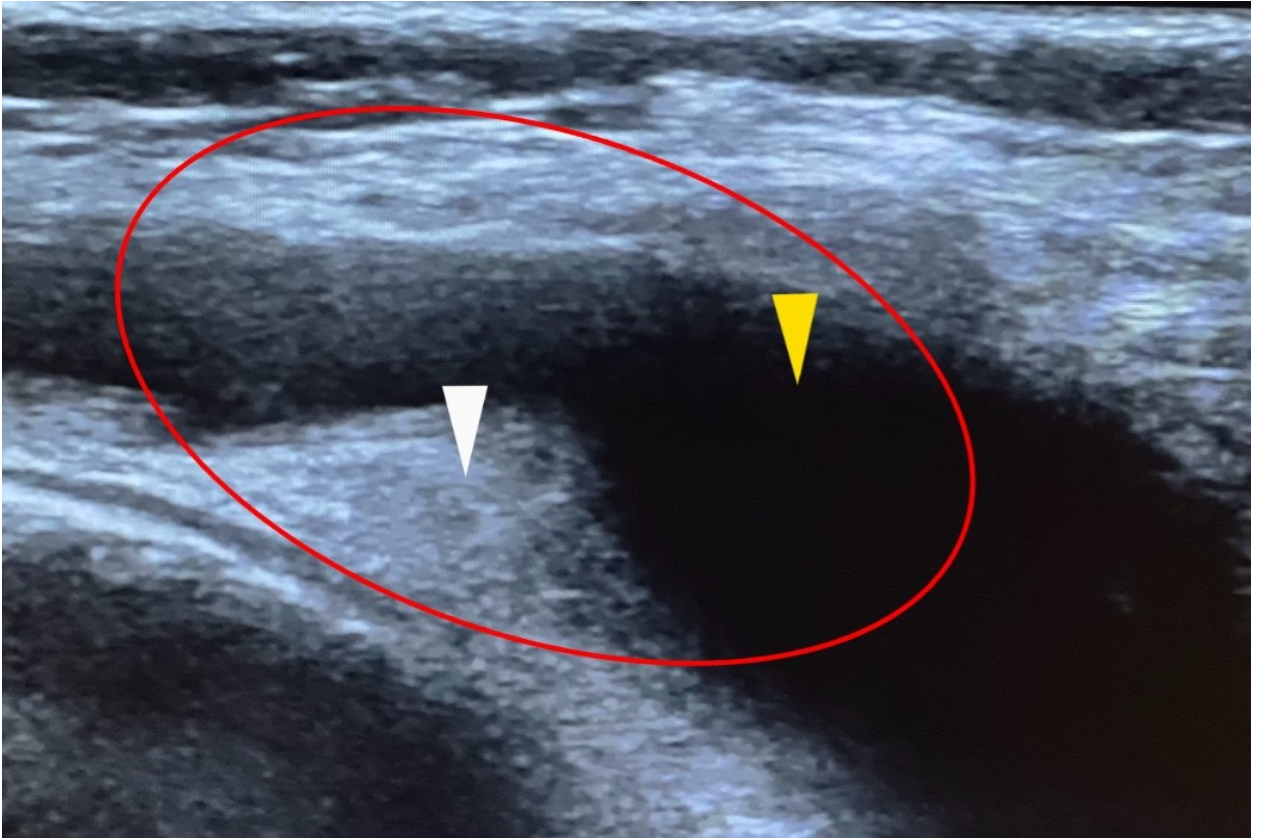


Рисунок 58 – Выраженный синовит коленного сустава. С медиальным заворотом. Белая стрелка – синовиальная оболочка. Желтая стрелка – синовиальная жидкость

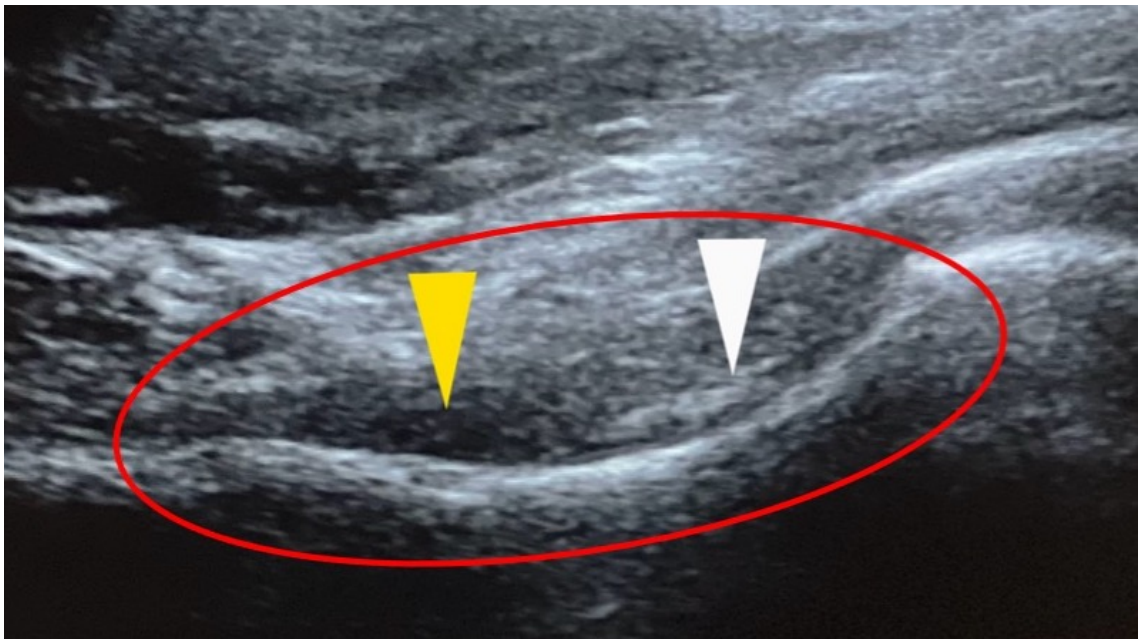


Рисунок 59 – Синовит тазобедренного сустава. Белая стрелка – синовиальная оболочка. Желтая стрелка – синовиальная жидкость

Если УЗИ проводилось через 1–1,5 месяца после периода обострения, то в полости суставов визуализировалось умеренное количество жидкости и неярко

выраженный синовит в виде незначительного утолщения синовиальной оболочки (Рисунки 60–62).

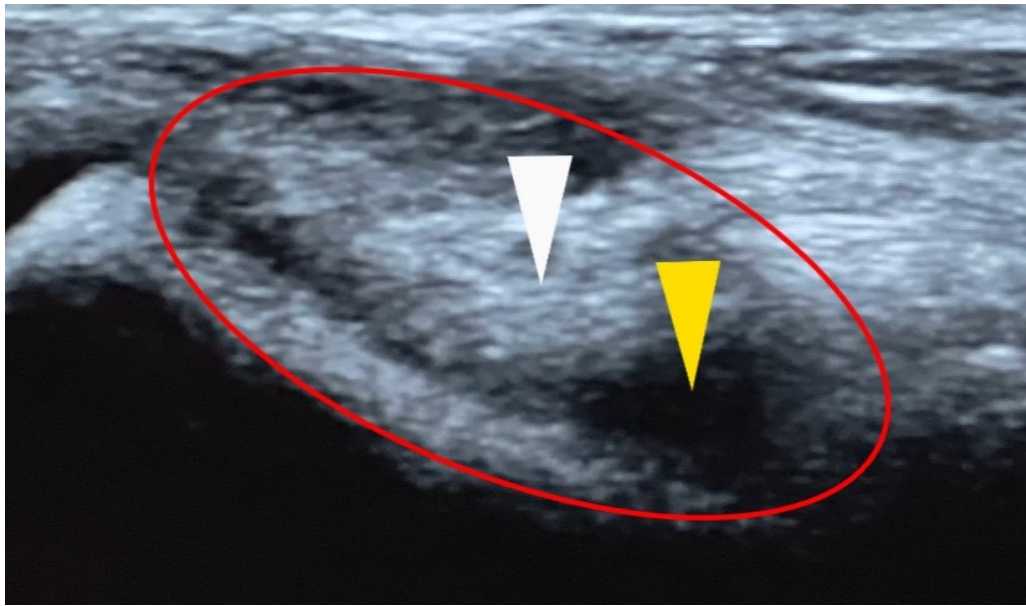


Рисунок 60 – Минимальный синовит голеностопного сустава. Белая стрелка – синовиальная оболочка. Желтая стрелка – синовиальная жидкость

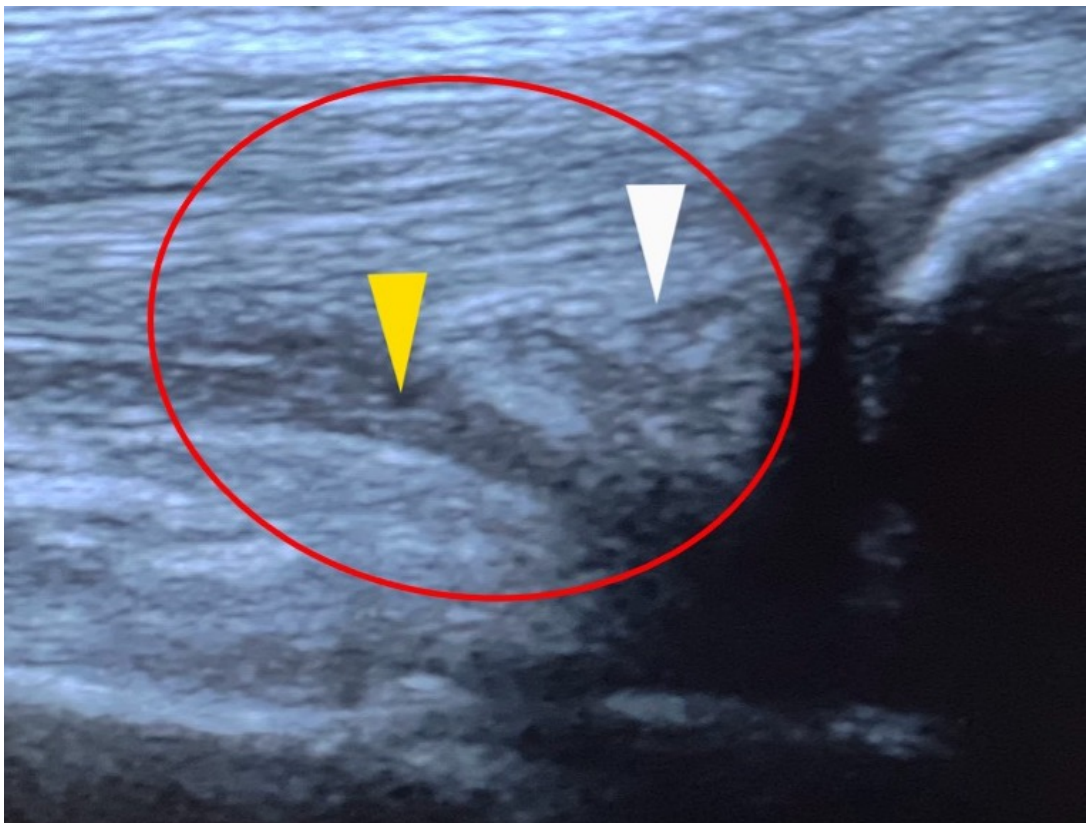


Рисунок 61 – Минимальный синовит коленного сустава. Белая стрелка – синовиальная оболочка. Желтая стрелка – синовиальная жидкость

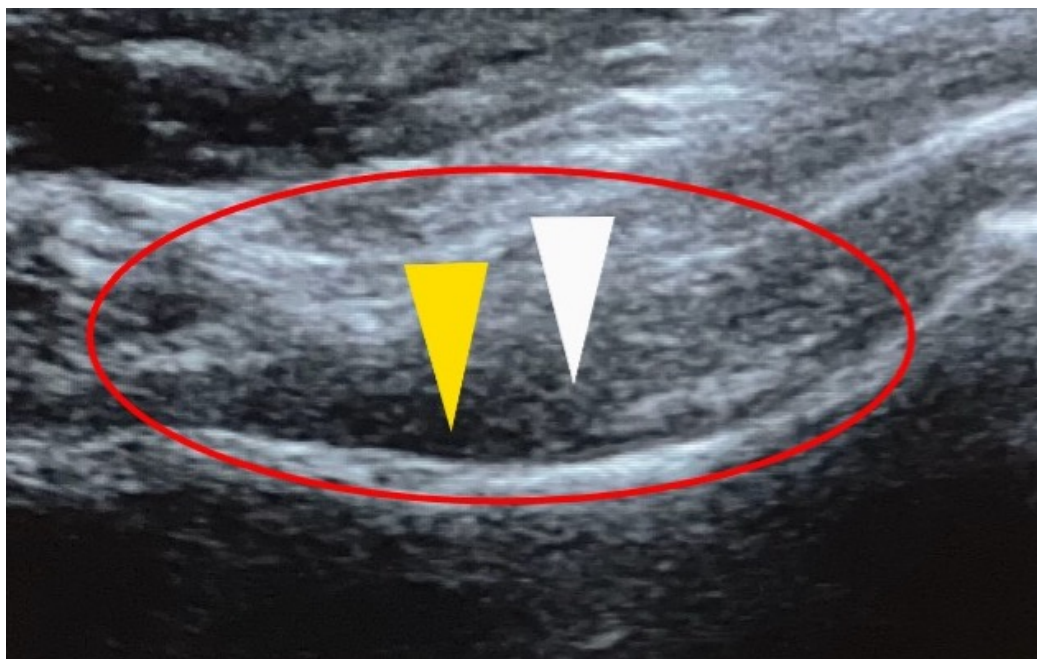


Рисунок 62 – Минимальный синовит тазобедренного сустава. Белая стрелка – синовиальная оболочка. Желтая стрелка – синовиальная жидкость

У 6 пациентов с поражением коленных суставов по задней поверхности с медиальной стороны выявлялась подковообразная анэхогенная структура – киста Бейкера (Рисунок 63, Рисунок 64). Киста Бейкера, или подколенная киста, – это тип скопления жидкости в полости коленного сустава, названный в честь автора, впервые описавшего его. Клинически она сопровождалась отеком в подколенной ямке, болью при движении и ограничением функции коленного сустава. Киста Бейкера может прорываться, и в этом случае при УЗИ между мышцами голени или по задней поверхности бедра появляется возможность увидеть анэхогенную «полоску» без признаков кровотока.

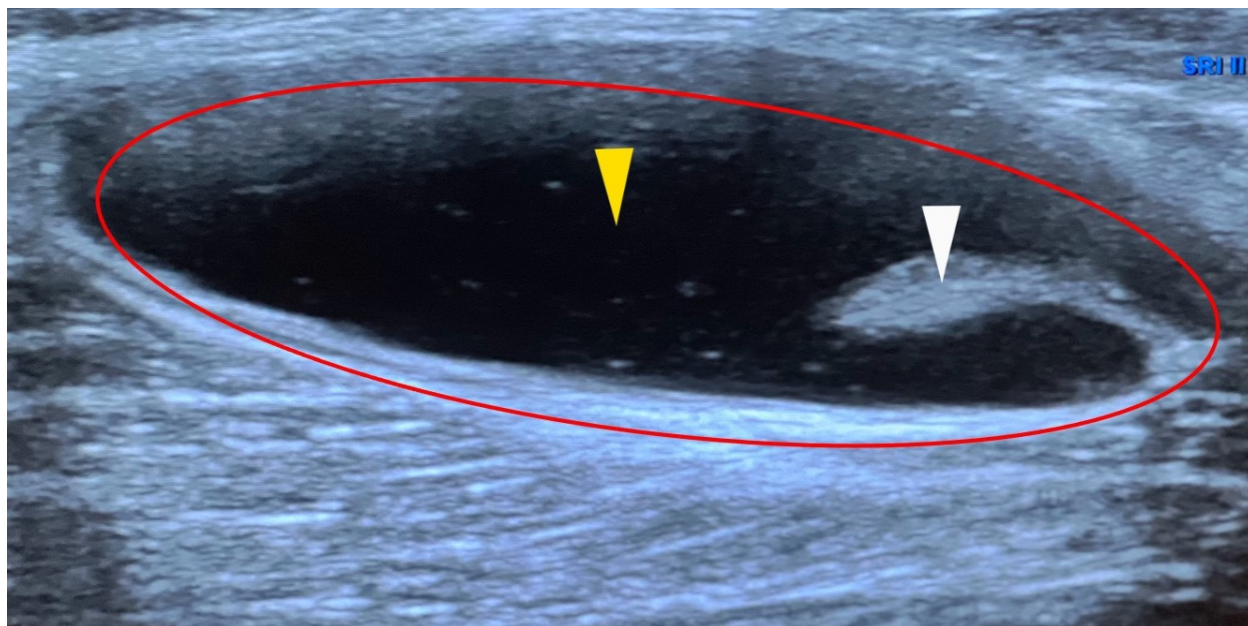


Рисунок 63 – Киста Бейкера. Белая стрелка – синовиальная оболочка. Желтая стрелка – синовиальная жидкость

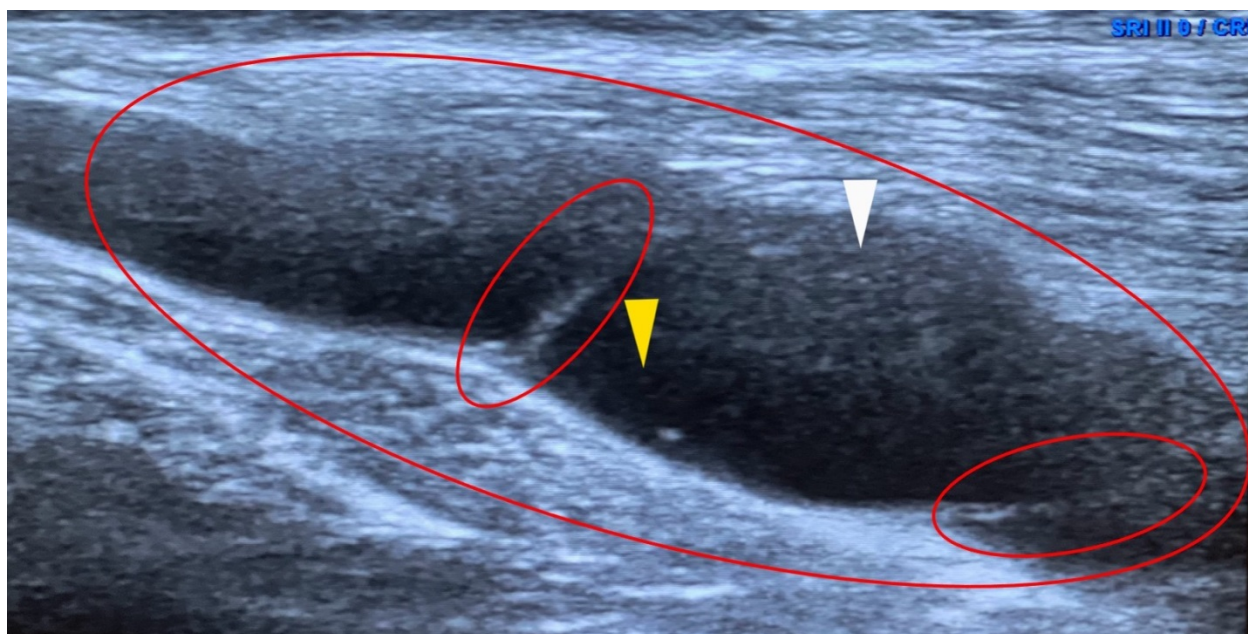


Рисунок 64 – Многокамерная киста Бейкера. Белая стрелка – синовиальная оболочка. Желтая стрелка – синовиальная жидкость

Считается, что изначально мишенью при ПсА является костная ткань и воспаленные энтезы, а не синовиальная оболочка. УЗИ-картина выявленных изменений связок и сухожилий включает в себя энтезопатии собственной связки надколенника и сухожилия четырехглавой мышцы бедра и теносиновиты.

Нам удалось выявить теносиновиты сгибателей пальцев, сгибателей и разгибателей кистей у 5 пациентов. У всех детей появление жидкости в

синовиальном влагалище сухожилия сочеталось с сохранением нормальной эхоструктуры самого сухожилия.

Считается, что при энтезопатиях собственных связок надколенников и сухожилий квадрицепсов преобладает утолщение связки в месте прикрепления, отмечается потеря типичной слоистой структуры, появление мелких гиперэхогенных включений. Также возможны изменения со стороны кости при энтезопатиях в виде неровности кортикального слоя и снижение эхогенности собственной связки надколенника в месте прикрепления кости, с потерей типичной структуры. Подобные изменения обнаруживаются у пациентов с высокой активностью заболевания. В нашей группе исследуемых детей подобных изменений не было отмечено.

У 8 пациентов (с поражениями коленных суставов) рентгенографические исследования коленного сустава изменения не показали, и при клиническом исследовании патологии не было выявлено. Однако эхографическая картина того же сустава показала начальные изменения в виде умеренного неравномерного истончения гиалинового хряща и незначительного количества жидкости в области сустава. У детей был выявлен так называемый «субклинический синовит». Кортикальный слой был представлен в виде неровных и размытых контуров, отмечалось утолщение кортикального слоя надколенника, что позволило сделать предположение о начальных проявлениях артрита, которые были позже подтверждены лабораторными исследованиями (Рисунок 65). 5 пациентам в связи с выявленными на УЗ-исследовании изменениями была усилена базисная терапия в виде назначения метотрексата п/к в дозе 10–15 мг/м², 3 пациента получали терапию в прежнем объеме (сульфасалазин). У пациентов без изменения проводимой терапии в течение 6 месяцев отмечалась дальнейшая генерализация суставного синдрома, а у 5 пациентов, которым была своевременно усилена базисная терапия, суставной синдром не прогрессировал.

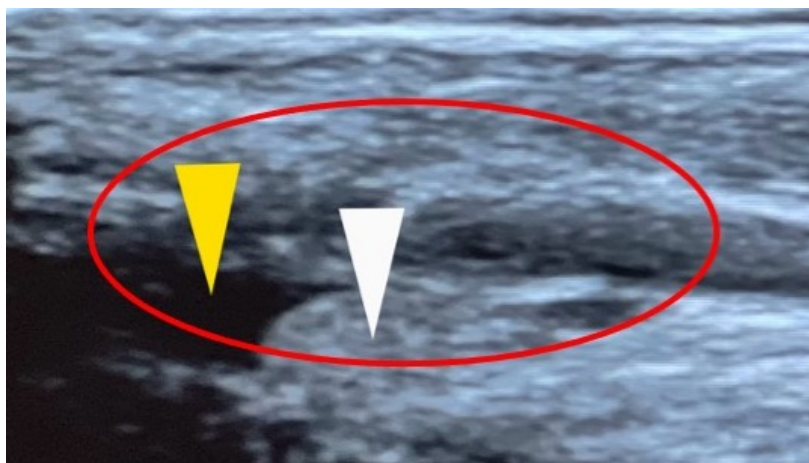


Рисунок 65 – Минимальный синовит коленного сустава. Белая стрелка – синовиальная оболочка. Желтая стрелка – синовиальная жидкость.
Рентгенографические исследования коленного сустава изменения не показали

Костные эрозии по данным УЗИ не были выявлены нами, хотя в доступной литературе описаны случаи обнаружения эрозий и большая чувствительность эхографии в выявлении эрозий по сравнению с классической рентгенографией. Эрозии у детей при заболевании суставов по данным рентгена менее распространены по сравнению со взрослыми пациентами, так как дети имеют больший эпифизарный хрящ. Для того, чтобы это стало рентгенологически заметным, должна разрушиться значительная часть хряща и костной ткани, кроме того, васкуляризация незрелого хряща обеспечивает его репарацию, которой нет у взрослых [111].

Наиболее встречающимися изменениями в суставах у наших пациентов были увеличение количества внутрисуставной жидкости и пролиферация синовиальной оболочки (Рисунок 66). Появление жидкости в суставах определялось у большего числа проведенных УЗИ-исследований (93,3%), и только в 6,7% случаев в суставной полости отсутствовала жидкость, при рентгенологическом исследовании выпот определялся только в 25,8% случаев.

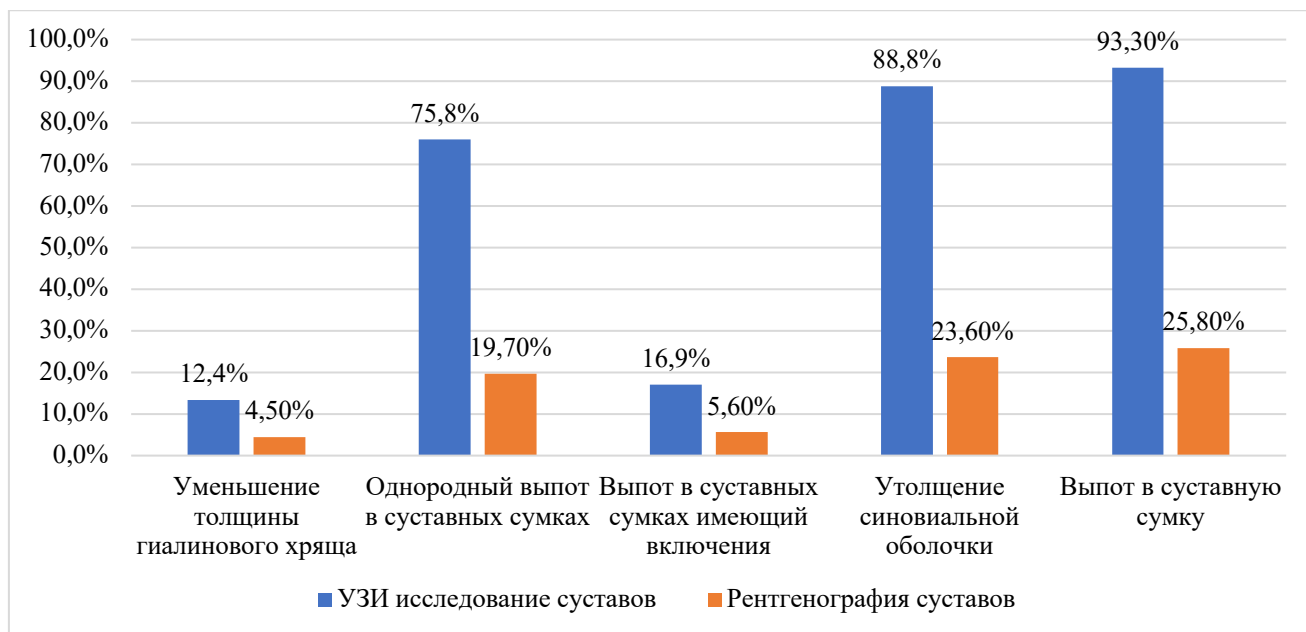


Рисунок 66 – Выявляемость симптомов поражения суставов при УЗИ и рентгенографии у детей с юПсА

По нашим данным, в период обострения преобладал однородный выпот в полость сустава (75,8%). Неоднородность структуры (16,9%) была обусловлена выявлением на фоне анэхогенного содержимого гиперэхогенных включений (фибрин) (Таблица 30). Увеличение синовиальной оболочки в виде диффузного утолщения выявлена в 88,8% суставах. В 12,4% случаях имело место истончение хряща (выявлено у 9 пациентов с длительностью заболевания от 5 лет и более), которое в ряде наблюдений сопровождалось изменением контуров в виде неровности и нечеткости, а в ряде случаев – изменением нормальной эхоструктуры. При рентгенографическом исследовании суставов утолщение синовиальной оболочки было зарегистрировано в 23,6% случаев, а уменьшение толщины гиалинового хряща – в 4,5%.

Степень выявляемости перечисленных симптомов при ультразвуковом и рентгенологическом исследовании статистически значимо ($p < 0,005$) (Р-значение точного критерия Фишера-Фримана-Холтона соответственно $4,5 \cdot 10^{-109}$ и $2,1 \cdot 10^{-12}$).

Таблица 30 – Частота выявляемости отдельных симптомов поражения суставов при УЗИ и рентгенологическом исследовании суставов (178 суставов)

Симптом	Выявлено на исследовании	Число суставов с 95% ДИ				Точная 2-сторонняя значимость критерия Фишера / VS-MPR	Коэффициент сопряженности V Крамера	Отношение шансов
		УЗИ		Rg				
		Случаев	В % к общему числу	Случаев	В % к общему числу			
Уменьшение толщины гиалинового хряща	Нет	138 156 174	82,2 87,6 91,9	152 170 188	91,7 95,5 97,9	0,012 / 6,9	0,14	1,3 3,0 6,9
	Да	14 22 32	8,1 12,4 17,8	4 8 15	2,1 4,5 8,3			
Выпот в суставных сумках	Нет	7 12 20	3,7 6,7 11,1	115 132 150	67,4 74,2 80,2	3,3·10 ⁻⁴²	0,69	20 40 80
	Да	148 166 184	88,9 93,3 96,3	35 46 59	19,8 25,8 32,6			
Однородный	Нет	32 43 56	18,3 24,2 30,8	125 143 161	74,0 80,3 85,7	3,0·10 ⁻²⁷	0,56	8 13 21
	Да	117 135 153	69,2 75,8 81,7	25 35 47	14,3 19,7 26,0			
Включения	Нет	130 148 166	77,1 83,1 88,1	150 168 186	90,3 94,4 97,1	0,001	0,18	1,6 3,4 7,2
	Да	21 30 41	11,9 16,9 22,9	5 10 18	2,9 5,6 9,7			
Утолщение синовиальной оболочки	Нет	13 20 30	7,2 11,2 16,5	118 136 154	69,8 76,4 82,2	8,5·10 ⁻³⁸	0,66	14 26 46
	Да	140 158 176	83,5 88,8 92,8	31 42 55	17,8 23,6 30,2			

Результаты апостериорных попарных сравнений частоты выявляемости симптомов поражений суставов различными методами исследований представлены в Таблице 31.

Таблица 31 – Результаты попарных апостериорных сравнений частоты выявляемости различных симптомов поражения суставов при ультразвуковом и рентгенологическом исследовании

Сравнения пропорций по столбцам ^a						
Исследование	Результат выявления симптома	Тип симптома				
		Уменьшение толщины гиалинового хряща	Выпот в суставных сумках	Однородный	Включения	Утолщение синовиальной оболочки
		(A)	(B)	(C)	(D)	(E)
На УЗИ	Не выявлен	B (.000) C (.000) E (.000)		B (.000) e (.014)	B (.000) C (.000) E (.000)	
	Выявлен		A (.000) C (.000) D (.000)	A (.000) D (.000)		A (.000) c (.014) D (.000)
На Rg	Не выявлен	B (.000) C (.000) E (.000)			B (.000) C (.001) E (.000)	
	Выявлен		A (.000) D (.000)	A (.000) D (.001)		A (.000) D (.000)
<p>Результаты основаны на двусторонних критериях. Для каждой значимой пары ключ категории с меньшей пропорцией столбца появляется в категории с большей пропорцией столбца.</p> <p>Уровень значимости для букв верхнего регистра (A, B, C): .005 Уровень значимости для букв нижнего регистра (a, b, c): .05</p>						
<p>a. Критерии скорректированы для всех парных сравнений в строке каждой внутренней подтаблицы при помощи поправки Бонферрони.</p>						

Шанс выявить «выпот в полость сустава» при артрозонографии (93,3%) в 20 раз выше, чем при рентгенологическом исследовании (25,8%).

Шанс выявить «однородный выпот» при УЗ-исследовании (75,8%) выше в 8 раз, чем при рентгенологическом исследовании (19,7%).

Шанс выявить при артрозонографии симптом «включения фибрина» (16,9%) в 1,6 раз выше, чем при рентгенологическом исследовании.

Шанс выявить «утолщение синовиальной оболочки» при УЗ-исследовании (88,8%) выше в 14 раз, чем при рентгенологическом исследовании (23,6%).

Шанс выявить «уменьшение толщины гиалинового хряща» при артрозонографии (12,4%) выше в 1,3 раза, чем при рентгенологическом исследовании (4,5%).

Исходя из вышеизложенного, можно сделать заключение, что УЗИ суставов является более чувствительным методом по сравнению с рентгенографией, особенно при ранних сроках заболевания ребенка.

Даже в периоды клинической ремиссии могут сохраняться признаки воспаления суставов в виде небольшого утолщения синовиальной оболочки и небольшого количества жидкости в заворотах. При УЗИ в клинически бессимптомных суставах у пациентов с юПсА в периоде клинической ремиссии данные признаки встречались достаточно часто и являлись фактором риска развития рецидива и текущего повреждения сустава [111]. Пациенты с субклиническим синовитом в стадии ремиссии, получающие медикаментозное лечение, у которых при УЗИ регистрировалось повышение васкуляризации синовиальной оболочки, имели более высокий риск обострения, поэтому требовали тщательного контроля и регулярной динамики УЗ-исследований [157]. У пациентов, находящихся в клинической ремиссии и субклиническим синовитом по данным УЗИ, рекомендуется продолжить и даже усилить лечение из-за высокого риска обострения суставного синдрома [157].

Поэтому УЗИ можно использовать в качестве мониторинга для оценки эффективности базисной терапии и в качестве скрининга для выявления первых признаков артрита.

3.3.1. Обсуждение

Обладая рядом несомненных достоинств, рентгенография не может полностью удовлетворять раннюю диагностику воспалительных изменений мягких тканей, сухожильного и связочного аппарата. Одним из главных недостатков этого метода при юПсА является невозможность визуализации синовиальной гиперплазии внутри сустава, а значит, адекватной оценки степени воспалительных изменений. На

ранних сроках развития юПсА суставы на рентгенограмме могут быть интактны. Чувствительность рентгенографии на ранних стадиях юПсА низкая, так как она не позволяет определить изменения в мягких тканях суставов, синовиальной оболочке и периартикулярных мягких тканях.

У больных юПсА обнаруживается поражение всех анатомических структур сустава с разнообразной ультразвуковой картиной. Наиболее встречающимися изменениями в суставах у наших пациентов были увеличение количества внутрисуставной жидкости и пролиферация синовиальной оболочки.

Степень выявляемости симптомов поражения суставов при ультразвуковом и рентгенологическом исследовании статистически значимо ($p < 0,005$) (Р-значение точного критерия Фишера-Фримана-Холтона соответственно $4,5 \cdot 10^{-109}$ и $2,1 \cdot 10^{-12}$).

Выявляемость основных морфологических симптомов при УЗ-исследовании, таких как выпот в полость сустава (однородный и неоднородный), уменьшение толщины гиалинового хряща, утолщение синовиальной оболочки, выше ($p < 0,005$), как и шанс выявить данный симптом по сравнению с рентгенологическим исследованием.

Ультразвуковое исследование является достоверным методом в постановке диагноза юПсА. УЗИ выявляет широкий спектр морфологических изменений в суставах больных псориатическим артритом, более того отмечается зависимость между выраженностью УЗИ-симптомов и тяжестью течения заболевания. Поэтому УЗИ суставов можно использовать при динамическом наблюдении за получаемой терапией у пациентов с юПсА и в качестве скринингового метода у пациентов с псориазом. УЗИ суставов помогает выявить ранние патологические процессы в суставах, не определяемые на рентгенограммах и при клиническом осмотре детей (субклинический синовит), определить стадию заболевания.

3.3.2. Клинический пример 4

Пациентка А., 2013 г. р., пришла на амбулаторный прием в Сеченовский центр материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2021 г. с клиническим диагнозом: Вульгарный псориаз. Девочка предъявляла жалобы на периодические артралгии в коленных суставах после физических нагрузок.

Из анамнеза жизни: девочка от 1 физиологически протекавшей беременности. Роды срочные. Масса при рождении – 3000 г, рост – 51 см, закричала сразу. Раннее развитие без особенностей. Детскими инфекциями не болела. Привита по календарю, без реакций. Реакция Манту: отр. Наследственность: у папы псориаз.

Анамнез заболевания: 2 года назад девочка пошла в школу, что вероятнее всего послужило стрессом для пациентки (детское дошкольное учреждение ребенок не посещал). В октябре 2018 года на волосистой части головы, конечностях у девочки появились эритематозные папулы, покрытые серебристыми чешуйками, которые сливались в бляшки, различной формы. Более толстые белесоватые бляшки отмечались на волосистой части головы. Девочка была консультирована дерматологом, выставлен диагноз: Вульгарный псориаз, назначена местная терапия. Шампунь для головы – Деркос ДС или Керитиол ПСО, на очаги на конечностях мазь Дайвобет, Дайвонекс, в качестве ухода на очаги использовать сыворотку концентрат Кертиол ПСО. Местная терапия с неплохим эффектом. Осенью 2021 года девочка стала посещать танцевальный кружок в школе (2 раза в неделю по 1,5 часа). Занятия танцами девочке нравились, но после них периодически боли в коленных суставах, в связи с чем мама привела ребенка на прием к ревматологу.

Объективно: состояние ребенка удовлетворительное. На коже волосистой части головы гиперемия бледно-розового цвета. На некоторых участках серебристо-белые чешуйки. На коже локтей бледно-розовые пятна с четкими границами на коже предплечий. Придатки кожи не изменены. Отмечается

нарушение осанки. Визуально суставы не изменены. Объем движений полный. Энтезопатий, ригидности позвоночника не выявлено. Девочке рекомендуется сдать общий анализ крови, иммунологию, обследовать на артритогенные инфекции. Также ребенку было проведено УЗИ коленных суставов.

Заключение УЗИ коленных суставов от 20.10.2021 (Рисунок 67). Слева: костные структуры без особенностей. Суставная щель не расширена. Жидкостного компонента в проекции сустава не определяется. Справа: полость сустава расширена, визуализируется умеренное количество выпота по всей окружности сустава, определяется утолщенная синовиальная оболочка. Эхо-картина артрита правого коленного сустава.

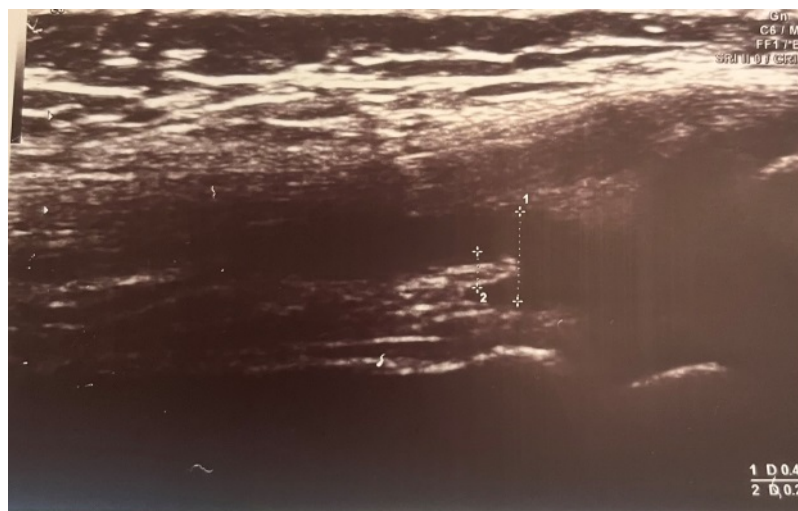


Рисунок 67 – УЗИ правого коленного сустава пациентки с псориазом до назначения базисной терапии метотрексатом

Обследование ребенка воспалительной активности не выявило, результат обследования на артритогенные инфекции был отрицательный. Ребенку рекомендовано ограничить физические нагрузки, местно при болях в суставах мази с НПВП. Через месяц девочка вновь сдала анализы крови: СОЭ 21 мм/час, СРБ 6. Учитывая, что у девочки псориаз и УЗИ-картина артрита, решено ребенку назначить НПВП при болях в суставах и базисную терапию метотрексатом (методжектом) 10 мг в неделю. Повторная консультация через 4 месяца.

Заключение УЗИ суставов от 09.02.2022 (Рисунок 68): правая синовиальная оболочка не утолщена. Собственная связка надколенника не изменена.

Эхоструктура хрящей на мышцелаках не изменена. Синовиальная жидкость 1,5 мм в супрапателлярной сумке. Остальные завороты не расширены, выпота нет. Левый: без патологии. Анализы крови без воспалительной активности.

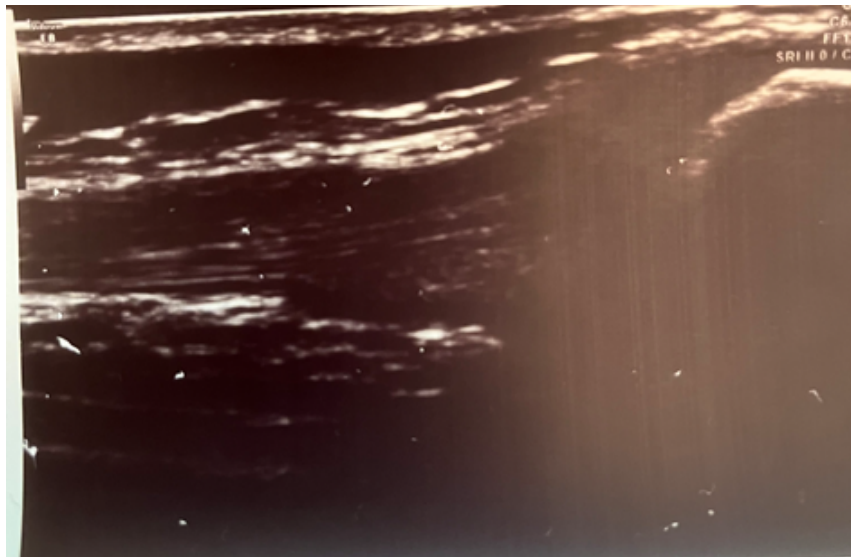


Рисунок 68 – УЗИ правого коленного сустава пациентки с псориазом после назначения базисной терапии метотрексатом

В октябре 2022 года, базисную терапию метотрексатом отменили. Рекомендовали каждые 3 месяца консультацию ревматолога и УЗИ суставов (коленных).

Заключение: данный клинический пример интересен тем, что в нем представлена девочка, заболевшая псориазом в 6-летнем возрасте, триггерным фактором послужило, скорее всего, вхождение в новый детский коллектив (ранее девочка детское дошкольное учреждение не посещала) Наследственность отягощена: псориазом страдает папа ребенка. Девочка получала местную терапию псориаза с хорошим эффектом, но у на фоне физических нагрузок у ребенка стали появляться артралгии в коленных суставах. При этом воспалительной активности заболевания выявлено не было, и клинически суставы были интактны, но УЗИ-обследование выявило признаки артрита. В связи с этим девочке была назначена базисная терапия метотрексатом, с хорошим эффектом, которая помогла предотвратить прогрессирование суставного синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Российской Федерации общая заболеваемость детей псориазом в возрасте от рождения до 14 лет в 2016 г. составила 74,6 на 100 тыс. детского населения, в том числе артропатические формы составляли 9,23 на 100 тыс. детского населения; общая заболеваемость подростков в возрасте 15–17 лет в 2016 г. составила 316,6 на 100 тыс. подростков, из них артропатические формы псориаза составили 9,23 на 100 тыс. детей [1, 41].

На долю ювенильного псориазического артрита у детей приходится от 4% до 9% от всех ювенильных артритов.

Ювенильный псориазический артрит (юПсА) по классификации ICDAR (1998, 2001 г. Дурбан) входит в структуру ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) [15].

Распространенность юПсА в общей популяции США составляет 0,25%, а среди пациентов с псориазом – 11% [103]. По данным объединенного регистра США и Канады (SARRA) юПсА встречается в 5%, а по данным немецкого регистра WIKER в 7,4% случаев [130, 200, 211]. По данным Многоцентрового регистра Союза педиатров в России доля юПсА составляет 0,4% в общей структуре ЮИА [4]. По данным Московского регистра среди пациентов с ЮИА больные с юПсА встречаются с частотой 1% [46]. В Сеченовском центре материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) это заболевание зарегистрировано у 6% детей среди всех пациентов с ЮИА [52].

В педиатрической практике для постановки диагноза юПсА используются Ванкуверские диагностические критерии, но в практическом здравоохранении диагноз юПсА выставляется по мере развития клинического фенотипа заболевания [15, 53].

Диссертационная работа основана на анализе клинико-демографических данных историй болезни 206 пациентов, наблюдавшихся в Сеченовском центре материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский Университет) (директор УДКБ д.м.н., проф. Геппе Н.А., главный врач к.м.н. Грибова Э.П.) и филиале ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» «Клиника им. В.Г. Короленко». Из них 155 больных с юПсА, 31 пациент с псориазом и 20 детей вошли в контрольную группу. Контрольную группу составили пациенты без каких-либо хронических воспалительных неинфекционных заболеваний кожи, в том числе псориаза в анамнезе, а также без заболевания суставов и без отягощенного семейного анамнеза по заболеваниям и кожи и ревматологической патологии. 96 пациентам (45 с юПсА, 31 с псориазом и 20 контрольной группы) было проведено молекулярно-генетическое исследование экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR9*, *TLR2*. 15 пациентам с юПсА, находящихся на генно-инженерной терапии через полгода после начала ее проведения, мы повторили молекулярно-генетическое исследование экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR9*, *TLR2*, а также использовали дополнительный метод анализа ИФА для *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*. 50 пациентам с юПсА проведена артросонография 178 суставов различной локализации с использованием УЗИ-прибора экспертного класса Volusion E8 с высокочастотным линейным датчиком.

Наиболее часто среди пациентов с юПсА встречались девочки (60%), дебют юПсА носил бимодальный характер, с наибольшим пиком заболеваемости детей старшего дошкольного возраста (0–6 лет), второй всплеск заболеваемости приходился на период пубертата (11–15 лет). Вариант дебюта у наших пациентов зависел от возраста и пола. Асимметричный олигоартрит встречался в дебюте с практически одинаковой частотой у девочек (59%) и мальчиков (68%) ($p < 0,005$). У девочек в дебюте чаще встречался ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант юПсА (37%) ($p < 0,005$), у мальчиков – спондилоартрит с поражением периферических суставов (26%) ($p < 0,005$).

В возрасте 0–6 лет и 7–10 лет у мальчиков преобладает асимметричный олигоартрит (100% и 100% соответственно) ($p < 0,005$), в возрасте 11–15 лет чаще остальных встречается спондилоартрит с поражением периферических суставов (73%) ($p < 0,005$).

В возрасте 0–6 лет у девочек преобладает асимметричный олигоартрит (90%) ($p < 0,005$), в возрасте 11–15 лет преобладает ревматоидоподобный (полиартикулярный) артрит (73%) ($p < 0,005$).

По данным литературы считается, что в раннем возрасте (от 1 до 5 лет) дебют юПсА чаще наблюдается у девочек. Для детей с более поздним стартом заболевания гендерное распределение примерно равное или несколько преобладают мальчики [15, 17, 38, 53].

Наиболее значимым провоцирующим фактором начала заболевания у детей с ПсА был стресс 17,4%. В качестве стрессового фактора у наших пациентов наиболее часто выступали такие явления, как смерть близких, домашнего любимца, развод родителей, рождение ребенка в семье, конфликтные ситуации с учителем или одноклассниками.

В группе пациентов с псориазом (60%) стресс достоверно чаще являлся триггером заболевания по сравнению с группой детей с юПсА (36%) (Р-значение точного критерия Фишера $4,0 \cdot 10^{-6}$).

Вторым по значимости фактором была инфекция 13,5%. Дебют заболевания чаще начинался после перенесенной стрептококковой инфекции, гнойничковой (золотистый стафилококк). Огромную роль в качестве триггера заболевания у наших пациентов играла хламидийная, кишечная инфекции, геликобактерная, ОРВИ и даже новая коронавирусная инфекция.

Анализ дебюта заболевания показал тесную взаимосвязь дебюта суставного синдрома с триггерным фактором заболевания: при ревматоидоподобном варианте выше доля пациентов со стрессом (73%) ($p < 0,005$), при спондилоартрите с поражением периферических суставов выше доля инфекционного фактора (60%) ($p < 0,005$).

Роль стресса в настоящее время широко обсуждается в развитии ювенильного псориазического артрита и псориаза, считается, что девочки более подвержены стрессовой ситуации в связи с большей эмоциональностью и более ранним развитием пубертата. Многочисленные литературные данные свидетельствуют, что псориаз сильно коррелирует с эмоциональным фоном [16, 32,

42]. Роль бактерий, в частности стрептококков, в качестве триггера, была известна давно. Колонизация *S. aureus* в очагах поражения встречается примерно у 60% пациентов с псориазом по сравнению с 5–30% в популяции [16, 41]. Поверхностные антигены стрептококка гомологичны человеческим кератином, в частности кератину типа 1 [16, 35, 143]. Эта гомология может привести к перекрестной реактивности с последующими Т-клеточно-опосредованными ответами [35, 167]. Показано, что стрептококковые инфекции носоглотки могут провоцировать дебют псориаза и обострять хронический процесс [35, 84]. В последние годы появились сообщения о триггерной роли НР инфекции, колонизирующей слизистую оболочку желудка. Антитела к НР были выявлены в крови 47% из 32 больных псориазом [42].

Также мы оценили связь с наследственностью: у 58% наблюдаемых пациентов родственники 1 и 2 степени родства страдали псориазом. У детей с олигоартикулярным вариантом дебюта чаще выявлялись отягощенная наследственность по псориазу у родственников 1, 2 степени родства (91%), а отягощенная наследственность по ревматическим заболеваниям чаще встречалась у детей со спондилоартритом с поражением периферических суставов (33%) ($p > 0,05$). Наследственная предрасположенность по псориазу является одним из ведущих факторов в патогенезе детского псориаза и ювенильного псориазического артрита [1, 16, 32, 38, 41, 42, 74, 198]. Первые случаи семейного псориаза были описаны еще в 1881 году R. Willan, и в настоящее время роль генетического фактора не вызывает сомнений. Данные семейных родословных позволяют считать псориаз мультифакториальным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования и неполной пенетрацией генов [42]. Доля генетического компонента составляет 60–70%, средовой 30–40% [188].

Следует отметить, что в дебюте заболевания наиболее частым вариантом юПсА был асимметричный олигоартрит 63,2% ($p < 0,005$). Процесс трансформации варианта заболевания начинался через четыре года от дебюта юПсА. Через 5 лет от начала болезни у 40,7% наблюдаемых детей встречался ревматоидободобный (полиартикулярный) вариант заболевания ($p < 0,005$). Наблюдался определенный

паттерн (рисунок) заболевания от асимметричного олигоартрита до ревматоидоподобного (полиартикулярного варианта).

Чаще в дебюте и в разгар заболевания поражаются коленные (50% и 66,1% соответственно; $p < 0,005$), голеностопные (48,1% и 63,2% соответственно; $p < 0,005$) и тазобедренные (12,3% и 26,5% соответственно; $p < 0,005$) суставы.

Поражение мелких суставов кистей отмечалось в дебюте у 29,6%, в разгар 50,8% ($p < 0,005$) детей, мелких суставов стоп наблюдалось соответственно у 19,3% и 26% ($p < 0,05$) больных.

В разгар заболевания чаще в процесс вовлекался 1-й (61%) ($p < 0,005$) и 3-й (69%) ($p < 0,005$) палец кисти при асимметричном олигоартрите. 1-й палец стопы чаще поражался при спондилоартрите (89%) ($p < 0,005$).

По данным литературы, асимметричный олигоартрит встречается в дебюте юПсА с частотой до 80%, а полиартикулярный – до 15–20% [1, 16, 32, 38, 41, 74, 198]. Наиболее поражаемыми суставами являются коленные суставы, они могут вовлекаться в процесс с частотой до 60–90%, суставы пальцев – в 30–50%, тазобедренные суставы – в 10%, голеностопные – в 10–15% [15, 18, 22, 41, 42, 52, 53, 158].

По данным литературы, около 1/3 пациентов имеют асимметричный артрит суставов пальцев рук или ног. Артрит мелких суставов может сопровождаться типичными псориатическими бляшками или эритемой в проекции пораженных суставов, что довольно характерно для юПсА [41].

Дактилиты были выявлены у 50,8% наших больных. Дактилит (81%) ($p < 0,005$) также чаще встречался при асимметричном олигоартрите.

По литературным данным, дактилит выявляют у 32–48% пациентов с псориатическим артритом [1, 16, 17, 32, 38, 41], он является патогномичным признаком псориатического артрита. В 30% случаев дактилит наблюдается в дебюте псориатического процесса и увеличивается пропорционально длительности течения псориатического артрита. Дактилит свидетельствует о неблагоприятном прогнозе в отношении прогрессирования заболевания [1, 16, 17, 32, 38, 41].

Энтезиты были выявлены у 10,3% и 27,1% наших пациентов соответственно в дебюте и в разгар заболевания. Энтезиты при псориатическом артрите встречаются у 15–25% пациентов, но по мере прогрессирования болезни их частота может увеличиваться до 36–53% [1, 16, 17, 32, 38, 41].

Таким образом, для юПсА характерно асимметричное поражение крупных и мелких суставов с высокой частотой дактилита и энтезитов.

У наших пациентов с юПсА превалировал бляшечный псориаз с частотой 76%. В детской популяции бляшечный псориаз встречается с частотой до 70%. Каплевидный псориаз был выявлен 12,8% больных. В детской популяции этот вариант встречается с частотой 30%. Псориаз волосистой части головы имел место у 36% детей, в детской популяции поражение волосистой части головы встречается в 79% случаев и наиболее часто является первичной локализацией патологического процесса у детей. В настоящее время существуют некоторые данные, говорящие о связи псориаза волосистой части головы и псориатического артрита, но они крайне противоречивы. Так, по данным Y. Saley и соавт. [170], поражение волосистой части головы прогностически служит неблагоприятным признаком и чаще сочетается с псориатическим артритом у 65–70% пациентов. F. Wilson и соавт. [123] относят псориаз волосистой части головы к безусловному предиктору артрита псориатического генеза. Согласно результатам комплексного исследования V. Wrigth, J. Moll [150], псориатический артрит развивается у 82% пациентов, в дебюте у которых отмечалось псориатическое поражение волосистой части головы. Но артрит у 40–45% больных развивался через 12 и более лет от начала кожного процесса, что не позволяет считать псориаз волосистой части головы предиктором псориатического артрита. Но большинство авторов склонны полагать, что псориаз волосистой части головы относят к так называемым «проблемным» локализациям ограниченного псориаза – открытым участкам кожи, что неблагоприятно влияет на качество жизни больного и действительно является отягощаемым фактором развития юПсА [16, 35, 41, 42].

Псориатическая ониходистрофия (коморбидное состояние) выявлена у 23,2% детей. У детей она развивается несколько реже, чем у взрослых, в 39,2% случаев и

наиболее часто у мальчиков. Считается, что в группе больных с вовлечением в процесс ногтевых пластинок можно проследить переход аутоиммунного воспаления из области дермы на связочный аппарат и структуры суставов. Ониходистрофию также относят к факторам риска развития псориатического артрита [20, 206]. В нескольких проспективных исследованиях и метаанализе выявлена связь между псориатическим артритом и ониходистрофией [20, 174]. У 19,2% наших больных наблюдался симптом «наперстка». К факторам риска развития псориатического артрита относят и «симптом наперстка», и явления «онихолизиса» [135].

Сочетанное поражение кожи и ногтевых пластин отмечалось у 20,8% детей с юПсА. Анализ согласованности сочетанного поражения кожи и ногтевых пластин Каппа Fleiss (,000) и Альфа Krippendorff (,000) у детей с юПсА показывает, что согласованность поражений очень высокая: если у пациента отмечено сочетанное поражение кожи и ногтей, то очень высока вероятность, что будут отмечены также и псориатическая ониходистрофия, и симптом «наперстка».

В группах пациентов с ювенильным псориатическим артритом (91%) и псориазом (81%) статистически значимо чаще ($p < 0,005$) остальных встречается бляшечный псориаз, что соответствует литературным данным.

В группе юПсА (68%) чаще, чем в группе псориаза (29%), встречались пациенты с легким течением по PASI ($p < 0,005$).

В дебюте псориатического артрита у подавляющего большинства детей (64,6%) отмечалась I и II степени воспалительной активности заболевания, а у 15,4% активность не была выявлена, у остальных пациентов активность была III степени.

Рентгенологическая картина при ПсА имеет особенности: это сужение суставной щели, резорбция концевых фаланг, крупные эксцентрические эрозии, остеолит, костные пролиферации, паравертебральные оссификаты и краевые синдесмофиты [67, 118], но все эти изменения наблюдаются при длительном течении заболевания и неадекватной терапии. У 60,6% пациентов через три – четыре года от начала болезни наблюдалась I рентгенологическая стадия по

Штейнброкеру (Steinbroker), у 29,6% – II стадия, III рентгенологическая стадия – у 9,8% детей. У всех наших пациентов был хорошо выражен остеопороз, в дебюте околосуставной, затем диффузный. Выявить эрозии, узурацию возможно было только у пациентов с длительным периодом заболевания. Изменения в суставах часто носили асимметричный характер в связи с асимметричностью суставного процесса.

В настоящее время классическая рентгенография, а теперь и цифровая, является основным методом диагностики дегенеративных и воспалительных изменений суставов. Классическая рентгенография позволяет визуализировать и оценить изменения в костных структурах, но мягкотканые изменения ей пока малодоступны. Обладая рядом несомненных достоинств, рентгенография не может полностью удовлетворять раннюю диагностику воспалительных изменений мягких тканей, сухожильного и связочного аппарата. Одним из главных недостатков этого метода при юПсА является невозможность визуализации синовиальной гиперплазии внутри сустава, а значит, адекватной оценки степени воспалительных изменений. На ранних сроках развития юПсА суставы на рентгенограмме могут быть интактны. Чувствительность рентгенографии на ранних стадиях юПсА низкая, так как она не позволяет определить изменения в мягких тканях суставов, синовиальной оболочке и периартикулярных мягких тканях.

Наиболее встречающимися изменениями в суставах у наших пациентов были увеличение количества внутрисуставной жидкости и пролиферация синовиальной оболочки. Появление жидкости в суставах определялось у большего числа проведенных УЗ-исследований (93,3%), при рентгенологическом исследовании выпот определялся только в 25,8% случаев ($p < 0,005$). Шанс выявить этот симптом при артросонографии в 20 раз выше, чем при рентгенологическом исследовании.

В период обострения преобладал однородный выпот в полость сустава – 75,8%, при рентгенологическом исследовании он выявлялся в 19,7% случаев ($p < 0,005$). Шанс выявить однородный выпот при УЗ-исследовании в 8 раз выше, чем при рентгенологическом исследовании.

Неоднородность структуры (16,9%) была обусловлена выявлением на фоне анэхогенного содержимого гиперэхогенных включений (фибрин). На рентгене визуализация неоднородного выпота составляла 5,6% ($p < 0,005$). Шанс выявить этот симптом при ультразвуковом исследовании в 1,6 раз выше, чем при рентгенологическом исследовании.

Увеличение синовиальной оболочки в виде диффузного утолщения выявлена в 88,8 %, при рентгенологическом исследовании зарегистрировано в 23,6% случаев ($p < 0,005$). Шанс выявить симптом при артросонографии в 14 раз выше, чем при рентгенологическом исследовании.

В 12,4% случаях при артросонографии имело место истончение гиалинового хряща, при рентгенологическом исследовании уменьшение толщины гиалинового хряща выявлялось в 4,5% ($p < 0,05$). Шанс выявить истончение гиалинового хряща при УЗ-исследовании в 1,3 раза выше, чем при рентгенологическом исследовании.

Поэтому УЗИ суставов можно использовать при динамическом наблюдении за получаемой терапией, у пациентов с юПсА и в качестве скрининга у пациентов с псориазом. УЗИ суставов помогает выявить ранние патологические процессы в суставах, не определяемые на рентгенограммах и при клиническом осмотре детей (субклинический синовит), определить стадию заболевания.

Существенное место в патогенезе псориаза и псориатического артрита принадлежит дисбалансу провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. TNF- α является ключевым цитокином в ответе врожденного иммунитета, при развитии псориаза и псориатического артрита повышается его концентрация. Белок имеет множество эффектов – от воспаления до апоптоза, также он стимулирует синтез IL-1, IL-6, IL-8, нуклеарный (ядерный) фактор Каппа би (NF- κ B), молекул адгезии (молекул клеточной адгезии ICAM-1, P-селектина, E-селектина) [195]. TNF- α играет одну из ведущих ролей в псориатическом процессе наряду с другими ключевыми игроками, такими как IL-17 [120], STAT3 (signal transducers and activators of transcription – сигнальный белок активатор транскрипции), PPAR γ (peroxisomeproliferator activated receptor γ – рецепторы,

активируемые пероксисомными пролифераторами) [201], IL-22, IL-23, СОМТ (катехол-О-метилтрансфераза) [120].

Установлены статистически значимые изменения экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках больных юПсА и псориазом с разной степенью тяжести. Выявлены достоверные отличия между группой больных юПсА и группами больных с тяжелым и легким поражением при псориазе ($p < 0,05$). При этом уровень экспрессии *TNF-α* в иммунных клетках крови детей с юПсА значительно превышал его уровень у пациентов с псориазом ($p < 0,05$).

Поскольку *TNF-α* участвует в патогенезе аутоиммунных заболеваний, белок стал терапевтической мишенью для лечения псориаза и псориазического артрита. Предполагается, что антагонисты *TNF-α* действуют двумя путями: блокируют *TNF* рецепторы или же, связываясь с *TNF-α*, инактивируют провоспалительную активность цитокина, что клинически проявляется ремиссией симптомов патологии. Так Этанерцепт, Адалimumаб широко используются для лечения псориаза, юПсА, ревматоидного артрита, болезни Крона и некоторых других аутоиммунных заболеваний. Антагонисты *TNF-α* составляют значительную долю на мировом рынке антипсориазных препаратов.

В исследовании для 15 пациентов с юПсА, уровень экспрессии провоспалительных цитокинов у которых был выше в 100 и более раз по отношению к контролю, была назначена терапия генно-инженерными препаратами Этанерцепт – 10 пациентов, Адалimumаб – 5 детей.

В результате терапии через 6 месяцев уровень экспрессии гена *TNF-α* в мононуклеарных клетках больных псориазическим артритом значительно снизился и достоверно не отличался от уровня детей группы контроля.

Используя дополнительный метод анализа, мы подтвердили снижение уровня *TNF-α* на белковом уровне у пациентов после терапии. Результаты экспериментов ИФА, проведенных на той же группе образцов крови, показали снижение уровней *TNF-α* у пациентов с юПсА после лечения до уровня группы контроля.

Ранее неоднократно было показано, что патогенез ПсА управляется врожденными и адаптивными иммунными воспалительными ответами клеток Т-хелперов 17 (Th17) и ключевыми цитокинами в структурах суставов. Было установлено, что уровень IL-6 увеличен в синовиальной оболочке пациентов с ПсА по сравнению с пораженной кожей [211]. Однако, повышенный уровень IL-6 наблюдается не только при ПсА, но и при псориазе [52, 53]. Так линия трансгенных мышей K14-IL-6 проявляет псориазический фенотип псориаза с эпидермальной сверхэкспрессией IL-6 [173].

Удалось получить достоверные различия в уровнях экспрессии гена *IL-6* между пациентами с юПсА и группой пациентов с псориазом с легкой степенью поражения. При этом уровень экспрессии *IL-6* в иммунных клетках крови пациентов с юПсА практически в четыре раза превышал уровень у пациентов с легкой степенью поражения псориазом. Установлено, что также достоверно различались между собой группы пациентов с тяжелым и легким поражением при псориазе ($p < 0,05$).

Было принято решение также использовать *IL-6* в качестве маркера эффективности терапии генно-инженерными (Этанерцепт – 10 пациентов, Адалимумаб – 5 детей) препаратами для той же группы пациентов, уровень экспрессии провоспалительных цитокинов у которых был выше в 100 и более раз по отношению к контролю.

В результате терапии уровень экспрессии гена *IL-6* в мононуклеарных клетках больных юПсА значительно снизился до уровня здорового контроля, что подтверждает его надежность в качестве маркера эффективности терапии.

Используя дополнительный метод анализа, подтверждено снижение уровня IL-6 на белковом уровне у пациентов после терапии Адалимумабом и Этанерцептом. Результаты экспериментов ИФА, проведенных на той же группе образцов крови, показали снижение уровней IL-6 у пациентов с юПсА после лечения до уровня детей группы контроля.

Патогенетическая связь между псориазом и псориазическим артритом хорошо отражает механистические гипотезы патогенеза заболевания.

Псориазная кожа характеризуется гиперплазией эпидермиса и рогового слоя, инфильтрацией эпидермиса нейтрофильными гранулоцитами и инфильтрацией дермы Т-клетками, дендритными клетками и макрофагами, что приводит к клиническим признакам – эритематозным серебристым бляшкам [1, 41]. Аналогичным образом ПсА характеризуется хроническим воспалением, которое вызывает эрозию и потерю костной массы, а также образование новой кости вокруг пораженных суставов [38]. Чрезмерная воспалительная реакция приводит к энтезиту с решающим вкладом IL-17 продуцирующих Т-клеток и энтезальных резидентных клеток, экспрессирующих IL-23 [15, 17].

Решающая роль интерлейкинов семейства IL-17 неоспорима, поскольку повышенные уровни IL-17 и IL-17R были обнаружены как в псориазной коже, так и в синовиальной жидкости пациентов с ПсА [103].

Показаны достоверные различия в уровнях экспрессии гена *IL-17* в мононуклеарных клетках между пациентами с юПсА и детей группы контроля. При этом уровень экспрессии *IL-17* в иммунных клетках крови пациентов с юПсА в 345 раз превышал уровень экспрессии *IL-17* у детей группы контроля. Таким образом, пациенты с юПсА отличаются очень высоким уровнем экспрессии гена *IL-17* в иммунных клетках крови. Высокий уровень экспрессии гена *IL-17* подтверждает его значительную роль в воспалительном процессе у больных с ювенильным псориазным артритом.

Сверхэкспрессия гена *IL-17* в мононуклеарных клетках больных юПсА дала основание проверить данный ген в качестве маркера эффективности терапии генно-инженерными препаратами для группы пациентов с юПсА (10 Этенерцепт, 5 Адалимумаб), уровень экспрессии провоспалительных цитокинов у которых был выше в 100 и более раз по отношению к детям группы контроля.

В результате терапии уровень экспрессии гена *IL-17* в мононуклеарных клетках больных юПсА значительно снизился и достоверно не отличался от показателей пациентов группы контроля.

Используя дополнительный метод анализа, мы подтвердили снижение уровня IL-17 на белковом уровне у пациентов с юПсА после терапии генно-

инженерными препаратами. Результаты экспериментов ИФА, проведенных на той же группе образцов крови, показали снижение уровней IL-17 у пациентов после лечения до уровня группы контроля.

TLR2 – поверхностный мембранный рецептор, распознающий патоген-связанные молекулярные структуры [16]. TLR2 гетеродимеризуется либо с TLR1, либо с TLR6 с образованием функционального рецептора. Одной из наиболее хорошо охарактеризованных функций TLR2 является распознавание различных типов бактериальных липопептидов, включая пептидогликаны, липотейхоевую кислоту, некоторые компоненты микобактерий. Было показано, что TLR2 также способен распознавать эндогенные сигналы опасности, такие как HMGB1 и biglycan [32]. Так, было показано, что адапторный белок SNAPIN, а также некоторые белки теплового шока запускают TLR2-зависимые ответы и аналогичным образом коррелируют с последующими уровнями воспаления [1, 41]. Таким образом, эндогенный запуск TLR2 может также являться вероятным фактором распространения воспаления, которое характерно для широкого круга аутоиммунных заболеваний.

Получены достоверные различия в уровнях экспрессии *TLR2* в мононуклеарных клетках между детьми с юПсА и детьми контрольной группы ($p < 0,05$). При этом уровень экспрессии *TLR2* в иммунных клетках крови пациентов с юПсА в 63 раза превышал уровень экспрессии *TLR2* у детей группы контроля. Таким образом, можно сделать предположение, что пациенты с юПсА отличаются очень высоким уровнем экспрессии гена *TLR2* в иммунных клетках крови, что свидетельствует о его значительной роли в развитии воспалительного процессе у больных юПсА.

Полученные данные не противоречат результатам других исследователей, где утверждалось, что толл-подобные рецепторы, участвуя в различных молекулярных путях с участием провоспалительных цитокинов, управляют псориатическим процессом [15, 103]. Неоднократно было показано, что воспаление суставов при ПсА связано с тем, что синовиальные фибробласты экспрессируют и реагируют на стимуляцию TLR2 [200, 211]. Отмечалась повышенная экспрессия

TLR2 на субпопуляциях моноцитов у пациентов с ПсА [4]. Об участии лейкоцитов в повышении экспрессии TLR синовиальных фибробластов свидетельствует активация TLR2 и TLR4 в синовиальной оболочке провоспалительными цитокинами, такими как IL-12 и IFN γ [46].

Блокада TNF- α приводила к значительному снижению экспрессии TLR2 в моноцитах крови и синовиальной оболочке [52].

Также был проанализирован уровень экспрессии гена *TLR2* в мононуклеарных клетках больных юПсА, которым была назначена терапия генно-инженерными препаратами (10 – Этанерцепт, 5 – Адалимумаб).

В результате терапии уровень экспрессии гена *TLR2* в мононуклеарных клетках больных псориатическим артритом значительно снизился до уровня здорового контроля, что указывает на возможность использования данного показателя в качестве маркера эффективности терапии.

Псориатическая болезнь представляет собой хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, которое может быть инициировано чрезмерной активацией эндосомальных толл-подобных рецепторов (TLR), особенно TLR9 [41]. Толл-подобные рецепторы, участвуя в различных молекулярных путях вместе с провоспалительными цитокинами, управляют псориатическим процессом [1, 38]. Группа внутриклеточных TLR, называемых эндосомальными TLR, участвует в патогенезе и развитии псориаза, воспринимая эндогенную ДНК и РНК, высвобождаемые из мертвых клеток.

Удалось получить достоверные различия в уровнях экспрессии *TLR9* между пациентами с псориазом и юПсА и группой контроля. При этом уровень экспрессии *TLR9* в иммунных клетках крови пациентов с юПсА превышал уровень экспрессии *TLR9* у пациентов с тяжелой и легкой степенью поражения псориазом, но статистически достоверных отличий не было. Больные с юПсА отличаются очень высоким уровнем экспрессии гена *TLR9* в иммунных клетках крови.

Эндосомальные TLR по-разному экспрессируются в разных иммунных клетках. Плазмацитоидные дендритные клетки экспрессируют в основном TLR7 и TLR9, а миелоидные дендритные клетки экспрессируют TLR7 и TLR8 [32]. Таким

образом, комплексы LL37/РНК и LL37/ДНК могут запускать продукцию различных провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- α [200], IL-6 [4, 46, 52, 211], IL-17 [53, 173], S100A8/9 [81, 116], STAT3 [60], PPAR γ [74, 107, 198], COMT [102], а также интерферонов типа I в иммунных клетках путем активации эндосомального TLR9. При этом продуцируемые цитокины активируют T-клетки в клетки Th1, Th22 и Th17, тем самым дополнительно активируя цитокины, приводя к хроническому кожному воспалению [131].

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что пациенты с псориазом и юПсА отличаются очень высоким уровнем экспрессии гена *TLR9* в иммунных клетках крови. Высокий уровень экспрессии гена *TLR9* может стать маркером перехода к таргетной терапии больных псориазом и юПсА. Так, в исследовании для пациентов, уровень экспрессии провоспалительных цитокинов у которых был выше в 100 и более раз по отношению к контролю, была назначена терапия генно-инженерными препаратами.

В результате терапии уровень экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках больных псориазом значительно снизился до уровня здорового контроля, что указывает на возможность использования данного показателя в качестве маркера эффективности терапии.

Таким образом, больные псориазом с тяжелой и среднетяжелой степенью поражения по PASI по уровню экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* в мононуклеарных клетках приближены к состоянию пациентов с ювенильным псориазом, высокий уровень экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* может стать маркером возможного развития суставного процесса у детей с псориазом и основанием для пересмотра терапии пациента. По данным литературы, псориаз встречается только у 17–40% пациентов с псориазом с обширным кожным процессом, но он может возникнуть и у детей с легким течением псориаза по PASI, или же у пациентов без поражения кожных покровов. Да и у наших пациентов с юПсА в 68% случаев отмечалось легкое течение псориаза. Значит, для диагностики артрита у пациентов с псориазом

ориентироваться нужно и на высокий уровень экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* у пациентов легким течением псориаза.

Уровень экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* в мононуклеарных клетках может стать маркером эффективности проводимой терапии генно-инженерными препаратами (Приложение Д).

ИФА также можно использовать в качестве мониторинга уровней *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17* при проведении терапии генно-инженерными препаратами.

ВЫВОДЫ

1. Для клинической картины юПсА характерно развитие суставного синдрома от асимметричного олигоартрита в дебюте (63,2%) до ревматоидоподобного (полиартикулярного) через 5 лет от начала болезни (40,7%) с вовлечением в процесс как крупных: коленных (66,1%, $p < 0,005$), голеностопных (63,2%, $p < 0,005$), тазобедренных (26,5%, $p < 0,005$), так и мелких суставов кистей (50,8%) и стоп (26%) с высокой частотой дактилитов (50,8%) и энтезитов (27,4%) в разгар заболевания. Трансформация суставного синдрома начинается через четыре года от дебюта юПсА.
2. Дебют юПсА зависит от возраста и пола пациентов: асимметричный олигоартрит в дебюте встречается у девочек (59%) и мальчиков (68%) приблизительно с одинаковой частотой, ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант наблюдается чаще у девочек (37%, $p < 0,005$), а у мальчиков – спондилоартрит с поражением периферических суставов (26%, $p < 0,005$).
3. У мальчиков в возрасте 0–6 лет и 7–10 лет чаще встречается асимметричный олигоартрит (100%, $p < 0,005$ и 100%, $p < 0,005$ соответственно), в возрасте 11–15 лет – спондилоартрит с поражением периферических суставов (73%, $p < 0,005$). У девочек в возрасте 0–6 лет преобладает асимметричный олигоартрит (90%, $p < 0,005$), в возрасте 11–15 лет – ревматоидоподобный (полиартикулярный) артрит (73%, $p < 0,005$).
4. В группе пациентов с псориазом (60%) стресс достоверно чаще являлся триггером заболевания по сравнению с группой детей с юПсА (36%) (P -значение точного критерия Фишера 4,0·10⁻⁶). В обеих группах пациентов стресс являлся наиболее значимым провоцирующим фактором. Вторым по значимости провоцирующим фактором был инфекционный. Выявлена взаимосвязь с вариантом дебюта суставного синдрома с провоцирующим фактором заболевания: при ревматоидоподобном варианте чаще в качестве провоцирующего фактора

выступает стресс (73%, $p < 0,005$), при спондилоартрите выше доля инфекционного фактора (60%, $p < 0,005$).

Оценена связь с наследственностью: у детей с олигоартикулярным вариантом дебюта чаще выявлялись отягощенная наследственность по псориазу у родственников 1, 2 степени родства (91%), а отягощенная наследственность по ревматическим заболеваниям чаще встречалась у детей со спондилоартритом с поражением периферических суставов (33%).

5. У детей с юПсА превалировал бляшечный псориаз он встречался с частотой 76%, каплевидный псориаз был выявлен у 12,8% больных. Псориаз волосистой части головы имел место у 36% детей. Псориаз ногтей выявлен у 23,2% детей, у 19,2% больных наблюдался симптом «наперстка». Сочетанное поражение кожи и ногтевых пластин было выявлено у 20,8% пациентов. Структурных различий клинических форм псориаза у детей с юПсА и псориазом не выявлено. У 67,2% детей с юПсА наблюдалось легкое течение псориаза (PASI < 10 баллов), а у детей с псориазом легкое течение отмечалось в 29% случаев.

6. Пациенты с псориазом с тяжелой и среднетяжелой степенью поражения по PASI по уровню экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* в мононуклеарных клетках приближены к состоянию пациентов с ювенильным псориазическим артритом, высокий уровень экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* может стать маркером возможного развития суставного процесса у детей с псориазом и основанием для пересмотра терапии пациента. Но для диагностики артрита у пациентов с псориазом ориентироваться нужно и на высокий уровень экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* у пациентов легким течением псориаза.

Уровень экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* в мононуклеарных клетках может стать маркером эффективности проводимой терапии генно-инженерными препаратами.

ИФА также можно использовать в качестве мониторинга уровней *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17* при проведении терапии генно-инженерными препаратами.

7. УЗИ суставов является более чувствительным методом по сравнению с рентгенографией (особенно в первые годы заболевания). Шанс выявить увеличение количества внутрисуставной жидкости при артрозонографии в 20 раз выше, чем при рентгенологическом исследовании. Шанс выявить однородный выпот при УЗ-исследовании в 8 раз выше, чем при рентгенологическом исследовании. Шанс выявить неоднородность структуры выпота (на фоне анэхогенного содержимого гиперэхогенных включений (фибрина)) при ультразвуковом исследовании в 1,6 раз выше, чем при рентгенологическом исследовании. Шанс выявить увеличение синовиальной оболочки в виде диффузного утолщения при артрозонографии в 14 раз выше, чем при рентгенологическом исследовании. Шанс выявить истончение гиалинового хряща при УЗ-исследовании в 1,3 раза выше, чем при рентгенологическом исследовании.

УЗИ суставов предпочтительно проводить детям, так как это неинвазивный метод, он не имеет противопоказаний его можно проводить многократно, за один сеанс можно посмотреть несколько суставов, этот метод не требует седации ребенка.

8. В новый алгоритм ранней диагностики ювенильного псориатического артрита помимо всем известным клиническим признакам неблагоприятного течения псориаза и возможной трансформации его в юПсА (наличие дактилитов, энтезитов, псориатическая ониходистрофия, симптом «наперстка», псориаз волосистой части головы, феномен Кебнера, отягощенность по псориазу или ревматическим заболеваниям и так называемые продромальные симптомы юПсА у ребенка: слабость, скованность, артралгии) необходимо включить ультразвуковое исследование суставов в качестве скрининга у детей с псориазом для выявления первых признаков артрита и для мониторинга базисной терапии и молекулярно-генетические методы экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* для выявления высоких показателей экспрессии генов этих интеркинов и рецепторов, свидетельствующих о возможном развитии артрита у детей с псориазом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем детям с псориазом необходимо (даже при отсутствии воспалительной активности заболевания) и при наличии симптомов неблагоприятного течения псориаза, таких как: поражение волосистой части головы и /или наличие феномена Кебнера, и /или продромальных симптомов юПсА (слабость, скованность, артралгии), и /или дактилитов, и /или энтезитов, и /или псориатической ониходистрофии, и /или симптома «наперстка», – проводить 2 раза в год УЗИ коленных и межфаланговых суставов кистей и стоп и 2 раза в год консультации ревматолога для выявления первых признаков артрита.
2. У пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, имеющих симптомы высокого риска трансформации заболевания в юПсА, такие как: отягощенный анамнез по псориазу (особенно по отцовской линии), и /или ассиметричный олигоартрит, и /или энтезиты, и /или дактилиты, и /или поражение межфалангового сустава I пальца, и /или поражение проксимального межфалангового сустава V пальца кисти, – должны осматриваться дерматологом 2 раза в год для выявления первых признаков псориаза.
3. Уровень экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* в мононуклеарных клетках может быть маркером эффективности проводимой терапии. ИФА можно также использовать в качестве мониторинга уровней *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*. Высокие показатели экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* цитокинов и рецепторов у пациентов с псориазом могут свидетельствовать о возможной трансформации в ювенильный псориатический артрит и требовать усиления терапии.
4. В связи с выявленной триггерной ролью стресса и инфекции при юПсА и псориазе все пациенты с этой патологией должны наблюдаться клиническим психологом и обследоваться на инфекции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АНФ – антинуклеарный фактор

АТ – антитела

АЦПП – антитела к циклическому цитруллин-содержащему пептиду (Anti-citrullinated protein antibodies)

БМАРП – базисные противоревматические препараты

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

ГК – топические глюкокортикоиды

ДИ – доверительный интервал

ИФА – иммуноферментный анализ

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ПсА – псориатический артрит

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

РФ – ревматоидный фактор

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

юПсА – ювенильный псориатический артрит

ACSRpedi – критерии Американской коллегии ревматологов для педиатрических пациентов

BIKER – Biologics in Paediatric Rheumatology (Biologika in der Kinderrheumatologie)

CARRA – Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance

CHAQ – Childhood Health Assessment Questionnaire

CLIPPER – Clinical Study In Paediatric Patients of Etanercept for Treatment of ERA, PsA, and Extended Oligoarthritis

COMT – Catechol-O-methyl transferase, катехол-О-метилтрансфераза

CDLQI – Children’s Dermatology Life Quality Index

EULAR – European League Against Rheumatism

GRAPPA – Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, группа по изучению и оценке псориатического артрита

HLA – Human Leukocyte Antigens, человеческий лейкоцитарный антиген

IL – Interleukin, интерлейкин

ILAR – International League of Associations for Rheumatology

LT- α – Lymphotoxin-alpha, лимфотоксин-альфа

MTX – метотрексат

NF- κ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, нуклеарный (ядерный) фактор Каппа би

OMERACT – Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials, международная инициатива по улучшению оценки результатов в ревматологии

PAMP – pathogen-associated molecular patterns, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны

PASI – Psoriasis area severity index (площадь и тяжесть псориатических поражений)

PPAR γ – Peroxisomeproliferator Activated Receptor γ ; рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами

PRR – pattern recognition receptors; рецепторы, обеспечивающие распознавание образа

STAT3 – signal transducers and activators of transcription, сигнальный белок-активатор транскрипции

TLR – Toll-like receptors, толл-подобные рецепторы

TNF- α – Tumor necrosis factor alpha, фактор некроза опухоли альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич, В.П. Клинические особенности псориаза у детей и подростков / В.П. Адаскевич, М.А. Катина // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2018. – № 2. – С. 83–88.
2. Актуальные вопросы ультразвукового исследования суставов при ювенильных артритах (обзор литературы) / К.А. Максёнова, А.К. Артамонов, М.А. Канева [и др.] // Визуализация в медицине. – 2022. – Т. 4. – № 3. – С. 41–49.
3. Алексанян, К.В. Оценка эффективности и безопасности разных режимов терапии ювенильного псориазического артрита: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия / Алексанян Карина Владимировна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 156 с.
4. Алексеева, Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение / Е.И. Алексеева // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14. – № 1. – С. 78–94.
5. Бакулев, А.Л. Псориаз в педиатрической практике / А.Л. Бакулев, Е.Е. Тальникова // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19. – № 6. – С. 496–499.
6. Биологическая терапия в педиатрической ревматологии / А.А. Баранов, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10. – № 1. – С. 5–16.
7. Блокаторы фактора некроза опухолей α при псориазическом артрите у детей / С. Чебышева, Е. Жолобова, И. Шахбазян, А. Мелешкина, О. Розвадовская, Н. Геппе // Врач. – 2010. – № 1. – С. 27–28.
8. Болевич, С.Б. Псориаз: современный взгляд на этиопатогенез / С.Б. Болевич, А.А. Уразалина // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – № 2 (42). – С. 202–206.
9. Гаранян, Л.Г. Оптимизация ведения больных вульгарным псориазом с учетом коморбидности, психического статуса и социально-экономического статуса: дис.

... канд. мед. наук: 14.01.10 – Кожные и венерические болезни / Гараян Лусинэ Гарегиновна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2019. – 149 с.

10. Значение ультразвуковой диагностики в ведении пациентов с ювенильным псориатическим артритом / С.Н. Чебышева, Н.А. Геппе, А.В. Полянская, Л.А. Галстян, Н.В. Алексакова, А.В. Желанникова, Х.Х. Гаджиева, О.Г. Ширинская, А.Д. Пильх, Т.Я. Шевченко, М.Н. Николаева, Е.Ю. Афонина, И.М. Корсунская, Л.Р. Сакания, И.М. Фарбер // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2023. – № 2. – С. 205–209.

11. Изменение экспрессии IL-17 у педиатрических больных псориатическим артритом / С.Н. Чебышева, В.В. Соболев, Н.А. Геппе, А.Г. Соболева, И.М. Корсунская // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 14. – С. 71–75.

12. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии / А.А. Кубанова, Д.Ф. Николас, Л. Пьюиг // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. – № 1. – С. 35–47.

13. Катина, М.А. Псориаз: методические рекомендации / М.А. Катина, И.В. Тихоновская. – 2 изд. (адаптированное). – Витебск: ВГМУ, 2022. – 42 с. – Текст: непосредственный.

14. Климентенко, Н.Л. Ультразвуковые аспекты диагностики и определения активности псориатической артропатии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия / Климентенко Надежда Леонидовна; ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» СО РАМН. – Томск, 2012. – 112 с.

15. Клинические особенности псориатического артрита в детском возрасте / С.Н. Чебышева, Н.А. Геппе, Е.С. Жолобова, К.В. Алексанян, А.В. Мелешкина, Д.В. Дагбаева // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19. – № 10. – С. 22–26.

16. Ключевые аспекты псориаза у детей / Е.В. Дворянкова, З.А. Невозинская, О.В. Ваал, М.И. Дениева, И.М. Корсунская, С.Н. Чебышева // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19. – № 10. – С. 16–21.

17. Корешкова, К.М. Качество жизни у больных псориазом / К.М. Корешкова, З.Р. Хисматуллина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97. – № 3. – С. 56–65.
18. Коротаева, Т.В. Псориаз: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение / Т.В. Коротаева, Ю.Л. Корсакова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – № 1. – С. 60–69.
19. Коротаева, Т.В. Псориаз: патогенетическое обоснование современных терапевтических подходов / Т.В. Коротаева // Доктор. Ру. – 2021. – Т. 20. – № 7. – С. 19–25.
20. Круглова, Л.С. Риски и предикторы развития псориаза при псориазе и вопросы раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов / Л.С. Круглова, А.Н. Львов, А.В. Пушкина // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 289–296.
21. Круглова, Л.С. Псориаз в детском возрасте: клиническое течение и тактика ведения / Л.С. Круглова, О.Б. Тамразова, Р.А. Иванов // Журнал международной медицины. Педиатрия/Неонатология. – 2019. – Т. 2. – № 36. – С. 19–25.
22. Лиля, А.М. Псориаз: патогенетические особенности и инновационные методы терапии / А.М. Лиля, Е.Л. Насонов, Т.В. Коротаева // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – № 6. – С. 685–691.
23. Материкин, А.И. Функция крупных сосудов при псориазе у детей с нормальной и избыточной массой тела на фоне терапии метотрексатом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия; 14.01.10 – Кожные и венерические болезни / Материкин Александр Игоревич; ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России. – Москва, 2018. – 108 с.
24. Место ультразвуковой диагностики при псориазе у детей / С.Н. Чебышева, Н.А. Геппе, А.В. Мелешкина, Е.С. Жолобова, Т.Я. Шевченко, А.А. Леонтьева // Лечащий врач. – 2015. – № 8. – С. 54–56.
25. Метотрексат в комплексной терапии ювенильного идиопатического артрита / Е.С. Жолобова, М.Н. Николаева, С.Н. Чебышева, А.В. Мелешкина,

О.Ю. Лоскутова, Л.А. Галстян, Е.Ю. Афонина // Современная ревматология. – 2018. – Т. 12. – № 3. – С. 98–102.

26. Мурашкин, Н.Н. Современные особенности клинического полиморфизма, эпидемиологических и медико-социальных характеристик дерматозов с хроническим течением в детском возрасте (на примере Краснодарского края): дис. ... док. мед. наук: 14.01.10 – Кожные и венерические болезни; 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение / Мурашкин Николай Николаевич; ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздравсоцразвития России». – Москва, 2011. – 254 с.

27. Мурашкин, Н.Н. Сравнительная оценка эффективности и безопасности ингибиторов TNF и IL12/23 в терапии псориаза у детей / Н.Н. Мурашкин, Э.Т. Амбарчян // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15. – № 6. – С. 455–463.

28. Некоторые проблемы ультразвуковой визуализации суставов при ранней диагностике ювенильного ревматоидного артрита / Е.В. Сулика, И.И. Акиншин, Т.О. Горбунова [и др.] // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 2. – С. 106–109.

29. Оказание медицинской помощи детям с псориазом / Союз педиатров России, Научный центр здоровья детей; под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Н.Н. Мурашкина. – Москва: ПедиатрЪ, 2016. – 64 с. – ISBN 978-5-906332-80-6. – Текст: непосредственный.

30. Особенности и тенденции заболеваемости и распространенности псориаза в субъектах Российской Федерации за период 2009-2017 гг. / Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, Т.А. Сырнева [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2021. – № 8. – С. 9–15.

31. Особенности клинической картины псориазического артрита у детей / К.В. Алексанян, С.Н. Чебышева, Е.С. Жолобова, А.В. Мелешкина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 3. – С. 67–73.

32. Особенности псориаза у детей / В.Н. Красникова, С.Н. Чебышева, Л.Р. Сакания, И.М. Корсунская // Медицинский Совет. – 2022. – Т. 16. – № 19. – С. 110–113.

33. Оценка эффективности и безопасности терапии адалимумабом у детей с ювенильным псориатическим артритом / К.В. Алексанян, Е.С. Жолобова, С.Н. Чебышева, А.В. Мелешкина, Л.А. Галстян, Е.Ю. Попова, М.Н. Николаева // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15. – № 3. – С. 27–35.
34. Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у детей с ювенильным псориатическим артритом / К.В. Алексанян, Е.С. Жолобова, С.Н. Чебышева, А.В. Мелешкина, М.Н. Николаева, Е.Ю. Попова, Л.А. Галстян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65. – № 4. – С. 108–116.
35. Патогенез и терапия псориаза и псориатического артрита / Е.В. Матушевская, М.В. Коновалова, Е.В. Владимирова, Е.В. Свирщевская // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18. – № 5. – С. 626–634.
36. Педиатрия: клинические рекомендации / Союз Педиатров России; гл. ред. А.А. Баранов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 257 с. – ISBN: 5-9704-0107-2. – Текст: непосредственный.
37. Положительный опыт применения препарата метотрексат у подростка с псориатическим артритом / С.Н. Чебышева, Е.С. Жолобова, Н.А. Геппе, А.В. Мелешкина, М.Н. Николаева, К.В. Алексанян // Лечащий врач. – 2017. – № 4. – С. 47.
38. Потекаев, И.Н. Псориатическая болезнь / И.Н. Потекаев, Л.С. Круглова. – Москва: Группа МДВ, 2014. – 263 с. – ISBN: 978-5-906748-02-7. – Текст: непосредственный.
39. Потенциальная воспалительная роль толл-подобного рецептора 2 при псориатическом артрите / В.В. Соболев, С.Н. Чебышева, Е.В. Денисова, С.И. Артемьева, Н.А. Геппе, А.Г. Соболева, И.М. Корсунская // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 2. – С. 84–88.
40. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генноинженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит,

- болезнь Крона) / Д.И. Абдулганиева, А.Л. Бакулев, Е.А. Белоусова [и др.] // Современная ревматология. – 2018. – Т. 12. – № 3. – С. 4–18.
41. Псориаз / Л.С. Круглова, А.Л. Бакулев, Т.В. Коротаева [и др.]. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 320 с. – ISBN: 978-5-9704-7105-0. – Текст: непосредственный.
42. Псориаз и псориатический артрит / В.А. Молочков, В.В. Бадочкин, В.И. Альбанова, В.А. Волнухин. – Москва: КМК, 2007. – 300 с. – Текст: непосредственный.
43. Псориаз и псориатический артрит в детском возрасте / Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19. – № 6. – С. 444–451.
44. Псориатический артрит: причины проявления, симптомы и методы лечения. URL: <https://pol5.ru/zabolevaniya/daktilit-lechenie.html> – Текст: электронный. (Дата обращения: 08.08.2023)
45. Сакания, Л.Р. Роль полиморфизма гена DBH в развитии тревожного и депрессии у больных псориазом и псориатической артропатией / дис. ... канд. мед. наук: 3.1.23 Дерматовенерология / Сакания Луиза Руслановна; ФГАУО ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2021. – 120 с.
46. Севостьянов, В.К. Структура ювенильного идиопатического артрита по данным регистра детей с ревматическими заболеваниями в Москве / В.К. Севостьянов, Е.С. Жолобова, Д.В. Мелик-Гусейнов // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2017. – Т. 1. – № 1. – С. 6–10.
47. Системная терапия псориаза в детском возрасте (часть II): вопросы биологической терапии / Л.С. Намазова-Баранова, Н.Н. Мурашкин, Э.Т. Амбарчян, А.И. Материкин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 6. – С. 100–107.
48. Сложный больной в практике педиатра-ревматолога / [Н.А. Геппе и др.]; под ред. Н.А. Геппе, Т.В. Рябовой. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2008. – 310 с. – ISBN 978-5-8948-1674-6. – Текст: непосредственный.

49. Современные методы диагностики и лечения псориатического артрита у детей / С.Н. Чебышева, Е.С. Жолобова, Н.А. Геппе, А.В. Мелешкина, О.С. Розвадовская, Г.В. Михалева // Лечащий врач. – 2010. – № 4. – С. 34.
50. Ультразвуковая диагностика при псориатическом артрите у детей / С.Н. Чебышева, Н.А. Геппе, А.В. Мелешкина, Е.С. Жолобова, Т.Я. Шевченко, А.А. Леонтьева, К.В. Алексанян // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2016. – № 1. – С. 84–86.
51. Чамурлиева, М.Н. Выявляемость периферических и аксиальных проявлений псориатического артрита у больных псориазом в дерматологической практике / М.Н. Чамурлиева, Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13. – № 4. – С. 48–54.
52. Чебышева, С.Н. Диагностика, клиника и терапия псориатического артрита у детей / С.Н. Чебышева, Е.С. Жолобова, А.В. Мелешкина // Доктор.Ру. – 2012. – № 9 (77). – С. 32–36.
53. Чебышева, С.Н. Псориатический артрит / С.Н. Чебышева. В кн.: Руководство по детской ревматологии / Под редакцией Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 720 с. – С. 285–299. – ISBN: 978-5-9704-1588-7. – Текст: непосредственный.
54. Экспрессия гена TLR9 в иммунных клетках пациентов с псориатической болезнью / С.Н. Чебышева, В.В. Соболев, Е.В. Денисова, А.Г. Соболева, Н.А. Геппе, И.М. Корсунская // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24. – № 8. – С. 537–540.
55. Экспрессия гена TNF- α в иммунных клетках больных псориазом и псориатическим артритом / В.В. Соболев, С.Н. Чебышева, Н.А. Геппе, К.В. Каткова, А.Г. Соболева, И.М. Корсунская // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 13. – С. 6–10.
56. Энтезит и псориатическая онихопатия как предрасполагающие факторы псориатического артрита у пациентов, больных псориазом / Т.Г. Сидорчик, В.А. Линева, М.А. Радзыня [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94. – № 1. – С. 38–50.

57. A Comparison of Radiographic Joint Space Width Measurements Versus Ultrasonographic Assessment of Cartilage Thickness in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis / D.Ø. Pradsgaard, A. Hørlyck, A.H. Spannow [et al.] // *J Rheumatol.* – 2019. – Vol. 46. – № 3. – P. 301–308.
58. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis / G.H. Kingsley, A. Kowalczyk, H. Taylor [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2012. – Vol. 51. – № 8. – P. 1368–1377.
59. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients with Enthesitis-Related Arthritis / R. Burgos-Vargas, S.M.L. Tse, G. Horneff [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2015. – Vol. 67. – № 11. – P. 1503–1512.
60. A retrospective cohort study to evaluate the development of comorbidities, including psychiatric comorbidities, among a pediatric psoriasis population / A.S. Paller, J. Schenfeld, N.A. Accortt, G. Kricorian // *Pediatr Dermatol.* – 2019. – Vol. 36. – № 3. – P. 290–297.
61. A validation study of the Simple Psoriatic Arthritis Screening (SiPAS) questionnaire to screen psoriasis patients for psoriatic arthritis / F. Salaffi, M. Di Carlo, M.M. Luchetti [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2018. – Vol. 36. – № 1. – P. 127–135.
62. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis / A.V. Ramanan, A.D. Dick, A.P. Jones [et al.] // *N Engl J Med.* – Vol. 376. – № 17. – P. 1637–1646.
63. Addition or removal of concomitant methotrexate alters adalimumab effectiveness in rheumatoid arthritis but not psoriatic arthritis / F. Behrens, M. Koehm, E.C. Schwaneck // *Scand J Rheumatol.* – 2019. – Vol. 48. – №5. – P. 375–382.
64. Amplifying the concept of psoriatic arthritis: The role of autoimmunity in systemic psoriatic disease / M.S. Chimenti, F. Caso, S. Alivernini [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2019. – Vol. 18. – № 6. – P. 565–575.
65. Ansell, B.M. Diagnosis of “probable” Still’s disease and its outcome / B.M. Ansell, E.G. Bywaters // *Ann Rheum Dis.* – 1962. – Vol. 21. – № 3. – P. 253–262.

66. Ansell, B.M. Juvenile psoriatic arthritis / B.M. Ansell // *Baillieres Clin Rheumatol.* – 1994. – Vol. 8. – № 2. – P. 317–332.
67. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and IL-23p19 in psoriatic arthritis / S. Shibata, Y. Tada, M. Komine [et al.] // *J Dermatol Sci.* – 2009. – Vol. 53. – № 1. – P. 34–39.
68. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis / L. Bogliolo, C. Alpini, R. Caporali [et al.] // *J Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32. – № 3. – P. 511–515.
69. Antinuclear Antibodies in Patients with Psoriatic Arthritis Treated or Not with Biologics / F. Silvy, D. Bertin, N. Bardin [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – № 7. – P. e0134218.
70. Antinuclear antibody-positive cohort constitutes homogeneous entity in juvenile idiopathic arthritis / X. Ma, L. Xin, J. Sun, Z. Liu // *Mod Rheumatol.* – 2015. – Vol. 26. – № 1. – P. 75–79.
71. Association of Stress-Related Disorders with Subsequent Autoimmune Disease / H. Song, F. Fang, G. Tomasson [et al.] // *JAMA.* – 2018. – Vol. 319. – № 23. – P. 2388–2400.
72. Bagel, J. Enthesitis and Dactylitis in Psoriatic Disease: A Guide for Dermatologists / J. Bagel, S. Schwartzman // *Am J Clin Dermatol.* – 2018. – Vol. 19. – № 6. – P. 839–852.
73. Barton, A.C. Genetic epidemiology. Psoriatic arthritis / A.C. Barton // *Arthritis Res.* – 2002. – Vol. 4. – № 4. – P. 247–251.
74. Boehncke, W.H. Psoriasis / W.H. Boehncke, M.P. Schön // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – № 9997. – P. 983–994.
75. Brunner, E. Musculoskeletal ultrasound in children: Current state and future directions / E. Brunner, T. Ting, P. Vega-Fernandez // *Eur J Rheumatol.* – 2020. – Vol. 7. – Suppl. 1. – P. S28–S37.
76. Can magnetic resonance imaging of the hand and wrist differentiate between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in the early stages of the disease? / J. Narváez, J.A. Narváez, M. de Albert [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 42. – № 3. – P. 234–245.

77. Can ultrasound-detected subclinical synovitis be an indicator of flare recurrence in juvenile idiopathic arthritis remission patients on tapered TNFi? / J.C. Nieto-González, A. Rodríguez, M.L. Gámir-Gámir [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2019. – Vol. 37. – № 4. – P. 705–712.
78. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype / M. Haroon, R. Winchester, J.T. Giles [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 75. – № 1. – P. 155–162.
79. Chandran, V. The genetics of psoriasis and psoriatic arthritis / V. Chandran // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2013. – Vol. 44. – № 2. – P. 149–156.
80. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin / C. Johansen, P.A. Usher, R.B. Kjellerup [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2009. – Vol. 160. – № 2. – P. 319–324.
81. Childhood psoriasis -- an analysis of German health insurance data / D. Matusiewicz, A. Koerber, D. Schadendorf [et al.] // *Pediatr Dermatol.* – 2014. – Vol. 31. – № 1. – P. 8–13.
82. Clinical characteristics, disease activity and patient-reported outcomes in psoriatic arthritis patients with dactylitis or enthesitis: results from the Corrona psoriatic arthritis/Spondyloarthritis registry / P.J. Mease, C. Karki, J.B. Palmer [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2017. – Vol. 69. – № 11. – P. 1692–1699.
83. Coates, L.C. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: 2014 update for the GRAPPA / L.C. Coates, A. Kavanaugh, C.T. Ritchlin // *J Rheumatol.* – 2014. – Vol. 41. – № 11. – P. 2273–2276.
84. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis / A.V. Alekseyenko, G.I. Perez-Perez, A. De Souza [et al.] // *Microbiome.* – 2013. – Vol. 1. – № 1. – P. 31.
85. Comparison of Vancouver and International League of Associations for rheumatology classification criteria for juvenile psoriatic arthritis / M.L. Stoll, P. Lio, R.P. Sundel, P.A. Nigrovic // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 59. – № 1. – P. 51–58.

86. Conventional Radiography and Ultrasound Imaging of Rheumatic Diseases Affecting the Pediatric Population / G. Pracon, M.P. Aparisi Gomez, P. Simoni [et al.] // *Semin Musculoskelet Radiol.* – 2021. – Vol. 25. – № 1. – P. 68–81.
87. Cumulative Damage in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Multicenter Study From the Pediatric Rheumatology Arab Group / S.M. Al-Mayouf, S. Hashad, K. Khawaja [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2021. – Vol. 73. – № 4. – P. 586–592.
88. Current status of wrist imaging in juvenile idiopathic arthritis / D.F.M. Avenarius, C. Nusman, C. Malattia [et al.] // *Pediatr Radiol.* – 2018. – Vol. 48. – № 6. – P. 801–810.
89. Da Fonte Senra, L.M. IL-17E exhibits pro-inflammatory effects in psoriasis through induction of innate immune responses and neutrophil recruitment / L.M. Da Fonte Senra // *University of Geneva.* – 2018. – URL: <https://access.archive-ouverte.unige.ch/access/metadata/0551845d-e3be-427a-b6b9-432557c7150c/download> – Текст: электронный. (Дата обращения 03.08.2021)
90. Dayer, J.M. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor / J.M. Dayer, E. Choy // *Rheumatology.* – 2010. – Vol. 49. – № 1. – P. 15–24.
91. Does Concomitant Methotrexate with Adalimumab Influence Treatment Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis? Data from a Large Observational Study / F. Behrens, M. Koehm, U. Arndt [et al.] // *J Rheumatol.* – 2016. – Vol. 43. – № 3. – P. 632–639.
92. Edens, C. The Prevalence of Comorbidities in Children and Young Adults with Psoriasis and Psoriatic Arthritis / C. Edens, M. Antonelli // *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis.* – 2018. – Vol. 4. – P. 22–27.
93. Effect of tight control inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicenter, open-label, randomized controlled trial / L.C. Coates, A.R. Moverley, L. McParland [et al.] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – № 10012. – P. 2489–2498.
94. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial / K. Papp, D. Thaçi, D. Marcoux [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 390. – № 10089. – P. 40–49.

95. Efficacy and safety of certolizumab pegol and golimumab in the treatment of non-infectious uveitis / G.M. Tosi, J. Sota, A. Vitale [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2019. – Vol. 37. – № 4. – P. 680–683.
96. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study / G. Horneff, R. Burgos-Vargas, T. Constantin [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73. – № 6. – P. 114–1122.
97. Efficacy and safety of systemic treatments in psoriatic arthritis: a systematic review, meta-analysis and GRADE evaluation / C. Dressler, L. Eisert, P.A. Pham, A. Nast // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2019. – Vol. 33. – № 7. – P. 1249–1260.
98. Efficacy of new treatments for dactylitis of psoriatic arthritis: update of literature review / M. Sondag, F. Verhoeven, X. Guillot [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2019. – Vol. 38. – № 2. – P. 591–596.
99. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan / T. Imagawa, S. Takei, H. Umebayashi [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2012. – Vol. 31. – № 12. – P. 1713–1721.
100. Elmamoun, M. Role of Methotrexate in the Management of Psoriatic Arthritis / M. Elmamoun, V. Chandran // *Drugs.* – 2018. – Vol. 78. – № 6. – P. 611–619.
101. Enthesitis-related arthritis: current perspectives / R.R. Mistry, P. Patro, V. Agarwal, D.P. Misra // *Open Access Rheumatol.* – 2019. – Vol. 11. – P. 19–31.
102. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India / B. Kumar, R. Jain, K. Sandhu [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2004. – Vol. 43. – № 9. – P. 654–658.
103. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States / J.M. Gelfand, D.D. Gladman, P.J. Mease [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2005. – Vol. 53. – № 4. – P. 573.
104. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a Randomized, Controlled Phase III Trial / P.J. Mease, D.D. Gladman, D.H. Collier [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2019. – Vol. 71. – № 7. – P. 1112–1124.

105. Extent and Consequences of Antibody Formation Against Adalimumab in Patients With Psoriasis: One-Year Follow-up / S.P. Menting, P.P. van Lümig, A.C. de Vries [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2014. – Vol. 150. – № 2. – P. 130–136.
106. Familial aggregation of psoriatic arthritis / V. Chandran, C.T. Schentag, J.E. Brockbank [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – Vol. 68. – № 5. – P. 664–667.
107. Farber, E.M. The natural history of psoriasis in 5,600 patients / E.M. Farber, M.L. Nall // *Dermatologica.* – 1974. – Vol. 148. – № 1. – P. 1–18.
108. Fast spin echo-T2-weighted sequences with fat saturation in dactylitis of spondylarthritis: No evidence of enthesal involvement of the flexor digitorum tendons / I. Olivieri, C. Salvarani, F. Cantini [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – № 11. – P. 2964–2967.
109. Favier, L.A. Feasibility of a musculoskeletal ultrasound intervention to improve adherence in juvenile idiopathic arthritis: a proof-of concept trial / L.A. Favier, T.V. Ting, A.C. Modi // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2018. – Vol. 16. – № 1. – P. 75.
110. Flares of Disease in Children with Clinically Inactive Juvenile Idiopathic Arthritis Were Not Correlated with Ultrasound Findings / Y. Zhao, N.E. Rascoff, R.S. Iyer [et al.] // *J Rheumatol.* – 2018. – Vol. 45. – № 6. – P. 851–857.
111. Fluorescence optical imaging in pediatric patients with inflammatory and non-inflammatory joint diseases: a comparative study with ultrasonography / M.C. Beck, A.M. Glimm, S. Ohrndorf [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2017. – Vol. 19. – № 1. – P. 233.
112. Folkman, J. Angiogenesis / J. Folkman, Y. Shing // *J Biol Chem.* – 1992. – Vol. 267. – № 16. – P. 10931–10934.
113. Folkman, J. Angiogenesis and angiogenesis inhibition: an overview / J. Folkman // *EXS.* – 1997. – Vol. 79. – P. 1–8.
114. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis / A. Chandra, A. Ray, S. Senapati, R. Chatterjee // *Mol Immunol.* – 2015. – Vol. 64. – № 2. – P. 313–323.
115. Goffe, B. Etanercept: an overview / B. Goffe, J.C. Cather // *J Am Acad Dermatol.* – 2003. – Vol. 49. – № 2, Suppl. – P. S105–111.

116. Gottlieb, A.B. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists / A.B. Gottlieb, J.F. Merola // *J Am Acad Dermatol.* – 2021. – Vol. 84. – № 1. – P. 92–101.
117. Harden, J.L. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review / J.L. Harden, J.G. Krueger, A.M. Bowcock // *J Autoimmun.* – 2015. – Vol. 64. – P. 66–73.
118. Higher levels of autoantibodies targeting mutated citrullinated vimentin in patients with psoriatic arthritis than inpatients with psoriasis vulgaris / S. Dalmády, M. Kiss, L. Képiró [et al.] // *Clin Dev Immunol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 474028.
119. Hunter, H.J. Does psychosocial stress play a role in the exacerbation of psoriasis? / H.J. Hunter, C.E. Griffiths, C.E. Kleyn // *Br J Dermatol.* – 2013. – Vol. 169. – № 5. – P. 965–974.
120. IL-6 Gene Expression as a Marker of Pathological State in Psoriasis and Psoriatic Arthritis / V.V. Sobolev, E.V. Denisova, S.N. Chebysheva, N.A. Geppe, I.M. Korsunskaya // *Bull Exp Biol Med.* – 2022. – Vol. 173. – № 1. – P. 77–80.
121. Imaging assessment of children presenting with suspected or known juvenile idiopathic arthritis: ESSR-ESPR points to consider / R. Hemke, N. Herregods, J.L. Jaremko [et al.] // *Eur Radiol.* – Vol. 30. – № 10. – P. 5237–5249.
122. Imaging of the hip in juvenile idiopathic arthritis / S.C. Shelmerdine, P.L. Di Paolo, L. Tanturri de Horatio [et al.] // *Pediatr Radiol.* – 2018. – Vol. 48. – № 6. – P. 811–817.
123. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study / F.C. Wilson, M. Icen, C.S. Crowson [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 61. – № 2. – P. 233–239.
124. Inhibition of radiographic progression in psoriatic arthritis by adalimumab independent of the control of clinical disease activity / R. Landewé, C.T. Ritchlin, D. Aletaha [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2019. – Vol. 58. – № 6. – P. 1025–1033.
125. Intermittent etanercept therapy in pediatric patients with psoriasis / E.C. Siegfried, L.F. Eichenfield, A.S. Paller [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2010. – Vol. 63. – № 5. – P. 769–774.

126. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 / R. Petty, T.R. Southwood, P. Manners [et al.] // *J Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31. – № 2. – P. 390–392.
127. Jacobson, J.A. *Fundamentals of Musculoskeletal Ultrasound* / J.A. Jacobson. – 3rd Edition. – Elsevier. – 2017. – 472 p. – ISBN: 978-0323445252. – Текст: непосредственный.
128. Joint American Academy of Dermatology - National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients / A. Menter, K.M. Cordoro, D.M.R. Davis [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2020. – Vol. 82. – № 1. – P. 161–201.
129. Juvenile idiopathic arthritis — the role of imaging from a rheumatologist's perspective / C. Malattia, N. Tzaribachev, J.M. van den Berg, S. Magni-Manzoni // *Pediatr Radiol.* – 2018. – Vol. 48. – № 6. – P. 785–791.
130. Juvenile idiopathic arthritis: pathogenesis and clinical aspects / B.J. Prakken, A. Martini, C. Malattia. In: *EULAR Textbook on Paediatric Rheumatology*. A. Martini, E. Hachulla (eds.) – 2018. – P. 24. – ISBN: 978-0-7279-1883-3. – Текст: непосредственный.
131. Juvenile psoriasis in European and Asian children: similarities and differences / L.Y. Chiam, M.E. de Jager, Y.C. Giam [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2011. – Vol. 164. – № 5. – P. 1101–1103.
132. Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA): Juvenile arthritis with psoriasis? / Y. Butbul Aviel, P. Tyrrell, R. Schneider [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2013. – Vol. 11. – № 1. – P. 11.
133. Kehl, A.S. Review: Enthesitis: New Insights Into Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment / A.S. Kehl, M. Corr, M.H. Weisman // *Arthritis Rheum.* – 2016. – Vol. 68. – № 2. – P. 312–322.
134. Koch, A.E. Review: angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis / A.E. Koch // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 41. – № 6. – P. 951–962.

135. Kyriakou, A. Detailed analysis of specific nail psoriasis features and their correlations with clinical parameters: a cross-sectional study / A. Kyriakou, A. Patsatsi, D. Sotiriadis // *Dermatology*. – 2011. – Vol. 223. – № 3. – P. 222–229.
136. Li, W. Smoking and risk of incident psoriatic arthritis in US women / W. Li, J. Han, A.A. Qureshi // *Ann Rheum Dis*. – 2012. – Vol. 71. – № 6. – P. 808–809.
137. Long-Term Efficacy of Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Psoriasis Treated for up to 5 Years in the PHOENIX 1 Study / A.B. Kimball, K.A. Papp, Y. Wasfi [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2013. – Vol. 27. – № 12. – P. 1535–1545.
138. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis / A.S. Paller, E.C. Siegfried, D.M. Pariser [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2016. – Vol. 74. – № 2. – P. 280–287.e1–3.
139. Longterm Clinical Outcomes in 420 Patients with Psoriatic Arthritis Taking Anti-tumor Necrosis Factor Drugs in Real-world Settings / F. Iannone, S. Lopriore, R. Bucci [et al.] // *J Rheumatol*. – 2016. – Vol. 43. – № 5. – P. 911–917.
140. Mahil, S.K. Genetics of psoriasis / S.K. Mahil, F. Capon, J.N. Barker // *Dermatol Clin*. – 2015. – Vol. 33. – № 1. – P. 1–11.
141. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations / L. Gossec, L.C. Coates, M. de Wit [et al.] // *Nat Rev Rheumatol*. – 2016. – Vol. 12. – № 12. – P. 743–750.
142. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies / S.P. Raychaudhuri, R. Wilken, A.C. Sukhov [et al.] // *J Autoimmun*. – 2017. – Vol. 76. – P. 21–37.
143. Mcfadden, J. Cross-reactivity between streptococcal M surface antigen and human skin / J. McFadden, H. Valdimarsson, L. Fry // *Br J Dermatol*. – 1991. – Vol. 125. – № 5. – P. 443–447.
144. McInnes, I.B. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / I.B. McInnes, G. Schett // *Nat Rev Immunol*. – 2007. – Vol. 7. – № 6. – P. 429–442.
145. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis / J. Tuková, J. Chládek, D. Nemcová [et al.] // *Clin Exp Rheumatol*. – 2009. – Vol. 27. – № 6. – P. 1047–1053.

146. Methotrexate for psoriatic arthritis / T.D. Wilsdon, S.L. Whittle, T.R. Thynne, A.A. Mangoni // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 1. – № 1. – CD012722.
147. Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis: longterm daily clinical practice results from the Child-CAPTURE registry / M.J. van Geel, A.M. Oostveen, E.P. Hoppenreijns [et al.] // *J Dermatol Treat.* – 2015. – Vol. 26. – № 5. – P. 406–412.
148. MicroRNAs in Psoriasis / J.E. Hawkes, G.H. Nguyen, M. Fujita [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2017. – Vol. 136. – № 2. – P. 365–371.
149. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents – Comparison among therapeutic TNF- α antagonists / H. Mitoma, T. Horiuchi, H. Tsukamoto, N. Ueda // *Cytokine.* – 2018. – Vol. 110. – P. 56–63.
150. Moll, J.M. Psoriatic arthritis / J.M. Moll, V. Wright // *Semin Arthritis Rheum.* – 1973. – Vol. 3. – № 1. – P. 55–78.
151. Mourad, A. Treatment of Dactylitis and Enthesitis in Psoriatic Arthritis with Biologic Agents: A Systematic Review and Metaanalysis / A. Mourad, R. Gniadecki // *J Rheumatol.* – 2020. – Vol. 47. – № 1. – P. 59–65.
152. Neither Add-on nor Withdrawal of Methotrexate Impacts Efficacy of IL12/23 Inhibition in Active PsA: data from a Multicenter Investigatorinitiated Randomized Placebo-controlled Clinical Trial on Arthritis, Dactylitis, Enthesitis, Psoriasis, QoL and Function / M. Koehm, T. Rossmanith, A. Foldenauer [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2021. – Vol. 73. – Suppl. 9.
153. New Frontiers in Psoriatic Disease Research, Part I: Genetics, Environmental Triggers, Immunology, Pathophysiology, and Precision Medicine / D. Yan, J.E. Gudjonsson, S. Le [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2022. – Vol. 141. – № 9. – P. 2112–2122.
154. Ogdie, A. Treatment guidelines in psoriatic arthritis / A. Ogdie, L.C. Coates, D.D. Gladman // *Rheumatology (Oxford).* – 2020. – Vol. 59. – Suppl. 1. – P. i37–i46.
155. OMERACT ultrasound subtask force on pediatric Amendment of the OMERACT ultrasound definitions of joints' features in healthy children when using the DOPPLER technique / P. Collado, D. Windschall, J. Vojinovic [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2018. – Vol. 16. – № 1. – P. 23.

156. Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial / R.G. Langley, A.S. Paller, A.A. Hebert [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2011. – Vol. 64. – № 1. – P. 64–70.
157. Patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission with positive power Doppler signal in joint ultrasonography have an increased rate of clinical flare: a prospective study / V.B. Miotto E Silva, S.A.V. Mitraud, R.N.V. Furtado [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2017. – Vol. 15. – № 1. – P. 80.
158. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations / M.L. Stoll, D. Zurakowski, L.E. Nigrovic [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – № 11. – P. 3564–3572.
159. Pediatric musculoskeletal ultrasound: a pictorial essay / I. Barbuto, M. Di Serafino, N. Della Vecchia [et al.] // *J Ultrasound.* – 2019. – Vol. 22. – № 4. – P. 491–502.
160. Pediatric Rheumatology International Trials Organization a randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate / N. Ruperto, K.J. Murray, V. Gerloni [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – № 7. – P. 2191–2201.
161. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis / S. Ramiro, J.S. Smolen, R. Landewé [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 75. – № 3. – P. 490–498.
162. Philip, J.M. Prologue: 2010 Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) / J.M. Philip, D.G. Dafna // *J Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39. – № 2. – P. 391–393.
163. Power Color Doppler and Spectral Doppler Ultrasonography to Evaluate Response to Intra-articular Steroid Injection in Knee Joints in Juvenile Idiopathic Arthritis / T. Baikar, A. Chhabra, T.P. Yadav [et al.] // *Indian J Pediatr.* – 2017. – Vol. 84. – № 11. – P. 826–832.

164. Preliminary Definitions for the Sonographic Features of Synovitis in Children / J. Roth, V. Ravagnani, M. Backhaus [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2017. – Vol. 69. – № 8. – P. 1217–1223.
165. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies / F. Alinaghi, M. Calov, L.E. Kristensen [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2019. – Vol. 80. – № 1. – P. 251–265.e19.
166. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? / L.C. Coates, O. FitzGerald, P.S. Helliwell, C. Paul // *Semin Arthritis Rheum*. – 2016. – Vol. 46. – № 3. – P. 291–304.
167. Psoriasis: a T-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? / H. Valdimarsson, B.S. Baker, I. Jónsdóttir [et al.] // *Immunol Today*. – 1995. – Vol. 16. – № 3. – P. 145–149.
168. Psoriatic arthritis in childhood / J.R. Lambert, B.M. Ansell, E. Stephenson, V. Wright // *Clin Rheum Dis*. – 1976. – Vol. 2. – P. 339–352.
169. Psoriatic arthritis in children: characteristics of the clinical picture / S.N. Chebysheva, E.S. Zholobova, K. Aleksanyan, A.V. Meleshkina, N. Geppe // *Georgian Medical News*. – 2019. – № 289. – P. 73–77.
170. Psoriatic arthropathy / Y.A. Saley, A.D. Dyudyun, N.M. Polion, I.I. Noroha. – Dn. State Medical Academy, 2009. – Текст: непосредственный.
171. Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders / A. Garg, M.M. Chren, L.P. Sands [et al.] // *Arch Dermatol*. – 2001. – Vol. 137. – № 1. – P. 53–59.
172. Quesada-Masachs, E. Ultrasound in pediatric rheumatology: Highlighting the differences with adults / E. Quesada-Masachs, M. Lopez-Corbeto, E. Moreno-Ruzafa // *Eur J Rheumatol*. – 2022.
173. Rachakonda, T.D. Psoriasis prevalence among adults in the United States / T.D. Rachakonda, C.W. Schupp, A.W. Armstrong // *J Am Acad Dermatol*. – 2014. – Vol. 70. – № 3. – P. 512–516.

174. Rahman, P. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis / P. Rahman, J.T. Elder // *Ann Rheum Dis.* – 2005. – Vol. 64. – Suppl. 2. – P. ii37–ii39.
175. Reliability of ultrasonography to detect inflammatory lesions and structural damage in juvenile idiopathic arthritis / L. Ventura-Rios, E. Faugier, L. Barzola [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2018. – Vol. 16. – № 1. – P. 58.
176. Ritchlin, C.T. Psoriatic Arthritis / C.T. Ritchlin, R.A. Colbert, D.D. Gladman // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376. – № 10. – P. 957–970.
177. Rizvi, M.B. Heterogeneous Knee Effusions on Point-of-Care Ultrasound in a Toddler Diagnosed With Juvenile Idiopathic Arthritis / M.B. Rizvi, J.E. Rabiner // *Pediatr Emerg Care.* – 2018. – Vol. 34. – № 9. – P. 673–675.
178. Roth, J. Predictive Value of Musculoskeletal Ultrasound for Flares in Juvenile Idiopathic Arthritis / J. Roth // *J Rheumatol.* – 2019. – Vol. 46. – № 1. – P. 113.
179. Safety and efficacy of etanercept treatment in children and adolescents with plaque psoriasis: 96-week results of open-label extension study / A. Paller, D. Pariser, E. Siegfried, G. Kricorian // *J Am Acad Dermatol.* – 2010. – Vol. 3. – Suppl. 1. – AB11.
180. Safety of Adalimumab in Pediatric Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis, Enthesitis-Related Arthritis, Psoriasis, and Crohn's Disease / G. Horneff, M.M.B. Seyger, D. Arikan [et al.] // *J Pediatr.* – 2018. – Vol. 201. – P. 166–175.e3.
181. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years / D.J. Kingsbury, B. Bader-Meunier, G. Patel [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2014. – Vol. 33. – № 10. – P. 1433–1441.
182. Scarpa, R. Interplay between environmental factors, articular involvement, and HLA-B27 in patients with psoriatic arthritis / R. Scarpa, A. Del Puente, C. di Girolamo [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 1992. – Vol. 51. – № 1. – P. 78–79.
183. Sea buckthorn extract in the treatment of psoriasis / A.N. Boca, R.F. Ilies, J. Saccomanno [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2019. – Vol. 17. – № 2. – P. 1020–1023.
184. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial / C. Bodemer, A. Kaszuba, K. Kingo [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2021. – Vol. 35. – № 4. – P. 938–947.

185. Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial / H.I. Brunner, I. Foeldvari, E. Alexeeva [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2022. – Vol. 82. – № 1. – P. 154–160.
186. So, A. An overview of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis / A. So, R.D. Inman // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2018. – Vol. 32. – № 3. – P. 453–471.
187. Spârchez, M. What's new in musculoskeletal ultrasound in pediatric rheumatology? / M. Spârchez, D. Fodor // *Med Ultrason.* – 2018. – Vol. 20. – № 3. – P. 371–378.
188. Stern, R.S. Psoriasis / R.S. Stern // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – № 9074. – P. 349–353.
189. Stoll, M.L. Psoriatic arthritis in childhood: A commentary on the controversy / M.L. Stoll, E.D. Mellin // *Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 214. – P. 108396.
190. Stoll, M.L. Subpopulations within juvenile psoriatic arthritis: a review of the literature / M.L. Stoll, P.A. Nigrovic // *Clin Dev Immunol.* – 2006. – Vol. 13. – № 2–4. – P. 377–380.
191. Strunk, J. Anti-TNF-alpha antibody Infliximab and glucocorticoids reduce serum vascular endothelial growth factor levels in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study / J. Strunk, E. Bundke, U. Lange // *Rheumatol Int.* – 2006. – Vol. 26. – № 3. – P. 252–256.
192. Sudoł-Szopińska, I. Rheumatoid arthritis: what do MRI and ultrasound show / I. Sudoł-Szopińska, L. Jans, J. Teh // *J Ultrason.* – 2017. – Vol. 17. – № 68. – P. 5–16.
193. Superb Microvascular Imaging Compared With Power Doppler Ultrasound in Assessing Synovitis of the Knee in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Preliminary Study / D. Alis, B.C. Erol, S. Akbas [et al.] // *J Ultrasound Med.* – 2020. – Vol. 39. – № 1. – P. 99–106.
194. Systemic Treatment of Pediatric Psoriasis: A Review / M. Napolitano, M. Megna, A. Balato [et al.] // *Dermatol Ther (Heidelb).* – 2016. – Vol. 6. – № 2. – P. 125–142.

195. Targeting tumor necrosis factor alpha in psoriasis and psoriatic arthritis / F. Fantuzzi, M. Del Giglio, P. Gisondi, G. Girolomoni // *Expert Opin Ther Targets*. – 2008. – Vol. 12. – № 9. – P. 1085–1096.
196. The comparative immunogenicity of biologic therapy and its clinical relevance in psoriatic arthritis: a systematic review of the literature / A. Balsa, S. Lula, L. Marshall [et al.] // *Expert Opin Biol Ther*. – 2018. – Vol. 18. – № 5. – P. 575–584.
197. The development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis is preceded by a period of nonspecific musculoskeletal symptoms: a prospective cohort study / L. Eder, A. Polachek, C.F. Rosen [et al.] // *Arthritis Rheumatol*. – 2017. – Vol. 69. – № 3. – P. 622–629.
198. The epidemiology of childhood psoriasis: a scoping review / E. Burden-Teh, K.S. Thomas, S. Ratib [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2016. – Vol. 174. – № 6. – P. 1242–1257.
199. The musculoskeletal impairment negatively impacts the quality of life of children and adolescents with psoriasis / T.C. Meneghetti, T.M.H. Padilha, V.F. Azevedo [et al.] // *Adv Rheumatol*. – 2020. – Vol. 60. – № 1. – P. 33.
200. The new Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) registry: design, rationale, and characteristics of patients enrolled in the first 12 months / T. Beukelman, Y. Kimura, N.T. Ilowite [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J*. – 2017. – Vol. 15. – № 1. – P. 30.
201. The Role of Transcription Factor PPAR- γ in the Pathogenesis of Psoriasis, Skin Cells, and Immune Cells / V.V. Sobolev, E. Tchepourina, I.M. Korsunskaya, N.A. Geppe, S.N. Chebysheva, A.G. Soboleva, A. Mezentsev // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23. – № 17. – P. 9708.
202. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis / S. Coimbra, A. Figueiredo, E. Castro [et al.] // *Int J Dermatol*. – 2012. – Vol. 51. – № 4. – P. 389–395.
203. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis / P. Mease, S. Hall, O. FitzGerald [et al.] // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 377. – № 16. – P. 1537–1550.

204. Treatment of Nail Psoriasis: Best Practice Recommendations From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation / J.J. Crowley, J.M. Weinberg, J.J. Wu [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2015. – Vol. 151. – № 1. – P. 87–94.
205. Two-year Efficacy and Safety of Etanercept in Pediatric Patients with Extended Oligoarthritis, Enthesitis-related Arthritis, or Psoriatic Arthritis / T. Constantin, I. Foeldvari, J. Vojinovic [et al.] // *J Rheumatol.* – 2016. – Vol. 43. – № 4. – P. 816–824.
206. Ultrasonographic assessment of nail in psoriatic disease shows a link between onychopathy and distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy / S.Z. Aydin, C. Castillo-Gallego, Z.R. Ash [et al.] // *Dermatology.* – 2012. – Vol. 225. – № 3. – P. 231–235.
207. Ultrasound changes in synovial abnormalities induced by treatment in juvenile idiopathic arthritis / S. Lanni, E.H.P. van Dijkhuizen, F. Vanoni [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2018. – Vol. 36. – № 2. – P. 329–334.
208. Ultrasound detected changes in joint cartilage thickness in juvenile idiopathic arthritis / S. Mitra, P.P. Samui, M. Samanta [et al.] // *Int J Rheum Dis.* – 2019. – Vol. 22. – № 7. – P. 1263–1270.
209. Ultrasound versus magnetic resonance imaging of the temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review / B.L. Hechler, J.A. Phero, H. Van Mater, N.S. Matthews // *Int J Oral Maxillofac Surg.* – 2018. – Vol. 47. – № 1. – P. 83–89.
210. Upadacitinib as monotherapy and in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs for psoriatic arthritis / P. Nash, P. Richette, L. Gossec [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2022. – Vol. 61. – № 8. – P. 3257–3268.
211. Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry / G. Horneff, A. Klein, P.T. Oommen [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2016. – Vol. 34. – № 6. – P. 1113–1120.
212. Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in pediatric patients (≥ 6 to < 12 years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic, and biomarker results from the openlabel CADMUS Jr study / S. Philipp, A. Menter, A.F. Nikkels [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2020. – Vol. 183. – № 4. – P. 664–672.

213. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study / I. Landells, C. Marano, M.C. Hsu [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. – Vol. 73. – № 4. – P. 594–603.
214. Uveitis and Juvenile Psoriatic Arthritis or Psoriasis / S.S. Salek, A. Pradeep, C. Guly [et al.] // *Am J Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 185. – P. 68–74.
215. Veale, D.J. The pathogenesis of psoriatic arthritis / D.J. Veale, U. Fearon // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391. – № 10136. – P. 2273–2284.
216. Wain, D.L. Sensitivity, specificity and responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasound in rheumatoid arthritis diagnosis / D.L. Wain // *Bioscience Horizons: The International Journal of Student Research.* – 2014. – Vol. 7. – hzu005.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Осмотр суставов ребенка

- *Шейный отдел позвоночника.* Запрокидывание головы назад (разгибание в норме – 50–60°); вперед до грудины (сгибание в норме 45°); поворот головы вправо вправо и влево (ротация в норме 60–80°); наклоны головы к правому и левому плечу (боковое сгибание в норме 40°).
- *Поясничный и грудной отделы позвоночника.* Наклон вперед и достать пол руками (в норме расстояние от кончиков пальцев до пола не более 5 см). Усиление поясничного лордоза может свидетельствовать о поражении тазобедренных суставов.
- *Височно-нижнечелюстные суставы.* Открыть рот, выдвинуть вперед и назад нижнюю челюсть; произвести боковые движения нижней челюстью из стороны в сторону.
- *Плечевые суставы.* Поднять руки через стороны вверх; достать рукой правое и левое ухо через затылок; достать правую и левую лопатку кистью противоположной руки сзади; снять самостоятельно рубашку, майку, причесаться.
- *Локтевые суставы.* Положить кисть на плечи (в норме угол между плечом и предплечьем при этом не более 20°); разогнуть руку в локтевом суставе (в норме не менее 180°); произвести пронацию и супинацию предплечья (в норме 90°).
- *Лучезапястные суставы.* Произвести тыльное сгибание кисти (в норме 70°); произвести ладонное сгибание кисти (в норме 90°). Мелкие суставы кистей рук. Собрать пальцы в кулак (кулак должен быть полным).
- *Тазобедренные суставы.* Развести ноги в тазобедренных суставах в положении лежа на спине (в норме не менее 140°); привести согнутые в коленях ноги к груди (должен коснуться бедрами и коленями живота и груди). Проверяют наружную и внутреннюю ротацию бедра (в норме не менее 40-45°).
- *Коленные суставы.* Согнуть ноги в коленных суставах (должен достать пяткой до ягодицы); сесть на коленные суставы и опустить ягодицы на пятки;

разогнуть ноги в коленных суставах (угол 180°); присесть на корточки. Проверить симптом баллотации надколенника.

- *Голеностопные суставы и суставы стоп.* Произвести тыльное сгибание ступни (в норме угол 45°); произвести подошвенное сгибание (в норме угол 20°); произвести супинацию стопы (поворот внутрь, в норме 30°); произвести пронацию стопы (поворот наружу, в норме 20°); встать на цыпочки и пройтись (в норме ребенок выполняет задание без затруднений).

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Пробы для определения ригидности позвоночника

- *Проба Томайера* для оценки общей подвижности позвоночника. Определяется путем измерения в сантиметрах расстояния от III пальца вытянутых рук до пола при максимальном наклоне вперед. Это расстояние в норме равно «0» и увеличивается при ограничении сгибания позвоночника.
- *Проба Отта*. В грудном отделе позвоночника у вертикально стоящего ребенка отмечаются две точки – на уровне остистого отростка VII шейного позвонка и на 30 см ниже от него. После максимального наклона расстояние между точками измеряется повторно – в норме расстояние увеличивается на 4–5 см. При ригидности это расстояние остается неизменным или увеличивается незначительно (на 1–2 см).
- *Проба Шобера*. В поясничном отделе позвоночника отмечаются точки на уровне остистого отростка L5 и на 10 см выше – вторая точка. При наклоне это расстояние также должно увеличиться на 4–5 см. При ригидности это расстояние остается неизменным или увеличивается незначительно (на 1–2 см) [53].

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Методы, используемые для оценки функционального состояния суставов у детей

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ), предназначенная для измерения интенсивности боли. Она представляет собой непрерывную шкалу в виде горизонтальной или вертикальной линии длиной 10 см (100 мм) и расположенными на ней двумя крайними точками: «отсутствие боли» и «сильнейшая боль, которую можно только представить».

Методика визуально-аналоговой шкалы: пациенту предлагают разместить линию, перпендикулярно пересекающую визуально-аналоговую шкалу в той точке, которая соответствует его интенсивности боли. С помощью линейки измеряется расстояние (мм) между «отсутствие боли» и «сильнейшая боль, которую можно только представить», обеспечивая диапазон оценок от 0 до 100. Более высокий балл указывает на большую интенсивность боли (Рисунок В1, Рисунок В2).



Рисунок В1 – Визуально-аналоговая шкала для детей раннего возраста

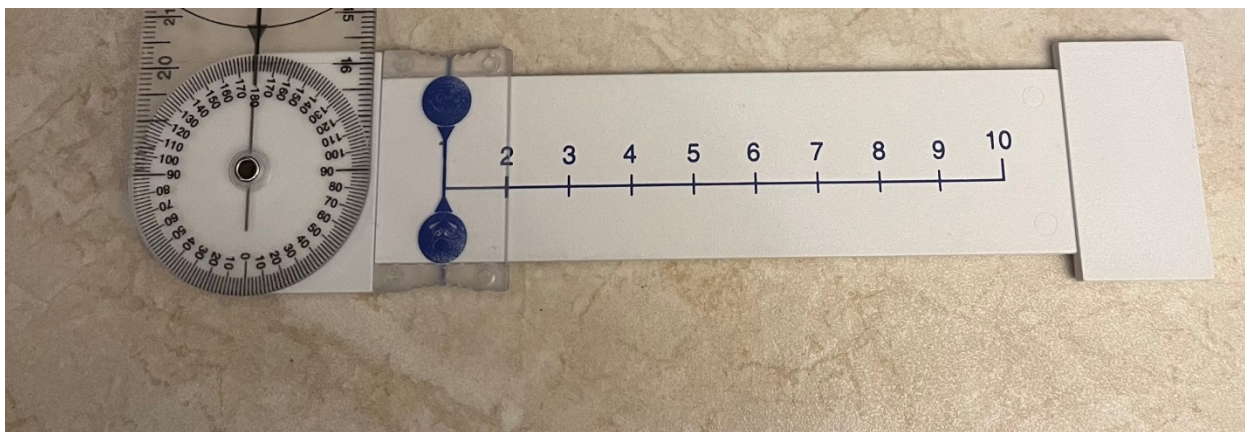


Рисунок В2 – Визуально-аналоговая шкала для детей старшего возраста

Оценка функциональной способности проводилась при помощи Опросника по оценке общего состояния здоровья для педиатрических пациентов – Childhood Health Assessment Questionnaire (СНАQ). Минимальное значение индекса функциональной недостаточности – «0», максимальное – «3».

Классификация СНАQ (согласно Dempster и соавт., 2001 г.):

- отсутствие функциональных нарушений (среднее значение СНАQ 0);
- минимальные функциональные нарушения (mild) (среднее значение СНАQ 0,13);
- умеренные функциональные нарушения (moderate) (среднее значение СНАQ 1,75),
- тяжелые функциональные нарушения (severe) (СНАQ >1,5).

Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов. Для оценки эффективности терапии использовались ACRpedi 50.

Основным критерием эффективности терапии считалось достижение ACRpedi 50, то есть улучшение по сравнению с исходным состоянием минимум на 50% не менее чем по 3 из 6 показателей с ухудшением более 30% не более 1 из 6 показателей.

При достижении ACRpedi 30 эффект оценивался как удовлетворительный, 38 ACRpedi 50 – хороший, ACRpedi 70 – отличный, ACRpedi 90 и ACRpedi 100 –

фармакологическая клинико-лабораторная ремиссия и/или статус неактивной болезни.

Критерии ремиссии заболевания:

- отсутствие суставов с активным артритом;
- отсутствие системных проявлений: лихорадки, сыпи, серозита, гепатоспленомегалии, генерализованной лимфаденопатии;
- нормальные показатели СОЭ, СРБ;
- отсутствие активного увеита;
- отсутствие активности болезни по ВАШ;
- наличие ремиссии псориаза.

Помимо основных критериев оценки активности заболевания по ACRpedi, использовались дополнительные критерии для оценки степени функциональных нарушений у пациентов и степени рентгенологической прогрессии на фоне терапии.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Памятка для родителей детей, больных псориазом

Вашему ребенку поставили диагноз псориаза. И, естественно, этот диагноз пугает и Вас и маленького пациента. Но важно знать, что при регулярном наблюдении дерматолога, педиатра и ревматолога, адекватной и своевременно назначенной терапии жизнь Вашего ребенка не будет ничем отличаться от жизни других детей. Назначение адекватной терапии позволит повысить качество жизни пациента, избежать инвалидизации, социализировать и интегрировать ребенка в общество.

Псориаз – это хроническое генетически детерминированное иммуноопосредованное воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожи и ногтей, распространенность которого варьирует от 8,5% взрослого до 2% детского населения во всем мире. Треть всех пациентов с псориазом заболевает в возрасте до 17 лет, поэтому это заболевание является одним из наиболее часто встречающихся дерматозов детского возраста. На заболеваемость влияет климат, этническая принадлежность, пребывание на солнце или комбинации этих факторов. Считается, что в экономически развитых странах псориаз встречается чаще, чем в тех странах, где отмечается низкий доход на душу населения. Известно, что псориаз встречается реже в тех странах, где придерживаются традиционного питания и не употребляют фаст-фуд.

Девочки страдают псориазом чаще, чем мальчики, что связывают с их эмоциональной неустойчивостью и более ранним половым созреванием.

Отмечаются 2 пика заболеваемости псориазом у детей: 1-й – в возрасте 6–7 лет, 2-й (наибольший) – в 14–17 лет. У детей до 16 лет, заболевших псориазом, в 50–70% случаев, после 16 лет – в 30% семейный анамнез отягощен по данному дерматозу. Причем у ребенка больше шансов заболеть псориазом, если им страдают родственники со стороны отца. Если один из родителей болен

псориазом, то риск развития псориаза у ребенка составляет 25% и если болеют оба родителя, то 60–70%.

Псориаз бляшечного типа или вульгарный псориаз — наиболее частая форма заболевания у детей. Характеризуется эритематозными папулами, покрытыми серебристыми чешуйками, которые сливаются в бляшки, с четко очерченными неправильной формы границами, наиболее часто локализующимися на коже волосистой части головы, вокруг и внутри пупочной ямки, на ягодицах, локтевых и коленных сгибах, у детей раннего возраста в области прилегания подгузника. При отсутствии лечения бляшки становятся толстыми и желто-белыми. Из особенностей детского псориаза следует отметить, что чаще бляшки располагаются в складках кожи (Рисунок Г1).



Рисунок Г1 – Вульгарный псориаз. А, Б – на коже туловища; В – на коже лица

Псориаз волосистой части головы отличается появлением бляшек с очень толстыми белыми чешуйками на волосистой коже головы, может привести к временной потере волос. У детей чаще псориаз дебютирует именно в этой области.

Псориатическая ониходистрофия (изменение структуры ногтевой пластины) встречается чаще у мальчиков. Ониходистрофия характеризуется возникновением бугристости и канавок на поверхности ногтевых пластин, изменением их цвета, с появлением желтых и буроватых пятен, онихолизом (отслоением более удаленной части пластины ногтя от подлежащего ложа) подногтевым гиперкератозом (аномальное утолщение верхнего слоя кожи) и продольными подногтевыми кровоизлияниями.

Каплевидный псориаз характеризуется возникновением мелких, диаметром менее 1 см, округлых или овальных папул лососевого цвета с шелушением на поверхности, локализующимися преимущественно на туловище. Чаще всего ассоциируется со стрептококковой инфекцией верхних дыхательных путей или перианальной области. Они могут не причинять беспокойство маленькому пациенту или сопровождаться минимальным зудом.

Пеленочный псориаз развивается у новорожденных, высыпания локализуются на коже промежностей, реже в подмышечных впадинах, затылке, в виде отечно-эритроматозных инфильтрированных бляшек, резко отграниченных от непораженной кожи.

В постановке диагноза псориаза важное значение имеют следующие признаки:

- Признак Аутспица – появление точечного кровотечения после соскабливания чешуйки.
- Призак «стеарина» – появление белого пятна после отторжения чешуйки из-за сухости и ломкости кожных покровов.
- Феномен Кебнера – появление псориазных бляшек в местах наибольшей травматизации кожи.

Псориатический артрит представляет собой хроническое воспалительное заболевание периферических суставов, суставов позвоночника и энтезисов (место

прикрепления сухожилий и связок или суставных капсул к кости), которое встречается у 10–25 % больных псориазом.

У больных с ювенильным псориазическим артритом отсутствует четкая хронологическая зависимость между поражением кожи и суставов. В детском возрасте в 50–70% случаев артрит предшествует появлению псориаза. В 30% случаев псориаз развивается раньше суставного синдрома. В большинстве случаев заболевание начинается с моно-, олигоартрита (поражение 1–4) суставов, чаще коленных, голеностопных, мелких суставов кистей. У 40–80% детей процесс постепенно распространяется на другие суставы, хотя и в этом случае он может носить асимметричный характер. Могут выявляться дактилиты (воспаление пальца, клинически проявляющееся болью, цианотическим окрашиванием пальцев, плотным отеком пальцев, болевым ограничением сгибания) и энтезиты (воспаление в месте прикрепления к кости сухожилия, связки или суставной капсулы) (Рисунок Г2, Рисунок Г3). Также для ювенильного псориазического артрита характерно поражение межфалангового сустава I пальца и проксимального межфалангового — V пальца кисти.



Рисунок Г2 – Дактилит 1 и 4 пальцев кисти, ониходистрофия



Рисунок ГЗ – «Сосиськообразная» деформация 2 пальца стопы у ребенка с ювенильным псориатическим артритом

Если у Вашего ребенка псориаз или псориатический артрит – это не приговор. Надо строго придерживаться назначений лечащего врача и следовать его предписаниям.

Для того, чтобы не пропустить дебют суставного синдрома, всем детям с псориазом необходимо даже при отсутствии клинической и лабораторной активности заболевания проводить 4 раза в год артросонографию коленных суставов и консультироваться у ревматолога для выявления первых признаков артрита.

УЗИ суставов – это неинвазивный метод исследования, который не имеет противопоказаний, не требует специальной подготовки ребенка, его можно проводить многократно, он является скрининговым методом для выявления первых признаков артрита.

Если у Вашего ребенка с псориазом имеются поражения ногтевых пластин (эквивалент энтезитов), дактилит, то ему необходимо 4 раза в год проводить артросонографию межфаланговых суставов кистей и стоп, и эти пациенты должны консультироваться ревматологом для ранней диагностики поражения суставов.

Нужно быть внимательным, если у Вашего ребенка имеется поражение волосистой части головы, отмечаются частые травмы кожных покровов или суставов (занятие контактными видами спорта, танцами, гимнастикой).









Если у Вашего ребенка средне-тяжелое, тяжелое и даже легкое течение псориаза, то ему необходимо провести молекулярно-генетическое исследование на экспрессию маркеров генов *IL-6*, *IL-17*, *TNF- α* , *TLR2*, *TLR9*, а получение высоких показателей экспрессии генов этих цитокинов может свидетельствовать о возможной трансформации в ювенильный псориатический артрит и требовать усиления терапии – при необходимости назначения метотрексата или генно-инженерных биологических препаратов. Целесообразность назначения вы будете обсуждать с лечащим врачом.



Рисунок Г4 – Пациентка, страдающая псориазом и псориатическим артритом с 4-летнего возраста, находится в течение 5,5 лет на терапии генно-инженерными биологическими препаратами, и ее жизнь ничем не отличается от жизни обычных подростков

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Алгоритм ранней диагностики ювенильного псориатического артрита и подход к терапии

			
Ребенок с псориазом любой степени тяжести даже с отсутствием клинической и лабораторной активности, а особенно пациентам с поражением волосистой части головы и феноменом Кебнера и детям с псориазом, имеющим продромальные симптомы юПсА: слабость, скованность, артралгии	Ребенок с псориазом с псориатической ониходистрофией и (или) симптомом наперстка, и (или) дактилитом, и (или) энтезитом	Ребенок с псориазом любой степени тяжести	Ребенок с ЮИА, имеющий родственников 1, 2 степени родства, страдающих псориазом. Суставной синдром представлен асимметричным олигоартритом и (или) имеются дактилиты, и (или) энтезиты, и (или) поражение межфалангового сустава I пальца и проксимального межфалангового сустава V пальца кисти
			
Артросонография коленных суставов 2 раза в год, осмотр ревматолога 2 раза в год на постоянной основе	Артросонография межфаланговых суставов кистей и стоп 2 раза в год, консультация ревматолога 2 раза в год на постоянной основе	Исследование на экспрессию генов <i>TNF-α, IL-6, IL-17, TLR2, TLR9</i> , осмотр ревматолога 2 раза в год	Осмотр дерматолога 2 раза в год на постоянной основе